

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0074-11**

**Štúdium molekulárnych mechanizmov biologických účinkov H<sub>2</sub>S**

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Karol Ondriaš, DrSc.**

Príjemca **Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV a Virologický ústav SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
2. Virologický ústav SAV
3. Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV
- 4.
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Miriam M. Cortese-Krott, Gunter G. C. Kuhnle, Alex Dyson, Bernadette O. Fernandez, Marian Grman, Jenna F. DuMond, Mark P. Barrow, George McLeod, Hidehiko Nakagawa, Karol Ondrias, Péter Nagy, S. Bruce King, Joseph E. Saavedra, Larry K. Keefer, Mervyn Singer, Malte Kelm, Anthony R. Butler, and Martin Feelisch. Key bioactive reaction products of the NO/H<sub>2</sub>S interaction are S/N-hybrid species, polysulfides, and nitroxyl. Proc Natl Acad Sci U S A. 112 (2015) E4651-4660. doi: 10.1073/pnas.1509277112. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26224837. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1509277112

2. Andrea Berenyiova, Marian Grman, Ana Mijuskovic, Andrej Stasko, Anton Misak, Peter Nagy, Elena Ondriasova, Sona Cacanyiova, Vlasta Brezova, Martin Feelisch, Karol Ondrias. The reaction products of sulfide and S-nitrosoglutathione are potent vasorelaxants. Nitric Oxide 46 (2015) 123–130; <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2014.12.008>

3. Lenka Tomasova, Michaela Pavlovicova, Lubica Malekova, Anton Misak, Frantisek Kristek, Marian Grman, Sona Cacanyiova, Milan Tomasek, Zuzana Tomaskova, Alexis Perry, Mark E. Wood, Lubica Lacinova, Karol Ondrias, Matthew Whiteman. Effects of AP39, a novel triphenylphosphonium derivatised anethole dithiolethione hydrogen sulfide donor, on rat haemodynamic parameters and chloride and calcium Cav3 and RYR2 channels. Nitric Oxide 46 (2015) 131–144; <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2014.12.012>

4. Anton Misak, Marian Grman, Lubica Malekova, Marta Novotova, Jana Markova, Olga Krizanova, Karol Ondrias, Zuzana Tomaskova. Mitochondrial chloride channels - electrophysiological characterization and pH induction of channel pore dilation. Eur Biophys J. 42 (2013) 709-720.

5. M. Drobná, A. Misak, T. Holland, F. Kristek, M. Grman, L. Tomasova, A. Berenyiova, S. Cacanyiova, K. Ondrias. Captopril partially decreases the effect of H<sub>2</sub>S on rat blood pressure and inhibits H<sub>2</sub>S-induced nitric oxide release from S-nitrosoglutathione. Physiol Res. 64 (2015) 479-486.

6. Marian Grman, Anton Misak, Claus Jacob, Zuzana Tomaskova, Anna Bertova, Torsten Burkholz, Peter Docolomansky, Ladislav Habala, Karol Ondrias. Low molecular thiols, pH and O<sub>2</sub> modulate H<sub>2</sub>S-induced S-nitrosoglutathione decomposition - •NO release. Gen. Physiol. Biophys. 32 (2013) 429–441. DOI: 10.4149/gpb\_2013026

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Výsledky základného výskumu by mohli byť podkladom pre aplikačný výskum zameraný na pozitívne účinky H<sub>2</sub>S a H<sub>2</sub>S donorov v mnohých patologických stavoch.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)**

Zistili sme že: 1. O<sub>2</sub>, pH a nízkomolekulové tioly modulujú uvoľnenie NO z S-nitrózothioliu (GSNO), ktorý bola indukovaný H<sub>2</sub>S. 2. Aplikácia H<sub>2</sub>S-donoru Na<sub>2</sub>S do pravej jugulárnej vény prechodne znížila tep srdca a zrýchlila frekvenciu dýchania. Na<sub>2</sub>S mal bifázický účinok, prechodne znížil a zvýšil krvný tlak (MAP). Tieto výsledky indikujú nezávislé mechanizmy, ktorými H<sub>2</sub>S ovplyvňuje MAP, tep srdca a frekvenciu dýchania. Účinky Na<sub>2</sub>S boli menej významné v prítomnosti kaptoprilu, čo môže indikovať, že renin-angiotenzín systém je čiastočne zahrnutý v účinku H<sub>2</sub>S. 3. H<sub>2</sub>S-donor AP39 prechodne znížil krvný tlak potkana, inhiboval RyR2 vápnikové kanály a moduloval aktivitu chloridových kanálov z vnútrobunkových membrán buniek srdca potkana. 4. produkty H<sub>2</sub>S-NO interakcie, SSNO–, relaxovali prekontrahovanú, izolovanú aortu z potkana. Účinnosť vazorelaxácie reakčných produktov na izolovanej aorte bol 7 krát rýchlejšia a účinnejšia v porovnaní s GSNO. Záverom, z uvedených výsledkov je zrejmé, že H<sub>2</sub>S a produkty H<sub>2</sub>S-NO interakcie majú významné biologické účinky, z ktorých mnohé sú pozitívne. Z toho vyplýva, že tieto látky by mali byť objektom aplikovaného výskumu, ktorý by mohol viesť k ich aplikácii v medicíne.

**Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku**  
(max. 20 riadkov)

We found that: 1. O<sub>2</sub>, pH and low molecular thiols modulated H<sub>2</sub>S-induced NO release from S-nitrosoglutathione (GSNO). 2. Bolus administration of H<sub>2</sub>S-donor Na<sub>2</sub>S into the right jugular vein transiently decreased heart and increased breathing rates. Na<sub>2</sub>S had a biphasic effect, transiently decreasing and increasing rat blood pressure (MAP). These results may indicate independent mechanisms by which H<sub>2</sub>S influences MAP and heart and breathing rates. The effect of Na<sub>2</sub>S in decreasing MAP was less pronounced in the presence of captopril, which may indicate that the renin-angiotensin system is partially involved in the Na<sub>2</sub>S effect. 3. H<sub>2</sub>S-donor AP39 transiently decreased rat blood pressure, inhibited RyR2 calcium channels and modulated activity of chloride channels in intracellular membranes of rat heart. 4. Products of H<sub>2</sub>S-NO interaction, SSNO–, relaxed precontracted isolated rings of rat aorta. The onset of vasorelaxation of the reaction products was 7 times faster and pronounced in aorta with comparison to GSNO. In conclusion, from the obtained result, it is evident that H<sub>2</sub>S and products of H<sub>2</sub>S-NO interaction had biological effects, that may be base for further application studies, leading to use these compounds in medicine.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

**Zodpovedný riešiteľ**

RNDr. Karol Ondriaš, DrSc.

V Bratislava 27.01.2016

**Štatutárny zástupca príjemcu**

prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

V Bratislave 27.01.2016

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu