



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0721-10

Remodelovanie myokardu - úloha vápnikovej signalizácie (REMOD)

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Alexandra Zahradníková, DrSc.**

Príjemca

Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. INSERM U-769, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, France
2. Wales Heart Research Institute, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, Wales
- 3.

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

1. žiadne výstupy
- 2.
- 3.

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

1. Tencerova B, Zahradnikova A, Gaburjakova J, Gaburjakova M (2012): Luminal Ca²⁺ controls activation of the cardiac ryanodine receptor by ATP. J Gen Physiol, 140: 93-108 (IF 4.570), citované 4x, k práci bol publikovaný pri jej vyjdení editoriál
2. Janicek R, Zahradnikova-Jr A, Polakova E, Pavelkova J, Zahradnik I, Zahradnikova A (2012): Calcium spike variability in cardiac myocytes results from activation of small cohorts of RYR2 channels. J Physiol, 590: 5091-5106 (IF 4.544)
3. Piquereau J, Caffin F, Novotova M, Lemaire C, Veksler V, Garnier A, Ventura-Clapier R, Joubert F (2013): Mitochondrial dynamics in the adult cardiomyocytes: which roles for a highly specialized cell? Front Physiol, 4: 102, citované 13x

4. Janicek R, Hotka M, Zahradnikova-Jr A, Zahradnikova A, Zahradnik I (2013): Quantitative analysis of calcium spikes in noisy fluorescent background. PLoS One, 8: e64394 (IF 3.534), citované 2x
5. Borko L, Bauerová-Hlinková V, Hostinová E, Gašperík J, Beck K, Lai FA, Zahradníková A, Ševčík J (2014). Structural insights into the human RyR2 N-terminal region involved in cardiac arrhythmias. Acta Cryst. D. 70: 2897-912 (IF 7.232)

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky štúdie umožňujú porozumieť vápnikovej signalizácii v srdcových myocytoch zdravého a experimentálne zaťaženého myokardu. Získané poznatky uľahčia identifikáciu patologických zmien v štruktúre a funkcii srdcových myocytov pri vrodených aj získaných poruchách funkcie RYR2 a s nimi súvisiacich arytmií, náhlej srdcovej smrti a zlyhávania srdca.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Projekt bol zameraný na štúdium vápnikovej signalizácie a relevantnej mikroarchitektúry myocytov počas adaptácie myokardu na fyziologickú a patofyziologickú záťaž.

- Podali sme experimentálny dôkaz, podporený teoretickou analýzou, že pri elektrickej stimulácii sa aktivuje len malá časť z celkového počtu RyR2 kanálov v myocyte. Tento výsledok otvoril nový pohľad na reguláciu intenzity a rýchlosti kontrakcie myocytu prostredníctvom regulácie podielu RyR2 zapojených do uvoľňovania vápnika.
- Experimentálne sme určili rozsah priamej regulácie aktivity RyR2 kanálov iónmi vápnika, horčíka a ATP z cytozolickej strany a iónmi vápnika z lumenálnej strany RyR2 v koncentračnom rozsahu pokrývajúcom fyziologické až patofyziologické podmienky.
- Určili sme polohu väzbového miesta pre fosfoproteín fosfatázu I, ktoré hrá významnú úlohu pri regulácii funkcie RyR2, v molekulovej štruktúre ryanodínového receptora.
- Objasnili sme vzťah štruktúry diadických spojení ku kvalite vápnikovej signalizácie. Ukázali sme že remodelovanie myokardu vystaveného patofyziologickej záťaži sa prejaví na remodelovaní siete vnútorného membránového systému myocytov a zhoršení kvality vápnikovej signalizácie.

Identifikovali a charakterizovali sme hlavné molekulové a bunkové faktory určujúce funkciu systému vápnikovej signalizácie srdcových myocytov v ranej fáze rozvoja zlyhania myokardu a preukázali ich spoluúčasť na remodelovaní myokardu.

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

The project focused on the study of calcium signalling and of the relevant microarchitecture of myocytes during myocardial adaptation to physiological and pathophysiological load.

- We have experimentally demonstrated and theoretically explained that upon electrical stimulation only a small fraction of RyR2 channels present in the myocyte undergoes activation. This result opened a new view on regulation of intensity and rate of contraction by regulation of the fraction of RyR2 channels involved in calcium release.
- We have experimentally determined the extent of direct regulation of RyR2 activity by calcium and magnesium ions and by ATP from the cytosolic side and by calcium ions from the luminal side of RyR2 in the concentration range encompassing physiological and pathophysiological conditions.
- We have identified the position of the binding site for phosphoprotein phosphatase I, important for regulation of RyR function, in the molecular structure of RyR2.

- We have elucidated the relationship between the structure of dyadic couplings and the quality of calcium signalling. We have shown that remodelling of myocardium exposed to pathophysiological load is reflected in remodelling of the network of inner membrane systems of the myocytes and in deterioration of calcium signalling.

We have identified the main molecular and cellular factors determining the function of the calcium signalling system of cardiac myocytes in early stages of heart failure development and we demonstrated their participation in myocardial remodelling.

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

Zodpovedný riešiteľ

Ing. Alexandra Zahradníková, DrSc.

V Bratislave 27. 11. 2014

Štatutárny zástupca príjemcu

doc. Ing. Oľga Križanová, DrSc.

V Bratislave 27. 11. 2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu