

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Ing. Alexandra Zahradníková, CSc.	Evidenčné číslo projektu: LPP-0099-06
Názov projektu: Zmeny cytozolickej a luminálnej vápnikovej koncentrácie pri zlyhaní srdca	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Davis Heart and Lung Research Institute, Ohio State University, Columbus, OH, USA

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	žiadne
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Belevych A, Kubalova Z, Terentyev D, Hamlin RL, Carnes CA, Györke S. Enhanced ryanodine receptor-mediated calcium leak determines reduced sarcoplasmic reticulum calcium content in chronic canine heart failure. <i>Biophys J.</i> 93(11): 4083-4092, 2007.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Zistili sme že pri zlyhaní srdca nedochádza k výraznej zmene vtoku vápnika do SR ani k zmene kinetiky načerpávania vápnika do SR. Na druhej strane naše experimenty jasne ukázali, že hlavným determinantom zníženej voľnej koncentrácie vápnika pri zlyhaní srdca je takmer dvojnásobne zvýšený výtok vápnika zo SR, takže bazálna voľná koncentrácia vápnika v SR je signifikantne znížená. Pomocou modelu akčného potenciálu srdcových myocytov (WinAP) sa nám podarilo ukázať, že viaceré zmeny vlastností RyR – zvýšenie Ca^{2+} -nezávislého výtoku Ca^{2+} , ako aj zvýšenie citlivosti k cytozolickému alebo lumenálnemu vápniku – môžu viesť k výrazným zmenám diastolickej koncentrácie Ca^{2+} v sarkoplazmatickom retikule. Tieto výsledky sú v súlade s experimentálnymi pozorovaniami. Zmeny vo výtoku vápnika cez RyRs však nedokážu úplne vysvetliť zníženie koncentrácie vápnika vo vnútri SR pri zlyhaní srdca, poukazujúc na to, že zlyhávajúce bunky pravdepodobne nadobudli iný/ďalší transportný mechanizmus vápnika zo SR, ktorý sa v kontrolných bunkách nevyskytuje. Jeden z predpokladaných mechanizmov môže byť uvoľňovanie vápnika sprostredkované IP3.

Výtok vápnika z cytoplazmy do externého prostredia cez Na/Ca výmenník bol pri zlyhaní srdca tiež zvýšený. Pomocou modelu WinAP sme ukázali, že zvýšenie expresie NCX nie je schopné vyvolať také výrazné zníženie obsahu Ca v sarkoplazmatickom retikule, aké bolo pozorované experimentálne. Zníženie expresie NCX je však schopné vyvolať výrazné zvýšenie Ca^{2+} v cytozolických kompartmentoch, ktorým je NCX vystavený, a teda aj urýchlenie extrúzie Ca^{2+} . Pozorované zvýšenie extrúzie Ca^{2+} prostredníctvom NCX by teda v princípe mohlo byť spôsobené aj znížením expresie NCX a následným zvýšením Ca^{2+} v cytozolických kompartmentoch s obmedzenou difúziou.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

We have found that the amount of calcium influx into the SR nor its kinetics are changed in heart failure. The increase of SR calcium efflux to almost twice of control is the main determinant of the markedly decreased luminal Ca^{2+} concentration. Using the WinAP model of the action potential, we have shown that several changes in the properties of RyR, such as increase of Ca^{2+} leak, or increase in the sensitivity to cytosolic or luminal Ca^{2+} may lead to marked decrease of luminal Ca^{2+} , in agreement with experimental results. However, the changes of RyR properties cannot fully explain the increased Ca^{2+} efflux from the SR, suggesting that an additional mechanism that is not operating in control cells is present in failing cells. IP3 induced calcium release is a candidate pathway for this efflux.

Additionally, we have observed increased Ca^{2+} efflux from the cytosol via the NCX pathway. Using the WinAP model we have shown that increased NCX expression should not significantly contribute to the decreased luminal Ca^{2+} . However, if NCX expression were decreased, the resulting increase in Ca^{2+} concentration in the diffusionally restricted subsarcolemmal and junctional compartments could lead to increased Ca extrusion rate.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

30.1.2009

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: