**Identifikácia a štúdium domén ľudského ryanodínového receptora 2**

**zodpovedných za ochorenia srdca**

Vladena Bauerová1\*, Lubomír Borko1, Mário Benko1, Jacob Bauer1, Alexandra Zahradníková1,2, Jozef Ševčík1 a Eva Kutejová1

1 Oddelenie biochémie a štruktúrnej biológie, Ústav molekulárnej biológie SAV, Dúbravská cesta 21, 84551 Bratislava;

## *2Oddelenie pre výskum svalových buniek,*Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, *Dúbravská cesta 9, Bratislava, 840 05*

*\*vladena.bauerova@savba.sk*

Ryanodínové receptory sú doteraz najväčšie známe iónové kanály [1]. Nachádzajú sa v membráne sarkoplazmatického retikula a sprostredkovávajú prenos vápnikových katiónov do cytoplazmy, čím spúšťajú kaskádu reakcií podmieňujúcich kontrakciu svalu [2]. U cicavcov boli identifikované tri izoformy tohto iónového kanála, ktoré sa prednostne exprimujú v kostrovom svalstve (RyR1), v myokarde (RyR2) a rôznych orgánoch (RyR3). Dysfunkcia RyR kanála spôsobuje závažné svalové ochorenia – myopatie (dysfunkcia RyR1) [3], tachyakrdie a arytmie (dysfunkcia RyR2) [4].

V našom laboratóriu sa zaoberáme predovšetkým štruktúrnymi štúdiami izoformy RyR2 z človeka a využívame prepojenie „*in silico*“ prístupu s laboratórnymi experimentmi. Pomocou bioinformatických analýz sme v géne RyR2 identifikovali prítomnosť 14 domén [5,6], ktoré sme následne exprimovali a purifikovali v bakteriálnom systéme *E.coli*. Najdlhší fragment, zahŕňajúci prvé tri N-terminálne domény, sme úspešne kryštalizovali [7] a určili jeho terciárnu štruktúru pomocou RTG- a SAXS štruktúrnej analýzy [8]. „*In silico*“ analýza vybraných aminokyselín, mutácie ktorých podmieňujú závažné srdcové ochorenia nám pomáha porozumieť ich úlohe v štruktúre a funkcii RyR2 kanála.

***Poďakovanie:*** *Táto práca bola finančne podporená projetkmi VEGA č. 2/0140/16 a APVV­0628-10.*

**Referencie**

 *[1] Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T, et al., 1989. Nature 339, p. 439-445.*

*[2] Meissner G, 2004. Cell Calcium 35, p. 621-628.*

*[3]* [Shaaban S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shaaban%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937), [Ramos-Platt L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramos-Platt%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937), [Gilles FH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gilles%20FH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937), [Chan WM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chan%20WM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937), [Andrews C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andrews%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937), [De Girolami U](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Girolami%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937), [Demer J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Demer%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937), [Engle EC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Engle%20EC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24091937). [JAMA Ophthalmol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091937) 2013 Dec;131(12):1532-40.

*[4] Medeiros-Domingo A., Bhuiyan Z.A., Tester D.J., Hofman N., Bikker H., van Tintelen J.P., Mannens MM, Wilde AA, Ackerman MJ. Journal of American College of Cardiology, vol: 54(22). 2009. p.2065-2074.*

*[5] Bauerová-Hlinková V., Hostinová E., Gašperík J., Beck K., Borko Ľ., Lai F.A., Zahradníková A., Ševčík J. Protein Expr. Purif. 71, 2010 p.33–41.*

*[6] V. Bauerová-Hlinková, J. Bauer, E. Hostinová, et al. 2011. In: Bioinformatics – Trends and Methodologies. Edited by M.A. Mahdavi. Printed in Croatia. Intech, Rijeka, Croatia, p. 325-352*

*[7] Borko Ľ., Košťan J., Zahradníková A., Pevala V., Gašperík J., Hostinová E., Urbániková Ľ, Djinovic-Carugo K., Bauerová-Hlinková V., Ševčík J. Protein & Peptide Letters 20 (11). 2013. p. 1211-6.*

 *[8] Borko Ľ., Bauerová-Hlinková V., Hostinová E., Gašperík J., Beck K., Lai F.A., Zahradníková A., Ševčík J. 2014. Acta Cryst. D70, p.2897-2921.*