

# A posztinfarktusos remodeláció celluláris és molekuláris aspektusai

Balogh Ágnes<sup>1</sup>,  
Édes István<sup>1</sup>,  
Papp Zoltán<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem,  
Klinikai Központ, Kardiológiai és  
Szívsebészeti Klinika, Debrecen  
<sup>2</sup>Debreceni Egyetem,  
Általános Orvostudományi Kar,  
Klinikai Fiziológiai Tanszék,  
Debrecen

Levelezési cím:  
Dr. Balogh Ágnes  
4032 Debrecen  
Móricz Zsigmond krt. 22.  
E-mail:  
agnesbalogh@med.unideb.hu

## **Kulcsszavak:**

posztinfarktusos remodeláció,  
szívizomsejt, kontraktilitás,  
kalcium-homeosztázis,  
extracelluláris mátrix

## **Keywords:**

postinfarction remodeling,  
cardiomyocyte, contractility,  
calcium homeostasis,  
extracellular matrix

*A miokardiális infarktus és az infarktust követő szívizom-átépülés következtében kialakuló szívelégtelenség egy népegészségügyi szempontból kiemelkedő jelentőségű probléma napjainkban. A posztinfarktusos remodeláció számos lépésből álló folyamat, a háttérben zajló molekuláris mechanizmusok feltérképezése hozzájárulhat a patofiziológia jobb megértéséhez, ezáltal esetlegesen új terápiás célpontok találásához.*

*A szívizom infarktust követő átépülése a szívizomszövet összes alkotóelemét érinti. Az összefoglaló közleményben a teljesség igénye nélkül áttekintjük a legfontosabb molekuláris és celluláris változásokat, amelyek a kontraktilis funkciót biztosító szívizomsejtek kalcium-homeosztázisát és kontraktilis rendszerét, valamint a szívizom integritását fenntartó extracelluláris mátrixot érintik. A posztinfarktusos remodeláció háttérében ezen struktúrákat felépítő molekulák expressziós és poszttranszlációs módosulásai, illetve a szívizomsejtek regeneratív kapacitásának hiányában létrejövő hegesedés állnak, melyek megváltozott miokardiális struktúrához és funkcióhoz vezetnek. Ezek közül kiemelve tárgyaljuk a miofilamentumok oxidatív változásait, amely saját kutatásaink tárgyát is képezi.*

*A szívinfarktust követő miokardiális remodeláció egy igen komplex folyamat, amely számos támadásponton változtatja meg a szívizomszövetet felépítő molekulák és sejtek működését, elvezetve a szisztolés, illetve diasztolés balkamradiszfunkció kialakulásához.*

## **Cellular and molecular aspects of the postinfarction remodeling**

*The epidemiological burden of myocardial infarction and the postinfarction remodeling-related heart failure is growing nowadays. The myocardial remodeling is a complex process, exploration of the underlying molecular mechanisms may contribute to the better understanding of its pathophysiology thereby to the innovation of new therapeutical targets.*

*Each of the myocardial components are involved in the postinfarction remodeling. This review is an overview of the most important molecular and cellular modifications related but not limited to the calcium homeostasis and the contractile system of the cardiomyocytes, moreover the extracellular matrix which maintains the integrity of the myocardium. Expression and posttranslational modifications of these structures and scar formation due to the lack of the regenerative capacity of the myocytes are key elements of the postinfarction remodeling which leads to the alterations of the myocardial structure and function. This review discusses our main research field, the myofilament oxidative modulations in details. The myocardial remodeling following myocardial infarction is a complex process targeting numerous myocardial constituents leading to modulation of the cellular and molecular functions thereby contributes to the development of the postinfarction left ventricular systolic and diastolic dysfunction.*

## Miokardiális infarktus és a posztinfarktusos remodeláció

Az iszkémiás szívbetegség világszerte a vezető halálokok közé tartozik, az összhalálozás mintegy 12,8%-áért felelős. Az akut miokardiális infarktus incidenciájára vonatkozó hazai adatok jelenleg még hiányosak, de különböző adatbázisok alapján becslve Magyarországon évente 20 000 új infarktusos betegre számíthatunk (1). Az utóbbi években számos nemzetközi tanulmány az akut szívinfarktus mind korai, mind késői halálozásának csökkenését mutatta, amely a primer koronáriaintervenció, a modern antitrombotikus kezelés és a szekunder prevenció elterjedésével magyarázható (2).

Ennek köszönhetően egyre több beteg éli túl az akut eseményt, ezeknél a pácienseknél azonban a posztinfarktusos szívizom-átépülés folyamatával kell számolnunk. A szívizom infarktust követő remodelációja molekuláris, celluláris és extracelluláris folyamatok sorozataként jön létre, klinikailag balkamra-hipertrofiában, a szívüregek kitágulásában és romló szisztolés

**1. ábra. A szívinfarktust követő szívizom-átépülés szintjei. A remodeláció a sejteket felépítő molekulák különböző típusú módosulásain keresztül sejthalálhoz, illetve a túlélő sejtek működésének megváltozásához vezet (I.). Mindez a szívinfarktust követően a bal kamra (BK) struktúrájában számos változást eredményez (II.), a bal kamra diszfunkcióján keresztül iszkémiás cardiomyopathia, szívelégtelenség képében manifesztálódik, akár a beteg halálához is vezethet (III.)**



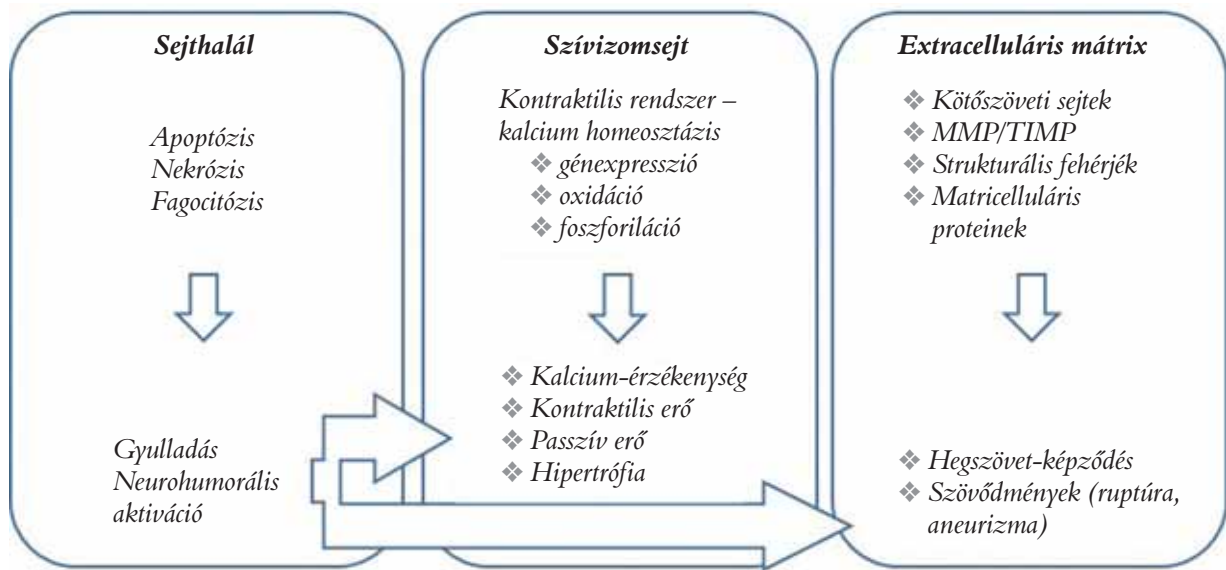
funkcióban nyilvánul meg, végül szívelégtelenség kialakulásához vezethet (1. ábra).

A remodeláció két szakaszra bontható.

❖ A korai 3-5 napon belüli remodeláció döntően az infarktusos területet és a periinfarktusos zónát érinti. A miociták fokozott feszülése, a kollagénlebomlás, a sejt-sejt kapcsolatok elvesztése következtében az infarktus expanziója következik be, ami szövődményként szabad fali vagy septumruptúrához vezethet. Az akut szívizomvesztés a neurohumorális rendszerek (szimpatikus idegrendszer, renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer [RAAS]) aktivációját indukálja, ezen túl a szívizomban a sejtpusztulás intenzív gyulladásos reakciót indít el, amely az adott területen granulocita-infiltrációval és proteolitikus enzimek, valamint szabad gyökök felszabadulásával jár együtt (3).

❖ A késői remodeláció az épen maradt szívizomterületeket is involválja és a bal kamra geometriájának megváltozását idézi elő. Kialakul a közvetlenül nem érintett területek kompenzatorikus hipertrofiája, mivel kisebb volumenű szívizomnak kell fenntartania ugyanazt a perctérfogatot, az infarktus által nem érintett szívizomterületekre fokozott terhelés nehezedik. A szívizomsejtek terminálisan differenciált sejtek, osztódási képességeiket elvesztették, ezért a terhelésre fokozott fehérjeszintézissel, méretük növekedésével, hipertrofiával reagálnak. A hipertrofiás stimulusok között tartjuk számon a fent említett neurohormonokat, amelyek a protein-kináz-C (PKC) és a mitogén aktivált protein kináz (MAP-kináz) útvonal aktiválásán keresztül vezetnek hipertrofiához. Lokális növekedési faktorok a Ras/Raf útvonalat aktiválják, míg maga a falfeszülés kalcium-asszociált útvonalakon keresztül fejti ki hatását. Ezen útvonalak aktiválódása kapcsán génexpressziós változások következnek be, elsőként úgynevezett korai válasz gének (pl. c-fos, c-jun, c-myc stb.) indukciója következik be. Ezt követi a főtális gének reexpressziója, amely során a globális celluláris hiperpláziával és hipertrofiával jellemezhető főtális periódus programjai aktiválódnak ismét. Ez a folyamat magában foglalja kontraktilis fehérjék [pl.  $\beta$ -miozin nehéz lánc (MHC),  $\beta$ -tropomiozin, főtális troponin-T] és egyéb fehérjék (pl. ANF,  $\beta$ 2-Na/K-ATPáz) képződését a posztinfarktusos szakaszban (4). Végül bekövetkezik a szívüregek kitágulása, a szívelégtelenség képével és annak minden klinikai tünetével (5).

Ezen változások globálisan a szív egészét érintve határozzák meg az infarktus kimenetelét, illetve a posztinfarktusos szívizom-átépülés folyamatát. A myocardium limitált endogén regeneratív kapacitása miatt az elhalt területen heg képződik, illetve a myocardiumot felépítő túlélő sejtekben, főként a szívizomsejtekben olyan alapvető módosulások jönnek létre, amelyek ere-



2. ábra. A posztinfarktusos remodelláció celluláris és molekuláris eseményei. A szívizomsejtek infarktus során apoptózis, nekrózis, fagocitózis útján bekövetkező pusztulása következtében inflammatorikus és neurohumorális reakciókon keresztül megváltozik a szívizomsejtek és az extracelluláris mátrix építőelemeinek struktúrája és funkciója. Így a szívizomsejtek kontraktilis rendszerének, a kalcium-homeosztázis elemeinek expressziós és posztranzlációs módosulásainak következtében megváltozik a cardiomyocyták kalciumérzékenysége, a kontraktilis erő, illetve a szívizomsejtek rugalmassága, valamint kompenzatorikus hipertrófia alakul ki. Az extracelluláris mátrix részvételének köszönhetően az elhalt területen heg képződik, amely a gyógyulás alapvető eleme, azonban a mátrix nem megfelelő átépülése szövődmények kialakulásához is vezethet.

dőjeként ezen szívizomsejtek működése adaptív módon megváltozik (6). Molekuláris és celluláris szinten ezen változások egyaránt érintik a kalcium-homeosztázis elemeit (7) és a kontraktilis rendszer működését (8), illetve a szívizomsejtek mellett az extracelluláris mátrix (ECM) elemei is fontos szerepet játszanak a folyamatban (2. ábra). Az alábbiakban ezeket tárgyaljuk részleteiben, a teljesség igénye nélkül.

## A kontraktilis rendszer posztinfarktusos remodellációja

A szívinfarktust követő miofilamentáris változásokról számos tanulmány látott napvilágot az utóbbi években. A kontraktilis rendszer működését jellemző paraméterek közül a rendszer kalciumérzékenysége került leginkább a figyelem középpontjába, hiszen több vizsgálat is alátámasztotta, hogy annak változása fontos szerepet játszik a szisztolés diszfunkció és a posztinfarktusos szívelégtelenség kialakulásában. A szakirodalomban különböző eredményeket találhatunk a kalciumérzékenység változásának irányáról és mértékéről az infarktust követő szívizom-átépülés során, de jelenleg még nem született egységes álláspont a fenti kérdésben (4, 8–11). A kalciumérzékenység változásának hátterében a miofilamentumokat felépítő fehérjék posztranzlációs módosulásai állnak (8, 12, 13). A tartós neurohumorális

aktiváció hatására megváltozik a fehérjék foszforilációja (14). A  $\beta$ -adrenerg downreguláció a proteinkináz-A (PKA) által mediált csökkent miofilamentáris fehérje foszforilációban nyilvánul meg (11, 15–18), ezen felül a fokozott RAAS-aktivációhoz köthető megnövekedett PKC-függő foszforiláció szerepe szintén megerősítést nyert (19).

A foszforilációs hatásokon kívül az oxidatív eredetű posztranzlációs fehérjemódosulásoknak is kiemelkedő jelentősége van a kontraktilis rendszer működésének szabályozásában (20–23). A kontraktilis rendszert felépítő számos fehérje (pl. aktin, tropomiozin) különböző típusú oxidatív módosulásait [pl. szulfhidril (SH) oxidáció, karboniláció] kimutatták már infarktust követően (12, 24), amelyek ha csak részben is, de felelősek lehetnek a posztinfarktusos miokardiális funkcióromlásért, ugyanis a kontraktilis fehérjék érintettsége strukturális és funkcionális változásokon keresztül szisztolés vagy diasztolés diszfunkcióhoz vezethet. Az oxidatív fehérjemódosulások többnyire funkcióvesztés vagy funkciónyerés, illetve célzott fehérjedegradáción, valamint a károsodott fehérjék akkumulációján keresztül eredményezik a sejtfunkciók hanyatlását (25). Ezek a változások a szívizomsejtek kontraktilis fehérjerendszerét érintve okoznak szisztolés és diasztolés diszfunkciót oxidatív stresszállapotokban. A háttérben álló mechanizmusok között tartjuk számon, hogy változás

következhet be a miozin ATP-áz aktivitásában, a kontraktilis erőgenerálásban, a relaxáció folyamatában, protein-aggregátumok jöhetnek létre, végső soron az oxidáció a szarkomer struktúra megbomlásához, fehérjedegradációhoz, kontraktilis diszfunkcióhoz vezet (26). A fehérjeoxidáció során különböző típusú módosulások jöhetnek létre, mint a tirozin-nitráció, SH-oxidáció, glutationiláció vagy a karboniláció (27). A súlyos oxidatív stressz okozta fehérjekárosodás egyik igen gyakran használt biomarkere a fehérje-karboniláció (28). A karboniláció egy olyan irreverzibilis oxidatív módosulás, amely abban az esetben jön létre, ha reaktív aldehid vagy ketoncsoportok kötődnek a fehérjéket felépítő aminosavakhoz (29). A fehérjék karbonilációja egyrészt módosíthatja az érintett fehérje funkcióját, fehérjedegradációt indukálhat, valamint szignalizációs folyamatokat is befolyásolhat (30). Ez utóbbi során antioxidáns (pl. glutation-S-tranzsferáz), valamint proinflammatorikus gének (pl. tumor nekrozis faktor  $\alpha$ ) fokozott expressziójáról számoltak be (31). A fehérje-karboniláció jelentőségét számos tanulmány alátámasztja: szívinfarktuson átesett betegek szérumfehérjéiben jelentősen emelkedett karbonilációt mutattak ki, illetve pozitív korreláció volt megfigyelhető a karbonilcsoport-tartalom és a nekroenzim-kiáramlás, azaz a sejt-károsodás mértéke között (32). Több munkacsoport is beszámolt az aktin és a tropomiozin iszkémia/reperfúzió indukálta karbonilációjáról, amely összefüggést mutatott a balkamra-diszfunkció mértékével különböző modellekben (12, 24, 33). Ezen két fehérje fokozott karbonilációját mutatták ki szívelégtelen betegek bal kamrai biopsziás mintáiban is (34). Ezen felül a miofibrilláris aktin karbonilációjáról számoltak be experimentális iszkémia/reperfúzió kapcsán (24). Ugyanezen munkacsoport a vékony filamentum felépítésében résztvevő tropomiozin karbonilációját detektálta sertés és kutya szívizommintákban koronária-mikroembolizációt követően, és pozitív korrelációt rögzítettek az oxidáció mértéke és a megfigyelt kontraktilis diszfunkció között (12). Egy posztinfarktusos egérmodellben további kontraktilis fehérjék, a miozinkötő C-fehérje és az MHC karbonilációjára derült fény (35), valamint miokardiális infarktuson vagy koronária bypassműtéten átesett betegek szérumából is fokozottan karbonilált fehérjéket sikerült kimutatni (32, 36), ahogy szívelégtelen betegek biopsziás mintáiban a tropomiozin karbonilációját összefüggésbe hozták a kontraktilis funkció romlásával (34). Saját kísérletes eredményeink szintén a karboniláció jelentős szerepét erősítik meg. Egyrészt humán permeabilizált szívizomsejteken kimutattuk, hogy a kontraktilis proteinek karbonilációja a szívizomsejtek vizualizálható strukturális károsodása nélkül jelentősen befolyásolja azok kontraktilis rendszerének működését, illetve annak szabályozását (37). Kísérleteink során a fehérje-

karboniláció csökkentette az izometriás aktív erőt és a kontraktilis rendszer kalciumérzékenységet. Ezen változások következtében csökken a miokardiális kontrakciók ereje és mindez szisztolés diszfunkcióhoz vezethet. Ezen felül a miofilamentumok karbonilációja növelte a kalcium-független passzív erőt, amely egy lehetséges molekuláris magyarázatként szolgálhat a szívizomsejtek diasztolés diszfunkcióhoz társuló fokozott rigiditásáért (38). Egy másik tanulmányban kimutattuk, hogy az experimentális szívinfarktus kapcsán létrejövő fehérje-karboniláció a kontraktilis rendszer kalciumérzékenységének csökkenéséhez vezet az infarktusos területről származó szívizomsejtekben, sőt ez az irreverzibilis fehérjemódosulás egyéb mechanizmusok, mint például a foszforiláció ellenkező irányú hatásait is képes felülmúlni (39). Az infarktusos területen túlélő szívizomsejtekben a miofibrillumok karbonilációja a posztinfarktusos kontraktilis diszfunkció egyik meghatározó tényezője lehet, a kalciumérzékenység csökkenése következtében az infarktusos területen túlélő myocardium hipokontraktilissá válhat, hozzájárulva ezzel a globális balkamra-diszfunkcióhoz.

### Kalcium-homeosztázis posztinfarktusos érintettsége

Az excitációs-kontrakciós kapcsolat létrejöttében a kalciumnak központi szerep jut, hiszen az akciós potenciál során a szívizomsejtekbe áramló kalciumionok a kontraktilis rendszer fehérjéit aktiválva indítják el a kontrakciót, míg a kalciumkoncentráció csökkenése a megfelelő relaxáció alapja. Mindkét folyamat energiaigényes, számos ioncsatorna és transzporter közreműködését igényli (40). A kalcium-homeosztázis posztinfarktusos érintettségét illetően a szakirodalomban fellelhető eredmények közül néhányat emelnénk ki. Az akciós potenciál időtartamában, az akciós potenciál létrejöttében részt vevő nátrium- és káliumáramok tulajdonságaiban találtak többek között változást szívelégtelenségben (41). Kimutatták a szarkoplazmatikus retikulum (SR) ATPáz (SERCA) mennyiségének, illetve aktivitásának csökkenését (4). Ennek következtében a kalcium SR-be történő visszavételezése károsodik, csökken a SR kalciumtartalma, így a következő kontrakció kapcsán kevesebb kalcium szabadulhat fel. A SERCA szabályozó fehérjéje, a foszfolambán működése is megváltozik, a fehérje alacsonyabb foszforilációs szintet mutat szívelégtelenség során, amely következtében erősebb gátló hatást fejt ki a SERCA-ra. Emellett fokozódik a nátrium-kalcium cserélő expressziója, amely több kalciumot távolít el a szívizomsejtből, tovább csökkentve az intracelluláris kalciumtartalmat (41). Ugyancsak ez irányba hat a megnövekedett diasztolés kalcium-felszabadulás a SR-ből, mely a rianodin-receptor funkciójával van összefüggésben. Ez utóbbit a

fehérje expressziós, illetve foszforilációs szintje határozza meg. Ezen felül felmerült a szívizomsejtekben a T-tubulusok denzitásának csökkenése. A T-tubulusok jelentőségét az adja, hogy itt található az excitációs-kontrakciós kapcsolat résztvevőinek nagy többsége, tehát azok denzitásának csökkenése következtében károsodik az excitációs-kontrakciós kapcsolat (41). Mind-ezen változások hozzájárulhatnak a posztinfarktusos adverz remodeláció folyamatához.

### Az extracelluláris mátrix (ECM) változásai

A szívizom felépítésében nem csupán szívizomsejtek vesznek részt, az ECM szükséges a szívizomszövet integritásának fenntartásához mind fiziológiás körülmények között, mind patológiás folyamatok során, így a szívinfarktust követően is. Az ECM szerkezetének kialakításában kötőszöveti sejtek (pl. fibroblasztok, miofibroblasztok), strukturális fehérjék (pl. kollagén, fibronectin, laminin), ún. matricelluláris proteinek és egy proteolitikus enzimrendszer [mátrix metalloproteinázok (MMP) és azok szabályozó fehérjéi (TIMP: tissue inhibitors of metalloproteinases)] vesznek részt. Szívinfarktus során a szívizomelhalás által indukált gyulladásos válasz részeként beáramló inflammatorikus sejtekből felszabaduló gyulladásos mediátorok és mátrix metalloproteinázok lebontják az ECM elemeit. Az MMP-ok egy 25 tagból álló proteolitikus enzimcsalád (42). Forrásuként több sejtípus jelölhető meg, így a makrofágok, a neutrofil granulociták, de a szívizomsejteket, a vaszkuláris simaizomsejteket, az endothelsejteket és a fibroblasztokat is meg kell említeni. Az MMP-k több típusáról (pl. MMP-1-3, 7-9, -13, -14) is kimutatták, hogy jelentős szerepük van a posztinfarktusos szívizom-átépülés szabályozásában. Mind az MMP-k, mind azok endogén inhibitorainak, a TIMP-eknek a posztinfarktusos remodeláció során változó expressziójáról számoltak be. A proteolitikus enzimrendszernek azonban nemcsak az elhalt törmelék eltávolításában van szerepe, hanem a hegképződés során is, hiszen az elhalt szívizomterületen a megfelelő hegképződés az infarktus utáni sebgyógyulás kulcsfontosságú folyamata. Az ECM alkotóelemeinek felszaporodása

ugyanis fokozza a falfeszülést, csökkenti a szívizom rugalmasságát, míg az inadekvát ECM-depozíció az infarktus expanzióján és a kamrafal elvékonyodásán keresztül a bal kamra kitágulásához, aneurizma-képződéshez, ruptúrához vezethet (42). A hegyszövet alkotói között a strukturális ECM-fehérjék közül a kollagén különböző típusait, a laminint és a fibronectint tartjuk számon (42). Az ECM felépítésének szabályozásában különleges szerepet töltenek be a matricelluláris proteinek, amelyek befolyásolják a sejt-funkciókat, citokinek, növekedési faktorok kifejeződését regulálják. Ezek a fehérjék fiziológiás körülmények között igen alacsony expressziós szintet mutatnak a felnőttekben, azonban malignus folyamatok, illetve szövetsérülés kapcsán reexpresszálódnak. A matricelluláris fehérjék között találjuk a teljesség igénye nélkül a következő proteinek: tenascin-C, tenascin-X, trombospondin, oszteopontin, illetve az oszteonektin (43). Ezek a molekulák szabályozzák a makrofágok működését, a kollagén szintézisét, az angiogenezist, hozzájárulnak a megfelelő hegyszövet kialakulásához, ugyanakkor egyes fehérjék esetében kimutatták, hogy fokozzák a szövődemények, így a szívüregek kitágulásának vagy a ruptúra kialakulásának esélyét (43, 44). A fentiek mutatják, hogy az ECM alkotóelemeinek is jelentős szerep jut a posztinfarktusos szívizom-átépülés folyamatában.

### Következtetések

Az itt tárgyalt változások sokrétűsége bizonyítja a posztinfarktusos szívizom-átépülés folyamatának komplexitását. A szívizomsejtek kontraktilis rendszerén és kalcium-háztartásán kívül nem szabad azonban megelégednünk további aspektusokról, például az energetikai vonatkozásokról, a szívizom metabolizmusáról, amelyek szintén jelentős változáson mennek keresztül szívinfarktust követően. Ezek a molekuláris és celluláris változások összessége vezet el a globális és regionális balkamra-diszfunkcióhoz, végső soron a posztinfarktusos szívelégtelenséghez. Ezen változások minél mélyebb és szélesebb körű feltárása fontos feladat, hiszen terápiás célpontot jelenthetnek a szívinfarktust túlélő betegek számára.

### Irodalom

1. Jánosi A, Ofner P, Branyickiné Géczy G, et al. A szívinfarktus incidenciája Magyarországon. Epidemiológiai vizsgálat Budapest öt kerületében és Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. *Orv Hetil* 2013; 154: 1106–1110.
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
3. Sun Y. Myocardial repair/remodeling following infarction: roles

- of local factors. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 482–490.
4. Daniels MC, Naya T, Rundell VL, et al. Development of contractile dysfunction in rat heart failure: hierarchy of cellular events. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R284–292.
  5. Tomcsányi J. Myocardialis infarktust követő szívelégtelenség. *LAM* 2007; 17: 447–450.
  6. Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res* 2012; 110: 159–173.
  7. Maczewski M, Mackiewicz U. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca<sup>2+</sup> handling in the post-infarction rat heart. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 42–51.
  8. Hamdani N, de Waard M, Messer AE, et al. Myofilament dysfunction in cardiac disease from mice to men. *J Muscle Res Cell Motil* 2008; 29: 189–201.
  9. Cazorla O, Szilágyi S, Le Guennec JY, et al. Transmural stretch-dependent regulation of contractile properties in rat heart and its alteration after myocardial infarction. *FASEB J* 2005; 19: 88–90.
  10. Belin RJ, Sumandea MP, Kobayashi T, et al. Left ventricular myofilament dysfunction in rat experimental hypertrophy and congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H2344–2353.
  11. van der Velden J, Merkus D, Klarenbeek BR, et al. Alterations in myofilament function contribute to left ventricular dysfunction in pigs early after myocardial infarction. *Circ Res* 2004; 95: e85–95.
  12. Canton M, Skyschally A, Menabo R, et al. Oxidative modification of tropomyosin and myocardial dysfunction following coronary microembolization. *Eur Heart J* 2006; 27: 875–881.
  13. Avner BS, Shioura KM, Scruggs SB, et al. Myocardial infarction in mice alters sarcomeric function via post-translational protein modification. *Mol Cell Biochem* 2012; 363: 203–215.
  14. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981–2988.
  15. van der Velden J, Papp Z, Zaremba R, et al. Increased Ca<sup>2+</sup>-sensitivity of the contractile apparatus in end-stage human heart failure results from altered phosphorylation of contractile proteins. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 37–47.
  16. Layland J, Solaro RJ, Shah AM. Regulation of cardiac contractile function by troponin I phosphorylation. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 12–21.
  17. Duncker DJ, Boontje NM, Merkus D, et al. Prevention of myofilament dysfunction by beta-blocker therapy in postinfarct remodeling. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 233–242.
  18. Czuriga D, Tóth A, Pásztor ET, et al. Cell-to-cell variability in troponin I phosphorylation in a porcine model of pacing-induced heart failure. *Basic Res Cardiol* 2012; 107: 244.
  19. Belin RJ, Sumandea MP, Allen EJ, et al. Augmented protein kinase C- $\alpha$ -induced myofilament protein phosphorylation contributes to myofilament dysfunction in experimental congestive heart failure. *Circ Res* 2007; 101: 195–204.
  20. Heusch G, Schulz R A. radical view on the contractile machinery in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 310–312.
  21. van der Velden J. Functional significance of myofilament protein oxidation. *Eur Heart J* 2006; 27: 764–765.
  22. Skyschally A, Gres P, van Caster P, et al. Reduced calcium responsiveness characterizes contractile dysfunction following coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 552–559.
  23. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 457–464.
  24. Canton M, Neverova I, Menabo R, et al. Evidence of myofibrillar protein oxidation induced by posts ischemic reperfusion in isolated rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H870–877.
  25. Grimsrud PA, Xie H, Griffin TJ, et al. Oxidative stress and covalent modification of protein with bioactive aldehydes. *J Biol Chem* 2008; 283: 21837–21841.
  26. Sumandea MP, Steinberg SF. Redox signaling and cardiac sarcomeres. *J Biol Chem* 2011; 286: 9921–9927.
  27. Steinberg SF. Oxidative stress and sarcomeric proteins. *Circ Res* 2013; 112: 393–405.
  28. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, et al. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9: 169–176.
  29. Suzuki YJ, Carini M, Butterfield DA. Protein carbonylation. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 323–325.
  30. Wong CM, Bansal G, Marcocci L, et al. Proposed role of primary protein carbonylation in cell signaling. *Redox Rep* 2012; 17: 90–94.
  31. Curtis JM, Hahn WS, Long EK, et al. Protein carbonylation and metabolic control systems. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 399–406.
  32. Bagatini MD, Martins CC, Battisti V, et al. Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2011; 26: 55–63.
  33. Powell SR, Gurzenda EM, Wahezi SE. Actin is oxidized during myocardial ischemia. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 1171–1176.
  34. Canton M, Menazza S, Sheeran FL, et al. Oxidation of myofibrillar proteins in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 300–309.
  35. Rao VS, La Bonte LR, Xu Y, et al. Alterations to myofibrillar protein function in nonischemic regions of the heart early after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H654–659.
  36. Gonenc A, Hacisevki A, Griffiths HR, et al. Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass. *Biochemistry (Mosc)* 2011; 76: 677–685.
  37. Balogh Á, Tóth A, Pásztorné E, et al. Myofilament carbonylation modulates contractility in human cardiomyocytes. *Exp Clin Cardiol* 2014; 20: 2026–2035.
  38. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 774–781.
  39. Balogh Á, Santer D, Pásztor ET, et al. Myofilament protein carbonylation contributes to the contractile dysfunction in the infarcted LV region of mouse hearts. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 108–119.
  40. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415: 198–205.
  41. Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. *Physiology (Bethesda)* 2006; 21: 380–387.
  42. Ma Y, de Castro Bras LE, Toba H, et al. Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Pflugers Arch* 2014; 466: 1113–1127.
  43. Matsui Y, Morimoto J, Uede T. Role of matricellular proteins in cardiac tissue remodeling after myocardial infarction. *World J Biol Chem* 2010; 1: 69–80.
  44. Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 24–31.