

## **Esildis Eesti Vabariigi Teaduspreemiade komisjonile geo-ja bioteaduste aastapreemia kohta**

Valdur Saks (KBFI Bioenergeetika laboratooriumi juhataja, akadeemik), Jüri Engelbrecht (TTÜ Küberneetika Instituudi osakonnajuhataja, akadeemik), Enn Seppet (TÜ Arstiteaduskonna ÜMPI patofüsioloogia õppetooli professor), Marko Vendelin (TTÜ Küberneetika Instituudi Süsteemibioloogia laboratooriumi juhataja)

### **TÖÖDE TSÜKKEL „MOLEKULAARNE SÜSTEEMNE BIOENERGEETIKA“**

Bioloogiateadused elavad käesoleval ajal üle murrangulisi muutuseid; toimub üleminek vanalt paradigmat – reduktsionismilt uuele – süsteemibioloogiale, et mõista elusa organismi kui terviku funktsiooni. Kui reduktsionistlik lähenemine põhineb organismi, koe või raku komponentide eraldamises ja nende struktuuri ning omaduste uurimises, siis süsteemibioloogia eesmärgiks on kõigi komponentide uurimine terviku raames, st. integreeritud süsteemides, kus erinevate komponentide vastastikuste mõjude tulemusel tekivad uued nn. süsteemitasemelised omadused (*system level properties*). Ajalooliselt toetub süsteemibioloogia paljude teadlaste töödele, sealhulgas Claude Bernardi homeöostaasiteooriale, Erwin Schrödingeri ainevahetuse ja negentroopia printsiipidele ning Norbert Wieneri töödele küberneetika vallas. Süsteemibioloogia üks põhilisi lähenemisviise seisneb täpsete ja mahukate eksperimentaaluuringute seostamises uuritavate süsteemide matemaatilise modelleerimisega, et mõista ja kvantitatiivselt kirjeldada süsteemiseseid seoseid ja uuritavate süsteemide käitumist. Paljudes maades on juba loodud Süsteemibioloogia instituudid ning koostatud laialdased rahvusvahelised koostöö- ja uurimisprogrammid (nt. P. Hunteri poolt juhitud programm „Physiome” jpt).

Eesti Vabariigis on akadeemikute Valdur Saks ja Jüri Engelbrechti, Professor Enn Seppeti ja Dr. Marko Vendelini koostöös ning koostöös paljude maade teadlastega (Prantsusmaa, USA, Saksamaa, Rootsi, Šveits ja Holland) rajatud alused süsteemibioloogia uuele suunale, mis kannab nime „molekulaarne süsteemne bioenergeetika“ (MSB) ja mis on kaasa aidanud süsteemibioloogia paradigma arengule ja juurdumisele bioloogias. MSB kirjeldab integreeritud aine-, energia- ja informatsioonivahetuse protsesse nende ruumilises ja ajalises dünaamikas, kasutades selliseid uurimismeetodeid ja strateegiaid, mis ühendavad eksperimentaalsete uuringute andmed uuritavate protsesside matemaatilise modelleerimise ja teoreetilise analüüsiga. MSB peamiseks lähtealusteks on kaasaegsed teadmised rakkude ehitusest, struktuurset organisatsioonist ja ainevahetusvõrkudest koos arusaamaga, et rakukomponentide omavahelised seosed viivad uute süsteemitasandiliste omaduste (näiteks rakusisesed kompartmentalisatsiooninähtused, metaboolne kanaliseerimine jt) tekkele (Saks, 2007).

MSB areng tugineb eksperimentaaluuringutele, mida on enam kui kolmekümne aasta vältel läbi viidud Valdur Saks ja Enn Seppeti poolt juhitud laboratooriumides, mille tulemusena on välja selgitatud organiseeritud ensüümsüsteemide (sh. kreatiinkinaaside) keskne roll lihasrakkude rakusiseses energia ülekandes. Viimase 10 aasta jooksul on seda uut teadussuunda arendatud tihedas koostöös TTÜ Küberneetika Instituudiga. Akadeemik Valdur Saks juhatab bioenergeetikaalaseid eksperimentaalseid uuringuid KBFI koostöös J. Fourier Ülikooliga Grenoble'is Prantsusmaal, Prof. Enn Seppet juhatab samalaadseid uurimistöid raku patofüsioloogia alal Tartu Ülikoolis, akadeemik Jüri Engelbrecht on TTÜ Küberneetika Instituudis välja arendanud bioloogiliste süsteemide matemaatilise modelleerimise põhialused, mis on leidnud edukat rakendust Dr. Marko Vendelini poolt. Peamiseks eesmärgiks on olnud selgitada, kuidas elavates rakkudes toimub energiavoogude regulatsioon, st. kuidas kindlustatakse mitokondriaalse hingamise ja ATP sünteesi regulatsioon täpses vastavuses ATP kulutamisega ATPaaside poolt, ehk mil viisil realiseerub energia ülekanne ja tagasiside mitokondrite ja ATPaaside vahel ning vastavalt tagasiside lihastöö mahu ning hingamisprotsesside vahel. Peamiseks uurimisobjektideks ja -probleemideks on olnud südamel, skeletilihase, ajukoe ja maoepiteeli rakkude bioenergeetilised süsteemid, rakkude elutegevuse varustamine energiaga ning nende süsteemide häirete patofüsioloogilised toimed südamel-, neurodegeneratiivsete ja mao-sooletrakti haiguste tekkes ja arengus. Uurimistöö innovaatus

põhineb lähenemisviisil, kus füsioloogilised, biokeemilised ja molekulaarbioloogilised eksperimentid on ühendatud matemaatilise modelleerimisega ja mudelite numbrilise analüüsiga.

Olulised tulemused on saavutatud just viimaste aastate jooksul. Uuringute ühe peamise tulemusena on formuleeritud originaalne hüpotees, mille kohaselt oksüdatiivsetes lihasrakkudes moodustavad mitokondrid ja ATPaasid täpselt lokaliseeritud komplekse, e. rakusisesed energiaüksusi (RSEÜd), kusjuures igas RSEÜs toimub mitokondrite ja ATPaaside vaheline energia ülekande kreatiin- ja adenülaatkinaasete süsteemide vahendusel ning adeniinnukleotiidide otsese ülekande teel. Erineva struktuurse organisatsiooniga südamerakkude (täiskasvanud looma kardiomiotsüüdid *versus* kardiomiotsüütide püskikultuuride rakud) võrdlemisel näidati, et rakkudes, kus mitokondrid paiknevad kaootiliselt ja nende asend pidevalt muutub, omavad mitokondrid palju suuremat näilist afiinsust eksogeense ADP suhtes kui täiskasvanud roti südamerakkudes (Anmann jt, 2006). Teiselt poolt selgus täiskasvanud kardiomiotsüütide struktuuri analüüsides, et neis rakkudes paiknevad mitokondrid erakordselt korrapäraselt, moodustades kristallitaolise struktuuri (Vendelin jt, 2005; Birkedal jt 2006). Need uuringud viisid uue järelduseni, et mitokondrite organisatsiooni struktuur määrab otseselt mitokondrite hingamise regulatsioonitüübi rakkudes. Selle seose avastamine toetab RSEÜ kontseptsiooni ja viitab sellele, et mitokondrite hingamise regulatsiooniprotsessides *in vivo* osalevad spetsiifilised valgud, mis seovad mitokondreid sarkomeeridega, kuid takistavad ADP difusiooni üksusesisese ja -välise ADP varude vahel (Anmann jt, 2005, 2006). Nende valkude lokaliseerimiseks töötati välja uued RSEÜ funktsiooni kirjeldavad matemaatilised mudelid, mis võimaldasid simuleerida kahte eri võimalust adeniinnukleotiidide liikumise suhtes – ühtlaselt jaotunud difusioonitakistust ja lokaliseeritud difusioonitakistust ning lõpptulemusena näidata, et RSEÜ struktuuri moodustavad valgulised barjäärid lokaliseeruvad RSEÜ piiril või mitokondrite välismembraani tasemel (Vendelin jt, 2004, Saks jt, 2003).

RSEÜ kontseptsiooni järjekindel rakendamine ülalnimetatud kollektiivi poolt viis teise fundamentaalse tähtsusega avastuseni, mis käsitleb südame füsioloogia ühe põhilise seaduspärasuse – Frank-Starlingi seaduse – bioenergeetilist mehhanismi. Teatavasti seisneb Frank-Starlingi seadus selles, et südamelihas vastab venitusele suurema pingearendusega, seega genereerib südamevatsake seda suuremat rõhku süstolis, mida rohkem ta täitub verrega diastolis. Juba selle seaduse üksavastaja Ernest Starling kirjeldas aastatel 1914-1926 nähtust, et vatsakesse siseneva vere hulga suurenemisel kasvab koos vatsakese töökoormusega lineaarselt ka müokardi hapnikutarbimine. Vaatamata intensiivsele uurimistöele ei ole seni püstitatud hüpoteesid siiski suutnud selgitada, kuidas kindlustatakse seos südame töökoormuse ja hapnikutarbimise vahel. Läbimurdena selles probleemis on ülalnimetatud uuringutes näidatud, et müokardi kontraktsioon on seotud mitokondrite hingamise regulatsiooni muutustega otseselt – RSEÜde pikkuse muutuste kaudu, kusjuures RSEÜde lühenemine suurendab mitokondrite tundlikkust ADP suhtes. Selle protsessi kvantitatiivne analüüs matemaatiliste mudelite abil kinnitas, et lihase pikkuse muutudes aktiveeruvad RSEÜde struktuurimuutuste kaudu energiat tarbivad süsteemid ja energia ülekande süsteemid, mis kindlustavad metaboolse tagasiside ATPaasidelt mitokondriteni fosforüülgruppide ülekande ja lokaalsete ADP kontsentratsiooni muutuste teel (Saks jt, 2006). Tõenäoliselt kujutab RSEÜ endast oksüdatiivse lihasraku energeetilise metabolismi peamist organisatsioonivormi, mille fundamentaalne omadus seisneb selles, et ta võimaldab raku töökoormuse suurendades kiirendada energia ülekannet ja tagasisidet ATPaasidelt mitokondritele. Selline süsteemi omadus kindlustab energiavarustuse juurdekasvu täpselt vastavuses raku töökoormuse suurenemisele, samal ajal tagades maksimaalse ATP hüdrolyüüsi vaba energia ja selle kaudu ökonoomseima energia kasutamise, mis ongi aluseks Frank-Starlingi seadusele.

On töötatud välja ja juurutatud originaalne hierarhiline formalism, mis on seotud sisemuutujate formalismi üldistamisega ning vastab nii kudedes kui ka rakkudes toimuvate protsesside tegelikule toimimisele. Tulemusena on õnnestunud mudelid siduda ühtsesse skeemi silmas pidades termodünaamilisi piiranguid (Engelbrecht ja Vendelin, 2006, Vendelin jt, 2007).

Koostöös mitmete TÜ Arstiteaduskonna kliinikutega ja Biomeedikumi instituutidega on saadud uusi andmeid mitokondrite rakusisese organisatsiooni ja funktsiooni mehhanismide kohta

inimese eri kudedes ning nende mehhanismide kahjustuste kohta mitmete haiguste patogeneesis. (1) Näidati, et kroonilisi maksahaiguseid põdevate patsientide verest isoleeritud autoantikehad inhibeerivad ADP-sõltuvat hingamist roti oksüdatiivsetes lihasrakkudes seostudes sarkomeeri Z- ja M-liini valkudega. Tööst järeldus, et autoantikehad moduleerivad RSEÜ funktsiooni mõjustades raku tsütoskeletti; seega võivad maksahaiguste puhul kujuneva südamepuudulikkuse põhjuseks olla autoantikehadest tingitud bioenergeetiliste protsesside häired (Kadaja jt, 2004). (2) Näidati, et inimese müokardis eksisteerivad RSEÜd, sest mitokondrite hingamise regulatsiooni kineetika adeniinnukleotiidide ja kreatiini toimel inimese südamekoja müokardis sarnanes sellele katseloomade müokardis, samuti demonstreeriti otsese adeniinnukleotiidide ülekande esinemist kojarakkudes (Seppet, 2005). (3) Selgitati välja, et üks inimese puusaliigese funktsiooni kontrollivatest lihastest, *m. gluteus medius*, kuulub mitokondrite regulatsiooni tüübi poolest samasse klassi müokardiga, kus eksisteerivad RSEÜd ning et osteoartroosi puhul kahjustuvad mitokondriaalse hingamise kreatiinkinaasidega vahendatud regulatsioonimehhanismid *m. gluteus medius* rakkudes (Eimre jt., 2006). (4) Näidati, et mitokondrite hingamisahel kahjustub inimese südame rütmihäire (kodade virvendus) (Seppet jt, 2003, 2005) ning kroonilise gastriidi puhul (Gruno jt, 2006). 5) Prof. Enn Seppet on koostöös Saksamaa kolleegidega formuleerinud uue mitokondriaalse meditsiini kontseptsiooni, mille kohaselt mitokondriaalse energiavarustuse häired vahendavad kõiki rakukahjustuse ja –surma mehhanisme. Kontseptsiooni praktiline väärtus seostub arusaamaga, et mitokondri kujutab endast farmakoloogilise ravi universaalset sihtmärki paljude haiguste puhul (Seppet jt, 2007).

Esitatud teadlaste grupi töötulemused raku bioenergeetika organisatsiooni ja regulatsiooni alal on leidnud laialdast rahvusvahelist tunnustust. Sellest kõnelevad viimasel ajal publitseeritud mahukad tööd kui ka saadud grandid:

- Valdur Saks on korduvalt toimetanud rahvusvaheliste teadusväljaannete raku bioenergeetika probleemidele pühendatud erinumbreid, viimasena *Mol Cell Biochem*, 2004.
- Käesoleval aastal on Valdur Saks toimetatud ja paljude riikide teadlaste koostööna *Wiley VCH* poolt (Saksamaa) välja antud monograafia „Molecular System Bioenergetics. Energy for Life”.
- Marko Vendelin oli üks kahest külalistoimetajatest tippajakirja *American Journal of Physiology: Cell Physiology* eri-teema „Mitochondrial System Biology” artiklil (kokku publitseeriti üle 40 artikli 2006 ja 2007.a. jooksul).
- Käesoleval aastal on RSEÜde uuringuteks saadud prestiižsed rahvusvahelised grandid: *Wellcome Trust International Senior Research Fellowship, UK* (Marko Vendelin) ja *Agence de la Recherche, Prantsusmaa* (Valdur Saks).

Ülalnimetatud väljaannetes on selgelt formuleeritud MSB eesmärgid, meetodid ja kontseptsioonid, mis on loonud soodsa pinna rahvusvahelise teaduskoostöö organiseerimiseks ja kontsentreerimiseks sellel huvitaval ja perpektiivikal teadussuunal. Lisaks on avaldatud palju artikleid ja ülevaateid teistes kõrgetasemelistes rahvusvahelistes väljaannetes (vt. Publikatsioonid). Autorite töö on olnud tihedasti seotud kraadiõppega, soodustades nii teadlaste järelkasvu Eestis. Ühised uuringud, mida on finantseeritud ühisgrantide abil, on võimaldanud efektiivselt koondada TÜ, KBFi ja TTÜ Küberneetikainstituudi erinevate erialade spetsialistide kompetentsi ja meetoodilised võimalused (sh. Süsteemibioloogia laboratooriumi rajamine TTÜ KübIs), et komplekselt ja efektiivselt uurida bioenergeetiliste süsteemide käitumist elavas rakus.

Kokkuvõttes, esitatud autorite kollektiiv on andnud väga olulise ja põhimõtteliselt originaalse panuse rakusiseste bioenergeetiliste protsesside mõistmiseks terves ja haigestunud organismis, mis on kaasa aidanud bioloogiateaduste paradigma muutmisele ning võimaldanud rajada süsteemibioloogia raames molekulaarse süsteemse bioenergeetika.

Arvestades ülaltooduga, esitab TTÜ Küberneetika Instituudi teadusnõukogu kollektiivi V.Saks, J.Engelbrecht, E.Seppet, M.Vendelin tööde tsükli „Molekulaarne süsteemne bioenergeetika“ (tulemused aastatel 2004-2007) geo-ja bioteaduste aastapremia kandidaadiks.

## PUBLIKATSIOONID 2004 – 2007

### Raamatud, ajakirja erinumbrid

1. **V. Saks** (ed.). Molecular System Bioenergetics. Energy for life. Wiley - VCH, Weinheim, 2007, pp.1- 604
2. Cornish-Bowden A., Jamin M. and **Saks V.A.** Cinétique Enzymatique. EDP Sciences, Les Ulis, France, p. 1- 462, 2005
3. D. Beard, **M. Vendelin** (guest eds.). Am. J. Physiol. Cell Physiology. Special call on Systems Biology of Mitochondria: Selection of papers in 2006-2007, volumes 291-293
4. **V.Saks**, R.Ventura-Clapier, M. Rigoulet, F.N. Gellerich, X. Leverve (guest eds.) Bioenergetics of the cell :  
Organized metabolic systems. Focussed Issue of Molecular and Cellular Biochemistry, 256/257, 2004.

### Peatükid monograafiates

1. **V.A.Saks, M.Vendelin, M.K.Aliev, T.Kekelidze, J.Engelbrecht.** Mechanisms and modeling of energy transfer between intracellular compartments. In: G.E.Gibson, G.A.Dieseleds), Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Springer, 2007, 815-860.
2. **Valdur Saks**, Tiia Anmann, Rita Guzun, Tuuli Kaambre, Peeter Sikk, Uwe Schlattner, Theo Wallimann, Mays Aliev, and **Marko Vendelin.** The creatine kinase phosphotransfer network: thermodynamic and kinetic considerations, the impact of the mitochondrial outer membrane and modelling approaches. In: Wyss M., Salomons G. (Eds) "Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease", Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2007.
3. **V.Saks**, C. Monge, T. Anmann and P. Dzeja Integrated and organized cellular energetic systems: theories of cell energetics, compartmentation and metabolic channeling. In: V. Saks (Editor) "MOLECULAR SYSTEM BIOENERGETICS. *ENERGY FOR LIFE*" Wiley –VCH, Manheim, 2007, pp 59 -110.
4. **V.A.Saks**, P. Dzeja, R. Guzun, M.K. Aliev, **M.Vendelin**, A. Terzic A. and T. Wallimann. System analysis of cardiac energetics – excitation –contraction coupling: integration of mitochondrial respiration, phosphotransfer pathways, metabolic pacing and substrate supply in the heart. In: V. Saks (Editor) "MOLECULAR SYSTEM BIOENERGETICS. *ENERGY FOR LIFE*" Wiley –VCH, Manheim, 2007, pp. 367 - 406
5. **M. Vendelin ,V. Saks** and **J.Engelbrecht.** Principles of mathematical modeling and *in silico* studies of integrated systems of cellular energetics. In: V. Saks (Editor) "MOLECULAR SYSTEM BIOENERGETICS. *ENERGY FOR LIFE*" Wiley –VCH, Manheim, 2007, pp. 407 - 434
6. **Saks V.** From the discovery of oxygen to molecular system bioenergetics. In: V. Saks (Editor) "MOLECULAR SYSTEM BIOENERGETICS. *ENERGY FOR LIFE*" Wiley –VCH, Manheim, 2007, pp. 1-8
7. **Seppet E.**, Gizatullina Z., Trumbeckaite S., Zierz S., Striggow F. and Gellerich F.N. Mitochondrial Medicine: The central role of cellular energetic depression and mitochondria in cell pathophysiology. In: V. Saks (Editor) "MOLECULAR SYSTEM BIOENERGETICS. *ENERGY FOR LIFE*" Wiley –VCH, Manheim, 2007, pp. 479 – 522

8. Sophie Pelloux, Julie Robillard, René Ferrera, André Bilbaut, Carlos Ojeda, **Valdur Saks**, Michel Ovize and Yves Tourneur. Non beating HL-1 cells for confocal microscopy. Application to mitochondrial functions during cardiac preconditioning. *Prog Biophys Mol. Biol.* 2006 Jan-Apr; 90(1-3):270-98.
9. **Saks V**, Guerrero, K., **Vendelin M.**, **Engelbrecht J.** and **Seppet E.** The creatine kinase isoenzymes in organized metabolic networks and regulation of cellular respiration: a new role for Maxwell's demon. In: *Creatine Kinase* (Vial C., Ed.) in series: *Molecular Anatomy and Physiology of Proteins* (Uversky V.N., series Ed.), NovaScience Publishers, New York, 2006, p. 223 - 267.
10. **Valdur Saks**, Mayis Aliev, Rita Guzun, Nathalie Beraud, Claire Monge, Tiia Anmann, Andrey V. Kuznetsov and **Enn Seppet**, Biophysics of the organized metabolic networks in muscle and brain cells. In: "Recent Research Developments in Biophysics", 2006, 5, 269 – 318, Transworld Research Network 37/661(2), Kerala, India.
11. **J.Engelbrecht** and **M.Vendelin**. Mathematical modeling of cardiac mechanoenergetics. In: *Mechanics of Biological Tissues* (G.A.Holzapfel and R.W.Ogden, eds), Springer, Berlin, 2006, p.369-378.

## Articles

1. **V.Saks**, P.Dzeja, U.Schlattner, **M.Vendelin**, A.Terzic, and T.Wallimann. Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of the Frank-Starling law. *J. Physiol.*, 2006, 571, 2, 253-273.
2. **Valdur Saks**, Roland Favier, Rita Guzun, Uwe Schlattner and Theo Wallimann. Molecular System Bioenergetics: regulation of substrate supply in response to heart energy demands. *J. Physiol.* 2006, 577, 769 – 777.
3. Tiia Anmann, Rita Guzun, Nathalie Beraud, Sophie Pelloux, Andrey V. Kuznetsov, Lembi Kogerman, Tuuli Kaambre, Peeter Sikk, Kalju Paju, Nadja Peet, **Enn Seppet**, Carlos Ojeda, Yves Tourneur and **Valdur Saks**. Different kinetics of the regulation of respiration in permeabilized cardiomyocytes and HL-1 cells. Importance of cell structure/organization for respiration regulation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, 1757(12):1597-606.
4. Eimre, M.; Puhke, R.; Alev, K.; Seppet, E.; Sikkut, A.; Peet, N.; Kadaja, L.; Lenzner, A.; Haviko, T.; Seene, T.; **Saks, V.A.**; **Seppet, E.K.** Altered mitochondrial apparent affinity for ADP and impaired function of mitochondrial creatine kinase in gluteus medius of patients **with hip** osteoarthritis. *American Journal of Physiology*, 2006, 290(5), R1271 - R1275.
5. Gruno, M.; Peet, N.; Seppet, E.; Kadaja, L.; Paju, K.; Eimre, M.; Orlova, E.; Peetsalu, M.; Tein, A.; Soplepmann, J.; Schlattner, U.; Peetsalu, A.; **Seppet, E.** Oxidative phosphorylation and its coupling to mitochondrial creatine and adenylate kinases in human gastric mucosa. *American Journal of Physiology*, 2006, 291(4), R936 - R946.
6. Safiulina, D.; Peet, N.; **Seppet, E.**; Zharkovsky, A.; Kaasik, A. Dehydroepiandrosterone inhibits complex I of the mitochondrial respiratory chain and is neurotoxic in vitro and in vivo at high concentrations. *Toxicological Sciences*, 2006, 93(2), 348 - 356.
7. **Seppet, E.K.**; Eimre, M.; Anmann, T.; Seppet, E.; Piirsoo, A.; Peet, N.; Paju, K.; Guzun, R.; Beraud, N.; Pelloux, S.; Tourneur, Y.; Kuznetsov, A.V.; Käämbre, T.; Sikk, P.; **Saks, V.A.** Structure-function relationships in regulation of the energy transfer between mitochondria and ATPases in cardiac cells. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2006, 11(3), 189 - 194.
8. D.A.Beard, **M.Vendelin**. Systems biology of the mitochondrion. *Am. J. of Physiol., Cell Physiology*, 2006, 291, 6, C1101-C1103.

9. Birkedal, H.A. Shiels, **M.Vendelin**. Three-dimensional mitochondrial arrangement in ventricular myocytes: from chaos to order. *Am. J. of Physiol., Cell Physiology*, 2006, 291, 6, C1148-C1158.
10. Seppet, E.; Eimre, M.; Peet, N.; Paju, K.; Orlova, E.; Ress, M.; Kovask, S.; Piirsoo, A.; Saks, V.A.; Gellerich, FN.; Zierz, S.; **Seppet, E.K.** Compartmentation of energy metabolism in atrial myocardium of patients undergoing cardiac surgery. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005, 270(1-2), 49 - 61.
11. T.Anmann, M.Eimre, A.V.Kuznetsov, T.Andrienko, T.Kaambre, P.Sikk, E.Seppet, T.Tiivel, **M.Vendelin, E.Seppet**, and **V.A.Saks**. Calcium-induced contraction of sarcomeres changes the regulation of mitochondrial respiration in permeabilized cardiac cells. *FEBS J.* 2005, 272, 12, 3145-3161.
12. K.Guerrero, B.Wuyam, P.Mezin, I.Vivodtzev, **M.Vendelin**, J.C.Borel, R.Hacini, O.Chavanon, S.Imbeaud, **V.Saks**, and C.Pison. Functional coupling of adenine nucleotide translocase and mitochondrial creatine kinase is enhanced after exercise training in lung transplant skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2005, 289, R1144-R1154.
13. **M.Vendelin**, N.Beraud, K.Guerrero, T.Andrienko, A.Kuznetsov, J.Olivares, L.Kay, and **V.A.Saks**. Mitochondrial regular arrangement in muscle cells: a "crystal-like" pattern. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2005, 288, 3, C757-C767.
14. **Seppet, E.**; Eimre, M.; Anmann, T.; Seppet, E.; Peet, N.; Käambre, T.; Paju, K.; Piirsoo, A.; Kuznetsov, A.; **Vendelin, M.**; Gellerich, FN; Zierz, S.; Saks, V. Intracellular energetic units in healthy and diseased hearts. *Experimental & Clinical Cardiology*, 2005, 10(3), 173 - 183.
15. **M.Vendelin**, M.Eimre, E.Seppet, N.Peet, T.Andrienko, M.Lemba, **J.Engelbrecht, E.K.Seppet**, and **V.A.Saks**. Intracellular diffusion of adenosine phosphates is locally restricted in cardiac muscle. - *Mol. Cell. Biochem.*, 2004, 256/257, 229-241.
- 16 **M.Vendelin**, M.Lemba, **V.A.Saks**. Analysis of functional coupling: Mitochondrial creatine kinase and adenine nucleotide translocase. *Biophysical J.*, 2004, 78, 696-713.
17. **V.A.Saks**, A.V.Kuznetsov, M.Vendelin, K.Guerrero, L.Kay, and **E.K.Seppet**. Functional coupling as a basic mechanism of feedback regulation of cardiac energy metabolism. *Mol. Cell. Biochem.*, 2004, 256/257, 185-199.
18. Kulp, M.; Kaljurand, M.; Kaambre, T.; Sikk, P.; Saks, V. In situ monitoring of kinetics of metabolic conversion of ATP to ADP catalyzed by MgATPases of muscle Gastrocnemius skinned fibers using micellar electrokinetic chromatography. *Electrophoresis*, 2004, 25(17), 2996 - 3002.
19. **Seppet, EK.**; Eimre, M.; Andrienko, T.; Kaambre, T.; Sikk, P.; Kuznetsov, AV.; **Saks, V.** Studies of mitochondrial respiration in muscle cells in situ: Use and misuse of experimental evidence in mathematical modelling. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2004, 256(1-2), 219 - 227.
20. Kadaja, L.; Kisand, KE.; Peet, N.; Braun, U.; Metskula, K.; Teesalu, K.; Vibo, R.; Kisand, KV.; Uibo, R.; Jockusch, H.; **Seppet, E.K.** IgG from patients with liver diseases inhibit mitochondrial respiration in permeabilized oxidative muscle cells: Impaired function of intracellular energetic units? *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2004, 256(1-2), 291 - 303.
21. Safiulina, D.; Kaasik, A.; Seppet, E.; Peet, N.; Zharkovsky, A.; **Seppet, E.** Method for in situ detection of the mitochondrial function in neurons. *Journal of Neuroscience Methods*, 2004, 137(1), 87 - 95.