

Abstrakt

Ventrikulárne arytmie sú hlavnou príčinou úmrtí v celosvetovom meradle. Zvýšený výskyt arytmií v srdci cicavcov je sprevádzaný remodeláciou bunkovej distribúcie gap junction kanálov tvorených hlavne konexínom 43 (Cx43). V poslednej dobe sa preukazuje významný vplyv mitochondrií a ich asociácia s arytmogenezou. Za rôznych patologických stavov dochádza k zmene v expresii a/alebo distribúcii Cx43 v závislosti na fosforylačnom stave. Taktiež dochádza k zmene asociácie hexokinázy s mitochondriami, ktorá tak znižuje pravdepodobnosť aktivácie apoptózy. Adaptácia na intermitentnú hypobarickú hypoxiu potencuje endogénne ochranné cesty redukujúce výskyt ventrikulárných arytmií, zatiaľ čo kontinuálna normobarická hypoxia tento efekt nemá. Ďalším študovaným modelom je aklimatizácia na chlad, ktorá je známa priaznivými účinkami na ľudské zdravie už niekoľko desaťročí. Avšak štúdie na srdci na týchto modeloch vo vzťahu ku Cx43 chýbajú. Naším cieľom bolo určiť expresiu Cx43, fosforylovaného Cx43 (p-Cx43) a hexokinázy (HK1, HK2), a ich distribúciu v kardiomyocytoch. Okrem toho bola analyzovaná expresia Cx43 upstream kináz, proteínkinázy A, proteínkinázy G, kazeínkinázy 1 v normoxických a hypoxických ľavých komorách potkanov spolu s distribúciou Cx43 počas krátkej ischémie a reperfúzneho poškodenia. Samce potkanov Wistar boli adaptované na hypoxiu (7 000 m, 8-h/deň, 5 týždňov alebo 10% kyslíka, 3 týždne) a následne boli špeciálne skupiny srdca vystavené krátkodobej ischémii (10 minút) a reperfúzii (15 minút) *in vivo*. Expresia a fosforylované stavy sa hodnotili pomocou špecifických protilátok a hmotnostnej spektrometrie. Distribúcia Cx43 v koncových *end to end* a v laterálnych spojeniach *side to side* bola hodnotená pomocou kvantitatívnej imunofluorescenčnej mikroskopie. Taktiež sme sa zamerali na určenie lokalizácie Cx43 na pozdĺžnych rezoch ľavej komory a expresie proteínu Cx43 u potkanov vystavených chladu (6 ± 1 °C) počas 3 dní, 10 dní, 5 týždňov a následne 2 týždne pri teplote 24 ± 1 °C. Naše výsledky naznačujú významný prínos v zmenách expresie a fosforylácie Cx43 v signalizačných dráhach, ktoré môžu byť zodpovedné za antiarytmický účinok súvisiaci s adaptáciou na hypobarickú hypoxiu. Po normobarickej hypoxii neboli preukázané zmeny a ponúkame možné zapojenie 5-týždňovej aklimatizácie na chlad do kardioprotektívnej dráhy.

Kľúčové slová: Potkan, Srdce, Chlad, Hypoxia, Konexín 43, Hexokináza