

ABSTRAKT:

Energetický metabolismus srdce představuje jeden z nejkompexnějších systémů těla vůbec. Nejen k zachování samotného života, ale také k tomu, aby bylo dokonale připravené na akutní změny (např. fyzická aktivita, emoční stres), si srdce vytvořilo jedinečnou schopnost využívat veškerých energetických substrátů (je tzv. metabolický „všežravec“). Za fyziologického stavu představují mastné kyseliny s dlouhým řetězcem primární substrát pracovního myokardu dospělého srdce. Nicméně, energetický metabolismus může být ovlivněn řadou patofyziologických stavů, které provázejí různá onemocnění. Jedním z nejnebezpečnějších onemocnění je bezesporu ischemicko-reperfúzní (I/R) poškození srdce a jeho akutní forma, infarkt myokardu. V několika posledních letech se v boji proti I/R osvědčily různé formy ischemického preconditioningu, avšak adaptace na chronickou hypoxii je pro svůj benefiční účinek v I/R známá již několik desetiletí. Změny energetického stavu srdce vyvolané adaptací na chronickou hypoxii nejsou zcela prozkoumány, a tak se v systému stále skrývá velké množství tajemství. Tato práce si klade za cíl zjistit, jakým způsobem ovlivňuje adaptace na chronickou hypoxii energetický metabolismus levé komory (LV) potkana v následujících modelech:

1. Vliv chronické normobarické hypoxie (CNH, 3 týdny, 5500 m) během krátkého I/R protokolu *ex vivo* na signalizační dráhu protein kináza B/hexokináza (Akt/HK) včetně vlivu na expresi a míru fosforylace Akt, expresi, lokalizaci a aktivitu HK, expresi mitochondriální kreatin kinázy (mtCKS) a hladin protein z rodiny Bcl-2. Dále pak množství aktivované adenosin dependentní protein kinázy (pAMPK α Thr¹⁷²).
2. Vliv CNH (3 týdny, 5500 m) na expresi majoritních srdečních isoform Akt, Akt1 a Akt2 s následnou analýzou enzymatické aktivity HK v homogenátu a mitochondriální frakci LV spontánně hypertenzního potkana (SHR) a konplastického kmene přechovávajícího mitochondriální genom kmene Brown Norway, SHR-mtBN
3. Vliv intermitentní hypobarické hypoxie (IHH, 8 h denně, 35 expozií, 7000 m) na rychlost β -oxidace subsarkolemálních (SSM) a interfibrilárních (IFM) mitochondrií, expresi komplexů (CI-CV) mitochondriálního elektron-transportního systému (ETS), míru spotřeby kyslíku u SSM a IFM, glykolytický aparát, specifické koncentrace NAD(H), CK systém. Konečně byl sledován vliv IHH na náchylnost mitochondrií k Ca²⁺ přetížení.

Výsledky ukázaly, že:

1. Adaptace na CNH vyvolala navýšení exprese HK1, HK2 a zvýšila celkovou aktivitu HK v ischemii, podobně jako vyvolala vyšší míru fosforylace pAkt Ser⁴⁷³. Kolokalizace HK s mitochondriemi byla v průběhu I/R protokolu zachována jen u CNH, zatímco u kontrolních zvířat došlo v průběhu I/R k její translokaci. CNH zabránila snížení exprese mtCKs během ischemie a též snížila poměr Bax/Bcl-2, což nasvědčuje snížené pravděpodobnosti apoptózy. U CNH zvířat nebyla pozorována aktivace pAMPK α Thr¹⁷² na takové úrovni, jako tomu bylo u kontrolních LV.
2. Adaptace na CNH způsobila navýšení isoformy Akt2 pouze u SHR-mtBN. CNH tak neměla vliv ani na expresi Akt1 ani na expresi Akt2 u SHR. Nicméně, po adaptaci na CNH došlo k nárůstu aktivity HK v homogenátu SHR-mtBN více než tomu bylo u SHR. Na druhou stranu, CNH vyvolala navýšení HK aktivity mitochondriální frakce u obou kmenů obdobně.
3. Adaptace na IHH vedla ke snížení míry β -oxidace v SSM i IFM, a též k nižší míře respirace indukované substráty pro CI a CII. IHH snížila expresi CI a CIV v

homogenátu LV. Enzymatické aktivity CI a citrát syntázy byly sníženy, avšak IHH neměla vliv na aktivitu CII. Snížená aktivita CI zřejmě stojí na pozadí navýšeného poměru NADH/NAD^+ pozorovaného v IHH LV. V kontrastu s mitochondriálním metabolismem, exprese acyl-CoA oxidázy (ACOX) stejně jako peroxisomální laktát dehydrogenázy (LDHBx) byly navýšeny, což nasvědčuje částečné kompenzaci peroxisomy v utilizaci mastných kyselin po IHH. Enzymy glykolytického aparátu, fosfofruktokináza a LDH, navýšily po IHH svou aktivitu. Po IHH došlo k masivní přestavbě CK systému s navýšením exprese CKB a její translokací do M-linie sarkomery. Pravděpodobnost otevření mitochondriálního póru byla po adaptaci na IHH snížena.

Tato data naznačují a zároveň podporují skutečnost, že transformace energetického metabolismu srdce představuje základ kardioprotekce indukované adaptací na chronickou hypoxii v boji proti I/R. Prvky navýšení cukerného metabolismu, útlumu metabolismu mastných kyselina remodelace CK systému, ale i úloha peroxisomů a metabolická komunikace jednotlivých kompartmentů mohou pomoci odkrýt důležité činitele, a tak přispět k prevenci a léčbě I/R poškození. Nicméně, ačkoliv tento výzkum nemusí vyústit v druh poznání, který bude mít okamžité praktické využití, jeho důležitost v rámci teoretického poznání je nezměrná.