

Abstrakt

Kardiovaskulární choroby patří v současné době stále k nejčastějším příčinám onemocnění a úmrtí v západním světě. Adaptace na chronickou hypoxii může přispět ke zlepšení ischemické tolerance myokardu, ale přesné molekulární mechanismy vedoucí k vývoji kardioprotektivního fenotypu nejsou stále známy. Existují určité náznaky, které poukazují na možnou úlohu β -adrenergní signalizace v těchto procesech.

V první části práce jsme se zaměřili na zkoumání vlivu protektivní kontinuální (CNH; 24 h/d) a neprotektivní intermitentní (INH; 23 h/d hypoxie, 1 h/d reoxygenace) normobarické hypoxie na β -adrenergní signalizaci v pravé (RV) a levé (LV) komoře myokardu potkanů kmene Wistar. Oba hypoxické modely vedly k poklesu exprese β_1 -adrenergních receptorů (β_1 -ARs) v RV. Ve vzorcích LV nebyly zjištěny žádné významné změny v β -ARs. Ačkoliv aktivita adenylátcyklázy (AC) stimulovaná Gs proteiny byla po adaptaci na CNH i INH v RV snížena a v LV zvýšena, nedošlo k odhalení významnějších změn v expresi dominantních isoform AC 5/6. V případě exprese Gs proteinů byl u obou hypoxických modelů odhalen pokles v RV. Tyto výsledky naznačují, že chronická normobarická hypoxie může mít silný vliv na myokardiální β -adrenergní signalizaci bez rozdílů mezi protektivním a neprotektivním modelem hypoxie.

V druhé části jsme se věnovali sledování vlivu CNH na β -adrenergní signalizaci a antioxidační systém v LV myokardu spontánně hypertenzních potkanů (SHR) a konplastického SHR-mtBN kmene, který nese mitochondriální genom kmene Brown Norway na genetickém pozadí SHR kmene. Podíl β_2 -ARs byl signifikantně vyšší u SHR-mtBN kmene než u SHR. Adaptace na CNH zvýšila celkový počet β -ARs a podíl β_2 -ARs u SHR a snížila celkové množství β -ARs u SHR-mtBN. Aktivita AC stimulována isoprenalinem byla vyšší u SHR-mtBN. Po expozici potkanů na CNH byly u zkoumaných kmenů pozorovány odlišné změny v aktivitě AC. Zatímco u SHR kmene došlo vesměs k jejímu nárůstu, u SHR-mtBN k poklesu. Naopak aktivita MAO-A a její exprese byly signifikantně nižší u SHR-mtBN než u SHR a po adaptaci na CNH došlo u obou kmenů ke zvýšení těchto hodnot. Kromě toho CNH výrazně zvýšila expresi katalázy a aldehyddehydrogenázy-2 u obou kmenů a snížila expresi Cu/Zn superoxididismutázy u SHR. Tyto data ukazují, že výměna mitochondriálního genomu může vést ke specifickým

změnám v β -adrenergní signalizaci, aktivitě MAO-A a antioxidační obraně a může také ovlivnit adaptivní odpovědi na hypoxii.

V poslední části této práce jsme sledovali vliv chronické intermitentní hypobarické hypoxie (IHH) na β -adrenergní signalizaci v LV myokardu potkanů kmene Wistar. Celkový počet β -ARs se po adaptaci na IHH nezměnil, ale poměr jednotlivých podtypů β -ARs výrazně vzrostl v důsledku nárůstu β_2 -ARs a poklesu β_1 -ARs. Současně došlo vlivem hypoxie ke snížení exprese AC5 a zvýšení hladiny Gi proteinů. Naše data společně s dalšími výsledky odhalenými v této studii naznačují možnou roli β -ARs ve vývoji kardioprotektivního fenotypu.

Klíčová slova: myokard, kardioprotekce, chronická hypoxie, β -adrenergní receptory, G-proteiny, adenylátcykláza, SHR, SHR-mtBN, MAO-A, antioxidační systém