

## Abstrakt

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je progresivní neurodegenerativní onemocnění nervové soustavy. Toto onemocnění je charakteristické ztrátou motorických neuronů a odumíráním kosterního svalstva. Astrocyty hrají roli v regulaci nástupu a progresi onemocnění díky jejich asociaci s neurony. Jednou z klíčových funkcí astrocytů je regulace iontové homeostázy. Deregulace tohoto procesu je spojená s řadou neurologických onemocnění. Cílem této práce bylo prozkoumat rozdíly v membránových vlastnostech astrocytů v ALS. Za tímto účelem jsme vygenerovali dvojité-transgenní myší model s fenotypem podobným průběhu ALS a specifickou expresí zeleného fluorescenčního proteinu v astrocytech. K charakterizaci fenotypu toho modelu jsme použili dva sensorimotorické testy: wire grid hang test a rotarod test. Pomocí imunohistochemických metod jsme dále charakterizovali tento model na buněčné úrovni a prozkoumali expresi konkrétního iontového kanálu. Elektrofyziologické vlastnosti astrocytů jsme charakterizovali pomocí metody terčíkového zámku. Námi vygenerovaný dvojité-transgenní model má charakteristický ALS fenotyp na úrovni celého organismu a je srovnatelný s původním ALS modelem, nicméně s rozdíly v nástupu a průběhu onemocnění. Tento model má charakteristický ALS fenotyp také na buněčné úrovni, kde dochází ke ztrátě motorických neuronů a rozvoji astrogliózy. Mutantní astrocyty mají vyšší vstupní odpor a nižší membránovou kapacitanci než kontrolní astrocyty, ale neliší se v membránovém potenciálu. Mutantní astrocyty mají nižší incidenci dovnitř usměrněných  $K^+$  proudů a vyšší amplitudu opožděných vně usměrněných  $K^+$  proudů v porovnání s kontrolními astrocyty. Také jsme pozorovali redukci v barvení kanálové podjednotky Kir4.1 v mozku mutantních myší v porovnání s kontrolami.

**Klíčová slova:** amyotrofická laterální skleróza; astrocyty; membránové vlastnosti; elektrofyziologie; metoda terčíkového zámku; imunohistochemie; wire grid hang; rotarod