Abstrakt

Hypoxií indukovatelný transkripční faktor alfa (HIF1A) je transkripční faktor, jenž hraje zásadní roli v udržení homeostáze v hypoxických podmínkách. Reguluje expresi celé řady genů kódujících proteiny, které v reakci na sníženou hladinu kyslíku ovlivňují metabolismus, složení extracelulární matrix, oxidoreduktázovou aktivitu či angiogenezi. Je-li funkce HIF1A narušena, organismus není schopen náležitě reagovat na hypoxii a může docházet k jeho závažnému poškození.

Srdce, jakožto orgán s obrovskou spotřebou kyslíku, je náchylné na vznik různých patologií způsobených hypoxickým stresem. HIF1A má v srdci ambivalentní funkci – hraje roli v kardioprotektivních mechanismech, ale také napomáhá rozvoji zánětu a apoptóze. Tato práce si klade za cíl zmapovat úlohu HIF1A v udržení fyziologických funkcí srdce při adaptaci na hypoxické podmínky za použití myšího modelu s heterozygotní globální delecí *Hif1a*$^{+/-}$. Experimentům zahrnujícím metody molekulární a buněčné biologie předcházela bioinformatická analýza dat získaných RNA sekvenováním. Za využití skriptovacího jazyka R (především balíčků dplyr a DESeq2), softwaru Cytoscape a literární rešerše byly vybrány geny ovlivněné hypoxií nebo transkripčním faktorem HIF1A pro další validaci. Výsledky získané pomocí RNA sekvenování, kvantitativní PCR, Western blotu a imunohistochemie poukazují na roli HIF1A ve třech různých oblastech. Za prvé dochází ke změnám exprese genů, které zprostředkovávají imunitní odpověď a zánět. V případě globální heterozygotní delece *Hif1a*$^{+/-}$ je narušena migrační schopnost makrofágů. Za druhé je pozměněno složení extracelulární matrix – dochází k navýšení exprese kolagenu I a III. Za třetí dochází k ovlivnění drah spojených s metabolismem a mitofágií. V hypoxii dochází ke snížení počtu mitochondrií, u delečního mutanta však tato odpověď chybí.

Klíčová slova: srdce, kardiomyocyty, HIF1A, hypoxie, transkripční faktor, RNA sekvenování