

Souhrn

Práce je zaměřena na roli NR1 podjednotky N-methyl-D-aspartátového receptoru v patofyziologii schizofrenie. Význam této podjednotky jsme studovali v animálním modelu, kde byly potkanům (kmene Wistar) do hipokampů aplikovány antisense oligodeoxynukleotidy (aODN) proti NR1, NR2A a NR2B podjednotkám (všechny kombinace). V chování jsme se zaměřili na změny v sensorimotorickém zpracování informací, hodnocené pomocí prepulzní inhibice úlekové reakce. Posléze jsme hodnotili exprese proteinů jednotlivých podjednotek a také exprese proteinů postsynaptické density (PSD-93, PSD-95). Výsledky našich experimentů ukázaly, že ani jedna z aplikovaných kombinací aODN nevyvolá významnou změnu prepulzní inhibice. Jedním z nejdůležitějších výsledků je statisticky významný pokles exprese PSD-95 ve skupinách s aplikací aNR2B a aNR2B. Další část disertační práce je věnována post mortem studii, kde jsme hodnotili expresi panNR1 podjednotky a jejích sestřižených variant na úrovni mRNA a proteinu v hipokampech pacientů, kteří trpěli schizofrenií a v hipokampech kontrol. V expresi mRNA panNR1 se ukázalo, že rozdíly mezi levým a pravým hipokampem jsou významně větší u pacientů než u kontrol. Sestřižené varianty na úrovni mRNA ukázaly pokles dvou izoforem (NR1-2, NR1-4) u pacientů oproti kontrolám. Expese proteinů panNR1 i varianty NR1^{C1} vykazaly statisticky významnou interakci laterality a pohlaví. V levém hipokampu pacientů mužů byl významný pokles panNR1 oproti kontrolám. Poslední část práce je zaměřená na význam regulátoru proteinové signalizace 4 (RGS4) v patofyziologii schizofrenie. Zde jsme v neuroblastomové buněčné linii hodnotili vliv snížené exprese genu RGS4 na expresní profil buněk. Výsledky ukázaly změnu exprese 67 genů, přičemž zde byly dvě funkční skupiny. Jedna byla tvořena geny pro histony a druhá geny pro transkripční faktory. Druhá skupina je však diskutabilní vzhledem k použité buněčné linii. Vztah snížené exprese RGS4 k neurotransmitterovým systémům tradičně spojovaným se schizofrenií jsme na genové úrovni nepotvrdili.