

Abstrakt

V poslední době jsou studovány různé způsoby aktivace endogenních signálních drah vedoucích ke zvýšení odolnosti myokardu před ischemicko/reperfúzním (I/R) poškozením. Jedním z nich je i adaptace na chronickou hypoxii, u které bylo prokázáno, že snižuje výskyt a závažnost komorových arytmií, zlepšuje obnovu postischemických kontraktálních funkcí srdce a především snižuje rozsah infarktu myokardu. Vzhledem k tomu, že je funkce srdce závislá na udržení membránové integrity kardiomyocytů, jsou velice významné fosfolipázy A₂ (PLA₂), které se podílejí na opravě buněčných membrán. Rovněž jsou důležitou složkou protektivních signálních drah, protože štěpí membránové fosfolipidy za produkce lipidových signálních molekul. Objasnění role PLA₂ a přesného mechanismu jejich působení v signálních drahách vedoucích ke kardioprotekci by mohlo být podstatné pro prevenci a léčbu kardiovaskulárních onemocnění. Proto byl v této diplomové práci studován vliv kontinuální normobarické hypoxie (CNH) na relativní zastoupení srdečních PLA₂ (sekretorické – sPLA₂IIA, na kalcium nezávislé – iPLA₂, cytozolické – cPLA₂α a její fosforylované formy – p-cPLA₂α), a také proteinů účastnících se aktivace a fosforylace právě cPLA₂α (proteinkinázy Ca – PKCα, extracelulárních signálem regulovaných kináz 1 a 2 – ERK 1/2, proteinu o molekulové hmotnosti 38 kDa – p38 a jejich fosforylovaných forem) v homogenátu z myokardu levé komory potkana. Použitím metody Western blot bylo pozorováno, že se po adaptaci na CNH relativní zastoupení sPLA₂IIA nemění, zatímco dochází k nárůstu iPLA₂ a cPLA₂α. Stejně tak došlo po adaptaci na CNH ke zvýšení všech sledovaných fosforylovaných forem (p-cPLA₂α, p-PKCα, p-ERK 1/2 a p-p38), přestože se relativní zastoupení proteinů PKCα, ERK 1/2 a p38 nezměnilo. Z těchto výsledků je patrné, že by cPLA₂α mohla být zapojena v signální dráze kardioprotekce indukované CNH. Proto byl v další fázi výzkumu analyzován vliv specifického inhibitoru cPLA₂α (pyrofenonu) na kardiomyocytech izolovaných z myokardu levé komory normoxického a na CNH adaptovaného potkana. Testování viability a uvolňování laktátdehydrogenázy z kardiomyocytů po simulovaném akutním I/R poškození sice neprokázalo zapojení cPLA₂α v kardioprotekci, pro objasnění její role bude potřeba provést ještě další experimenty.