

## ABSTRAKT

Kardiovaskulární onemocnění, především akutní infarkt myokardu, jsou jednou z hlavních příčin úmrtí ve vyspělých zemích. Je známo, že dlouhodobá adaptace na chronickou intermitentní hypobarickou hypoxii (IHH) snižuje rozsah ischemicko-reperfučního poškození. Zdá se, že proteinkinasa C (PKC) se uplatňuje v mechanismu kardioprotektivního účinku IHH, neboť obecný inhibitor PKC zcela zablokoval kardioprotekci vyvolanou adaptací na IHH. Nicméně zapojení jednotlivých isoform PKC v tomto kardioprotektivním fenoménu zůstává nejasné. Cílem této práce bylo studovat úlohu isoform PKC $\delta$  a PKC $\epsilon$ , které jsou nejvíce zastoupenými isoformami PKC v myokardu potkana, v mechanismu kardioprotektivního působení IHH. Ukázali jsme, že adaptace na IHH zvyšuje v myokardu levé komory potkana celkové množství proteinu PKC $\delta$  společně s množstvím její fosforylované/aktivní formy a současně zvyšuje přítomnost této isoformy PKC na sarkolemální membráně a v mitochondriích. Redistribuce PKC $\delta$  na sarkolemální membránu a do mitochondrií stejně jako snížení velikosti infarktového ložiska v srdcích adaptovaných na IHH byly potlačeny podáním inhibitoru PKC $\delta$  delta, rottlerinu. Adaptace na IHH naopak snížila množství celkového proteinu PKC $\epsilon$  a neovlivnila buněčnou distribuci a fosforylaci této isoformy PKC. Podání inhibitoru PKC $\epsilon$ , KP-1633, neovlivnilo protektivní efekt adaptace na IHH v izolovaných kardiomyocytech vystavených metabolické inhibici/reenergizaci simulující ischemii/reperfuzi. Druhý cíl této práce vychází z předpokladu, že pozorovaný nárůst n-3 polynenasycených mastných kyselin (n-3 PUFA) v srdečních fosfolipidech vyvolaný adaptací na IHH by mohl přispívat k zvýšené odolnosti vůči ischemicko-reperfučnímu poškození. Aktivita a funkce PKC může být ovlivněna lipidovým složením membrán a kvalitou lipidových signálních molekul. Druhým cílem bylo zjistit, zda změněný profil mastných kyselin v srdečních fosfolipidech a diacylglycerolech vyvolaný dietou obohacenou saturevanými mastnými kyselinami (SFA), n-3 nebo n-6 PUFA hraje roli v kardioprotektivním působení adaptace na IHH a zda se v tomto mechanismu podílí PKC. Zatímco poměr (SFA+mononenasycené FA)/PUFA v srdečních diacylglycerolech kopíruje tento poměr v jednotlivých dietách (v pořadí SFA>n-3 PUFA>n-6 PUFA dieta), srdeční fosfolipidy si drží konstantní podíl SFA, mononenasycených FA a celkových PUFA nezávisle na dietě a adaptaci na IHH. Naopak, jednotlivé diety i IHH významně ovlivnily poměr n-6/n-3 PUFA jak v srdečních diacylglycerolech, tak fosfolipidech. Zatímco u zvířat krmených dietou obohacenou SFA a n-3 PUFA snížila adaptace na IHH velikost infarktového ložiska, u skupiny krmené n-6 PUFA, kde byla velikost infarktového ložiska signifikantně nižší ve srovnání se skupinou krmenou n-3 PUFA, se protektivní efekt IHH na velikosti infarktu neprojevil. Jelikož byl pokles poměru n-6/n-3 PUFA v srdečních membránových fosfolipidech po adaptaci na IHH proporcionálně stejný u všech dietních skupin, zdá se nepravděpodobné, že je tato změna přímo zapojená v protektivním efektu IHH na velikost infarktu. Velikost infarktu klesala se zvyšujícím se relativním množstvím PKC $\epsilon$  v partikulární/membránové frakci u normoxických či hypoxických zvířat, což je v souladu s obecně uznávanou představou, že je tato isoforma kardioprotektivní. Nicméně, u všech hypoxických skupin jsme pozorovali menší velikost infarktu společně se snížením relativním množstvím PKC $\epsilon$  v partikulární frakci, což naznačuje, že IHH chrání srdce mechanismem nezávislým na PKC $\epsilon$ . Na rozdíl od ostatních dietních skupin, IHH nezvýšila ischemickou odolnost myokardu u potkanů krmených dietou obohacenou n-6 PUFA a zároveň nedošlo u této dietní skupiny k nárůstu PKC $\delta$  v partikulární frakci. Množství PKC $\delta$  v partikulární frakci negativně korelovalo s velikostí infarktu. Tyto výsledky naznačují, že PKC $\delta$ , ale ne PKC $\epsilon$ , hraje významnou roli v ischemické odolnosti myokardu potkana vyvolané adaptací na IHH.