

Abstrakt

Cévní odpor je dán především kontrakcí hladkého svalu cév, která je regulována fosforylací lehkého řetězce myosinu. Hladkosvalová cévní kontrakce je zahájena vstupem vápnatých iontů do buněk, který je zprostředkovaný kanály typu TRP (transient receptor potential) a napětově závislými Ca^{2+} kanály typu L (L-type voltage-dependent Ca^{2+} channels, L-VDCC). Vápníková sensitizace je mechanismus zvyšující cévní kontraktilitu při dané úrovni intracelulárního vápníku pomocí RhoA/Rho kinázou zprostředkovanou inhibicí fosfatázy lehkého řetězce myosinu. V této disertační práci prezentuji data 1) o úloze TRP kanálů v mechanismu kontrakce hladkého svalu cév, 2) o zvýšené kontraktilitě artérií spontánně hypertenzních potkanů (spontaneously hypertensive rats, SHR) a 3) o rozdílech v kontrakci artérií u normotenzních a hypertenzních potkanů, spojených s úlohou RhoA/Rho kinázové dráhy u třech modelů experimentální hypertenze (SHR, Ren-2 transgenní potkani a sůl-senzitivní Dahlovi potkani).

Ve studii věnující se TRP kanálům jsem porovnával vlivy třech běžně používaných neselektivních inhibitorů TRP kanálů (2-APB, SKF-96365 a FFA) na kontrakci izolované artérie. Z těchto inhibitorů byl nejzajímavější 2-APB, jehož inhibiční působení bylo závislé na typu kontrakčního stimulu a zároveň na přítomnosti sodíku v inkubačním roztoku. Ve studii týkající se zvýšené kontraktility artérií SHR potkana bylo prokázáno několik mechanismů, které za ni mohou být zodpovědné: vliv noradrenalinu uvolněného z vaskulárních varikosit, nedostatečné otevírání K^+ kanálů a především změna membránového potenciálu. Jak vstup vápnatých iontů, tak vápníková sensitizace přispívají k adrenergní kontrakci artérií. Vstup vápnatých iontů se zdá být důležitější u potkanů s genetickou hypertenzí (SHR a Ren-2 transgenní potkani), zatímco úloha vápníkové sensitizace je u nich snižena. Naopak úloha vápníkové sensitizace je zvýšená při kontrakci artérií u sůl-senzitivních Dahlových potkanů.

Lepší pochopení mechanismů hladkosvalové cévní kontrakce ve zdraví a nemoci je důležité pro vývoj budoucích léčiv.