

## Abstrakt

Soubor specializovaných buněk převodního srdečního systému tvoří a koordinovaně šíří elektrický vzruch v srdci. Změny ve vývoji převodního systému prokazatelně souvisí se vznikem arytmií, a proto je dobrá znalost vývojových mechanismů klinicky významná. Pro správný vývoj převodního systému jsou důležité geny pro gap junctions proteiny, iontové kanály, transkripční faktory či jiné molekuly zahrnuté v signalizačních kaskádách (endothelin, neuregulin). Kromě geneticky podmíněných faktorů se na vývoji převodního systému podílí i epigenetické faktory a vlivy prostředí. V této disertační práci se jednotlivé publikace věnují různým aspektům jinak komplexního vývoje převodního systému. Dalším pojítkem všech publikací je metodický přístup, kdy jsme pomocí optického mapování sledovali změny ve funkci převodního systému.

V první publikaci jsme pomocí orgánové *in vitro* kultivace kuřecích embryonálních srdcí studovali vliv mechanické pracovní zátěže (bez interference hemodynamického efektu) na vývoj převodního systému. Sérii experimentů jsme doplnili i o typ „záchranného“ experimentu, kdy jsme uměle vyvolali pracovní zátěž injekcí silikonového oleje do primitivní komory srdce ve stádiu srdeční kličky. Podařilo se nám prokázat, že mechanické zatížení myocytů je důležitý epigenetický faktor časného embryonálního vývoje.

V následujících publikacích jsme se zaměřili na studium vlivu absence konexinu 40 (Cx40) na vedení elektrické vzruchu u myši během embryonálního vývoje, kterému předcházela popis normálního vývoje převodního systému zaměřený na funkční aspekt. Absence gap junctions protein - Cx40 vede k snížení četnosti výskytu aktivního pravého Tawarova raménka v pozdní fázi embryonálního vývoje, z čehož vyvozujeme závěr, že v časnější fázi vývoje je funkce pravého Tawarova raménka nezávislá na Cx40. Aktivace síní při absenci Cx40 je od 12. embryonálního dne iniciována u většiny srdcí z ektopického místa v oušku pravé síně a dochází u takto aktivovaných síní k výraznému prodloužení aktivačního času. Rychlost vedení vzruchu je podmíněna Cx40 genotypem pouze v síních na rozdíl od komor, nejdelší čas nezbytný pro aktivaci síní je spojen s úplnou absencí Cx40.

Ve čtvrté publikaci jsme se věnovali funkční analýze linie myši s inhibovaným KvLQT1 proteinem, kde je fenotypový projev shodným se syndromem dlouhého QT intervalu. U transgenní linie byl zaznamenán výskyt bloku pravého Tawarova raménka u většiny ED18,5 srdcí a dále zpomalení vedení elektrického vzruchu v levé komoře.