

Souhrn (česky):

Cílem práce bylo podrobně analyzovat myši s vyřazeným M_2 -receptorem (M_2 KO) jednak za klidových podmínek a dále po působení stresového podnětu (chladový stres). Zaměřili jsme se zejména na roli antagonistických receptorů (adrenoceptorů) v srdci a jejich roli v adaptaci na chybějící M_2 -receptor. Provedeny byly vazebné studie, studie genové exprese, echokardiografie, telemetrický monitoring srdeční činnosti, tělesné teploty a aktivity, analýza variability tepové frekvence, analýza biorytmů, analýza srdeční činnosti po podání agonistů a antagonistů muskarinových receptorů a adrenoceptorů, stanovení aktivity adenylyl cyklázy a NO syntázy, stanovení sérové koncentrace katecholaminů a genové exprese enzymů syntetizujících katecholaminy. Vyřazení M_2 -receptorů vedlo ke kompenzatornímu snížení β_1 a β_2 -adrenoceptorů doprovázené snížením jejich genové exprese, down-regulovány byly rovněž M_3 -receptory. Chybějící M_2 -receptory byly funkčně nahrazeny β_3 -receptory, které byly upregulovány (nikoli kardioinhibičními M_4 -receptory). Signalizace přes β_3 -receptory vedla dále cestou adenylátcyklázy a nikoli NO syntázy. Všechny tyto změny byly zjištěny pouze v levé komoře, odpovídajícím mechanismem se tedy zdá být heterologní regulace. Mírně vyšší bazální frekvence a nižší tělesná teplota M_2 KO myši podtrhuje důležitost telemetrické monitorace. I přes všechny pozorované rozdíly, celková srdeční funkce u M_2 KO myši byla zachována.

Klíčová slova: M_2 KO myši, adrenoceptory, muskarinové receptory, srdce, stres, adaptace