

Zmeny ultraštruktúry a topológie konexínu-43 v srdciach hypertriacylglycerolemických potkanov a ich zvýšená náchylnosť k závažným poruchám rytmu

Tamara Beňová¹, Vladimír Knezl², Marcela Mitašíková¹, Ján Slezák¹,
Narcis Tribulová¹

¹Ústav pre výskum srdca, SAV, Bratislava,

²Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie, SAV, Bratislava
benova.tamara@gmail.com

Hypertriacylglycerolémia je rizikovým faktorom pre vznik kardiovaskulárnych ochorení, ktorým predchádza štrukturálna prestavba (remodelácia) artérií a srdcového svalu (myokardu). Remodelácia sprevádzaná zmenami v lokalizácii (topológii) komunikačných spojení, „gap junctions“, je veľmi arytmogénna, keďže tieto medzibunkové spojenia zabezpečujú synchronizáciu myokardu. Cieľom štúdie bolo charakterizovať štrukturálne zmeny a lokalizáciu hlavného proteínu „gap junction“, konexínu-43 (Cx43) v myokarde hypertriacylglycerolemických potkanov (HTG) ako aj testovať citlivosť srdca na arytmiu.

Použili sme hereditárne HTG potkany, 5-mesačné samce a rovnako staré Wistar potkany. Myokard z ľavej komory srdca sme fixovali v pufrovanom 2,5 % glutaraldehyde a rutinne spracovali pre vyšetrenie vo svetelnom a elektrónovom mikroskope. Nefixovaný myokard bol zmrazený v tekutom N₂ a v kryostate sa z neho nakrájali 10 µm rezy. Tieto sa použili na imunofluorescenčnú detekciu Cx43 špecifickou primárnou anti-Cx43 protilátkou a FITC konjugovanou sekundárnou protilátkou. Izolované perfundované srdce potkana sme použili na testovanie jeho náchylnosti na elektricky-vyvolanú malígnu arytmiu, komorovú fibriláciu (KF).

V porovnaní so zdravými Wistar potkanmi sa KF vyvolala signifikantne častejšie v srdciach HTG potkanov. V myokarde týchto potkanov sme pozorovali roztrúsené intersticiálne a perivaskulárne fibrózy a sporadicky štrukturálne zmeny v stene koronárnej artérie. Imunodetekcia Cx43 v myokarde ukázala u oboch, Wistar a HTG potkanov, prítomnosť Cx43-pozitívnych „gap junctions“ v interkalárnych diskoch spájajúcich susedné kardiomyocyty. Okrem toho, u HTG potkanov bol pozorovaný zvýšený výskyt Cx43-pozitívnych „gap junctions“ na bočných (laterálnych) stenách kardiomyocytov. Elektrónová mikroskopia odhalila početné aktívne fibroblasty a akumuláciu kolagénu v myokarde HTG potkanov, potvrdila prítomnosť „gap junctions“ v interkalárnych diskoch a zvýšený počet laterálne orientovaných spojení. Taktiež sa pozorovala internalizácia „gap junctions“, ktoré sa vo forme anulárnych profilov nachádzali v cytoplazme v blízkosti interkalárnych diskov.

Výsledky poukazujú na to, že hypertriacylglycerolémia zvyšuje riziko vzniku závažných porúch rytmu a abnormality v extracelulárnej matrix a v topológii Cx43 by sa mohli podieľať na zvýšenej náchylnosti HTG potkanov ku komorovej fibrilácii.

Projekt bol podporený z VEGA 2/0049/09 grantu.