



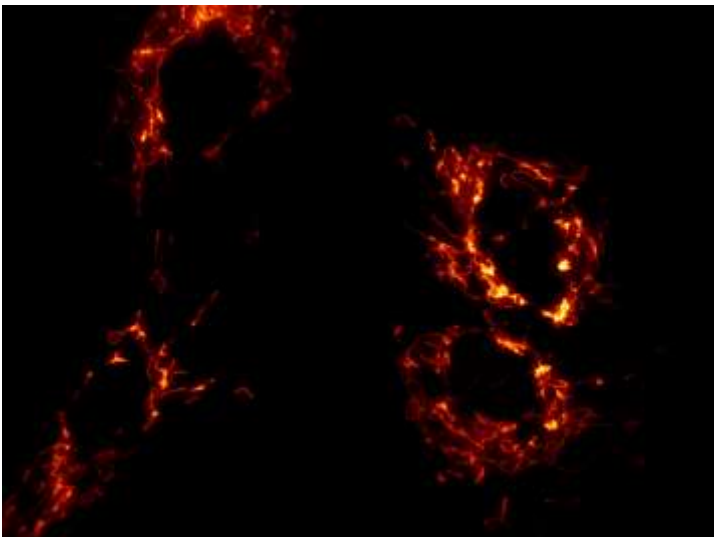
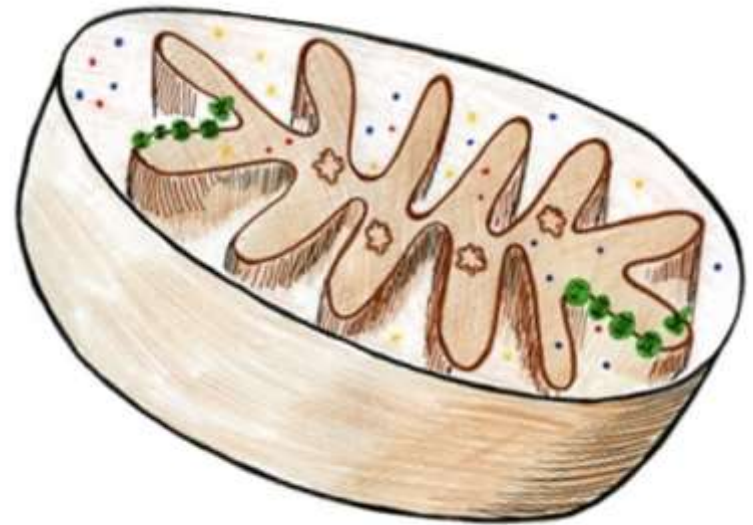
# ODDĚLENÍ BIOENERGETIKY

**Tomáš Mráček**  
**Petr Pecina**

# CO A K ČEMU JSOU MITOCHONDRIE

## Mitochondrie – buněčné organely s důležitými funkcemi:

- Aerobní respirace – produkce ATP, hlavního zdroje energie
- Křižovatka mnoha metabolických drah
- Buněčná smrt (apoptóza)



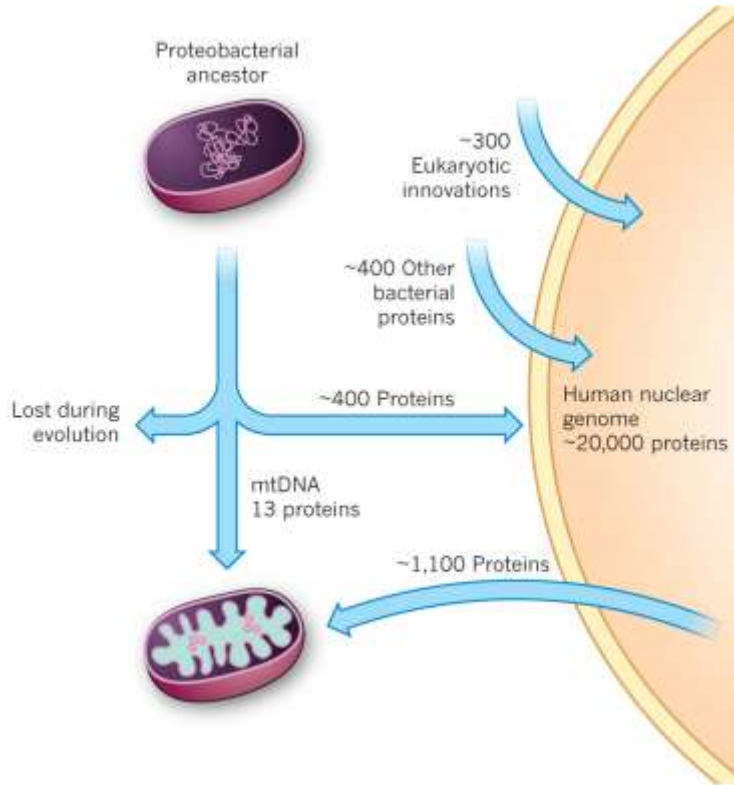
## Mitochondrie hrají důležitou roli v patogenezi:

- Vzácných dědičných mitochondriálních chorob (mitopatií)
- Běžných onemocnění, včetně diabetu 2. typu nebo metabolického syndromu
- Nádorových onemocnění
- Neurodegenerativních onemocnění

# MITOCHONDRIA MAKE A COMEBACK...



# PŮVOD MITOCHONDRIÍ



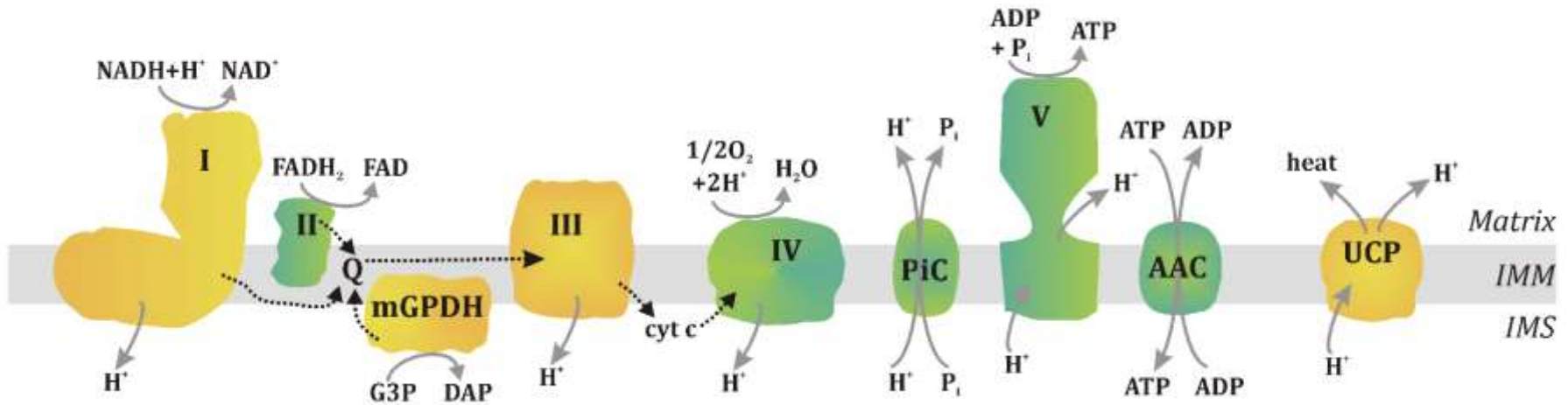
*(Vafai and Mootha, Nature 2012)*

Mitochondrie vznikly symbiózou z  $\alpha$ -proteobakterií → komplexní genetická architektura.

Obsahují asi 1500 proteinů, z nichž 13 je kódováno mtDNA a zbytek jadernou DNA.

$\frac{1}{3}$  proteinů nebyla dosud popsána nebo funkčně anotována.

# CO DĚLÁME?



## Studium enzymů oxidativní fosforylace

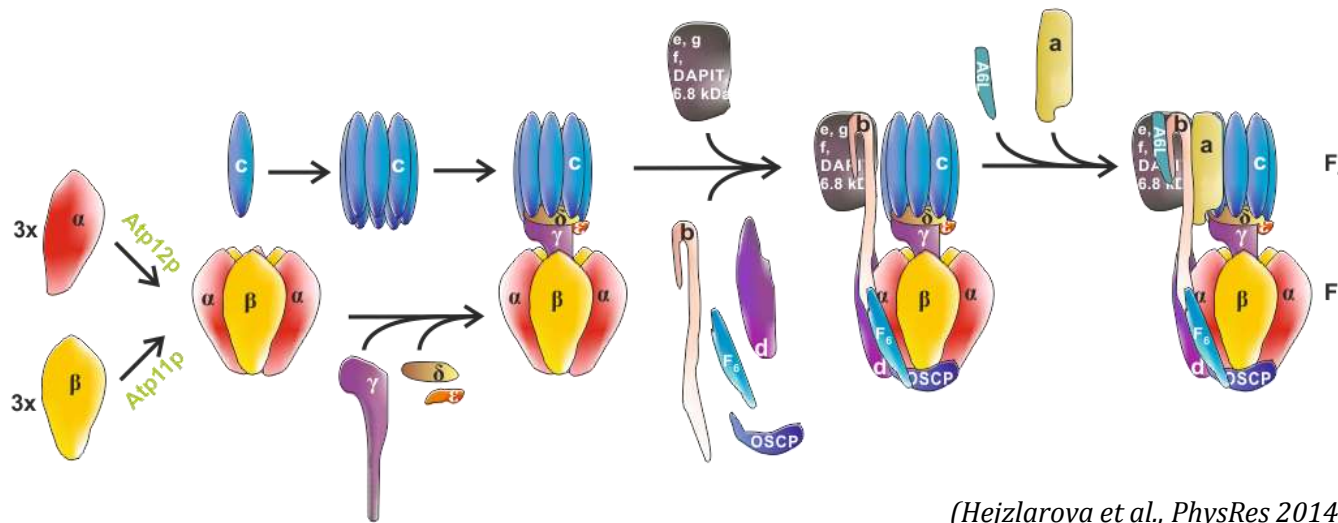
- funkce
- biogeneze
- asemblace
- ROS produkce

**Charakterizace nových proteinů** identifikovaných jako „disease causing genes“ u mitopatií

**Hledání funkcí pro nové mitoproteiny** (spolupráce s odd. genetiky modelových onemocnění)

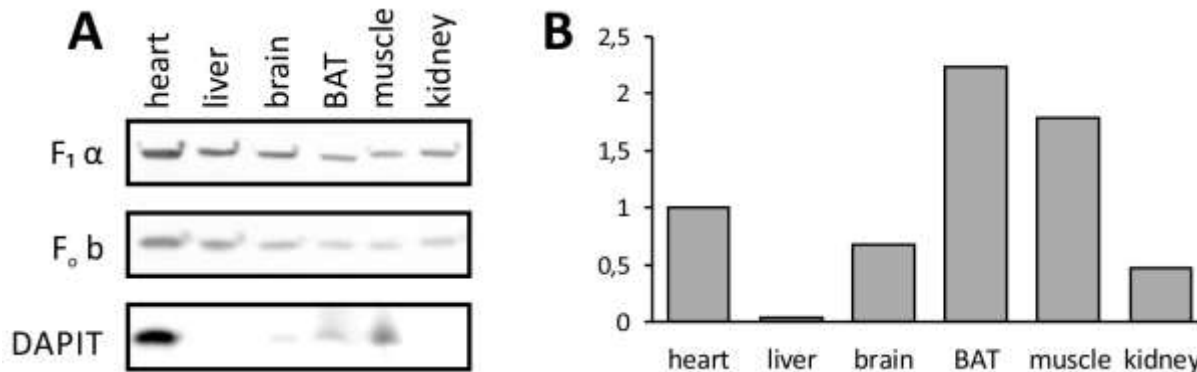


# BIOGENEZE ATP SYNTÁZY



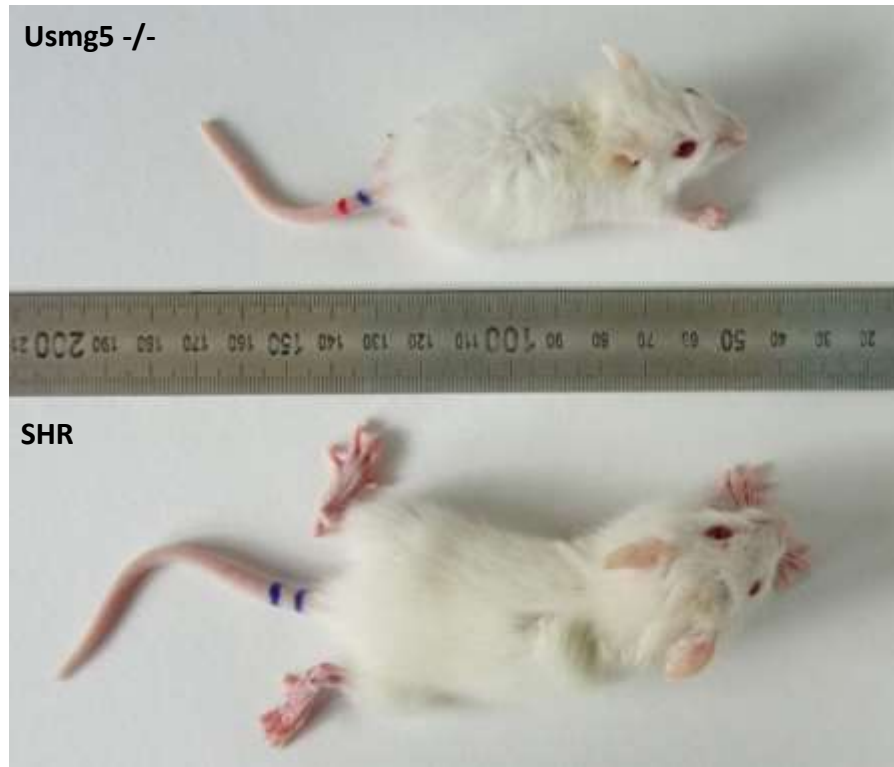
- Komplexní proces, sestavování probíhá po blocích
- Zahrnuje proteiny kódované v mitochondriální i jaderné DNA
- Účastní se ho řada pomocných faktorů

Některé proteiny nevykazují stabilní stechiometrii vůči ostatním podjednotkám. Funkce???



# DELECE PROTEINU DAPIT U POTKANŮ

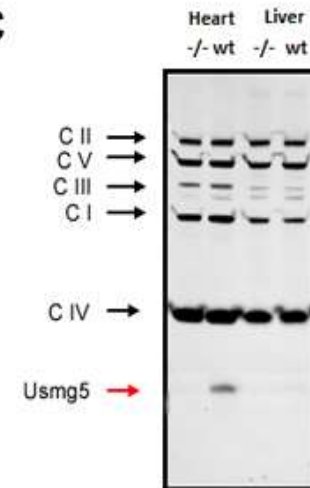
**A**



**B**

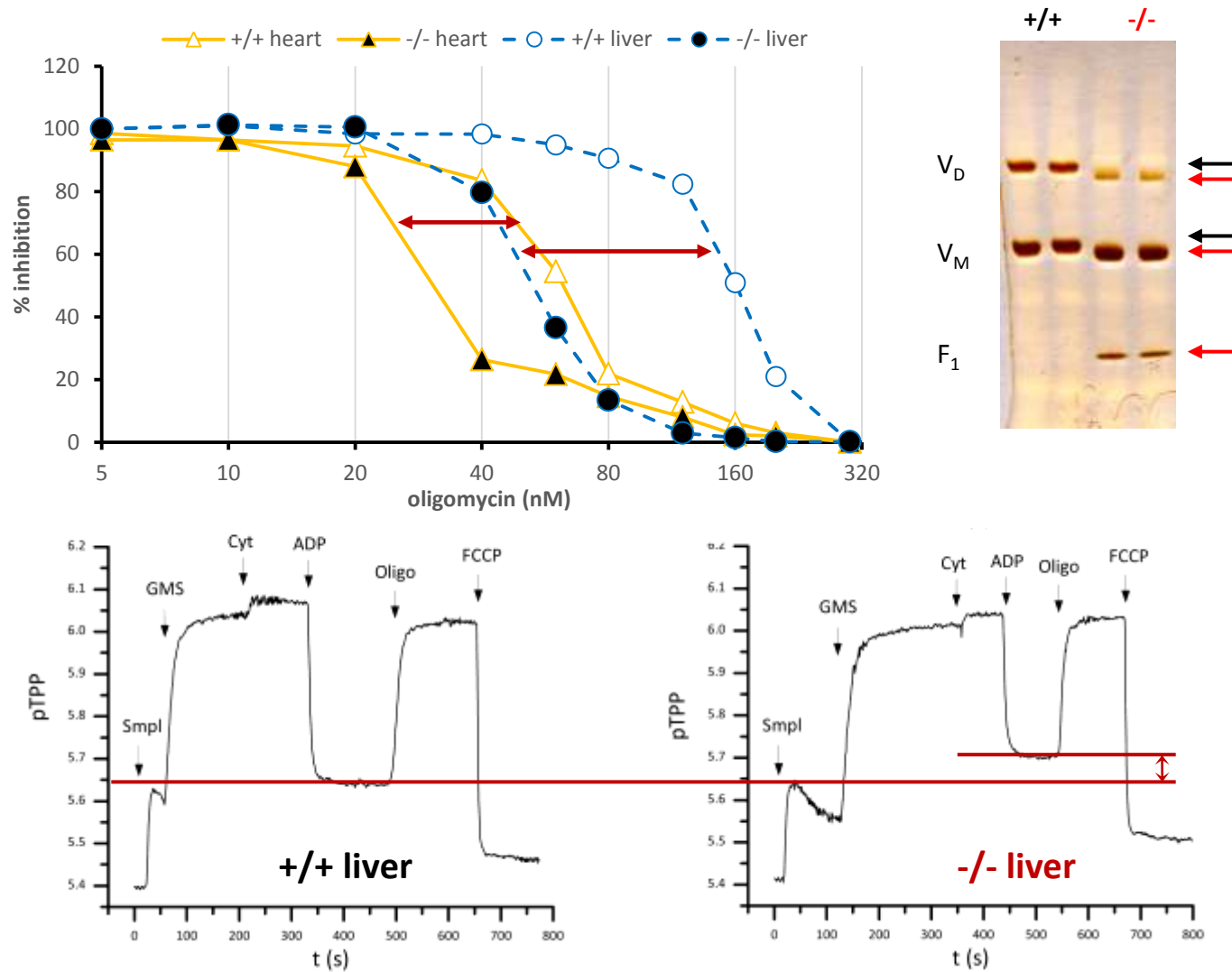


**C**



Zvířata vykazují růstovou retardaci (**A**) spojenou s hypertrofickou kardiomyopatií (**B**).  
Obsah komplexů oxidativní fosforylace není změněn (**C**).

# FUNKČNÍ ZMĚNY ATP SYNTÁZY

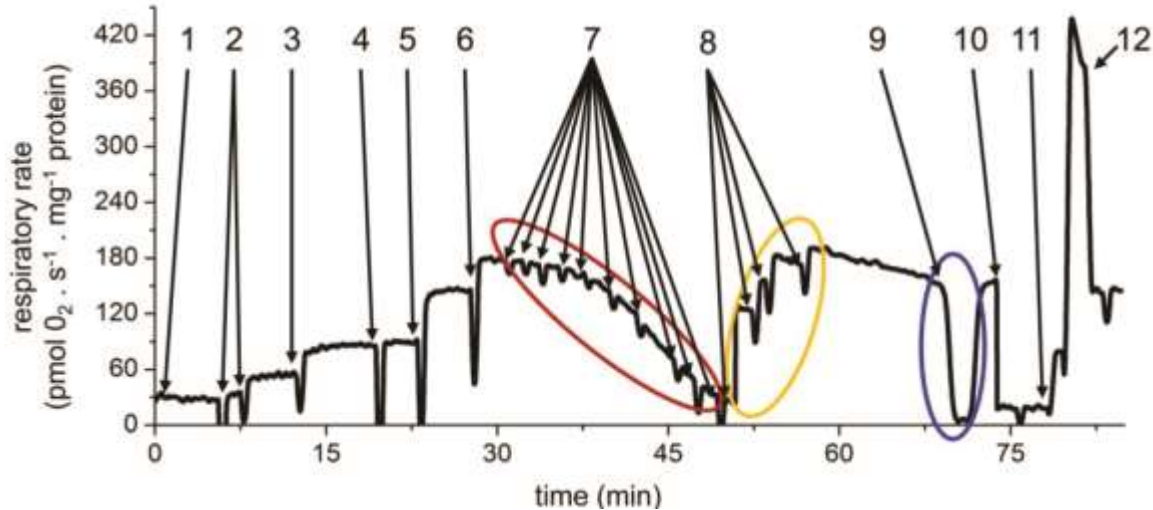


ATP syntáza u *Usmg5* *-/-* je menší, méně stabilní a citlivější k inhibici oligomycinem  
Její nižší funkční kapacita vede k nedostatečnému využití  $\Delta\Psi_m$  pro tvorbu ATP



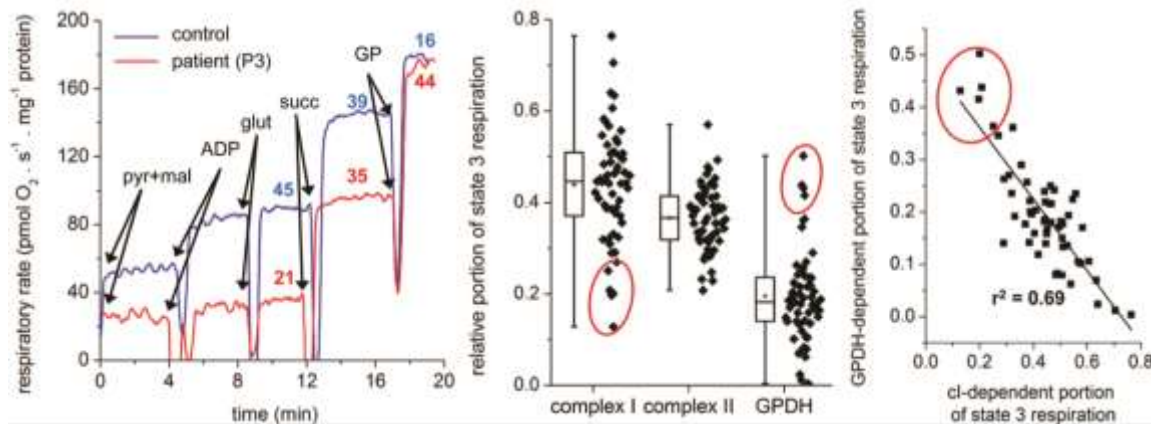
# DIAGNOSTIKA MITOCHONDRIÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍ

- Snaha o vývoj rychlého diagnostického protokolu pro vyšetření pacientů s podezřením na mitochondriální onemocnění.
- Založeno na respirometrickém vyšetření lymfocytů izolovaných z periferní krve



(Pecina et al., BBA Clinical 2014)

Příklad: obraz pacienta s defektem komplexu I



# TĚŠÍME SE NA VIDĚNOU



Tomáš Mráček

Josef Houšťek

Zdeněk Drahota

Petr Pecina

Alena Pecinová

Marek Vrbacký

Vilma Kaplanová

Nikola Kovářová

Kateřina Hejzlarová

Hana Nůsková

Jana Kovalčíková

Hien Ho Thi Dieu

<http://www.fgu.cas.cz/departments/bioenergetika>



# POUŽÍVANÉ METODY

