

Abstrakt

Mitochondrie jsou pro většinu eukaryotických buněk nezbytné organely, které obsahují řadu komplikovaných, vzájemně interagujících proteinových struktur. Mezi ně patří mimo jiné i komplexy elektron transportního řetězce, tedy komplexy I – IV. Mitochondriální komplex II hraje klíčovou roli v buněčném metabolismu, neboť leží na křižovatce mezi cyklem trikarboxylových kyselin a dýchacím řetězcem. Tento proteinový komplex, též zvaný sukcinát dehydrogenáza, zprostředkovává nejen oxidaci sukcinátu a přenos elektronů, ale také se podílí na tvorbě reaktivních forem kyslíku. Mitochondriální komplex II sestává ze čtyř podjednotek zvaných SDHA-D, navíc sestavení komplexu vyžaduje čtyři proteinové asemblační faktory SDHAF1-4. Mutace a epigenetické změny genů podjednotek a asemblačních faktorů sukcinát dehydrogenázy jsou spojeny s různými patologickými stavy, jako jsou například neurodegenerativní onemocnění, nebo mohou stát za vznikem nádorů. Mitochondriální nemoci způsobené vrozenými poruchami komplexu II nicméně nejsou tak dobře prostudovány jako například onemocnění vzniklá z důvodu nefunkčnosti ostatních mitochondriálních komplexů, zřejmě proto, že žádný protein komplexu II není kódován v mitochondriálním genomu. Nedávné studie ukázaly, že narušení funkce nebo skládání komplexu II vede k akumulaci alternativně asemblované formy komplexu, složené z podjednotky SDHA a asemblačních faktorů SDHAF2 a SDHAF4, která může mít signalizační funkci v rámci mitochondrií. Cílem této práce je objasnit roli sukcinát dehydrogenázy u nádorových onemocnění, především v případě nádorů, které se vyznačují mutacemi v podjednotkách tohoto komplexu, jež právě mohou dát vzniknout jeho alternativně asemblované formě. Alternativní forma komplexu II je studována v buňkách s chybějícími asemblačními faktory SDHAF2 a SDHAF4, s důrazem na protein SDHAF4, jehož přesná funkce v rámci skládání komplexu II není zcela objasněna.

Klíčová slova: mitochondrie, elektronový transportní řetězec, mitochondriální komplex II, sukcinát dehydrogenáza, sukcinát, nádorová onemocnění