

ABSTRAKT

Mitochondriální onemocnění představují klinicky, biochemicky i geneticky heterogenní skupinu dědičných onemocnění, jež prevalence je přibližně 1:5 000 živě narozených dětí. Společným znakem těchto onemocnění je narušení mitochondriálního energetického metabolismu. V současné době je známo více než 400 genů asociovaných s mitochondriálním onemocněním, avšak 45 % pacientů s podezřením na mitochondriální onemocnění je stále bez potvrzené genetické příčiny. Pomocí sekvenování nové generace nacházíme nové kandidátní geny anebo varianty, které by mohly stát za příčinou onemocnění. Abychom mohli potvrdit kauzalitu těchto nově nalezených genů a variant, je třeba charakterizovat deficit pomocí řady biochemických metod.

Cílem této práce bylo studovat funkci proteinu ACBD3 na úrovni mitochondriálního energetického metabolismu v ne-steroidních buňkách HEK293 a HeLa a potvrdit tak kauzalitu genu *ACBD3* u pacientky s kombinovaným deficitem systému oxidativní fosforylace (OXPHOS). Druhým cílem bylo potvrdit kauzalitu dvou nových variant v genech *MT-ND1* a *MT-ND5*, kódujících strukturální podjednotky komplexu I (KI) dýchacího řetězce. Třetím cílem práce bylo studovat tvorbu superkomplexů u pacientů se vzácnými dědičnými metabolickými poruchami.

V předkládané dizertační práci se podařilo pomocí funkční studie proteinu ACBD3 prokázat, že tento protein nemá významnou funkci v mitochondriích, nicméně je nezbytný pro udržení struktury Golgi. Dále se podařilo potvrdit kauzalitu dvou nových variant v genech *MT-ND1* a *MT-ND5* a byla vytvořena hypotéza dopadu mutace v genu *MT-ND1* na mechanismus funkce KI. Též byla charakterizována kohorta pacientů z České a Slovenské republiky s deficitem KI, způsobeným mutacemi v mitochondriálně kódovaných strukturálních podjednotkách KI. V neposlední řadě bylo ukázáno, že u pacientů s dědičnými poruchami glykosylace dochází k zvýšené tvorbě superkomplexů.

Klíčová slova: mitochondrie, mitochondriální onemocnění, ACBD3, MT-ND1, MT-ND5, superkomplexy