

Savčí organismus je plně závislý na systému oxidativní fosforylace (OXPHOS) jako hlavním zdroji produkce energie (ATP) v buňce. Poruchy OXPHOS mohou být způsobeny mutacemi v genech kódovaných mitochondriální DNA nebo jadernou DNA. Část výzkumné práce je zaměřena na roli raně a pozdně se asemblujících, jaderně kódovaných, strukturních podjednotek cytochrom c oxidasy (CcO) a Oxa11, lidského homologu kvasinkové mitochondriální Oxa1 translokasy, v biogenezi cytochrom c oxidasy a její funkci s využitím stabilní RNA interference COX4, COX5A, COX6A1 a OXA1L a ektopické exprese epitopově značených podjednotek Cox6a, Cox7a a Cox7b v buněčné linii HEK (lidské embryonální ledviny)-293. Naše výsledky ukazují, že zatímco podjednotky Cox4 a Cox5a jsou nezbytné pro asemblaci funkčního komplexu CcO, Cox6a podjednotka je důležitá pro její stabilitu. V buňkách se sníženou expresí OXA1L byla překvapivě zjištěna normální aktivita i hladina holoenzymu CcO, přestože inaktivace OXA1 u kvasinek vyvolá kompletní ztrátu aktivity CcO.

Při studiu poruch OXPHOS v izolovaných mitochondriích kosterního svalu, srdce, jater a frontálního kortexu získaných od pacientů s Leigh syndromem (mtDNA mutace 8363G>A), MERRF syndromem (mtDNA mutace 8344A>G) a MELAS syndromem (mtDNA mutace 3243A>G) jsme našli tkáňově specifické rozdíly v dopadu mt-tRNA mutací na OXPHOS mozku, které se významně lišily od dopadu těchto mutací v ostatních tkáních. Navíc jsme ukázali, že v případě mtDNA mikrolece 9205TA v ATP6 genu je výrazně omezena syntéza podjednotky a komplexu ATPasy a postižena biogeneze CcO.