

Souhrn

Kosterní svalovina, jakožto nejobjemnější tkáň v těle, má nezastupitelnou úlohu při udržování metabolické homeostázy. Bylo dokázáno, že mitochondrie přispívají k patofyziologii nejrůznějších metabolických onemocnění, ať již kvůli poškození bioenergetických vlastností nebo produkcí reaktivních forem kyslíku. V této práci byly jako in vitro model kosterního svalu použity myší myoblasty C2C12 a sval krysy, ze kterého byl připraven homogenát obohacený o mitochondriální frakci.

Cílem práce bylo stanovit změny v mitochondriálních respiračních parametrech daných dostupností využitelných substrátů v kultivačním mediu, např. nahrazením glukózy galaktózou, a také zjistit vliv vysokých koncentrací glukózy na mitochondriální aktivitu během diferenciaci. Dalším cílem bylo objasnit efekt inaktivních derivátů trifenylofosfoniových (TPP^+) solí, hojně využívaných pro doručení různých práb a antioxidantů do mitochondrií, na bioenergetický profil buněk.

Data byla získána pomocí metod umožňující měření spotřeby kyslíku v reálném čase na extracelulárním flux analyzátoru a to jak v buňkách s neporušenou membránou, tak v permeabilizovaných buňkách, dále pomocí spektrofotometrického měření enzymatické aktivity Krebsova cyklu a elektronového transportního řetězce, a nakonec pomocí fluorometrické detekce změn membránového potenciálu mitochondrií ($\Delta\psi_m$).

Výsledky potvrzují, že nízká koncentrace glukózy je hlavním spouštěčem mitochondriálního dýchání a že změny pozorované u modelů kultivovaných s galaktózou jsou způsobeny nedostatkem glukózy. Přítomnost glukózy v kultivačním mediu je tedy nezbytná pro indukci diferenciaci a zvyšování hladiny glukózy během myogenního procesu vede k poklesu respirační kapacity následkem snížení enzymatické aktivity komplexu I a III. Dlouhý alkylový postranní řetězec TPP^+ derivátů, který se vyznačuje silnějšími hydrofobními vlastnostmi, indukuje mitochondriální odpřažení a únik protonů, zatímco nejméně hydrofobní metyltrifenylofosfoniová sůl (TPMP) způsobuje postupný pokles aktivity mitochondriální respirace přerušením Krebsova cyklu a inhibicí komplexu oxoglutarát dehydrogenázy.