

## ABSTRAKT

Poruchy ATP syntázy, klíčového enzymu mitochondriální tvorby energie, patří mezi velmi časté příčiny metabolických onemocnění, které se projevují nejčastěji jako mitochondriální encefalo-kardio-myopatie s časným nástupem nemoci. U pacientů s izolovaným defektem ATP syntázy byly nalezeny mutace ve čtyřech jaderných genech, se shodným biochemickým projevem – výrazně sníženým množstvím plně asemblovaného a funkčního komplexu ATP syntázy. V této práci jsou shrnuty výsledky studií proteinu TMEM70, nového pomocného faktoru v biogenezi ATP syntázy, jenž představuje nejčastější genetickou příčinu závažných vrozených poruch ATP syntázy. TMEM70 o velikosti 21 kDa je proteinem vnitřní mitochondriální membrány, který napomáhá tvorbě ATP syntázového komplexu. Funkce proteinu TMEM70 je nejspíše zprostředkována pomocí C-konce, exponovaného do mitochondriální matrix, ale přesný mechanismus stále není znám. Ve fibroblastech pacientů, které neobsahují protein TMEM70, je nízká aktivita ATP syntázy kompenzována zvýšením obsahu komplexů dýchacího řetězce III a IV pomocí posttranslačního mechanismu.

Dalším typem defektu ATP syntázy, který byl v rámci této práce studován, je mtDNA mutace *m.9205delTA*, která ovlivňuje maturaci MT-ATP8/MT-ATP6/MT-CO3 mRNA a tím i biosyntézu strukturních podjednotek Atp6 (podjednotka *a*) a Cox3. Pomocí několika linií transmitochondriálních cybridů s různým množstvím mutace bylo odhaleno, že patogenní mechanismus se odehrává na úrovni gen–protein, a že tato mutace má vysokou prahovou hodnotu blížíci se homoplasmii. Na enzymové úrovni byl zjištěn výrazný pokles tvorby cytochrom *c* oxidázy, který je v kontrastu se zvýšeným množstvím strukturně a funkčně pozměněné ATP syntázy, která není schopna tvořit ATP.

**Klíčová slova:** Mitochondriální onemocnění, OXPHOS systém, nedostatečnost ATP syntázy, biogeneze ATP syntázy, TMEM70, mutace mtDNA, MT-ATP6, heteroplasmie, prahový efekt.