

## Abstrakt

Mitochondrie plní v buňkách různé důležité funkce. Jsou hlavním místem energetického metabolismu, biosyntetických a regulačních procesů a také centrem metabolismu železa. Kromě toho jsou mitochondrie také ústřední organelou odpovědnou za produkci potenciálně nebezpečných reaktivních forem kyslíku a disponují sebedestruktivním arzenálem schopným vyvolat apoptózu celé buňky. Tato jediná organela tak řídí osud celé buňky. Vzhledem k těmto skutečnostem se tato organela stala středem zájmu mnoha vědců a farmaceutických společností vyvíjejících léčiva cílená na mitochondrie. Jednobuněční parazité si během evoluce vyvinuli několik mechanismů, jak přežít, bránit se a rozmnožovat se v nepřátelském prostředí svého hostitele. Jedním z těchto mechanismů je schopnost přizpůsobit svůj mitochondriální metabolismus k udržení životaschopnosti celé buňky.

Tato práce se zaměřuje na mitochondrie ze dvou různých hledisek:

Za prvé, s ohledem na fenomén nutriční imunity, jsme studovali vliv deprivace železa a mědi na mitochondrie "mozkožravé" améby *Naegleria fowleri*. Proteomická analýza buněk předem preinkubovaných se specifickými chelátory, spolu se stanovením aktivit enzymů a měřením spotřeby kyslíku ukázala, že mitochondrie *N. fowleri* se těmto limitujícím faktorům přizpůsobují upregulací alternativních složek rozvětveného elektronového transportního řetězce (ETC), aby kompenzovaly nižší aktivitu jiných složek v ETC. V případě deprivace železa jsme navíc prokázali zajímavý trend downregulace cytosolických enzymů závislých na železe ve snaze ušetřit železo pro zachování životně důležité dráhy energetického metabolismu, ETC.

Za druhé, jsme objasnili způsob účinku mitochondriálně cíleného protinádorového léčiva MitoTam na krevní formu *Trypanosoma brucei*. Způsob účinku v nádorových buňkách je často spojován s aktivitou komplexu I, který je v krevním stádiu *T. brucei* spíše postradatelný. Funkční analýza ukázala rychlý účinek MitoTamu na mitochondriální procesy, což se projevilo redukcí buněčného dýchání, snížením hladiny ATP, rychlým rozpadem mitochondriálního membránového potenciálu a také narušením mitochondriální integrity vedoucí k buněčné smrti. Celkově se nám povedlo identifikovat další potenciální kandidátní léčivo pro boj se spavou nemocí a potvrdili jsme tezi, že tzv. „drug repurposing“ je mocným nástrojem pro hledání nových terapeutických možností pro opomíjené nemoci.