ABSTRAKT

Hlavní funkcí mitochondrií je produkce energie prostřednictvím procesu oxidační fosforylace. ATP syntáza je makromolekulární rotační stroj lokalizovaný ve vnitřní mitochondriální membráně katalyzující syntézu adenosintrifosfátu (ATP) z adenosindifosfátu (ADP) a anorganického fosfátu (Pi).

Mitochondrialní poruchy ATP syntázy představují heterogenní skupinu onemocnění charakterizovanou různou závažností klinického fenotypu s nástupem od narození nebo v pozdějších fázích života. Mutace v mitochondriální nebo jaderné DNA mohou vést k poruše ATP syntázy, a to buď izolovaně, nebo v kombinaci s defekty dalších komplexů systému oxidační fosforylace.

Cílem práce bylo charakterizovat protein TMEM70, asemblační faktor ATP syntázy, a studovat vliv nových variant vedoucích k deficitu ATP syntázy v pacientských vzorcích.

TMEM70 je 21 kDa velký protein vnitřní mitochondriální membrány s orientací obou konců do mitochondriální matrix, který tvoří v membráně vyšší oligomerní struktury. Naše výsledky ukázaly, že absence proteinu TMEM70 vede ke vzniku izolovaného deficitu komplexu V, s přítomností adaptačního/kompenzačního efektu komplexů dýchacího řetězce. Ve svalových mitochondriích byly pozorovány různé stupně deficitu ATP syntázy způsobené extrémně vzácnými heteroplazmatickými variantami v genu *MT-ATP6*. Zatímco varianta m.8851T>C (p.Trp109Arg) vede jen k mírnému snížení množství holoenzymu ATP syntázy, varianta m.8719G>A (p.Gly65*) má za následek výrazné snížení hladiny komplexu V s přítomnosti několika asemblačních intermediátů. Podobně těžký dopad na hladinu ATP syntázy byl pozorován i u nových variant v genech *MTTK* a *PUS1*, což bylo doprovázeno deficitem dalších komplexů systému oxidační fosforylace.

Klíčová slova: mitochondrie, systém oxidační fosforylace, ATP syntáza, mitochondriální poruchy, mitochondriální DNA, *MT-ATP6, MTTK, TMEM70*