

ABSTRAKT

Tato disertační práce byla vypracována v Laboratoři pro studium mitochondriálních poruch, Kliniky dětského a dorostového lékařství a 1.LF UK v Praze.

Studium mitochondriální biogeneze a jejích poruch, a to především s ohledem na biogenezi systému oxidativní fosforylace (OXPHOS), zaznamenalo v uplynulých dvou desetiletích mimořádný pokrok. Znalost kompletní sekvence lidského genomu, spolu s výsledky elegantních kvasinkových studií zaměřených na identifikaci respiračně významných genových produktů, umožnila identifikaci a následné studium molekulárních mechanismů celé řady lidských mitochondriálních patologií. Tyto studie odhalují molekulární a biochemické mechanismy etiopatogeneze těchto chorob a současně přinášejí nové unikátní informace o lidské mitochondriální biogenezi jako takové.

Výsledky a původní publikace prezentované v této disertační práci se týkají snahy o pochopení molekulární funkce lidských jaderně kódovaných mitochondriálních proteinů Sco1, Sco2, Surf1 a Oxa11 v biogenezi multimerních membránových komplexů lidského systému OXPHOS.

Prezentovaná data ukazují, že lidské asemblační faktory Sco1 a Sco2 fungují vysoce tkáňově specifickým způsobem na úrovni odlišných posttranslačních kroků maturace podjednotky 2 (Cox2) terminálního enzymu respiračního řetězce cytochrom *c* oxidázy (CcO). Prezentovaná data dále demonstrují, že oba výše zmíněné lidské SCO proteiny, a asemblační faktor Surf1 mohou hrát významnou roli v udržování buněčné homeostázy mědi. Studie zaměřená na biochemickou a funkční charakterizaci lidského homologu, OXA1L, kvasinkové translokázy Oxa1 ukázala, že tento integrální protein vnitřní mitochondriální membrány je u člověka nezbytný pro správnou asemblaci/stabilitu respiračního komplexu I a F₁F₀-ATP syntázy (komplex V). A konečně, proteinové studie asemblačních defektů CcO na podkladě deficitu asemblačních faktorů Sco1, Sco2 a Surf1 přinesly významné upřesnění současného modelu asemblace lidské CcO.