

ABSTRAKT

Mitochondrie jsou součástí většiny eukaryotických buněk, kde mezi jejich hlavní funkce patří produkce ATP pomocí systému OxPhos. Systém OxPhos se skládá z jaderně a mitochondriálně kódovaných proteinových podjednotek. Kvalita těchto podjednotek (proteinů) musí být neustále kontrolována, protože u nich může docházet k defektním změnám. Za rozpoznání a odstranění poškozených mitochondriálních proteinů jsou zodpovědné specifické mitochondriální ATP-dependentní proteázy. Doposud byly identifikovány 4 takovéto komplexy aktivní v různých mitochondriálních subkompartmentech. Proteázy i-AAA a m-AAA se vyskytují ve vnitřní mitochondriální membráně. Zatímco proteáza i-AAA je aktivní v mezimembránovém prostoru, tak m-AAA proteáza funguje na straně mitochondriálního matrix. Cílem této práce bylo pomocí RNA interference a expresních studií charakterizovat buněčnou funkci lidské proteázy YME1L, která je orthologem kvasinkové i-AAA proteázy YME1, v buněčné linii HEK293. Z našich výsledků vyplývá, že YME1L je integrální membránový protein s molekulovou hmotností mezi 600-1100 kDa, jehož karboxylový konec vyčnívá do mezimembránového prostoru. Buněčná linie se stabilně “utišenou“ expresí YME1L pomocí RNA interference vykazovala akumulaci podjednotek Ndufb6 a ND1 částečně složeného komplexu I a zvýšenou stabilitu podjednotky Cox4 komplex IV. Dále byla nalezena snížená proliferace “utišených“ buněk, zvýšená apoptóza a karbonylace mitochondriálních proteinů. Naše výsledky ukazují, že lidská proteáza YME1L je zodpovědná za udržení mitochondriální proteinové homeostázy, a dále podtrhují její důležitost pro mitochondriální a buněčné funkce a integritu.