

## Abstrakt:

S patologickou hypoxií se často setkáváme v případech infarktu, mozkové mrtvice, ale i při masivní invazi tumoru, z důvodu nedostatečné angiogeneze. Pro přežití buňky v hypoxii je klíčová aktivace faktoru HIF-1. Tento faktor modeluje energetický metabolismus ve prospěch rychle probíhající glykolýzy (s přispěním glutaminolýzy), která zajišťuje buňce dostatek ATP i „stavebních kamenů“, zároveň potlačuje Krebsův cyklus a respiraci, neboť buňka má nedostatek  $O_2$ . Tato práce se zabývá energetickým metabolismem nádorových buněk HepG2 (pocházejících z jaterního karcinomu) pěstovaných v médiích s energetickým substrátem glukosou nebo galaktosou (a také glutaminem a pyruvátem) za podmínek mírné hypoxie (5%  $O_2$ ). Buňky HepG2 za normoxických podmínek využívají pro výrobu ATP a „stavebních kamenů“ zejména oxidační metabolismus. Přestože jsme dokázali, že u všech buněk HepG2 v hypoxii dochází k aktivaci HIF-1, u buněk pěstovaných v médiu s obsahem galaktosy (a glutaminu) nedochází k přesmyku oxidačního metabolismu na aerobní glykolýzu s potlačenou respirací, tak jako u buněk kultivovaných s glukosou. Zjistili jsme, že se zachovanou respirací a oxidativní fosforylací buněk HepG2 v galaktose souvisí i zvýšená aktivita a integrita mitochondrií, zvýšená maximální kapacita a rezervní kapacita respiračního řetězce. Proces respirace a oxidativní fosforylace vyžaduje množství substrátu pocházejícího z Krebsova cyklu, což koreluje s malou produkcí laktátu, jako odpadního produktu. U buněk pěstovaných v glukose za hypoxie dochází vlivem HIF-1 k přesmyku metabolismu ve prospěch rychle probíhající aerobní glykolýzy, a to se i odráží na rychlé proliferaci a odolnosti buněk vůči nedostatku  $O_2$ . Ovšem galaktosové buňky se oproti buňkám pěstovaných v glukose až dvakrát pomaleji množí za normoxie i hypoxie, což naznačuje pomalé zpracování galaktosy.

Pokud víme, že tumory využívající oxidační metabolismus jsou méně odolné proti působení nízkého  $pO_2$  a množí se pomaleji, mohli bychom toho využít při léčbě rakoviny.

Klíčová slova: hypoxie, HepG2, HIF-1, energetický metabolismus, galaktosa, glukosa, mitochondrie, aerobní glykolýza.