

Abstrakt

Izolovaný deficit F_1F_0 -ATP syntázy je skupinou mitochondriálních onemocnění způsobených mutacemi v jaderně- a mitochondriálně-kódovaných strukturních podjednotkách, nebo jaderně-kódovaných faktorech biogeneze komplexu F_1F_0 -ATP syntázy. Nejčastěji jsou to mutace v genu *MTATP6*, nacházející se v mitochondriální DNA, a v genu *TMEM70*, nacházející se v jaderné DNA. Gen *MTATP6* kóduje strukturní podjednotku „a“ komplexu F_1F_0 -ATP syntázy a jeho mutace způsobuje snížené množství F_1F_0 -ATP syntázy a její fosforylační aktivitu. Gen *TMEM70* kóduje protein vnitřní mitochondriální membrány o velikosti 21 kDa s doposud zcela neobjasněnou funkcí a jeho mutace způsobuje poruchu biogeneze komplexu F_1F_0 -ATP syntázy. Cílem práce bylo studovat ve dvou liniích primárních kožních fibroblastů s izolovaným deficitem F_1F_0 -ATP syntázy (mutace m.8851T>C v *MTATP6* a mutace c.317-2A>G v *TMEM70*) dopad tohoto deficitu na systém oxidační fosforylace, vybrané mitochondriální proteiny a mitochondriální síť ve srovnání s kontrolní linií primárních kožních fibroblastů v prvních dnech kultivace (1-5 dní) v médiu obsahujícím jako zdroj sacharidů galaktózu nebo glukózu a v médiu s přítomnou a nepřítomnou aminokyselinou L-glutaminu.

U kontrolní linie kultivované v médiu DMEM obsahujícím jako zdroj sacharidů galaktózu bylo nalezeno vyšší množství komplexů dýchacího řetězce včetně F_1F_0 -ATP syntázy (kromě komplexu III), oproti její kultivaci v médiu DMEM obsahujícím jako zdroj sacharidů glukózu. Zatímco u linií s izolovaným deficitem F_1F_0 -ATP syntázy bylo vyšší pouze množství komplexu IV dýchacího řetězce, přítomnost aminokyseliny L-glutaminu v médiu obsahujícím jako zdroj sacharidů galaktózu zvyšovala viabilitu a schopnost růstu linií s izolovaným deficitem F_1F_0 -ATP syntázy.

K analýze dopadu izolovaného deficitu F_1F_0 -ATP syntázy na ostatní komplexy dýchacího řetězce byla použita kultivace buněk v médiích obsahujících jako zdroj sacharidů galaktózu (Leibovitz a DMEM). U obou linií s izolovaným deficitem F_1F_0 -ATP syntázy bylo v médiu Leibovitz nalezeno vyšší množství podjednotek komplexů dýchacího řetězce v porovnání s kontrolou. V médiu DMEM bylo naopak jejich množství nižší s výjimkou podjednotky komplexu III dýchacího řetězce. Dopad izolovaného deficitu F_1F_0 -ATP syntázy na ostatní komplexy dýchacího řetězce je v těchto podmínkách závislý na typu použitého kultivačního média.