Morfologie mitochondrií a jejich membránových kontaktních míst v pankreatických β-buňkách

Mitochondriální metabolismus je pro fyziologii pankreatických β-buněk klíčový. Dle dogmatického schématu sekrece inzulinu zvýšená produkce ATP v mitochondriích vede k uzavření ATP-senzitivních K+ kanálů, depolarizaci membrány a otevření napěťově řízených Ca2+ kanálů. Vtok Ca2+ do buňky následně vede k sekreci inzulinových granulí. Nicméně kromě produkce ATP mají mitochondrie mnoho dalších funkcí a fungují také jako významné signalizační domény. Aktivita mitochondrií a jejich struktura jsou navzájem velmi úzce propojené, i když přesné mechanismy nejsou dosud známy. Cílem této dizertační práce bude sledovat jak ultrastruktura a morfologie mitochondrií ovlivňuje produkci ATP, sekreci insulinu, viabilitu a další faktory klíčové pro fyziologii pankreatických β-buněk. K popsání nových mechanismů využijeme regulaci genové exprese (siRNA, overexprese, CRISPR/Cas9 editované buněčné linie) proteinů, které jsou klíčové pro tvarování krist (oligomerizační podjednotky ATP syntázy, inhibiční faktor IF1, protein OPA1). Navíc současně se studií ultrastruktury mitochondrií budeme analyzovat tvorbu membránových kontaktů mezi mitochondriemi a ER/jadernou obálkou, které rovněž zásadním způsobem regulují fyziologii pankreatických β-buněk.

Morphology of mitochondria and their membrane contact sites in pancreatic β-cells

Mitochondrial metabolism is crucial for pancreatic ß-cells physiology. According to the dogmatic scheme of insulin secretion, increased ATP production by mitochondria leads to the closure of ATP-sensitive K+ channels, membrane depolarization and opening of voltage-gated Ca2+ channels. Ca2+ influx into the cell subsequently leads to the secretion of insulin granules. However, in addition to ATP production, mitochondria have many other functions and also function as important signaling domains. Mitochondrial activity and mitochondrial structure are very closely linked, but the mechanisms are not yet known. The aim of this dissertation will be to investigate how the ultrastructure and morphology of mitochondria influence ATP production, insulin secretion, viability and other factors crucial for pancreatic ß-cell physiology. We will use the regulation of gene expression (siRNA, overexpression, CRISPR/Cas9 edited cell lines) of proteins that are key to cristae formation (ATP synthase oligomerization subunits, inhibitory factor IF1, OPA1 protein). In parallel with the study of mitochondrial ultrastructure, we will analyze the formation of membrane contacts between mitochondria and the ER/nuclear envelope, which also fundamentally regulate pancreatic ß-cell physiology.