OBSAH

ZOZNAM AUTOROV 5

OBSAH 9

ZOZNAM OBRÁZKOV 15

ZOZNAM TABULIEK 17

POĎAKOVANIE 19

PREFACE 21

SLOVO AUTORA 23

AUTHOR 23

1 MITOCHONDRIÁLNA MEDICÍNA A KOENZÝM Q_{10} 25
Anna Gvozdjáková
1.1 História mitochondriálnej medicíny 25
1.2 História objavu koenzýmu Q_{10} 26
1.3 Objaviteľ koenzýmu Q_{10} – Fred L. Crane (1925 -2016) 27
In Memoriam – Frederick Loring Crane *28*
Naše spoločné publikácie s profesorom Fred L. Crane: 29
1.4 Literatúra 29

2 FYZIOLÓGIA MITOCHONDRIÍ 31
Anna Gvozdjáková
2.1 Architektúra mitochondrií 31
2.2 Funkcie mitochondrií 32
2.3 Dynamika mitochondrií 32
2.4 Energetický metabolizmus mitochondrií 33
2.4.1 Krebsov cyklus *33*
2.4.2 β-oxidácia mastných kyselín *34*
2.4.3 Shuttle systémy mitochondrií *35*
2.4.3.1 Karnitínový cyklus 35
2.4.3.2 Glycerolfosfátový cyklus. 35
2.4.3.3 Malát-aspartátový cyklus 36
2.4.3.4 Ketogenéza. 37
2.4.3.5 Glukoneogenéza. 37
2.4.3.6 Močovinový cyklus 38
2.5 Respiračný reťazec a OXPHOS mitochondrií 39
2.6 Superkomplexy respiračného reťazca 40
2.7 Funkcia sirtuínov v mitochondriách 41
2.8 Mitochondriálna DNA 43
2.9 Mitochondrie a apoptóza 43
2.10 Literatúra 44

3 VOĽNÉ RADIKÁLY A ANTIOXIDANTY MITOCHONDRIÍ 45
Anna Gvozdjáková, Zdeňka Ďuračková
3.1 Voľné radikály mitochondrií 45
3.2 Antioxidanty mitochondrií 47
3.3 Literatúra 48

4 CHRONOBIOLÓGIA MITOCHONDRIÍ 49
Anna Gvozdjáková, Germaine Cornélissen, Ram B. Singh

4.1 Chronobiológia mitochondrií 49
4.1.1 Chronobiológia mitochondrií myokardu *50*
4.1.2 Cirkadiánne variácie OXPHOS mitochondrií myokardu *50*
4.1.3 Cirkadiánna a cirkasemidiánna kaskáda OXPHOS mitochondrií myokardu *50*
4.1.4 Biologické hodiny koenzýmu Q_{10} v mitochondriách myokardu *52*
4.1.5 Cirkadiánna a cirkasemidiánna kaskáda OXPHOS mitochondrií mozgu *52*
4.1.6 Biologické hodiny koenzýmu Q_{10} mitochondrií mozgu *54*
4.2 Literatúra 54

5 MITOCHONDRIÁLNE CHOROBY 55
Anna Gvozdjáková, Germaine Cornélissen, Ram B. Singh
5.1 Príčiny mitochondriálnych chorôb 56
5.2 Klinické príznaky mitochondriálnych chorôb 56
5.3 Genetická klasifikácia mitochondriálnych chorôb 57
5.4 Biochemická klasifikácia mitochondriálnych chorôb 58
5.5 Metabolické kategórie mitochondriálnych chorôb 59
5.6 Statínmi indukované mitochondriálne myopatie 59
5.7 Cielená terapia mitochondrií s CoQ_{10} pri prevencii vzniku mitochondriálnej mopatie účinkom statínov 61
5.8 Literatúra 63

6 MITOCHONDRIÁLNA NEUROLÓGIA 65
Anna Gvozdjáková, Jarmila Kucharská, Boris Mravec
6.1 Dysfunkcia mitochondrií pri Downovom syndróme 65
6.2 Autizmus, mitochondrie a ubichinol 66
6.2.1 Podporná a cielená terapia autizmu *67*
6.2.2 Podporná terapia prejavov autizmu s CoQ_{10} – ubichinolom *68*
6.3 Neurodegeneratívne choroby 70
6.3.1 Starnutie a funkcia mitochondrií *70*
6.3.2 Alzheimerova choroba *72*
6.3.3 Parkinsonova choroba *73*
6.3.4 Huntingtonova choroba a koenzým Q_{10} *74*
6.3.5 Skleróza multiplex *74*
6.3.6 Amyotrofická laterálna skleróza *75*
6.3.7 Friedreichova ataxia *75*
6.4 Účinok ubichinolu na funkcie mozgu 75
Obsah $CoQ_{10\text{-}OX}$ a $CoQ_{9\text{-}OX}$ v mozgových štruktúrach 76
6.5 Literatúra 77

7 MITOCHONDRIÁLNA KARDIOLÓGIA 79
Anna Gvozdjáková, Jarmila Kucharská, Fedor Šimko
7.1 Metabolizmus srdcového svalu 79
7.2 Mitochondrie srdcového svalu 80
7.3 Význam mitochondrií pre srdcový sval z hľadiska metabolizmu tukov, cukrov a bielkovín 81
7.4 Mitochondriálne kardiomyopatie 81
7.5 Funkcie mitochondrií v EMB u pacientov s kardiomyopatiami neznámej etiológie 83
7.6 Funkcie mitochondrií v EMB u pacientov po transplantácii srdca (HTx) . . . 83
7.7 Diabetická mitochondriálna kardiomyopatia a koenzým Q_{10} 85
7.8 Fajčiarska mitochondriálna kardiomyopatia a koenzým Q_{10} 86
7.9 Podporná terapia koenzýmom Q_{10} v klinickej kardiológii 86
7.10 Literatúra 87

8 DIABETES MELLITUS **89**
Viliam Mojto, Katarína Gazdíková
8.1 Klasifikácia a diagnostika diabetes mellitus **89**
8.1.1 Diabetes mellitus 1. typu ***89***
8.1.2 Diabetes mellitus 2. typu ***90***
8.1.3 Gestačný diabetes mellitus ***90***
8.1.4 Iné špecifické typy diabetes mellitus ***91***
8.1.5 Klinický obraz diabetes mellitus ***91***
8.1.6 Skríning diabetes mellitus ***92***
8.2 Liečba diabetes mellitus **92**
8.2.1 Výživové odporúčania pre dospelých s diabetes mellitus ***92***
8.2.2 Fyzická aktivita ***92***
8.2.3 Liečba diabetes mellitus inzulínom ***93***
8.2.4 Liečba diabetes mellitus 2. typu ***94***
8.3 Komplikácie diabetes mellitus **94**
8.3.1 Akútne komplikácie diabetes mellitus ***94***
8.3.1.1 Diabetická ketoacidóza 95
8.3.1.2 Hyperglykemický hyperosmolárny syndróm 95
8.3.1.3 Laktátova acidóza (LA) 95
8.3.1.4 Hypoglykémia 96
8.3.2 Chronické komplikácie diabetes mellitus ***96***
8.3.2.1 Diabetická nefropatia 97
8.3.2.2 Diabetická retinopatia 98
8.3.2.3 Diabetická neuropatia 98
8.4 Literatúra **99**

9 MITOCHONDRIÁLNA DIABETOLÓGIA **101**
Anna Gvozdjáková, Jarmila Kucharská, Ram B Singh, Viliam Mojto, Oľga Vančová, Germaine Cornélissen
9.1 Metabolický podklad diabetu na úrovni mitochondrií **101**
9.2 Vzťah medzi funkciou mitochondrií mozgu a myokardu pri diabete **101**
9.3 Cirkadiánna kaskáda OXPHOS mitochondrií diabetického myokardu **104**
9.4 Biologické hodiny koenzýmu Q_{10} v mitochondriách diabetického myokardu **105**
9.5 Literatúra **106**

10 MITOCHONDRIÁLNA NEFROLÓGIA **107**
Katarína Gazdíková, Viliam Mojto
10.1 Metabolizmus obličiek **107**
a) Metabolizmus glukózy 107
b) Prestup bielkovín obličkami 107
c) Metabolizmus aminokyselín 108
d) Tubulárny transport 108
e) Metabolizmus kyseliny močovej 108
10.2 Fyziológia obličiek **108**
a) Koncentračná schopnosť obličiek – vplyv obličiek na výmenu vody 108
b) Úloha obličiek vo výmene iónov 108
c) Úloha obličiek v udržiavaní acidobázickej rovnováhy 108
10.3 Endokrinná funkcia obličiek ***109***
10.4 Mitochondriálne nefropatie **109**
10.4.1 Etiológia, patogenéza, fyziológia a patofyziológia mitochondriálnych nefropatií ***110***
Mutácie nukleárnej DNA 110
Biosyntéza koenzýmu Q_{10} 111
Amoniogenéza 112
10.4.2 Klasifikácia mitochondriálnych nefropatií ***113***
Iné formy MITO nefropatií 115
Získaná MITO dysfunkcia pri ochoreniach obličiek 115

10.4.3 Klinické prejavy mitochondriálnych nefropatií *117*
10.5 Diagnostika mitochondriálnych nefropatií 118
10.6 Mitochondrie a nádory obličiek 118
10.7 Cielená terapia mitochondriálnych nefropatií. 120
10.7.1 Pohybová aktivita *120*
10.7.2 Diéta *120*
10.7.3 Podporná liečba *120*
10.7.4 Suplementačná terapia v humánnej medicíne *122*
10.7.5 Prevencia a perspektíva mitochondriálnych nefropatií. *122*
10.8 Literatúra. 123

11 MITOCHONDRIÁLNA IMUNOLÓGIA 127
Katarína Gazdíková
11.1 Štruktúra a funkcia imunitného systému 127
11.1.1 Mechanizmy prirodzenej (vrodenej, nešpecifickej, neadaptívnej) imunity *128*
11.1.2 Mechanizmy získanej (adaptačnej, špecifickej) imunity *128*
11.2 Mitochondrie a imunita. 129
11.2.1 Mitochondrie a vrodená imunita *130*
11.2.2 Mitochondrie a získaná imunita *134*
11.2.3 Imunita a reaktívne formy kyslíka. *134*
11.2.4 Mitochondrie a antivírusová imunita *135*
11.2.5 Imunitný fenotyp ako prejav mitochondriálnej dysfunkcie *135*
11.3 Autoimunita a mitochondrie 135
11.3.1 Primárna biliárna cirhóza *135*
11.3.2 Iné autoimunitné ochorenia spojené s mitochondriálnou dysfunkciou. *136*
11.4 Choroby spojené s oxidačným stresom 136
11.4.1 Chronická hepatitída C *136*
11.4.1.1 Oxidačný stres a chronická hepatitída C *136*
11.4.1.2 Hepatitída C a mitochondriálna dysfunkcia *137*
11.4.2 Bronchiálna astma. *137*
11.4.2.1 Tvorba reaktívnych foriem kyslíka u astmatikov. *138*
11.4.2.2 Antioxidanty a bronchiálna astma. *139*
11.5 Literatúra. 139

12 MITOCHONDRIÁLNA ONKOLÓGIA 143
Patrik Palacka
12.1 Respiračný reťazec mitochondrií. 143
12.2 Metabolizmus malígnych nádorových buniek 144
12.2.1 Warburgov efekt a metabolické fenotypy malígnych nádorových buniek *144*
12.2.2 Zmeny metabolizmu nádorových buniek následkom aktivácie signálnej dráhy mTOR *146*
12.2.3 Zmeny metabolizmu nádorových buniek v dôsledku mutácie nádorového supresorového génu p53 . . . . . *146*
12.2.4 Zmeny metabolizmu nádorových buniek v dôsledku mutácie onkogénu MYC *148*
12.2.5 Zmeny metabolizmu nádorových buniek v dôsledku mutácie onkogénu K-RAS *148*
12.2.6 Metabolizmus metastatických nádorových buniek *149*
12.3 Koenzým Q_{10} a onkologické choroby 150
12.3.1 Znížené koncentrácie koenzýmu Q_{10} v plazme onkologických pacientov *150*
12.3.2 Nové prognostické faktory pri metastatickom urotelovom karcinóme 151
12.3.3 Liečba cytostatikami zvyšuje koncentrácie koenzýmu Q_{10} v nádorových bunkách *151*

12.3.4 Koenzým Q_{10} a toxicita antracyklínov . . . 152
12.3.5 Perspektívna liečba cielená na komplex III respiračného reťazca a OXPHOS . . . 152
12.4 Závery . . . 154
12.5 Literatúra . . . 155

13 MITOCHONDRIÁLNA REPRODUKČNÁ MEDICÍNA . . . 157
Anna Gvozdjáková, Germaine Cornélissen, Jozef Dúbravický, Ram B Singh
13.1 Funkcie mitochondrií v spermiách . . . 157
13.2 Mitochondriálne spermatopatie . . . 158
13.3 Oxidačný stres a funkcie spermií . . . 159
13.4 Antioxidanty a funkcie spermií . . . 159
13.5 Účinok koenzýmu Q_{10}, karnitínu a vitamínu E pri poruche plodnosti . . . 160
13.6 Mechanizmy účinku podpornej liečby s koenzýmom Q_{10} a karnitínom . . . 162
13.7 Literatúra . . . 163

14 DIAGNOSTIKA MITOCHONDRIÁLNYCH PORÚCH . . . 165
Anna Gvozdjáková, Jarmila Kucharská, Anna Hlavatá
14.1 Literatúra . . . 166

15 CIELENÁ TERAPIA MITOCHONDRIÁLNYCH PORÚCH S KOENZÝMOM Q_{10} . . . 167
Anna Gvozdjáková
15.1 Koenzým Q_{10} . . . 167
15.2 Biologické hodiny koenzýmu Q_{10} - „Q_{10}-CLOCK“ . . . 171
15.3 Koncentrácie CoQ_{10} v krvi dobrovoľníkov a pacientov s rôznymi chorobami . . . 171
15.4 Diagnostický význam koenzýmu Q_{10} . . . 172
15.5 Klinická aplikácia koenzýmu Q_{10} – využitie v praxi . . . 173
15.6 Účinok koenzýmu Q_{10}, α-lipoovej kyseliny a vitamínu E u diabetikov . . . 173
15.7 Literatúra . . . 174

16 KARNITÍN A MITOCHONDRIE . . . 177
Anna Gvozdjáková
16.1 Fyziologický význam karnitínu . . . 177
16.2 Nedostatok karnitínu . . . 177
16.3 Podporná liečba karnitínom . . . 178
16.4 Literatúra . . . 178

17 MELATONÍN AKO PRIRODZENÉ PROTEKTÍVUM MITOCHONDRIÍ . . . 179
Fedor Šimko
17.1 Literatúra . . . 179

18 OMEGA-3-PUFA, OMEGA-6-PUFA A MITOCHONDRIE . . . 181
Anna Gvozdjáková, Germaine Cornélissen, Ram B Singh, Daniel Pella
18.1 Metabolizmus ω-3-PUFA a ω-6-PUFA . . . 181
18.2 Účinok ω-3-PUFA na funkciu mitochondrií . . . 184
18.3 Literatúra . . . 184

19 VITAMÍNY VO VZŤAHU K MITOCHONDRIÁM . . . 187
Jarmila Kucharská
19.1 Vitamín B_1 (tiamín) . . . 187
19.2 Vitamín B_2 (riboflavín) . . . 189
19.3 Vitamín B_3 (niacín) . . . 189
19.4 Vitamín B_5 (kyselina pantoténová) . . . 190
19.5 Vitamín B_6 (pyridoxal, pyridoxín, pyridoxamín) . . . 190
19.6 Vitamín B_7 (biotín) . . . 191
19.7 Vitamín B_9 (kyselina listová) . . . 191
19.8 Vitamín B_{12} (kobalamín) . . . 192
19.9 Vitamín C (kyselina askorbová) . . . 192

19.10 Vitamín A. 193
19.11 Vitamín D 194
19.12 Vitamín E. 194
19.13 Vitamín K. 195
19.14 Literatúra. 196

20 VPLYV PRÍRODNÝCH MINERÁLNYCH VÔD NA FUNKCIU MITOCHONDRIÍ A PODPORU ZDRAVIA 199
Anna Gvozdjáková
20.1 Prírodné minerálne liečivé zdroje 199
20.2 Kúpele Piešťany. 199
20.2.1 Osteoartróza *199*
20.2.2 Metabolický podklad osteoartrózy *200*
20.2.3 Tvorba energie v mitochondriách OA chondrocytov *200*
20.2.4. Oxidačný stres v OA chondrocytoch *201*
20.2.5. Antioxidanty pri osteoartróze. *201*
20.3 Ďalšie prírodné minerálne zdroje vody na Slovensku 201
20.4 Vplyv minerálnej vody z Kúpeľov Lúčky na funkciu mitochondrií 202
20.5 Literatúra 204

21 VPLYV POLARIZOVANÉHO SVETLA A KOENZÝMU Q_{10} NA FUNKCIU MITOCHONDRIÍ 205
Anna Gvozdjáková
21.1 Mechanizmus účinku polarizovaného svetla na mitochondrie 205
21.2 Účinok polarizovaného svetla a koenzýmu Q_{10} na tvorbu energie v mitochondriách 205
21.3 Účinok polarizovaného svetla na diabetickú ranu u pacientov 206
21.4 Literatúra 207

22 HISTÓRIA MITOCHONDRIÁLNEJ MEDICÍNY A KOENZÝMU Q_{10} NA SLOVENSKU 209
Anna Gvozdjáková, Jarmila Kucharská
22.1 Mitochondriálna medicína na Slovensku 209
21.2. Zahraničné vedecké projekty 216
21.3 Zahraniční kolegovia na našom pracovisku 219
21.4 Perspektíva Mitochondriálnej medicíny 221
21.5 Vybraná literatúra 222