

Obsah

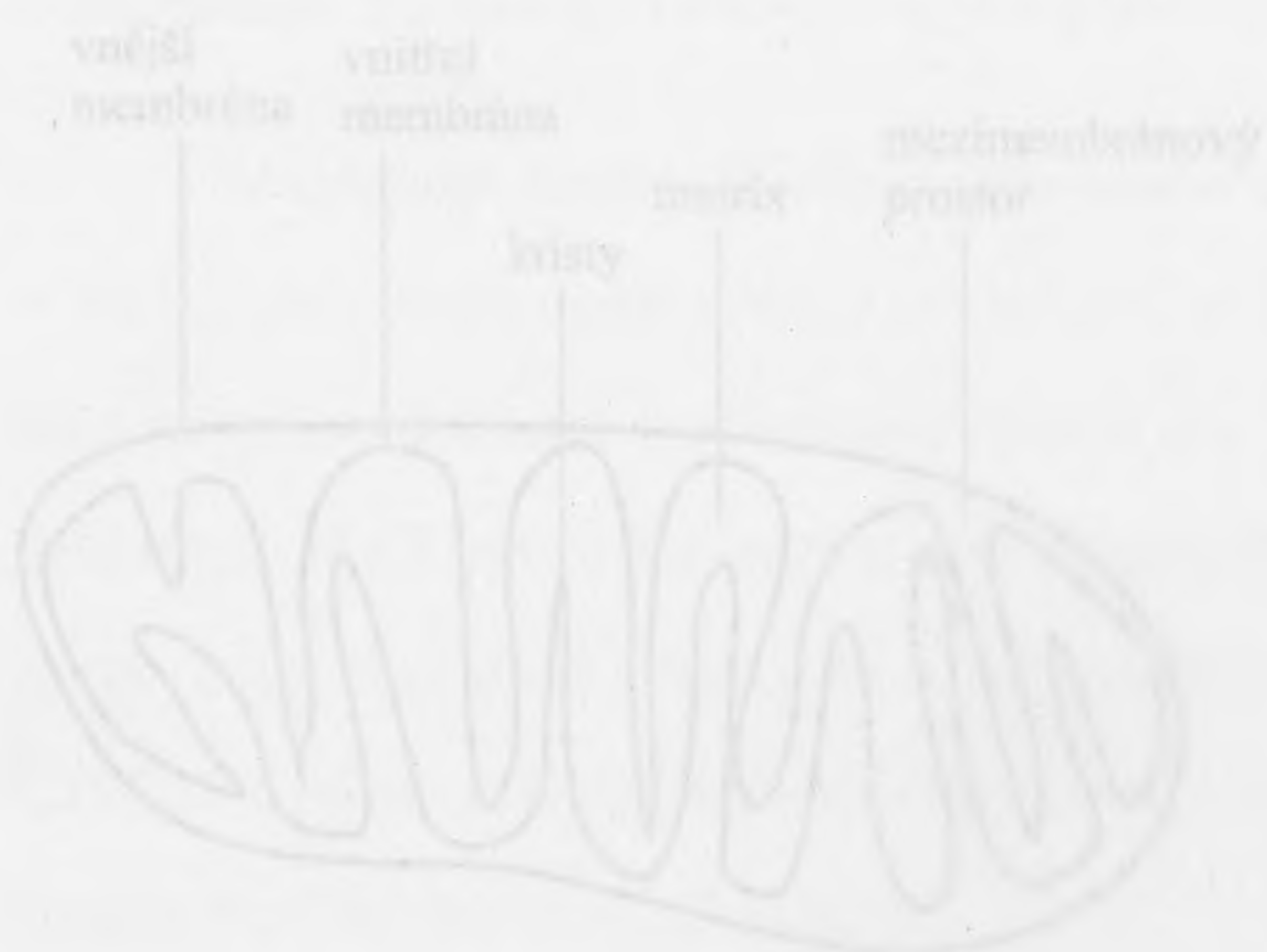
1	Mitochondrie.....	7
2	Citrátový cyklus	9
2.1	Pyruvátdehydrogenasový komplex	17
2.2	Citrátový cyklus je regulován na několika místech	20
2.3	Citrátový cyklus je zdrojem stavebních kamenů pro syntézu celé řady látek.....	21
3	Oxidativní fosforylace.....	23
3.1	Komplex I (NADH-dehydrogenasa-ubichinonoxidoreduktasa)	31
3.2	Komplex II (sukcinátdehydrogenasa-ubichinonoxidoreduktasa).....	35
3.3	Komplex III (komplex cytochromu <i>bc₁</i> , ubichinon-cytochrom <i>c</i> -oxidoreduktasa)	36
3.4	Komplex IV (cytochrom <i>c</i> -oxidasa).....	38
3.5	Produkce ATP	41
3.5.1	Mechanismus syntézy ATP	43
3.5.2	ATP-ADP translokasa.....	50
3.6	Regulace dýchacího řetězce a oxidativní fosforylace	52
3.7	Mitochondrie a apoptóza.....	55
4	Oxidační stres.....	57
4.1	Reaktivní sloučeniny kyslíku	60
4.1.1	Superoxidový aniontový radikál	60
4.1.2	Peroxid vodíku	61
4.1.3	Hydroxylový radikál	61
4.1.4	Singletový kyslík.....	62
4.1.5	Ozon	62
4.1.6	Kyselina chlorná.....	62
4.1.7	Peroxylové a alkoxylové radikály	62
4.2	Reaktivní sloučeniny dusíku	63
4.2.1	Radikál oxidu dusnatého	63
4.2.2	Peroxynitrit.....	63
4.3	Fyziologické působení reaktivních sloučenin kyslíku a dusíku	65
4.4	Patologické působení reaktivních sloučenin kyslíku a dusíku	67
4.4.1	Lipoperoxidace.....	67
4.4.2	Poškození proteinů	67

4.4.3	Poškození nukleových kyselin	69
4.5	Antioxidační systém	76
4.5.1	Antioxidační enzymy	76
4.5.2	Nízkomolekulární antioxidanty	77
4.6	Laboratorní diagnostika oxidačního stresu.....	87
4.6.1	Detekce volných radikálů.....	87
4.6.2	Měření produktů oxidačního stresu	91
4.6.3	Stanovení vybraných antioxidantů	94
5	Mitochondriální choroby	101
5.1	Mitochondriální genetika	103
5.1.1	Dědičnost mitochondriální DNA.....	103
5.1.2	Mitotická segregace.....	104
5.1.3	Heteroplasmie a prahový účinek	105
5.2	Mitochondriální choroby způsobené defekty mitochondriální DNA	107
5.2.1	Mitochondriální choroby způsobené přeuspořádáním v mitochondriální DNA	108
5.2.2	Mitochondriální choroby způsobené defekty mitochondriální DNA a děděné maternálně	109
5.3	Mitochondriální choroby způsobené mutací jaderné DNA	112
5.3.1	Porucha integrity a stability mitochondriální DNA.....	112
5.3.2	Poruchy plynoucích z defektů translace mtDNA	114
5.3.3	Poruchy způsobené přítomností abnormálních lipidů v membránách mitochondrií, ale i jiných organel.....	116
5.3.4	Mitochondriální choroby způsobené mutacemi genů jaderné DNA kódující podjednotky dýchacího řetězce a montážní/pomocné faktory	117
5.3.5	Neurodegenerativní choroby	118
5.4	Diagnostika mitochondriálních chorob	120
5.4.1	Biochemické vyšetření krve, moči a mozkomíšního moku.....	120
5.4.2	Molekulárně biologické metody.....	120
5.4.3	Histologické a mikroskopické vyšetření tkání.....	121
5.4.4	Zobrazovací techniky	122
	Seznam zkratk	123

Seznam obrázků.....	126
---------------------	-----

Seznam tabulek.....	128
---------------------	-----

Mitochondrie jsou semiautonómni organela, tedy s vlastní genetickou informací. Nachází se ve většině eukaryotických buněk, u savců jsou přítomny ve všech typech buněk, kromě erytrocytů. Mají dvojitou fosfolipidovou membránu, která je srovnatelná se stavbou gramnegativních bakterií, uvnitř je matrix (Obrázek 1. Schéma mitochondrie). Předpokládá se totiž, že mitochondrie se vyvinuly asi před 2 miliardami let právě z bakterií, které během evoluce získaly dýchací řetězec využívající kyslík jako konečný akceptor elektronů v reakci na jeho zvýšení se hladiny v atmosféře díky fotosyntéze. Původně vytvářely symbiotický vztah s jinými bakteriemi nebo byly pohlceny primitivními eukaryotickými buňkami. Většina genů z těchto bakterií byla přenesena do jádra hostitelské buňky kvůli integraci esenciálních procesů v hostitelské buňce. Mitochondrie mají rozmanité prostorové uspořádání a velikost. Také jejich počet v buňce je různý (např. hepatocyty kolem 800, oocyty až 100 000, spermie jen několik). Obecně je nejvíce mitochondrií v buňkách s nejvyššími energetickými nároky. Funkčně je mitochondrie něco jako „buněčná elektrárna“. Obsahuje enzymy pyruvátdehydrogenasového komplexu, citrátového cyklu, β -oxidace, některé enzymy ornithinového cyklu, syntézy hemu, a enzymy a proteiny, které jsou zapojeny do transportu elektronů a oxidativní fosforylace.



Obrázek 1. Schéma mitochondrie

Vnější membrána mitochondrie je hladká a relativně propustná pro některé látky. Vnitřní membrána je zvrásněná, tvoří tzv. kristy, velikost zvrásnění (plocha) má vliv na energetickou aktivitu buňky, protože jsou zde vázány proteiny zprostředkující transport elektronů a oxidativní fosforylaci, typickým fosfolipidem je kardiolipin. V porovnání s vnější membránou je pro látky prakticky nepropustná. Mezi oběma membránami je mezimembránový prostor, uvnitř je pak matrix. Ta obsahuje velké množství enzymů zapojených do oxidativního metabolismu, celou řadu dalších látek a také DNA, RNA a ribosomy.