

## KAPITOLA TŘETÍ

# PEČUJEME O SÍLU: NUTRIČNÍ FAKTORY A ŽIVOTNÍ STYL PRO ZLEPŠENÍ FYZICKÉHO STAVU MITOCHONDRIÍ

Co můžeme udělat pro zachování našich mitochondrií a buněčné bioenergetiky v dobrém stavu? Zatímco většina savců se při neutralizaci volných radikálů produkovaných v jejich mitochondriích spoléhá na antioxidanty, ptáci zpomalují přímo únik volných radikálů, jak Lane popsal ve své knize. Pochopení rozdílů mezi ptáky a savci nám může pomoci nahlédnout, jak nejlépe přistupovat ke stárnutí a souvisejícím degenerativním chorobám. Podívejme se tedy, jestli a jak můžeme být jako ptáci.

### JAK TO TI PTÁCI DĚLAJÍ?

Již víme, že většina volných radikálů se vytváří v komplexu I dýchacího řetězce. Podjednotky komplexu I jsou umístěny tak, že radikály unikají přímo do matrix, kde je mtDNA. Téměř každý doplněk stravy obsahující antioxidanty nesplní to, co slibuje. Aby fungoval, musel by být zaměřen na tento konkrétní komplex s maximální přesností. Dalším vhodným zacílením terapeutik chránících mtDNA by mohla být přímo matrix. Antioxidanty by však změnily buněčnou signalizaci, která je zprostředkovaná právě volnými radikály. Odlišná adaptace u ptáků vedla k jinému, efektivnějšímu způsobu. Již jsem psal, že mají nízkou hladinu antioxidantních činidel, ale jak tedy zabraňují úniku volných radikálů?

V tuto chvíli neznáme definitivní odpověď, ale je pravděpodobné, že redukce úniku volných radikálů je u ptáků zajištěna rozpřažením dýchacího řetězce. Jak jsem zmínil, rozpřažením dochází k vypnutí produkce ATP a protonový gradient, který se tvoří tokem elektronů, je spotřebován k produkci tepla. Díky

rozpřažení mohou elektrony dále proudit (nehromadí se) a tento neustálý tok snižuje únik volných radikálů. Rozpřažení protonového gradientu má teoreticky zásadní výhody pro zpomalení progresu všech degenerativních onemocnění souvisejících s věkem a také pro vlastní stárnutí. Mohlo by nám to také pomoci spálit víc kalorií a zhubnout. To zní opravdu slibně!

*Kyselina salicylová* (nebo její deriváty, jako je třeba aspirin) je mitochondriální „rozpřahovač“ a bylo prokázáno, že snižuje riziko vzniku řady degenerativních onemocnění, a dokonce i rakoviny. Jelikož jde o mitochondriální rozpřahovací protein, je také často součástí kombinovaných doplňků stravy používaných ve fitness a při hubnutí. Existují však nevýhody dlouhodobého podávání třeba i velmi nízké dávky kyseliny salicylové – žaludeční vředy patří k nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům. Dalšími významnými rozpřahovači jsou rekreační droga MDMA (běžněji známá jako Molly, extáze nebo „éčko“), která vyvolává nadměrnou produkci tepla, a metformin, populární lék proti diabetu, v současné době testovaný i proti řadě dalších nemocí. Podnětná studie publikovaná v červnu 2014 prokázala, že metformin má velmi pozitivní vliv na hladinu cukru v krvi u Afroameričanů, a to významněji než u jejich bělošských protějšků. Na základě naší dřívější debaty o těsně spřažených mitochondriích u lidí rovníkového původu lze předpokládat, že metformin má u těchto jedinců mnohem výraznější pozitivní efekt. Ačkoli se zdá, že existují farmakologické intervence, jež mohou vyvolat produkci rozpřahovacích proteinů, je zapotřebí mít na paměti i jejich četné nepříznivé účinky.

Pak je tu ještě naděje, že spontánní genetická mutace může vést ke stejným výhodám. Autoři studie publikované koncem devadesátých let zjistili, že téměř dvě třetiny Japonců ve věku přes sto let sdílely tutéž mutaci mtDNA. Jednonukleotidová změna genu pro konkrétní podjednotku komplexu I znamenala pro tyto šťastné jedince o padesát procent větší pravděpodobnost, že se dožijí sta let, než je tomu u lidí bez této mutace (obecná populace). Vědci dále u těchto osob zjistili o padesát procent nižší pravděpodobnost, že ve druhé polovině života skončí v nemocnici z jakéhokoli důvodu, a je méně pravděpodobné, že se

u nich projeví degenerativní onemocnění související s věkem! Zkoumání účinku oné genetické mutace ukázalo, že vede k velmi malému snížení rychlosti úniku volných radikálů. Ačkoli se snížení rychlosti může zdát pro daný okamžik nepatrné, v průběhu života nakonec znamená značný prospěch. Tento druh vědeckých důkazů podporuje mitochondriální teorii stárnutí a předpoklad, že všechny degenerativní nemoci související s věkem lze řešit zaměřením se na fyzický stav mitochondrií.

Tato prospěšná genetická mutace se vyskytuje pouze v Japonsku, takže naší jedinou možností, jak studii zopakovat, je genetická modifikace našich vlastních genů. V tomto případě však narazíme na vážné etické a morální problémy spojené s modifikací genů, takže nám nezbyvá než hledat jiné alternativy. Genetická modifikace naštěstí není jedinou možností.

Pokud jsou za produkci volných radikálů zodpovědné unikající elektrony, nejlepším způsobem, jak tomu zabránit, je minimalizace počtu elektronů procházejících dýchacím řetězcem (pokud je v zásobě relativně málo elektronů, je méně pravděpodobné, že by unikly a že by vznikly volné radikály). Zdá se, že ptáci mají méně elektronů procházejících ETC. Otázkou je, jak mohou lidé průchod elektronů ETC minimalizovat. Můžeme zvýšit počet ETC na danou mitochondrii, abychom rozložili elektronovou zátěž. Zdá se však, že toto číslo podléhá genetické kontrole, takže to pravděpodobně není ta nejsnáze proveditelná varianta. Nebo bychom naopak mohli snížit počet elektronů, právě tak totiž funguje režim kalorické restrikce. Ta je v současnosti jedinou osvědčenou metodou k prodloužení délky života u mnoha savců (více informací se dozvíte v části *Ketogenní diety a kalorická restrikce*, strana 182).

Existuje řada dalších způsobů, jak můžeme fyzický stav našich mitochondrií zlepšit. Můžeme vytvořit víc mitochondrií, můžeme zajistit rychlé odstranění elektronů z komplexů (aby se vytvořil prostor pro další přicházející elektrony), můžeme využít protonový gradient na produkci tepla a tak dále. Otázkou zůstává, jak to provést.

Víme, že většina buněk generuje 60–70 procent veškeré své energie z mastných kyselin. Bez adekvátního přísunu živin, jako

je L-karnitin, který slouží k transportu mastných kyselin do mitochondrií (a také k odstranění toxických metabolitů), by však byla produkce buněčné energie neúčinná – což jsem už dříve označil jako „začátek konce“. Totéž platí pro CoQ10. Stephen Sinatra, kardiolog a jeden z předních vědců v oboru metabolické kardiologie, během dvaceti let sledoval hladiny CoQ10 u stovek pacientů a zjistil, že množství této kritické složky ETC je povážlivě nízké u mnohem více lidí, než se původně předpokládalo. Statinové léky (nejprodávanější léky předepisované za účelem snížení hladiny cholesterolu) blokuji syntézu CoQ10 v těle, takže čím víc lidí tato diskutabilní léčiva užívá, tím běžnější budou deficity CoQ10 v populaci. Také jsem již zmínil léky, jako jsou beta-blokátory, hypoglykemické (diabetické) léky a tricyklická antidepresiva, které rovněž mohou snižovat hladinu CoQ10. To vše působí navíc k přirozenému poklesu produkce CoQ10 v těle v průběhu stárnutí.

Vegetariáni a vegani přitom ve většině případů nepřijímají ve stravě dostatek CoQ10 a L-karnitinu, protože primárními zdroji mnoha „mitochondriálních živin“ je maso (zvířecí mitochondrie a jejich složky přijímáme z masa; rostliny mají chloroplasty podobné mitochondriím, ale nejsou úplně stejné). Tabulka 3.1 uvádí seznam živin potřebných pro dobrou funkci mitochondrií.

Mitochondriální komponenta	Živiny
Krebsův cyklus	thiamin (vitamín B <sub>1</sub> ) riboflavin (vitamín B <sub>2</sub> ) niacin (vitamín B <sub>3</sub> ) kyselina pantothenová (vitamín B <sub>5</sub> ) železo síra hořčík mangan cystein kyselina alfa-lipoová

Mitochondriální komponenta	Živiny
hem (nutný pro komponenty Krebsova cyklu a dýchacího řetězce)	zinek riboflavin (vitamín B <sub>2</sub> ) pyridoxin (vitamín B <sub>6</sub> ) železo měď
syntéza L-karnitinu	vitamín C (nebo přímo L-karnitin)
pyruvát dehydrogenáza	thiamin (vitamín B <sub>1</sub> ) riboflavin (vitamín B <sub>2</sub> ) niacin (vitamín B <sub>3</sub> ) kyselina pantothenová (vitamín B <sub>5</sub> ) kyselina alfa-lipoová
dýchací řetězec	riboflavin (vitamín B <sub>2</sub> ) železo síra měď koenzym Q10

Tab. 3.1 Živiny nezbytné pro správné fungování jednotlivých mitochondriálních komponent

Brzy uvidíte, jak do této skládačky zapadají další látky, jako je D-ribóza, a proč jsou tak důležité pro osoby postižené chorobami provázenými sníženou produkcí energie v mitochondriích. Zmíním se také o důležitosti hořčíku – oblíbeného minerálního doplňku stravy –, protože ionty hořčíku jsou v buňce téměř vždy připojeny k ATP (snižuje elektrický náboj ATP a pomáhá mu pohybovat se v buňce). Mnoho z následujících faktů pochází ze Sinatrových výzkumů a z oboru metabolické kardiologie. Budu se zabývat otázkami jako: Proč se pacienti se srdečními chorobami cítí hůř i několik dnů po zátěžovém testu? Při testu se pacient pohybuje na běžeckém pásu, aby zvýšil poptávku po kyslíku a vytvořil stav dočasné *hypoxie* (nedostatku kyslíku). Když se běžecký pás zastaví a poptávka po kyslíku se vrátí do normálu, hypoxie by měla pominout. Proč však pacienti pocítují únavu,

slabost a dušnost ještě několik dnů poté? Jak jste možná uhodli, všechno souvisí s energií v mitochondriích!

Dále bude následovat diskuze o různých vlivech výživy a životního stylu, které mohou zvýšit produkci energie a zlepšit fyzický stav mitochondrií. Tento seznam témat není v žádném případě vyčerpávající. Ve skutečnosti jsem byl donucen minimalizovat rozsah problematiky spojené s výživou a možnou terapií čistě proto, abych stihl knihu včas vydat (i tak jsem tuto problematiku studoval přes dva roky).

## D-RIBÓZA

Ve čtyřicátých a padesátých letech 20. století výzkum ukázal, že D-ribóza – jednoduchý cukr s pěti uhlíky – je primárním mezi-produktem v důležité metabolické dráze zvané *pentózo-fosfátová dráha*. Před tímto objevem se předpokládalo, že zmíněný jedinečný cukr je využíván pouze jako strukturní složka molekul nesoucích genetickou informaci – DNA a RNA.

Přestože D-ribóza je důležitá pro energetickou syntézu (jako strukturní složka ATP), teprve v sedmdesátých letech 20. století vědci zjistili, že pokud je D-ribóza podávána před srdeční ischemií nebo bezprostředně po ní, může srdce (při ischemii trpící nedostatkem energie) obnovit potřebné množství buněčné energie.

V roce 1991 byla zveřejněna první klinická studie zabývající se využitím D-ribózy v kardiologii. Výzkumníci se domnívali, že části srdce postižené ischemií a hypoxií pouze hibernují a nejsou ve skutečnosti mrtvé – jen spí a šetří energii, dokud průtok krve a dodávka kyslíku nebudou dostačující, aby části srdce mohly opět zvýšit produkci energie a správně fungovat.

Účelem této studie byla snaha pomoci lékařům určit, které oblasti srdce je zapotřebí zásobit novým přívodem krve pomocí bypassu. Jestliže konkrétní segment právě hibernuje, mohl by chirurg do této oblasti připojit novou cévu. Pokud však je část srdce zcela mrtvá, není pak nutné nový přívod krve do této oblasti přesměrovávat.

Vědci navíc zjistili, že to může mít dopady, jež jsou významné nejen pro osoby s ischemií a hypoxií, ale pro celou populaci.

Podáním D-ribózy a doplněním zásoby purinů a energetických zásob ukázali, že mohou „probudit“ spící části srdce, což jejich hypotézu dokazovalo.

Od té doby bylo provedeno mnoho dalších studií. Výhody podávání D-ribózy ve formě potravinového doplňku zahrnují lepší zotavování po operaci srdce, zlepšenou funkci srdce při kongestivním srdečním selhání, obnovení zásoby energie pro vyčerpané kosterní svaly a další.

Obnova energie ve vyčerpaných kosterních svalech je důležitá, protože zatímco D-ribóza je v současné době pro kardiologii nedostatečně využívána, mezi sportovci získala zásadní význam. V letech 2002 až 2004 byly provedeny důležité studie, které ukázaly, že suplementace D-ribózou vedla po určitou dobu ke snížení srdeční frekvence při šlapání na rotopedu, zlepšení diastolické funkce srdce, zvýšené toleranci ke cvičení a ke zrychlenému doplnění zásob energie v namáhaných kosterních svalech.

## SYNDROM ATLETICKÉHO SRDCE

Výsledky studií zabývajících se účinky D-ribózy jsou velmi významné, protože nám poskytují možné vysvětlení diagnózy „atletického srdce“. Syndrom atletického srdce, známý také jako *srdce sportovce* nebo *atletická bradykardie*, je stav běžně pozorovaný ve sportovní medicíně: srdce je zvětšeno a klidová srdeční frekvence je nižší než obvyklá. Je to způsobeno značným objemem aerobního cvičení prováděného po dobu nejméně několika měsíců.

Jde o jev běžný u sportovců, kteří pravidelně cvičí déle než hodinu denně, především u vytrvalostních atletů a občas i u vzpěračů. Přestože je to stav obecně považovaný za neškodný, může být někdy těžké odlišit jej od jiných vážných zdravotních problémů a v minulosti již způsobil náhlou smrt v důsledku srdeční příhody u mnoha intenzivně trénovaných a zdánlivě zdravých sportovců.

Jak je to možné? Vzpomeňme si, jak celý proces probíhá. Již víme, že pokud ATP nelze generovat dostatečně rychle, dvě molekuly ADP se spojí a vytvoří ATP a AMP. AMP se rozloží a vyloučí

z buňky, čímž se sníží purinová zásoba. Chvilu trvá, než se zásoba purinů přirozeně obnoví, ale namísto toho, aby sportovec odpočíval a poskytl svému srdci čas na regeneraci, hned další den (nebo ještě později tentýž den) opět cvičí, a to dále vyčerpává zásobu purinů v buňce.

Jak se energetická zásoba minimalizuje v důsledku neustálého cvičení s malou šancí na zotavení, srdce se začne zvětšovat (tento stav je v medicíně označován jako *hypertrofie*), aby navýšilo množství svalové hmoty za účelem kompenzace energetického nedostatku.

Poslední rozhodující kapkou nemusí být nijak zvlášť intenzivní cvičení (ačkoli bylo zaznamenáno mnoho případů, kdy zdravému sportovci náhle vypovědělo srdce službu během intenzivní aktivity, jako je maraton), ale jen další pravidelný trénink. Prahová hodnota je porušena a srdce již nemá žádné mechanismy, jimiž by mohlo kompenzovat energetické nároky, které na něj sportovec klade zvýšenou fyzickou aktivitou. Srdce se zastaví – ne kvůli srdečnímu infarktu v tradičním smyslu (blokádou přerušující tok krve) –, ale proto, že srdci prostě dojde pára. Ačkoli je syndrom atletického srdce obvykle považován za nepatologický stav, s ohledem na bioenergetickou chemii je pravděpodobné, že v extrémních situacích může dojít k patologickým jevům, a dokonce ke smrti.

D-ribóza je zřejmě jednou z nejdůležitějších živin pro elitní sportovce, kteří chtějí maximalizovat výhody tréninku, ale minimalizovat jeho zdravotní rizika. Je možné konzumovat D-ribózu přirozeně z některých potravin (jako jsou mléko a mléčné výrobky, vejce a houby), z nichž ale nelze získat dostatečné množství D-ribózy na to, aby bylo možné pocítit efekt popsany ve výše uvedených studiích o dodávání D-ribózy do organismu.

## KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY

V zásadě každý člověk s kardiovaskulárním onemocněním trpí určitým stupněm energetického deficitu. Srdce je jednou z metabolicky nejaktivnějších tkání v těle, a protože jeho produkce energie je téměř úplně závislá na aerobní oxidativní fosforylaci,



vyžaduje velký a stálý přísun okysličené krve. Možná to je důvod, proč je srdce prvním orgánem, do kterého krev proudí ihned po okysličení v plicích.

Kvůli vysoké energetické poptávce je srdce obzvláště citlivé na ischemii a hypoxii. Přestože existují různé mechanismy, jež pomáhají produkci energie v srdci udržovat, při nedostatku kyslíku se všechny možnosti získání energie rychle vyčerpají – doslova během několika sekund (což je důvodem, proč se při infarktu počítá každá sekunda).

Ačkoli bylo prokázáno, že hladiny ATP při srdečním selhání klesají až o 30 procent, ztrátu purinové zásoby je těžké detekovat, dokud není srdeční funkce vážně ovlivněna.

Částečně kvůli snížené hladině kyslíku a následně ztrátě mitochondrií (pokud není kyslík, není potřeba mitochondrií) přehodí srdce energetický metabolismus na méně účinnou cestu glykolýzy. Nejenže to vede k hromadění kyseliny mléčné, ale se sníženou energetickou účinností dochází k postupné ztrátě kontraktility srdečního svalu. Srdce se to snaží kompenzovat zvětšením své velikosti, což zhoršuje ejekční frakci a diastolickou funkci, a to dále zbavuje srdce okysličené krve. Je to začarovaný kruh, který se nepřeruší bez zásahu v podobně dodání potřebných živin.

Totéž platí pro osoby podstupující lékařský zákrok. Po operaci srdce nebo po odstranění *krevní sraženiny* (v případě infarktu nebo cévní mozkové příhody) dochází k přívalu čerstvě okysličené krve. Během předchozí ischemie však byla purinová energetická zásoba významně snížena a elektrony se hromadily v ETC. Při reperfuzi máme k dispozici spoustu kyslíku, ale ne dost mitochondrií a také ne dost jednotlivých ETC v každé mitochondrii. Navíc, se všemi přebytečnými elektrony připravenými k produkci volných radikálů představuje obnovení průtoku krve bohaté na kyslík přímo katastrofu. Výsledkem je doslova exploze volných superoxidových radikálů (produkovaných ve zbývajících mitochondriích), otevření mPTP, což nakonec vede ke smrti mitochondrií a následně i buněk samých. Zní vám tato situace povědomě? Měla by – jde o takzvané *ischemicko-reperfuzní poškození* neboli IRI, o němž jsme již hovořili (*Role mitochondrií v nervovém systému, v mozku a pro duševní zdraví* strana 85).