

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program:
Molekulární biologie a biochemie organismů



Kateřina Marešová

Vliv poruch mitochondriálního komplexu I na rozvoj schizofrenie

Impact of mitochondrial complex I deficiency on the schizophrenia pathogenesis

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Školitelka:

Mgr. Jana Křížová Ph.D.

Praha, 2025

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem práci vypracovala samostatně. Všechny použité prameny a literatura byly řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 28. dubna 2025

.....

Kateřina Marešová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí bakalářské práce Mgr. Janě Křížové Ph.D. za její expertízu, vstřícný přístup a cenné rady. Děkuji také prof. RNDr. Zdeňku Fišarovi, CSc. za ochotu poskytnout zpětnou vazbu a RNDr. Haně Hansíkové Ph.D. a kolektivu Laboratoře pro studium mitochondriálních poruch za přínosnou diskuzi a připomínky během psaní této práce.

Abstrakt

Schizofrenie patří k nejzávažnějším psychiatrickým onemocněním, její etiologie však není dostatečně objasněna. Pojí se se širokou škálou patofyziologických procesů, mezi které patří i mitochondriální dysfunkce. Současná klinická praxe postrádá periferní biologický marker, který by pomohl schizofrenii včasné zachytit a diagnostikovat. Jedním z možných markerů schizofrenie jsou poruchy mitochondriálního komplexu I detekovatelné v mozku i v periferních tkáních pacientů. Tato práce shrnuje dosavadní poznatky o poruchách komplexu I v kontextu mitochondriálních dysfunkcí u schizofreniků a o jejich možném diagnostickém využití. Jako potenciální marker jsou zde popsány změny exprese podjednotek NDUFV1, NDUFV2 a NDUFS1 a odlišnosti enzymatické aktivity komplexu I. Práce dává do souvislosti poruchy komplexu I se zvýšeným oxidačním stresem u pacientů se schizofrenií včetně možnosti terapeutického využití antioxidantů. V poslední části je diskutován inhibiční efekt antipsychotik na komplex I a možné klinické důsledky těchto interakcí.

Klíčová slova: schizofrenie, mitochondrie, komplex I, NADH: ubichinon oxidoreduktáza, koenzym Q, oxidační stres, antipsychotika

Abstract

Schizophrenia is a complex disorder and one of the most severe psychiatric conditions, yet its etiology remains poorly understood. It is associated with a wide range of pathophysiological processes, including mitochondrial dysfunction. Currently, clinical practice lacks a peripheral biological marker that could assist in the early detection and diagnosis of schizophrenia. One potential marker is dysfunction of mitochondrial complex I, which can be detected in both the brain and peripheral tissues of affected individuals. This thesis summarizes the current findings on complex I alterations in the context of mitochondrial dysfunction in schizophrenia and explores their potential diagnostic value. Changes in the expression of the NDUFV1, NDUFV2, and NDUFS1 subunits, as well as alterations in the enzymatic activity of complex I, are described as potential markers. The thesis links complex I dysfunction to increased oxidative stress in patients with schizophrenia, including the potential therapeutic use of antioxidants. In the final section, the inhibitory effect of antipsychotics on complex I and the possible clinical implications of these interactions are discussed.

Keywords: schizophrenia, mitochondria, complex I, NADH: ubiquinone oxidoreductase, coenzyme Q, oxidative stress, antipsychotics

Seznam zkratk

ATP	adenosintrifosfát
BPRS	Krátká psychiatrická hodnotící škála (z angl. „Brief Psychiatric Rating Scale“)
DSM-5-TR	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, verze 5-TR (z angl. „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“)
DALYs	ztracená léta života v důsledku nemoci (z angl. „disability adjusted life years“)
e ⁻	elektron
FAD	flavinadenindinukleotid
FADH ₂	redukovaný flavinadenindinukleotid
Fe-S	železo-sirné
FMN	flavinmononukleotid
HO-1	hem oxygenáza 1
ICD-11	Mezinárodní klasifikace nemocí, verze 11 (z angl. „International Classification of Diseases“)
IL-1β	interleukin 1β
IL-6	interleukin 6
kDa	kilodalton
LTP	celoživotní prevalence (z angl. „lifetime prevalence“)
MDa	megadalton
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
mtDNA	mitochondriální deoxyribonukleová kyselina
NAD ⁺	oxidovaný nikotinamidadenindinukleotid
NADH	redukovaný nikotinamidadenindinukleotid
nDNA	jaderná deoxyribonukleová kyselina
NDUFAB1	nDNA kódovaná podjednotka komplexu I
NDUFA4	nDNA kódovaná podjednotka komplexu IV
NDUFV	nDNA kódovaná podjednotka komplexu I, flavoprotein
NDUFS	nDNA kódovaná podjednotka komplexu I vázající železo-sirné centrum
ND	mtDNA kódovaná komplexu I
NMDA	N-methyl-D-aspartát
OXPHOS	oxidační fosforylace
P	P-hodnota
PANSS	Škála pro hodnocení pozitivních a negativních příznaků (z angl. „Positive and Negative Syndrome Scale“)
CoQ	ubichinon, koenzym Q

CoQH ₂	ubichinol, redukovaný koenzym Q
qPCR	kvantitativní polymerázová řetězová reakce (z angl. „polymerase chain reaction“)
ROS	reaktivní formy kyslíku (z angl. „reactive oxygen species“)
SANS	Škála pro hodnocení negativních příznaků (z angl. „Scale for the Assessment of Negative Symptoms“)
SAPS	Škála pro hodnocení pozitivních příznaků (z angl. „Scale for the Assessment of Positive Symptoms“)
SH-SY5Y	linie lidských neuroblastomových buněk
SMR	standardizovaný poměr mortality (z angl. „standardized mortality ratio“)
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (z angl. „single nucleotide polymorphism“)
TGF- β	transformující růstový faktor β (z angl. „transforming growth factor β “)
TOM	translokáza na vnější membráně (z angl. „translocase of the outer membrane“)
YLDs	roky zdravého života ztracené zdravotním postižením (z angl. „years lived with disability“)
YLLs	roky ztracené předčasným úmrtím (z angl. „years of life lost“)

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Schizofrenie a její projevy.....	2
2.1	Prevalence a zátěž schizofrenie	2
2.2	Psychometrické škály	3
2.3	Příčiny vzniku onemocnění	4
3	Mitochondrie.....	5
3.1	Stavba mitochondrie	6
3.2	Funkce mitochondrie	7
3.2.1	Dýchací řetězec a oxidační fosforylace.....	7
3.3	Mitochondriální dysfunkce ve schizofrenii	9
4	Komplex I.....	11
4.1	Struktura a funkce komplexu I	11
4.1.1	NDUFB1	13
4.1.2	NDUFB2	13
4.1.3	NDUFB3	13
5	Komplex I ve schizofrenii	14
5.1	Změny aktivity komplexu I	14
5.1.1	Aktivita komplexu I v periferních tkáních	15
5.2	Genetické vlivy a poruchy exprese komplexu I.....	16
5.3	Nepřímé vlivy na metabolismus	18
6	Oxidační stres a terapeutické využití antioxidantů.....	19
7	Vliv antipsychotické medikace na komplex I	20
7.1	Vliv medikace na komplex I v mozcích pacientů.....	20
7.2	Vliv medikace na komplex I v animálních a <i>in vitro</i> modelech	21
8	Závěr.....	25
9	Literatura	27

1 Úvod

Schizofrenie je závažné psychiatrické onemocnění projevující se nejčastěji halucinacemi, bludy a zmatenou řečí a myšlením. Příčiny rozvoje schizofrenie nejsou dodnes zcela objasněny. Výzkumy ukazují, že se jedná o komplexní mozaiku genetických, neurovývojových a socioekonomických vlivů. V rozsáhlém výčtu molekulárních defektů u pacientů se schizofrenií figurují i poruchy mitochondriálního komplexu I jako možné vysvětlení některých metabolických abnormalit.

Komplex I je klíčovým a největším enzymem systému oxidační fosforylace (OXPHOS). Jeho činnost přispívá k syntéze adenosintrifosfátu (ATP), nezbytné molekuly pro průběh energeticky náročných procesů v těle. Výzkum komplexu I u schizofreniků zachytil změny v jeho enzymatické aktivitě a hladinách mRNA podjednotek komplexu I i polymorfismy v genech kódujících podjednotky komplexu I. Zároveň byl u schizofreniků pozorován nadměrný oxidační stres, který může souviset se zvýšenou produkcí kyslíkových radikálů na komplexu I.

Schizofrenie se obvykle rozvíjí v pozdní adolescenci a mladší dospělosti. Včasné diagnostikování a nasazení medikace výrazně zlepšuje prognózu. Současná klinická praxe však postrádá spolehlivý diagnostický biomarker schizofrenie, který by umožnil brzké zachycení onemocnění. Vhodný marker by měl být detekovatelný běžnými laboratorními metodami a odběry, například z periferních tkání pacienta. Poruchy mitochondriálního komplexu I jsou studovány jako potenciální marker schizofrenie, který by bylo možné využít jako jeden z ukazatelů onemocnění v jeho počátcích i průběhu.

Tato práce si klade za cíl shrnout současné poznatky o podobě mitochondriálního komplexu I a poruchách jeho funkce u pacientů se schizofrenií. V souvislosti s komplexem I se práce pozastaví u zvýšeného oxidačního stresu asociovaného se schizofrenií a možného terapeutického využití antioxidantů.

2 Schizofrenie a její projevy

Schizofrenie je chronické psychiatrické onemocnění projevující se často halucinacemi, bludy a zmateným myšlením a mluvou. Tyto projevy se souhrnně označují jako pozitivní symptomy. Mezi negativní symptomy schizofrenie patří poruchy motivace a vůle, oploštělá emotivita, ahedonie a avolice (neschopnost zahájit a udržet cílené chování). Postiženo je chování i myšlení pacienta. Rozvíjejí se i kognitivní symptomy v podobě deficitů paměti, pozornosti a dalších kognitivních schopností. Se schizofrenií se dále pojí riziko komorbidit, jako jsou kardiovaskulární choroby, zvýšený index tělesné hmotnosti a diabetes typu 2. Onemocnění propuká nejčastěji v pozdní adolescenci a mladší dospělosti. K narůstajícím negativním a kognitivním symptomům se přidává první akutní psychotická epizoda, která typicky podnítl vyhledání odborné pomoci. V chronické fázi nemoci se setkáváme s relapsy a opakujícími se psychotickými epizodami (*Yasui-Furukori, 2012). Současná diagnostika nemoci se zakládá na kritériích popsanych v Diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch, 5. vydání, revize z roku 2022 (DSM-5-TR) a 11. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-11).

2.1 Prevalence a zátěž schizofrenie

Analýza z roku 2005 odhaduje podíl jedinců v celkové populaci, kteří onemocnění v určité době nebo během určitého období prodělali na celoživotní prevalenci (z angl. „lifetime prevalence“, LTP) 0,4 %. Zároveň nepozoruje statisticky signifikantní odlišnosti v četnosti onemocnění mezi pohlavími (Saha et al., 2005). Odhady prevalence schizofrenie se mohou lišit v závislosti na použité metodice. Rozsáhlá studie sledující LTP u psychotických poruch určuje celoživotní prevalenci schizofrenie na 0,87 % (Perälä et al., 2007).

I přes poměrně nízkou prevalenci je zátěž schizofrenie pro jedince i společnost vysoká a onemocnění značně snižuje kvalitu života pacientů. Parametry, kterými lze měřit celkovou zátěž, jsou roky zdravého života ztracené zdravotním postižením (z angl. „years lived with disability“, YLDs) a roky ztracené předčasným úmrtím (z angl. „years of life lost“, YLLs), jejichž suma dává ztracená léta života v důsledku nemoci (z angl. „disability adjusted life years“, DALYs). Podle dat z roku 2019 přispěla schizofrenie 12,2 % do celkového počtu DALYs způsobených duševními poruchami. Z hlediska nejvýznamnějších příčin celosvětových YLDs se schizofrenie zařadila na 20. příčku. V zátěži schizofrenie nebyly pozorovány rozdíly mezi pohlavími. Ačkoli schizofrenie postihovala menší část populace, okolo 0,28 %, akutní stav psychózy byl na základě dotazníkové studie označen za nejzávažnější psychické postižení (‘Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019’, 2022).

Schizofrenie výrazně zvyšuje pravděpodobnost předčasného úmrtí. Doba života postižených osob je v průměru kratší o 14,5 let – u mužů o 15,9 let a u žen o 13,6 let (Hjorthøj et al., 2017). Standardizovaný poměr mortality (z angl. „standardized mortality ratio“, SMR) pro pacienty

se schizofrenií dosahuje hodnot 2,8 u mužů a 2,4 u žen. SMR je zvýšen pro přirozené příčiny úmrtí (somatické) a zejména pak pro nepřirozené příčiny (sebevraždy, nehody, homicida, násilí). Nejvyšší poměr byl pozorován pro sebevraždy, kde dosahuje hodnot 15,7 pro muže a 19,7 pro ženy (Ösby et al., 2000). Riziko sebevraždy je nejvyšší na počátku onemocnění. Palmer a kolektiv odhadují LTP sebevražd u schizofreniků na 4,9 %. Pro skupinu pacientů po první hospitalizaci nebo na počátku onemocnění dosahuje tato hodnota 5,6 % (Palmer et al., 2005).

2.2 Psychometrické škály

Psychometrické neboli hodnotící škály umožňují kvantifikovat závažnost symptomů schizofrenie. Jsou to nástroje nezbytné pro klinické studie, v rámci kterých je nutné porovnávat číselná data s mírou psychiatrických projevů pacienta. Často využívané hodnotící škály pro schizofrenii s ohledem na potřeby této práce shrnuje Tabulka 1. Pro níže uvedené škály platí, že v závislosti na typu škály je hodnoceno několik symptomů, resp. položek, jako například halucinace, bludy či deprese. Těmto projevům je přiřazeno číselné skóre na základě jejich intenzity. Čím vyšší hodnota, tím závažnější je projev. Celkové skóre hodnotící škály je sumou skóre jednotlivých symptomů. Hodnocení provádí lékař či výzkumný pracovník na základě rozhovorů, pozorování a projevů pacienta. Výsledky různých hodnotících osob se mohou lišit, jelikož přiřazení skóre je do určité míry subjektivní a záleží na zkušenostech konkrétního hodnotícího (*Lader, 2000).

Tabulka 1: Přehled hodnotících škál využívaných pro kvantifikaci symptomů schizofrenie.

Zkratka	Název	Počet položek	Rozsah skóre položek	Reference
BPRS	Krátká psychiatrická hodnotící škála (z angl. „Brief Psychiatric Rating Scale“)	18	1 až 7	(Overall & Gorham, 1962)
PANSS	Škála pro hodnocení pozitivních a negativních příznaků (z angl. „Positive and Negative Syndrome Scale“)	30	1 až 7	(Kay et al., 1987)
SANS	Škála pro hodnocení negativních příznaků (z angl. „Scale for the Assessment of Negative Symptoms“)	25	0 až 5	(Andreasen, 1982, 1989)
SAPS	Škála pro hodnocení pozitivních příznaků (z angl. „Scale for the Assessment of Positive Symptoms“)	34	0 až 5	(Andreasen, 1984)

Počet položek znamená počet hodnocených parametrů či symptomů v rámci konkrétní škály, rozsah skóre uvádí možné hodnoty pro jednotlivé položky.

2.3 Příčiny vzniku onemocnění

Etiologie schizofrenie není dosud zcela objasněna, jedná se však o kombinaci genetických, neurovývojových a sociálních vlivů. V této kapitole jsou zmíněny vybrané faktory a poruchy, na které se zaměřuje současný výzkum a nezanedbatelnou měrou přispívají k rozvoji onemocnění.

Schizofrenie je částečně geneticky podmíněná. Studie zahrnující 31 524 párů dvojčat odhaduje heritabilitu schizofrenie přibližně na 79 % (Hilker et al., 2018). Genetické příčiny jsou heterogenní povahy a asociované genové variace se nachází na více než 108 lokusech spojených se synaptickým přenosem i imunitním systémem (Ripke et al., 2014). Na základě celogenomové studie zahrnující 76 755 pacientů a 243 649 zdravých kontrol bylo identifikováno 287 lokusů asociovaných s touto chorobou, exprimovaných primárně v excitačních a inhibičních neuronech (Trubetskoy et al., 2022). Na etiologii schizofrenie se významně podílí nejméně 109 buněčných typů, z nichž 10 je považováno za relativně nezávislé. Z 461 buněčných typů byly nejsignifikantnějším subtypem vyhodnoceny somatostatinové interneurony ($P=4,3 \times 10^{-17}$) (Duncan et al., 2025). Recentní genomický výzkum vyzdvihuje potenciální roli varianty genu *GPR17*, který je exprimován v mozkové kůře a zodpovídá za diferenciaci oligodendrocytů a myelinizaci (Cipriani et al., 2025).

Jedním z nejstarších konceptů vysvětlující patofyziologii schizofrenie je dopaminová hypotéza. Ta je založena na účinnosti antipsychotických léčiv, jakožto blokátorů dopaminových D2 receptorů v souvislosti se zvýšenou aktivací dopaminergního systému v mozku pacientů. Dopaminovou hypotézu navíc podporuje schopnost agonistů dopaminových receptorů navozovat stavy psychózy připomínající symptomy schizofrenie (Seeman, 1987; van Rossum, 1966). U schizofreniků dochází i k poruchám v glutamatergním a serotoninergním systému. Glutamátová hypotéza je založena na změnách v glutamátové signalizaci, zejména hypofunkci N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů. Tento koncept podporuje skutečnost, že antagonisté NMDA receptorů, jako jsou disociativní anestetika fencyklidin a ketamin, vyvolávají psychotické stavy podobné schizofrenním symptomům (Mohn et al., 1999; Newcomer et al., 1999; Olney et al., 1999). K dysregulaci glutamátové signalizace mohou dále přispívat některé vzácné genetické varianty (Walsh et al., 2008). V případě serotoninových receptorů byly popsány změny v prefrontálním kortexu a hipokampu schizofreniků (Laruelle et al., 1993; López-Figueroa et al., 2004).

Clozapin, nejefektivnější antipsychotikum pro léčbu schizofrenie (Leucht et al., 2013), funguje jako blokátor dopaminových a serotoninových receptorů. Zajímavé však je, že clozapin nepůsobí pouze na úrovni synaptického přenosu, ale normalizuje i další metabolické abnormality. Na zvířecím modelu schizofrenie léčba clozapinem utlumila zánětlivou odpověď a expresi genů spojených s neurozánětem a také mitochondriální dysfunkce (Amiri et al., 2021). O mitochondriálních dysfunkcích ve schizofrenii blíže pojednává kapitola 3.3 na str. 9.

Neurozánět a zvýšené hladiny imunologických markerů jsou se schizofrenií silně spojeny. Meta-analýza čtyřiceti studií vyhodnotila cytokiny IL-1 β , IL-6, a TGF- β jako podstatné markery exacerbací, zvýšené krátce po začátku hospitalizace během první epizody i akutních relapsů. Hladiny

těchto markerů byly normalizovány s užíváním antipsychotik (Miller et al., 2011). Zánět u schizofreniků patrně souvisí se strukturálními změnami mozku. Geneticky predikované zvýšené hladiny IL-6 byly asociovány s úbytkem šedé hmoty a snížením kortikální tloušťky zejména v *gyrus temporalis medius* a *gyrus frontalis superior*. Autoři diskutují schopnost IL-6 procházet hematoencefalickou bariérou a následně zvýšit její propustnost, což může způsobovat další neurologické změny (Williams et al., 2022).

Zobrazovací techniky, jako je magnetická rezonance, pomáhají odhalit patrné strukturální odlišnosti v mozcích pacientů. U schizofreniků dochází k úbytku šedé hmoty v prefrontálním kortexu (Rasser et al., 2024), temporálním laloku (Suddath et al., 1989) a hipokampu (Schobel et al., 2009). Některé studie prefrontálního kortexu reportují pro schizofrenii specifickou redukci šedé hmoty v *gyrus frontalis inferior* a *gyrus frontalis medius*, případně u obou zároveň (Buchanan et al., 1998; Goldstein et al., 1999; Harms et al., 2010). U pacientů je také významně zvětšen objem laterálních mozkových komor (Suddath et al., 1989; Zipursky et al., 1992).

Z výše uvedeného je zřejmé, že schizofrenie je multifaktoriální komplexní onemocnění, jehož původ není triviální zmapovat. Je možné, že se jedná o vícero onemocnění s různou etiologií. Nutno podotknout, že výčet příčin onemocnění, abnormalit a molekulárních markerů popsaných pro schizofrenii zde není zdaleka kompletní. Pro zajímavost uvedme poslední skutečnost s potenciálně širokým dopadem, a to narušení schopnosti degradace proteinů. U schizofreniků byly v hipokampálních neuronech naměřeny změny v expresi podjednotek proteasomu, ubiquitinu a dalších proteinů spřažených se systémem odbourávání bílkovin (Altar et al., 2005). „Down-regulace“ podjednotek proteasomu v mozku pacientů může mít za následek akumulaci ubiquitovaných proteinů (Hertzberg et al., 2021). Následující kapitoly se již zaměří na to, jakou roli ve schizofrenii hrají mitochondriální dysfunkce a konkrétně komplex I, jehož poruchy byly u pacientů popsány.

3 Mitochondrie

Mitochondrie jsou membránové semiautonomní organely zajišťující v buňce řadu vitálních metabolických procesů, jako je syntéza buněčného ATP, oxidace mastných kyselin nebo syntéza železo-sirných (Fe-S) klastrů. Nacházejí se v cytoplazmě téměř všech eukaryotických buněk, s výjimkou případů, ve kterých byly mitochondrie sekundárně modifikovány či ztraceny (Karnkowska et al., 2016). V rámci lidských buněčných typů mitochondrie nenalezneme v červených krvinkách.

Tvar i velikost mitochondrií se mohou značně lišit napříč organismy i buněčnými typy. V buňkách s vysokou energetickou spotřebou, například v buňkách kosterního svalstva, zaujímají mitochondrie formu dynamické sítě, někdy označované jako mitochondriální retikulum. Taková struktura pravděpodobně umožňuje rychlou reakci na poptávku ATP a efektivní distribuci metabolitů

napříč buňkou (Glancy et al., 2015). Mitochondriální síť funguje za neustálého dynamického spojování a dělení mitochondrií (Santel & Fuller, 2001).

Evoluční původ mitochondrií popisuje endosymbiotická teorie (Sagan, 1967). Mitochondrie patrně vznikly pohlcením vnitrobuněčného prokaryotického endosymbionta z blízké příbuznosti rodu *Rickettsia*. Část genomu endosymbionta se postupně přesunula do jádra hostitele. O původu mitochondrií můžeme usuzovat na základě studií mitochondriálního genomu, morfologie, proteinové skladby nebo podobě ribozomů (Andersson et al., 1998).

3.1 Stavba mitochondrie

Struktura mitochondrie patrná na elektron-mikroskopických snímcích se skládá z několika membránových kompartmentů. Je tvořena vnější a vnitřní mitochondriální membránou, mezi nimiž se nachází intermembránový prostor, který se chemickým složením podobá cytosolu. Bohatě zprohýbaná vnitřní mitochondriální membrána ohraničuje prostor mitochondriální matrix a tvoří záhyby označované jako tzv. kristy, zvětšující povrch membrány (Palade, 1952; Sjöstrand, 1953).

Obě mitochondriální membrány se od sebe liší svou biochemickou skladbou i funkcí (Schnaitman & Greenawalt, 1968). Vnější membrána slouží jako selektivní bariéra umožňující výměnu látek mezi mitochondrií a cytoplazmou a zároveň zajišťuje dynamiku mitochondriální fúze, dělení mitochondrií a mitofáгии (*Xian & Liou, 2021). Abundantním proteinem vnější membrány je TOM komplex, který do intermembránového prostoru propouští prekuzory jaderně-kódovaných mitochondriálních proteinů z cytosolu (Wang et al., 2020). Vnitřní membránu můžeme rozdělit na dva sub-kompartmenty, membránu ohraničující matrix a membránu krist (Palade, 1953), propojených tzv. „cristae junctions“ (Perkins et al., 1997). Vnitřní membrána je charakteristická navýšeným obsahem nerovnoměrně rozdělených proteinů, především enzymatických komplexů systému oxidační fosforylace (OXPHOS, komplexy I–V, viz Obrázek 1). Ohyby krist jsou osázeny dimery ATP syntáz svírajících úhel okolo 70°, naopak proton-pumpující komplexy OXPHOS nalezneme především na plochých regiorech membrány krist. Toto uspořádání umožňuje efektivní využití elektrochemického gradientu, který se zde lokálně tvoří (Davies et al., 2011).

Matrix, vnitřní prostor mitochondrie, obsahuje solubilní enzymy Krebsova cyklu, močovinového cyklu, beta-oxidace mastných kyselin a dalších významných metabolických drah. V matrix se nacházejí také 55S ribozomy, složené z podjednotek 28S a 39S, které se strukturně liší od cytosolických ribozomů (Greber et al., 2015), a kruhové molekuly mtDNA.

Lidský mitochondriální genom, velký 16 569 bp, má těsné genové uspořádání. Kóduje 13 podjednotek proteinů oxidační fosforylace, vlastních 22 tRNA, 12S rRNA a 16S rRNA, mezi nimiž je jen minimum nekódujících oblastí. Skládá se z lehkého řetězce, bohatého na cytosin, a těžkého řetězce, bohatého na guanin (Anderson et al., 1981). mtDNA je děděna výhradně po maternální linii a v porovnání s jadernou DNA mutuje asi 20krát rychleji (Árnadóttir et al., 2024). Genetická mutace se může vyskytovat ve všech kopiích, poté hovoříme o homoplasmii, nebo,

v případě heteroplasmie, pouze v části kopií. Celkový počet kopií mitochondriálního genomu se nejčastěji pohybuje v rozmezí přibližně 100 až 200 000 na buňku v závislosti na buněčném typu (*Burr & Chinnery, 2022).

3.2 Funkce mitochondrie

Jednou z nejvýznamnějších rolí mitochondrie je syntéza molekul ATP v procesu oxidační fosforylace (Mitchell, 1961), nicméně současné poznání chápe mitochondrie jako všestranné orgány s různorodou úlohou v řadě metabolických i patofyziologických procesů. V odborné diskuzi se z tohoto důvodu objevují výzvy k více holistickému přístupu z hlediska terminologie mitochondriálních funkcí a dysfunkcí (Monzel et al., 2023). Tato kapitola slouží jako stručný přehled vybraných funkcí odpovídajících definici navržené Monzel a jeho kolegy s ohledem na zaměření této práce.

Mezi biosyntetické dráhy probíhající v mitochondriích patří syntéza Fe-S klastrů, oxidoredukčních center proteinů, která zůstává zachována i v případě redukce ostatních funkcí mitochondrií v anaerobním prostředí (Tovar et al., 2003). Fe-S centra obsahují enzymy nejen dýchacího řetězce (komplexy I–III, viz Obrázek 1), ale využívá je například i ferrochelátáza, která katalyzuje poslední krok syntézy hemu, další ze stěžejních metabolických drah mitochondrií (Wu et al., 2001). Syntézy se kromě matrix odehrávají i na vnitřní mitochondriální membráně, kde se z prekurzorů syntetizuje pro mitochondrie významný kardiolipin (Schlame & Halder, 1993).

Na úrovni buňky, tkáně i celého organismu hrají mitochondrie roli v aktivaci vnitřní cesty apoptózy. Po permeabilizaci vnější mitochondriální membrány jsou do cytoplazmy uvolněny pro-apoptotické faktory jako je cytochrom c, což v důsledku vede k aktivaci kaspázové kaskády. Pro solubilizaci cytochromu c musí dojít k přerušení hydrofobních interakcí, které protein udržuje zejména s výše zmíněným kardiolipinem (Ott et al., 2002).

Mitochondrie přispívají k udržení iontové homeostázy. Fungují jako přechodná zásobárna Ca^{2+} iontů, které transportují do matrix skrze vysoce selektivní uniportéry (Kirichok et al., 2004). Z hlediska signalizace je významnou funkcí mitochondrií též produkce reaktivních forem kyslíku (z angl. „reactive oxygen species“, ROS), o nichž hovoří kapitola 6 na str. 19. V matrix mitochondrie probíhají i reakce Krebsova cyklu, které generují redukované kofaktory vstupující do dýchacího řetězce (dále viz 3.2.1.).

3.2.1 Dýchací řetězec a oxidační fosforylace

Dýchací řetězec nebo také elektronový transportní řetězec (ETC) na vnitřní mitochondriální membráně oxiduje NADH a sukcinát. Odebrané elektrony posílá systémem přenašečů se zvyšujícím se redoxním potenciálem. Elektrony prochází sérií oxidačně-redukčních reakcí mezi přenašeči, jejíž finálním akceptorem elektronů je silně elektronegativní kyslík s nejvyšším redoxním potenciálem. Cestou ETC se elektrony pohybují směrem k energetickému minimu, což pohání jejich proud tímto oxidoredukčním systémem. Energie uvolněná z jednotlivých kroků ETC je využita k pumpování

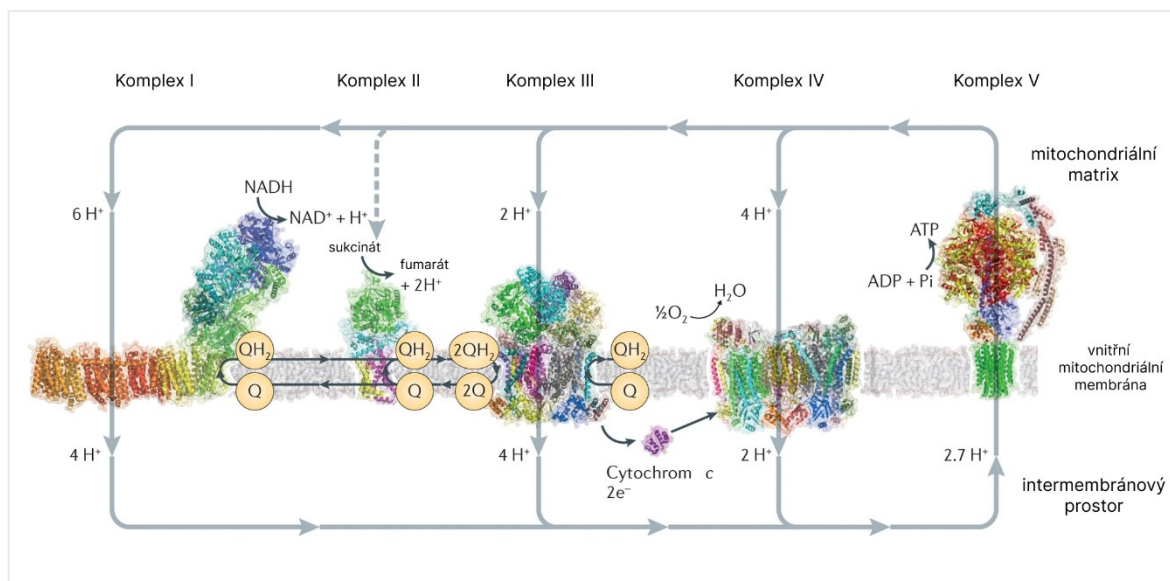
vodíkových kationtů, čili protonů, z matrix do intermembránového prostoru. Kumulace protonů v tomto kompartmentu způsobuje rozdílnou distribuci elektrického náboje, ale i odlišnou hodnotu pH na obou stranách vnitřní mitochondriální membrány. Vzniká tak elektrochemický potenciál, který je využit pro syntézu ATP (*Sazanov, 2015).

Vstupním enzymem dýchacího řetězce je komplex I (viz kapitola 4 na str. 11), který přejímá elektrony z NADH a přenáší je na ubichinon neboli koenzym Q (CoQ). Vzniká redukovaný ubichinol (CoQH₂), který v rámci dýchacího řetězce předává elektrony skrze komplex III na mobilní cytochrom c v procesu známém jako Q-cyklus (Mitchell, 1975, 1976). Komplex III, který se také nazývá cytochrom bc₁ nebo CoQ: cytochrom c oxidoreduktáza, obsahuje Rieskeho [2Fe-2S] centrum a cytochromy c₁, nízkoafinitní b_L a vysokoafinitní b_H. Ubichinon je nosičem dvou elektronů, které jsou během Q-cyklu přeneseny na cytochromy c, nosiče pouze jednoho elektronu. Na oxidaci jednoho CoQH₂, nesoucího dva e⁻, jsou komplexem III přepumpovány 2H⁺ z matrix do intermembránového prostoru.

V první reakci Q-cyklu se oxiduje molekula CoQH₂, z níž jeden e⁻ putuje přes Rieskeho [2Fe-2S] centrum a cytochrom c₁ komplexu III na cytochrom c a druhý e⁻ putuje směrem k matrix přes cytochromy b_L a b_H na oxidovaný CoQ, čímž ho redukuje na semichinonový radikál CoQ⁻. Druhá reakce Q-cyklu oxiduje další molekulu CoQH₂, z níž jeden e⁻ je opět předán na cytochrom c a druhý e⁻ se přes cytochromy b_L a b_H dostává k CoQ⁻. Semichinonový radikál reaguje s e⁻ a 2H⁺ (dodané z matrix) za vzniku CoQH₂. Tento nově generovaný CoQH₂ na cytochromu b je cyklickým produktem Q-cyklu. Otáčkou jednoho Q-cyklu získáváme dva redukované cytochromy c, dva CoQ a čtyři přepumpované H⁺ v intermembránovém prostoru (*Zhang et al., 1998).

Alternativním přenašečem elektronů na komplex III je komplex II neboli sukcinát: CoQ oxidoreduktáza. Ta přeměňuje sukcinát na fumarát za současné redukce FAD na FADH₂. Elektrony ze sukcinátu následně transportuje přes Fe-S centra až na CoQ, který je redukován na CoQH₂. Ubichinol pak přenáší elektrony na komplex III. Mobilní přenašeč cytochrom c předává elektrony z komplexu III na komplex IV, na kterém probíhá redukce kyslíku, finálního elektronového akceptoru, za vzniku vody. Vygenerovaný elektrochemický gradient protonů je využit ATP syntázou (komplexem V) k syntéze ATP z adenosindifosfátu a anorganického fosfátu (*Sazanov, 2015). Dýchací řetězec a transport protonů představuje Obrázek 1.

Komplexy ETC se mohou shlukovat do struktur vyšších řádů o dané stechiometrii, které se označují jako superkomplexy. Tyto struktury zajišťují stabilitu ETC a redukují produkci ROS. Podstatná část molekul komplexu I je vázána v tzv. respirazomu, tedy superkomplexu složeného z komplexu I, komplexu IV a dimeru komplexu III. Respirazom tak obsahuje všechny enzymy potřebné k přenosu e⁻ z NADH na kyslík (Letts et al., 2016). O podobě superkomplexů ve schizofrenii není mnoho známo, proto se tato práce problematice superkomplexů dále nevěnuje.



Obrázek 1: Dýchací řetězec na vnitřní mitochondriální membráně. Šedé šipky zobrazují tok protonů (H^+) přes systém enzymových přenašečů. Komplexy I, II, III a IV pumpují H^+ přes vnitřní mitochondriální membránu z matrix do intermembránového prostoru a komplex V neboli ATP syntáza syntetizuje ATP z adenosindifosfátu na účet tohoto gradientu (*Sazanov, 2015, upraveno).

3.3 Mitochondriální dysfunkce ve schizofrenii

Mitochondrie tvoří většinu buněčného ATP nezbytného pro průběh energeticky náročných procesů. Mozek spotřebovává obrovské množství energie v podobě ATP, proto jsou funkční mitochondrie zásadní pro udržení jeho aktivity. U pacientů se schizofrenií jsou pozorovány různorodé poruchy funkce i stavby mitochondrií, které se odlišují v závislosti na buněčném typu a původu tkáně, symptomatice či medikaci. Mitochondriální dysfunkce při schizofrenii zahrnují kromě narušené tvorby ATP také zvýšenou produkci ROS, změněnou kalciovou homeostázu a aktivaci neurozánětu a apoptózy. Mezi důsledky těchto poruch může patřit zvýšený oxidační stres, poruchy energetického metabolismu, ale také neurotoxicita a neurodegenerace, patrná u pacientů se schizofrenií (Choi et al., 2011; *Wu et al., 2019).

První doklady o dysfunkci mitochondriálního metabolismu v souvislosti se schizofrenií pochází z počátku 20. století, ve kterém se objevují zmínky o snížené spotřebě kyslíku u postižených osob (Fleming, 1929; Hoskins, 1937). V roce 1953 naměřil Takahashi sníženou spotřebu glukózy v mozkových tkáních u schizofreniků, bez rozdílů ve spotřebě kyslíku, což vedlo k myšlence o enzymových abnormalitách u postižených osob (Takahashi, 1953).

Genetické pozadí schizofrenie se skládá ze stovek variant genů spojené s relativně nízkým rizikem rozvoje schizofrenie. Recentní transkriptomická studie hodnotila jednojaderné sekvenování RNA z 536 618 jader buněk. Vzorky pocházely z postmortem dorzolaterálního prefrontálního kortexu 43 pacientů se schizofrenií a 42 zdravých kontrol. Expresní profily v neuronech a gliových buňkách asociované se schizofrenií odkazovaly na význam mitochondriálních dysfunkcí v etiologii schizofrenie. Geny zajišťující funkce mitochondrií, jako je jejich organizace, elektronový transport

a OXPHOS, byly u schizofreniků převážně „down-regulovány“. Geny související s funkcí mtDNA byly „up-regulovány“. Jaderně kódované mitochondriální geny byly jedny z nejvíce zastoupených v alterovaných koexpresních modulech asociovaných se schizofrenií. Expresí genů vnitřní mitochondriální membrány byla zasažena více než-li geny proteinů vnější membrány, což je v souladu s pozorováním poruch OXPHOS při schizofrenii. Kombinace transkriptomických a proteomických metod přinesla konzistentní důkazy o narušení energetického metabolismu, specificky mitochondriálních komplexů I a IV (Bast et al., 2025). Tyto výsledky podporuje dřívější studie, která se zaměřuje na expresi jaderně kódovaných genů v hipokampálních neuronech. U schizofreniků zde byla popsána „down-regulace“ genů pro podjednotky komplexu I, II a IV, ATP syntázu a další enzymy oxidačního metabolismu (Altar et al., 2005).

Ačkoli jsou mitochondriální dysfunkce ve schizofrenii často pozorovány, kauzální vztah mezi poruchami mitochondrií a rozvojem onemocnění zůstává neobjasněn. Z genetického hlediska, významní kauzální asociaci se schizofrenií popsali Sun a kolektiv pro 9 genů mitochondriálních proteinů. Některé z těchto proteinů úzce souvisí s oxidačním stresem, např. dihydrolipoyl dehydrogenáza nebo superoxid dismutáza, nicméně enzymy ETC mezi kauzálními faktory zahrnutými nebyly (Sun et al., 2025).

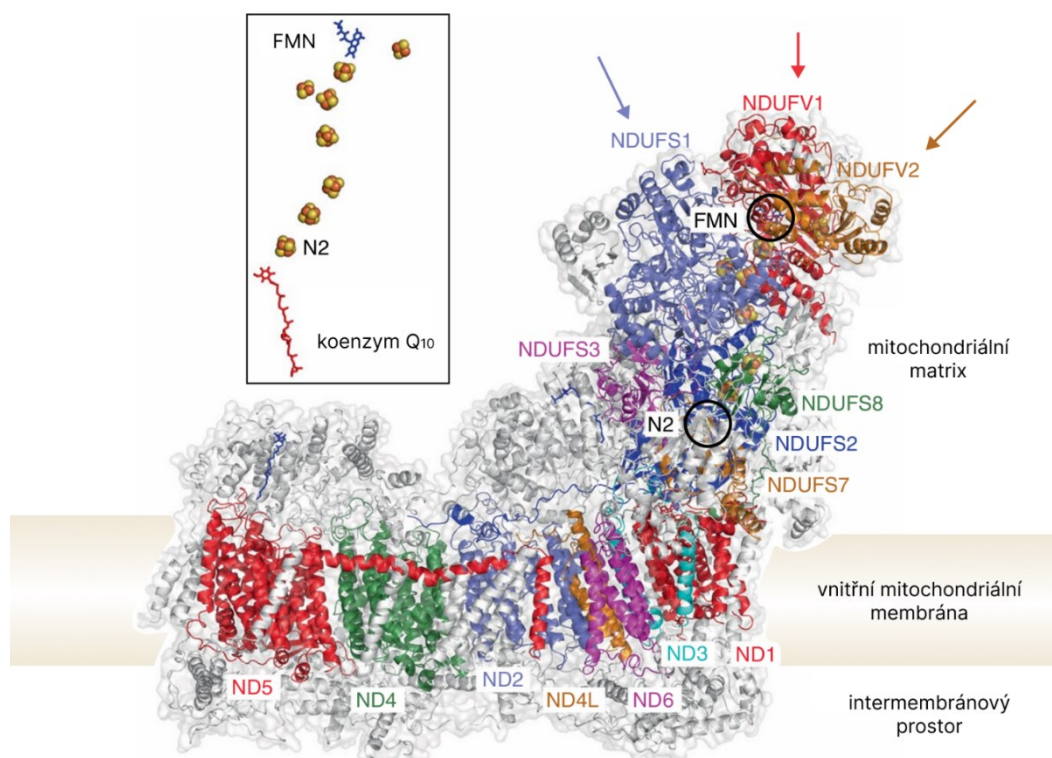
V rámci mitochondriálních dysfunkcí u schizofreniků pozorujeme poruchy samotné mtDNA. Jedním z biomarkerů je celkový počet kopií mtDNA v buňkách pacientů. Metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR) odhalili Shivakumar a kolektiv významně snížený počet kopií mtDNA v leukocytech v porovnání se zdravou kontrolou. Pacienti v této studii nebyli nikdy léčeni antipsychotiky (Shivakumar et al., 2020). Snížený počet mtDNA kopií v krvi psychotických pacientů potvrzují Kumar a jeho kolegové. Závažnost psychotických symptomů zde negativně korelovala s počtem mtDNA kopií. Pozoruhodný byl vliv antipsychotik clozapinu a risperidonu, jejichž účinek počet mtDNA kopií dále snižoval. Efekt byl potvrzen na lidských neuronech *in vitro*, ve kterých oba léky snižovaly počet mtDNA kopií, v případě clozapinu v závislosti na dávce až o 25 % (Kumar et al., 2018). Obdobně, snížený počet kopií mtDNA v periferní krvi nemedikovaných pacientů s první epizodou naměřili také Li a kolektiv. Po osmítýdenní léčbě risperidonem měli pacienti responzivní na léčbu nadále výrazně snížený počet mtDNA kopií v porovnání s neresponzivními pacienty (Li et al., 2015). V kontrastu s těmito poznatky stojí studie, ve kterých pacienti se schizofrenií vykazovali naopak zvýšený počet mtDNA kopií v porovnání s kontrolou. Zdá se, že zvýšený počet mtDNA kopií nalezneme v dorzolaterálním prefrontálním kortexu pacientů se schizofrenií i bipolární poruchou, ve spojení s vyšší deleční zátěží mtDNA v tomto regionu (Das et al., 2022; Rollins et al., 2017).

4 Komplex I

Mitochondriální komplex I neboli NADH: ubichinon oxidoreduktáza (EC 7.1.1.2) je vstupním a největším enzymem dýchacího řetězce s velikostí okolo 1 MDa. Komplex I katalyzuje oxidaci NADH na NAD^+ a přesun dvou odebraných elektronů na ubichinon, který je tak redukován na ubichinol. Na předání dvou elektronů komplex I pumpuje čtyři protony z mitochondriální matrix do mezimembránového prostoru a tím udržuje elektrochemický gradient nezbytný pro oxidační fosforylaci (Carroll et al., 2006). Tato práce se bude nadále zabývat podobou komplexu I savců, potažmo člověka, a využívat nomenklaturu lidského komplexu I.

4.1 Struktura a funkce komplexu I

Komplex I se skládá ze dvou navzájem kolmých ramen, periferního a transmembránového, díky čemuž zaujímá tvar písmene L. Periferní rameno je hydrofilní, zasahuje do matrix a jeho úlohou je oxidace NADH a transport elektronů na CoQ. Transmembránové rameno prochází vnitřní mitochondriální membránou a funguje jako proton-pumpující modul. Mezi kofaktory využívané komplexem I patří flavinmononukleotid (FMN), který je prvním elektronovým akceptorem. Následuje osm Fe-S center, dvě binukleární a šest tetranukleárních. Poslední Fe-S centrum se označuje jako N2 (*Janssen et al., 2006). Tvar a strukturu komplexu I ilustruje Obrázek 2.



Obrázek 2: Struktura mitochondriálního komplexu I s barevně vyznačenými katalytickými podjednotkami. Kroužky zvýrazňují místo vazby FMN a posledního Fe-S centra nazývaného N2. V černém rámečku jsou znázorněny kofaktory enzymu v pozici vůči CoQ. Šipky označují podjednotky N modulu, často zkoumané v kontextu schizofrenie (*Agip et al., 2018, upraveno).

Vzhledem k obrovské složitosti komplexu I zůstávalo podjednotkové složení roky neobjasněno. V současnosti se literatura shoduje, že se savčí komplex I skládá z 45 proteinových podjednotek (Carroll et al., 2006; Zhu et al., 2016). Každá podjednotka je v komplexu obsažena právě jednou, s výjimkou dvou kopií podjednotky NDUFAB1 (Vinothkumar et al., 2014). Podjednotka NDUFA4 byla dříve přisuzována komplexu I, dnes ale existují důkazy, že se jedná o funkční součást cytochrom c oxidázy (komplex IV) (Balsa et al., 2012; Pitceathly & Taanman, 2018).

Ze 45 podjednotek komplexu I je 7 kódováno mitochondriálním genomem (mtDNA) a zbylých 38 jaderným genomem (nDNA) (Chomyn et al., 1985, 1986). Jaderně kódované podjednotky, na rozdíl od mtDNA kódovaných, podléhají stabilním post-translačním modifikacím na N-koncích. Nejméně 13 nDNA kódovaných podjednotek podléhá acetylaci a alespoň jedna myristoylaci (Carroll et al., 2005).

Strukturu komplexu I lze rozdělit do tří funkčních center – N (dehydrogenázového), Q (CoQ-redukujícího) a P (proton-pumpujícího) modulu. Jako minimální enzym či jádro (z angl. „core“) je označováno 14 evolučně konzervovaných podjednotek homologních k prokaryotickému komplexu I, které zajišťují samotnou katalýzu reakce. Jádro, nezbytné pro průběh reakcí, se skládá ze všech 7 mtDNA kódovaných podjednotek, které tvoří membránové rameno, a 7 nDNA kódovaných podjednotek, které obsahují všechna redoxní centra (*Hirst et al., 2003). Podjednotky doplňující jádro se označují jako nadpočetné či přídavné a slouží k asemblaci a zajištění stability enzymu. Podjednotka NDUFAB1 se dokonce ukázala být esenciální pro viabilitu buňky (Stroud et al., 2016). Přehled katalytických podjednotek představuje Tabulka 2.

Tabulka 2: Přehled katalytických podjednotek tvořící „core“ komplexu I.

Kódování	Lokalizace	Názvy podjednotek
mtDNA	Membránové rameno	ND1, ND2, ND3, ND4, ND5, ND6, ND4L
nDNA	Periferní rameno	*NDUFV1, *NDUFV2, *NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS7, NDUFS8

*Podjednotky N modulu, často zkoumané v kontextu schizofrenie, jsou označeny * (viz dále).*

*Tabulka byla vytvořena podle dvou přehledových článků (*Hirst et al., 2003; *Janssen et al., 2006).*

Poznatky o detailní struktuře komplexu I byly prohloubeny metodou kryo-elektronové mikroskopie (Fiedorczuk et al., 2016; Vinothkumar et al., 2014; Zhu et al., 2016). Komplex I zaujímá dva strukturálně známé fyziologické stavy, aktivní a neaktivní (Agip et al., 2018; Blaza et al., 2018), k nimž byly recentně popsány dva sub-stavy a třetí konformační stav označený jako „stav 3“ (z angl. „state 3“). CoQ-vázající oblast má podobu dlouhého heterogenního kanálu, který začíná mezi podjednotkami NDUFS2 a NDUFS7. V aktivním stavu enzymu s navázaným CoQ zabírá koenzym celou oblast CoQ-vázajícího kanálu. Izoprenový řetězec CoQ vede skrze podjednotky NDUFS2

a NDUFS7 od Fe-S centra N2 k exitu v podjednotce ND1. Koenzym tvoří vodíkový můstek mezi His59^{NDUFS2} a svou methoxy skupinou, interakce s Tyr108^{NDUFS2} a Asp160^{NDUFS2} není zcela objasněna. Karbonyly koenzymu s nimi mohou tvořit vodíkové můstky přímo, nebo nepřímo přes molekuly vody. V případě neaktivní formy enzymu bez navázaného CoQ jsou smyčky podjednotek NDUFS2, NDUFS7, ND1 a ND3 neuspořádané. U neaktivní formy s navázaným CoQ dochází k uspořádání podjednotek NDUFS2 a ND1 (Chung et al., 2022). Nedostatek kyslíku vede k hromadění neaktivní formy enzymu, aby byla zamezena produkce ROS zpětným tokem elektronů (Galkin et al., 2009).

V souvislosti se schizofrenií jsou studovány zejména podjednotky dehydrogenázového N modulu, konkrétně NDUFS1 (75kDa), NDUFV1 (51kDa) a NDUFV2 (24kDa). Jedná se o tři největší podjednotky enzymu. Všechny tyto podjednotky jsou katalyticky aktivní a vyskytují se na periferním rameni v matrix (Srivastava et al., 2018; Zhu et al., 2016). Blíže jejich roli ve schizofrenii rozebírá kapitola 5.2 na str. 16.

4.1.1 NDUFV1

Podjednotka NDUFV1 (51kDa) je součástí NADH-vázající oblasti komplexu I. Jakožto flavoprotein obsahuje vazebné místo pro FMN, který je prvním elektronovým akceptorem. Podjednotka NDUFV1 tak hraje zásadní katalytickou roli v oxidaci NADH. Dále váže tetranukleární [4Fe-4S] centrum nazývané N3 (Hinchliffe & Sazanov, 2005; Zhu et al., 2016). Je kódována genem *NDUFV1* o 10 exonech na q raménku 11. chromozomu. Mutace v tomto genu způsobují deficiencie komplexu I, které vedou k závažným klinickým projevům (Ali et al., 1993; Srivastava et al., 2018).

4.1.2 NDUFV2

Podjednotka NDUFV2 (24kDa) ve struktuře komplexu I přiléhá k podjednotce NDUFV1. Obsahuje vazebné místo pro binukleární [2Fe-2S] centrum označované jako N1a. Centrum N1a spolu s centrem N3 jsou počátečními akceptory elektronů v řadě Fe-S center (Zu et al., 2002). Podjednotku kóduje transkripčně aktivní gen *NDUFV2* na p raménku 18. chromozomu a utlumený pseudogen na 19. chromozomu (de Coo et al., 1995).

4.1.3 NDUFS1

Protein NDUFS1 (75kDa) je největší podjednotkou komplexu I. V rámci N modulu je v kontaktu s podjednotkami NDUFV1 a NDUFV2. Obsahuje vazebná místa pro [2Fe-2S] centrum N1b a dvě [4Fe-4S] centra N4 a N5. Přispívá tak k přesunu elektronů z NADH na ubichinon (Sazanov & Hinchliffe, 2006; Zhu et al., 2016). Příslušný gen *NDUFS1* je lokalizován na q raménku 2. chromozomu (Duncan et al., 1992). NDUFS1 také slouží jako substrát kaspázy, čímž v průběhu apoptózy narušuje funkci mitochondrií. Apoptóza je v mozku stěžejní děj pro udržení synaptické stability a obnovu nervových buněk (Zhu et al., 2015).

5 Komplex I ve schizofrenii

Komplex I je klíčový enzym pro průběh oxidační fosforylace a regulace tvorby ROS. Narušení jeho funkce je jedním z ukazatelů mitochondriálního poškození, které je popisováno u neuropsychiatrických onemocnění včetně schizofrenie. Na modelu Parkinsonovy choroby mohou poruchy komplexu I vést ke smrti dopaminových neuronů (Choi et al., 2011). V běžné populaci je pokles aktivity komplexu I asociován se stárnutím. U schizofreniků se setkáváme s různorodými poruchami komplexu I, mezi které patří narušení enzymatické aktivity, změny v expresi genů podjednotek komplexu I a pokles jeho proteinové koncentrace. Poruchy komplexu I byly zaznamenány u medikovaných i nemedikovaných skupin pacientů a mají potenciál stát se jedním z diagnostických markerů schizofrenie (Das et al., 2022). Tato kapitola charakterizuje poruchy komplexu I u pacientů se schizofrenií v různých buněčných typech a jejich vztah ke klinickým příznakům.

Důležitou roli komplexu I v etiologii schizofrenie ukazují studie animálního modelu. V experimentech na mláďatech hlodavců způsobilo podávání rotenonu – inhibitoru komplexu I – rozvoj hyperlokomoce, zhoršení paměti a pokles sociální interakce v dospělosti. Tyto symptomy lze přirovnat k pozitivním, kognitivním a negativním příznakům schizofrenie. Inhibice komplexu I rotenonem v mládí vedla k pozdějším změnám hladin transkripčních faktorů, kontrolujících neuronální a mitochondriální funkce. Behaviorální důsledky podávání rotenonu byly léčitelné podáním antipsychotik. Aplikace rotenonu během neurovývoje lze v důsledku využít pro tvorbu animálního modelu schizofrenie (Siena et al., 2021; Varga et al., 2021).

5.1 Změny aktivity komplexu I

V literatuře nalezneme různorodé záznamy, ve kterých je u schizofreniků popisován výrazný pokles i výrazný nárůst v aktivitě komplexu I. Příčiny této nekonzistence v pozorování můžeme připisat rozdílné metodice, fázi a symptomatice, věku na počátku onemocnění nebo typu tkáně, na které bylo měření provedeno. Lze však tvrdit, že enzymatická aktivita komplexu I je u pacientů se schizofrenií změněna oproti zdravým kontrolám. Z fyziologického hlediska je podstatné, zda změny aktivity komplexu I ovlivňují výslednou produkci ATP a ROS. Z toho důvodu jsou uváděny informace i o dalších komplexech OXPHOS, u nichž, jak se zdá, nedochází ke kompenzačnímu navýšení aktivity (viz dále).

Schizofrenie je spojena se strukturálními i funkčními změnami konkrétních oblastí mozku. V prefrontálním kortexu byly zaznamenány změny oxidačního metabolismu (Cohen et al., 1987), které mohou vést k neurodegenerativnímu poškození. Z tohoto důvodu je prefrontální kortex jednou z oblastí zájmu při studiu abnormalit mitochondriálního metabolismu. Aktivita komplexu I v prefrontálním kortexu se zdá být výrazně narušena a utlumena (Das et al., 2022; Rollins et al., 2017). Maurer a jeho kolegové se ve svém výzkumu zaměřili na prefrontální kortex, temporální kortex, bazální ganglia a mozeček. Všichni nemocní pacienti v této studii měli chronickou

schizofrenii a užívali psychoaktivní medikaci. Aktivitu komplexu I měřili společně s aktivitou komplexu III spektrofotometricky, jako frakci citlivou na antimycin A. Aktivita komplexu I+III (NADH: cytochrom c oxidoreduktázová aktivita) byla u schizofreniků v temporálním kortexu a bazálních gangliích signifikantně nižší než u zdravých kontrol. V prefrontálním kortexu byla tato aktivita snížena, neprokázala však statistickou signifikanci. V této studii byly dále měřeny ostatní komplexy oxidační fosforylace. Aktivita komplexu II a II+III nevykazovala významné změny v závislosti na onemocnění. Aktivita komplexu IV byla naopak přibližně o polovinu nižší v prefrontálním i temporálním kortexu. Posledním měřeným enzymem byla citrát syntáza, která vykazovala tendenci zvýšené aktivity u schizofreniků, ne však statisticky signifikantní. Poměr aktivity komplexu I+III vůči aktivitě citrát syntázy byl u schizofreniků výrazně snížen (Maurer et al., 2001). Po korekci aktivit enzymů k míře aktivity citrát syntázy bylo prokázáno, že příčinou rozdílu není snížený počet mitochondrií v mozcích schizofreniků. Výsledky tohoto výzkumu dále ukazují, že snížená míra respirace u schizofreniků není způsobena celkovým útlumem, ale selektivními poruchami komplexů I a IV.

V rozporu s výše uvedenými výsledky stojí publikace Andreazza a jejích kolegů, v níž nebyl zaznamenán žádný rozdíl v aktivitě komplexu I v postmortem prefrontálním kortexu schizofreniků oproti kontrolám. Měření bylo provedeno na 15 medikovaných schizofrenních pacientech, ve věku 25 až 62 let. Aktivita komplexu I byla stanovena spektrofotometricky za využití koenzymu CoQ₁ jako rozdíl absorbance před a po přidání rotenonu (Andreazza et al., 2010).

5.1.1 Aktivita komplexu I v periferních tkáních

Chceme-li využít poruchy komplexu I jako marker v klinické praxi, je zapotřebí porozumět, jak se jeho deficit manifestují v periferních tkáních. V mononukleárních buňkách periferní krve byl, podobně jako v některých oblastech mozku, zjištěn výrazný pokles v aktivitě komplexu I oproti zdravým kontrolám. Aktivita zde byla měřena spektrofotometricky, za využití redukce ferrokyanidu jakožto alternativního elektronového akceptoru. Pacienti se schizofrenií užívali medikaci, v rámci vzorku však šlo o různé variace léčiv. Rozdíly v aktivitě komplexu I byly v této studii specifické pro schizofrenii, v porovnání s kontrolou nebyly u bipolární poruchy změny zaznamenány. Zároveň, aktivita komplexu II a II+III se u schizofreniků od kontroly rovněž nelišila (Gubert et al., 2013). Tyto poznatky jsou v souladu s předchozím pozorováním specifické poruchy komplexů I a IV v rámci enzymů dýchacího řetězce (Maurer et al., 2001). Pokles aktivity komplexu I v bílých krvinkách zaznamenali i Bergman a jeho kolegové. Autoři naměřili sníženou „in-gel“ aktivitu komplexu I v liniích lymfocytů (Bergman et al., 2020). Jejich pozorování se z hlediska poklesu aktivity u bílých krvinek shodují s výsledky, s jakými přišli Gubert a jeho kolegové (Gubert et al., 2013).

V rozporu s předchozími výsledky stojí studie krevních destiček, v rámci které aktivita komplexu I vykazovala výrazný nárůst. Navýšení aktivity komplexu I na 240 % hodnoty u zdravých případů naměřili Ben-Shachar a její kolegové v mitochondriích izolovaných z trombocytů

u medikovaných schizofrenních pacientů s akutní psychotickou epizodou. Nemedikovaní pacienti prokazovali menší, stále ale vysoce signifikantní nárůst. Toto pozorování bylo specifické, změny v aktivitě nebyly zaznamenány u skupiny pacientů s bipolární poruchou ani v aktivitě komplexu IV (Ben-Shachar et al., 1999). V experimentech Dror a jeho kolegů na trombocytech vykazoval komplex I signifikantně vyšší aktivitu u pacientů s akutní psychózou a pacientů s chronickou aktivní schizofrenií než u zdravých kontrol ($P < 0,0001$). U pacientů s residuální schizofrenií, vykazujících primárně negativní symptomy, byla naopak tato aktivita snížena ($P < 0,002$). Obě skupiny s pozitivními symptomy bylo možné na základě aktivity komplexu I rozlišit od kontrol s přesností 90,2 % a od pacientů s residuální schizofrenií s přesností 96,8 %. Porovnání těchto výsledků s PANSS skóre ukázalo pozitivní korelaci mezi zvýšenou aktivitou komplexu I a závažností pozitivních symptomů ($P < 0,0001$) a také celkového PANSS skóre ($P < 0,0001$). Tato studie pracovala se 113 nemocnými pacienty a 37 zdravými kontrolami (Dror et al., 2002).

Porovnáme-li výsledky měření aktivity komplexu I z různých tkání, vidíme, že studie postmortem mozkových tkání jsou v rozporu s periferními vzorky krve. Aktivita komplexu I je v trombocytech výrazně zvýšena oproti zdravým kontrolám (Ben-Shachar et al., 1999; Dror et al., 2002), naopak v postižených regionech mozku, jako je prefrontální kortex, je u schizofreniků pozorován signifikantní pokles aktivity komplexu I (Das et al., 2022; Maurer et al., 2001; Rollins et al., 2017). Zdá se tedy, že komplex I vykazuje u schizofreniků tkáňově specifické změny. Současná literatura na tuto diskrepanci poukazuje, nicméně uspokojivé vysvětlení tohoto jevu stále chybí. O změnách aktivity komplexu I u schizofreniků v souvislosti s užíváním medikace blíže pojednává kapitola 7 na str. 20.

5.2 Genetické vlivy a poruchy exprese komplexu I

Schizofrenie je do značné míry geneticky podmíněné onemocnění asociované s širokou škálou mutovaných a deregulovaných genů. Geny kódující proteiny OXPHOS mají u schizofreniků výrazně narušenou expresi (Bast et al., 2025). Studie 44 genů podjednotek komplexu I u schizofreniků ukázala, že změny exprese nastávají pouze pro nDNA kódované podjednotky a mtDNA kódované podjednotky zůstávají beze změn. Jaderně kódované podjednotky mohou být „up-regulované“ i „down-regulované“ v porovnání se zdravou kontrolou. Data byla získána metodou qPCR ze vzorků periferní krve. Snížení exprese katalytických podjednotek *NDUFS7* a *NDUFS8* spolu se zvýšením exprese *NDUFS1*, *NDUFV1* a *NDUFV2* byly detekovány u pacientů se schizofrenií i paranoidní poruchou osobnosti. Zvýšená exprese *NDUFS1* a *NDUFV1* a snížená exprese *NDUFA1* signifikantně pozitivně korelovaly s délkou trvání nemoci a také s antipsychotickou rezistencí. V důsledku narušení exprese pěti katalytických podjednotek může docházet ke strukturním a funkčním abnormalitám komplexu I. Ty mohou v buňkách nervového systému vést k nedostatečné produkci ATP a změnám neuronální aktivity (Haghighatfard et al., 2018).

Jako na potenciální mRNA markery schizofrenie se z podjednotek komplexu I výzkum zejména soustředí na „up-regulované“ geny *NDUFS1*, *NDUFV1* a *NDUFV2* v periferních tkáních. Kódují tři největší podjednotky komplexu I, které tvoří N modul v periferním rameni enzymu. Tyto podjednotky se podílejí na oxidaci NADH a v jejich oblasti se mohou tvořit ROS, konkrétně superoxidový anion (Yin et al., 2021). V experimentech Dror a kolektivu byly v trombocytech a lymfocytech hladiny mRNA *NDUFV1* a *NDUFV2* zvýšeny, mRNA genu *NDUFS1* zůstala bez výrazných změn (Dror et al., 2002). Akarsu a jeho kolegové zaznamenali pozitivní korelaci mezi hladinou mRNA genů *NDUFS1*, *NDUFV1* a *NDUFV2* a symptomy schizofrenie, zejména těmi pozitivními, na vzorcích periferní krve 158 nemocných mužů ve věku 20 až 30 let a 42 zdravých mužských kontrol. Expresí těchto tří genů byla u pacientů s první epizodou schizofrenie oproti kontrolám výrazně zvýšena. U chronických případů byla signifikantně navýšena mRNA *NDUFV2*. Pozitivně korelovala hladina mRNA genu *NDUFV2* u pacientů s první epizodou a jejich skóre BPRS a skóre SAPS, tedy závažnost pozitivních symptomů jako jsou halucinace a bludy. Na základě těchto výsledků lze usuzovat, že pozorované mRNA mohou sloužit jako potenciální periferní biomarker schizofrenie. Vedle *NDUFS1*, *NDUFV1* a *NDUFV2* byla také studována mRNA *UQCRI0*, genu podjednotky komplexu III, v jejíž hladinách nebyly odhaleny významné rozdíly. Na základě tohoto zjištění autoři nedoporučují poruchy komplexu III jako vhodný marker schizofrenie, na rozdíl od komplexu I (Akarsu et al., 2014).

Obdobně, při examinaci mRNA *NDUFS1*, *NDUFV1* a *NDUFV2* z periferní krve více než 700 pacientů byla u schizofreniků pozorována zvýšená exprese s $P=0,001$, $P=0,002$ a $P=0,004$, v tomto pořadí. Poměry exprese u nemocných vůči kontrolám odpovídaly hodnotám 1,63 pro gen *NDUFV1*, 1,77 pro *NDUFS1* a 1,92 pro *NDUFV2*. Nebyly detekovány rozdíly v expresi v souvislosti s pohlavím, rasou ani věkem pacientů. Signifikantní pozitivní korelace však byla nalezena mezi dobou trvání nemoci a „overexpresí“ *NDUFS1* ($P=0,005$) a *NDUFV1* ($P=0,007$) (Hashemi et al., 2022). Tato korelace s délkou nemoci je v souladu s výsledky Haghghatfard a kolektivu, nicméně ve výše uvedených měřeních Akarsu a jeho kolegů korelace mezi expresí a trváním nemoci nebyla zaznamenána (Akarsu et al., 2014; Haghghatfard et al., 2018). Dále v souvislosti se symptomatikou, pozitivně korelovala nadměrná exprese všech tří genů s celkovým skóre pacientů v testech PANSS a BPRS, skóre BPRS s expresí *NDUFV1* ($P=0,02$) a *NDUFS1* ($P=0,006$) a skóre PANSS s expresí *NDUFS1* ($P=0,003$) (Hashemi et al., 2022).

Podobně jako tomu bylo v případě změn enzymatické aktivity komplexu I, i míra genové exprese se může lišit v závislosti na tkáňové lokalizaci. V postmortem vzorcích prefrontálního kortexu byla u schizofreniků snížena hladina mRNA i proteinová koncentrace podjednotek *NDUFV1* a *NDUFV2* v porovnání se zdravou kontrolou. Naopak zvýšeny byly jejich koncentrace mRNA i proteinu ve ventrálním parietookcipitálním kortexu. Koncentrace mRNA *NDUFV1* zde u schizofreniků dosahovala 148 % hodnoty kontrol, pro *NDUFV2* šlo o 210 %. Expresí mRNA ani proteinová koncentrace podjednotky *NDUFS1* nevykazovala žádné rozdíly (Karry et al., 2004).

Podle Bergmana a kolektivu se mohou proteinové koncentrace u pacientů lišit i v důsledku dalších vlivů než jen utlumené syntézy příslušné mRNA. Ve svém výzkumu totiž pozorovali snížený import podjednotky NDUFV2 do mitochondrií a celkově sníženou míru syntézy komplexu I u schizofreniků. V lymfocytových buněčných liniích odvozených od pacientů se schizofrenií byla naměřena snížená hladina radioaktivně značeného cytosolického pre-proteinu a maturovaného mitochondriálního proteinu NDUFV2 o 39 % a 40 % oproti zdravé kontrole. Tento pokles v proteinové koncentraci byl zaznamenán navzdory tomu, že hladiny mRNA se v rámci skupin nelišily. Koncentrace maturovaného proteinu NDUFV1 v mitochondriích byla naopak dvakrát zvýšena a podjednotka NDUFV1 nevykazovala žádné rozdíly. Za využití Sangerova sekvenování byla odhalena přítomnost RNA sekvence, která interferovala s mRNA proteinu NDUFV2. Interferující sekvencí byl pseudogen *NDUFV2P1*, odvozený od *NDUFV2*, jehož exprese byla významně zvýšena v lymfocytech i postmortem vzorcích prefrontálního kortexu pacientů se schizofrenií. Zvýšená exprese *NDUFV2P1* negativně korelovala s proteinovou koncentrací NDUFV2 i mitochondriální respirací. Pseudogen *NDUFV2P1* by tak mohl být jedním z potenciálních markerů schizofrenie (Bergman et al., 2020).

Deregulovaná exprese genů podjednotek komplexu I může být zapříčiněna abnormální hladinou některých transkripčních faktorů. U schizofreniků může expresi podjednotek NDUFV1 a NDUFV2 ovlivňovat transkripční faktor Sp1 (z angl. „specificity protein 1“), který je u schizofreniků odlišně exprimován v mozku i perifériích (Ben-Shachar & Karry, 2007). Samotné geny podjednotek mohou být u schizofrenie asociovány s konkrétními polymorfismy. V rámci genetické studie v Číně byly zkoumány čtyři jednonukleotidové polymorfismy (z angl. „single nucleotide polymorphism“, SNP) v populaci Chanů v lokusu 2q33-34, který kóduje NDUFV1. Byla nalezena silná asociace mezi polymorfismem rs1044120 v genu *NDUFV1* a rozvojem schizofrenie u mužů. Tři genotypy u těchto mužů navíc vykazovaly odlišné skóre negativních symptomů podle PANSS, což napovídá, že mutace *NDUFV1* ovlivňují závažnost negativních symptomů u schizofrenie v závislosti na pohlaví (Zhu et al., 2015). V téže populaci byly zkoumány tři SNP genu *NDUFV7*, jehož asociace se schizofrenií však nebyla prokázána (Ma et al., 2013).

5.3 Nepřímé vlivy na metabolismus

Poruchy komplexu I mají vliv nejen na produkci ATP a mitochondriální respiraci, ale nepřímo ovlivňují další biochemické dráhy v buňce. Příkladem takového působení je vliv deficitu komplexu I na metabolismus hemu. Při výzkumu na liniích transformovaných lymfocytů 9 schizofrenních pacientů a 9 zdravých kontrol vykazovaly linie nemocných sníženou hladinu cytosolického hemu. Za účelem odhalení příčin snížené hladiny hemu u schizofreniků byla měřena koncentrace proteinu hem oxygenázy 1 (HO-1), enzymu zodpovědného za degradaci hemu. Koncentrace proteinu HO-1 se ukázala být významně zvýšena u pacientů se schizofrenií, včetně její mRNA, která dosahovala 1,8krát vyšší hladiny u schizofreniků v porovnání s kontrolou. Autoři studie toto pozorování dávají

do souvislosti s poruchami komplexu I a vychází z předpokladu, že deficity komplexu I jsou hlavní příčinou mitochondriální dysfunkce u schizofreniků. Pro porozumění role komplexu I v metabolismu hemu studovali nastalé změny po inhibici komplexu I rotenonem u zdravých kontrol. Inhibice rotenonem způsobila u kontrol nejprve nárůst hladiny hemu následovanou jejím poklesem podobně, jako tomu bylo u schizofrenních linií. Nabízí se vysvětlení, že počáteční nárůst je způsoben kompenzačními mechanismy v buňce a pokles souvisí s narušením metabolismu hemu a jeho degradací v důsledku narušení funkce komplexu I (Ifhar et al., 2019).

6 Oxidační stres a terapeutické využití antioxidantů

Mitochondrie a dýchací řetězec jsou hlavními producenty reaktivních forem kyslíku v buňce. ROS vznikají na komplexech systému OXPHOS jako vedlejší produkty dráhy, kde kyslík figuruje jako finální elektronový akceptor. Kyslík je na konci dýchacího řetězce redukován na vodu přijetím 4 elektronů a 4 protonů. Ztráta nepárových elektronů v dráze má za následek vznik reaktivních forem jako je superoxidový anion ($O_2^{\cdot-}$). Za fyziologických podmínek jsou přibližně 2 % kyslíku využívaného mitochondriemi převedena na ROS. V buňce se ROS uplatňují během signalizace, odpovědi na stres, regulace dynamiky chromatinu a moderace genové exprese. Nadměrná produkce ROS je považována za nežádoucí a je spojena s mitochondriální dysfunkcí, buněčným poškozením, a v důsledku i s neurodegenerací (*Palma et al., 2024).

U pacientů se schizofrenií obecně pozorujeme zvýšený oxidační stres a snížení celkové antioxidantní kapacity (z angl. „total antioxidant capacity“). Jedním z ukazatelů oxidačního stavu je poměr $NAD^+/NADH$, který je významně snížen u pacientů s první akutní epizodou i chronicky nemocných. Vyšší koncentrace NADH naznačuje nedostatečnost systému oxidační fosforylace, tendence k produkci laktátu anaerobním metabolismem a nedostupnost NAD^+ pro průběh katabolických procesů. V dýchacím řetězci probíhá regenerace NAD^+ na komplexu I, proto jeho poruchy u schizofreniků mohou významně přispívat k hromadění NADH a ROS (Kim et al., 2017; Skupienski et al., 2023; Yang et al., 2024).

Suplementace antioxidanty, snižující oxidační stres, má potenciál mírnit symptomy schizofrenie (Arvindakshan et al., 2003; Maas et al., 2021; Supp et al., 2021). Relevantní ve vztahu ke komplexu I je možné využití CoQ, jakožto antioxidantu, který má terapeutický účinek na řadu neuropsychiatrických a neurologických chorob (*Maguire et al., 2020). Jeho vliv na schizofrenii zatím není příliš prozkoumaný, nicméně dostupná data pozitivní účinek nepotvrzují (Maguire et al., 2021).

Neuronální buňky pacientů se schizofrenií vykazují nižší spotřebu kyslíku oxidační fosforylací a dvakrát zvýšenou extramitochondriální spotřebu kyslíku (Paulsen et al., 2012). U typických mitochondriálních chorob bývá obdobně narušena spotřeba kyslíku, vedoucí ke tkáňové hyperoxii. K léčbě tohoto stavu je možné využít látky navozující stav hypoxie díky zvýšení afinity kyslíku

a hemoglobinu. Nově vyvinutá molekula HypoxyStat skrze tyto terapeutické účinky dokáže prodloužit délku života a zlepšit symptomy animálního modelu Leighova symptomu. V tomto případě se jednalo o NDUFS4 „knock-out“ myš, tedy model s poruchou mitochondriálního komplexu I (Blume et al., 2025). Možnosti využití terapeutické hypoxie pro léčbu psychiatrických poruch jsou v současné době neznámé. Hypoxie v prenatálním období hraje zásadní roli v rozvoji schizofrenie a chronické vystavení hypoxie může podporovat rozvoj psychiatrických poruch obecně. Nicméně, řízené a přerušované vystavené mírné hypoxii (v angl. „hypoxic conditioning“) dokáže chránit neurony vůči oxidačnímu stresu a potenciálně zvyšovat odolnost vůči psychickým nemocem (Basovich, 2010; Tan et al., 2018).

7 Vliv antipsychotické medikace na komplex I

Léčba schizofrenie se skládá primárně z užívání antipsychotické medikace s cílem zamezit rozvoji dalších psychotických epizod. Znalost účinků medikace je tak zásadní pro zlepšení kvality života léčených pacientů. V kapitole 3.3 bylo předestřeno, že antipsychotická medikace ovlivňuje mitochondriální dysfunkce a oxidační stres u schizofreniků, proto se jejímu efektu bude podrobněji věnovat tato kapitola.

7.1 Vliv medikace na komplex I v mozcích pacientů

Existuje pouze omezené množství dat o účinku antipsychotické medikace na komplex I a systém OXPHOS u pacientů se schizofrenií. Tento efekt byl zkoumán na postmortem vzorcích mozku. Rollins a jeho kolegové měřili aktivitu komplexu I v postmortem prefrontálním kortexu u skupiny pacientů se schizofrenií, bipolární poruchou a zdravých kontrol. U schizofreniků byla v prefrontálním kortexu spektrofotometricky naměřena aktivita komplexu o 53 % nižší než u zdravých jedinců. Za zmínku stojí, že aktivita byla u pacientů snížena, ačkoli vzorek kontrol měl v průměru významně vyšší věk. U bipolární poruchy rozdíl v aktivitě enzymu nebyl signifikantní. V rámci skupiny schizofreniků existovaly významné rozdíly v závislosti na přítomnosti medikace a věku na počátku onemocnění. Přítomnost psychotropní medikace ve vzorcích mozkové tkáně korelovala se sníženou aktivitou komplexu I. Zároveň, aktivita komplexu I byla signifikantně snížena v případech, ve kterých nemoc vypukla v dospívání (<19 let), v porovnání s pozdějším nástupem nemoci, kdy byla aktivita vyšší. Tato skutečnost činí případy s dřívějším nástupem nemoci a užívanou medikací skupinou s nejnižší aktivitou komplexu I. Naopak, pozdější nástup a chybějící medikace tvořily skupinu s nejvyšší aktivitou. Nutno podotknout, že tato studie nespecifikuje typ psychotropní medikace v mozcích pacientů a medikovaná skupina tvořila velmi variabilní vzorek s různými kombinacemi léčiv zahrnující nejen antipsychotika, ale i antidepresiva a anxiolytika (Rollins et al., 2017).

Das a jeho kolegové měřili postmortem aktivitu komplexu I ve čtyřech různých regionech mozku v souvislosti s medikací. Aktivita byla stanovena stejnou metodou, jakou využili Rollins

a kolektiv, tedy spektrofotometricky jako změna absorbance za jednotku času. V porovnání s kontrolou byla aktivita komplexu I v dorzolaterálním prefrontálním kortexu výrazně snížena pro pacienty se schizofrenií i bipolární poruchou. Ve zbylých třech regionech, *accumbens nucleus*, *gyrus temporalis superior* a primárním vizuálním kortexu, nevykazoval komplex I signifikantní změny aktivity. Proteinová koncentrace enzymu byla u obou diagnóz snížena ve všech regionech mozku, s výjimkou *accumbens nucleus*. Analýza vlivu medikace pacientů obou chorob ukázala, že medikace snižovala aktivitu komplexu I, avšak pouze v prefrontálním kortexu. Autoři tak diskutují možný regionálně specifický účinek medikace. Po rozdělení pacientů na základě medikace prokazovala medikovaná skupina statisticky signifikantní pokles aktivity komplexu I v porovnání s kontrolou. U nemedikované skupiny byla aktivita nižší, ne však statisticky významná. Svě pozorování regionálně snížené aktivity komplexu I dávají autoři do souvislosti se zvýšeným počtem delecí mtDNA v prefrontálním kortexu. Korelace aktivity s počtem delecí však nebyla statisticky významná (Das et al., 2022).

7.2 Vliv medikace na komplex I v animálních a *in vitro* modelech

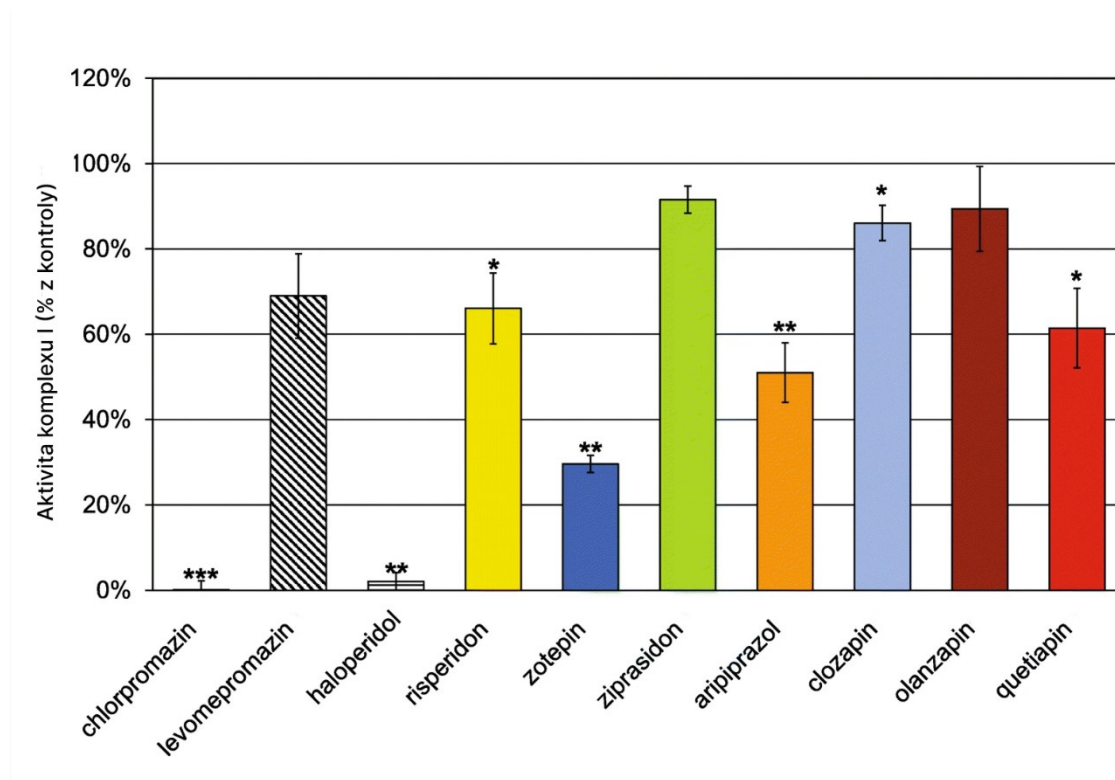
Dosud byly uvedeny příklady studií, ve kterých medikované skupiny pacientů vykazovaly v postmortem prefrontálním kortexu sníženou aktivitu komplexu I oproti skupinám nemedikovaným (Das et al., 2022; Rollins et al., 2017). Jednalo se o nespecifikovanou medikaci a o různé kombinace léčiv. Výzkum efektu medikace na komplex I na lidských pacientech je z metodického hlediska komplikovaný, proto se k těmto účelům často využívají animální modely a *in vitro* systémy. Tato podkapitola představí efekt konkrétních antipsychotik na komplex I na animálních a *in vitro* modelech a nastíní možné klinické důsledky těchto interakcí.

Užívání antipsychotik je u nezanedbatelné menšiny pacientů spojeno s rozvojem nežádoucích tzv. extrapyramidových příznaků, mezi které patří například parkinsonismus. Příčina vzniku těchto symptomů není zcela objasněna. Výzkum aripiprazolu poukázal na možný vliv inhibice komplexu I na rozvoj nežádoucích účinků. Aripiprazol funguje jako částečný agonista dopaminových D2 a D3 receptorů. U minority pacientů při léčbě způsobuje pohybové poruchy a neurotoxicitu. Hardy a kolektiv odhalili, že aripiprazol a jeho metabolit dehydroaripiprazol fungují jako selektivní inhibitory komplexu I na jeho CoQ-vázající oblasti. Inhibice byla pozorována v koncentracích relevantních pro medikované pacienty na neuroblastomových buněčných liniích SH-SY5Y a myších primárních neuronech. Schopnost inhibice komplexu I byla dále prokázána pro strukturně blízká antipsychotika brexpiprazol a cariprazin. V rámci této studie byly zkoumány i antipsychotika iloperidon, lurasidon, haloperidol, risperidon, olanzapin, quetiapin, clozapin, zotepin a paliperidon, u nichž inhibice komplexu I ani vliv na syntézu ATP nebyly pozorovány. U antipsychotika chlorpromazinu byl pozorován mírný efekt. Aripiprazol, brexpiprazol i cariprazin jsou tzv. antipsychotika 3. generace. Na základě *in vivo* experimentů na *Drosophila melanogaster* autoři usuzují, že tato skupina antipsychotik navozuje mitochondriální toxicitu, a v důsledku

neurotoxicitu vlivem inhibice komplexu I. Tento mechanismus může stát za motorickými nežádoucími účinky antipsychotik 3. generace (Hardy et al., 2023).

V souladu s výše uvedeným, moderní léčiva brexpiprazol a cariprazin, navíc spolu s loxapinem a lurasidonem, snižovaly aktivitu a mitochondriální respiraci závislou na komplexu I a také na komplexu II v mitochondriích izolovaných z prasečího mozku. Inhibice komplexu I byla závislá na dávce antipsychotika. Všechna tato léčiva snižovala mitochondriální produkci ATP a chovala se jako částečné inhibitory monoaminoxidázy. Brexpiprazol a loxapin zvyšovaly aktivitu komplexu IV. Použité koncentrace v této studii převyšují běžné plazmatické koncentrace, nicméně, vysoké dávky reflektují schopnost těchto léčiv se v tkáních akumulovat. Vzhledem k inhibičnímu efektu vysokých dávek dávají autoři své pozorování do souvislosti s nežádoucími účinky (Lupták et al., 2021).

Ačkoli Hardy a jeho kolegové (Hardy et al., 2023) nezaznamenali inhibiční vliv ostatních antipsychotik, zdá se, že inhibiční účinek na mitochondriální respiraci sdílejí antipsychotika typická i atypická. Ve výzkumu Cikánkové a kolektivu nebyl z hlediska *in vitro* inhibičního efektu na mitochondriální respiraci pozorován zásadní rozdíl mezi oběma skupinami antipsychotik. Výjimkou byl efekt chlorpromazinu a haloperidolu, které komplex I inhibovaly obzvláště silně. Výzkum byl proveden na mitochondriích izolovaných z prasečího mozku. Aktivitu komplexu I v této studii snižovaly chlorpromazin, haloperidol, zotepin, aripiprazol, quetiapin, risperidon a clozapin. Efekt léčiv na aktivitu komplexu I znázorňuje Obrázek 3. Ze všech enzymů oxidační fosforylace měla na komplex I antipsychotika účinek nejsilnější (Cikánková et al., 2019).



Obrázek 3: Vliv antipsychotik na aktivitu komplexu I v mitochondriích izolovaných z prasečího mozku (* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$) (Cikánková et al., 2019, upraveno).

Že antipsychotika snižují aktivitu komplexu I a zvyšují aktivitu komplexu IV, potvrzují i výsledky meta-analýzy z roku 2019. Negativní efekt na komplex I projevuje chlorpromazin, thiothixen a haloperidol. Na druhou stranu, antipsychotika mají signifikantně odlišný vliv na komplex IV. Haloperidol a risperidon aktivitu komplexu IV zvyšují. Vzhledem k výše zmíněným nežádoucím účinkům je zajímavé, že antiparkinsonika zachovávají či zvyšují aktivitu komplexu I (Holper et al., 2019).

Na lokalizaci inhibice komplexu I halperidolem, risperidonem a clozapinem se blíže podívali Balijepalli a kolektiv. V mozku myši byla nejprve měřena aktivita komplexu I po jednorázové dávce haloperidolu. Krátce po aplikaci byl pozorován pokles aktivity enzymu ve striatu a středním mozku, který byl po několika hodinách následován poklesem aktivity ve frontálním kortexu a hipokampu. Do 12 hodin se aktivita normalizovala v příslušném pořadí ve všech regionech mozku (Balijepalli et al., 2001). V rozporu s výše uvedenou meta-analýzou (Holper et al., 2019), v této studii haloperidol neměl vliv na aktivitu komplexu II a IV, což v tomto případě znamená selektivní inhibici komplexu I v rámci systému oxidační fosforylace. Haloperidol také neměl vliv na buňky jater. Balijepalli a kolektiv zjistili, že podání thiolových antioxidantů před aplikací haloperidolu zabraňuje následné inhibici komplexu I. Z hlediska lokalizace, chronické dávkování typických antipsychotik haloperidolu a risperidonu inhibovalo aktivitu komplexu I ve frontálním kortexu, hipokampu a striatu, haloperidol navíc i ve středním mozku. Atypické antipsychotikum clozapin, které se vyznačuje nižší mírou nežádoucích extrapyramidových příznaků, inhibovalo pouze ve frontálním

kortexu a hipokampu (Balijepalli et al., 2001). Na možný regionálně specifický účinek medikace narazil i výzkum Das a jeho kolegů. V jejich experimentech však nespecifikované kombinace psychotropní medikace snižovaly aktivitu komplexu I ze čtyř sledovaných regionů mozku pouze v prefrontálním kortexu (Das et al., 2022).

Ve vztahu k inhibici komplexu I stojí za zmínku, že podávání selektivního inhibitoru rotenonu ve specifickém období neurovývoje způsobuje schizofrenii podobný fenotyp. Na animálním modelu dokáže haloperidol normalizovat tyto rotenonem indukované symptomy, jako je hyperlokomoce, sociální deficity a poruchy kognice. Tento efekt se může zdát paradoxní, vezmeme-li v potaz, že se haloperidol také chová jako selektivní inhibitor komplexu I. Tato souvislost není v literatuře diskutována. Haloperidol je jedno z nejstarších typických antipsychotik a primárně funguje jako antagonist D2 receptorů. Za utlumením patologického chování navozeného rotenonem tak může stát jeho antagonistický vliv na dopaminergní aktivitu v mezolimbickém systému (Siena et al., 2021; Varga et al., 2021).

Atypické antipsychotikum clozapin je jedna z nejúčinnějších látek pro léčbu schizofrenie (Leucht et al., 2013). Za jeho vysokou efektivitou může stát schopnost cílit nejen na synaptický přenos, ale také schopnost tlumit neurozáněť a mitochondriální dysfunkce asociované se schizofrenií. V experimentech na animálním modelu byli hlodavci vystaveni stresu z izolace, který dokáže vyvolat schizofrenii podobný fenotyp. Tímto způsobem byly v prefrontálním kortexu indukovány neurozáněť, zvýšená produkce ROS komplexem I a mitochondriální dysfunkce související s otevíráním mitochondriálních pórů přechodné propustnosti a uvolňováním cytochromu c. Tyto změny v důsledku mohou vést k apoptóze. Efekt byl specifický pro komplex I, podmínky sociální deprivace neměly vliv na aktivitu komplexu II a produkci ROS komplexem III. Behaviorálně se změny projeví hyperlokomocí a sníženou péčí, které lze srovnat s pozitivními a negativními symptomy schizofrenie. Dlouhodobé dávkování clozapinu dokázalo normalizovat indukované změny včetně mitochondriálních dysfunkcí, zvýšené produkce ROS komplexem I i behaviorálních abnormalit (Amiri et al., 2021).

8 Závěr

Schizofrenie je komplexní psychiatrické onemocnění, jehož etiologie není zcela objasněna. V rozvoji schizofrenie hraje zásadní roli genetika a významně k ní přispívají rizikové faktory vnějšího prostředí. Jednou z hlavních příčin vzniku schizofrenie je dysregulace synaptického přenosu, zejména změny v dopaminergním, serotoninergním a glutamatergním systému. Strukturální a funkční defekty nervové soustavy u schizofreniků doprovází zvýšený neurozánět, oxidační stres a různorodé mitochondriální dysfunkce.

Udržení mozkových funkcí spotřebovává obrovské množství molekul ATP, proto dysfunkce mitochondrií, jakožto producentů většiny ATP, nesmí být opomíjeny při studiu neuropsychiatrických onemocnění. V popředí mitochondriálního poškození u schizofreniků figurují právě poruchy systému oxidační fosforylace, dráhy vedoucí k syntéze ATP. Práce shrnula současné poznatky o poruchách mitochondriálního komplexu I, vstupního článku systému OXPHOS, u pacientů se schizofrenií jako potenciálního markeru onemocnění.

Snížení aerobního metabolismu a zvýšení oxidačního stresu u schizofreniků není způsobeno pouze alterovaným počtem mitochondrií, ale jde o výsledek narušení enzymatické aktivity systému OXPHOS. Defekty komplexu I mohou být doprovázeny poruchami funkce komplexu IV. Změny funkce komplexu II a III většinou nejsou pozorovány. Poruchy komplexu I u schizofreniků zahrnují změny jeho enzymatické aktivity a proteinové koncentrace, polymorfismy a narušení exprese genů pro podjednotky komplexu I.

Možnost využití komplexu I jako biomarkeru schizofrenie značně komplikují nesrovnalosti a mnohdy i protichůdné výsledky různých studií. Nekonzistence výsledků lze vysvětlit regionální specifitou poruch komplexu I, pro kterou však neexistují důkazy v rámci uceleného výzkumu. Ačkoli některé studie přichází s opravdu silnými korelacemi a diagnostickou spolehlivostí, jejich výsledky jsou ojedinělé a mnohdy nebývají replikovány nezávislými vědeckými skupinami. Další limitací zůstává podobnost poruch komplexu I v rámci dalších neuropsychiatrických chorob. Zejména v případě bipolární poruchy nejsou rozdíly v narušené funkci komplexu I jednoznačné. Z hlediska diagnostického využití jsou perspektivní studie periferní krve, které umožňují snadné odběry z rozsáhlého vzorku pacientů.

Poruchy komplexu I ve schizofrenii mohou být zaviněny dysregulovanou hladinou transkripčních faktorů, mutacemi v genech pro komplex I, působením stresorů během vývoje, změnami vnějších podmínek nebo inhibičním účinkem antipsychotické medikace. Antipsychotika, hlavní pilíř léčby schizofrenie, snižují aktivitu komplexu I. V některých případech můžeme hovořit o silné selektivní inhibici komplexu I. Tento efekt může stát za rozvojem některých nežádoucích účinků medikace.

Kauzální vztah mezi mitochondriálními dysfunkcemi a rozvojem schizofrenie není prokázán. Zůstává tak otázkou, zda poruchy komplexu I stojí mezi příčinami nebo důsledky onemocnění.

Většina studií pracuje s pacienty po vypuknutí první epizody nebo v chronickém stádiu nemoci, tudíž stav mitochondriálních funkcí před rozvinutím onemocnění není znám. Pro porozumění vztahu mezi mitochondriálními poruchami a rozvojem schizofrenie by bylo potřeba dalšího výzkumu na jedincích s vysokým rizikem rozvoje schizofrenie, avšak před vypuknutím prvních pozitivních symptomů.

I přes úzkou souvislost se zdá role oxidační fosforylace a komplexu I ve schizofrenii stále nedostatečně prozkoumána. Studium oxidačního metabolismu u pacientů se schizofrenií pomáhá porozumět etiologii tohoto onemocnění a podstatě psychotických stavů obecně. Výzkum komplexu I může přinést informace zásadní pro zefektivnění moderních antipsychotik a zmírnění nežádoucích účinků. Na základě těchto poznatků je navíc možné zavést podpůrnou suplementaci antioxidanty v boji se zvýšeným oxidačním stresem, která dokáže zmírnit symptomy onemocnění a zlepšit kvalitu života pacientů. V neposlední řadě, studium schizofrenie nám pomáhá pochopit nejen jedno z nejzávažnějších psychiatrických onemocnění, ale i samotné fungování našeho mozku.

9 Literatura

*sekundární zdroj

- *Agip, A. N. A., Blaza, J. N., Bridges, H. R., Viscomi, C., Rawson, S., Muench, S. P., & Hirst, J. (2018). Cryo-EM structures of complex I from mouse heart mitochondria in two biochemically defined states. *Nature Structural and Molecular Biology*, 25(7).
<https://doi.org/10.1038/s41594-018-0073-1>
- Akarsu, S., Torun, D., Bolu, A., Erdem, M., Kozan, S., Ak, M., Akar, H., & Uzun, Ö. (2014). Mitochondrial complex I and III gene mRNA levels in schizophrenia, and their relationship with clinical features. *Journal of Molecular Psychiatry*, 2(1).
<https://doi.org/10.1186/s40303-014-0006-9>
- Ali, S. T., Duncan, A. M. V., Schappert, K., Heng, H. H. Q., Tsui, L. C., Chow, W., & Robinson, B. H. (1993). Chromosomal localization of the human gene encoding the 51-kDa subunit of mitochondrial complex I (NDUFV1) to 11q13. *Genomics*, 18(2).
<https://doi.org/10.1006/geno.1993.1493>
- Altar, C. A., Jurata, L. W., Charles, V., Lemire, A., Liu, P., Bukhman, Y., Young, T. A., Bullard, J., Yokoe, H., Webster, M. J., Knable, M. B., & Brockman, J. A. (2005). Deficient hippocampal neuron expression of proteasome, ubiquitin, and mitochondrial genes in multiple schizophrenia cohorts. *Biological Psychiatry*, 58(2).
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.031>
- Amiri, S., Dizaji, R., Momeny, M., Gauvin, E., & Hosseini, M. J. (2021). Clozapine attenuates mitochondrial dysfunction, inflammatory gene expression, and behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 187.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108503>
- Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., De Bruijn, M. H. L., Coulson, A. R., Drouin, J., Eperon, I. C., Nierlich, D. P., Roe, B. A., Sanger, F., Schreier, P. H., Smith, A. J. H., Staden, R., & Young, I. G. (1981). Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 290(5806). <https://doi.org/10.1038/290457a0>
- Andersson, S. G. E., Zomorodipour, A., Andersson, J. O., Sicheritz-Pontén, T., Alsmark, U. C. M., Podowski, R. M., Näslund, A. K., Eriksson, A. S., Winkler, H. H., & Kurland, C. G. (1998). The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature*, 396(6707). <https://doi.org/10.1038/24094>
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 784. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070020005>
- Andreasen, N. C. (1984). Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 0(7).

- Andreasen, N. C. (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *British Journal of Psychiatry*, 155(S7), 49–52. <https://doi.org/10.1192/S0007125000291496>
- Andreazza, A. C., Shoo, L., Wang, J. F., & Trevor Young, L. (2010). Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(4). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.22>
- Árnadóttir, E. R., Moore, K. H. S., Guðmundsdóttir, V. B., Ebenesersdóttir, S. S., Guity, K., Jónsson, H., Stefánsson, K., & Helgason, A. (2024). The rate and nature of mitochondrial DNA mutations in human pedigrees. *Cell*, 187(15), 3904-3918.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.022>
- Arvindakshan, M., Ghate, M., Ranjekar, P. K., Evans, D. R., & Mahadik, S. P. (2003). Supplementation with a combination of ω -3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62(3). [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00284-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00284-0)
- Balijepalli, S., Kenchappa, R. S., Boyd, M. R., & Ravindranath, V. (2001). Protein thiol oxidation by haloperidol results in inhibition of mitochondrial complex I in brain regions: comparison with atypical antipsychotics. *Neurochemistry International*, 38(5). [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00108-X](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00108-X)
- Balsa, E., Marco, R., Perales-Clemente, E., Szklarczyk, R., Calvo, E., Landázuri, M. O., & Enríquez, J. A. (2012). NDUFA4 is a subunit of complex IV of the mammalian electron transport chain. *Cell Metabolism*, 16(3). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.07.015>
- Basovich, S. N. (2010). The role of hypoxia in mental development and in the treatment of mental disorders: A review. *BioScience Trends* (Vol. 4, Issue 6).
- Bast, L., Yao, S., Martínez-López, J. A., Memic, F., French, H., Valiukonyte, M., Karlsson, R., Wen, J., Song, J., Zhang, R., Abrantes, A., Koopmans, F., Österholm, A.-M., Rosoklija, G., Mann, J. J., Stankov, A., Trencavska, I., Dwork, A., Stockmeier, C. A., ... Hjerling-Leffler, J. (2025). Transcriptomic and genetic analysis suggests a role for mitochondrial dysregulation in schizophrenia. *medRxiv: the preprint server for health sciences* <https://doi.org/10.1101/2025.03.14.25323827>
- Ben-Shachar, D., & Karry, R. (2007). Sp1 expression is disrupted in schizophrenia; a possible mechanism for the abnormal expression of mitochondrial complex I genes, *NDUFV1* and *NDUFV2*. *PLoS ONE*, 2(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000817>
- Ben-Shachar, D., Zuk, R., Gazawi, H., Reshef, A., Sheinkman, A., & Klein, E. (1999). Increased mitochondrial complex I activity in platelets of schizophrenic patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2(4). <https://doi.org/10.1017/S1461145799001649>

- Bergman, O., Karry, R., Milhem, J., & Ben-Shachar, D. (2020). *NDUFV2* pseudogene (*NDUFV2P1*) contributes to mitochondrial complex I deficits in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 25(4). <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0309-9>
- Blaza, J. N., Vinothkumar, K. R., & Hirst, J. (2018). Structure of the deactive state of mammalian respiratory complex I. *Structure*, 26(2). <https://doi.org/10.1016/j.str.2017.12.014>
- Blume, S. Y., Garg, A., Martí-Mateos, Y., Midha, A. D., Chew, B. T. L., Lin, B., Yu, C., Dick, R., Lee, P. S., Situ, E., Sarwaikar, R., Green, E., Ramanan, V., Grotenbreg, G., Hoek, M., Sinz, C., & Jain, I. H. (2025). HypoxyStat, a small-molecule form of hypoxia therapy that increases oxygen-hemoglobin affinity. *Cell*, 188(6), 1580-1588.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.029>
- Buchanan, R. W., Vldar, K., Barta, P. E., & Pearlson, G. D. (1998). Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155(8). <https://doi.org/10.1176/ajp.155.8.1049>
- *Burr, S. P., & Chinnery, P. F. (2022). Measuring Single-Cell Mitochondrial DNA Copy Number and Heteroplasmy using Digital Droplet Polymerase Chain Reaction. *Journal of Visualized Experiments*, (185). <https://doi.org/10.3791/63870>
- Carroll, J., Fearnley, I. M., Skehel, J. M., Runswick, M. J., Shannon, R. J., Hirst, J., & Walker, J. E. (2005). The post-translational modifications of the nuclear encoded subunits of complex I from bovine heart mitochondria. *Molecular and Cellular Proteomics*, 4(5). <https://doi.org/10.1074/mcp.M500014-MCP200>
- Carroll, J., Fearnley, I. M., Skehel, J. M., Shannon, R. J., Hirst, J., & Walker, J. E. (2006). Bovine complex I is a complex of 45 different subunits. *Journal of Biological Chemistry*, 281(43). <https://doi.org/10.1074/jbc.M607135200>
- Choi, W. S., Palmiter, R. D., & Xia, Z. (2011). Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model. *Journal of Cell Biology*, 192(5). <https://doi.org/10.1083/jcb.201009132>
- Chomyn, A., Cleeter, M. W. J., Ian Ragan, C., Riley, M., Doolittle, R. F., & Attardi, G. (1986). URF6, last unidentified reading frame of human mtDNA, codes for an NADH dehydrogenase subunit. *Science*, 234(4776). <https://doi.org/10.1126/science.3764430>
- Chomyn, A., Mariottini, P., Cleeter, M. W. J., Ragan, C. I., Matsuno-Yagi, A., Hatefi, Y., Doolittle, R. F., & Attardi, G. (1985). Six unidentified reading frames of human mitochondrial DNA encode components of the respiratory-chain NADH dehydrogenase. *Nature*, 314(6012). <https://doi.org/10.1038/314592a0>
- Chung, I., Wright, J. J., Bridges, H. R., Ivanov, B. S., Biner, O., Pereira, C. S., Arantes, G. M., & Hirst, J. (2022). Cryo-EM structures define ubiquinone-10 binding to mitochondrial complex I and conformational transitions accompanying Q-site occupancy. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30506-1>

- Cikánková, T., Fišar, Z., Bakhouché, Y., Lupták, M., & Hroudová, J. (2019). In vitro effects of antipsychotics on mitochondrial respiration. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 392(10). <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01665-8>
- Cipriani, V., Vestito, L., Magavern, E. F., Jacobsen, J. O. B., Arno, G., Behr, E. R., Benson, K. A., Bertoli, M., Bockenhauer, D., Bowl, M. R., Burley, K., Chan, L. F., Chinnery, P., Conlon, P. J., Costa, M. A., Davidson, A. E., Dawson, S. J., Elhassan, E. A. E., Flanagan, S. E., ... Smedley, D. (2025). Rare disease gene association discovery in the 100,000 Genomes Project. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08623-w>
- Cohen, R. M., Semple, W. E., Gross, M., Nordahl, T. E., DeLisi, L. E., Holcomb, H. H., Catherine King, A., Morihisa, J. M., & Pickar, D. (1987). Dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia. *Life Sciences*, 40(20), 2031–2039. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90295-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90295-5)
- Das, S. C., Hjelm, B. E., Rollins, B. L., Sequeira, A., Morgan, L., Omidsalar, A. A., Schatzberg, A. F., Barchas, J. D., Lee, F. S., Myers, R. M., Watson, S. J., Akil, H., Bunney, W. E., & Vawter, M. P. (2022). Mitochondria DNA copy number, mitochondria DNA total somatic deletions, Complex I activity, synapse number, and synaptic mitochondria number are altered in schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02127-1>
- Davies, K. M., Strauss, M., Daum, B., Kief, J. H., Osiewacz, H. D., Rycovska, A., Zickermann, V., & Kühlbrandt, W. (2011). Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(34). <https://doi.org/10.1073/pnas.1103621108>
- de Coo, R., Buddiger, P., Smeets, H., van Kessel, A. G., Morgan-Hughes, J., Weghuis, D. O., Overhauser, J., & van Oost, B. (1995). Molecular cloning and characterization of the active human mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase 24-kDa gene (*NDUFV2*) and its pseudogene. *Genomics*, 26(3). [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80163-G](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80163-G)
- Dror, N., Klein, E., Karry, R., Sheinkman, A., Kirsh, Z., Mazor, M., Tzukerman, M., & Ben-Shachar, D. (2002). State-dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: A potential peripheral marker for schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(9). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001116>
- Duncan, A. M. V., Chow, W., & Robinson, B. H. (1992). Localization of the human 75-kDal Fe-S protein of NADH-coenzyme Q reductase gene (*NDUFS1*) to 2q33→q34. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 60(3–4). <https://doi.org/10.1159/000133340>
- Duncan, L. E., Li, T., Salem, M., Li, W., Mortazavi, L., Senturk, H., Shahverdizadeh, N., Vesuna, S., Shen, H., Yoon, J., Wang, G., Ballon, J., Tan, L., Pruett, B. S., Knutson, B., Deisseroth, K., & Giardino, W. J. (2025). Mapping the cellular etiology of schizophrenia and complex brain

- phenotypes. *Nature Neuroscience*, 28(2), 248–258. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01834-w>
- Fiedorczuk, K., Letts, J. A., Degliesposti, G., Kaszuba, K., Skehel, M., & Sazanov, L. A. (2016). Atomic structure of the entire mammalian mitochondrial complex I. *Nature*, 538(7625). <https://doi.org/10.1038/nature19794>
- Fleming, G. W. T. H. (1929). Basal Metabolism in Schizophrenia. (Arch. of Neur. and Psychiat., April, 1929.) Hoskins, R. G., and Sleeper, F. H. . *Journal of Mental Science*, 75(311). <https://doi.org/10.1192/bjp.75.311.747-a>
- Galkin, A., Abramov, A. Y., Frakich, N., Duchen, M. R., & Moncada, S. (2009). Lack of Oxygen Deactivates Mitochondrial Complex I. *Journal of Biological Chemistry*, 284(52). <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.054346>
- Glancy, B., Hartnell, L. M., Malide, D., Yu, Z. X., Combs, C. A., Connelly, P. S., Subramaniam, S., & Balaban, R. S. (2015). Mitochondrial reticulum for cellular energy distribution in muscle. *Nature*, 523(7562). <https://doi.org/10.1038/nature14614>
- Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. (2022). *The Lancet Psychiatry*, 9(2). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Seidman, L. J., Kennedy, D. N., Makris, N., Lee, H., Tourville, J., Caviness, V. S., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (1999). Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 56(6). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.6.537>
- Greber, B. J., Bieri, P., Leibundgut, M., Leitner, A., Aebersold, R., Boehringer, D., & Ban, N. (2015). The complete structure of the 55S mammalian mitochondrial ribosome. *Science*, 348(6232). <https://doi.org/10.1126/science.aaa3872>
- Gubert, C., Stertz, L., Pfaffenseller, B., Panizzutti, B. S., Rezin, G. T., Massuda, R., Streck, E. L., Gama, C. S., Kapczinski, F., & Kunz, M. (2013). Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. *Journal of Psychiatric Research*, 47(10). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.06.018>
- Haghighatfard, A., Andalib, S., Amini Faskhodi, M., Sadeghi, S., Ghaderi, A. H., Moradkhani, S., Rostampour, J., Tabrizi, Z., Mahmoodi, A., Karimi, T., & Ghadimi, Z. (2018). Gene expression study of mitochondrial complex I in schizophrenia and paranoid personality disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 19(sup3). <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1282171>
- Hardy, R. E., Chung, I., Yu, Y., Loh, S. H. Y., Morone, N., Soleilhavoup, C., Travaglio, M., Serreli, R., Panman, L., Cain, K., Hirst, J., Martins, L. M., MacFarlane, M., & Pryde, K. R. (2023). The antipsychotic medications aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine are off-target

- respiratory chain complex I inhibitors. *Biology Direct*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13062-023-00375-9>
- Harms, M. P., Wang, L., Campanella, C., Aldridge, K., Moffitt, A. J., Kuelper, J., Ratnanather, J. T., Miller, M. L., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2010). Structural abnormalities in gyri of the prefrontal cortex in individuals with schizophrenia and their unaffected siblings. *British Journal of Psychiatry*, 196(2). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067314>
- Hashemi, M., Haghightafard, A., Salehi, M., & Saberi, S. M. (2022). Expression Study of *NDUFS1*, *NDUFV1*, and *NDUFV2* in Schizophrenia and Paranoid Personality Disorder. *Galen Medical Journal*, 11. <https://doi.org/10.31661/gmj.v11i.2165>
- Hertzberg, L., Maggio, N., Muler, I., Yitzhaky, A., Majer, M., Haroutunian, V., Zuk, O., Katsel, P., Domany, E., & Weiser, M. (2021). Comprehensive Gene Expression Analysis Detects Global Reduction of Proteasome Subunits in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 47(3). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa160>
- Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M., Nordentoft, M., & Glenthøj, B. (2018). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological Psychiatry*, 83(6). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Hinchliffe, P., & Sazanov, L. A. (2005). Biochemistry: Organization of iron-sulfur clusters in respiratory complex I. *Science*, 309(5735). <https://doi.org/10.1126/science.1113988>
- *Hirst, J., Carroll, J., Fearnley, I. M., Shannon, R. J., & Walker, J. E. (2003). The nuclear encoded subunits of complex I from bovine heart mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* (Vol. 1604, Issue 3). [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(03\)00059-8](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(03)00059-8)
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Holper, L., Ben-Shachar, D., & Mann, J. J. (2019). Psychotropic and neurological medication effects on mitochondrial complex I and IV in rodent models. *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 29, Issue 9). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.06.010>
- Hoskins, R. G. (1937). Oxygen metabolism in schizophrenia. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 38(6). <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260240141011>
- Ifhar, L. S., Ene, H. M., & Ben-Shachar, D. (2019). Impaired heme metabolism in schizophrenia-derived cell lines and in a rat model of the disorder: Possible involvement of mitochondrial complex I. *European Neuropsychopharmacology*, 29(5). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.03.011>

- *Janssen, R. J. R. J., Nijtmans, L. G., van den Heuvel, L. P., & Smeitink, J. A. M. (2006). Mitochondrial complex I: Structure, function and pathology. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (Vol. 29, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0362-4>
- Karnkowska, A., Vacek, V., Zubáčová, Z., Treitli, S. C., Petrželková, R., Eme, L., Novák, L., Žárský, V., Barlow, L. D., Herman, E. K., Soukal, P., Hroudová, M., Doležal, P., Stairs, C. W., Roger, A. J., Eliáš, M., Dacks, J. B., Vlček, Č., & Hampl, V. (2016). A eukaryote without a mitochondrial organelle. *Current Biology*, 26(10). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.03.053>
- Karry, R., Klein, E., & Shachar, D. Ben. (2004). Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: A postmortem study. *Biological Psychiatry*, 55(7). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.012>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2). <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kim, S. Y., Cohen, B. M., Chen, X., Lukas, S. E., Shinn, A. K., Yuksel, A. C., Li, T., Du, F., & Öngür, D. (2017). Redox dysregulation in schizophrenia revealed by in vivo NAD⁺/NADH measurement. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw129>
- Kirichok, Y., Krapivinsky, G., & Clapham, D. E. (2004). The mitochondrial calcium uniporter is a highly selective ion channel. *Nature*, 427(6972). <https://doi.org/10.1038/nature02246>
- Kumar, P., Efstathopoulos, P., Millischer, V., Olsson, E., Bin Wei, Y., Brüstle, O., Schalling, M., Villaescusa, J. C., Ösby, U., & Lavebratt, C. (2018). Mitochondrial DNA copy number is associated with psychosis severity and anti-psychotic treatment. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31122-0>
- *Lader, M. (2000). Rating scales in schizophrenia: A review of their usefulness for assessing atypical antipsychotics. *CNS Drugs* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.2165/00023210-200014010-00003>
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Casanova, M. F., Toti, R., Weinberger, D. R., & Kleinman, J. E. (1993). Selective Abnormalities of Prefrontal Serotonergic Receptors in Schizophrenia: A Postmortem Study. *Archives of General Psychiatry*, 50(10). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820220066007>
- Letts, J. A., Fiedorczuk, K., & Sazanov, L. A. (2016). The architecture of respiratory supercomplexes. *Nature*, 537(7622). <https://doi.org/10.1038/nature19774>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Li, Z., Hu, M., Zong, X., He, Y., Wang, D., Dai, L., Dong, M., Zhou, J., Cao, H., Lv, L., Chen, X., & Tang, J. (2015). Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number with

- risperidone treatment response in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep18553>
- López-Figueroa, A. L., Norton, C. S., López-Figueroa, M. O., Armellini-Dodel, D., Burke, S., Akil, H., López, J. F., & Watson, S. J. (2004). Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(3). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.09.017>
- Lupták, M., Fišar, Z., & Hroudová, J. (2021). Effect of Novel Antipsychotics on Energy Metabolism — In Vitro Study in Pig Brain Mitochondria. *Molecular Neurobiology*, 58(11). <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02498-4>
- Ma, L., Zhang, W., Tang, J., Tan, L., Yao, Y. G., & Chen, X. (2013). No association between genetic polymorphisms of the *NDUFS7* gene and schizophrenia in Han Chinese. *Psychiatric Genetics*, 23(1). <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32835862c5>
- Maas, D. A., Eijsink, V. D., van Hulst, J. A., Panic, R., De Weerd, P., Homberg, J. R., Vallès, A., Nait-Oumesmar, B., & Martens, G. J. M. (2021). Antioxidant treatment ameliorates prefrontal hypomyelination and cognitive deficits in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 46(6). <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00964-0>
- Maguire, Á., Hargreaves, A., & Gill, M. (2020). Coenzyme Q10 and neuropsychiatric and neurological disorders: relevance for schizophrenia. *Nutritional Neuroscience* (Vol. 23, Issue 10). <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1556481>
- Maguire, Á., Mooney, C., Flynn, G., Ferguson, Y., O’Keane, V., O’Rourke, D., McMonagle, T., Heaton, R., Phillips, S., Hargreaves, I., Gill, M., & Hargreaves, A. (2021). No Effect of Coenzyme Q10 on Cognitive Function, Psychological Symptoms, and Health-related Outcomes in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(1). <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001330>
- Maurer, I., Zierz, S., & Möller, H. J. (2001). Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48(1). [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00075-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00075-X)
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Mitchell, P. (1961). Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature*, 191(4784). <https://doi.org/10.1038/191144a0>
- Mitchell, P. (1975). The protonmotive Q cycle: A general formulation. *FEBS Letters* (Vol. 59, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(75\)80359-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(75)80359-0)

- Mitchell, P. (1976). Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *Journal of Theoretical Biology*, 62(2).
[https://doi.org/10.1016/0022-5193\(76\)90124-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(76)90124-7)
- Mohn, A. R., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Koller, B. H. (1999). Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*, 98(4).
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81972-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81972-8)
- Monzel, A. S., Enríquez, J. A., & Picard, M. (2023). Multifaceted mitochondria: moving mitochondrial science beyond function and dysfunction. *Nature Metabolism*, 5(4).
<https://doi.org/10.1038/s42255-023-00783-1>
- Newcomer, J. W., Farber, N. B., Jevtovic-Todorovic, V., Selke, G., Melson, A. K., Hershey, T., Craft, S., & Olney, J. W. (1999). Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 20(2).
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00067-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00067-0)
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 33(6). [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(99\)00029-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00029-1)
- Ösby, U., Correia, N., Brandt, L., Ekblom, A., & Sparén, P. (2000). Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. *Schizophrenia Research*, 45(1–2).
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00191-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00191-7)
- Ott, M., Robertson, J. D., Gogvadze, V., Zhivotovsky, B., & Orrenius, S. (2002). Cytochrome c release from mitochondria proceeds by a two-step process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(3).
<https://doi.org/10.1073/pnas.241655498>
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10(3), 799–812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
- Palade, G. E. (1952). The fine structure of mitochondria. *The Anatomical Record*, 114(3).
<https://doi.org/10.1002/ar.1091140304>
- Palade, G. E. (1953). An electron microscope study of the mitochondrial structure. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*, 1(4).
<https://doi.org/10.1177/1.4.188>
- *Palma, F. R., Gantner, B. N., Sakiyama, M. J., Kayzuka, C., Shukla, S., Lacchini, R., Cunniff, B., & Bonini, M. G. (2024). ROS production by mitochondria: function or dysfunction? *Oncogene* (Vol. 43, Issue 5). <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02907-z>
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. *Archives of General Psychiatry* (Vol. 62, Issue 3).
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>

- Paulsen, B. da S., Maciel, R. de M., Galina, A., da Silveira, M. S., Souza, C. dos S., Drummond, H., Pozzatto, E. N., Junior, H. S., Chicaybam, L., Massuda, R., Setti-Perdigão, P., Bonamino, M., Belmonte-de-Abreu, P. S., Castro, N. G., Brentani, H., & Rehen, S. K. (2012). Altered oxygen metabolism associated to neurogenesis of induced pluripotent stem cells derived from a schizophrenic patient. *Cell Transplantation*, *21*(7).
<https://doi.org/10.3727/096368911X600957>
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönngqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, *64*(1). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Perkins, G., Renken, C., Martone, M. E., Young, S. J., Ellisman, M., & Frey, T. (1997). Electron tomography of neuronal mitochondria: Three-dimensional structure and organization of cristae and membrane contacts. *Journal of Structural Biology*, *119*(3).
<https://doi.org/10.1006/jsbi.1997.3885>
- Pitceathly, R. D. S., & Taanman, J. W. (2018). NDUFA4 (Renamed COXFA4) Is a Cytochrome-c Oxidase Subunit. *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 29, Issue 7).
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.03.009>
- Rasser, P. E., Ehlkes, T., & Schall, U. (2024). Fronto-temporal cortical grey matter thickness and surface area in the at-risk mental state and recent-onset schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *BMC Psychiatry*, *24*(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05494-9>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510). <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rollins, B. L., Morgan, L., Hjelm, B. E., Sequeira, A., Schatzberg, A. F., Barchas, J. D., Lee, F. S., Myers, R. M., Watson, S. J., Akil, H., Potkin, S. G., Bunney, W. E., & Vawter, M. P. (2017). Mitochondrial Complex I Deficiency in Schizophrenia and Bipolar Disorder and Medication Influence. *Complex Psychiatry*, *3*(3). <https://doi.org/10.1159/000484348>
- Sagan, L. (1967). On the origin of mitosing cells. *Journal of Theoretical Biology*, *14*(3), 225-IN6.
[https://doi.org/10.1016/0022-5193\(67\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0022-5193(67)90079-3)
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* (Vol. 2, Issue 5).
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Santel, A., & Fuller, M. T. (2001). Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *Journal of Cell Science*, *114*(5). <https://doi.org/10.1242/jcs.114.5.867>

- *Sazanov, L. A. (2015). A giant molecular proton pump: Structure and mechanism of respiratory complex I. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 16, Issue 6).
<https://doi.org/10.1038/nrm3997>
- Sazanov, L. A., & Hinchliffe, P. (2006). Structure of the hydrophilic domain of respiratory complex I from *Thermus thermophilus*. *Science*, *311*(5766). <https://doi.org/10.1126/science.1123809>
- Schlame, M., & Haldar, D. (1993). Cardiolipin is synthesized on the matrix side of the inner membrane in rat liver mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, *268*(1).
[https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)54116-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)54116-8)
- Schnaitman, C., & Greenawalt, J. W. (1968). Enzymatic properties of the inner and outer membranes of rat liver mitochondria. *The Journal of Cell Biology*, *38*(1).
<https://doi.org/10.1083/jcb.38.1.158>
- Schobel, S. A., Kelly, M. A., Corcoran, C. M., Van Heertum, K., Seckinger, R., Goetz, R., Harkavy-Friedman, J., & Malaspina, D. (2009). Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *114*(1–3). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.016>
- Seeman, P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, *1*(2). <https://doi.org/10.1002/syn.890010203>
- Shivakumar, V., Rajasekaran, A., Subbanna, M., Kalmady, S. V., Venugopal, D., Agrawal, R., Amaresha, A. C., Agarwal, S. M., Joseph, B., Narayanaswamy, J. C., Debnath, M., Venkatasubramanian, G., & Gangadhar, B. N. (2020). Leukocyte mitochondrial DNA copy number in schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, *53*.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102193>
- Siena, A., Yuzawa, J. M. C., Ramos, A. C., Henrique, E., Brito, M. D., Calvazara, M. B., & Rosenstock, T. R. (2021). Neonatal Rotenone Administration Induces Psychiatric Disorder-Like Behavior and Changes in Mitochondrial Biogenesis and Synaptic Proteins in Adulthood. *Molecular Neurobiology*, *58*(7). <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02317-w>
- Sjöstrand, F. S. (1953). Electron microscopy of mitochondria and cytoplasmic double membranes. *Nature*, *171*(4340). <https://doi.org/10.1038/171030a0>
- Skupiński, R., Steullet, P., Do, K. Q., & Xin, L. (2023). Developmental changes in cerebral NAD and neuroenergetics of an antioxidant compromised mouse model of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *13*(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02568-2>
- Srivastava, A., Srivastava, K. R., Hebbar, M., Galada, C., Kadavigrere, R., Su, F., Cao, X., Chinnaiyan, A. M., Girisha, K. M., Shukla, A., & Bielas, S. L. (2018). Genetic diversity of *NDUFV1*-dependent mitochondrial complex I deficiency. *European Journal of Human Genetics*, *26*(11). <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0209-0>
- Stroud, D. A., Surgenor, E. E., Formosa, L. E., Reljic, B., Frazier, A. E., Dibley, M. G., Osellame, L. D., Stait, T., Beilharz, T. H., Thorburn, D. R., Salim, A., & Ryan, M. T. (2016). Accessory

- subunits are integral for assembly and function of human mitochondrial complex I. *Nature*, 538(7623). <https://doi.org/10.1038/nature19754>
- Suddath, R. L., Casanova, M. F., Goldberg, T. E., Daniel, D. G., Kelsoe, J. R., & Weinberger, D. R. (1989). Temporal lobe pathology in schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 146(4). <https://doi.org/10.1176/ajp.146.4.464>
- Sun, W., Sun, P., Li, J., Yang, Q., Tian, Q., Yuan, S., Zhang, X., Chen, P., Li, C., & Zhang, X. (2025). Exploring genetic associations and drug targets for mitochondrial proteins and schizophrenia risk. *Schizophrenia*, 11(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41537-025-00559-4>
- Supp, A. D., Avila, S., Mastella, G. A., Damásio, L., de Oliveira, I. H., Godoi, A. K., Michels, A., Schuck, P. F., & Zugno, A. I. (2021). Ascorbic acid supplementation attenuates schizophrenia-like symptoms in an animal model induced by ketamine. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 81(1). <https://doi.org/10.1002/jdn.10058>
- Takahashi, Y. (1953). An enzymological study on brain tissue of schizophrenic patients. Carbohydrate metabolism. Part I. Glucose. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 7(3). <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1953.tb00609.x>
- Tan, X., Azad, S., & Ji, X. (2018). Hypoxic Preconditioning Protects SH-SY5Y Cell against Oxidative Stress through Activation of Autophagy. *Cell Transplantation*, 27(12). <https://doi.org/10.1177/0963689718760486>
- Tovar, J., León-Avila, G., Sánchez, L. B., Sutak, R., Tachezy, J., Van Der Giezen, M., Hernández, M., Müller, M., & Lucocq, J. M. (2003). Mitochondrial remnant organelles of Giardia function in iron-sulphur protein maturation. *Nature*, 426(6963). <https://doi.org/10.1038/nature01945>
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., Chen, C. Y., Dennison, C. A., Hall, L. S., Lam, M., Watanabe, K., Frei, O., Ge, T., Harwood, J. C., Koopmans, F., Magnusson, S., Richards, A. L., Sidorenko, J., ... van Os, J. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
- van Rossum, J. M. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 160(2).
- Varga, T. G., de Toledo Simões, J. G., Siena, A., Henrique, E., da Silva, R. C. B., dos Santos Bioni, V., Ramos, A. C., & Rosenstock, T. R. (2021). Haloperidol rescues the schizophrenia-like phenotype in adulthood after rotenone administration in neonatal rats. *Psychopharmacology*, 238(9). <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05880-1>
- Vinothkumar, K. R., Zhu, J., & Hirst, J. (2014). Architecture of mammalian respiratory complex I. *Nature*, 515(7525). <https://doi.org/10.1038/nature13686>

- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., ... Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, *320*(5875). <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Wang, W., Chen, X., Zhang, L., Yi, J., Ma, Q., Yin, J., Zhuo, W., Gu, J., & Yang, M. (2020). Atomic structure of human TOM core complex. *Cell Discovery*, *6*(1). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00198-2>
- Williams, J. A., Burgess, S., Suckling, J., Lalouis, P. A., Batool, F., Griffiths, S. L., Palmer, E., Karwath, A., Barsky, A., Gkoutos, G. V., Wood, S., Barnes, N. M., David, A. S., Donohoe, G., Neill, J. C., Deakin, B., Khandaker, G. M., & Upthegrove, R. (2022). Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*, *79*(5). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0407>
- Wu, C. K., Dailey, H. A., Rose, J. P., Burden, A., Sellers, V. M., & Wang, B. C. (2001). The 2.0 Å structure of human ferrochelatase, the terminal enzyme of heme biosynthesis. *Nature Structural Biology*, *8*(2). <https://doi.org/10.1038/84152>
- *Wu, Y., Chen, M., & Jiang, J. (2019). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling. *Mitochondrion* (Vol. 49). <https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.07.003>
- *Xian, H., & Liou, Y. C. (2021). Functions of outer mitochondrial membrane proteins: mediating the crosstalk between mitochondrial dynamics and mitophagy. *Cell Death and Differentiation* (Vol. 28, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00657-z>
- Yang, H., Sun, W., Yang, M., Li, J., Zhang, J., & Zhang, X. (2024). Variations to plasma H2O2 levels and TAC in chronic medicated and treatment-resistant male schizophrenia patients: Correlations with psychopathology. *Schizophrenia*, *10*(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00468-y>
- *Yasui-Furukori, N. (2012). Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia. *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 6). <https://doi.org/10.2147/DDDT.S11180>
- Yin, Z., Burger, N., Kula-Alwar, D., Aksentijević, D., Bridges, H. R., Prag, H. A., Grba, D. N., Viscomi, C., James, A. M., Mottahedin, A., Krieg, T., Murphy, M. P., & Hirst, J. (2021). Structural basis for a complex I mutation that blocks pathological ROS production. *Nature Communications*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20942-w>
- *Zhang, Z., Huang, L., Shulmeister, V. M., Chi, Y. I., Kim, K. K., Hung, L. W., Crofts, A. R., Berry, E. A., & Kim, S. H. (1998). Electron transfer by domain movement in cytochrome bcl. *Nature* (Vol. 392, Issue 6677). <https://doi.org/10.1038/33612>

- Zhu, J., Vinothkumar, K. R., & Hirst, J. (2016). Structure of mammalian respiratory complex I. *Nature*, *536*(7616). <https://doi.org/10.1038/nature19095>
- Zhu, Y., Wang, Z., Ni, J., Zhang, Y., Chen, M., Cai, J., Li, X., Zhang, W., & Zhang, C. (2015). Genetic variant in *NDUFS1* gene is associated with schizophrenia and negative symptoms in Han Chinese. *Journal of Human Genetics*, *60*(1). <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.94>
- Zipursky, R. B., Lim, K. O., Sullivan, E. V., Brown, B. W., & Pfefferbaum, A. (1992). Widespread Cerebral Gray Matter Volume Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *49*(3). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820030027004>
- Zu, Y., Di Bernardo, S., Yagi, T., & Hirst, J. (2002). Redox properties of the [2Fe-2S] center in the 24 kDa (NQO2) subunit of NADH:Ubiquinone oxidoreductase (complex I). *Biochemistry*, *41*(31). <https://doi.org/10.1021/bi026026f>