

DOI: 10.13376/j.cblls/2018012

文章编号: 1004-0374(2018)01-0087-07

线粒体功能障碍机制及其相关疾病研究进展

申屠路媚^{1,2,3,4}, 牟艳玲^{2,3,4*}

(1 济南大学-山东省医学科学院, 医学与生命科学学院, 济南 250200; 2 山东省医学科学院药物研究所, 济南 250062; 3 国家卫生部生物技术药物重点实验室, 济南 250062; 4 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

摘要: 线粒体是真核细胞重要的细胞器, 与多种疾病的发生发展密切相关。线粒体膜受到破坏、呼吸链受到抑制、酶活性降低、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的损伤等都会引起线粒体功能障碍, 可直接或间接地影响整个细胞的正常功能。现就线粒体功能障碍与其相关疾病的关系作一综述。

关键词: 线粒体; 功能障碍机制; 相关疾病; 研究进展

中图分类号: R394.2 文献标志码: A

Research progress in mitochondrial dysfunction and its related diseases

SHENTU Lu-Mei^{1,2,3,4}, MU Yan-Ling^{2,3,4*}

(1 School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250200, China; 2 Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China; 3 Key Laboratory for Biotech-Drugs Ministry of Health, Jinan 250062, China; 4 Key Laboratory for Rare & Uncommon Diseases of Shandong Province, Jinan 250062, China)

Abstract: The mitochondria are an important organelle for the eukaryotic cell and closely related to the occurrence and development of many diseases. Mitochondrial dysfunction can be caused by several factors such as breach of the mitochondrial membrane, inhibition of the respiratory chain, decrease of the enzyme activity and damage of the mitochondrial DNA. It may affect the normal functions of the whole cell directly or indirectly. This study overviews the researches about the diseases caused by the mitochondrial dysfunction.

Key words: mitochondria; dysfunction mechanism; related diseases; research progress

1 线粒体的结构与功能

1.1 线粒体结构

线粒体是双层膜套叠的封闭结构, 呈棒、粒状, 主要分为外膜、膜间隙、内膜和基质, 不同空间分布着不同的酶和生物因子^[1]。例如, 外膜上有抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白及离子通道蛋白; 膜间隙分布着细胞色素 C、凋亡诱导因子和 Procaspase 2、3、9; 内膜则是组成氧化呼吸链呼吸酶复合物的聚集部位; 基质内分布有三羧酸循环相关酶、线粒体基因组等。线粒体内外膜通透性的不同形成了维持线粒体完整性及发挥其正常功能的跨线粒体膜电位。另外, 线粒体是一种半自主性的细胞器, 具有自己的遗传物质 mtDNA, 能够独立地复制、转录和翻译部分线粒体蛋白质。线粒体在真核细胞代谢旺盛、

能量需求量大的区域分布更多。

1.2 线粒体功能

线粒体是细胞进行氧化磷酸化、合成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的主要场所, 是机体能量代谢的中心。糖、脂肪、蛋白质等在细胞内通过一系列反应裂解成丙酮酸、脂肪酸后进入线粒体进一步裂解成乙酰辅酶 A, 并进入三羧酸循环, 所产生的 NADH 和 H⁺ 或 FADH₂ 通过氧化呼吸链逐级传递, 生成水和二氧化碳等终末产物, 这一过程中释放的能量使二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate,

收稿日期: 2017-05-05; 修回日期: 2017-07-24

基金项目: 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程

*通信作者: E-mail: myling501@hotmail.com; Tel/Fax: 0531-82612443

ADP) 氧化磷酸化, 从而生成 ATP, 以维持细胞正常生理功能。除了产生能量, 线粒体还可以控制 Ca^{2+} 的储存和释放以维持细胞内 Ca^{2+} 浓度的动态平衡; 此外, 线粒体还参与了细胞基质代谢、细胞凋亡、启动信号转导通路等多种细胞活动^[2]。

2 线粒体功能障碍及其机制

2.1 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍多指因线粒体膜受到破坏、呼吸链受到抑制、酶活性降低、mtDNA 的损伤等引起的能量代谢障碍, 进而导致一系列相互作用的损伤过程。线粒体功能障碍可使呼吸链酶活性下降, 线粒体膜电位降低, ATP 合成减少, 细胞内钙稳态破坏, 线粒体通透性转变孔道(mitochondria permeability transition pore, mPTP) 开放, 导致线粒体通透性转变以及脂肪酸的 β -氧化受阻, 细胞内脂肪酸蓄积, 氧化应激增加, mtDNA 氧化损害致线粒体生物合成降低, 进一步加重线粒体功能障碍, 最后导致细胞凋亡或死亡。

2.2 线粒体功能障碍的可能机制

2.2.1 氧化应激

氧化应激是指体内生成过多的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 超出机体自身的清除能力而导致体内氧化与抗氧化作用失衡介导的一系列反应^[3]。线粒体呼吸链电子传递减慢使 ROS 产生绝对增多或抗氧化防御系统损伤使 ROS 相对增多均会导致氧化应激, 损伤线粒体结构, 是引起线粒体功能障碍的主要原因。线粒体既是细胞内 ROS 产生的主要场所, 也是 ROS 攻击和损伤的主要靶器官^[3]。ROS 可干扰 DNA 和 RNA 复制、氧化线粒体蛋白质使之丧失正常的催化降解功能、引起膜脂质过氧化; 过量的 ROS 还可诱导 mPTP 开放, 引起线粒体肿胀、破裂, 释放细胞色素 C, 导致线粒体功能障碍和细胞凋亡^[4]。另外, 线粒体超氧阴离子生成增多可与一氧化氮反应引起硝基化应激^[5]。氧化应激和硝基化应激不仅抑制线粒体呼吸酶活性, 减慢呼吸链的电子传递, 增加 ROS 产生; 还可以上调解偶联蛋白表达, 形成质子漏, 从而降低线粒体膜电位, 使氧化磷酸化解偶联, 减少 ATP 生成。

2.2.2 钙紊乱

钙紊乱是导致线粒体功能障碍的重要因素。线粒体可以同内质网、细胞外基质等一起调节 Ca^{2+} 的摄取和释放以维持细胞内钙稳态。线粒体内的 Ca^{2+} 能增强线粒体氧化磷酸化中重要脱氢酶的活性而促

进 ATP 合成; 而氧化磷酸化又影响 Ca^{2+} 调节, 其中的线粒体膜电位促进线粒体对 Ca^{2+} 的摄取, 若膜电位降低, 则 Ca^{2+} 摄取减少或线粒体 Ca^{2+} 外流增加, 引起细胞 Ca^{2+} 紊乱。氧化应激、质子漏形成、mPTP 开放和 mtDNA 突变等都可造成线粒体 Ca^{2+} 紊乱, 进一步影响 Ca^{2+} 相关酶活性的调节和信号转导。此外, 线粒体 Ca^{2+} 外流载体饱和及 Ca^{2+} 转运系统损害也是引起线粒体 Ca^{2+} 超载的原因^[5]。

2.2.3 线粒体生物合成减少

线粒体生物合成减少与线粒体功能障碍密切相关。有研究表明过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 是线粒体生物合成的主要调节因子, 可以刺激核呼吸因子和线粒体转录因子 A 表达, 使编码线粒体蛋白的基因表达上调, 增加线粒体生物合成^[6]。已知 NO 和 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是刺激 PGC-1 α 表达、促进线粒体生物合成的重要因素, AMPK 可上调线粒体基因表达, 使线粒体生物合成和能量供应增加^[7]。此外, Ca^{2+} 依赖的信号通路、一氧化碳信号通路及氧化应激等也可以上调 PGC-1 α 的表达与活性, 促进线粒体生物合成^[8]。而 mtDNA 拷贝数和 PGC-1 α 基因转录与表达的降低会造成线粒体生物合成降低, ATP 生成减少, 引起线粒体功能障碍。

2.2.4 线粒体通透性转变孔道开放

线粒体通透性转变是导致线粒体功能进一步障碍, 甚至细胞死亡的重要原因。线粒体膜电位下降、线粒体内 ATP 耗竭、游离脂肪酸增加、氧化应激、钙紊乱等因素均可刺激 mPTP 开放, 尤其是氧化应激和 Ca^{2+} 紊乱发挥了重要作用^[9]。当 mPTP 呈高电导模式的长时程、不可逆性开放时, 大量 H^+ 会从线粒体内膜外返流回基质, 线粒体内膜全面去极化, 内膜电位崩溃, 氧化磷酸化完全解偶联, ATP 合成停止; 线粒体基质外流, 还原型谷胱甘肽耗竭, 超氧阴离子大量生成; 基质渗透压升高, 线粒体明显肿胀, 最终导致线粒体外膜破裂, 释放内外膜间隙中的细胞色素 C 和凋亡诱导因子等, 激活 caspase 通路引起细胞凋亡或死亡。

2.2.5 线粒体DNA突变

线粒体 DNA 突变累积到一定程度也可致线粒体功能障碍。由于 mtDNA 是裸露的, 缺乏保护性组蛋白和不完善的 DNA 修复机制, 又紧邻呼吸链, 处于高活性氧环境中, 对 ROS 极其敏感而易被氧

化损害导致突变; 因为 mtDNA 没有内含子, 故 mtDNA 突变易损害基因组内重要的功能区如氧化磷酸化酶基因密码区, 抑制氧化磷酸化蛋白的表达及活性, 破坏线粒体功能^[10]; 当 mtDNA 突变累积达到一定阈值时, 即可导致线粒体功能障碍相关性疾病的临床症状。

3 线粒体功能障碍相关疾病

3.1 糖尿病及其并发症

3.1.1 糖尿病(1型、2型)

临床上糖尿病主要分为 1 型和 2 型, 有研究表明, 胰岛 β - 细胞功能障碍和胰岛素抵抗分别为 1 型和 2 型糖尿病的两大病理基础, 而导致这两大病理基础的机制极有可能与线粒体功能障碍密切相关。

1 型糖尿病 (T1DM) 表现为体内胰岛素分泌绝对不足, 治疗上主要依赖于补充外源性胰岛素来控制血糖。研究发现, 线粒体功能障碍参与了多种 β - 细胞功能损伤的机制, 如免疫反应^[11]、氧化应激^[12]、促炎细胞因子介导的 β - 细胞功能障碍, 可通过增加 ROS 生成、线粒体膜电位下降、抑制线粒体生物合成、减少 ATP 产生以及促进 β - 细胞凋亡等机制, 从而导致 β - 细胞的胰岛素分泌功能明显减弱。

2 型糖尿病 (T2DM) 以胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 为初始病理改变, 表现为体内胰岛素相对不足, 治疗上主要靠改善组织对胰岛素的敏感性, 而不依赖于补充外源性胰岛素。有研究显示, 在 2 型糖尿病动物模型的肌肉组织内发现线粒体数量减少、体积变小、呼吸功能减弱, 其主要是由于线粒体生物合成下降, 线粒体内氧化磷酸化蛋白的表达下调所致^[13]; ATP 合成减少导致机体能量供需失衡, 进而诱发 IR^[14]。线粒体功能障碍可减弱脂肪酸 β - 氧化、诱导 ROS 生成增多及氧化应激, 致使细胞内游离脂肪酸、脂肪中间代谢产物堆积^[15], 降低了脂肪细胞对胰岛素的敏感性, 还可抑制胰岛素信号转导而降低靶组织对胰岛素的敏感性^[16], 最终导致 T2DM 的发生。

3.1.2 糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是指糖尿病患者排除了潜在的心血管疾病后由高血糖所致的心脏功能障碍^[17]。糖尿病时因机体糖脂代谢异常, 高血糖、高血脂会直接刺激心肌细胞产生更多的氧自由基^[18], 引起氧化应激使 mtDNA 损伤、蛋白质氧化和脂质过氧化, 诱导 mPTP 过度开放, 破坏线粒体结构影响其功能。

人们通过 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型发现, 高血糖引起心肌细胞摄取 Ca^{2+} 能力减弱^[19], 其线粒体内膜心磷脂的水平较对照组有明显的下降。mPTP 开放时间延长会引起线粒体内 Ca^{2+} 水平降低, 引起心脏功能的异常。糖尿病心肌病时 ROS 系统被激活, 氧化损伤心磷脂致其功能异常, 从而引起线粒体内膜脂质结构改变, 影响线粒体氧化磷酸化和 ATP 合成, 致使心肌细胞能量代谢失衡^[6], 促进了糖尿病心肌病的发生发展。此外, 一些动物实验表明, 线粒体膜通透性的改变、内质网应激、氧化应激等介导的心肌细胞凋亡也参与了糖尿病心肌病的进展^[20]。

除此之外, 线粒体功能障碍还可通过减少 ATP 合成、氧化应激和细胞凋亡等途径介导糖尿病肾病、视网膜病变等糖尿病并发症的发生发展。

3.2 神经退行性疾病

3.2.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病, 细胞外淀粉样斑块沉积形成的老年斑和过度磷酸化 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结, 还有神经元和轴突的丢失是其重要的组织病理学特点, 而 AD 的早期就有线粒体功能障碍的表现。

淀粉样肽前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 水解产生 $\text{A}\beta$, APP 和 $\text{A}\beta$ 在线粒体膜上积累并与线粒体内成分相互作用可以损伤线粒体结构和功能^[21]。 $\text{A}\beta$ 产生增加及 $\text{A}\beta$ 分别与线粒体动力蛋白 DRP1、乙醇脱氢酶相互作用的增加能够导致线粒体和神经元的功能障碍及认知功能损害; 同样, Tau 蛋白也能引起线粒体功能障碍, 引起细胞色素 C 氧化酶 I 下降, 磷酸化的 Tau 蛋白会损害突触的结构和功能^[22]。另外, $\text{A}\beta$ 、磷酸化的 Tau 蛋白及线粒体电压依赖性阴离子通道 1 (VDAC1) 异常相互作用所形成的复合物可引起线粒体孔道阻塞, 损害线粒体功能^[23]。

AD 与氧化应激密切相关^[24], 由研究报道可知, $\text{A}\beta$ 与磷酸化的 Tau 蛋白不仅能增强氧化应激, 损伤 mtDNA, 破坏线粒体生物合成, 损伤线粒体动力学, 使能量代谢及抗氧化能力降低, 为神经元提供的能量不足, 还可以引起突触线粒体功能障碍, 影响突触正常的结构和功能, 进而引起认知功能损害及记忆丧失^[25]。

大量研究表明, $\text{A}\beta$ 和 Tau 蛋白还可诱导细胞死亡。在 $\text{A}\beta$ 存在下, 亲环素 D 介导 mPTP 开放增加,

Ca²⁺ 平衡紊乱, 破坏线粒体呼吸功能, 氧化应激增加, 细胞色素 C 释放, 轴突线粒体运输障碍, 最终引起细胞凋亡, 引起神经退行性病变的发生^[26]。Zilkova 等^[27] 在研究 AD 的细胞死亡机制中发现, 截短的 Tau 比全长的 Tau 有更高的细胞毒性, 可以引起细胞死亡, 对引起神经退变也有重要作用。

综上, A β 、Tau 及氧化应激均能够导致线粒体功能损伤, 而线粒体结构与功能受损并因此造成突触受损, 神经细胞凋亡, 促进阿尔茨海默病程的进展^[28]。

3.2.2 帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是中老年人中常见的中枢神经变性疾病, 其主要的病理改变为中脑黑质致密部多巴胺 (DA) 神经元变性缺失及残余神经元胞质路易小体的形成^[29]。

研究表明, 线粒体功能障碍与包括 PD 在内的多种神经变性疾病密切相关^[30]。有研究对散发性 PD 患者尸检发现, 其黑质纹状体神经元内线粒体复合物 I 的活性及相关蛋白的水平明显下降, 而复合物 I 是线粒体发挥氧化磷酸化功能的关键, 提示线粒体功能障碍可能与散发性 PD 的发病有关^[31]。多巴胺代谢与线粒体密切相关, 多巴胺的氧化修饰能抑制线粒体电子传递链的功能和线粒体复合物 I 的活性^[32]; 多巴胺在降解或自身氧化的过程中会直接产生活性氧, 使多巴胺能神经元处于高氧化状态, 更易引起复合物 I 功能障碍, 影响线粒体功能进而导致神经元变性凋亡, 加速散发性 PD 病理过程的进展。

研究发现, *SNCA*、*PARK2*、*PINK1* 等基因突变导致的线粒体功能障碍与遗传性 PD 密切相关。Chu 等^[33] 研究发现, *SNCA* 编码的 α -突触核蛋白的聚集和沉积可以引起 VDAC1 水平下降, 损害线粒体功能, 还可引起线粒体复合物 I 功能障碍及 ROS 水平的增加, 形成恶性循环, 最终导致 PD 的发生。*PARK2* 基因突变后所编码的异常 Parkin 蛋白会导致其泛素连接酶的活性降低, 引起细胞内异常蛋白沉积, 最终导致 DA 神经元变性^[34]。*PINK1* 数量减少能使线粒体形态结构异常, 线粒体膜电位下降, 线粒体 DNA 水平降低, ATP 产生减少, 线粒体复合物 I 和 IV 活性降低等, 可引起 DA 能神经元细胞死亡、组织细胞发生退行性病变, 导致 PD 发病或恶化^[35]。

3.3 心血管疾病

3.3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是动脉内膜

非炎症性增生性病变, 脂质在动脉内膜积聚, 外观呈黄色粥样, 脂质代谢障碍为动脉粥样硬化病变的基础, 病变常累及大、中肌性动脉, 是导致心血管疾病死亡的主要原因。

线粒体功能障碍时进行性呼吸链酶活性降低、产生过多的 ROS 以及累积的 mtDNA 损伤或突变都与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。氧化低密度脂蛋白、高脂、高糖等 AS 危险因素可抑制线粒体呼吸酶活性, 使线粒体呼吸链电子传递减慢, ROS 生成增加, 使细胞 ATP 水平及线粒体还原功能降低, 损伤线粒体功能, 促进内皮损伤和动脉粥样硬化形成, 增加机体对动脉粥样硬化危险因子的易感性^[36]。此外, mtDNA 易受 ROS 损伤, AS 的严重性与 mtDNA 的损伤程度呈正相关^[37], 线粒体突变后又可导致更多的 ROS 产生, 线粒体氧化应激增强, 动脉粥样硬化病变明显加重; 而 DNA 修复功能障碍引起的 mtDNA 损伤可直接加速动脉粥样硬化以及促进糖尿病动脉粥样硬化并发症形成。另外, mPTP 瞬时开放可使线粒体膜电位去极化, 而 mPTP 长时间开放导致基质肿胀, 线粒体外膜破裂, ATP 水解, 并诱导细胞凋亡, 促进动脉粥样硬化的发生和发展^[5]。

3.3.2 高血压

高血压是心血管疾病最主要的危险因素^[38], 其主要病理变化有血管内皮损伤、内膜增厚、血管壁弹性组织变性以及血管平滑肌细胞增殖。研究表明, 线粒体功能障碍与高血压密切相关^[5]。血管紧张素 II 可刺激线粒体产生 ROS, 氧化灭活内皮细胞合成释放的 NO, 使内皮依赖性血管舒张功能降低, 血管张力增加, 血压升高。有研究发现, UCP2 基因多态性或表达改变会引起线粒体氧化磷酸化解偶联, 升高动脉血压, 并增加血浆肾素活性。

近年来研究发现, mtDNA 突变可能参与原发性高血压 (EH) 的发生与发展, 且越来越多的线粒体 tRNA 也被报道参与其中^[39]。这些高血压相关的 mtDNA 突变改变了相应线粒体 tRNA 的结构, 导致线粒体 tRNA 代谢异常, 造成线粒体氧化磷酸化受损, ATP 合成减少, 活性氧生成增加, 钙稳态失衡, 导致线粒体功能发生不同程度障碍, 诱导线粒体介导的细胞死亡, 是引起原发性高血压的重要病因。

3.3.3 心肌缺血-再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤是指经历一定时间缺血的心肌组织在恢复血流灌注后损伤加重的现象。许多研究表明, 线粒体功能障碍与缺血再灌注损伤密切

相关, 是一个非常重要的病理机制^[40]。

心肌缺血再灌注时产生过量的 ROS, 一方面可损伤线粒体的膜系统, 造成线粒体 ATP 合成障碍, 进而使心肌膜上 ATP 依赖 Na^+ 泵活性下降, 细胞内 Na^+ 升高, 激活 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换子, 加剧 Ca^{2+} 过载^[40], 进而导致心室舒张不全, 加重酸中毒, 促发再灌注性心律失常; 另一方面, 氧化应激可导致蛋白质和脂质过氧化, 损害线粒体膜的通透性, 造成 Ca^{2+} 顺浓度梯度进入线粒体, 并以不溶性磷酸钙的形式沉积于线粒体内膜, 从而破坏了线粒体的氧化磷酸化功能, 引起电子传递链酶活性的进一步下降, 促进 ROS 的生成, 进一步损伤线粒体, 形成恶性循环。此外, 心肌缺血再灌注发生时会导致 mPTP 持续开放, 内膜外的小分子物质大量进入内膜, 基质内的渗透压增大, 又进一步促进小分子物质进入内膜, 致使离子平衡失调、电化学梯度耗散, 造成线粒体肿胀和外膜破裂, 同时释放细胞色素 C、凋亡诱导因子及多种降解酶前体, 激活 caspase 级联反应, 最终诱导心肌细胞凋亡或死亡^[41]。

3.3.4 心力衰竭

心力衰竭是指心脏泵血能力降低造成心脏输出量的绝对或相对减少而不能满足机体需要的病理过程, 是心肌梗死、高血压和心肌病等多种心血管疾病发展的终末阶段。

首先, 心力衰竭时, 心肌线粒体存在电子传递链和氧化磷酸化复合物等功能缺陷, 不仅会触发线粒体所诱发的心肌细胞凋亡, 还会增加 ROS 的产生。ROS 通过氧化修饰心肌的肌原纤维蛋白可导致心脏收缩功能的进行性降低和心脏不可逆损伤; ROS 还可氧化损伤钙离子转运机制, 导致钙超载, 阻碍能量的产生, 进而加重心脏机械功能紊乱和心功能的恶化^[42]。其次, 心肌促线粒体生物合成因子 PGC-1 α 、NRF-1 和 mtTFA 等的表达下调, 导致线粒体 DNA 含量降低, 不仅使线粒体生物合成受损, 也引起线粒体氧化磷酸化以及对脂肪酸氧化能力降低, 使心肌能量生成不足, 加重心力衰竭的发展^[43]。此外, 心力衰竭时, 心脏的代谢底物从脂肪酸转变为葡萄糖, 并且脂肪酸氧化的大幅降低并不伴有葡萄糖氧化的代偿性增加, 造成心肌能量生成进一步受损并且会促进心室肌的重构, 心肌线粒体能量生物合成障碍和心力衰竭互为因果, 恶性循环地促进了心力衰竭的发展。

3.4 肿瘤

肿瘤的发生发展是一个多种信号网络相互参与

调节的复杂过程。近年来随着研究的深入, 发现线粒体在细胞能量代谢、氧自由基生成和细胞凋亡等过程中的作用都与肿瘤的发生密切相关^[44]。

首先, 与正常组织相比, 肿瘤组织中的 ROS 水平要高, ROS 可损伤 mtDNA, 会直接导致线粒体氧化磷酸化系统异常, 使电子传递发生紊乱产生更多 ROS, 进而加剧线粒体功能障碍, 最终促使肿瘤细胞主要依赖糖酵解产生 ATP^[45], 有氧糖酵解是肿瘤细胞能量代谢的标志之一。其次, 线粒体在细胞中的分布和数量还会影响肿瘤细胞伪足的形成, 进而影响肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[44]。此外, 线粒体主要通过改变线粒体膜通透性, 介导凋亡因子的释放来调节细胞凋亡。在肿瘤细胞中, B 细胞淋巴瘤/白血病因子-2 (B-cell lymphoma/leukemia 2, Bcl-2) 呈现高表达, Bcl-2 家族蛋白可以通过与一些蛋白质的相互作用来调节线粒体外膜的通透性, 进而抑制凋亡前体蛋白聚合所引起的凋亡, 有助于肿瘤细胞持续生长^[46]。

3.5 脂肪肝

肝脏脂肪变性甚至发展为脂肪肝由许多病因引起, 主要由于肝细胞中脂质代谢紊乱, 导致肝内脂肪酸和甘油三酯积累和清除失衡^[47]。另外, 氧化应激、线粒体功能障碍也被认为是加速脂肪变性和导致脂肪肝的关键机制, 在脂肪肝“二次打击”中起了关键作用^[48]。

脂肪酸产生直接脂毒性, 可造成线粒体肿胀, 降低线粒体内酶活性, 引起肝细胞线粒体功能障碍, ROS 产生增加引起氧化应激, 干扰线粒体膜完整性, 进而诱导肝细胞凋亡。线粒体功能障碍又增加了肝脏中氧化应激的产物如活性氧和活性氮, 会直接损伤线粒体 DNA, 引起线粒体蛋白质合成系统发生故障^[49], 导致肝细胞脂肪代谢失调, 促使肝脏由单纯脂肪变性进一步发展为脂肪性肝炎。ROS 与线粒体生物膜的磷脂、酶和膜受体相关多聚不饱和脂肪酸的侧链及核酸等大分子物质反应形成的脂质过氧化产物具有中性粒细胞趋化作用, 能诱导肝小叶内中性粒细胞浸润, 产生炎症反应甚至引起肝细胞坏死; 同时还可激活 Kupffer 细胞和星状细胞, 促进肝纤维化, 甚至发生肝硬化^[50]。

3.6 精神分裂症

精神分裂症是一种人类最常见的严重精神疾病, 以思维、情感、行为及感知觉障碍为主要表现。目前已有许多研究证据表明精神分裂症与线粒体功能受损有关。

首先, 线粒体膜上的己糖基酶 I 功能降低或表达量的减少均能抑制线粒体氧化磷酸化, 增加氧化应激, 减少 ATP 生成以及影响脑神经元的生长^[51]。其次, DA 也能通过抑制线粒体复合体 I 活性来抑制线粒体的氧化磷酸化, 抑制了线粒体呼吸系统, 进而影响线粒体的能量代谢、神经递质以及突触的可塑性; 过高浓度的 DA 还可刺激 Ca²⁺ 相关信号转导, 通过钙紊来诱导皮质神经元的凋亡^[52]。

此外, 有研究表明 DISC1 与多种蛋白质的交互作用能够影响神经突的生长发育, DISC1 基因的突变会破坏细胞间转导、神经突构造和神经元迁移, 从而导致精神分裂症易感性升高。DISC1 可以与线粒体内膜蛋白 Mitoflin 发生交互作用, 敲除 DISC1 基因会降低 NADH 脱氢酶的活性, 减少细胞内 ATP 含量, 改变线粒体 Ca²⁺ 动力学, 降低线粒体单胺氧化酶 A 的活性, 引发线粒体功能障碍^[53]。因此, DISC1 与 Mitoflin 蛋白的交互作用可能与精神分裂症的发病有关。

4 结语

在近几十年的疾病研究中, 与线粒体功能障碍有关的病例已呈现出稳步上升的趋势。除了上述疾病, 许多研究表明, 线粒体还可以通过多种机制参与众多疾病的发生发展, 如失明、耳聋、肾脏疾病、卒中及艾滋病病毒药物的毒性等均出现了线粒体功能障碍的现象。由此表明, 线粒体在众多疾病发生发展中发挥了重要作用。目前, 以线粒体为靶标的药物分子设计及其机制研究已成为热门研究领域之一, 充分认识线粒体功能障碍在其相关疾病发生发展中的作用, 以及针对线粒体找到合适的靶点展开靶向治疗对明确线粒体相关疾病的发病机制及探索其预防、治疗措施具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Anand SK, Tikoo SK. Viruses as modulators of mitochondrial functions. *Adv Virol*, 2013, 2013: 738794
- [2] Hernández-Reséndiz S, Buelna-Chontal M, Correa F, et al. Targeting mitochondria for cardiac protection. *Curr Drug Targets*, 2013, 14: 586-600
- [3] 梁潇, 潘大彬. 线粒体功能障碍对糖尿病心肌病发病进展的影响. *国际老年医学杂志*, 2015, 36: 46-8
- [4] 李一梅, 刘宽芝. 氧化应激、线粒体功能障碍与 2 型糖尿病. *临床荟萃*, 2014, 29: 213-6
- [5] Xiong Y, Zhang M, Chen F, et al. Roles of mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases. *Chn J Pathophysiol*, 2013, 29: 364-70
- [6] Sheng B, Wang X, Su B, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2012, 120: 419-29
- [7] Wang Y, Huang D, Luo Z. AMPK regulate mitochondrial function. *Chn J Cell Biol*, 2013, 35: 1434-43
- [8] Li L, Mühlfeld C, Niemann B, et al. Mitochondrial biogenesis and PGC-1 α deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 1221-34
- [9] 程明月, 郭海, 郑宏. 糖尿病心肌中线粒体膜通透性转化孔变化的研究进展. *新医学*, 2016, 47: 73-5
- [10] Shokolenko I, Venediktova N, Bochkareva A, et al. Oxidative stress induces degradation of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: 2539-48
- [11] Rostambeigi N, Lanza IR, Dzeja PP, et al. Unique cellular and mitochondrial defects mediate FK506-induced islet β -cell dysfunction. *Transplantation*, 2011, 91: 615-23
- [12] Weiss H, Wester-Rosenloef L, Koch C, et al. The mitochondrial Atp8 mutation induces mitochondrial ROS generation. Secretory dysfunction, and β -cell mass adaptation in conplastic B6-FVB mice. *Endocrinology*, 2012, 153: 4666-76
- [13] Franko A, Neschen S, Wu M, et al. Liver adapts mitochondrial function to insulin resistant and diabetic states in mice. *J Hepatol*, 2014, 60: 816-23
- [14] Warren BE, Lou PH, Lucchinetti E, et al. Early mitochondrial dysfunction in glycolytic muscle, but not oxidative muscle, of the fructose-fed insulin-resistant rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306: E658-67
- [15] Lipina C, Macrae K, Suhm T, et al. Mitochondrial substrate availability and its role in lipid-induced insulin resistance and proinflammatory signaling in skeletal muscle. *Diabetes*, 2013, 62: 3426-36
- [16] Rao X, Zhong J, Xu X, et al. Exercise protects against diet-induced insulin resistance through downregulation of protein kinase C β in mice. *PLoS One*, 2013, 8: e81364
- [17] Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*, 2013, 4: 177-89
- [18] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840: 2709-29
- [19] Herchuelz A, Nguidjoe E, Jiang L, et al. Na⁺/Ca²⁺ exchange and the plasma membrane Ca²⁺-ATPase in β -cell function and diabetes. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 961: 385-94
- [20] Sun X, Chen RC, Yang ZH, et al. Taxifolin prevents diabetic cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibition of oxidative stress and cell apoptosis. *Food Chem Toxicol*, 2014, 63: 221-32
- [21] Pinho CM, Teixeira PF, Glaser E. Mitochondrial import and degradation of amyloid- β peptide. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837: 1069-74
- [22] Corsetti V, Florenzano F, Atlante A, et al. NH2-truncated human tau induces deregulated mitophagy in neurons by aberrant recruitment of Parkin and UCHL-1: implications in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 3058-81
- [23] Manczak M, Reddy PH. Abnormal interaction of VDAC1 with amyloid β and phosphorylated tau causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*,

- 2012, 21: 5131-46
- [24] Swomley AM, Butterfield DA. Oxidative stress in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: evidence from human data provided by redox proteomics. *Arch Toxicol*, 2015, 89: 1669-80
- [25] Naini SM, Soussi-Yanicostas N. Tau hyperphosphorylation and oxidative stress, a critical vicious circle in neurodegenerative tauopathies. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 1-17
- [26] Rao VK, Carlson EA, Yan SS. Mitochondrial permeability transition pore is a potential drug target for neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842: 1267-72
- [27] Zilkova M, Zilka N, Kovac A, et al. Hyperphosphorylated truncated protein tau induces caspase-3 independent apoptosis-like pathway in the Alzheimer's disease cellular model. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23: 161-9
- [28] 曹玉成, 宋炜熙, 王哲. 线粒体功能障碍与阿尔茨海默病关系的研究进展. *临床与病理杂志*, 2016, 36: 308-13
- [29] 文洁, 许顺良, 孙琳, 等. 帕金森病易感基因研究进展. *临床神经病学杂志*, 2017, 30: 68-71
- [30] Exner N, Lutz AK, Haass C, et al. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *EMBO J*, 2012, 31: 3038-62
- [31] 冯娅, 吴云成. 线粒体功能异常在帕金森病发病机制中的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41: 349-52
- [32] Wang G. Mitochondria oxidative injury of dopaminergic neuron in Parkinson's disease. *Chem Life*, 2014, 34: 193-9
- [33] Chu Y, Goldman JG, Kelly L, et al. Abnormal α -synuclein reduces nigral voltage-dependent anion channel 1 in sporadic and experimental Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2014, 69: 1-14
- [34] Cornelissen T, Haddad D, Wauters F, et al. The deubiquitinase USP15 antagonizes Parkin-mediated mitochondrial ubiquitination and mitophagy. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 5227-42
- [35] Weihofen A, Thomas KJ, Ostaszewski BL, et al. Pink1 forms a multiprotein complex with Miro and Milton, linking Pink1 function to mitochondrial trafficking. *Biochemistry*, 2009, 48: 2045-52
- [36] Lin XY, Lin QP, Xu CS, et al. Atorvastatin inhibits atherogenesis by RXR α -mediated depressing oxidative stress in STZ-induced diabetic ApoE^{-/-} mice with fat-rich diet. *Chn J Pathophysiol*, 2014, 30: 1537-45
- [37] Sobenin IA, Zhelankin AV, Mitrofanov KY, et al. Mutations of mitochondrial DNA in atherosclerosis and atherosclerosis-related diseases. *Curr Pharm Des*, 2015, 21: 1158-63
- [38] 蒋学俊, 熊伶俐, 杨汉东. 代谢组学在高血压研究中的进展. *中国心血管病研究*, 2017, 15: 193-7
- [39] 路艳, 赵玉生, 李宗斌, 等. 线粒体tRNA突变与高血压关系的研究进展. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015: 477-80
- [40] Penna C, Perrelli MG, Pagliaro P. Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection: therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 556-99
- [41] 刘春伟, 丛洪良, 于雪芳, 等. PI3K-Akt、mito-KATP通道及mPTP在阿托伐他汀后处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用. *天津医药*, 2015, 43: 46-50
- [42] Sten O, Vladimir G, Boris Z. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460: 72-81
- [43] Wang X, Li CL, Sun P, et al. Mitochondrial biogenesis and as a therapeutic target in heart failure. *Prog Mod Biomed*, 2015, 15: 1390-4
- [44] 冯浩, 张箴, 沙保勇, 等. 线粒体与肿瘤发生发展. *生命科学*, 2014, 26: 799-803
- [45] Zielonka J, Kalyanaraman B. "ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis"--a critical commentary. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45: 1217-9
- [46] Martinou JC, Youle RJ. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics. *Dev Cell*, 2011, 21: 92-101
- [47] Tsai SY, Chung PC, Owaga EE, et al. α -mangostin from mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) pericarp extract reduces high fat-diet induced hepatic steatosis in rats by regulating mitochondria function and apoptosis. *Nutrit Metab*, 2016, 13: 88
- [48] Li ZL, Qing DX. The mechanisms of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in fatty liver disease. *J Mol Diagn Ther*, 2014, 6: 268-73
- [49] Weiser B, Gonye G, Sykora P, et al. Chronic ethanol feeding causes depression of mitochondrial elongation factor Tu in the rat liver: implications for the mitochondrial ribosome. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300: G815-22
- [50] Garcia-Ruiz C, Baulies A, Mari M, et al. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence. *Free Radic Res*, 2013, 47: 854-68
- [51] 刘兆云, 陈刚. 线粒体功能异常与精神分裂症研究进展. *精神医学杂志*, 2013, 26: 311-14
- [52] Zhang L, Yang H, Zhao H, et al. Calcium-related signaling pathways contributed to dopamine-induced cortical neuron apoptosis. *Neurochem Int*, 2011, 58: 281-94
- [53] Park YU, Jeong J, Lee H, et al. Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) plays essential roles in mitochondria in collaboration with Mitofilin. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2010, 107: 17785-90