

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.09.021

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.09.021

## 线粒体活性氧的产生及影响因素探讨

田留洋<sup>1</sup> 综述 刘昱圻<sup>2</sup> 李泱<sup>2</sup> 审校

(1. 南开大学医学院, 天津 300071; 2. 解放军总医院心内科, 北京 100853)

**[摘要]** 线粒体是重要的真核细胞的细胞器, 通过氧化磷酸化为细胞提供90%以上能量。线粒体功能紊乱与氧化磷酸化功能损害和活性氧产生增多密切相关, 是导致多种疾病的重要的病理基础。本文将针对线粒体产生活性氧的方式、影响因素以及活性氧对机体组织及细胞的影响进行阐述。

**[关键词]** 线粒体; 氧化磷酸化; 活性氧; 活性氧的影响

## Reactive oxidative species caused by mitochondrion and relative factors

TIAN Liuyang<sup>1</sup>, LIU Yuqi<sup>2</sup>, LI Yang<sup>2</sup>

(1. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071; 2. Cardiac Department, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract** Mitochondrion is an eukaryotic organelle that generates more than 90% of the energy in the cell by oxidative phosphorylation (OXPHOS). Mitochondrial dysfunction is an important pathophysiological mechanism for many common disorders, associated with impairing of OXPHOS and increasing reactive oxidative species (ROS) production. In this review we will discuss production of ROS caused by mitochondrion, affected factors and multiple effects on the tissue and cells.

**Keywords** mitochondrion; OXPHOS; reactive oxidative species (ROS); pathophysiological mechanism

线粒体是真核细胞氧化磷酸化供能的主要部位。每个细胞含有100~1 000个线粒体, 每个线粒体都含有独立编码的双链环形DNA(mtDNA)。人类(哺乳动物)的线粒体DNA有16 569个碱基对, 包括37个编码基因, 其中包含22个线粒体转运RNA(tRNA)基因, 两核糖体RNA(12rRNA和16rRNA)基因, 以及13个与氧化磷酸化蛋白亚基相关(线粒体内膜蛋白)的编码基因<sup>[1]</sup>。

线粒体功能紊乱被证实与许多人类常见疾病相关, 比如糖尿病、心脏病、肿瘤、神经退行性改变和老化等<sup>[2]</sup>。氧化磷酸化大约包含90多个蛋白, 转录和翻译氧化磷酸化相关蛋白的基因(包括核基因和线粒体基因)之间存在紧密的关联, 共同维持和平衡机体的新陈代谢过程<sup>[3]</sup>。进一步研究<sup>[4]</sup>发现编码氧化磷酸化蛋白的基因缺陷, 直接导致氧化磷酸化功能受损, 进一步导致代谢紊乱等一

收稿日期 (Date of reception): 2015-07-10

通信作者 (Corresponding author): 李泱, Email: liyangsh@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金项目 (81470542/H0214)。This work was supported by National Science and Technology Major Project Foundation (81470542/H0214).

系列问题,是导致多种疾病的重要原因之一。本文将系统阐明线粒体功能紊乱的主要原因及其相关病理生理改变。

## 1 氧化磷酸化组成及功能

线粒体是重要的真核细胞的细胞器,通过电子转运链为细胞提供90%以上能量,是能量的主要来源<sup>[5]</sup>。氧化磷酸化结构蛋白的核心是位于线粒体内膜上的五个多亚基复合物(I-V)组成。复合物 I 包含7个线粒体DNA编码的多肽,复合物 III, IV 和 V 分别包含1, 3和2个线粒体DNA编码的多肽<sup>[6]</sup>。其他氧化磷酸化的组成蛋白和辅酶因子,比如亚铁血红素和Fe-S簇,都是由核基因编码并转运到线粒体的,而这些蛋白中也包括对线粒体DNA维持和表达所必需的结构功能蛋白。来源于各种基质的还原当量(电子)通过这个通路提供能量,维持线粒体内膜复合物(I, III, IV)有足够的能量将氢离子(质子)泵出线粒体内膜。这个电化学梯度要大约需要维持在150 mV,才能保证复合物 V (ATPase)的ATP合成,但提供能量是有代价的,在正常的需氧呼吸中,电子转运链中有大约2%的电子泄漏<sup>[7]</sup>。

## 2 线粒体功能紊乱导致 ROS 产生增加

线粒体所致疾病的主要原因是氧化磷酸化功能损伤所致的代谢紊乱<sup>[4]</sup>。氧化磷酸化功能受损,导致电子转运链异常,活性氧(ROS)产生增加<sup>[8]</sup>。活性氧的种类包括:超氧阴离子,羟自由基和过氧化氢等。超氧阴离子和羟自由基是非常不稳定的,而过氧化氢则极易扩散而存在时间相对较长。这些活性氧的产生既可以是外源性的,也可以来源于多种内源性途径<sup>[9]</sup>。超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )可以由NADPH氧化酶,黄嘌呤氧化酶,一氧化氮合酶,脂氧化酶,线粒体酶产生<sup>[10]</sup>。细胞质产生活性氧的报道最早见于中性粒细胞<sup>[11]</sup>。 $O_2^{\cdot-}$ 流与潜在的电子供体浓度,当时的 $O_2$ 的浓度和二者之间的二阶反应常数相关<sup>[12]</sup>。超氧化物和其他的活性氧被认为是线粒体需氧代谢过程的必然附带产物<sup>[13]</sup>。目前大量研究提示细胞内的ROS的产生主要来源于线粒体。

线粒体的过氧化物的产生主要集中在电子转运链中的两个关键环节,即复合物 I (NADH脱氢酶)和复合物 III (泛醌-细胞色素c还原酶)<sup>[9]</sup>。进一步实验证实复合物 I 和复合物 III 的O中心具有产生活性氧的能力。复合物 III 的I中心,细胞色素c,复合

物 IV 不能直接产生活性氧<sup>[14]</sup>。并且在其他的研究中发现通过抑制电子转运链的复合物 I 会增加线粒体 $O_2^{\cdot-}$ 的生成<sup>[15]</sup>。

虽然活性氧在细胞信号转导中发挥重要作用<sup>[10]</sup>,而高水平的活性氧会引起细胞损伤,越来越多的证据<sup>[13]</sup>表明线粒体的活性氧的产生是有害的。

## 3 ROS 的清除机制

过去的几十年里,以线粒体为靶向治疗机体功能异常的研究越来越多<sup>[16]</sup>。在正常情况下,活性氧的产生和清除之间存在一种平衡。两种机制中的任何一种异常都会引起活性氧的产生增加。产生活性氧的酶包括:线粒体电子转运链的复合物,黄嘌呤氧化酶,细胞色素p450单氧化酶,脂肪合成酶,一氧化氮合酶和NADPH氧化酶,氧气经过了一系列变化,包括 $O_2^{\cdot-}$ ,过氧化氢( $H_2O_2$ )和水。超氧阴离子被超氧化物歧化酶(SODs,线粒体基质中是Mn-SOD,细胞质中是Cu/Zn-SOD)催化为过氧化氢,过氧化氢再被过氧化氢酶,抗氧化蛋白(Prxs),或者谷胱甘肽氧化酶(GPx)催化成水<sup>[10,17]</sup>。同时还有其他非酶类的,一些低分子量的物质对于ROS的清除也是很重要的。包括:抗坏血酸盐,丙酮酸类,类黄酮,类胡萝卜素和谷胱甘肽<sup>[9,18]</sup>。活性氧的产生和清除之间的平衡决定了氧化应激的程度。过度的氧化应激会导致细胞蛋白、脂质、DNA的病理改变<sup>[19-20]</sup>。

## 4 线粒体 ROS 增加导致病理改变

### 4.1 细胞凋亡

导致细胞凋亡的因素有很多,对于线粒体产生的活性氧,有相关研究<sup>[17]</sup>表明活性氧会降低细胞内的线粒体膜电位( $\psi_m$ ),导致细胞凋亡相关蛋白AIF等释放,启动细胞凋亡过程,导致DNA裂解,诱导细胞凋亡。一种超氧化物歧化酶类似物-锰苯甲酸卟啉(MnTBAP),实验研究<sup>[17]</sup>表明,MnTBAP能够减少氧自由基产生,保护细胞避免凋亡蛋白导致DNA断裂,膜电位的降低和细胞凋亡。提示活性氧会导致细胞的caspase活化,进而引起细胞凋亡。

### 4.2 老化

许多实验表明许多因素与细胞及机体老化相关,比如细胞代谢速率与寿命,氧化损伤与年龄功能的关系。然而,近期研究<sup>[9,21-22]</sup>发现了影响寿

命的基因,首先在低等生物中发现,其次是哺乳动物中,证实氧化应激增强与老化密切关联。

#### 4.3 帕金森并和其他神经系统退行性改变

能量供应缺乏,活性氧产生,和凋亡的增加都可以导致中枢神经系统进行性下降<sup>[23-24]</sup>。神经元细胞与其他细胞相比较对线粒体基因突变更敏感。帕金森疾病的研究中发现的线粒体不同编码基因突变,直接或间接的影响线粒体的功能,即使是很小的变化,都可能造成多巴胺神经元产生致死性的功能改变<sup>[25-26]</sup>。

#### 4.4 心肌细胞自律性异常

模拟实验中显示线粒体引起的活性氧增加会通过激活ryanodine受体和抑制Ca<sup>2+</sup>-ATPase,导致细胞质钙离子的爆发,进而活化Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交换体和Ca<sup>2+</sup>敏感的非特异性阳离子通道,以及Ca<sup>2+</sup>介导的Ca<sup>2+</sup>释放,诱发异常的动作电位<sup>[27]</sup>。这个异常的动作电位特征很大程度上受线粒体活性氧释放的时间间隔影响。

#### 4.5 高血压

血管氧化应激增加,导致血管重建、炎症、内皮功能障碍、动脉粥样硬化、血管功能受损、主动脉动脉瘤形成等反应,引起高血压发生。近期的研究<sup>[10]</sup>表明,SOD缺乏会导致血管收缩和内皮细胞功能紊乱并且影响血管再生。

### 5 减少 ROS 合成的治疗进展

以上结果表明,活性氧产生增加、清除减少,可以导致细胞凋亡,并参与细胞老化并与多种疾病病理生理过程。因此活性氧可以作为干预靶点,有望治疗活性氧引起的相关疾病<sup>[17]</sup>。

动物研究<sup>[10]</sup>表明,通过过表达超氧化物歧化酶(SOD)或应用抗氧化剂治疗,可以降低细胞氧化应激,但同时降低超氧化物歧化酶的表达,会加剧高血压。大量临床试验<sup>[28]</sup>表明,在预防或治疗心血管疾病和高血压时,单独使用抗氧化剂往往是无效的。而目前临床应用的许多抗高血压药物被证明会抑制活性氧的产生,减少血管的氧化应激<sup>[29]</sup>。线粒体靶向的抗氧化剂对高血压动物模型的心血管保护作用很有意义。未来针对线粒体功能障碍的治疗方案,即线粒体靶向抗氧化治疗,以及增加活性氧的清除机制的治疗具有重要意义。

### 6 小结

线粒体功能异常,引起氧化磷酸化功能受损,电子转运通路发生故障,导致活性氧的产生增多。线粒体的活性氧的产生部位主要为氧化磷酸化通路中的复合物 I (NADH脱氢酶)和复合物 III (泛醌-细胞色素c还原酶),线粒体产生的过量活性氧对机体是有害的。正常情况下,活性氧的产生和清除之间存在一种平衡,任何一方发生异常都会导致活性氧产生增多。未来针对线粒体功能障碍,特异性的线粒体靶向抗氧化治疗,以及增加活性氧的清除机制的治疗具有重要研究前景。

### 参考文献

1. Suzuki T, Nagao A, Suzuki T. Human mitochondrial tRNAs: biogenesis, function, structural aspects, and diseases[J]. *Annu Rev Genet*, 2011, 45: 299-329.
2. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine[J]. *Annu Rev Genet*, 2005, 39: 359-407.
3. Wagner BK, Kitami T, Gilbert TJ, et al. Large-scale chemical dissection of mitochondrial function[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(3): 343-351.
4. Smeitink JA, Zeviani M, Turnbull DM, et al. Mitochondrial medicine: a metabolic perspective on the pathology of oxidative phosphorylation disorders[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(1): 9-13.
5. Paz ML, González Maglio DH, Weill FS, et al. Mitochondrial dysfunction and cellular stress progression after ultraviolet B irradiation in human keratinocytes[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008, 24(3): 115-122.
6. Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects[J]. *Lancet*, 2000, 355(9200): 299-2304.
7. Tulah AS, Birch-Machin MA. Stressed out mitochondria: the role of mitochondria in ageing and cancer focussing on strategies and opportunities in human skin[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(5): 444-453.
8. Soeur J, Eilstein J, Léreaux G, et al. Skin resistance to oxidative stress induced by resveratrol: from Nrf2 activation to GSH biosynthesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 78: 213-223.
9. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing[J]. *Nature*, 2000, 408(6809): 239-247.
10. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(6): 1583-1606.
11. Suh YA, Arnold RS, Lassegue B, et al. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1[J]. *Nature*, 1999, 401(6748): 79-82.

12. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. *Biochem J*, 2009, 417(1): 1-13.
13. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures[J]. *Physiol Rev*, 1998, 78(2): 547-581.
14. Miwa S, St-Pierre J, Partridge L, et al. Superoxide and hydrogen peroxide production by *Drosophila* mitochondria[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(8): 938-948.
15. Koopman WJ, Verkaar S, Visch HJ, et al. Inhibition of complex I of the electron transport chain causes O<sub>2</sub>- mediated mitochondrial outgrowth[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 288(6): C1440- C1450.
16. Dashdorj A, Jyothi KR, Lim S, et al. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 178.
17. Hildeman DA, Mitchell T, Teague TK, et al. Reactive oxygen species regulate activation-induced T cell apoptosis[J]. *Immunity*, 1999, 10(6): 735-744.
18. Genrikhs EE, Stelmashook EV, Popova OV, et al. Mitochondria-targeted antioxidant SkQT1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat and prevents amyloid- $\beta$ -induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices[J]. *J Drug Target*, 2015, 23(4): 347-352.
19. Williams JD, Bermudez Y, Park SL, et al. Malondialdehyde-derived epitopes in human skin result from acute exposure to solar UV and occur in nonmelanoma skin cancer tissue[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2014, 132: 56-65.
20. Oyewole AO, Wilmot MC, Fowler M, et al. Comparing the effects of mitochondrial targeted and localized antioxidants with cellular antioxidants in human skin cells exposed to UVA and hydrogen peroxide[J]. *FASEB J*, 2014, 28(1): 485-494.
21. Gioscia-Ryan RA, LaRocca TJ, Sindler AL, et al. Mitochondria-targeted antioxidant (MitoQ) ameliorates age-related arterial endothelial dysfunction in mice[J]. *J Physiol*, 2014, 592(Pt 12): 2549-2561.
22. Hegde ML, Mantha AK, Hazra TK, et al. Oxidative genome damage and its repair: implications in aging and neurodegenerative diseases[J]. *Mech Ageing Dev*, 2012, 133(4): 157-168.
23. Mena NP, Urrutia PJ, Lourido F, et al. Mitochondrial iron homeostasis and its dysfunctions in neurodegenerative disorders[J]. *Mitochondrion*, 2015, 21: 92-105.
24. Asano T, Koike M, Sakata S, et al. Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 29-35.
25. Mandemakers W, Morais VA, De Strooper B. A cell biological perspective on mitochondrial dysfunction in Parkinson disease and other neurodegenerative diseases[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 10): 1707-1716.
26. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(4): 200-210.
27. Li Q, Su D, O'Rourke B, Pogwizd SM, et al. Mitochondria-derived ROS bursts disturb Ca<sup>2+</sup> cycling and induce abnormal automaticity in guinea pig cardiomyocytes: a theoretical study[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(6): H623- H636.
28. Griendling KK, Harrison DG. Out, damned dot: studies of the NADPH oxidase in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(10): 1423-1424.
29. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension[J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93(3): 621-35.

本文引用: 田留洋, 刘昱圻, 李泱. 线粒体活性氧的产生及影响因素探讨[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(9): 1686-1689. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.09.021

**Cite this article as:** TIAN Liuyang, LIU Yuqi, LI Yang. Reactive oxidative species caused by mitochondrion and relative factors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(9): 1686-1689. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.09.021