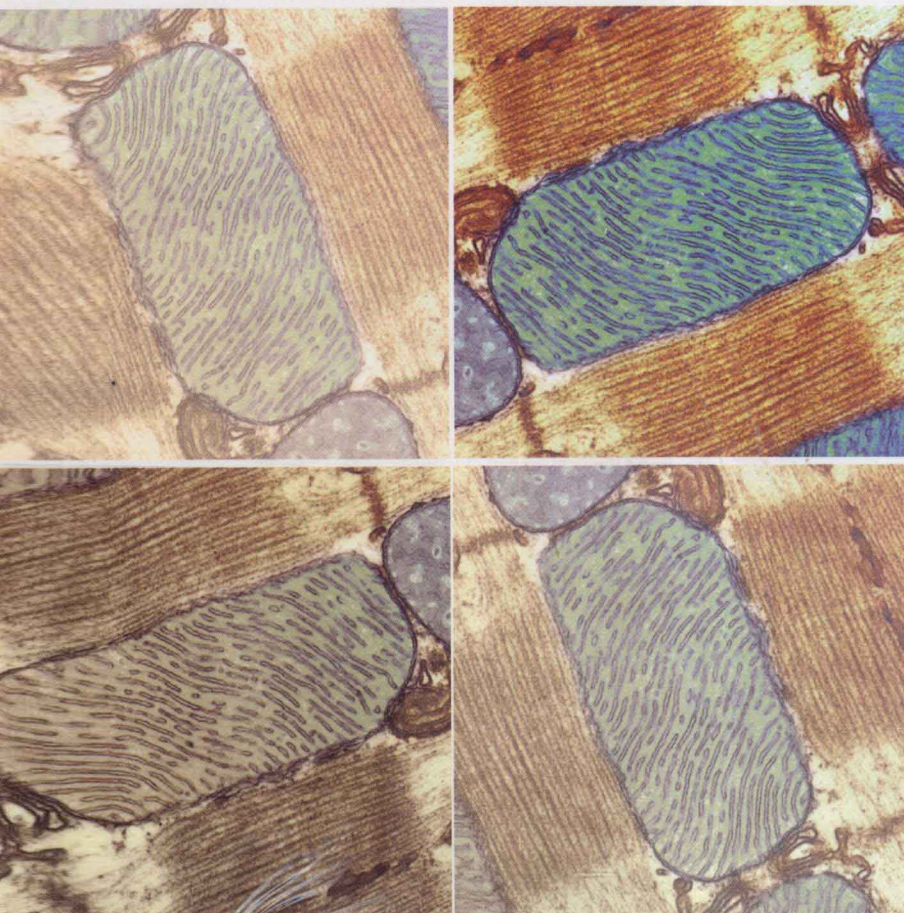


科学前沿研究丛书



刘健康 王学敏 主编 / 龙建纲 缪明永 副主编

线粒体医学与健康



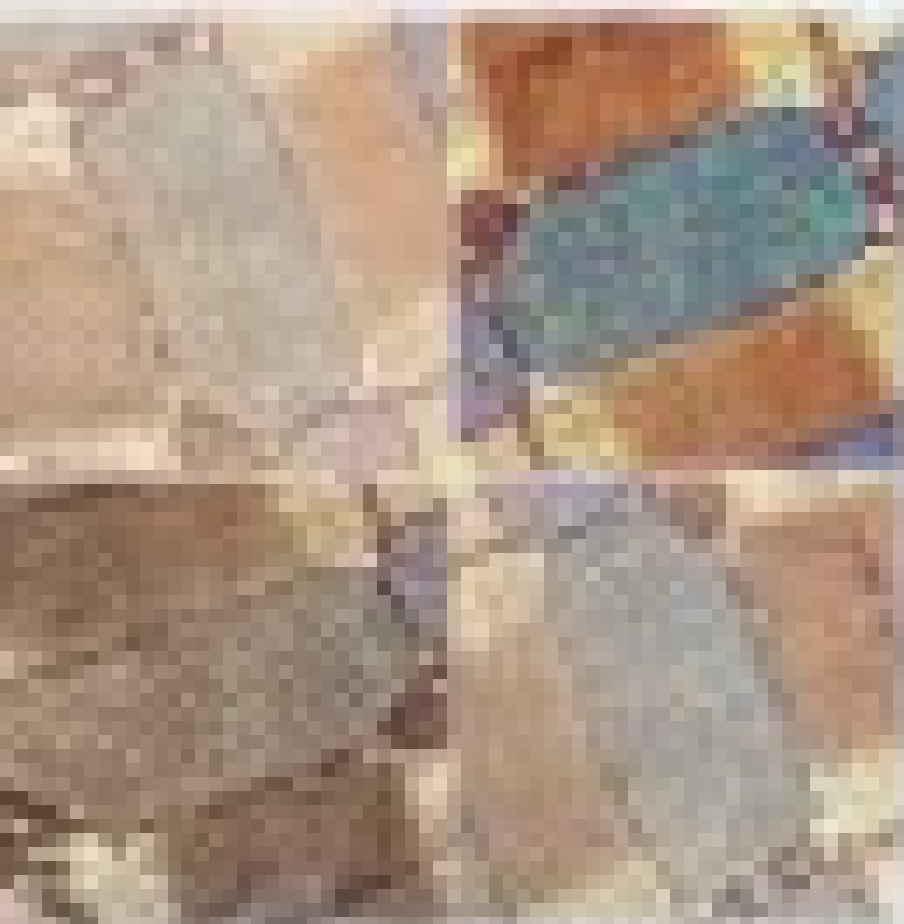
科学出版社

9787500951111



中国科学院 中国工程院 中国医学科学院 中国农工医学科学院 中国疾病预防控制中心

线粒体医学与健康



科学出版社

疾病与生命科学前沿研究丛书

线粒体医学与健康

刘健康 王学敏 主 编
龙建纲 缪明永 副主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

线粒体生物学与医学的研究是当前生命科学中的热点问题。本书以作者及其研究团队的新近研究成果为基础,围绕衰老、运动、线粒体功能相关疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病、心脑血管病、糖尿病、肿瘤等),阐述了线粒体在生成、降解、动态变化等方面的基本规律和研究现状,并探讨了药物、营养素等在线粒体相关疾病的靶向干预中的作用机制。本书内容不仅有助于了解线粒体生物学与医学中的基本科学问题和研究现状,对于延缓衰老,建立衰老相关疾病、2型糖尿病等重要的线粒体功能相关疾病的防治策略,也具有重要的参考价值。

本书适合于生命科学领域,特别是线粒体生物学与医学领域的科研人员使用,此外,对于关注衰老及上述线粒体功能相关疾病的普通读者,也可作为参考读物。

图书在版编目(CIP)数据

线粒体医学与健康/刘健康,王学敏主编. —北京:科学出版社,2012

(疾病与生命科学前沿研究丛书)

ISBN 978-7-03-035258-3

I. ①线… II. ①刘… ②王… III. ①线粒体-医学-研究 IV. ①R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第183886号

责任编辑:夏 梁 岳漫宇 贺窑青/责任校对:钟 洋

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

骏王印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年8月第一版 开本:787×1092 1/16

2012年8月第一次印刷 印张:18 1/2 插页:2

字数:418 000

定价:75.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《线粒体医学与健康》编委会

主 编 刘健康 王学敏

副主编 龙建纲 缪明永

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

Bruce N Ames 崔 杨 丁树哲 贾海群

蒋 平 孔令洪 李雪森 缪明永

刘健康 刘中博 龙建纲 罗 成

时 多 孙立娟 沈伟利 唐 颖

王学敏 吴 静 杨生生 赵 琳

朱克军

序 言

线粒体是包括人类在内所有真核生物细胞质中特别重要的细胞器，对它的研究已经经历了一个多世纪。从生命进化和真核细胞起源的渊源关系上来看，线粒体是来源于“内共生”的古好氧细菌，它保留的遗传基因 (mtDNA) 为核基因组 (nDNA) 复杂化和真核生物进化作出了独特贡献^①。作为细胞呼吸和能量转换的“电力站”，生物能力学成为 20 世纪线粒体研究的时代主旋律，世界各国上百位著名生物化学家，包括多位诺贝尔奖获得者，先后在线粒体呼吸链氧化磷酸化领域作出了重大发现和巨大贡献。P. Mitchell (1961) 提出“化学渗透学说”，阐明呼吸链电子传递生成的质子跨膜电化学梯度 (ΔP) 由跨膜电位 $\Delta\Psi$ 和跨膜 ΔpH 组成 (统称质子驱动力 PMF)，是线粒体氧化磷酸化合成 ATP 的能量中介。经过 20 年的所谓“氧化磷酸化大战”，“化学渗透学说”的基本原理终于获得多方面实验验证和理论支持的同时完全否定了盛行长达 1/4 世纪的 Slater “化学偶联学说”^② 假想的“ O-P 高能化合物”的实际存在，因而 Mitchell 获得了 1978 年诺贝尔奖化学奖。实际上，虽然在合成 ATP 的能量中介 ΔP 问题上仍然有“非区域化 ΔP ” (离位 ΔP 质子) 与“区域化 ΔP ” (膜表面 ΔP 质子) 的长期争论，近年来有新实验证明是跨膜表面 ΔP 质子 (ΔpH^s)，而不是其质子跨膜电位差 ($\Delta\Psi$)，与线粒体的 ATP 合成呈线性相关^③；但“化学渗透学说”的原理和它所涵盖四大组成系统 (膜、矢量酶和泵、特异跨膜渗透途径和离子通道或载体、膜表两界面相) 构成的完整理论和实验体系，为阐明生物体的中间代谢和溶质跨膜转运及分配之间的内在能量偶联提供了分子、细胞和生理功能的物理化学基础，它所强调的有关代谢与转位的换能偶联的“矢量代谢”原理，可广泛应用于内分泌、神经和肌肉生理、药理、病理及医学等范畴^④。因此，揭示生物能量转换机理的“化学渗透学说”和阐明生物遗传机制的“DNA 双螺旋理论”被誉为 20 世纪生命科学中的两大里程碑^⑤。

20 世纪 90 年代以来，由于线粒体作为细胞死亡调控中心和活性氧生成中心的地位被证实，它在细胞代谢网络和细胞信号网络中的主导和调控作用也被广泛认同，线粒体又被冠以“细胞信号转导细胞器”和“细胞死亡之马达”的称号。加之线粒体结构的动态性，使它在细胞中的不断分裂和融合、增殖和降解，以及其在生物发生的双遗传系统控制时密切联系着细胞多种功能并适应机体的不同生理需要，因而构成了线粒体学与生物的生长、发育、生殖、遗传、代谢、衰老、死亡及人类线粒体疾病的相互

① Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature*, 2010, 467: 929-934.

② Slate E C. Mechanism of phosphorylation in the respiratory chain. *Nature*, 1953, 172: 975-8

③ Xiong J W, Zhu L P, Jiao M X, et al. Evidence for ΔpH surface component (ΔpH^s) of proton motive force in ATP synthesis of mitochondria. *Biochem Biophys Acta*, 2010, 1800: 213-222.

④ Garland P B. Chemiosmotic system in Medicine. *Biosci. Rep*, 1991, 11: 445-475.

⑤ Nick I. Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life. Oxford: Oxford University Press, 2006.

关系，也促进了线粒体疾病和医学及相关领域的独立发展。因此，“线粒体是 21 世纪细胞生物学的中心”^① 和“生命科学和基础分子医学中的新前沿”^②；线粒体活性氧研究使衰老的自由基学说发展成为“线粒体自由基的衰老理论”^③；“线粒体涉及生命科学的所有基本问题”^④ 等，逐渐发展成为 21 世纪生物医学界的广泛认知。总之，线粒体学已从 20 世纪的经典生物能力学时代进入 21 世纪的生命科学和分子医学的基础和前沿，而线粒体就自然成为新时期生物医学新舞台上“生命之剧”的主角！著名生物能力学家，诺贝尔奖得主 Szent Goergi 在其《电子生物学和癌》*Electronic Biology and Cancer, A new theory of cancer* (1976) 一书的前言中直言，“活动在生物大分子上的‘荷电粒子’才是‘生命之剧’的主角，而各种生物大分子是为它们提供多姿多彩的活动舞台”。“化学渗透学说”中有关线粒体（及叶绿体和细菌细胞质膜）的呼吸链氧化磷酸化反应中的“矢量电子”和“矢量质子”在细胞生命的能量和信息转换中的巨大作用，不但体现了 Szent Goergi 深远的科学洞察力和伟大预见，也为生物能力学和线粒体生物医学之间的内在联系和自然发展提供了化学渗透学说的理论框架和实验基础！

线粒体疾病主要是指病变发生在人体各种器官和组织的细胞线粒体内，是 mtDNA 和（或）nDNA 编码的线粒体蛋白基因变异引起的线粒体结构和呼吸链氧化磷酸化功能损伤的遗传性疾病。从 20 世纪 90 年代至今，已发现 129 个 mtDNA 突变位点与人类线粒体疾病相关。近年又发现大量核基因编码线粒体蛋白突变和线粒体缺陷与神经退行性疾病、衰老及肿瘤相关。线粒体疾病在人体不同器官和部位的临床表现多达 100 多种，是导致神经肌肉疾病，导致记忆、视力、听力丧失和体力下降，造成心血管疾病、糖尿病、肠胃病、酒精中毒症、神经退行性疾病（AD、PD）及肿瘤等多种疾病的重要病因。20 世纪后 10 年，国际上发表了 2.6 万篇有关线粒体的论文，而线粒体医药学就有 6000 篇之多。1995 年美国线粒体研究会（MRA）和线粒体医学研究会（MDA）在匹兹堡成立了联合线粒体医学基金会（UMMF），设立了专门的研究基金和网站。1999 年以来，《生物能力学》（*Bioenergetics*）发行了三版，《衰老的线粒体理论》、《线粒体疾病》、《线粒体和细胞死亡》及《衰老的线粒体自由基理论》等有关理论专著相继出版。线粒体药理学、线粒体疾病诊断和治疗及线粒体研究方法等书籍也相应得到发展。2001 年 MRA 开始出版 *Mitochondrion* 作为其学术期刊，正是顺应了这种发展趋势。

我国线粒体学的研究最早开始于 20 世纪 50~60 年代，规模较小，主要由我国老一辈生物化学家王应睐、邹承鲁、汪静英在中国科学院上海生物化学研究所进行线粒体呼吸链酶系（如琥珀酸脱氢酶等）的研究。60 年代后，伍钦荣、林其淮等继续在上海生物化学所开展线粒体氧化磷酸化和呼吸链酶系（如胆碱脱氢酶等）研究。同一时期，北京中国医学科学院（于树玉）、中国科学院生物物理所（杨福愉）和动物研究所（刘树森）等也相继开展了线粒体氧化磷酸化、能量转换 ATP 酶、线粒体生物发生及

① de Grey A D N J. *The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging*. Austin: R. G. Landes Company, 1999.

② Kiberstis P A. Mitochondria make a comeback. *Science*, 1999, 5407 (283): 1475-1475.

③ Balaban R S, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 2005, 120: 483-495.

④ Nick I. *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life*. Oxford: Oxford University Press, 2006.

活性氧生成调控等基础研究。1964 年国家科学技术委员会关于发展国家重大课题分子生物学规划中的“膜结构与能量转换”及 1970 年中国科学院重大基础课题“细胞起源”中“线粒体与生物膜进化”等项目的启动,对上述的基础研究注入了新推力;1984 年邹承鲁等在北京组织了“生物能力学与生物膜”的国际学术讨论会。无疑所有这些努力都对我国线粒体研究事业的创始、延续和发展起着重要奠基石的作用。在 20 世纪后 20 年,我国线粒体医学的基础研究也迅速起步,如心肌缺氧损伤与线粒体氧自由基和能量转换、线粒体与脑衰老性疾病、烧伤与线粒体功能、线粒体能量代谢与运动医学、各种疾病(包括肿瘤、甲亢、糖尿病)和地方病(如克山病等)对线粒体的损伤及线粒体靶向药物研究等。上述新研究方向也都与我国原有线粒体生物能力学和氧自由基生物学等基础研究相互协作和相互促进,从而对我国线粒体科研的传承和迅速更新,为线粒体科研队伍的发展起着十分重要的作用。根据中国学术期刊网络出版总库统计,1979~2008 年,我国共发表国内线粒体论文约 6000 篇(其中博士学位论文 144 篇,硕士学位论文 406 篇)。同时,21 世纪的一个重要事件是 2005 年“中国线粒体研究协会(Chinese-Mit)”的组织成立,其从“Chinese-Mit 2005”到“Chinese-Mit 2011”国际学术会议连续多次的成功召开,展示了我国年青一代线粒体研究队伍已开始迅速成长!

Chinese-Mit 的出现是一个标志性事件,标志着我国 21 世纪的线粒体研究已开始融入亚洲并走向世界,是我国线粒体学在跨越 20 世纪后半期的艰难前进后开始飞跃的新起点。在国家自然科学基金委员会的支持下,中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室、温州医学院浙江省医学遗传重点实验室及天津体育学院运动医学和健康科学重点实验室,后又扩大到包括南开大学生命科学学院、浙江大学生命科学学院和西安交通大学生命学院共 6 个单位联合组织和共同主办了 Chinese-Mit 国际学术会议。从 2005 年开始,主办了第一届 Chinese-Mit 2005:“线粒体决定生命的生存与死亡”(北京);第二届 Chinese-Mit 2006:“线粒体与健康”(温州);第三届 Chinese-Mit 2008:“线粒体:从生物能力学到细胞生物学和医学”(天津);第四届 Chinese-Mit 2011:“线粒体营养与医学”(西安)。其中,天津第三届 Chinese-Mit 2008 是与“第五届亚洲线粒体研究与医学(ASMRM)国际会议”联合主办的。这些会议的成功,不但整合了国内的科研力量,提高了我国广大青年科学工作者的兴趣和热情,同时也广泛地加强了与亚洲及欧美等国际科学家的交流和互动,推动了我国线粒体生物医学的新发展。Chinese-Mit 的主要领导成员(刘树森、徐建兴、管敏鑫、陈佳、张勇和刘健康等)同时也是 ASMRM 常务理事会的成员,他们除办好 Chinese-Mit 会议外,还积极参加在首尔、东京、天津、台北和福冈等亚洲各地召开的历届 ASMRM 国际会议,并担负起和亚洲线粒体学人加强合作共谋发展的职责。作为“亚洲线粒体研究与医学学会”主要支柱之一的“中国线粒体研究协会”,由于其领导成员中的大部分都成长在新世纪,因而 Chinese-Mit 的健康成长也必将影响我国线粒体研究的未来!

笔者在应邀向读者介绍该书的序言中,一方面,以自己的视角,简述了一个多世纪以来国际线粒体生物医学研究的巨大成就及其进一步发展的科学内涵和社会前景;并特别向读者叙述了曾经是 20 世纪中期开始席卷全球的“氧化磷酸化大战”这段动人

心弦、发人深省的线粒体研究史！另一方面，也记述了在 20 世纪的半个世纪内有关我国线粒体研究的基本历程。由于笔者自 20 世纪 60 年代后大都亲身参与了而且还一直经历着线粒体研究的具体实践和国内外有关活动，除了想和读者分享这段辛勤耕耘后的个人思想收获和学习心得外，更希望表达对新时期我国线粒体研究的未来发展的更高期待。此刻，作为中国线粒体研究协会 Chinese-Mit 领导成员之一的刘健康教授及其合作者，适时地向笔者推荐了他们编著的《线粒体医学与健康》一书，使我倍感欣慰，它的出版好像是送给新生 Chinese-Mit 的一份献礼。显然，为了加强线粒体生物医学研究在我国的发展和壮大，我们需要更多的中国读者，特别是生命科学及医学方面的本科大学生和研究生，以及有志于研究与人类疾病和健康相关领域的科技工作者对线粒体生物医学的关注。因此，一本能够帮助读者认识了解线粒体的基本知识及其与人类健康关系的参考书就显得十分迫切和必要。如该书前言所述，该书作者从线粒体医学和健康的观点出发，在简述人体线粒体基本生物学当前主要研究进展的基础上（第一章、第二章），着重介绍线粒体与衰老问题及其与衰老相关疾病的关系（第三章、第四章），讨论了这些疾病预防和治疗的线粒体的途径和机理（第五章），最后（第六章）主要介绍了有关从动物细胞组织中分离制备线粒体和检测其呼吸及能量代谢的若干基本实验方法，这对初学者了解有关线粒体呼吸代谢的基本功能是有益的。由于经典的生物化学、细胞生物学和基础医学等教科书中的有关内容早已远远不能反映当前线粒体进展的全貌，不能满足广大读者的需要；同时，由于该书主要涉及人的衰老及其相关疾病，包括大家常见熟知的心脑血管疾病、糖尿病和阿尔茨海默病等神经退行性疾病等；加之，由于该书对营养剂干预线粒体代谢功能及其在疾病的预防和治疗中的可能意义也有所述及，因而也有利于在营养卫生战线和对线粒体疾病相关知识的传播和普及。这就为该书将拥有较为广泛的读者群提供了可能。

希望有更多的读者喜爱《线粒体医学与健康》这本书，也期待出现更多从事线粒体医学与健康科学研究的学者！

刘树森

2011 年 9 月 16 日于北京

前 言

线粒体是细胞内的关键细胞器，除了为细胞提供能量外，还是细胞内自由基生成及调控细胞凋亡的最重要细胞器。大量实验证据提示，线粒体的结构与功能改变、动态变化等与神经退行性病变，如阿尔茨海默病、帕金森病及代谢型疾病（如肥胖、2型糖尿病）等关系非常密切。而该类疾病的预防和治疗是我国社会步入老龄化阶段所面临的重大卫生保健问题。因此，线粒体相关研究成为生命科学研究的前沿热点问题。本书围绕线粒体生物学与医学的基础问题，揭示线粒体在生成、代谢、动态变化、退变、降解等方面的基本科学问题，同时，针对衰老及相关疾病和代谢性疾病中的线粒体退变，研究营养素靶向于线粒体及修复线粒体损伤的机制。这些研究的开展和深入不仅有助于揭示线粒体生物学与医学中的基本规律，而且对开发安全、有效、低价的能广泛运用到人民群众的线粒体营养素类保健产品，对线粒体相关疾病的危险人群进行预防和早期治疗提供重要的科学依据。

虽然近年来线粒体领域的研究文献飞速增长，但从线粒体医学与健康角度来阐述研究现状的书籍还十分缺乏。我们在本书编写过程中，注重保持本书的以下特色：①在反映该领域最新进展的同时，以作者及其研究团队在线粒体研究领域的百余篇国际期刊研究论文为基础，完整阐述相关重要发现和基础理论贡献；②线粒体研究领域相对较为广泛，本书侧重作者所从事的研究领域，介绍线粒体与衰老和相关疾病的关系，以及该类疾病防治的线粒体机制；③参与本书编写的作者均为多年从事线粒体研究的研究者，熟悉本领域的研究现状，对所撰写的内容有较深入地研究。

本书主要面向生命科学和医学方向的本科生、研究生及相关领域的研究工作者。在编著过程中，除了各位编委的工作外，研究团队中彭韵桦、刘静、王辉、侯晨、李华等博士生和硕士生为本书的校对工作付出了大量的努力，以力求使本书能够较为准确、深入地向读者反映本领域的研究现状和前沿方向，但因时间和水平等方面的局限，书中难免存在不妥和遗漏。欢迎读者和同行批评指正。我们的初衷是让本书起到一个抛砖引玉的作用，衷心希望线粒体研究领域的学者编写出更多更好的教材和书籍，推动我国线粒体生物学与医学的发展。

刘健康 王学敏

2012年4月6日

目 录

序言

前言

第一章 正常人线粒体	1
第一节 线粒体结构	1
第二节 线粒体氧化磷酸化	5
第三节 线粒体内其他代谢途径	18
第四节 线粒体遗传	25
第五节 线粒体增殖和蛋白质转运	34
第六节 线粒体动态变化	39
参考文献	46
第二章 线粒体与运动	50
第一节 运动过程中的线粒体调节机制	50
第二节 运动性疲劳与恢复	56
参考文献	62
第三章 线粒体与衰老	66
第一节 自由基衰老理论	66
第二节 线粒体生成与抗氧化机制	72
第三节 线粒体调控细胞凋亡	82
参考文献	96
第四章 线粒体功能障碍与相关疾病	103
第一节 阿尔茨海默病	103
第二节 帕金森病	108
第三节 视黄斑退行性疾病	115
第四节 2型糖尿病	120
第五节 心血管疾病	125
第六节 肿瘤	134
参考文献	151
第五章 线粒体相关疾病的预防与治疗	164
第一节 线粒体：细胞内药物作用靶点	164

第二节	线粒体营养素	172
第三节	线粒体营养素与阿尔茨海默病	180
第四节	线粒体营养素与帕金森病	186
第五节	视黄斑退行性疾病的防治	194
第六节	线粒体营养素与 2 型糖尿病	197
第七节	基于线粒体靶点的心血管疾病的预防与治疗	203
第八节	基于线粒体异常的肿瘤治疗	206
第九节	线粒体相关疾病的基因治疗	213
	参考文献	216
第六章	线粒体研究的基本实验方法	234
第一节	差速离心法分离线粒体	234
第二节	线粒体内膜体的制备	244
第三节	线粒体呼吸功能的测定	245
第四节	线粒体氧化磷酸化复合体功能的测定	249
第五节	分光光度法测定线粒体内重要脱氢酶的功能	259
第六节	线粒体通透性转位孔检测	264
第七节	线粒体膜电位测定	266
第八节	线粒体内钙离子浓度的测量	269
	参考文献	274
	英文缩略词表	277
	索引	279

第一章 正常人线粒体

线粒体 (mitochondria) 是一种具有半自主性的细胞器 (semiautonomous organelles), 它有自身独特的遗传系统。进行有氧呼吸的酵母、原生动物和高等动植物细胞都有线粒体, 但很多哺乳动物的成熟红细胞却例外, 它们的线粒体在红细胞发育成熟的过程中逐步退化消失。生物体内的生物合成、呼吸、分泌及机械运动等全部细胞活动所需要的化学能都是由线粒体提供的。通过十分复杂而又相互关联的一系列综合反应和电子传递, 线粒体利用糖和脂肪酸氧化过程中所释放的自由能, 将二磷酸腺苷 (ADP) 和无机磷酸转变为三磷酸腺苷 (ATP)。线粒体至少具有 70 种以上的酶, 这些酶按精确的顺序合理分布于线粒体的不同部位。这是生物学中结构与功能完美结合的一个突出实例。

人们开始描述线粒体大约可以追溯至 1850 年, 1890 年 R. Altman 首次将线粒体命名为 bioblast, 以为它可能是共生于细胞内独立生活的细菌。期间曾有数十个不同的线粒体名称, 如 blepharoblasts、chondriokonts、chondriomites、chondrioplasts、chondriosomes、chondriospheres、fila、fuchsinophilic granules、Korner、Fadenkorper、mitogel、parabasal bodies、plasmosomes、plastochondria、plastosomes、vermicules、sarcosomes、interstitial bodies、bioblasts 等。1898 年 Benda 首次将这种颗粒命名为 mitochondrion。Mitochondrion 是由希腊字根 mitos (线, thread) 与 chondrion (颗粒, granule) 合并而成, 但当时并未广泛地被学者们接受^[1]。

1900 年 L. Michaelis 用 Janus Green B 对线粒体进行染色, 发现线粒体具有氧化作用; 1948 年 Green 证实线粒体含有所有三羧酸循环的酶; 1949 年 Kennedy 和 Lehninger 发现脂肪酸氧化为 CO₂ 的过程是在线粒体内完成的; 1976 年 Hatefi 等纯化和鉴定了氧化磷酸化 5 个复合体, Mitchell (1961~1980 年) 提出了氧化磷酸化的化学偶联学说; 1963 年 Nass 等发现了线粒体 DNA; 20 世纪 90 年代以来线粒体的功能不断得到拓展, 发现线粒体参与细胞内许多信号转导整合, 并初步揭示了线粒体与细胞凋亡的关系^[1]。

随着对线粒体研究的不断深入, 线粒体已从生物能力学逐步向线粒体生物医学过渡, 一些关注问题, 如生物能力学与代谢, 活性氧与细胞信号, 线粒体移动与动态变化, 线粒体病与病理生理, 线粒体与健康、衰老、疾病和细胞死亡以及线粒体 DNA 与进化等已成为今后研究热点, 这些问题的研究和突破必将对生物医学产生重要影响。

第一节 线粒体结构

一、形态与分布

线粒体一般呈粒状或杆状, 但随生物种类和生理状态而异, 可呈环形、哑铃形、

线状、分叉状或其他形状（图 1-1）。一般直径 $0.5\sim 1\mu\text{m}$ 、长 $1.5\sim 3.0\mu\text{m}$ ，在胰脏外分泌细胞中可长达 $10\sim 20\mu\text{m}$ ，称巨线粒体。

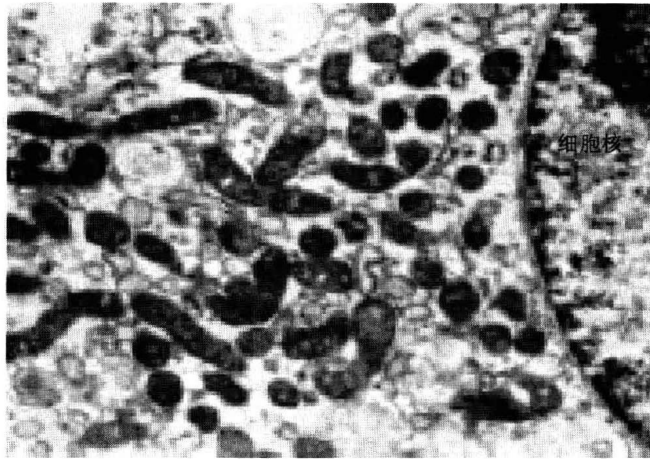


图 1-1 3T3-L1 前脂肪细胞中呈粒状或杆状的线粒体（透射电镜， $\times 10\ 000$ ）^[2]

每一个细胞中的线粒体确切数量是难于计算的，其数量常因细胞类型的不同而异。一般未分化的细胞、淋巴细胞和表皮细胞中线粒体数量比较少，成纤维细胞、分泌细胞含有中等数量的线粒体，而肝细胞、胃壁细胞、肾近端小管细胞和肾上腺皮质细胞中的线粒体数量往往很多。每一个正常肝细胞中约含 $1000\sim 2000$ 个线粒体，约占细胞总体积的 $1/5$ 。处于再生过程的肝细胞，其线粒体的数量常会减少。肝癌细胞中的线粒体数量也明显地减少，这可能与肿瘤细胞氧化作用的降低、酵解作用的增加有一定关系。与此相反，有时在一些肿瘤细胞中（如人支气管黏液腺肿瘤细胞）的线粒体却非常密集，几乎充满了整个细胞质，在这些线粒体内通常缺少基质颗粒，有人认为这些线粒体在生物化学上可能有缺陷，因此出现线粒体代偿性增生。许多哺乳动物成熟的红细胞中无线粒体。

此外，线粒体的数量和细胞的机能状态有关。例如，分泌活动增强时，唾液腺细胞中线粒体的数量增多。豚鼠怀孕期间子宫肌层细胞中的线粒体数量增多、体积增大和脊密度加大。重复给以甲状腺素处理的实验动物，其肌肉线粒体数量会明显增加。临床观察表明，甲状腺功能亢进患者肌肉中的线粒体数量比正常人肌肉中的增多。

线粒体分布可因细胞生理状态不同而改变。大量的线粒体通常结合在微管上，分布在细胞功能旺盛的区域（图 1-2）。例如，线粒体在肝细胞中呈均匀分布；在肾细胞中靠近微血管，呈平行或栅状排列；肠表皮细胞中呈两极性分布，集中在顶端和基部；在精子中分布在鞭毛中区。活细胞中的线粒体为一种运动活跃、柔软可塑的结构。同时，线粒体自身不断旋转、扭曲和延伸，在形态上连续发生各种各样的变化。线粒体的运动方式有以下 4 种：①交替伸展和收缩；②形成叉枝；③波浪蠕动；④局部收缩和扩张。线粒体在细胞质中运动迁移，微管是其导轨，由马达蛋白提供动力。线粒体在细胞质内的方位或多或少是定向的。在圆柱状细胞中，线粒体的长轴和细胞的长轴通常是平行的，它们的指向是一致的。白细胞中的线粒体围绕中心粒辐射排列。在极

性明显的上皮分泌细胞中的线粒体，其长轴总是朝向分泌面，或与分泌物运输的方向相同。一般认为线粒体的方位与细胞物质扩散运动的方向和细胞质基质的组织结构有一定关系。

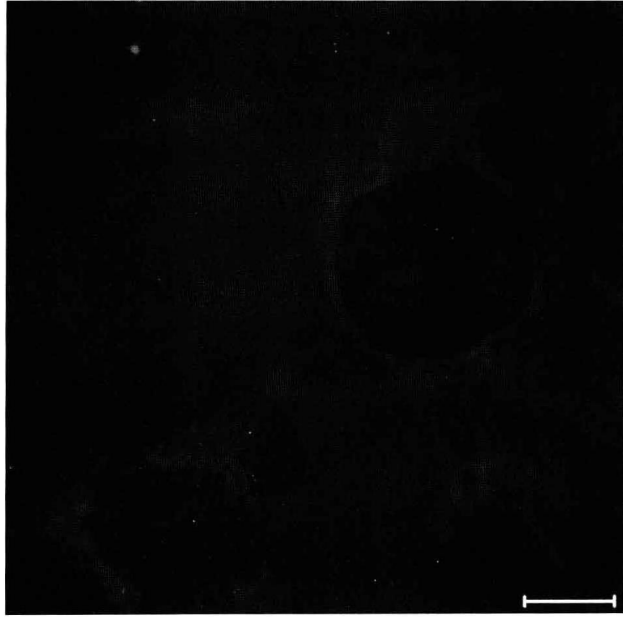


图 1-2 HEK293 细胞中线粒体分布于核周 (另见彩版)
红色. 线粒体; 蓝色. 细胞核. 单位刻度. $10\ \mu\text{m}$

二、超微结构

线粒体由内、外两层膜封闭，包括外膜、内膜、膜间隙和基质 4 个功能区隔 (图 1-3)。在肝细胞线粒体中各功能区隔蛋白质的含量依次为：基质 67%、内膜 21%、外膜 8%、膜间隙 4%。

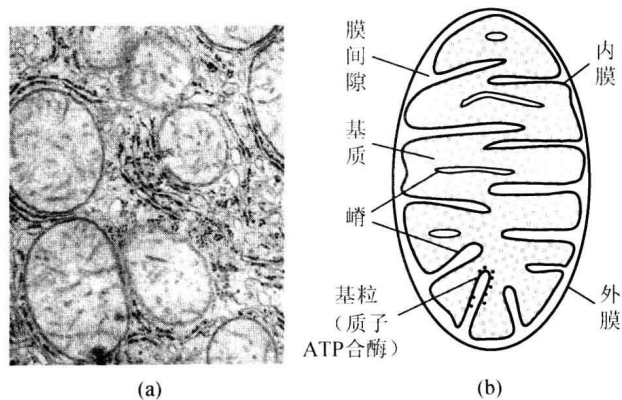


图 1-3 (a) 大鼠肝线粒体透射电镜照片 ($\times 15\ 000$); (b) 线粒体结构模型

(一) 外 膜

线粒体外膜 (out membrane) 含 40% 的脂类和 60% 的蛋白质, 厚约 7nm, 含有多套运输的孔蛋白 (porin), 构成脂类双层膜上水溶性物质可以穿过的通道。外膜好似一个网状体, 分子质量为 10 000Da 以下的分子 (包括一些小蛋白质分子) 均可以从网孔自由穿过而进入胞质。外膜的标志酶为单胺氧化酶。

(二) 内 膜

线粒体内膜 (inner membrane) 厚 7~8nm, 含 100 种以上的多肽, 蛋白质和脂类的比例高于 3 : 1。内膜心磷脂 (cardiolipin) 的含量非常高, 占磷脂成分的 20%, 这是内膜高度特化的特性之一, 心磷脂与离子的不可渗透性有关。内膜缺乏胆固醇, 类似于细菌。内膜对多数物质的通透度很低。仅允许不带电荷的小分子物质 ($\leq 1500\text{Da}$) 通过, 线粒体内各种代谢物和各种离子需借助于其内膜上各种不同的运输蛋白选择性地 进行线粒体内外的转移 (表 1-1)。

表 1-1 线粒体代谢物转运载体

转运蛋白	胞浆	转运功能	基质
α 酮戊二酸转运蛋白	苹果酸		α 酮戊二酸
酸性氨基酸转运蛋白	谷氨酸		天冬氨酸
磷酸盐转运蛋白	$\text{H}_2\text{PO}_4 - \text{H}^+$		$\text{H}_2\text{PO}_4 - \text{H}^+$
腺苷酸转运蛋白	ADP		ATP
丙酮酸转运蛋白	丙酮酸		OH^-
三羧酸转运蛋白	苹果酸		柠檬酸
碱性氨基酸转运蛋白	鸟氨酸		瓜氨酸
肉碱转运蛋白	脂酰肉碱		肉碱

线粒体氧化磷酸化的电子传递链位于内膜, 因此从能量转换角度来说, 内膜起主要作用。内膜的标志酶为细胞色素 c 氧化酶。

内膜向线粒体基质褶入形成嵴 (cristae), 嵴伸入基质的长度变异很大, 肝细胞线粒体的嵴多数仅延伸到基质中心; 肌肉和肾小管细胞线粒体的嵴则较长, 有时可突伸到对侧, 与对侧内膜相连。由于线粒体切片角度不同, 有时未能显示嵴与内膜的连续关系。线粒体内膜由于卷折形成许多嵴, 所以内膜的面积大增 (达 5~10 倍), 占整个

细胞（包括各种细胞器）膜结构总面积的 1/3。

1964 年 Fernandez-Moran^[3]利用负染技术在嵴内膜上发现重复出现一些呈纽扣状的小颗粒，称为基粒（elementary particle），其通过小柄与内膜相连，这种颗粒由三部分组成，即头部（相当于 ATP 合酶的 F_1 ，其直径约为 9nm）、小柄（5nm × 3nm）和基部（相当于 ATP 合酶的 F_0 ， F_0 嵌入线粒体内膜）。线粒体共有 $10^4 \sim 10^5$ 个单元。

（三）膜 间 隙

线粒体膜间隙（intermembrane space）是内外膜之间的腔隙，延伸至嵴的轴心部，腔隙宽 6~8nm。由于外膜具有大量亲水孔道与细胞质相通，因此膜间隙的 pH 与细胞质的 pH 相似。膜间隙的标志酶为腺苷酸激酶。

（四）基 质

线粒体基质（matrix）为内膜和嵴包围的空间。除糖酵解在细胞质中进行外，其他生物氧化过程都在线粒体中进行。催化三羧酸循环、脂肪酸和丙酮酸氧化的酶类均位于基质中。基质的标志酶为苹果酸脱氢酶。

基质具有一套完整的转录和翻译体系，包括线粒体 DNA（mtDNA）、70S 型核糖体、tRNA、rRNA、DNA 聚合酶、氨基酸活化酶等。

基质中还含有纤维丝和电子密度很大的致密颗粒状物质，内含 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 等。

（缪明永）

第二节 线粒体氧化磷酸化

糖、脂肪、蛋白质等营养物质在活细胞内彻底氧化生成 CO_2 和水、释放能量的过程称生物氧化（biological oxidation）。此过程需耗氧、排 CO_2 ，故又称为细胞呼吸（cellular respiration）。生物氧化主要在活细胞线粒体中进行，所释能量用于合成 ATP 和维持体温。线粒体外也进行氧化，但能量主要供非营养物质的生物转化使用，不生成 ATP。生成 ATP 的线粒体生物氧化分 4 个阶段（图 1-4）：①营养物质在线粒体外分解为其基本单位（葡萄糖、脂肪酸和氨基酸等），释放的能量约为总能量的 1% 以下，以热能散发；②基本单位分解为其相关代谢中间产物，进入线粒体，转变为乙酰辅酶 A（CoA），释放的能量约为总能量的 1/3，部分合成 ATP；③乙酰 CoA 经三羧酸循环（TAC）脱羧产生 CO_2 ，脱氢产生还原当量（ $NADH+H^+$ 、 $FADH_2$ ）；④还原当量进入氧化呼吸链，再经传递电子，泵出质子，最终与氧结合成水，释出大量能量用于合成 ATP 和维持体温。这个阶段就是线粒体的氧化磷酸化。