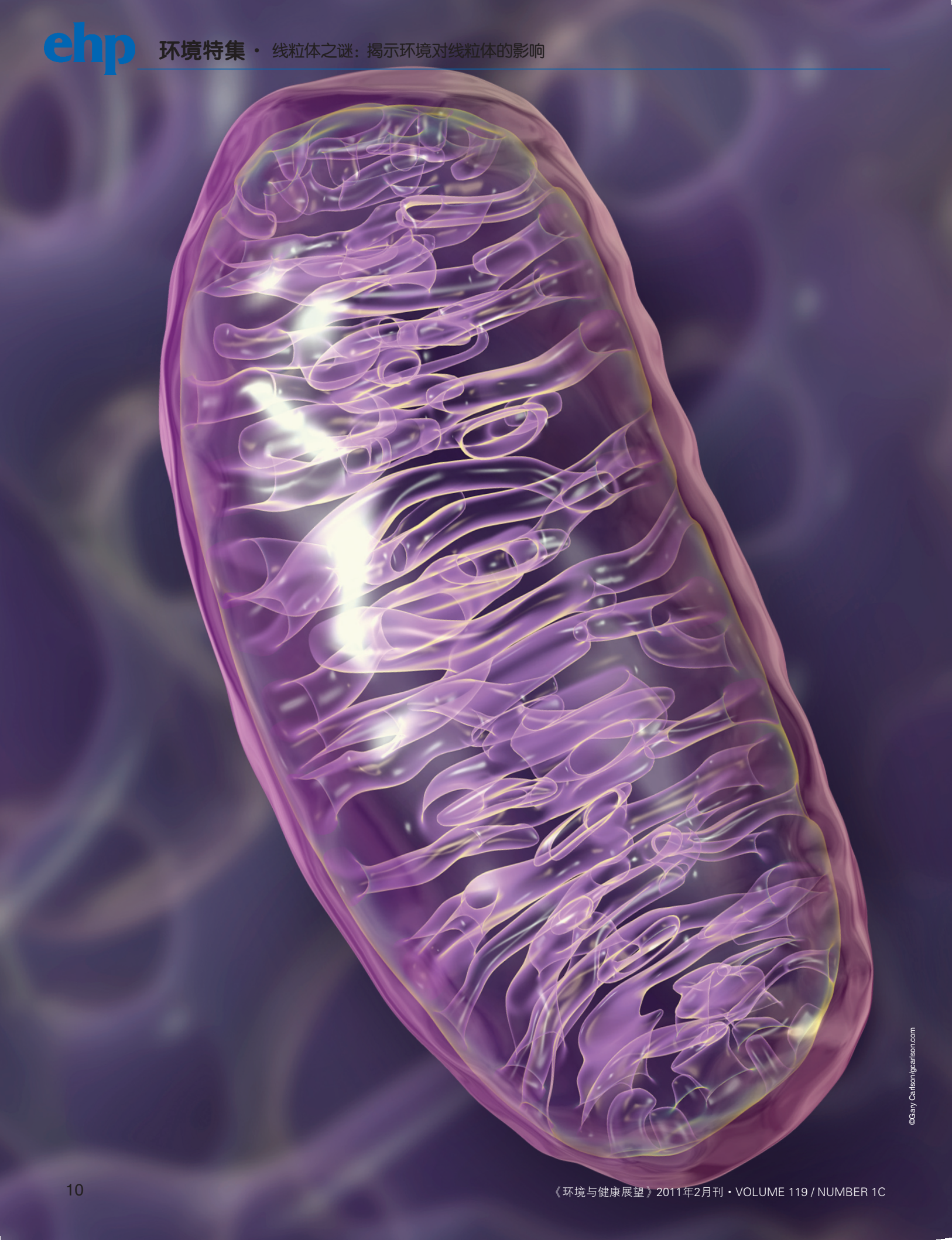


©Gary Carlson/gcarlson.com

线粒体之谜

揭示环境对线粒体的影响

如今的细胞中仍旧存在几千年来古细菌的残留物。这些拥有自己DNA的微小细胞器—线粒体，正越来越多地受到科学家们的关注；科学家们相信，线粒体在许多人类疾病中起着核心的作用。线粒体对来自于环境的威胁特别敏感，能将食物中的糖类转化成高能量生物大分子物质—三磷酸腺苷（ATP），并以此作为细胞能量的来源。当线粒体衰退时，细胞也就失去了能量，正如电池电量不足时手电筒的光线变暗一样。现在，科学家们把环境与线粒体的相互作用与一系列的代谢和与年龄相关的疾病联系在一起，这些疾病包括癌症、自闭症、2型糖尿病、阿尔茨海默病、帕金森症和心血管疾病。

对线粒体的认识在不断增加

在毒理学协会（Society of Toxicology, SOT）2010年会上，线粒体疾病被认定为一个有潜力的研究主题。SOT科学计划委员会主席Michael Holsapple认为，越来越多的毒理学家意识到线粒体基因组对氧化损害和应激普遍易感，从而推动了这项决定的产生。位于华盛顿的国际生命科学研究所（International Life Sciences Institute）和健康与环境科学研究所(Health and Environmental Sciences Institute）的执行董事Holsapple解释说："与带有长的非编码区的核基因组相比，线粒体基因组DNA编码区所占的百分比更高。"他还说，"我们正在研究它们在神经退行性疾病和代谢症候群疾病（肥胖流行相关疾病）中发挥的重要作用，我们认为线粒体基因组学是前沿学科。"

由于对线粒体在健康中作用的认识的不断增长，使得这一研究领域的科学家数量激增。美国明尼苏达大学医学院（University of Minnesota Medical School）教授、毒理学家Kendall Wallace说："几年前，我们医学院进行这一研究的科学家仅有少数几个人，但现在，我们的科学家不仅数量上有所增加，而且他们的研究非常活跃，产出了很多研究数据。"但是，线粒体在疾病和健康中作用的理解并不是一件容易的事情。

每个细胞含有成百上千的线粒体。细胞仅在线粒体含量（或拷贝数量）降到临界值时才衰退。加州大学欧文分校（University of California, Irvine,）的教授Douglas Wallace说，线粒体研究旨在寻找生物体的两个基本组成成分间的一致性，这两个基本的组成成分是基因、蛋白、组织和器官等结构组成成分和与能量代谢以及维持生命系统有关的生物能量成分。线粒体代表了结构与能量间的相互作用，但科学家们就怎样评估线粒体状况这一问题一直存在争论，特别是体内线粒体状况的评估。

这些技术方面的挑战使得基础研究复杂化，并阻碍了线粒体疾病的诊断和治疗。2009年6月25日，在由美国国立环境卫生科学研究院（NIEHS）主办的一次会议上，与会者表达了对线粒体早期损害的检测方法和生物学标志物的迫切需要[1]。与会者认为，这些工具的运用，可能会促进我们在疾病的亚临床阶段就可以对其进行干预。克利夫兰医院神经学研究所（Cleveland Clinic's Neurological Institute）和塔西格癌症中心（Taussig Cancer Center）的教授、神经学家Bruce Cohen说，只有少数几家医院拥有线粒体疾病诊断所需的专业技术。他还说，线粒体的检测非常昂贵，检测方法的灵敏度（诊断的正确率）和特异度（诊断的准确率）也不能满足大多数临床医

1962年，Rolf Luft成为第一个认识到线粒体功能障碍可导致疾病发生的临床医生。大约50年以后，随着人们对环境因素可能在线粒体疾病中发挥重要作用的意识的提高，线粒体毒理学领域得到了快速地发展。

生的需要。

Douglas Wallace补充说，因为临床医生仍然缺乏活体能量流动的测量工具，许多线粒体疾病没办法确诊。他说："线粒体领域的研究小组正迫切地想要研究出能量短缺的测量工具，但是对于临床接触病人的医生来说，他们不可能研究出这些工具。"他还说："因此，从医学实践的角度来说，如果没有进行检测，线粒体疾病似乎就不存在。但是，不知道不意味着不存在，因为这些都是实际存在的病征，会引起真正的健康问题。"尽管如此，该领域的研究还在不断进步，线粒体研究进展有助于我们理解环境对线粒体的影响以及我们应该如何应对这种影响，Wallace说。

加深对线粒体毒理学的认识

线粒体可以被认为是能量代谢途径的处理中心，以阳光开始，以ATP结束。地球上所有的能量都来自于太阳，存在光合作用的生命体吸收太阳光后将二氧化碳和水转化为葡萄糖，这一过程中会产生能量。葡萄糖（六碳糖）是地球上最基本的能量形式。细胞中的葡萄糖在细胞质中被进一步分解为丙酮酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NADH）等小分子物质。

在ATP合成的过程中，丙酮酸和NADH被吸收进入线粒体并在其中发生了一系列复杂的被称为氧化磷酸化的电化学反应。线粒体内的这些需氧反应在所谓的电子传递链（ETC）过程中发生。在氧化磷酸化的过程中，NADH将电子转移给氧分子，释放出的能量被前体分子二磷酸腺苷（ADP）吸收，从而生成ATP。ATP释放入细胞后，其内在存在不稳定性，在酶解过程中为大多数生化反应提供能量。而在这些过程中重新生成的ADP则重返线粒体中。据NIEHS的项目负责人William Copeland说，人们每天通常以ATP的形式增加或降低自己的体重。

线粒体有自己的基因组，带有古细菌的痕迹。1981年，科学家们经测序发现，相比于人细胞核基因组的30亿个碱基对，人类线粒体基因组有超过16000个DNA碱基对，编码24种RNA和13种蛋白质[2]。核基因组也编码大约1500种线粒体蛋白质。

除了生成ATP外，线粒体还有其他重要的功能。比如，它们生成参与细胞信号转导和通讯（尤其是细胞核与线粒体基因间）的活性氧（ROS）或自由基。过多的ROS可能是有毒的，细胞内ROS水平的升高能够触发一种程序性细胞死亡，叫细胞凋亡[3]。事实上，科学家们已经将石棉引起的ROS升高与肺泡上皮细胞的凋亡联系起来，用于解释石棉引起肺癌的机制。

线粒体的另一项重要功能是，调节细胞内钙的储存，钙对有机体是有益的，但是有时候细胞内钙贮存过多并不是一件好事。当线粒体吸收过多的钙时，会引发细胞凋亡，并且有证据表明，神经细胞内这些活动的发生可能会导致阿尔茨海默病[4]。

Cohen说，线粒体疾病通常被认为是一种遗传性疾病，患病率可以达到1：2000～5000；在普通人群中，大约在每200个人中就有1人带有潜在的致病性线粒体DNA突变[5]。许多线粒体疾病具有相同的非特异性症状，例如疲劳、肌肉疼痛等。其他的症状包括更为明确的功能减退特征。例如，由线粒体DNA遗传变异引起的MELAS（线粒体脑肌病、乳酸

大约20亿年前，一种濒临改变的简单生命体涌入原始海洋。这种比细胞膜包裹的DNA稍大的"原始真核生物"依靠一种叫做糖酵解的代谢途径供能。在火山气体是大气主要成分早期，原始真核生物是那时的生物遗迹。在那个时候，能进行光合作用的藻类出现，它们使大气中充满氧气。氧气的出现具有革命性意义。细菌开始运用有氧呼吸这种新的、更高效的代谢途径，从而使得它们具有竞争优势。但细菌并不能取代原始真核生物，后者简单地吞食细菌，从而达到互利共生的目的，即：细菌为它们的宿主提供能量，作为交换，宿主提供营养物质并且保护细菌。在接下来的12亿年内，它们共同进化成植物体和动物体最基本的单位——真核细胞。

© Eva McDermott

线粒体疾病通常被认为是一系列的原发性遗传疾病，患病率可达到1：2000～5000。在普通人群中，大约每200个人中就有1人带有潜在的致病性线粒体DNA突变。

性酸中毒和中风样发作症状的简写）会引起癫痫、偏头痛和脑损伤。这一疾病出现在人体能量消耗超过了机体的能量产生，几乎是致命的。

除了遗传因素外，科学家们如今对引起线粒体疾病的环境因素越来越重视。在某些情况下，仅当化学物的暴露与遗传危险因素相互作用时，疾病才随之而来。在一种典型的基因与环境交互作用中，线粒体DNA第1 555位等位基因有遗传变异的人（每1 200人中有一个）暴露于诸如庆大霉素等氨基糖苷类抗生素时，罹患耳聋的可能性很高，Cohen说。其他的遗传因素对该健康效应的严重程度存在修饰作用。Cohen说，对该突变进行一个简单的基因检测是可行的，并应合理地将这项检测加入到新生儿代谢紊乱的筛检中，以尽一切可能使那些带有该基因位点变异的人避免接触氨基糖苷类抗生素。同样，大量的线粒体DNA变异使人们易患一种通常发生于青壮年并导致严重视力丧失的Leber遗传性视神经病变。Cohen补充说，饮酒和吸烟的人群更易频繁地发生视力丧失且程度更为严重；当这些人改掉这些习惯后，部分人的视觉功能会有所恢复。这种情况也可以通过基因检测来做出诊断。

线粒体研究领域的崛起

据埃默里大学医学院（Emory University School of Medicine）教授Dean Jones说，现代线粒体研究的历史可以追溯到1940年。那时，科学家们发现氰化物和一氧化碳与红细胞中的血红蛋白结合，使氧不能进入循环系统，阻碍了线粒体中能量的产生。随着时间的推移，线粒体的其他功能逐渐被揭示。20世纪60年代，人们就对氧化磷酸化过程进行了详尽地描述，70年代，对钙调控过程有了一定的了解。到20世纪90年代，研究者们突破性地发现了线粒体与细胞凋亡有关。直到那时，人们才认识到线粒体功能障碍引起的细胞死亡主要源于ATP产生的障碍。

当科学家们发现线粒体释放的几种蛋白（包括细胞色素C和凋亡诱导因子）能够主动地诱导细胞死亡时[6]，线粒体研究就成为了研究的热点领域。Kendall Wallace说："该发现引发了一批全新的研究者关注该领域，我们一下子就拥有了致力于线粒体研究的细胞周期、信号转导和癌症方面的研究者；这一发现增加了人们对这一领域的研究兴趣。"

齐多夫定（AZT）用于治疗艾滋病患者或HIV病毒携带者，但科学家们发现，AZT会对受试病人产生器官毒性，这一发现开启了线粒体研究的另一重要发展时代。在20世纪80年代后期，AZT商业化后，将艾滋病患者或HIV病毒携带者从濒临死亡的状态拯救到了可以控制的慢性阶段。但是，该药物应用的短短几年之内，多达30%的用AZT及其类似药物治疗的患者出现了诸如心肌无力和视力下降等并发症。研究者们很快地就将这些效应与线粒体毒性联系起来[7]。AZT的药物作用靶点是DNA聚合酶，用于抑制HIV病毒复制。但是，线粒体DNA聚合酶γ (pol γ)也是该药物的作用靶点，因而会导致线粒体和细胞功能异常。由于线粒体机能降低，细胞恢复到使用更原始、低效能的糖酵解途径来产生ATP。代谢方面的改变可反映为乳酸的集聚，乳酸是糖酵解的副产物，能够用来作为线粒体功能障碍的生物学标志物[7]。事实上，最近证据显示，血清中的乳酸集聚与自闭症有关，提示线粒体功能障碍可能是该病发生的原因[8]。

据辉瑞公司全球研发部的副研究员Yvonne Will说，AZT与线粒体副作用之间的关联让人们意识到药物可能具有线粒体毒作用。她说，不久的将来，我们就会发现，降血脂药、抗糖尿病药、抗抑郁药、β受体阻断剂和非甾体类抗炎药等其他药物家族也都具有诱发线粒体毒副作用的潜能。这会促进高通量筛选线粒体损害技术的发展，而通常这种高通量筛选技术常用于药物研发过程中。

环境毒理学开始关注线粒体研究

与药物研究相比，环境毒理学现在才开始加速研究化学物质对线粒体功能的影响。Copeland说，就像 煤矿中的金丝雀对瓦斯气体特别敏感一样，线粒体对早期效应敏感，而这些早期效应可用于预测随后的细胞和器官毒性。研究表明，线粒体DNA对ROS的损害效应特别敏感[9]。他补充说到，与核基因组相比，这些效应在线粒体DNA中更广泛、更持久，这表明，相对少量的额外应激（比如酒精、香烟烟雾和其他有毒物质）就

能使人体有罹患代谢性疾病的倾向。

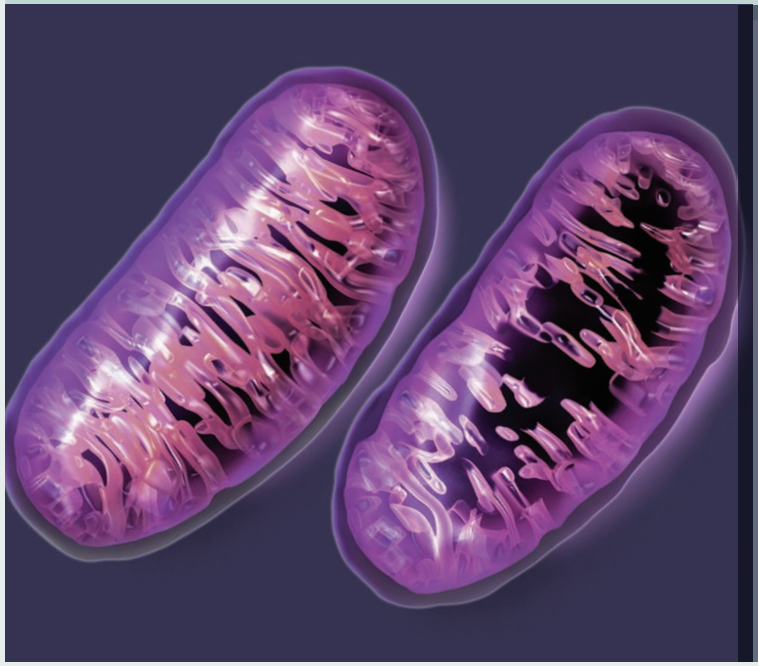
杜克大学（Duke University）助理教授Joel Meyer补充说，与细胞核DNA相比，线粒体DNA通常具有相对较弱的自我修复能力。当线粒体DNA碱基受多环芳烃和紫外线等致突变物损害时，产生了大的DNA螺旋加合物，但线粒体自身却不能清除这些大分子物质。目前科学家们正在研究这些加合物的毒理学效应。Meyer说："我们的假设是，加合物能引起线粒体基因转录的改变、线粒体拷贝数的变化、线粒体突变和ETC功能的减弱等。"

Copeland补充说，使线粒体基因组易感性增高的另一因素是，线粒体DNA

线粒体疾病

进行性脑灰质萎缩（Alpers病）
巴特综合征
β–氧化缺陷征
肉碱缺乏征
肉碱–酰基肉碱缺乏征
肉碱棕榈转移酶–Ⅰ缺乏征
肉碱棕榈转移酶–Ⅱ缺乏征
慢性进行性眼外肌麻痹综合症
辅酶Q_{10}缺乏征
复合体–Ⅰ缺乏征
复合体–Ⅱ缺乏征
复合体–Ⅲ缺乏征
复合体–Ⅳ缺乏征
复合体–Ⅴ缺乏征
细胞色素C氧化酶缺乏征
肌酸缺乏综合征
Kearns–Sayre综合征
乳酸中毒症
Leber遗传性视神经病变
亚急性坏死性线粒体脑肌病
致死性小儿心肌病
长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏征
Luft病
中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏征
线粒体DNA缺失综合征
线粒体脑病
线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征
线粒体肌病
线粒体隐性共济失调综合征
多酰基辅酶A缺乏征／2型戊二酸尿征
肌阵挛性癫痫发作伴破碎红纤维
肌神经胃肠病伴脑病
神经病、共济失调及色素性视网膜炎
Pearson综合征
丙酮酸羟化酶缺乏征
丙酮酸脱氢酶缺乏征
短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏征
短链–3–羟酰辅酶A脱氢酶缺乏征
极长链酰基辅酶A 脱氢酶缺乏征

来源：美国线粒体疾病基金会（United Mitochondrial Disease Foundation）



线粒体内膜的特有折叠被称为线粒体脊。氧气和糖类通过一系列反应转化为能量，环状脊为该重要过程提供最大的表面积，通过电子传递链最终输出能量。正常的线粒体，线粒体脊填充在其内部，但受损或功能障碍的线粒体则会丢失线粒体脊。

如果能量产生过程中的任何一步发生错误，器官或系统的功能就会衰退。许多罕见病已经被证明是由线粒体功能障碍（见上表）导致的。其他的一些疾病，包括阿尔茨海默病、自闭症、癌症、心血管病、帕金森病和2型糖尿病，也被怀疑与线粒体有关。

© Gary Carlson/gcarlson.com

的复制和修复仅仅都依靠同一种酶——聚合酶γ。与此相比，核基因组中的这类酶有15种之多。据Copeland的研究报道，超过85%的自发性线粒体DNA突变都可以追溯为编码聚合酶γ的*POLG*基因的错误[10]。这些突变随时间推移逐渐积累，因此，随着年龄的增长，个体变得越来越难以从环境暴露所引起的损害中恢复。

Copeland说，这种能力的减弱很可能在年龄相关疾病中发挥着重要的作用。他解释说："众所周知，线粒体DNA突变和缺失随年龄的增加而逐渐累积。小鼠模型证明，如果加速线粒体的退化，衰老将过早地发生。我们已经知道，老年人不可能再像年轻人那么轻松地去跑马拉松，他们对环境毒物更加易感，这可能就是由于更多的线粒体损害集聚所造成的。"

Copeland的研究有助于识别疾病中近200种*POLG*基因的突变。其中，超过80种与神经系统和肝脏疾病有关，被称为Alper病，这种病通常侵袭幼童，患病后很少能存活十年以上。Copeland说，晚发性Alper病能够被环境因素（特别是病毒）触发。"但是，避免接触病毒却很难做到。"他补充说。

其他的环境化学物质被认为是直接与ETC发生作用，ETC具有5个不同的复合体或跨膜蛋白结构，在能量产生过程中，每一复合体都发挥其各自的功能。匹兹堡大学（University of Pittsburgh）的科学家Tim Greenamyre和Michael J. Fox基金会的科学家Todd Sherer对帕金森症的研究表明，包括鱼藤酮和哒螨灵在内的多种农药能改变复合体Ⅰ，引发的氧化应激作用损伤了细胞[11]。事实上，鱼藤酮暴露广泛用于帕金森征的动物实验模型中，正如Meyer在尚未发表的研究中所显示的那样，给动物静脉和皮下注射鱼藤酮能产生与帕金森征相类似的症状。一些流行病学研究提示，帕金森征与农药接触有关[12]，但是科学家们还没有找到某种特定农药与帕金森征发病的因果关联。

事实上，从环境的角度看，这些仍然只是线粒体毒性研究的早期阶段，Meyer说。在他看来，尽管线粒体毒物已经被确认，该领域仍然缺乏环境化学物暴露与由线粒体损害导致的慢性毒性和疾病间的确定关联，比如AZT与其在艾滋病患者或HIV病毒携带者中产生的副作用间的关系。他说："该发现是制药业的一个标志性事件，但是，在环境健康领域中还没有出现过类似的事件。"

Kendall Wallace列举了一些特例，如对ETC有抑制作用且阻止细胞ATP生成的鱼藤酮和氰化物，以及在木材处理中被作为抗真菌剂使用的五氯酚，后者会造成木材重量减轻。他说："将线粒体毒性的定义扩大至除ETC外的其他线粒体靶点，会将许多其他环境物质带入线粒体研究领域。例如氟乙酸及氟乙酰胺，能抑制三羧酸循环和阻碍脂肪转运或/和氧化的烷基酸。这两种代谢途径都存在于线粒体基质中，其毒性都可表现为代谢性疾病或生物能量性疾病。

Meyer说，我们需要做的是，寻找在整个生物体中评估线粒体功能的更好方法。可通过聚合酶链反应测量DNA损伤或用氧传感器测量有氧呼吸来检测化学物质对离体线粒体的作用。Meyer说："比较起来，体内测量更具有挑战性，因为线粒体的生物学功能随组织类型和发育阶段的不同而有所不同。[13]"

能量意识

据Jones说，人们对线粒体在疾病中所发挥作用这一认识的增加有其直观的意义。他说："我们机体内的一切生理活动都依靠于能量代谢。因此，如果代谢或细胞死亡信号转导途径受到影响，将对整个疾病谱产生影响。要维持生命的最基本功能，我们的活动水平、行为、饮食和感染等都与它息息相关。对于我们来讲，识别可处理的环境危险因素是一项严峻的挑战。"

Cohen说，只有当我们对损伤线粒体的特定环境物质及其如何损伤线粒体有一个透彻地理解后，通过摄入合理的、有营养的食物来预防线粒体损伤可能是安全的做法之一。"暴饮暴食增加了自由基的形成，并可产生内毒素，"他说。"但我认为，那些居住地远离毒性废弃物倾倒点的人，暴饮暴食所产生的内毒素要远比居住在毒性废弃物倾倒点但正常饮食的人多得多。正如我祖母常说得那样，多吃蔬菜勤锻炼是有益于身体的生活方式。"

Charles W. Schmidt，理学硕士，来自于缅因州波特兰市获奖的科普作家，为《发现杂志》（*Discover Magazine*）、《科学》（*Science*）和《自然医学》（*Nature Medicine*）撰写稿件。

译自 *EHP* 118:A292–A297(2010)

详细信息请参考以下网站：

美国线粒体疾病基金会
http://www.umdf.org/

线粒体DNA突变数据库
http://www.mitomap.org/

DNA聚合酶γ基因突变数据库
http://tools.niehs.nih.gov/plog/

*本文参考文献请浏览英文原文。

原文链接

http://ehponline.org/article/info:doi/10.1289/ehp.118-a292