

细胞色素 c 在线粒体中的抗氧化功能^{*}

徐建兴

(中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室 北京 100101)

摘要 实验论证了细胞色素 c 在线粒体中具有很强的抗氧化能力,氧化态细胞色素 c 能清除 $O_2^{\cdot-}$,还原态细胞色素 c 能清除 H_2O_2 。

关键词 细胞色素 c,抗氧化功能,呼吸链电子漏,线粒体自由基代谢,线粒体功能紊乱

细胞色素 c 是一种以血红素为辅基的蛋白,分子量为 12 300。到目前为止细胞色素 c 已有三种功能被发现:第一种是细胞色素 c 在呼吸链中传递电子的功能,1952 年邹承鲁院士在英国剑桥期间证明了这一功能,他首次完成了将细胞色素 c 从呼吸链中抽提出来使呼吸链失去传递电子的活性,然后再将细胞色素 c 重组回去使电子传递活性重新恢复的实验研究^[1];第二种是细胞色素 c 在胞浆中启动细胞凋亡的功能,那是 1996 年王晓东教授及其同事在美国用无细胞体系研究细胞程序性死亡问题时发现的^[2];第三种功能是细胞色素 c 在线粒体中清除超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)和双氧水(H_2O_2)的抗氧化功能,这是生物物理研究所国家重点实验室徐建兴课题组今年刚刚论证的新功能^[3,4]。该课题组一直对呼吸链酶系进行系统的基础研究,1988 年徐建兴就提出了细胞色素 c 具有抗氧化功能的理论依据^[5],1995 年根据国际学术界对线粒体产生 $O_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2 的分子机制的研究,徐建兴提出了细胞色素 c 以还原 H_2O_2 的方式实现其抗氧化功能的呼吸链电子漏旁路假说。经过十多年的努力,该课题组终于完成了对假说的实验论证,发现细胞色素 c 是通过两条呼吸链电子漏旁路完成清除 $O_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2 的功能,氧化态的细胞色素 c 直接清除 $O_2^{\cdot-}$,还原态的细胞色素 c 清除 $O_2^{\cdot-}$ 歧化产生的 H_2O_2 。细胞色素 c 抗氧化功能的生理意义在于保持线粒体内正常的氧自由基水

平,因为氧自由基过多会伤害线粒体自身。

过去教科书中一直把线粒体描述为制造 ATP 的细胞器,是细胞的“Power house”,这显然是忽略了线粒体制造氧自由基的功能。产生这种错觉的原因主要是学术界在过去长达半个世纪的研究中仅仅注意了线粒体制造 ATP 的功能,而且围绕线粒体制造 ATP 分子机制的研究先后有两个诺贝尔奖产生(Mitchell 的化学渗透学说获得了 1978 年诺贝尔奖,Boyer 关于 ATP 酶构象变化的研究获得了 1996 年诺贝尔奖)。事实上,线粒体在正常生理条件下以 98% 的耗氧量用来制造 ATP,其余 2% 的耗氧量却是用来产生 H_2O_2 。我们通过动物实验发现在病理条件下产生 H_2O_2 的耗氧量会大大超过 2% 的水平。对线粒体产生 H_2O_2 的问题很早在 Keilin 实验室(发现呼吸链酶系的地方)就已经被研究过,但是没有得到什么结果。这一问题的研究直到 19 世纪 70 年代美国著名生物能力学家 Chance 建立了检测线粒体产生 H_2O_2 的实验方法以后才逐渐有所进展。近年来,人们发现线粒体是细胞产生氧自由基的主要场所,而且发现线粒体中氧自由基的产生是呼吸链漏电子的结果。呼吸链底末端的复合物 I 和 III 各有一个漏电子的部位,漏出的电子首先引起氧分子单电子还原产生 $O_2^{\cdot-}$,然后 $O_2^{\cdot-}$ 再歧化生成 H_2O_2 。当国际学术界热衷于研究线粒体产生 H_2O_2 的分子机制时,徐建兴把研究课题的着眼点放在了线粒体如何清

^{*} 修改稿收到日期:2003 年 6 月 27 日

除 H_2O_2 的分子机制上,于是发现了细胞色素 c 介导的呼吸链电子漏旁路清除 O_2^- 和 H_2O_2 的分子机制。线粒体通过细胞色素 c 介导呼吸链电子漏旁路清除 O_2^- 和 H_2O_2 的分子机制是一个很重要的发现,因为在肯定了线粒体是细胞中生成氧自由基的主要场所之后,对线粒体病理意义的研究与日俱增。但是,如果线粒体只是产生 O_2^- 和 H_2O_2 将是很危险的,因为 O_2^- 和 H_2O_2 如果不能及时清除将引起 Fenton 反应导致产生更加有害的 $\text{OH}^\cdot$ 自由基。因此,线粒体必然有一个控制氧自由基水平使它保持在正常生理浓度的功能,徐建兴课题组的发现正好对这一问题给出了较圆满的解释。

细胞色素 c 介导的呼吸链电子旁路清除 O_2^- 和 H_2O_2 的发现大大深化了人们对线粒体功能的理解,它将有力地推进人们对线粒体生理病理学意义的研究,并对延缓衰老,提高健康水平做出应有的贡献。

现在,他们已经开始了下一个阶段新的实验研究,应用这一新理论研究延缓衰老的原则和措施,研究延缓运动疲劳发生和促进疲劳恢复的分子机

制,研究预防老年退行性疾病的原则和手段。他们还将对 Mitchell 化学渗透学说理论与实验之间偏差的来源问题做出判断,对氧自由基在早期启动细胞凋亡中的作用进行理论和实验分析。

主要参考文献

1 Tsou C L. Exogenous and Endogenous Cytochrome c. Biochemical J., 1952, 50: 493-499.

2 Liu X, Kim C N, Yang J et al. Induction of Apoptotic Program in Cell-Free Extracts Requirement for dATP and Cytochrome c. Cell, 1996, 86: 147-157.

3 Yungang Zhao, Zhi-bo Wang, Jian-Xing Xu. Effect of Cytochrome c on the Generation and Elimination of O_2^- and H_2O_2 in Mitochondria. J. Biol. Chem.,2003,278:2 356-2 360.

4 Zhi-bo Wang, Yungang Zhao, Jian-Xing Xu. Cytochrome c is a Hydrogen Peroxide. Scavenger in Mitochondria. Protein and Peptide Letters,2003,10: 1-7.

5 Jian-xing Xu. New function of cytochromes in mitochondria. In Abstracts of the 2th Japan-China bilateral Symposium on Biophysics. 1988, 79-80.

The Antioxidative Function of Cytochrome C in Mitochondria

Jian-xing Xu

(National Laboratory of Biomacromolecule, Institute of Biophysics,CAS, 100101 Beijing)

It has been proved that the cytochrome c of respiratory chain is a powerful scavenger of O_2^- and H_2O_2 in mitochondria, the ferricytochrome c scavenge O_2^- and ferrocycytochrome c scavenge H_2O_2 .

Keywords antioxidative function of cytochrome c, electron leak of respiratory chain, radical metabolism of mitochondria, mitochondria dysfunction

徐建兴 男,中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室研究员,博士生导师。1963 年毕业于中国科学技术大学生物物理系,同年分配到生物物理研究所。主攻线粒体呼吸链酶系的结构与功能及其与生理病理的相关性研究。1979—1982 年在美国 State University of New York at Albany 化学系生物能实验室作访问学者,1986—1987 年在美国 Oklahoma State University 生化系生物能实验室作访问助理教授。