

引用:孙玲,陈菲. 线粒体电子传递链通过活性氧分子调控干细胞命运的机制及应用[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2026, 39(1):118-126.

Citation:SUN Ling, CHEN Fei. The mechanism and applications of mitochondrial electron transport chain in regulating stem cell fate through reactive oxygen species[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026, 39(1):118-126.

文章编号 1672-6634(2026)01-0118-09

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025030006

线粒体电子传递链通过活性氧分子调控 干细胞命运的机制及应用

孙玲, 陈菲

(福州大学 生物科学与工程学院, 福建 福州 350000)

摘要 线粒体电子传递链(Electron transport chain, ETC)通过四个酶复合体将电子从还原供体传递到氧气,同时驱动质子跨内膜转运,形成质子梯度, F_1F_0 ATP 合酶利用该梯度合成 ATP,完成细胞能量转换。在此过程中,有少量电子泄漏出 ETC 从而产生了活性氧(Reactive oxygen species, ROS)。ROS 在干细胞的增殖、分化及自我更新中发挥着重要的生理作用,因此 ROS 水平的精确调控对干细胞的稳态与功能至关重要。研究 ETC 如何通过 ROS 的生成来调控干细胞的命运,对于深入理解干细胞的调控机制具有重要意义。本文围绕 ETC 复合体的结构功能、线粒体 ROS 产生及其调控干细胞命运机制进行综述,探讨该机制不仅为氧自由基研究提供了新视角,也为临床治疗肿瘤、衰老、神经退行性疾病以及干细胞功能相关疾病提供潜在的治疗靶点。

关键词 线粒体;活性氧;干细胞;氧化磷酸化

中图分类号 R329.2

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



The mechanism and applications of mitochondrial electron transport chain in regulating stem cell fate through reactive oxygen species

SUN Ling, CHEN Fei

(College of Biological Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract The mitochondrial electron transport chain (ETC) transfers electrons from reducing donors to oxygen through four enzyme complexes, while driving proton translocation across the inner membrane to create a proton gradient. The F_1F_0 ATP synthase utilizes this gradient to synthesize ATP, completing the cellular energy conversion process. During electron transfer, a small fraction of electrons may leak from the ETC, leading to the generation of reactive oxygen species (ROS). ROS play crucial physiological roles in stem cell proliferation, differentiation, and self-renewal, making the precise regulation of ROS levels essential for maintaining stem cell homeostasis and function. Investigating how the ETC regulates stem

收稿日期:2025-03-11

基金项目:国家自然科学基金青年科学项目(32200959);福建省自然科学基金项目(2023J01412)资助

通信作者:陈菲,女,汉族,博士,讲师,研究方向:干细胞生物学, E-mail: sandyfeichen@fzu.edu.cn.

cell fate through ROS generation is of great significance for understanding stem cell regulatory mechanisms. This review primarily discusses the structure and function of ETC complexes, the mechanisms by which the ETC generates ROS, and how ROS mediate the regulation of stem cell fate, and specifically focuses on the pathway by which ETC generates ROS and regulates stem cell fate. Exploring this mechanism not only provides new perspectives for oxygen radical research but also offers potential therapeutic targets for the clinical management of tumors, aging-related conditions, neurodegenerative diseases, and other diseases related to stem cell function.

Keywords mitochondria; reactive oxygen species; stem cells; oxidative phosphorylation

0 引言

干细胞(Stem cells, SCs)是一种未分化的细胞,具有高度自我更新能力和多向分化潜能^[1-2],是生物体内各类细胞的来源。干细胞的分化潜能随着发育的不同阶段而逐渐降低^[3],根据它们在个体发育过程中出现的时间,可以分为胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞来源于受精卵发育成囊胚过程中的内细胞团,具有全能性,能分化为所有组织类型的细胞^[4]。成体干细胞存在于已发育完成的各种组织和器官中,具有定向分化为特定组织和细胞的能力,它通过极其复杂的增殖分化过程维持机体结构和功能的稳态,因此在个体发育、组织再生、体内平衡和某些疾病的修复中起着至关重要的作用。通常,成体干细胞维持在静息状态(quiet state)^[5],它们只有在激活后才会增殖和分化^[6]。在此过程中,它们动态地参与组织重塑以应对细胞更新^[7]、损伤^[8]和疾病^[9-10]。因此,成体干细胞在自我更新和分化之间的精确平衡对于组织生长和稳态至关重要。

成体干细胞增殖和分化稳态受遗传和环境等多种因素影响,其中活性氧分子(Reactive oxygen species, ROS)是一类重要环境因素。有研究表明,胞内 ROS 产生的重要场所是线粒体,由线粒体功能障碍导致的过量线粒体 ROS 会进一步损伤线粒体 DNA、蛋白质和脂质,促进更多 ROS 的产生,从而形成恶性循环^[11]。线粒体主要功能是通过 ETC 将葡萄糖等物质通过氧化磷酸化生成 ATP。在此过程中,电子从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体(FADH₂)传递到氧气,生成水,同时伴随着质子梯度的建立,用于 ATP 的合成^[12-14]。然而,在电子传递链过程中有少部分电子并未按照正常顺序传递,而是直接泄漏出 ETC 从而产生了 ROS。ROS 主要包括超氧阴离子(O₂⁻)、过氧化氢(H₂O₂)和羟自由基(OH⁻)等^[12, 15]。ROS 被认为在调节干细胞稳态中发挥关键作用,低水平的 ROS 被认为是干细胞维持干性和自我更新的一个重要条件^[15],适度增加 ROS 可以促进细胞增殖和分化^[16-17],而过量的 ROS 则可能对脂质、蛋白质和 DNA 造成氧化损伤^[18]。因此,ETC 除了在能量生成中扮演重要角色,也通过 ROS 间接调控了干细胞的命运。组织和胚胎干细胞可能通过降低氧化代谢减少 ROS 造成的损伤积累,这是干细胞特有适应性机制。与分化细胞相比,干细胞对特定细胞质功能的依赖性较低,因此具有高的核质体积比,从而导致线粒体含量较低^[19]。在这篇综述中,我们重点讨论 ETC 的组成部分,包括每个复合体的结构和电子传递过程,深入探讨 ETC 产生 ROS 并调控多种干细胞类型的机制,随后探索上述机制与疾病联系以及临床应用。

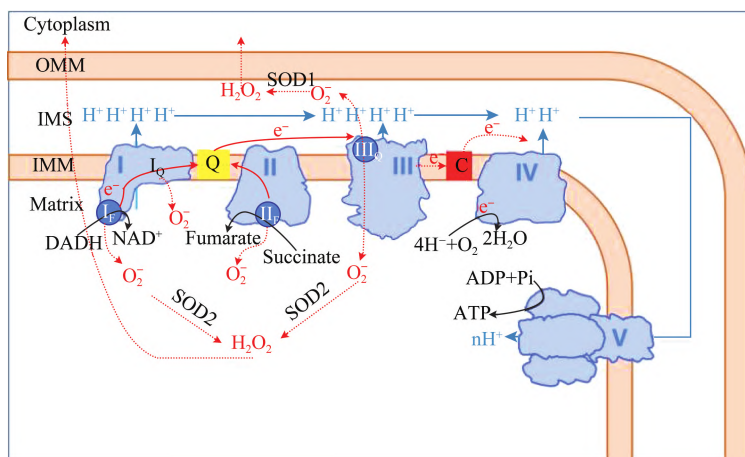
1 ETC 的组成

ETC 嵌在线粒体的内膜上,由线粒体嵴中的跨膜蛋白复合体(I-IV)、流动的电子传递体辅酶 Q(Coenzyme Q, CoQ)和细胞色素 c 组成连续的反应系统,它们与 F₁F₀ ATP 合酶(即复合体 V)一起构成了氧化磷酸化(Oxidative phosphorylation, OXPHOS)过程中 ATP 生产的基础(见图 1)^[20-21]。为了更好地理解电子传输如何通过 ETC 产生 ATP 的整个过程,有必要了解各个复合体的超微结构和功能(见表 1)。

线粒体复合体 I (Mitochondrial Complex I, MCI)也称为 NADH-CoQ 氧化还原酶(NADH: ubiquinone oxidoreductase),是 ETC 中最大的多亚基酶复合体,由 45 个亚基组成。X 射线晶体学研究表明,真核生物 MCI 呈 L 形,包含两个保守结构域:嵌入内膜的膜臂区和突入基质的基质臂^[22-23]。这两个保守结构域

主要由 14 个核心亚基组成,它们构成了维持其催化活性的最小结构的催化核心,并具有所有的氧化还原和质子动力活性。其中膜臂包含七个由线粒体基因组编码的疏水性亚基(ND1-6 和 ND4L),基质臂包含七个核心亚基(NDUFS1、NDUFS2、NDUFS3、NDUFS7、NDUFS8、NDUFV1 和 NDUFV2)。在 14 个核心亚基外围附有 31 个辅助亚基,它们围绕核心亚基排列,这些辅助亚基的功能在很大程度上是未知的,但是这些辅助亚基被认为在一定程度上增加了遗传复杂性、易感性和表型多样性,一些亚基参与了复合物的组装或细胞信号转导调节功能^[24]。MCI 基质臂的交界处是辅因子黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)结合位点,该辅因子接受一对来自基质 NADH 的电子形成 FMNH₂,这对电子通过一系列由低电位到高位排列的铁硫簇传递到辅酶 Q^[22]。辅酶 Q 结合位点位于膜臂和基质臂的交界处,在这里辅酶 Q 被还原为辅酶 Q 醇(QH₂)。电子从 NADH 到辅酶 Q 的转移所释放的能量可能会诱导四个质子从基质泵送到线粒体膜间隙^[25]。

线粒体复合体 II (Mitochondrial Complex II, MCII) 即琥珀酸-CoQ 氧化还原酶(Succinate: ubiquinone oxidoreductase),是 ETC 中最小的复合物。MCII 既是三羧酸循环的组分,催化琥珀酸氧化为富马酸,同时也是 ETC 的组成部分,因此 MCII 充当了代谢与 OXPHOS 之间的桥梁,是电子从琥珀酸进入 ETC 的另一个入口,MCII 通过铁硫簇将电子从琥珀酸传递给辅酶 Q。MCII 由四个亚基组成,其中膜锚定蛋白 CybL 和 CybS 两个亚基具有疏水性,能够将复合体锚定在内膜上,并含有辅酶 Q 结合位点。另外两个亚基位于内膜的基质侧,包含底物琥珀酸的结合位点、三个铁硫簇[(2Fe-2S)、(4Fe-4S)和(3Fe-4S)],以及一个与 FAD 辅因子共价结合的黄素蛋白^[26]。FAD 在接受琥珀酸的电子后被还原为 FADH₂,然后将电子转移到铁硫簇。随后,辅酶 Q 在从铁硫簇(3Fe-4S)获取电子后被还原为 QH₂^[27]。在 MCII 中,电子传递不伴随质子从基质泵入膜间隙^[28]。



注:I, II, III, IV, V 分别代表线粒体复合体 I-V。Q: 泛醌; C: 细胞色素 C; IMM: 线粒体内膜; IMS: 膜间隙; OMM: 线粒体外膜; SOD1: 超氧化物歧化酶 1; SOD2: 超氧化物歧化酶 2。

图 1 线粒体电子传递链的组成以及活性氧分子的生成位点

Fig. 1 The composition of the ETC and the sites of ROS generation

表 1 线粒体电子传递链复合物组成及功能简介

Tab. 1 Overview of the composition and functions of mitochondrial electron transport chain complexes

ETC 复合物组成	亚基数目	主要功能	参考文献
MCI	45	MCI 从线粒体基质接受 NADH 中的 2 个 H ⁺ 和 2 个电子传递给 FMN, FMN 再经一系列 Fe-S 辅基, 将电子传递给 CoQ。CoQ 将电子通过疏水蛋白质中 Fe-S 再传递给内膜的 CoQ, 最终使 CoQ 还原生成 QH ₂	[22-25]
MCII	4	琥珀酸脱氢生成 FADH ₂ , FADH ₂ 将电子经 Fe-S 传递给 CoQ, 使 CoQ 还原生成 QH ₂	[26-28]
MCIII	11	MCIII 接受来自 QH ₂ 的电子并传递给 Cyt c, 同时利用释放的能量将质子泵入膜间隙	[29-31]
MCIV	13	MCIV 将电子从 Cyt c 转移到终端电子受体 O ₂ 以生成 H ₂ O	[32-35]
MCV	16	MCV 利用质子电化学势梯度来合成 ATP	[36]

线粒体复合体 III (Mitochondrial Complex III, MCIII) 通常被称为细胞色素 bc₁ 复合体或辅酶 Q-细胞色素 c 氧化还原酶(ubiquinone: cytochrome c oxidoreductase), 负责将 QH₂ 携带的电子转移到细胞色素 c。

MCII是一个对称的二聚体,每个单体含有11个亚基^[29],其中具有催化活性的亚基包括细胞色素b(b_L 和 b_H)、细胞色素 c_1 以及一个由铁硫蛋白包裹的高电位($2Fe-2S$)簇^[30]。MCII的电子传递过程通过Q循环完成^[31],在此过程中有4个质子被泵入膜间隙。

线粒体复合体IV(Mitochondrial Complex IV, MCIV)也称为细胞色素c氧化酶(cytochrome c oxidase),将电子从细胞色素c转移到终端电子受体 O_2 以生成 H_2O 。MCIV是由13个不同的亚基组成的膜蛋白复合体,含有四个具有氧化活性的金属中心,即2个血红素(血红素a和血红素 a_3)、1个铜离子(Cu_B)和1个双核铜离子(Cu_A)中心^[32]。细胞色素c类似于辅酶Q,是一种流动的电子传递体,通过静电相互作用松散地连接在线粒体内膜的外表面,允许它与CIII的细胞色素 c_1 相互作用并接收电子^[33]。还原的细胞色素c沿膜表面移动,通过静电相互作用与CIV的亚基II相互作用,同时将电子传递到亚基II的 Cu_A 位点,然后电子从血红素a传递到亚基I的双核中心^[34],在那里 O_2 被还原为 H_2O 。在复合体IV中,每次从细胞色素c转移四个电子,总共从基质泵送了六个质子,其中四个用于形成两个水分子,其余两个转移到膜间隙,这一消耗氧气的过程被称为线粒体呼吸^[35]。

线粒体复合体V(Mitochondrial Complex V, MCV)通常称为 F_1F_0 ATP合酶,是一个多亚基复合物,由两个不同的结构域组成,膜外结构域(称为 F_1)和跨膜结构域(称为 F_0)。电子传递链每次生成 H_2O 分子的同时通过CI、CIII和CIV从线粒体基质泵送的质子(H^+)进入膜间隙形成电化学质子梯度并称为线粒体膜电位($\Delta\psi$)。质子随后通过 F_0 从膜间隙传递回基质,将质子电化学梯度所储存的能量转移给 F_1 ,导致 F_1F_0 ATP合酶的构象变化,使得ADP能够被磷酸化生成ATP^[36](见图1)。

2 mETC产生ROS调控干细胞命运

2.1 mETC产生ROS机制

在生理条件下,ETC中约有0.2%~2%的电子未正常传递,而是直接泄漏出ETC,与氧气反应生成超氧化物($O_2^{\cdot-}$)。随后,泄露电子被超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)歧化为过氧化氢(H_2O_2)^[37],这类由线粒体产生的含氧的自由基或化合物被称为mROS(mitochondrial ROS),其化学性质比分子氧更强。下文我们将详细描述各个复合体产生ROS的位点。在MCI中已确定有两个 $O_2^{\cdot-}$ 生成位点:(1)接受来自NADH的电子的FMN辅因子(I_F)。(2)两个电子从终末铁硫簇转移到辅酶Q的Q结合位点(I_Q)。MCII在 II_F 位点产生ROS,该位点与琥珀酸脱氢酶相关。在正常条件下, II_F 位点产生的ROS可以忽略不计,但在与MCII突变相关的疾病中观察到的ROS增加主要来源于 II_F 位点^[38]。MCIII主要是通过Q循环转移电子,在这个过程中,携带单个电子的半醌可以在MCIII中自由移动,直接将这单个电子泄漏到氧气,通过非酶促反应在 III_Q 处形成ROS^[39]。在MCIV中, O_2 与 $Fe_{a_3}^{2+}$ 结合或当 O_2 呈负极化状态(O_2^-)将发生结构变化时可能产生ROS,但MCIV产生ROS的可能性较小^[40]。综上所述,ETC上的MCI和MCIII,特别是MCI是线粒体中ROS产生的主要位点,其他的复合体产生的ROS与MCI相比可以被忽略(见图1)^[41]。

值得注意的是当线粒体复合体的亚基或者辅助蛋白失活后会极大地影响ROS水平。有研究表明在不同果蝇组织中,包括上皮组织和血液中,核心亚基NDUFS1(果蝇同源物ND75)或辅助蛋白NDUFB10(果蝇同源物ND-PDSW)的失活会导致ROS生成增加^[15, 40-41]。线虫(*C. elegans*)中同样发现NDUFS7或NDUFA11亚基功能的丧失突变也会导致ROS增加^[42]。在一项线粒体功能和ROS生成的研究中发现,具有MCI遗传缺陷的病人的皮肤成纤维细胞中ROS水平上升^[43]。除了电子传递链的缺陷可能直接造成ROS过量产生以外,另一方面,在正常生理条件下,线粒体内的电化学梯度对于mROS产生至关重要。正常线粒体内的电化学梯度对于ATP合成至关重要,然而,过高电化学梯度,尤其是在能量过剩或ATP合成需求下降的情况下,可能会造成线粒体膜电位的失调,这种失调可通过某些未阐明机制导致线粒体膜的通透性增加,从而使电子传递链变得不稳定,这将间接导致ROS的产生,即稳态条件下,电子传递速率与质子转运达到平衡,从而产生足够的能量,并最小化ROS的生成^[44],而在疾病状态下,电化学梯度和ATP合成的

平衡可能被打破,导致过量 ROS 产生从而引发细胞损伤^[45]。

2.2 ETC 介导 ROS 对干细胞命运的调控

在 ETC 电子传递过程中产生的副产物 ROS 在调控干细胞命运方面具有多重作用。多项研究表明,低水平的 ROS 对维持包括精原干细胞(Spermatogonial Stem Cells, SSCs)、造血干细胞(Hematopoietic Stem Cells, HSCs)、神经干细胞(Neural Stem Cells, NSCs)和气道基底干细胞(Airway Basal Stem Cells, AB-SCs)等不同的成体干细胞的自我更新能力至关重要^[17,46-48],尽管在这些干细胞中 ROS 水平通常较低,但其自我更新潜能却非常强大。然而,如果 ROS 过低,甚至低于基线水平时,HSCs 的增殖、分化和自我更新能力将显著下降^[49-50]。研究表明适度增加 ROS 水平是干细胞增殖所必需的,Chen 等人的研究结果发现处于静息态的果蝇肠道干细胞(intestinal stem cells, ISCs)胞内 ROS 水平较低,而在过度增殖的 ISCs 胞内 ROS 水平明显升高,通过操纵 ISCs 中的抗氧化酶下调 ROS 水平时,能够显著抑制干细胞的过度增殖^[16]。一方面,ROS 水平上升也会促进成体干细胞分化。Owusu-Ansah 等人发现,清除 ROS 将会延缓果蝇多能造血祖细胞(Multipotent Hematopoietic Progenitor Cells, HPCs)的分化,而增加 ROS 可以促进其分化^[15]。Hamanaka 等人的研究证实 ROS 是表皮分化的重要调节因子^[51]。在神经干细胞中,适量的 ROS 可以激活 JNK 和 FOXO 信号通路,促进其向神经元或胶质细胞分化进程^[52]。XunWang 等在小鼠中研究表明,成体肌肉干细胞(Muscle Stem Cells, MuSCs)的数量和功能会随着年龄的增长而下降,伴随着线粒体 ETC 功能障碍和 ROS 增加,为应对线粒体 ROS 增加,MuSCs 直接与邻近的肌纤维融合,将 ETC 功能障碍的 MuSCs 从干细胞库中清除^[53],但是,上调长链非编码 RNA(Long non-coding RNAs, Lnc RNAs)-EDCH1 促进线粒体功能恢复^[54]。另一方面,活性氧可以通过调控干细胞的表观遗传状态,如 DNA 甲基化和组蛋白修饰,影响其分化命运。例如,Jiaqi Jin 等研究发现细胞中氧化应激通过抑制乙酰转移酶 CBP 降解,提高 MOB1-K11 乙酰化水平,促进 LATS1 激活和 YAP/TAZ 磷酸化,从而激活 Hippo 通路并抑制 YAP/TAZ 复合体入核和肿瘤发生^[55]。此外,过量的 ROS 会导致氧化应激,损伤细胞内的生物大分子,从而抑制干细胞的自我更新能力,甚至导致细胞死亡。ROS 可以导致线粒体膜电位下降,诱导线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放,释放细胞色素 c 和其他促凋亡因子,最终激活 caspase 级联反应,导致细胞凋亡^[56-58]。Bigarella 等人展示了 mROS 在 NSCs 的分化中的重要作用,而过量的 ROS 累积会导致干细胞耗竭,并引起干细胞的衰老和凋亡^[59]。

综上所述,ROS 作为 ETC 电子传递过程中的副产物,在调控干细胞命运方面具有双重作用。低水平的 ROS 对维持成体干细胞的自我更新能力至关重要,而适度升高的 ROS 水平则能促进干细胞的增殖和分化,然而,过量的 ROS 会导致氧化应激,损伤细胞内生物大分子,抑制干细胞的自我更新能力,并引发细胞衰老和凋亡。因此,通过调控 ETC 的活性精确调控细胞内 ROS 的水平对于维持干细胞的自我更新至关重要。Owusu-Ansah 等人发现在果蝇未分化的上皮细胞中破坏 MCI 将通过 ROS 诱导 JNK/FoxO/p27 信号通路,从而特异性地延缓了细胞周期中 G1 到 S 期的过渡,这一现象的发现确立了线粒体,特别是 MCI 能够利用亚致死水平的 ROS 作为特定的信号分子来调节干细胞的周期进程^[40]。Cho 等人的研究结果表明通过使用靶向 MCI 和 MCIII 的线粒体呼吸抑制剂鱼藤酮和抗霉素分别在 MCI 或 MCIII 处阻断电子传递,会不同程度地增加 ROS 的产生从而引发干细胞的衰老,如果清除 ROS 则会抑制这一过程^[60]。除了调控干细胞的增殖,通过靶向 ETC 介导 ROS 水平的改变同样也可以调控干细胞的分化,比如 Tormos 等人通过敲除复合 III 蛋白 Rieske 铁硫蛋白或使用线粒体靶向抗氧化剂来减少 mROS 水平,可以抑制人间充质干细胞(MSCs)向脂肪细胞的分化^[61]。

2.3 ETC 介导的 ROS 调控干细胞命运在临床治疗中的应用

通过调控 ETC 的活性和 ROS 的水平,可以有效地调控干细胞的命运,具有广阔的临床应用前景,特别是在对抗衰老、肿瘤等疾病治疗领域。He 等报道了人真核翻译起始因子 4E-结合蛋白 1(Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, EIF4E-BP1),由 EIF4EBP1 基因编码的雷帕霉素复合物 1(mTORC1)下游效应因子,它的缺失会增加 ROS 水平,同时降低线粒体呼吸能力。在衰老的人 MSC 中重

新引入 EIF4E-BP1,可上调线粒体氧化磷酸化复合物 III 核心成分泛醇-细胞色素 c 还原酶核心蛋白 2 (ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 2, UQCRC2)的表达,从而部分恢复线粒体稳态并使衰老的 hMSC 恢复活力。研究表明,EIF4E-BP1 作为一种衰老保护剂,可以缓解人类干细胞衰老,维持线粒体稳态,特别是 MCIII,从而为对抗人类干细胞衰老提供了新的潜在靶点^[62]。

此外,也有研究发现可以通过靶向调控 ETC 从而精准调控 ROS 水平来阻止肿瘤细胞的过度增殖。Martin 等人在果蝇的致癌性 Ras^{V12} 突变体中发现 ISCs 胞内 ROS 水平上升引起增生,通过 ROS 抑制剂 SIQELs,能够显著抑制 ISCs 的增生^[63]。Mandal 等人应用阿托伐克酮(Atovaquone)降低 MCIII 的活性能引起 ROS 的上升,导致线粒体呼吸抑制、能量减少和氧化应激,从而抑制卵巢癌肿瘤细胞和干细胞样细胞的生长和克隆形成^[64]。上述研究表明,通过调控 ETC 介导的肿瘤细胞 ROS 水平改变可以作为癌症治疗的一个潜在策略。值得注意的是通过药物调控 ETC 介导的 ROS 水平变化,从而实现对于干细胞的细胞周期调控具有药物浓度依赖性,比如更高剂量的鱼藤酮具有抑制干细胞增殖的作用,而使用低剂量的鱼藤酮则会引起轻度的线粒体氧化应激,反而促进癌症干细胞的增殖^[65]。因此,近年来通过发掘内源性 lncRNA,靶向调节线粒体功能,干预癌细胞增殖成为研究热点。研究发现调节一些 lncRNA 如 NLUCAT1、H19 和 HULC 可以增强癌细胞克服线粒体氧化应激的能力,促进癌症发生^[66]。

在神经疾病的治疗中,通过改善 NSCs 的 ETC 功能从而调控 ROS 水平也可以修复受损组织,恢复其功能。亨廷顿病(Huntington's Disease, HD)是一种由 HTT 基因(亨廷顿基因)CAG 三核苷酸重复扩增引起的遗传型神经退行性疾病,Carla 等研究发现 HD 患者衍生的诱导多能干细胞(Induced Pluripotent Stem Cells, iPSC)和分化的 NSCs 表现出较低的线粒体呼吸、细胞色素 c 的外泌体释放、ATP/ADP 降低、PGC-1 α 和 MCIII 亚基表达和活性降低,并且高度依赖于糖酵解,且胞内丙酮酸脱氢酶(Pyruvate dehydrogenase, PDH)失活。同时,HD iPSC 和 HD-NSC 线粒体中 ATP 合酶逆转和钙滞留增加。在 HD iPSC 和 HD NSC 中也观察到 ROS 的增加,以及 UCP2 mRNA 水平的降低。HD iPSC 和衍生的 HD-NSC 中利用 CRISPR/Cas9 技术精准敲除 CAG 重复能显著改善 ETC 功能和 ROS 水平,临床结果表明 HD 患者神经系统复杂代谢和线粒体功能障碍得到缓解^[67]。

在心血管疾病疾病的治疗中,通过引导干细胞向特定类型细胞分化,可以修复受损组织或细胞器,恢复其功能。线粒体磷酸盐载体(PiC)是一种线粒体溶质载体蛋白,由 SLC25A3 基因编码,它的主要功能是通过线粒体内膜输送氧化磷酸化关键底物-磷酸盐。临床研究发现,大多数 SLC25A3 纯合或复杂杂合突变的患者表现为乳酸性酸中毒、心脏肥厚和过早死亡。Li 等利用 CRISPR-Cas9 技术,生成基因突变的人诱导多能干细胞衍生心肌细胞(hiPSC-CMs)携带 SLC25A3 敲除(KO)或错译突变(C. C544T, C. A547G, C. C349T),这些 SLC25A3-KO 或错配突变 hiPSC-CMs 表现出与心肌肥大相关的疾病表型,包括舒张功能障碍、Ca²⁺ 稳态失衡和线粒体耗能代谢功能障碍等。进一步的研究表明,SLC25A3-KO 的 hiPSC-CMs 中糖酵解副产物的积累与 Ca²⁺ 稳态失衡之间存在潜在的联系。最后,通过线粒体与受体(突变)细胞的共灌注方法来观察移植后 SLC25A3-KO 和错义突变 hiPSC-CMs 的影响,揭示线粒体移植在挽救 slc25a3 相关 HCM 中的前瞻性治疗意义^[68]。此外,利用线粒体自噬机制,清除受损和功能异常的线粒体,减少 ROS 的产生,也可以保护干细胞免受氧化应激的损伤,提高其存活率和功能。因此,深入研究线粒体电子传递链和活性氧在干细胞命运调控中的作用,将为开发新的治疗方法提供重要的科学依据。

3 结语

ETC 在干细胞生物学中的作用远超出其传统的能量供应功能,它通过线粒体内的电子传递过程调控 ROS 的生成水平,从而深刻影响干细胞的自我更新和分化能力。过高的 ROS 水平会导致氧化应激^[69],损伤干细胞 DNA 并加速衰老,而适度的 ROS 则能作为信号分子促进干细胞增殖和分化。因此,综合利用上调(基因过表达)和下调(包括基因敲除, RNAi 和 lncRNA 等)ETC 上下游基因表达,并联合使用复合靶向药物,精准调控 ETC 各个复合体的活性,从而实现干细胞内 ROS 水平的精细调节,以达到对干细胞自我更

新和分化过程的精确控制,将成为该研究领域的核心挑战。与此同时,这一研究不仅具有重要的基础理论意义,还为衰老、肿瘤、神经退行性疾病及心血管疾病等提供全新的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] FUCHS E, CHEN T. A matter of life and death: self-renewal in stem cells[J]. EMBO Reports, 2013,14(1): 39-48.
- [2] SÁNCHEZ ALVARADO A, YAMANAKA S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity[J]. Cell, 2014,157(1): 110-119.
- [3] NGUYEN H, ZARRIELLO S, COATS A, et al. Stem cell therapy for neurological disorders: a focus on aging[J]. Neurobiology of Disease, 2019,126: 85-104.
- [4] THOMSON J A, ITSKOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. Science, 1998,282(5391): 1145-1147.
- [5] MOHAMMAD K, DAKIK P, MEDKOUR Y, et al. Quiescence entry, maintenance, and exit in adult stem cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019,20(9): 2158.
- [6] POST Y, CLEVERS H. Defining adult stem cell function at its simplest: the ability to replace lost cells through mitosis[J]. Cell Stem Cell, 2019,25(2): 174-183.
- [7] BARKER N, BARTFELD S, CLEVERS H. Tissue-resident adult stem cell populations of rapidly self-renewing organs[J]. Cell Stem Cell, 2010,7(6): 656-670.
- [8] GOLDMAN J A, POSS K D. Gene regulatory programmes of tissue regeneration[J]. Nature Reviews Genetics, 2020,21(9): 511-525.
- [9] NAIK S, LARSEN S B, COWLEY C J, et al. Two to tango: dialog between immunity and stem cells in health and disease[J]. Cell, 2018,175(4): 908-920.
- [10] CLEVERS H, WATT F M. Defining adult stem cells by function, not by phenotype[J]. Annual Review of Biochemistry, 2018,87: 1015-1027.
- [11] WANG Q, YUAN Y X, LIU J, et al. The role of mitochondria in aging, cell death, and tumor immunity[J]. Frontiers in Immunology, 2024,15: 1520072.
- [12] WALLACE D C. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2013,123(4): 1405-1412.
- [13] NICHOLLS D G, BUDD S L. Mitochondria and neuronal survival[J]. Physiological Reviews, 2000,80(1): 315-360.
- [14] MITCHELL P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism[J]. Nature, 1961,191(4784): 144-148.
- [15] OWUSU-ANSAH E, BANERJEE U. Reactive oxygen species prime *Drosophila* haematopoietic progenitors for differentiation[J]. Nature, 2009,461(7263): 537-541.
- [16] CHEN F, SU R, NI S W, et al. Context-dependent responses of *Drosophila* intestinal stem cells to intracellular reactive oxygen species[J]. Redox Biology, 2021,39: 101835.
- [17] PAUL M K, BISHT B, DARMAWAN D O, et al. Dynamic changes in intracellular ROS levels regulate airway basal stem cell homeostasis through Nrf2-dependent Notch signaling[J]. Cell Stem Cell, 2014,15(2): 199-214.
- [18] PERRY G, RAINA A K, NUNOMURA A, et al. How important is oxidative damage? Lessons from Alzheimer's disease[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2000,28(5): 831-834.
- [19] BARIS O R, KLOSE A, KLOPPER J E, et al. The mitochondrial electron transport chain is dispensable for proliferation and differentiation of epidermal progenitor cells[J]. Stem Cells, 2011,29(9): 1459-1468.
- [20] GUO R Y, ZONG S, WU M, et al. Architecture of human mitochondrial respiratory mega complex I2III2IV₂[J]. Cell, 2017,170(6): 1247-1257. e12.
- [21] IWATA S, LEE J W, OKADA K, et al. Complete structure of the 11-subunit bovine mitochondrial cytochrome bc₁ complex[J]. Science, 1998,281(5373): 64-71.
- [22] EFREMOV R G, SAZANOV L A. Structure of the membrane domain of respiratory complex I[J]. Nature, 2011,476(7361): 414-420.
- [23] SAZANOV L A, HINCHLIFFE P. Structure of the hydrophilic domain of respiratory complex I from *Thermus thermophilus*[J]. Science, 2006,311(5766): 1430-1436.
- [24] LAZAROU M, THORBURN D R, RYAN M T, et al. Assembly of mitochondrial complex I and defects in disease[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2009,1793(1): 78-88.
- [25] WIKSTRÖM M, HUMMER G. Stoichiometry of proton translocation by respiratory complex I and its mechanistic implications[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012,109(12): 4431-4436.

- [26] SUN F, HUO X, ZHAI Y J, et al. Crystal structure of mitochondrial respiratory membrane protein complex II[J]. *Cell*, 2005,121(7): 1043-1057.
- [27] IVERSON T M. Catalytic mechanisms of complex II enzymes: a structural perspective[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 2013,1827(5): 648-657.
- [28] ZHAO R Z, JIANG S, ZHANG L, et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review)[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2019,44(1): 3-15.
- [29] SCHÄGGER H, LINK T A, ENGEL W D, et al. Isolation of the eleven protein subunits of the bc₁ complex from beef heart[J]. *Methods in Enzymology*, 1986,126: 224-237.
- [30] YANG X H, TRUMPOWER B L. Purification of a three-subunit ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase complex from *Paracoccus denitrificans*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1986,261(26): 12282-12289.
- [31] GAO X G, WEN X L, ESSER L, et al. Structural basis for the quinone reduction in the bc₁ complex: a comparative analysis of crystal structures of mitochondrial cytochrome bc₁ with bound substrate and inhibitors at the Q_i site[J]. *Biochemistry*, 2003,42(30): 9067-9080.
- [32] KADENBACH B, HÜTTEMANN M. The subunit composition and function of mammalian cytochrome c oxidase[J]. *Mitochondrion*, 2015,24: 64-76.
- [33] SHIMADA S, SHINZAWA-ITOH K, BABA J P, et al. Complex structure of cytochrome c-cytochrome c oxidase reveals a novel protein-protein interaction mode[J]. *EMBO Journal*, 2017,36(3): 291-300.
- [34] WIKSTROM M K F. Proton pump coupled to cytochrome c oxidase in mitochondria[J]. *Nature*, 1977,266(5599): 271-273.
- [35] JONCKHEERE A I, SMEITINK J A M, RODENBURG R J T. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2012, 35(2): 211-225.
- [36] BOVERIS A, CHANCE B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen[J]. *Biochemical Journal*, 1973,134(3): 707-716.
- [37] CECCHINI G. Respiratory complex II: role in cellular physiology and disease[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013,1827(5): 541-542.
- [38] TURRENS J F, ALEXANDRE A, LEHNINGER A L. Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1985,237(2): 408-414.
- [39] CHENNA S, KOOPMAN W J H, PREHN J H M, et al. Mechanisms and mathematical modeling of ROS production by the mitochondrial electron transport chain[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2022, 323(1): C69-C83.
- [40] OWUSU-ANSAH E, YAVARI A, MANDAL S, et al. Distinct mitochondrial retrograde signals control the G1-S cell cycle checkpoint [J]. *Nature Genetics*, 2008,40(3): 356-361.
- [41] SINENKO S A, SHIM J, BANERJEE U. Oxidative stress in the haematopoietic niche regulates the cellular immune response in *Drosophila* [J]. *EMBO Reports*, 2011,13(1): 83-89.
- [42] RAUTHAN M, RANJI P, ABUKAR R, et al. A mutation in *Caenorhabditis elegans* NDUF-7 activates the mitochondrial stress response and prolongs lifespan *via* ROS and CED-4[J]. *G3*, 2015,5(8): 1639-1648.
- [43] PITKANEN S, ROBINSON B H. Mitochondrial complex I deficiency leads to increased production of superoxide radicals and induction of superoxide dismutase[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996,98(2): 345-351.
- [44] HÜTTEMANN M, LEE I, PECINOVA A, et al. Regulation of oxidative phosphorylation, the mitochondrial membrane potential, and their role in human disease[J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2008, 40(5): 445-456.
- [45] TRUSHINA E, TRUSHIN S, HASAN M F. Mitochondrial complex I as a therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022,12(2): 483-495.
- [46] MORIMOTO H, IWATA K, OGONUKI N, et al. ROS are required for mouse spermatogonial stem cell self-renewal[J]. *Cell Stem Cell*, 2013,12(6): 774-786.
- [47] LE BELLE J E, OROZCO N M, PAUCAR A A, et al. Proliferative neural stem cells have high endogenous ROS levels that regulate self-renewal and neurogenesis in a PI3K/Akt-dependant manner[J]. *Cell Stem Cell*, 2011,8(1): 59-71.
- [48] JANG Y Y, SHARKIS S J. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygenic niche[J]. *Blood*, 2007,110(8): 3056-3063.
- [49] TAKUBO K, GODA N, YAMADA W, et al. Regulation of the HIF-1 α level is essential for hematopoietic stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2010,7(3): 391-402.
- [50] JUNTILLA M M, PATIL V D, CALAMITO M, et al. AKT1 and AKT2 maintain hematopoietic stem cell function by regulating reactive oxygen species[J]. *Blood*, 2010,115(20): 4030-4038.

- [51] HAMANAKA R B, GLASAUER A, HOOVER P, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote epidermal differentiation and hair follicle development[J]. *Science Signaling*, 2013,6(261): ra8.
- [52] SCHMIDT C, SCHNEBLE-LÖHNERT N, LAJQI T, et al. PI3K γ mediates microglial proliferation and cell viability *via* ROS[J]. *Cells*, 2021,10(10): 2534.
- [53] WANG X, SHELTON S D, BORDIEANU B, et al. Scinderin promotes fusion of electron transport chain dysfunctional muscle stem cells with myofibers[J]. *Nature Aging*, 2022,2(2): 155-169.
- [54] CAI B L, MA M T, ZHANG J, et al. LncEDCH1 improves mitochondrial function to reduce muscle atrophy by interacting with SERCA2[J]. *Molecular Therapy -Nucleic Acids*, 2022,27:319-334.
- [55] JIN J Q, ZHANG L, LI X Y, et al. Oxidative stress-CBP axis modulates MOB1 acetylation and activates the hippo signaling pathway-Open Access[J]. *Nucleic Acids Research*, 2022,50(7): 3817-3834.
- [56] MENDOZA A, PATEL P, ROBICHAUX D, et al. Inhibition of the mPTP and lipid peroxidation is additively protective against I/R injury[J]. *Circulation Research*, 2024,134(10): 1292-1305.
- [57] ROBICHAUX D J, HARATA M, MURPHY E, et al. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2023,174: 47-55.
- [58] LUIS-GARCÍA E R, BECERRIL C, SALGADO-AGUAYO A, et al. Mitochondrial dysfunction and alterations in mitochondrial permeability transition pore (mPTP) contribute to apoptosis resistance in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021,22(15): 7870.
- [59] ZHANG H B, MENZIES K J, AUWERX J. The role of mitochondria in stem cell fate and aging[J]. *Development*, 2018,145(8): 143420.
- [60] CHO J, YUSUF R, KOOK S, et al. Purinergic P2Y₁₄ receptor modulates stress-induced hematopoietic stem/progenitor cell senescence[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014,124(7): 3159-3171.
- [61] TORMOS K V, ANSO E, HAMANAKA R B, et al. Mitochondrial complex III ROS regulate adipocyte differentiation[J]. *Cell Metabolism*, 2011,14(4): 537-544.
- [62] HE Y F, JI Q Z, WU Z M, et al. 4E-BP1 counteracts human mesenchymal stem cell senescence *via* maintaining mitochondrial homeostasisOpen Access[J]. *Protein & Cell*, 2023,14(3): 202-216.
- [63] BRAND M D, GONCALVES R L S, ORR A L, et al. Suppressors of superoxide-H₂O₂ production at site IQ of mitochondrial complex I protect against stem cell hyperplasia and ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Metabolism*, 2016,24(4): 582-592.
- [64] MANDAL D, LAHIRY L, BHATTACHARYYA A, et al. Black tea protects thymocytes in tumor-bearing animals by differential regulation of intracellular ROS in tumor cells and thymocytes[J]. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 2005,24(2): 91-104.
- [65] OZSVARI B, SOTGIA F, LISANTI M P. A new mutation-independent approach to cancer therapy: inhibiting oncogenic RAS and MYC, by targeting mitochondrial biogenesis[J]. *Aging*, 2017,9(10): 2098-2116.
- [66] CONNERTY P, LOCK R B, DE BOCK C E. Long non-coding RNAs: major regulators of cell stress in cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020,10: 285.
- [67] LOPES C, TANG Y, ANJO S I, et al. Mitochondrial and redox modifications in Huntington disease induced pluripotent stem cells rescued by CRISPR/Cas9 CAGs targeting[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020,8: 576592.
- [68] LI S, ZHANG J C, FU W R, et al. Mitochondrial transplantation rescues Ca²⁺ homeostasis imbalance and myocardial hypertrophy in SLC25A3-related hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cell Reports*, 2024,43(12): 115065.
- [69] 徐向敏,杨在东,崔德周,等. 小麦新品种济麦 379 的抗旱机理初探[J]. *烟台大学学报(自然科学与工程版)*, 2025,38(2):202-207.

(责任编辑:刘庆松)