

你的心头也有星辰大海

——带你领略呼吸的奥秘

杨茂君

清华大学生命科学学院, 教育部蛋白质重点实验室, 清华大学-北京大学生命科学联合中心, 北京结构生物学高精尖创新中心, 北京 100084
E-mail: maojunyang@tsinghua.edu.cn

2017年6月16日, 中国科学家运用2016年发射的全球首颗量子科学实验卫星“墨子号”, 在 *Science* 发表了最前沿的研究成果: 千公里级星地双向量子纠缠分发的实验验证, 为量子通信技术的发展提供了坚实的理论依据^[1]. 而就在此前一天, 我国酒泉卫星发射中心成功发射了我国首颗X射线空间天文卫星“慧眼”. 就深空探测能力来说, “慧眼”的性能要强于之前的“哈勃”空间望远镜, 相信不久的将来, “慧眼”将会为我们揭示更多宇宙深处的奥秘. 振奋人心的好消息接踵而至, 在第二次量子革命和进军太空深处的浪潮中, 中国已经挺进了最前沿. 可以自豪地说, 我们的征途是星辰大海.

探索广袤的宇宙和精巧的细胞是人类扩展认知的两个基本方向. 人们一方面用空间天文卫星来观测大尺度时空维度中的奇观, 另一方面也运用冷冻电子显微镜来探索细胞内部微观世界各式各样复杂而又精巧的结构. 随着人们的认识不断深入, 细胞内部丰富的物质结构和有序的协调机制令人叹为观止. 据估计, 一个普通的动物细胞内, 各类蛋白质分子机器的总数超过 $10^{12} \sim 10^{13}$, 其他各类功能性的小分子更是不计其数. 这些大大小小的生物分子或穿梭于各种功能迥异的细胞器之间, 或锚定于某一特定的膜结构浮游其上. 如果你化身为一个原子置于其间, 一定会慨叹这壮阔的奇景翰如星海. 尽管物质结构纷繁复杂, 细胞内所有的生命活动都受到精细的调控, 从物质代谢到能量供应, 再到细胞分裂、分化、自噬等整体水平上的行为, 无不井井有条, 其中的奥妙令人神往.

生命在于运动. 宇宙星辰周转不息, 同样, 细胞内的一切都在不断运动之中. 细胞作为一个整体在运动, 单独的细胞器行使功能也在运动, 甚至于每一个蛋白质分子发生构象变化都是在运动, 运动是生命乃至宇宙的基本规律. 运动必须有能量供应, 而为细胞运动提供能量的则是呼吸. 你可能从来都没有想过, 一呼一吸之间看似平常, 实则另有乾坤.

个体水平上的呼吸运动指的是人通过口鼻吸入空气进入肺部, 空气中的氧气在肺泡中透过毛细血管进入血液与血红蛋白结合并被运送到身体消耗氧气的部位, 另外血



杨茂君 清华大学生命科学学院教授, 博士生导师. 先后在吉林大学和中国协和医科大学获得学士和博士学位, 后进入美国西南医学研究中心从事博士后研究工作, 2008年引进回国, 进入清华大学任教. 2016年入选教育部“长江学者”特聘教授, 获国家杰出青年科学基金资助, 2017年担任科技部重点研

发计划“超大蛋白质机器的结构生物学研究”首席科学家. 首次报道了II-型呼吸链复合物I的结构; 解析了目前为止世界上所解析的最复杂的猪源及人源膜蛋白-线粒体超级及超超级复合物的结构等, 发表SCI论文54篇, 其中在 *Nature*, *Cell* 等杂志发表通讯作者论文26篇.

液中的二氧化碳在肺泡中透过毛细血管进入肺叶中的空气, 并随着呼气排出体外. 在细胞水平上, 呼吸作用 (cellular respiration) 则有另外一番完全不同的含义, 细胞呼吸发生在线粒体中. 摄入人体的营养物质经过分解代谢产生大量的高能化学分子, 最常见的是NADH(还原型辅酶II, 或还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)和FADH₂(还原黄素腺嘌呤二核苷酸), 这些高能分子在线粒体中将高能电子通过固定在线粒体内膜上的线粒体呼吸链传递给分子态氧生成水, 同时温和地释放能量产生质子梯度电势, 之后, ATP合成酶利用质子梯度合成可直接为生命活动供能的高能分子三磷酸腺苷(ATP). 这一过程概括起来很简单, 而实际上, 每一步都涉及到非常复杂的生化反应, 并且受到严格的调控以满足不同状态下细胞的能量需求. 接下来, 让我们窥探微观世界中的小宇宙.

我们的故事从线粒体开始讲起. 线粒体(mitochondria)是细胞内由双层膜包被的大型细胞器, 是细胞内的能量工厂, 呼吸作用发生的主要场所, 其直径为0.5~1 μm. 除呼吸作用外, 线粒体还参与了一系列重要的生命活动, 包括糖类和脂质的代谢、细胞凋亡(apoptosis)、衰老(senility)以及钙离子稳态(calcium homeostasis)的调节等. 线

粒体外膜通透性较高, 结构较为简单. 线粒体内膜组成成分则较为复杂, 含有丰富的蛋白质和心磷脂(cardiolipin)以及少量的胆固醇(cholesterol), 且可以向内折叠形成嵴(cristae), 其上分布着大量进行细胞呼吸的蛋白质复合物. 低等动物和植物的线粒体中, 嵴呈管状(tubular cristae), 而在高等动物线粒体中嵴则多呈片状(lamellar cristae). 嵴的存在极大地扩展了线粒体内膜的表面积, 增加了呼吸作用进行的空间. 线粒体拥有自身的环状 DNA 分子, 可以编码部分进行呼吸作用所必需的蛋白质, 且其内蛋白质的合成受到细胞核的调控, 是半自主性的细胞器. 不同细胞中线粒体的数量差异很大, 一般来说取决于细胞内能量代谢的水平, 细胞代谢活动越旺盛则线粒体的数量越多(图 1).

线粒体之所以叫线粒体, 是因为它以“线”和“粒”两种状态存在, 彼此之间依据细胞状态的不同不断转换, 处于动态平衡之中. 在细胞分裂(mitosis)或者出现自噬(autophagy)的状态下, 线粒体多分裂呈粒状, 其内膜上嵴的结构被破坏呈洋葱状, 三羧酸循环剧减而进行有氧糖酵解(aerobic glycolysis), 能量转化效率明显降低; 而在细胞处于正常或饥饿状态下时, 线粒体多融合呈线状, 内膜嵴的结构发达, 能量代谢形式主要为氧化磷酸化(oxidative phosphorylation), 可以进行高效率的能量转化. 线粒体的融合和分裂各由一系列通过水解 GTP 产生机械力的蛋白分子(dynamin-like GTPase)介导, 并且受到细胞内一些信号通路精细的调控. 简而言之, 不同的线粒体形态对应着细胞不同的能量需求

和不同的呼吸形式, 是细胞调节呼吸作用的重要环节.

处于融合状态的线粒体含有丰富的内膜嵴的结构, 可以进行高效的氧化磷酸化. 磷酸化(phosphorylation)是指在生物氧化中伴随着 ATP 生成的作用, 包括底物水平磷酸化和氧化磷酸化两种形式. 在糖酵解的过程中, 一些高能分子在分解时会释放出高能磷酸根直接将 ADP 合成 ATP, 这被称为底物水平磷酸化. 如 1,3-二磷酸甘油酸降解为 3-磷酸甘油酸时将一个磷酸根转移到 ADP 分子上. 相对地, 氧化磷酸化则指的是分解代谢产生的 NADH 等高能小分子将电子通过线粒体氧化呼吸链一步一步传递给氧气的过程中逐步释放能量, 产生质子梯度, 之后 ATP 合成酶(ATP synthase)利用质子梯度合成 ATP 分子, 将电化学势能转化为 ATP 中活跃的化学能的过程. 生物体内 95% 的 ATP 来自氧化磷酸化.

进行氧化磷酸化的酶, 呼吸链大分子蛋白质复合物都位于线粒体内膜上. 最新的冷冻电子显微镜断层成像技术显示, 进行电子传递的呼吸链大分子蛋白复合物主要位于内膜嵴结构中较为平缓的区域, 而利用质子梯度合成 ATP 的 ATP 合成酶则主要位于嵴结构中折叠弯曲的部位^[2], 内膜嵴与外膜相临的一端则被一系列蛋白质复合物扎捆锁定^[3]. 这样的分布有利于质子梯度的产生、维持和利用, 可以有效地提高能量转换效率. 从 20 世纪中叶开始, 进行呼吸作用的大分子蛋白质复合物相继被分离和鉴定出来, 至今科学家们都在研究这些大分蛋白机器的功能机理. 这些蛋白质机器包括复合物 I (NADH 脱氢酶, NADH dehydrogenase)、复合物 II (琥珀酸脱氢酶, succinate dehydrogenase)、复合物 III (细胞色素 c 还原酶, cytochrome c reductase)、复合物 IV (细胞色素 c 氧化酶, cytochrome c oxidase), 以及复合物 V (ATP 合成酶, ATP synthase). 其中, 复合物 V 以二聚体的形式存在于线粒体嵴上, 并且常常沿着嵴的折叠处呈条带状排列, 而复合物 I~IV 的组合形式则较为复杂. 起初, 人们认为复合物 I~IV 在线粒体嵴上是相互独立存在的, 每一个单独的复合物独立完成电子传递(也就是能量释放)的一部分过程, 而它们之间的电子传递则通过在线粒体内膜上游离的辅酶 Q 和细胞色素 c 来完成. 现在看来这样的电子传递方式和蛋白质组合形式是低效的^[4,5]. 21 世纪初, 科学家们检测到了复合物 I~IV 更高级的组合形式, 超级复合物(supercomplex). 在超级复合物中, 复合物单体的数量可以发生变化, 以形成不同组合形式的超级复合物, 而其中具有完整呼吸活性的超级复合物又被称为呼吸体(respirasome). 由于物种来源的不同, 超级复合物的组成形式差异也很大. 比如, 酵母中最主要的形式为 III₂IV₁, 土豆微管组织中存在的有 I₁III₂, 牛心中主要是 I₁III₂IV₁, 而小鼠肝脏中则存在 I₁II₁III₂IV₁. 甚至在同一个物种中, 正常的生理条件下也同样存在不同组成形式的超级复合物. 高等哺乳动物中, 最为常见的呼吸体形式为 I₁III₂IV₁ 和 I₂III₂IV₂^[6,7]. 2016 年 9 月以来, 我们实验室通过

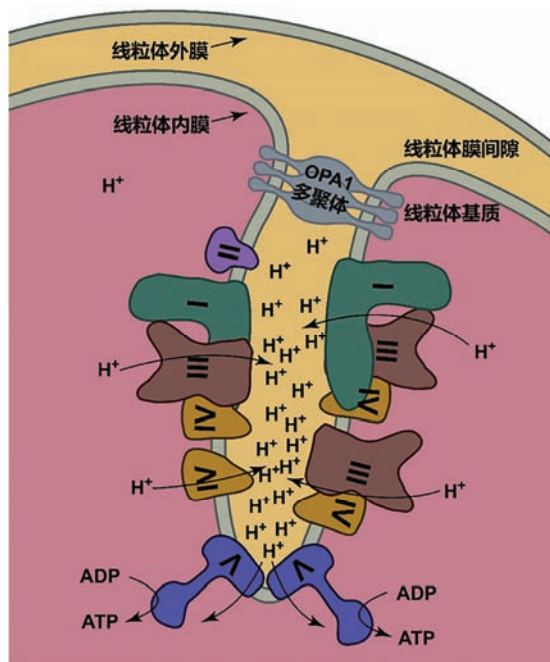


图 1 线粒体嵴剖面图. I~V, 复合物 I~V

Figure 1 Mitochondrial cristae section. I, Complex I; II, complex II; III, complex III; IV, complex IV; V, complex V

单颗粒冷冻电子显微镜的方法首次获得了哺乳动物和人类中呼吸体 $I_1 III_2 IV_1$ 的高分辨结构及呼吸链超超级复合物 $I_2 III_2 IV_2$ 的结构,检测到复合物 I, III 和 IV 之间较为紧密的相互作用,揭示了呼吸体中电子传递耦联质子转运的分子机理,为呼吸体高效地进行能量转换提供了有力的证据,相关论文发表在国际顶级学术期刊 *Nature* 和 *Cell* 上^[6~8]。

组合形式不同的超级复合物,其所适应的代谢通路也不尽相同。比如,最主要的呼吸体形式 $I_1 III_2 IV_1$ 只能完成 NADH 的氧化,而 NADH 主要是葡萄糖代谢的产物;超级复合物 $III_2 IV_1$ 则不同,它可以接受来自复合物 II 的辅酶 Q,进而完成 FADH₂ 的氧化,而 FADH₂ 则是琥珀酸盐以及 3-磷酸甘油的代谢产物。不同组成形式的超级复合物在线粒体上的存在比例会随着细胞状态的变化而不断调整,以满足细胞不同生长状态下特定的能量需求。

现在的理论认为,在正常的生理条件下,多种超级复合物,甚至是单独的复合物 I~IV 都是有生理活性的。也就是说,虽然形成超级复合物可以有效地提高能量代谢效率,但并不是所有单独的复合物都会相互结合形成超级复合物,而是单独的呼吸复合物与各类超级复合物之间处于动态平衡当中,以适应不同生理状态下细胞能量代谢的特定需求。这一描述线粒体内膜上呼吸链蛋白质复合物组织形式的模型被称为动态模型(plasticity model)。据观测,在哺乳动物线粒体中,复合物 I 总量的 80% 以上固定在超级复合物中,复合物 III 总量的 60% 左右组装进入不同形式的超级复合物,而大部分的复合物 IV (大于 80%) 和复合物 II (几乎全部) 则处于游离状态,随着细胞状态的不同,这些比例也会发生相应的变化^[5]。目前已有一些实验结果显示,线粒体内膜电位的变化、膜脂成分的变化以及呼吸复合物中一些氨基酸位点的磷酸化修饰会影响单独呼吸复合物与超级复合物之间的动态平衡,但是其中所涉及的具体调节机制和信号通路还远远没有搞清楚^[5]。

与独立发挥作用的呼吸链复合物(C I -C IV)相比,呼吸体在结构和功能上具有明显的优势。首先,每个单独的呼吸复合物本身,尤其是复合物 I,就是庞大的蛋白机器,而这些蛋白机器之间的相互结合则能够起到互相稳定的作用。复合物 I 在中段通过蛋白亚基 NDUFA11 与复合物 III 的蛋白亚基 UQCRB 和 UQCRCQ 相互作用,在末段通过蛋白亚基 ND5, NDUFB8 与复合物 IV 的蛋白亚基 COX7A, COX7C 相互作用,形成结构更加稳定、功能更加高效的超大蛋白质机器。实验证明,在复合物 III 或 IV 具有缺陷或者被去除的线粒体中,复合物 I 的稳定性明显降低。其次,有证据显示,与单独的呼吸复合物相比,形成呼吸体后,能够减少氧化还原反应位点的暴露,因此呼吸作用过程中产生的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的量也明显减少,这对降低癌症发生和延缓衰老都有非常重要的作用^[5]。另外,与单独的呼吸复合物相比,呼吸体通过在复合物 I 和复合物 III 之间形成一个封闭的辅助 Q 区间(Q

pool),在复合物 III 和 IV 之间形成细胞色素 c 的底物通道(substrate channel),对辅酶 Q 和细胞色素 c 的实现快速而高效的利用,使呼吸作用过程中的能量转换效率大大提高。

现在我们认识到,进行呼吸作用的载体呼吸体是一个庞大的分子机器,由数量惊人的蛋白亚基和各类辅基,以极其复杂而有序的方式层层组装而成。复合物 I, II, III, IV 分别由 45, 4, 11, 14 个蛋白亚基组成,而且其中包含有大量的细胞色素分子,铁硫中心、铜中心等金属原子簇, NADPH、各类脂质等功能分子,其结构十分复杂。每一个小的分子都是一个精巧的零件,在各自的位置上发挥自身独特的功能。同时,这些零件又相互协调,形成更高级的结构,以功能单元或更高级的复合物的形式有效地发挥作用。化学燃料的燃烧通常是一个不可控的、剧烈的能量释放过程,而作为生物体能量来源的有机物质,本质上也是化学燃料。显而易见,生物体对有机物质中能量的利用,绝不能以燃烧的方式进行,而需要以一个可控、温和的方式,完成对能量的高效利用。在呼吸体中,C I -C IV 作为功能相对独立的单元,各自都受到严格的调控,只完成能量释放的一部分过程。同时,由于呼吸体中能量转换的方式并不是通过氧化还原反应直接产生内能,而是通过电子传递引起蛋白质的构象变化来转运质子以产生电化学势能,在呼吸作用能量转换的过程中只有很少部分的能量逸散成了内能,甚至这部分内能也可以用于维持生物体的体温。作为一个整体,呼吸体内各个单元以特定的方式相互结合,相互稳定,以保证底物的高效利用与流通。正是由于呼吸体这一复杂而精妙的结构,才使得生物体对有机物中的能量进行温和而高效地利用成为可能(图 2)。

下面,我们以复合物 I 为例来介绍呼吸复合物是如何通过电子传递耦联质子转运来实现能量的高效利用的。哺乳动物的复合物 I 是一个大型的蛋白质机器,总共包含 45 个蛋白亚基,整体上呈 L 形,由跨膜臂(membrane arm)和亲水臂(matrix arm)接合而成,其中跨膜臂总共含有 78 个跨膜螺旋(transmembrane helices)。除蛋白质外,在此大分子机器中,还包含 11 个功能性磷脂分子、8 个铁硫中心、1 个配位结合的锌原子,1 个 FMN 辅基和 1 个 NADPH 辅基,它们各自发挥着独特的功能。在哺乳动物复合物 I 的 45 个蛋白亚基中,有 14 个是由线粒体内的基因组编码的高度保守的蛋白亚基,与细菌复合物 I 中的 14 个蛋白亚基有非常高的同源性。这 14 个蛋白亚基是复合物 I 发挥电子传递和质子转运功能的核心亚基,其中 7 个蛋白亚基位于跨膜臂内,7 个蛋白亚基位于亲水臂内。复合物 I 另外的 31 个蛋白亚基则被称为附属亚基,它们起到稳定复合物 I 蛋白结构,与其他复合物相互作用以聚合形成超级复合物,帮助复合物 I 组装,接受细胞内的信号调节等功能。复合物 I 的亲水臂朝向线粒体基质中,位于其头部的 FMN 分子可以结合线粒体基质中的 NADH,并将 NADH 上的两个电子通过固定在亲水臂上的 7 个铁硫中心逐个传

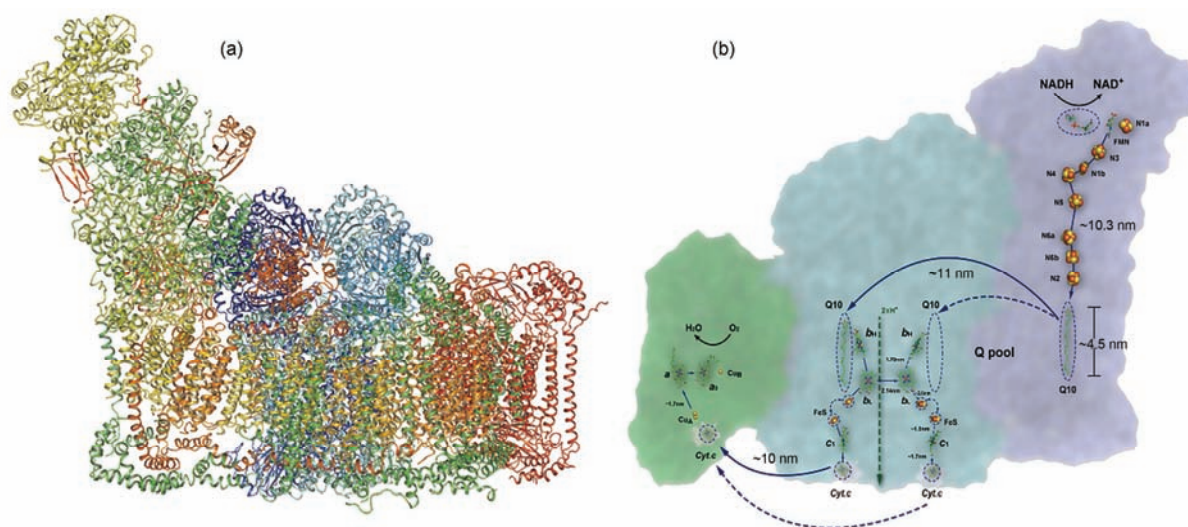


图 2 呼吸体结构模型. (a) 螺旋模型; (b) 卡通模型

Figure 2 Structure of respirasome. (a) Helix model of respirasome structure; (b) cartoon model showing electron trace

递给结合在亲水臂与跨膜臂交界处的辅酶 Q 上, 使辅酶 Q 呈强电负性. 复合物 I 的跨膜臂有 4 个由高度保守的跨膜螺旋包围形成的质子通道, 每个质子通道周围都有两个跨膜螺旋在线粒体内膜的中部发生断裂并由一小段可弯曲的肽段(loop)连接起来, 这样的结构使得质子通道的构象具有高度的可变性(flexibility). 同时, 在跨膜区中, 众多跨膜螺旋的中段含有高度保守的极性氨基酸(赖氨酸、精氨酸、谷氨酸), 它们与固定在膜中部的水分子一起形成了一条极性的导线, 直接从跨膜区的远端连接至亲水臂和跨膜臂交界处的辅酶 Q 结合位点, 横跨整个跨膜区, 将所有质子通道中部的电性都与复合物 I 所结合的辅酶 Q 的带电性结合起来. 结合辅酶 Q 时, 复合物 I 跨膜区质子通道开口朝向线粒体基质, 在辅酶 Q 获得电子带电负性之后, 跨膜区中部的极性导线整体呈电负性, 从而吸引线粒体基质中

丰富的带正电的质子进入跨膜区中部. 随后, 辅酶 Q 从中获得两个质子并从复合物 I 上脱离出去. 辅酶 Q 的脱离使得跨膜区的质子通道发生构象变化, 原本朝向线粒体基质的开口转而朝向线粒体膜间隙, 而此时由于辅酶 Q 的离去原本膜中间呈电负性的导线恢复电中性, 失去对质子的吸引能力. 因而, 从线粒体基质中吸引进入膜中部的质子被排出, 进入线粒体膜间隙, 复合物 I 也就此完成了一个传递电子并耦联质子转运的循环(图 3).

固定于复合物 I 跨膜区中的 11 个磷脂分子, 有些结合在质子通道的周围, 有些结合在与其它复合物相互作用的附属蛋白亚基周围. 我们认为这些磷脂分子一方面可以增强质子通道构象的可变性, 起着润滑剂的作用, 另一方面又可以使整个复合物 I 的结构更加稳定, 起着黏连剂的作用. 除了 8 个铁硫中心外, 在亲水臂蛋白亚基 NDUFS6

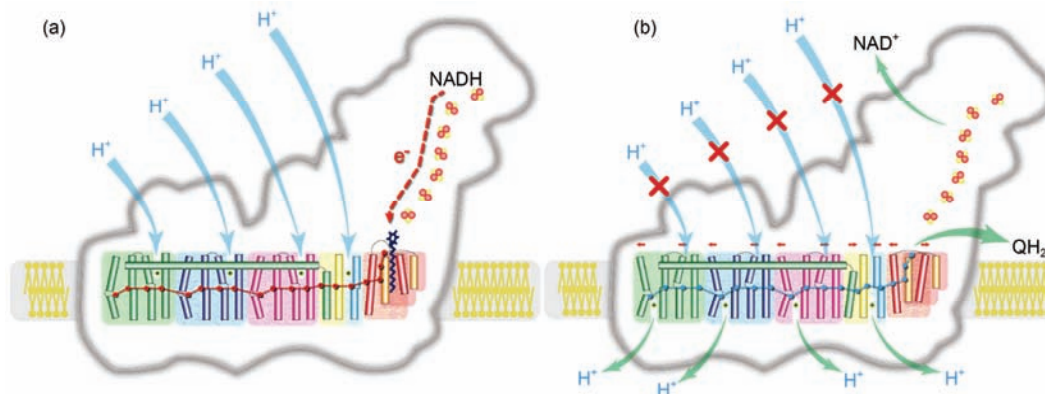


图 3 复合物 I 机理图. (a) 激发状态; (b) 释放状态

Figure 3 Coupling mechanism of complex I. (a) Stimulated state; (b) releasing state

中还含有一个配位结合的锌原子, 临近铁硫中心 N6a 和 N5. 当复合物 I 的亲水臂处于异常的氧化还原状态时, 经过 N6A 和 N5 的电子可能不继续传递给辅酶 Q 而是传递给配位的锌原子并随之解离释放入线粒体基质中, 从而实现呼吸链电子传递的调控. 此外, 亲水臂蛋白亚基 NDUFA9 中还含有一个 NADPH 辅基, 临近复合物 I 电子传递链末端的铁硫中心 N2. NADPH 的结合与脱离可能会导致复合物 I 亲水臂的构象变化, 而 NADPH 的水平又与线粒体内的氧化还原状态有关, 因而这是细胞状态对复合物 I 活性的又一层调控机制.

由上所述, 线粒体呼吸链复合物的结构设计十分巧妙, 将电子传递释放的能量通过蛋白质的构象变化耦联质子转运, 最终转换成了由质子梯度所储存的电化学势能. 同时, 这一过程又受到了十分精细的多重调控, 将线粒体呼吸链的活性水平与细胞内的能量需求巧妙地联系了起来. 更为神奇的是, 通过调节呼吸链超级复合物解离成单独复合物与单独复合物聚合成超级复合物之间的动态平衡, 细胞可以在更大的尺度上调节线粒体能量代谢的效率以适应不同状态下细胞的能量需求^[9].

对线粒体呼吸作用的研究不仅具有重要的科学意义, 而且有助于攻克多种严重的综合性疾病. 线粒体功能缺陷会导致细胞功能出现严重异常, 进而引发众多目前非常棘手的病症, 比如阿兹海默综合征(老年痴呆症)、非胰岛素依赖性糖尿病、MELAS 综合征(线粒体脑肌病)、Leigh 氏脑病(亚急性坏死性脑病)等. 通过解析的呼吸体的原子分辨率蛋白质结构, 我们确定了数百种致病性氨基酸突变在呼吸体中的精确位置, 可以清楚地分析这些突变的致病机理, 进而有机会找到有效的治疗手段. 另一方面, 除了应用于医疗行业, 对呼吸体的研究还可以应用于能源领域. 目前

的技术条件对能量的利用效率还处于较低的水平. 比如, 燃煤发电的效率约为 10%, 内燃机能量利用效率只有 30% 左右, 柴油机也不过 35%, 太阳能电池的能量转化效率也仅仅达到 20% 以下, 蓄电池将化学能转换为电能的效率理论上最高也只能达到 50%, 实际上往往只有 20% 左右. 然而, 细胞通过呼吸作用利用化学能的效率却非常高. 1 mol 的葡萄糖经过充分燃烧可以释放 2870 kJ 的能量, 而通过有氧呼吸则可以产生约 38 mol 的 ATP, 这些 ATP 经过水解可以释放出约 1178 kJ 的能量, 也就是说有氧呼吸的能量利用效率可以达到 41%, 这使得研制运用呼吸作用原理提供能量的生物电池具有极高的价值. 实际上, 用作电池时, 我们不需要产生 ATP, 只需要产生质子梯度就可以了, 这样可以进一步提高能量利用效率.

我们都知道“万物生长靠太阳”, 亿万年来地球上绿色植物靠太阳照射到地球上的光而生长, 它们通过植物细胞内的叶绿体把太阳的光能转化成能量进而将空气中的二氧化碳固定到碳水化合物中同时把水分子分解成我们赖以生存的氧气和碳水化合物. 碳水化合物为生物体提供食物, 在生物体内被巧妙地分解, 进而又在线粒体内通过呼吸作用把能量释放出来为机体提供热量及合成 ATP 能量分子, 同时把氧气和质子再一次转化成水. 机体利用 ATP 分子为机体活动提供能量, 而最终, 机体又以热量的形式把这些能量释放到大自然. 热以红外线的形式传播, 红外线是光的一种, 所以最终机体释放的是光能.

介绍了国际上关于线粒体呼吸作用的最新理论与我们的研究成果, 相信大家对于细胞呼吸都有了一个全新的认识. 作为中国人, 我们的征途是星辰大海, 量子乾坤. 不要忘了, 你的心头也有一片星辰大海, 愿砥砺前行, 学海泛舟.

致谢 国家蛋白质重大研究计划(2017YFA0504600, 2016YFA0501100)、国家杰出青年科学基金(31625008)和国家自然科学基金(21532004, 31570733)资助.

推荐阅读文献

- 1 Yin J, Cao Y, Li Y H, et al. Satellite-based entanglement distribution over 1200 kilometers. *Science*, 2017, 356: 1140–1144
- 2 Davies K M, Strauss M, Daum B, et al. Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 14121–14126
- 3 Huynen M A, Muhlmeister M, Gotthardt K, et al. Evolution and structural organization of the mitochondrial contact site (MICOS) complex and the mitochondrial intermembrane space bridging (MIB) complex. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863: 91–101
- 4 Enriquez J A. Supramolecular organization of respiratory complexes. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 533–561
- 5 Guo R, Gu J, Wu M, et al. Amazing structure of respirasome: unveiling the secrets of cell respiration. *Protein Cell*, 2016, 7: 854–865
- 6 Gu J, Wu M, Guo R, et al. The architecture of the mammalian respirasome. *Nature*, 2016, 537: 639–643
- 7 Wu M, Gu J, Guo R, et al. Structure of mammalian respiratory supercomplex I₁III₂IV₁. *Cell*, 2016, 167: 1598–1609
- 8 Guo R, Zong S, Wu M, et al. Architecture of human mitochondrial respiratory megacomplex I₂III₂IV₂. *Cell*, 2017, 170: 1247–1257
- 9 Sun D, Li B, Qiu R, et al. Cell type-specific modulation of respiratory chain supercomplex organization. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: pii: E926

Summary for “你的心头也有星辰大海——带你领略呼吸的奥秘”

The sea of stars in your heart —bring you a taste of the mystery of breathing

YANG MaoJun

Ministry of Education Key Laboratory of Protein Science, Tsinghua-Peking Joint Center for Life Sciences, Beijing Advanced Innovation Center for Structural Biology, School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China
E-mail: maojunyang@tsinghua.edu.cn

Respiration is one of the most basic features of living organisms, and this normally neglected process is orchestrated by a rather complicated molecule system. Mitochondria are the major place for respiration in mammals, and its shape can vary with different cell conditions, which in turn can influence the efficiency of respiration. Within mitochondria, respiratory chain complexes responsible for respiration are located on the inner membrane that can form a special structure termed as cristae. The shape of cristae is variable in different species and cell conditions. Within these crista junctions, a series of scaffold proteins (MICOS) lash the base of cristae. The respiratory chain complexes are located on the relatively flat surface of cristae, while the ATP synthase dimers are located at the edge curve of cristae and aligned to form ribbons. This arrangement can greatly avoid proton leakage across the large cristae surface, and enables the sink formed by the ATP synthase dimers to harness proton gradient with highest efficiency. Despite early theories that respiratory chain complexes perform their function independently and randomly scattered on cristae, recent researches show strong evidence that these complexes tend to form higher level organizations called supercomplex or respirasome. Respiration process in molecular level means the consumption of high energy electron donors and oxygen to produce water and release energy in the meanwhile. Each respiratory chain complex harness part of the released energy to perform conformational change and three major complexes pump protons from mitochondrial matrix to intermembrane space, thus transforming chemical energy into electrochemical gradient, which is again harnessed by another protein complex (complex V, ATP synthase) to perform conformational change and produce ATP molecules. In fact, the existence of respirasome makes this process more delicate and efficient. Other than randomly drifting on the inner membrane, in the respirasome these individual respiratory complexes are arranged in a pattern where their reaction active sites are close to each other and their common substrates are compartmented within pools. In this way the efficiency of electron transfer can be greatly promoted, and the formation of supercomplex can stabilize the structure of individual complexes. Furthermore, in respirasome, the amount of reactive oxygen species generated during electron transfer is greatly reduced. Respiratory chain malfunction can cause a series of serious diseases, including Alzheimer's and Parkinson's diseases, multiple sclerosis, Friedreich's ataxia, amyotrophic lateral sclerosis, Hurthle cell thyroid carcinoma (HCTC), Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), lethal infantile mitochondrial disease (LIMD), Leigh syndrome (LS), linear skin defects with multiple congenital anomalies 3 (LSDMCA3), mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS), mitochondrial complex I deficiency (MT-C1D), and, non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). The structure of respirasome will certainly provide precious information for conquering these diseases.

mitochondria, respiratory chain supercomplex, energy metabolism

doi: 10.1360/N972017-00887