

本文引用: 李 依, 王丹玲. 人类疾病中线粒体异常形态的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(6): 487-493.  
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.06.005.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-06-0487-07

· 线粒体与心血管疾病专栏 ·

## 人类疾病中线粒体异常形态的研究进展

李 依, 王丹玲

南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001

[摘 要] 线粒体是真核生物细胞内的“发电机”, 对于细胞各种生命活动的正常进行至关重要。除了为细胞供能外, 线粒体还参与一些重要的细胞活动, 如凋亡、分化和增殖等。但线粒体并不是“永动机”。事实上, 线粒体是对多种病理条件最为敏感的细胞器之一。线粒体功能障碍可导致多种人类疾病, 如阿尔茨海默病、糖尿病、缺血性心脏病等。众所周知, 线粒体形态的改变会影响其功能, 反之亦然。在病理条件下线粒体会发生多种形态改变。以异常线粒体形态为特征的研究使研究者能够了解线粒体在某些人类疾病发病机制中的作用。本综述主要总结了人类疾病中线粒体形态变化的研究进展, 旨在提供一定的理论概述。

[关键词] 人类疾病; 线粒体; 异常形态

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress on abnormal mitochondrial morphology in human diseases

LI Yi, WANG Danling

Hengyang Medical College of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] Mitochondria are the “power generators” in eukaryotic cells, therefore playing vital roles for basically all cellular activities. Not only supplying energy, mitochondria are also actively regulating important cellular processes, such as apoptosis, differentiation, and proliferation. But mitochondria are not “perpetual motion machines”. In fact, mitochondria are one of the most sensitive organelles to various pathological conditions. Dysfunction of mitochondria can cause many human diseases, such as Alzheimer’s disease, diabetes, ischemic heart disease, etc. It is well known that changes in mitochondrial morphology affect the mitochondrial function, and vice versa. Under pathological conditions, mitochondria undergo various morphological changes. Research studies that characterized abnormal mitochondrial morphology have enabled us to understand the mitochondrial involvement in the pathogenesis of certain human diseases. This review mainly summarizes the research progress on mitochondrial morphological changes in human diseases, aiming to provide a theoretical overview.

[KEY WORDS] human diseases; mitochondria; abnormal morphology

关于线粒体的起源, 目前普遍认为的理论是“内共生”理论。“内共生”理论认为线粒体由细菌进化而来, 曾经以一个单独的实体存在, 并在某个时间点与真核细胞的起源产生关联。经过长期的共生关系演变成了线粒体<sup>[1]</sup>。线粒体脱氧核糖核酸 (mitochondrial DNA, mtDNA) 的发现使这一理论更具有说服力。

线粒体是一个具有双层膜结构的细胞器, 主要包括四个部分: 线粒体外膜、线粒体膜间隙、线粒体

内膜和线粒体基质<sup>[2]</sup>。线粒体内膜向内折叠形成致密的嵴<sup>[3]</sup>。线粒体主要的功能是通过氧化磷酸化过程来产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 为细胞提供能量<sup>[4]</sup>。线粒体在细胞生长、细胞凋亡、细胞免疫等过程中都发挥着重要的作用<sup>[5-6]</sup>。线粒体形态和功能的异常改变与多种人类疾病有关, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer’s disease, AD)、糖尿病、缺血性心脏病等<sup>[7]</sup>。线粒体功能障碍被认为是导致帕金森病等神经退行性疾病的主要

[收稿日期] 2023-04-28

[修回日期] 2023-05-09

[基金项目] 湖南省科技创新重点工程课题 (2021SK1014); 湖南省普通高等学校教学改革研究项目 (HNJG-2020-0440)

[作者简介] 李依, 硕士, E-mail: 3026985557@qq.com。通信作者王丹玲, 教授, 研究方向为神经退行性疾病及其机制研究, E-mail: danlingwang@usc.edu.cn。

原因之一<sup>[8-9]</sup>。因为神经元自身能量需求的需要,它们对线粒体功能的依赖性很高,所以线粒体功能一旦发生缺陷就可能对神经元产生损伤作用。

研究表明,线粒体发生功能障碍的时候伴随着线粒体形态的异常改变<sup>[10]</sup>。在生理情况下,线粒体一般呈圆球状或短棒状,其具体的形态因细胞类型而异<sup>[11]</sup>。当线粒体融合/裂变失衡或活性氧水平升高时,线粒体的功能会受到破坏,如膜电位降低、呼吸链缺陷、mtDNA 缺失等<sup>[12]</sup>。受损线粒体形态的异常改变主要与膜的转变有关。目前关于损伤线粒体形态的观察已有很多研究,本综述主要总结了在疾病中损伤线粒体形态变化的研究进展,旨在为相关疾病的研究提供一定的理论帮助。

## 1 线粒体形态

线粒体是细胞内较大的细胞器。一般直径为 0.5 ~ 1.0  $\mu\text{m}$ , 长度为 3  $\mu\text{m}$ 。线粒体的形态呈现多样性,常见的有圆球状、棒状、环状、分枝状等<sup>[10]</sup>。电子显微镜对于线粒体显微形态的观察做出了很大的贡献。在电子显微镜下,线粒体呈现短棒状或小球状,并散布在细胞质的各个区域<sup>[13]</sup>。活细胞成像技术的出现深化了人们对线粒体形态的认知。与呈短棒状或小球状的单个线粒体不同的是,通过活细胞成像技术观察到整个分布于胞质的连续线粒体网络结构<sup>[14]</sup>。在大多数的细胞中,线粒体均形成一个网络结构,从细胞核向细胞外周生长,这可能是一个方便细胞不同区域之间快速交流的有效系统。这个相互连接的系统有利于为细胞提供足够、及时的能量和代谢物<sup>[15]</sup>。但是,在特化细胞中,线粒体的形态具有特殊性。例如,在神经元细胞中,线粒体主要是沿着轴突的方向进行分布,以确保在轴突延伸的过程中提供足够的能量并维持细胞内钙离子的稳态<sup>[16]</sup>。另外,即使是同一个细胞,线粒体的形态也可能不一样。如在骨骼肌细胞中,肌膜下的线粒体多为球状形态,而肌纤维间的线粒体多为细长形态<sup>[17]</sup>。

线粒体是一个高度动态的细胞器,受环境、发育状况和能量需求的影响不断发生融合和裂变<sup>[18]</sup>。线粒体的形态受线粒体动力学的影响,线粒体动力学包括线粒体融合和裂变两个相反的过程。目前发现线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, Mfn1) 和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 参与线粒体外膜的融合,视神经萎缩 1 (optic atrophy 1, OPA1) 参与线粒体内膜的融合。有研究发现,在细胞中瞬时转染表

达人源 Mfn2 之后,线粒体形态从一般的点状转变为更复杂的网状结构<sup>[19]</sup>。线粒体裂变是由动力蛋白相关蛋白 1 (dynaminrelated protein 1, Drp1) 介导的。线粒体裂变蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, Fis1) 作为招募 Drp1 至线粒体的受体蛋白之一,通过结合 Drp1 间接参与线粒体裂变过程。有研究发现,缺失人源 Fis1 的细胞具有从细胞核向细胞外周伸出的长的线粒体<sup>[20]</sup>。从定性上看,复杂的线粒体(较长、分枝多)更容易发生裂变过程,而较小的线粒体更容易发生融合过程<sup>[21]</sup>。由此可见,线粒体的大小和形态是由线粒体融合和线粒体裂变来共同调节的。

线粒体是对各种损伤非常敏感的细胞器之一,一旦线粒体受损,机体可通过线粒体融合和裂变的方式来修复或清除受损的线粒体。一方面,轻微受损的线粒体可以与邻近的健康的线粒体发生融合。这种融合有助于通过混合的方式使物质进行交换来稀释损伤<sup>[22]</sup>。另一方面,严重受损的线粒体可以通过裂变过程分离出受损的部位,形成更小的线粒体,这些线粒体通过线粒体自噬过程被降解<sup>[23]</sup>。有研究表明,线粒体裂变增加,即形成更多的小的线粒体被认为是一种促肿瘤的预兆<sup>[24]</sup>。

## 2 疾病状态下线粒体的损伤形态

线粒体功能的正常行使依赖于线粒体正常的形态。虽然线粒体的形态在不同物种之间和不同细胞类型之间有很大的区别,但这些结构转变在真核生物中具有保守性。线粒体结构的转变离不开线粒体膜的可塑性。线粒体膜具有脂质双分子层结构。膜的正常构象倾向于平坦,因为膜弯曲需要消耗能量<sup>[25]</sup>。所以在线粒体融合和分裂的过程中,发生膜构象的改变都需要三磷酸鸟苷水解来提供能量。值得注意的是,线粒体嵴膜是发生氧化磷酸化的主要部位,这为线粒体的异常形态和功能影响之间搭建了桥梁<sup>[26]</sup>。由此,描述线粒体异常的形态对于阐明线粒体相关疾病的病理进程具有重要作用。

在人类疾病中,神经肌肉疾病领域特别关注线粒体显微结构和功能行使之间的关系<sup>[27]</sup>。如在人类骨骼肌中,正常的线粒体具有完整的膜结构和电子密集的管状嵴,并且基质是一个单一且连续的腔室<sup>[28]</sup>。后来,利用透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 报道了线粒体相关疾病患者的骨骼肌内线粒体出现异常的形态改变。异常

形态的描述特征是线粒体肿胀、嵴断裂、基质空泡化和电子密集沉淀物。其中,线粒体肿胀是线粒体对多种外界刺激产生通透性转变的反应<sup>[29]</sup>。利用 TEM 对临床样本中线粒体显微结构的描述具有不足之处。无论是横截面还是纵截面,TEM 只能观察到线粒体的二维结构,忽视了复杂的三维结构对于线粒体功能的潜在意义。随着电镜技术的发展,利用连续块面扫描电镜进行三维重构进一步完善了线粒体异常形态的描述。在具有 mtDNA 突变的线粒体肌病患者骨骼肌里详细地描述了 7 类异常的线粒体形态<sup>[29]</sup>,以及在一些疾病中存在特殊的线粒体结构异常。这些线粒体形态多与线粒体膜结构的异常转变有关。

## 2.1 旁晶包体

旁晶包体(paracrystalline inclusion, PCI)为矩形晶体,看似由许多层薄片组成。可分为两种类型:一种是由薄片组成,分布于基质;一种是具有电子密集体,分布于膜内和膜间隙。在临床样本里,偶尔发现含有 PCI 的线粒体出现膜变形或膜破裂的情况,这体现了 PCI 的刚性特质。PCI 在分布上存在很大的异质性。在单个肌肉细胞内,部分线粒体表现出正常的显微结构,部分线粒体却含有不同大小的 PCI。并且与肌原纤维间区域相比,肌膜下区域的线粒体含 PCI 的频率更高。这可能跟 PCI 的形成需要蛋白累积有关。蛋白质的累积需要核基因合成和局部翻译共同完成,所以靠近细胞核区域的线粒体更容易形成 PCI<sup>[29]</sup>。PCI 与细胞内蛋白质分子的合成、代谢密切相关。因此,PCI 的形成在反映线粒体功能状态方面发挥重要作用。另外,PCI 是一种比较常见的损伤线粒体的形态,在非酒精性脂肪性肝病、脊髓性肌萎缩症患者的线粒体中也存在电子密度很高的 PCI<sup>[30-31]</sup>(图 1)。

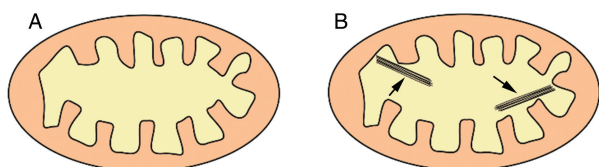


图 1. 线粒体内 PCI 结构的示意图

A 为正常线粒体,B 为含 PCI(如黑色箭头所示)的线粒体。

Figure 1. Illustrative diagram of PCI inside mitochondrion

## 2.2 嵴膜线性化和角结构

与正常的线粒体内膜向内折叠形成管状嵴相比,部分线粒体出现了线性化的嵴形态,并具有几

何特征的角结构。这种结构的形成一般与电子密集物有关。三维重构的结果表明,线性化的嵴为连续的片状结构,而不是简单的管状结构。线粒体超微结构发生嵴膜线性化和角结构的异常改变与线粒体功能障碍具有密切的联系,如在线粒体肌病患者的骨骼肌中,研究人员详细地描述了部分线粒体存在嵴膜线性化和角结构的特征<sup>[29]</sup>(图 2)。

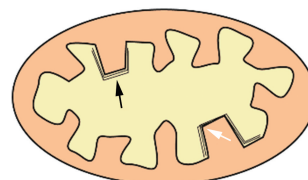


图 2. 线粒体内嵴膜线性化和角结构的示意图

嵴膜线性化如黑色箭头所示,角结构如白色箭头所示。

Figure 2. Illustrative diagram of cristae linearization and angular features inside mitochondrion

## 2.3 洋葱状嵴膜形态

部分线粒体含有同心环状嵴膜结构,形似洋葱,称为“洋葱状”线粒体、“管状平行嵴”或“同心层状体”。三维重构证实了这种结构为连续的同心片状结构。与正常的嵴膜间距相比,不同片状之间的距离明显缩小,分布更紧密<sup>[29]</sup>。OPA1 主要参与线粒体嵴结构的维持,但有研究发现,线粒体接触部位和嵴组织系统(mitochondrial contact site and cristae-organizing system, MICOS)复合体的核心亚基(MICOS complex subunit, MIC60)也可调节嵴的形态。在敲除 MIC60 的细胞中,线粒体出现了结构缺陷。其中,大的球形线粒体具有多层嵴结构,与洋葱状结构类似<sup>[32]</sup>。另外,在表达 FUS 蛋白相关致病突变 P525L 的细胞中,普遍存在“洋葱状”线粒体<sup>[33]</sup>(图 3)。

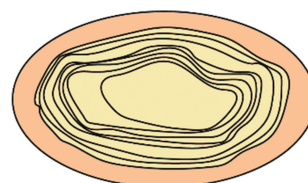


图 3. “洋葱状”线粒体的示意图

Figure 3. Illustrative diagram of onion-like mitochondrion

## 2.4 线粒体区室化

正常的线粒体含有两个区室:线粒体基质和膜间隙。而在线粒体肌病患者的临床样本里,部分线



粒体含有多个不同大小、形状的区域<sup>[29]</sup>。每个区域之间具有不同的电子密度。三维重构的数据显示,线粒体内部形成的每个区域在空间上完全独立,不与线粒体外膜相连接。这种结构的形成可能是在没有线粒体内膜融合的情况下,线粒体外膜融合后的产物<sup>[34]</sup>。与正常的线粒体相比,单个线粒体形成多个区域可能会影响线粒体多种生命活动的进行(图4)。

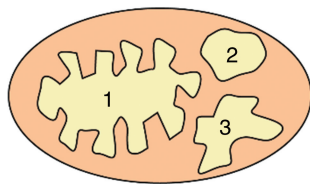


图4. 线粒体区室化结构的示意图

1, 2, 3 标示为单个线粒体形成的多个区室。

Figure 4. Illustrative diagram of multiple mitochondrial compartmentation structures

## 2.5 纳米隧道

纳米隧道是指从线粒体延伸出的细长管状结构,其起源处呈漏斗状,直径逐渐减小。纳米隧道有内外膜结构,且包含基质。其在组成上可连接一个或多个线粒体<sup>[29]</sup>。纳米隧道具有重要的生理和病理作用。一方面,纳米隧道结构的形成允许两个相距较远的线粒体之间进行物质交换<sup>[35]</sup>;另一方面,纳米隧道结构的增加可能是线粒体应激的一种反应,例如,在多态性室性心动过速疾病的小鼠模型的心肌细胞中,线粒体形成纳米隧道的频率明显增加<sup>[35-36]</sup>(图5)。

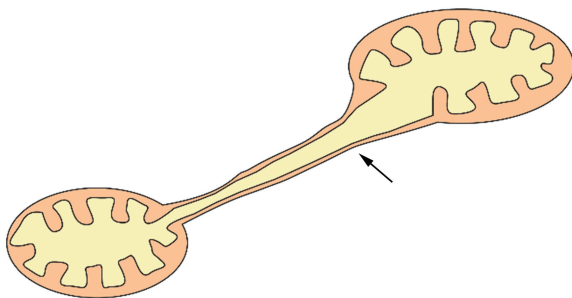


图5. 纳米隧道结构的示意图

纳米隧道结构如黑色箭头所示。

Figure 5. Illustrative diagram of mitochondrial nanotunnels

## 2.6 高度分支的线粒体

这部分线粒体的形态像树枝一样,具有多个分支<sup>[29]</sup>。单个线粒体通过膜重塑过程改变内外膜的

形态,从而形成多个分支。其形态是千变万化的,不具有特定的形态结构。高度分支的线粒体虽然不是一种常见的损伤线粒体的形态,但它仍与人类疾病的病理进程相关。例如,在来自AD患者线粒体的杂交细胞中,大量的线粒体出现结构异常,部分线粒体表现为高度分支<sup>[37]</sup>;在局灶节段性肾小球硬化症的细胞模型中,存在高度分支的线粒体<sup>[38]</sup>(图6)。

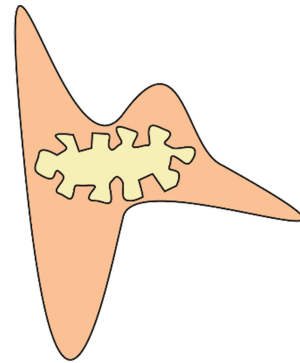


图6. 高度分支的线粒体的示意图

Figure 6. Illustrative diagram of hyperbranching mitochondrion

## 2.7 甜甜圈状线粒体

在三维重构下,这部分线粒体具有独特的环状。因此,也称为“环状线粒体”<sup>[29]</sup>。利用TEM在被连续光照的鸡视网膜色素上皮中,首次发现环状线粒体的存在<sup>[39]</sup>。类似的形态也可在发生线粒体氧化损伤的细胞中观察到。比如,用羰基氰化物间氯苯胺(carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone, CCCP)处理过的成纤维细胞中同样观察到了环状线粒体<sup>[40]</sup>。这些线粒体被认为是管状线粒体的两端发生自我融合形成的。细胞内大多数的线粒体在用CCCP处理10 min之后,呈现出U型、C型和O型的形态。环状线粒体的孔径大小不同,但每个线粒体仍具有完整的膜结构和单一、连续的基质腔室。传统的TEM观察到的U型、C型和O型线粒体只是这些线粒体的二维形态。之后,利用结合活成像的三维体积光电联用技术对环状线粒体进行了重新定义<sup>[41]</sup>。大多数环状线粒体的中间其实没有通孔,而是形成了线粒体球体。它们实际上具有一个内部管腔,包裹着胞质或其他细胞器组分。管腔也不是完全闭合的,保留了一个小孔以连接胞质和内部管腔<sup>[40]</sup>。线粒体球体的形成可能是线粒体更新的另外一种方式<sup>[42]</sup>。同时,也发现大多数环状线粒体是通过线粒体扩张形成的,而不是线粒体两端的简单融合。线粒体扩张是从管状线粒体的两端

或中间开始收缩,沿其长轴的收缩部位直径增大,形成球状结构。与此同时,形成包裹非特异性组分的内部管腔。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活物 1 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1, PGC-1) 作为心脏发育阶段的关键效应因子,PGC-1 $\alpha$  或 PGC-1 $\beta$  功能的缺失会加重小鼠应激后的心功能障碍。在 PGC-1 双敲除的成年小鼠心脏中,形成了甜甜圈状线粒体<sup>[43]</sup>(图 7)。

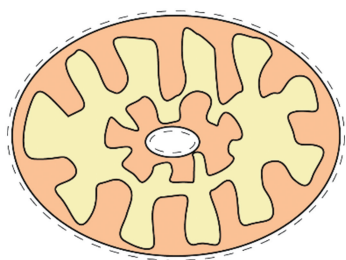


图 7. 甜甜圈状线粒体的示意图  
两椭圆形虚线之间的区域为甜甜圈状线粒体。

Figure 7. Illustrative diagram of donut mitochondrion

## 2.8 线粒体嵴断裂、基质肿胀

正常线粒体的嵴结构在线粒体内部排列非常紧密,并且基质空间很少<sup>[1]</sup>。而线粒体超微结构发生异常改变有时表现为嵴密度降低、嵴结构不完整、排列紊乱,同时基质肿胀,呈中空透明样。在 1 型糖尿病患者的骨骼肌中存在类似的线粒体结构异常,主要表现为嵴组织排布不规则<sup>[44]</sup>。嵴结构的维持对于线粒体氧化磷酸化功能的正常行使是非常重要的,已有研究表明嵴结构的破坏伴随着线粒体生物能量稳态的失衡<sup>[44]</sup>。另外,在多种病理条件下,线粒体的结构会发生嵴断裂、基质肿胀的异常改变。例如,在颈动脉粥样硬化患者的白细胞中,线粒体嵴稀疏、基质水肿<sup>[45]</sup>;在心衰衰竭犬模型的心脏中,线粒体嵴出现明显紊乱<sup>[46]</sup>;在肺动脉高压大鼠模型的心肌中,线粒体发生肿胀、嵴紊乱<sup>[47]</sup>(图 8)。

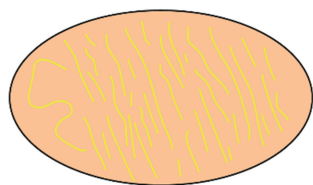


图 8. 线粒体发生嵴断裂的示意图  
Figure 8. Illustrative diagram of mitochondrion with fragmented cristae

## 2.9 液泡状线粒体

肌萎缩性侧索硬化症是一种神经退行性疾病,与超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 基因的突变有关。在 SOD1 转基因突变小鼠的运动神经元内存在液泡状线粒体,这类线粒体的膜结构出现严重紊乱。其变性的过程从线粒体肿胀、嵴形态异常发展到内外膜的紊乱,直至线粒体的整体结构被破坏<sup>[48]</sup>。电镜结果显示液泡结构的形成是由于膜间隙的肿胀和外膜的延伸。内膜和液泡共同被外膜包裹,外膜构成了液泡边界的很大一部分。线粒体液泡变性的异常结构在缺血性心脏病患者的心肌中,以及在扩张性心肌病小鼠模型的心脏中都比较常见<sup>[49-50]</sup>。此外,在 2 型糖尿病小鼠模型里部分线粒体也表现出液泡样结构<sup>[51]</sup>(图 9)。

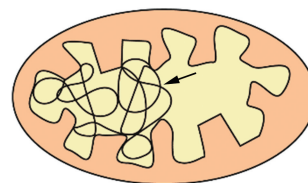


图 9. 液泡状线粒体的示意图  
液泡状结构如黑色箭头所示。

Figure 9. Illustrative diagram of vacuolar mitochondrion

## 2.10 线粒体裂变阻滞

利用三维电子显微镜在 AD 患者和小鼠模型的脑内发现了一种线粒体裂变阻滞的形态。与两个相距较远的线粒体之间形成的纳米隧道结构不同的是,线粒体裂变阻滞具体表现为细长的相互连接的线粒体,每个线粒体之间通过不同厚度的双膜连接。由于在野生型小鼠的脑内也观察到了线粒体裂变阻滞的形态,所以这种形态被认为是一种适应环境变化的代偿性反应,通过这种方式可能保留了线粒体剩余的功能。但是,在 AD 小鼠模型的脑内这种形态更为夸张一些<sup>[52]</sup>。这些变化反映了线粒体动力学在维持线粒体生理功能及参与人类疾病发生发展中的重要作用(图 10)。

## 3 总结和展望

线粒体在各种人类疾病中表现出多样性和非特异性的超微结构变化。这些与线粒体动力学稳态失衡和线粒体氧化损伤有关。在一定程度上,线粒体显微结构的变化暗示着其功能的紊乱。目前已知多种人类疾病与线粒体功能障碍有关,如 AD、

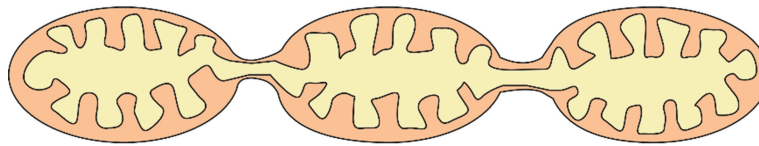


图 10. 线粒体裂变阻滞表型的示意图

Figure 10. Illustrative diagram of mitochondrial fission arrest phenotype

糖尿病、缺血性心脏病等<sup>[5]</sup>。因此,详细描述线粒体损伤的形态特征可以为线粒体相关疾病的诊断和治疗提供更多的临床病理指标。目前,人们对于线粒体损伤形态的认识及其在疾病中的功能影响已有一定的了解。但是关于线粒体损伤的形态是如何形成的及其可能的调控机制等问题仍有待探索。

#### [参考文献]

- [1] PROTASONI M, ZEVIANI M. Mitochondrial structure and bioenergetics in normal and disease conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 586.
- [2] DURANOVA H, VALKOVA V, KNAZICKA Z, et al. Mitochondria; a worthwhile object for ultrastructural qualitative characterization and quantification of cells at physiological and pathophysiological states using conventional transmission electron microscopy[J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(8): 151646.
- [3] JOUBERT F, PUFF N. Mitochondrial cristae architecture and functions: lessons from minimal model systems[J]. *Membranes (Basel)*, 2021, 11(7): 465.
- [4] BRAND M D, ORR A L, PEREVOSHCHIKOVA I V, et al. The role of mitochondrial function and cellular bioenergetics in ageing and disease[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(Suppl 2): 1-8.
- [5] LICINIO J, WONG M L. Advances in molecular psychiatry-march 2023: mitochondrial function, stress, neuroinflammation-bipolar disorder, psychosis, and Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(3): 968-971.
- [6] KOKLESOVA L, SAMEC M, LSKOVA A, et al. Mitochondrial impairments in aetiopathology of multifactorial diseases: common origin but individual outcomes in context of 3P medicine[J]. *EPMA J*, 2021, 12(1): 27-40.
- [7] SHOSHAN-BARMATZ V, NAHON-CRYSTAL E, SHTEINFELDER-KUZMINE A, et al. VDAC1, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 87-101.
- [8] REY F, OTTOLENGHI S, ZUCCOTTI G V, et al. Mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative diseases: role in disease pathogenesis, strategies for analysis and therapeutic prospects[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(4): 754-758.
- [9] MORADI VASTEGANI S, NASROLAHI A, GHADERI S, et al. Mitochondrial dysfunction and Parkinson's disease: pathogenesis and therapeutic strategies[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(8): 2285-2308.
- [10] ARISMENDI-MORILLO G, CASTELLANO-RAMÍREZ A, SEYFRIED T N. Ultrastructural characterization of the mitochondria-associated membranes abnormalities in human astrocytomas: functional and therapeutics implications[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2017, 41(3): 234-244.
- [11] ZAHEDI A, ON V, PHANDTHONG R, et al. Deep analysis of mitochondria and cell health using machine learning[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16354.
- [12] PARK J, LEE J, CHOI C. Mitochondrial network determines intracellular ROS dynamics and sensitivity to oxidative stress through switching inter-mitochondrial messengers[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23211.
- [13] MCCARRON J G, WILSON C, SANDISON M E, et al. From structure to function: mitochondrial morphology, motion and shaping in vascular smooth muscle[J]. *J Vasc Res*, 2013, 50(5): 357-371.
- [14] ZAMPONI N, ZAMPONI E, CANNAS S A, et al. Mitochondrial network complexity emerges from fission/fusion dynamics[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 363.
- [15] WESTERMANN B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 872-884.
- [16] SAXTON W M, HOLLENBECK P J. The axonal transport of mitochondria[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 9): 2095-2104.
- [17] PICARD M, WHITE K, TURNBULL D M. Mitochondrial morphology, topology, and membrane interactions in skeletal muscle: a quantitative three-dimensional electron microscopy study[J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114(2): 161-171.
- [18] YU R, LENDAHL U, NISTÉR M, et al. Regulation of mammalian mitochondrial dynamics: opportunities and challenges[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 374.
- [19] SANTEL A, FULLER M T. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin[J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 5): 867-874.
- [20] STOJANOVSKI D, KOUTSOPOULOS O S, OKAMOTO K, et al. Levels of human Fis1 at the mitochondrial outer membrane regulate mitochondrial morphology[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 7): 1201-1210.
- [21] WESTRATE L M, DROCCO J A, MARTIN K R, et al. Mitochondrial morphological features are associated with fission and fusion events[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95265.
- [22] GUHA S, JOHNSON G V W, NEHRKE K. The crosstalk between pathological Tau phosphorylation and mitochondrial dysfunction as a key to understanding and treating Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5103-5120.
- [23] VALERA-ALBERNI M, CANTO C. Mitochondrial stress management: a dynamic journey[J]. *Cell Stress*, 2018, 2(10): 253-274.
- [24] SRINIVASAN S, GUHA M, KASHINA A, et al. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics-the cancer connection[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858(8): 602-614.

- [25] SHIBATA Y, HU J J, KOZLOV M M, et al. Mechanisms shaping the membranes of cellular organelles[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25: 329-354.
- [26] NAVARATNARAJAH T, ANAND R, REICHERT A S, et al. The relevance of mitochondrial morphology for human disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 134: 105951.
- [27] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function[J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 505-531.
- [28] SWALSINGH G, PANI P, BAL N C. Structural functionality of skeletal muscle mitochondria and its correlation with metabolic diseases[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(24): 1851-1871.
- [29] VINCENT A E, NG Y S, WHITE K, et al. The spectrum of mitochondrial ultrastructural defects in mitochondrial myopathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 30610.
- [30] GALLOWAY C A, YOON Y. Mitochondrial morphology in metabolic diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(4): 415-430.
- [31] FULCERI F, BIAGIONI F, LIMANAQI F, et al. Ultrastructural characterization of peripheral denervation in a mouse model of type III spinal muscular atrophy[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(6): 771-791.
- [32] LIU T Y, STEPHAN T, CHEN P, et al. Multi-color live-cell STED nanoscopy of mitochondria with a gentle inner membrane stain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(52): e2215799119.
- [33] DENG J W, YANG M X, CHEN Y B, et al. FUS interacts with HSP60 to promote mitochondrial damage[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(9): e1005357.
- [34] ZICK M, RABL R, REICHERT A S. Cristae formation-linking ultrastructure and function of mitochondria[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(1): 5-19.
- [35] LAHORATO M, IYER V R, DEWIGHT W, et al. Increased mitochondrial nanotunneling activity, induced by calcium imbalance, affects intermitochondrial matrix exchanges[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(5): E849-E858.
- [36] BOARDMAN N T, TRANI G, SCALABRIN M, et al. Intracellular to interorgan mitochondrial communication in striated muscle in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(4): 668-692.
- [37] TRIMMER P A, SWERDLOW R H, PARKS J K, et al. Abnormal mitochondrial morphology in sporadic Parkinson's and Alzheimer's disease cybrid cell lines[J]. *Exp Neurol*, 2000, 162(1): 37-50.
- [38] GE M Y, MOLINA J, DUCASA G M, et al. APOL1 risk variants affect podocyte lipid homeostasis and energy production in focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(3/4): 182-197.
- [39] LAUBER J K. Retinal pigment epithelium: ring mitochondria and lesions induced by continuous light[J]. *Curr Eye Res*, 1982, 2(12): 855-862.
- [40] DING W X, LI M, BIAZIK J M, et al. Electron microscopic analysis of a spherical mitochondrial structure[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50): 42373-42378.
- [41] MIYAZONO Y, HIRASHIMA S, ISHIHARA N, et al. Uncoupled mitochondria quickly shorten along their long axis to form indented spheroids, instead of rings, in a fission-independent manner[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 350.
- [42] YIN X M, DING W X. The reciprocal roles of PARK2 and mitofusins in mitophagy and mitochondrial spheroid formation[J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1687-1692.
- [43] DORN G W 2ND, VEGA R B, KELLY D P. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(19): 1981-1991.
- [44] MONACO C M F, HUGHES M C, RAMOS S V, et al. Altered mitochondrial bioenergetics and ultrastructure in the skeletal muscle of young adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1411-1423.
- [45] SOBENIN I A, SAZONOVA M A, POSTNOV A Y, et al. Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68070.
- [46] SABBABH H N. Targeting the mitochondria in heart failure: a translational perspective[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(1): 88-106.
- [47] LEE D S, JUNG Y W. Protective effect of right ventricular mitochondrial damage by cyclosporine A in monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(12): 1135-1144.
- [48] WONG P C, PARDO C A, BORCHELT D R, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria[J]. *Neuron*, 1995, 14(6): 1105-1116.
- [49] CHAANINE A H, JOYCE L D, STULAK J M, et al. Mitochondrial morphology, dynamics, and function in human pressure overload or ischemic heart disease with preserved or reduced ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(2): e005131.
- [50] ZHANG S L, HE Z M, WANG J, et al. Mitochondrial ultrastructural alterations and declined M2 receptor density were involved in cardiac dysfunction in rats after long term treatment with autoantibodies against M2 muscarinic receptor[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129563.
- [51] ZHENG L F, RAO Z J, GUO Y F, et al. High-intensity interval training restores glycolipid metabolism and mitochondrial function in skeletal muscle of mice with type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 561.
- [52] ZHANG L, TRUSHIN S, CHRISTENSEN T A, et al. Altered brain energetics induces mitochondrial fission arrest in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 18725.

(此文编辑 文玉珊)