

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.028

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.028

线粒体动力学与心血管疾病的相关性

努尔巴哈尔·热木图拉¹ 综述 彭辉² 审校

(新疆维吾尔自治区人民医院心内科, 乌鲁木齐 830001)

[摘要] 线粒体通过不断地融合与分裂来保持线粒体稳态, 即线粒体动力学, 由线粒体分裂和融合蛋白精确调控完成的, 包括动力相关蛋白1(dynamamin-related protein 1, DRP1)、线粒体融合蛋白1/2(mitofusin-1/2, MFN1/2)及视神经萎缩蛋白-1(optic atrophy 1, OPA1)等。当心肌细胞线粒体融合与分裂过程失衡时则会引起自身形态和功能紊乱, 进而损害心脏结构和功能, 参与缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI), 心力衰竭(heart failure, HF)及糖尿病性心肌病等疾病的发生与进展。

[关键词] 线粒体动力学; 缺血-再灌注; 心力衰竭; 糖尿病心肌病

Correlation between mitochondrial dynamics and cardiovascular diseases

NURBAHAR Remutula¹, PENG Hui²*(Department of Cardiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)*

Abstract Mitochondria maintains mitochondrial homeostasis through continuous division and fusion, that is, mitochondrial dynamics, changes in mitochondrial dynamics are related to the pathogenesis of diseases such as ischemia-reperfusion injury (IRI), heart failure, and diabetic cardiomyopathy. Mitochondrial dynamics is accurately regulated by mitochondrial division and fusion proteins, including dynamamin-related protein 1 (DRP1), mitochondrial fusion protein 1/2 (mitofusin-1/2, mfn1/2) and optic atrophy 1 (OPA1). These proteins are closely regulated by a number of signaling pathways, including transcription, post-translational modification (PTMs), and protein-dependent degradation.

Keywords mitochondrial dynamics; ischemia-reperfusion; heart failure; diabetic cardiomyopathy

线粒体为ATP合成的关键场所, 其能量合成障碍为器官功能障碍核心机制, 而线粒体能量代谢受线粒体动力学调节。1914年, 线粒体动力学

概念首次被提出, 即线粒体在细胞中不断地进行分裂与融合, 从而维持其形态及网络结构稳定的动态变化过程^[1]。线粒体动力学动态平衡维持心

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-16

通信作者 (Corresponding author): 彭辉, Email: lucy-ph@163.com

基金项目 (Foundation item): 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2017D01C131)。This work was supported by Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (2017D01C131).

肌细胞的稳态,一旦平衡失调对心血管疾病的发病机制有很大的影响,而且线粒体不只是细胞内的主要产能细胞器,而是心肌细胞对高血糖、缺氧和氧化应激等各种刺激反应的重要调节因子^[2]。最新研究^[3]报道:线粒体动力学失衡与各种心血管疾病的发生发展密切相关,包括缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)、心力衰竭(heart failure, HF)以及糖尿病心肌病等。

1 线粒体分裂和融合蛋白的结构和功能

研究^[4]发现:线粒体动力学相关的蛋白质均为具有鸟苷三磷酸酶(guanosine triphosphatases, GTPase)功能的重要成员,包括:1)调节线粒体外膜融合的蛋白主要为Mfn蛋白,即Mfn1和Mfn2,位于线粒体外膜上,以GTP非依赖的形式将毗邻的两个线粒体外膜相互拉近,形成了三种不同的分子复合物,即Mfn1同型寡聚物, Mfn2同型寡聚物及Mfn1-Mfn2异型寡聚物,这些复合物能够促进线粒体融合过程, Mfn1和Mfn2蛋白质具有N末端的GTPase结构域、C末端部分诱导线粒体融合蛋白间的寡聚, Mfn2还与心肌细胞凋亡和线粒体自噬相关。2)调节线粒体内膜融合的蛋白为视神经萎缩症蛋白1(optic atrophy 1, OPA1),既能保证线粒体内膜结构的稳定,还可参与线粒体嵴的重构, OPA1主要以长OPA1(long OPA1 protein structure, L-OPA1)和短OPA1(short OPA1 protein structure, S-OPA1)两种形式存在。在肠肽酶OMA1和i-AAA蛋白水解酶YME1L作用下, L-OPA1可被水解成S-OPA1,前者锚定于线粒体内膜上调节内膜融合,而后者位于膜间隙,促进线粒体片段化及分裂^[5]。3)调节线粒体分裂的蛋白是GTPase家族成员动力相关蛋白1(dynammin-related protein 1, Drp1),位于细胞质中,参与线粒体外膜的分裂,由DNM1L基因编码产生的, Drp1从N端到C端主要包含4个区域:GTP酶区、中间区、多变区和GTP酶效应区。与Mfn不同的是Drp1缺乏一个脂质交互的疏水跨膜结构域,必须与其他的受体蛋白绑定才能被募集到线粒体外膜^[6]。研究^[7]表明: Drp1存在基础条件下的二聚体或四聚体,并在裂变过程中进行进一步自我组装,形成更大的多聚体结构,后者通过GTP促进外膜融合和分离,依赖构象变化。线粒体通过相互融合的方式对受损线粒体进行修复,而自我分裂有利于清除不可修复的受损线粒体。而线粒体分裂将不可修复的线粒体进行碎片化处

理、清除出细胞,以保持线粒体的质量,保护线粒体网络的正常功能^[8]。

2 线粒体动力学在心肌 IRI 中的作用

缺血时,心肌以无氧酵解为主,酸性产物蓄积,腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)耗竭,线粒体基质Ca²⁺超载,ROS大量生成。研究^[9]表明:ROS和Ca²⁺超载可能会通过介导线粒体动力学相关蛋白的表达调控线粒体动力学变化,从而在心肌I/R损伤中发挥重要作用。线粒体分裂可能会引起线粒体能量代谢异常,促进心肌细胞的凋亡,导致心肌梗死后心室的重构。有研究^[10]发现:小鼠心肌细胞胞浆中Drp1蛋白水平及其磷酸化蛋白水平均降低,而线粒体外膜Drp1蛋白水平却升高,这表明在IRI过程中,miR-499水平能影响细胞凋亡和心肌梗死的程度,其表达量下降引起钙调磷酸酶的活化,促进Drp1的去磷酸化,产生片段化的线粒体,还有采用mdivi-1抑制Drp1能增加心肌细胞中延长线粒体的比例,延迟mPTP开放,减少急性IRI诱导的细胞死亡并降低IRI导致的心肌梗死面积,表明抑制Drp1具有潜在的治疗效果。在再灌注的心脏中, Ca²⁺超负荷是再灌注后Drp1的有效调节因子,细胞质中Ca²⁺积累激活钙调磷酸酶,使Drp1(S637)去磷酸化,导致线粒体分裂和细胞凋亡,miR-499可以抵消Ca²⁺超负荷对Drp1活动的影响,但miR-499表达减少,对IRI更敏感^[11]。为了维持线粒体的完整性并保护心肌细胞免于凋亡, Pim-1的活化作用抑制Drp1防止线粒体分裂。应对IRI时, Ca²⁺超负荷主要针对的是Drp1,而ROS主要针对的是Mfn和OPA1。尽管Mfn1和Mfn2是线粒体融合所必需的,但它们在IRI中具有相反的作用,这可能是由于Mfn2的分裂效应造成的。在IRI过程中Mfn2使ROS上调,足以通过抑制Akt和激活半胱天冬酶-9来诱导心肌细胞凋亡。Mfn2敲除延迟线粒体膜通透性,转运孔开放,从而防止心肌细胞受到IRI。ROS上调miR-140水平抑制在缺血性再灌注心脏中的Mfn1表达,断开线粒体网络和加剧心肌细胞凋亡。ROS激活OMA1,而L-OPA1到冗余S-OPA1导致线粒体嵴重塑和细胞色素C释放。Bcl-2家族蛋白总共有3种,即Bax, Bak和Bnip3,促进线粒体功能紊乱和细胞死亡,这些都是与IRI有关。线粒体动力学和线粒体嵴重构是由3个Bcl-2家族蛋白质引起的,并导致线粒体功能紊乱^[12]和细胞死亡。在IRI过程中, Mfn2随着ROS的升高而升高。经过抑制Akt和活化

caspase-9, 增加Mfn2水平来诱导心肌细胞凋亡是必要和充分的。

3 线粒体动力学在 HF 发病机制中的作用

HF是各种心血管疾病的终末阶段, 具有高患病率、高病死率、高再住院率等特征, 目前公认的HF发病机制主要包括神经体液系统过度激活、免疫调节紊乱、能量代谢障碍、氧化应激损伤等, 其中, 能量代谢和氧化应激损伤机制均以线粒体发挥作用。通过电镜分析心力衰竭患者心脏组织发现数量增加和体积减小等不同程度的线粒体损伤, 证明线粒体动力学蛋白(mitochondrial dynamics proteins, MDPs)的正常功能在线粒体自噬和代谢调控中起重要作用, MDPs缺陷会导致扩张型心肌病和HF。线粒体自噬是一种自噬体选择性隔离线粒体, 被溶酶体降解, 清除损害的线粒体, 若线粒体自噬不足会发生细胞稳态障碍, 导致心肌病与HF。Mfn2是一种线粒体自噬的重要介质, 通过PINK1-Mfn2-Parkin信号通路调节线粒体自噬, 对线粒体的成熟和质量控制方面作用较大^[13]。线粒体成熟是通过出生后胎儿线粒体消除来实现的, Mfn2-Parkin相互作用在出生后的前3周内促进了胎儿线粒体的广泛消除, 并被认为是引入脂肪酸代谢所需的成熟心肌线粒体的先决条件, Mfn2依赖的线粒体质量控制是通过消除应激损伤的线粒体来实现, 留下健康的线粒体重新融合。除Mfn2外, Drp1对于线粒体自噬的诱导也是必不可少, 这样可以使线粒体质量得到控制, 防止HF, 由Drp1引起的线粒体分裂可以产生一群微小的线粒体, 自噬体可以针对微小的线粒体进行分离并随后被溶酶体降解, 从而看出Drp1诱导的线粒体分裂是线粒体自噬的先决条件^[14]。线粒体自噬在TAC模型中得到进一步的验证, 其中Drp1的不足消除线粒体自噬并且加剧线粒体功能障碍和HF的发展。心肌细胞主要依赖于脂肪酸代谢来维持其正常功能, 葡萄糖利用率的增加对心脏功能有害, 导致扩张型心肌病^[15]。MDPs被确定为心脏代谢状态的主要调节者, 而有活力的线粒体可能是由MDPs介导的代谢调控引起的。与成人心肌细胞相比, 新生儿心肌细胞代谢需要更多的葡萄糖来促进心脏的跳动, 在产后心脏发育过程中, 以糖分解到脂肪酸代谢转变为主, PINK1-Mfn2-Parkin依赖的自噬有助于成人线粒体替代胎儿线粒体, 促进新陈代谢的转变, 后者对成年心脏的正常功能提供足够的能量, 否则会导致扩张型心

肌病。HF晚期的特征是由脂肪酸代谢转变为糖代谢。最近的一项研究^[16]发现OPA1的失调会导致这种代谢异常。YME1L在小鼠心脏特异性消融可激活OPA1, 促进OPA1蛋白水解, 进一步诱导线粒体碎片化, 决定线粒体底物对细胞能量需求(脂肪酸对葡萄糖)的倾向。线粒体代谢和心功能的改变可以通过OPA1缺失来挽救, 而OPA1缺失是通过降低OPA1的卵裂来促进。OPA1和YME1L含量的平衡对于OPA1调节线粒体融合的作用至关重要, 特异性敲除心肌组织中Yme1l基因后能够使OPA1活性增强, 最终导致扩张型心肌病以及HF。

4 线粒体动力学在糖尿病性心肌病发病机制中的作用

线粒体分裂发生于糖尿病性心肌病中, 线粒体融合蛋白的负调控可能由DM中的PGC-1(α & β)表达水平减少引起。在DM中, 尽管蛋白质Drp1和/或Fis1没有遵循这种减少的表达模式, 但检测到OPA1蛋白水平降低^[17]。胰岛素信号受损, 如胰岛素分泌不足(1型糖尿病)和/或胰岛素抵抗(2型糖尿病)会导致血糖水平升高, 通常被称为高血糖症。胰岛素信号维持正常的线粒体网络, 而高血糖导致线粒体分裂。胰岛素通过刺激葡萄糖摄取和直接调节线粒体功能来调节心脏代谢, 胰岛素治疗提高OPA1蛋白质水平, 促进线粒体融合, 增加 $\Delta\Psi_m$, 并提高体内心肌细胞ATP水平和氧耗量。胰岛素通过激活Akt-mTOR-NF κ B-OPA1信号通路, 导致线粒体融合, 促进线粒体的氧化能力。沉默的OPA1防止由胰岛素引发的所有代谢效应, 同时在持续的高葡萄糖情况下, 通过激活ERK1/2和ROCK1来实现Drp1的磷酸化, 并导致线粒体分裂、活性氧的生成和细胞死亡。此外, 在葡萄糖浓度高的培养基中培养的NRCMs显示出低蛋白水平的OPA1与更多碎片的线粒体^[18], 这与在2型糖尿病患者的心脏活检中观察到的线粒体变化情况类似。相反, 增加Drp1表达和/或激活会导致胰岛素抵抗。此外, 骨骼肌细胞的遗传和药理抑制作用减弱Drp1诱导的线粒体分裂, $\Delta\Psi_m$ 去极化和胰岛素抵抗^[18]。Drp1诱发线粒体功能紊乱和心肌胰岛素抵抗而介导线粒体分裂。此外, Mfn2缺失进一步导致胰岛素抵抗, 加剧线粒体功能紊乱, 增加H₂O₂浓度并激活JNK导致骨骼肌中的胰岛素抵抗。运动可以抑制线粒体分裂蛋白水平, 并且抑制S616位点Drp1磷酸化作用^[19], 从而提高心脏的胰岛素敏感性和脂肪氧

化。线粒体分裂在体内胰岛素抵抗的具体作用还需进一步研究。

5 分子学研究和未来治疗策略的贡献

心血管疾病与线粒体动力学相关的潜在分子机制可能有很大的不同,如在糖尿病性心肌病中,线粒体分裂主要是由高血糖和胰岛素信号通路效应下降引起,而在IRI中,线粒体分裂主要是由Ca²⁺超负荷和ROS产生增加引起的,而在HF期间,Mfn2诱发的线粒体自噬的不足和OPA1的异常乳沟会导致异常的线粒体碎片堆积。因此,为改善线粒体动力学和心脏功能,针对不同的MDP特定治疗是必要的。在某些情况下,线粒体融合和分裂蛋白会诱发独立于线粒体动力学的心肌病,治疗氧化应激后,Mfn2的蛋白质含量的增加与线粒体分裂有关,而不一定与线粒体融合有关。类似地,OMA1-OPA1信号通过线粒体分裂独立的细胞代谢失调引起扩张型心肌病^[16]。因此,操纵线粒体动力学不仅是为优化心脏疾病而设计的治疗策略。在心脏疾病中观察到线粒体的分裂,然而仅恢复线粒体融合是否能逆转心脏发病机制目前尚不清楚。众所周知,线粒体进行不对称分裂,产生正常的线粒体和去极化的、功能失调的线粒体,其中受损的线粒体为Parkin/pink蛋白质复合体清除的目标^[20]。因此,线粒体分裂是Parkin/pink介导的线粒体自噬的先决条件,这对于不同心脏疾病的线粒体质量控制至关重要。与线粒体分裂对比,线粒体融合具有一定的保护作用,如抑制细胞色素C的释放和线粒体新陈代谢的改善,但是线粒体融合阻碍通过线粒体自噬选择性地清除受损的线粒体。人们普遍认为适当的线粒体分裂对应激性心肌细胞是有益的,而过度增强的融合会导致受损线粒体的积累,以及心肌病的加速进展。一直认为抑制ROS的形成和维持适当的融合联合治疗可能会改善心脏疾病的治疗效果。大多数数据已经证实某些化合物对线粒体动力学的调节有很大的潜力,在动物模型中使用这些有效的化合物来治疗某些疾病已经被证实^[21],如线粒体分裂抑制剂1(mitochondrial division inhibitor 1, Mdivi-1)是一种Drp1的小分子抑制剂,可以减轻小鼠心肌IRI,预先给大鼠注射Mdivi-1可增加小鼠心肌细胞线粒体的长度,使缺血后小鼠心肌梗死的面积缩小一半以上。抑制OMA1的化合物可对多种疾病产生治疗作用,有效的OMA1抑制剂可以保护正常的

线粒体网络,并通过收紧线粒体嵴连接来防止细胞色素C的释放。

参考文献

1. Lewis MR, Lewis WH. Mitochondria in tissue culture[J]. *Science*, 1914, 39(1000): 330-333.
2. Neuzil J, Widen C, Gellert N, et al. Mitochondria transmit apoptosis signalling in cardiomyocyte-like cells and isolated hearts exposed to experimental ischemia-reperfusion injury[J]. *Redox Rep*, 2007, 12(3): 148-162.
3. Vásquez-Trincado C, Garcia-Carvajal I, Pennanen C, et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease[J]. *J Physiol*, 2016, 594(3): 509-525.
4. Ong SB, Hausenloy DJ. Mitochondrial dynamics as a therapeutic target for treating cardiac diseases[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 240: 251-279.
5. Anand R, Wai T, Baker MJ, et al. The i-AAA protease YME1L and OMA1 cleave OPA1 to balance mitochondrial fusion and fission[J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(6): 919-929.
6. Shirihai OS, Song M, Dorn GW 2nd. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy[J]. *Circ Res*, 2015, 116(11): 1835-1849.
7. Song BD, Schmid SL. A molecular motor or a regulator? Dynamin's in a class of its own[J]. *Biochemistry*, 2003, 42(6): 1369-1376.
8. Ikeda Y, Shirakabe A, Brady C, et al. Molecular mechanisms mediating mitochondrial dynamics and mitophagy and their functional roles in the cardiovascular system[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 116-122.
9. Ding M, Dong Q, Liu Z, et al. Inhibition of dynamin-related protein 1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic mice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 19.
10. Din S, Mason M, Volkens M, et al. Pim-1 preserves mitochondrial morphology by inhibiting dynamin-related protein 1 translocation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15): 5969-5974.
11. Wang JX, Jiao JQ, Li Q, et al. miR-499 regulates mitochondrial dynamics by targeting calcineurin and dynamin-related protein-1[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 71-78.
12. Karbowski M, Norris KL, Cleland MM, et al. Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis[J]. *Nature*, 2006, 443(7112): 658-662.
13. Song M, Dorn GW 2nd. Mitochondrial dysfunction: noncanonical functioning of dynamism factors in static mitochondria of the heart[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 195-205.
14. Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(1): e1000298.
15. Makino A, Suarez J, Gawlowski T, et al. Regulation of mitochondrial

- morphology and function by O-GlcNAcylation in neonatal cardiac myocytes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(6): 1296-1302.
16. Wai T, Garcia-Prieto J, Baker MJ, et al. Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice[J]. *Science*, 2015, 350(6265): aad0116.
17. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients[J]. *Circulation*, 2014, 130(7): 554-564.
18. Sebastián D, Hernández-Alvarez MI, Segalés J, et al. Mitofusin2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(14): 5523-5528.
19. Fealy CE, Mulya A, Lai N, et al. Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol*, 2014, 117(3): 239-245.
20. Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress[J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1062-1065.
21. Zaja I, Bai X, Liu Y, et al. PKCdelta and calcineurin-mediated Drp1 pathway contributes to mitochondrial fission-induced cardiomyocyte death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(4): 710-721.

本文引用: 努尔巴哈尔·热木图拉, 彭辉. 线粒体动力学与心血管疾病的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 400-404. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.028

Cite this article as: NURBAHAR Remutula, PENG Hui. Correlation between mitochondrial dynamics and cardiovascular diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 400-404. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.028