



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

线粒体动力学在临床常见机体高能量代谢系统病变中作用的研究进展

周怡乐, 史懿, 方浩, 胡艳

引用本文:

周怡乐, 史懿, 方浩, 胡艳. 线粒体动力学在临床常见机体高能量代谢系统病变中作用的研究进展[J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 525-533.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220296>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

右美托咪定对心血管保护作用的研究进展

Progress of cardiovascular protective effects of dexmedetomidine

中国临床医学. 2022, 29(1): 111-117 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210890>

脂联素防治糖尿病心肌病的研究进展

Research progress on prevention and treatment of adiponectin in diabetic cardiomyopathy

中国临床医学. 2019, 26(1): 145-150 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180934>

糖尿病心肌病影像诊断研究进展

Research progress in imaging diagnosis of diabetic cardiomyopathy

中国临床医学. 2018, 25(5): 815-820 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180594>

肝细胞肝癌肿瘤微环境中功能耗竭CD8⁺T细胞脂代谢特征的观察

Lipid metabolic characteristics of functionally exhausted CD8⁺T cells in tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2017, 24(4): 514-518 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170621>

性激素结合球蛋白与代谢性疾病相关性的研究进展

Research progress on the relationship between sex hormone binding globulin and metabolic disease

中国临床医学. 2016, 23(5): 696-699 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160404>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220296

· 综 述 ·

线粒体动力学在临床常见机体高能量代谢系统病变中作用的研究进展



周怡乐¹, 史 懿², 方 浩¹, 胡 艳^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院实验研究中心, 上海 200032

引用本文 周怡乐, 史 懿, 方 浩, 等. 线粒体动力学在临床常见机体高能量代谢系统病变中作用的研究进展[J]. 中国临床医学, 2023, 30(3): 525-533. ZHOU Y L, SHI Y, FANG H, et al. Research progress of effects of mitochondrial dynamics on energy metabolism-related diseases[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(3): 525-533.

〔摘要〕 线粒体作为机体内主要的能量提供细胞器, 自身主要通过线粒体动力学, 即融合和分裂过程以及线粒体自噬来维持平衡, 功能异常的线粒体堆积会导致细胞凋亡和对能量代谢高度需求的组织器官损害。本文主要阐述线粒体动力学及其改变对于临床常见能量代谢相关疾病的影响。

〔关键词〕 线粒体动力学; 能量代谢; 神经系统疾病; 糖尿病; 心血管疾病

〔中图分类号〕 R 339.6 **〔文献标志码〕** A

Research progress of effects of mitochondrial dynamics on energy metabolism-related diseases

ZHOU Yi-le¹, SHI Yi², FANG Hao¹, HU Yan^{1*}

1. Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Institute of Clinical Science, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Mitochondria, as the main energy supply organelles in the body, maintain balance mainly through mitochondrial dynamics—fusion and division process and mitochondrial autophagy. The accumulation of dysfunctional mitochondria will lead to cell apoptosis and damage of tissues and organs with high demand for energy metabolism. This review focuses on mitochondrial dynamics and its impact on clinically common energy metabolism-related diseases.

〔Key Words〕 mitochondrial dynamics; energy metabolism; neurological diseases; diabetes; cardiovascular diseases

线粒体是真核细胞生物中普遍存在的、双层膜结构的一种细胞器。线粒体在细胞内数量巨大, 自身具有强大的运动能力, 可移动至对能量要求高、代谢旺盛的组织 and 细胞, 而在低耗能的组织中较少。线粒体作为机体内能量代谢的“发动机”, 绝大部分的脂类、蛋白质、糖类在线粒体内进行有氧代谢, 通过三羧酸循环转化成细胞能直接利用的 ATP, 为细胞提供超过 90% 的 ATP; 同时, 线粒体作为一种半自主细胞器, 拥有自身的遗传信息, 不仅能为细胞供能, 还直接参与细胞分化、信息传递和凋亡等过程^[1], 调节细胞内 Ca^{2+} 传递,

调控细胞生长和疾病的能力^[2]。然而, 线粒体在代谢产能的同时会产生大量超氧化物, 且易受到氧化应激的损害。因此, 线粒体一直处于快速的代谢状态, 而正常状态下线粒体主要通过自身动力学和自噬来维持健康和稳定。

1 线粒体动力学和自噬

线粒体动力学分为融合和分裂 2 个过程, 两者的平衡决定了线粒体的结构和功能。融合是一个不同线粒体之间进行物质交换和互补的过程^[3], 轻度损伤的线粒体通过这个过程, 利用其他健康

〔收稿日期〕 2022-02-19 **〔接受日期〕** 2022-03-24

〔基金项目〕 国家自然科学基金(81971863)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81971863).

〔作者简介〕 周怡乐, 博士, 住院医师. E-mail: yile727@hotmail.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: hu.yan1@zs-hospital.sh.cn

线粒体的蛋白、DNA 等进行自我修复。目前普遍认为增加线粒体融合过程可以对抗轻度损伤或应激环境^[4]。融合过程主要依赖外膜的融合蛋白 (mitofusin, Mfn) 和内膜的视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1)。Mfn 分为 Mfn1 和 Mfn2, 两者结构高度相似, 在融合过程中, Mfn2 与 Mfn1 协同促使不同的线粒体相互靠近。当 2 个线粒体距离小于 7 nm 后, GTP 水解酶将线粒体外膜融合; 然后在内膜 OPA1 的作用下, 内膜融合, 完成 2 个线粒体的融合^[5]。胞浆中的动力相关蛋白 1 (dynamin related/like protein 1, DRP1/DLP1) 参与线粒体分裂, 分裂蛋白 DRP1 聚集到线粒体外膜, 形成环状结构并不断环缩, 最终将 1 个线粒体一分为二^[6]。分裂的结果可以是 2 个健康的线粒体, 也可能是 1 个健康的线粒体和 1 个损伤的线粒体, 甚至是线粒体的碎片。当细胞发生凋亡或线粒体膜电位下降时, 线粒体分裂增加, 将濒死的线粒体碎片化, 然后通过自噬途径消除^[7], 所以线粒体的分裂是维持线粒体结构和调整 mtDNA 分布的必须步骤^[8]。目前认为, 融合负责维持线粒体的生物合成和内部稳态, 促进细胞存活^[9]; 分裂负责线粒体的分布、促进线粒体自噬和突触的生长^[10]。两者处于“此消彼长”的平衡状态^[11], 抑制 DRP1 可增加 OPA1 的表达^[12], 两者相互协调以维持线粒体的质量和数量。

自噬是细胞吞噬自己和自身碎片的过程, 即需要被降解的部分被双层膜包裹后与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 然后进行降解并且选择性回收、利用所包裹的内容物, 以实现细胞的代谢需要和更新。线粒体自噬是清除损伤线粒体的主要途径。最常见的途径为 Parkin /Pink1 (PTEN-induced putative kinase 1), 其他有 Bnip3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19-kDa-interacting protein 3)、NIX (nip-like protein) 和 FUNDC1 途径等。受到严重创伤的线粒体膜电位下降, 促使原本通过线粒体外膜 TOMM20 通道进入线粒体内水解的 Pink1 在线粒体外膜积聚、召集 Parkin, 引起线粒体外膜蛋白的泛素化后与 LC3 II 结合, 诱导自噬^[13]。Bnip3 和 NIX 同属于 Bcl-2 蛋白家族, 在线粒体自噬过程中互相影响又相互独立。Bnip3 通过抑制促凋亡蛋

白 Bcl-2、激活 Bax; NIX 则通过抑制 Caspase3 蛋白启动自噬^[14]。在 Bnip3 被敲除时, NIX 会代偿性增加^[14]。FUNDC1 则主要发生在内质网和线粒体连接区域, 在低氧刺激下 Serine 17 位点被激活, 然后结合 LC3 II 启动自噬过程^[15]; FUNDC1 减少, 则 Bnip3 和 NIX 会代偿增强。线粒体自噬体与溶酶体结合后被降解^[16-17]。线粒体自噬在正常的生理状态和异常的病理状态下均存在^[18], 过度线粒体自噬会导致线粒体数量减少, 引起线粒体功能异常和细胞死亡^[19]。

然而, 在一个完整的、拥有正常功能的机体中, 线粒体动力学和线粒体自噬互相关联、相互作用。抑制自噬蛋白 Pink1, 细胞线粒体碎片增多; 过表达自噬蛋白 Parkin/Pink1 则能抑制敲减 DRP1 所导致的线粒体延长^[20]。同时, 抑制线粒体分裂会导致自噬蛋白 Parkin/Pink1 减少^[21]; 过表达自噬蛋白 Parkin/Pink1 促使线粒体分裂^[22]。融合蛋白 Mfn2 也参与影响 Pink1-Mfn2-Parkin 介导的线粒体自噬, 泛素化的 Mfn2 参与 Pink1-Mfn2-Parkin 诱导的线粒体自噬, 清除损伤的线粒体碎片; 非泛素化的 Mfn2 参与线粒体的融合、促进细胞存活^[23]。因此, 健康的线粒体需要线粒体动力学和线粒体自噬维持于平衡状态^[13]。线粒体的质量和数量在机体发生疾病过程中起着重要作用, 本文主要从神经系统病变、代谢性疾病和心血管疾病^[24]等方面简要概括目前线粒体扮演的角色和作用。

2 线粒体与神经系统疾病

大脑虽然只占人体质量的 2%, 但其耗氧量占全身的 25%, 是全身最活跃、信号传递最频繁的器官。线粒体损伤与神经系统疾病密切相关^[25-26]。线粒体动态结构在确保快速满足不同神经元能量需求以维持神经元和轴突能量稳态方面发挥着至关重要的作用^[27]。线粒体运动和分布异常影响神经元的功能^[28]。

在神经元发育早期, 线粒体主要集中在活跃的生长锥细胞附近^[29], 提供足够能量支持的同时, 参与调控神经传递中重要的 Ca^{2+} 传递。在这个过程中, 敲除融合蛋白 OPA1 或者分裂蛋白 DRP1 会影响小鼠胚胎发育, 导致其孕中期死亡^[30]。敲

除前脑神经元的 DRP1 的小鼠出生后表现为线粒体 ATP 生成异常、海马萎缩,记忆和学习能力下降^[31];在提取的胚胎海马神经元中,过度表达 DRP1 会导致线粒体碎片化增加,阻碍树突分枝的形成,线粒体网络结构异常;而敲减 DRP1 蛋白表达则产生相反的效果^[32]。但在成年小鼠中适当过度表达 DRP1 可以促进成年小鼠的海马初始神经元成熟,增加突触的长度和连接,改善海马神经元的生成和记忆功能^[33]。此外,海马神经元树突棘的发育过程也离不开活跃的线粒体活动,线粒体生物合成和形态异常可以导致树突棘生成、树突网络的异常连接^[34]。

线粒体动力学异常对已经成熟的神经细胞也有影响。细胞在饥饿状态时,线粒体 DRP1 磷酸化减少,以维持细胞正常 ATP 的产生^[4]。氧气/葡萄糖剥夺(oxygen/glucose deprivation, OGD)后,增加 DRP1 蛋白 Ser656、Ser637 位点磷酸化,神经细胞线粒体受损,ROS 增加,神经兴奋性毒性增加^[35],导致树突及突触形成障碍^[36]。急性 OGD 模型的海马切片中 CA1 区锥体神经元线粒体自噬减少,线粒体长度缩短;神经元细胞数量呈现时间依赖性减少^[37]。研究也发现下调融合蛋白表达可以加剧线粒体异常^[38],OPA1 可对线粒体进行重构,改善多巴胺能神经毒性刺激下神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞 complex1 的生成^[39];OPA1 功能缺乏的小鼠则表现为突触结构异常^[40],谷氨酸能神经传递减弱^[41];Mfn 蛋白表达异常会导致线粒体的位置分布和移动功能障碍,影响损伤线粒体的清除^[42]。在体及离体实验中,谷氨酸受体激动剂 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic, NMDA, 30 $\mu\text{mol/L}$)刺激皮层神经元,能下调 Mfn2 表达,影响细胞内 Ca^{2+} 稳态,导致线粒体功能异常并产生神经兴奋性毒性;外源性的补充 Mfn2 可以对抗 NMDA 引起的细胞死亡^[43]。受损的线粒体会导致线粒体碎片的积累,导致线粒体氧化应激水平升高^[44],进一步增加细胞死亡^[45]。线粒体自噬增加可以加快损伤线粒体的清除^[46]。所以,上调细胞内线粒体自噬 Bnip3 蛋白^[47]、NIX 蛋白^[48]以及 Parkin/Pink1 蛋白^[49],增加线粒体自噬,可以减少细胞凋亡并保护神经元功能。

2.1 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD) 神经元极性丧失和轴突微管相关蛋白错位是 AD 的典型表现,通过活细胞照相技术发现线粒体在 AD 神经元轴突起始段内呈偏置分布,存在近端聚簇和相对缺失,且这部分线粒体活性降低,提示线粒体簇的适当功能对维持神经元极性至关重要^[50]。同时,受损的线粒体积聚是神经退行性变的特征之一。AD 患者海马区神经元的线粒体体积减小,损伤的线粒体增多,提示线粒体分裂增多和(或)融合减少^[51]。通过对 TOMM20 与 LAMP2 共定位及电镜观察发现,线粒体自噬在 AD 患者的海马神经元和小胶质细胞中都有减少;在线虫和小鼠 AD 模型中发现,线粒体损伤后 ATP 产生异常,虽然有 AMPK 途径代偿性激活,最终不能逆转神经退行性变^[52]。AD 脑中 A β 沉积蛋白还可以与 CDK5(cyclin dependent kinase 5)作用,增强 DRP1 的 Ser579 的磷酸化,激活 caspase3(cysteine-aspartic acid protease 3)细胞凋亡通路;增强 Ser585 磷酸化能促进 NMDA 受体与谷氨酸结合,增强神经兴奋性毒性,加重 AD 患者认知记忆功能障碍^[51]。通过抑制线粒体分裂 Mdivi-1(mitochondrial division inhibitor 1)能减少脑内 A β 1-42、A β 1-40 蛋白;改善小胶质细胞功能,抑制中枢神经炎症;同时下调 AD 相关的 Tau 超磷酸化,改善 AD 患者的记忆和认知功能^[52]。

2.2 帕金森病(Parkinson disease, PD) PD 脑中 α 突触蛋白(α -Syn)与细胞内可溶性单体结合形成了不可溶的 Lewy 体,不可溶蛋白的沉积导致神经元死亡^[53]。E3 泛素化连接酶 Parkin 的点突变/缺陷是家族性 PD 中最常见的一种基因突变,其突变可导致海马神经元细胞表面 NMDA 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体的表达和兴奋性突触后电流变化,引起兴奋性谷氨酸能神经传递异常^[54]。但是 PD 患者 Pink1 功能下调,线粒体碎片清除障碍,造成大量超氧化物在细胞内堆积;LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2)是与 PD 关联最密切的单个基因,PD 患者 α -Syn 的积聚导致 LRRK2 突变, LRRK2 增加 DRP1 的 Ser-616(aka Ser-579)、Ser-637 和 Thr-595 磷酸化,引起线粒体自噬异常,导致线粒体分裂和碎片化积聚^[55]。而

Pink1 的过表达能减少神经元凋亡,改善 PD 患者的认知功能^[56-57]。

3 线粒体与 2 型糖尿病

随着生活质量逐步提高,代谢性疾病的发病率逐年上升,其中最具代表性的是以胰岛素抵抗导致胰岛素相对不足为主要特征的 2 型糖尿病。胰岛素的调控涉及很多方面,线粒体是其中的主要因素,线粒体异常及 mtDNA 突变是 2 型糖尿病发生发展的原因之一^[58]。长期的高血糖状态下,线粒体异常产生 ROS 增多,诱发胰岛素抵抗,引起糖尿病并发症^[59]。

高糖作为一个能量过剩的状态,会促使线粒体动力学倾向于线粒体分裂^[60],所以 2 型糖尿病患者的线粒体显著小于健康人^[61],线粒体碎片明显增多^[62-63]。下调融合蛋白 Mfn2 表达可以加剧线粒体异常,并通过 JNK 途径增加肝脏的胰岛素抵抗^[38];而增加线粒体融合蛋白 Mfn 或 OPA1 表达,促进线粒体融合能改善肝脏的胰岛素抵抗^[64-65]。在糖尿病患者心脏中,下调分裂蛋白 DRP1 表达、减少分裂、减少 DRP1 的 Ser616 的磷酸化都可以改善心肌的脂质代谢和胰岛素抵抗^[66]。糖尿病小鼠分离出来的冠状内皮细胞中,DRP1 表达增加,线粒体碎片化和氧化产物增加^[67];而抑制 DRP1 蛋白可以改善糖尿病内皮功能障碍导致的冠状动脉粥样硬化^[68]。在糖尿病肾病中,线粒体相关内质网形成与肾功能正相关,与肾小管间质病变负相关;糖尿病小鼠的肾小管中线粒体破碎,伴随 DRP1 和 BECN1 的表达改变^[69]。

高糖引起的血管病变是多种糖尿病并发症的病理基础,这是由于血管硬化可导致组织缺氧。用低氧和高糖处理小鼠的 Neuro-2a 细胞模拟糖尿病状态下的慢性脑低灌注发现,Bnip3 介导的线粒体自噬缺陷,导致异常线粒体聚集,引起神经元死亡^[70]。给予人神经上皮瘤细胞、人神经母细胞瘤细胞和海马神经元高糖刺激发现,25 mmol/L 的高糖环境会导致 ROS 增加近 2 倍,cleaved caspase3 和 cleaved caspase9 表达增加,细胞存活下降,沉默 Pink1 基因后细胞凋亡进一步增加^[45],提示线粒体自噬可能在高糖环境中通过抑制 ROS 积聚和细

胞凋亡发挥保护神经系统的作用。而促进背根神经节线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的表达,能激活 mtDNA 的复制和转录,改善糖尿病的周围神经病变^[71]。自噬激动剂雷帕霉素可改善糖尿病小鼠模型的肾小球硬化、系膜增生,减少蛋白尿^[72]。

线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1、dynasore、肽抑制剂 P110、15-oxospiramylactone (S3) 促进线粒体融合,改善糖尿病的胰岛素抵抗,减缓脑部、肾脏等器官并发症的发生^[73]。运动作为糖尿病治疗过程中一个重要的辅助环节,能调节 Mfn2/DRP1 比例、减少线粒体膜电位丢失和细胞色素酶 C 的释放^[74],有效保护 db/db 小鼠心肌。

4 线粒体与心血管疾病

心脏是另一个对能量高需求的器官,每 1 次心肌的收缩舒张都需要大量 ATP^[3]。研究^[75]发现,敲除融合蛋白 Mfn1 和 Mfn2 后,线粒体碎片化增加、线粒体自噬减少、心脏扩大;敲除分裂蛋白 DRP1 线粒体延长、线粒体数量减少,心肌坏死增加。Mfn 和 DRP1 同时敲除的小鼠生存期长于单分子敲除的小鼠,提示线粒体的融合、分裂过程互相制约又相辅相成^[76]。敲除融合基因 OPA1 会导致线粒体嵴异常、心脏射血分数下降,小鼠宫内死亡^[77]。DRP1 特敲后的心肌细胞的生物合成减少,电子呼吸链的传递活性下降,而心肌细胞特敲 MyH6-Drp1 KO 小鼠出生后普遍表现为心动过缓并在出生后 2~3 周死亡^[78]。出生后小鼠经三苯氧胺敲除心脏 DRP1 基因后,心肌线粒体形态异常,最终在 13 周内因左心功能衰竭死亡^[79]。

心脏缺血再灌注损伤可以下调分裂蛋白 DRP1 磷酸化水平,使线粒体体积增加、线粒体自噬减少,导致去极化线粒体大量堆积,心肌凋亡增加^[80]。使用线粒体分裂蛋白的抑制剂 Mdivi-1、dynasore、Pim-1 可以抑制冠状动脉内皮细胞内线粒体破坏,减少细胞凋亡,改善内皮细胞功能^[81],最终缩小心肌梗死面积^[82]。适当增加融合 OPA1 (基础水平 1.5 倍)可稳定线粒体嵴,对心肌具有保护作用^[83];Mfn2 又分别从促进融合和 Parkin/Pink1 自噬参与应激状态下的心肌保护^[84]。然而,

Papanicolaou 等^[84]在心脏缺血再灌注损伤模型中的研究^[84]发现, Mfn2 敲除后由于 Ca^{2+} 超载或 ROS 导致的线粒体通透性改变延迟, 心肌细胞更容易存活。对心肌梗死再灌注的小鼠进行外源性线粒体移植可以增加 Nrf2 及其下游靶点的表达, 减轻线粒体动力学失衡、改善线粒体自噬和线粒体功能, 减轻心肌细胞损伤和凋亡^[85-86]。而不同表达水平的 FUNDC1 及其在不同部位的磷酸化可以通过促进或抑制线粒体自噬来缓解或加重缺氧缺血再灌注损伤、心肌肥厚或代谢损伤。在心肌缺血阶段, 线粒体自噬蛋白 FUNDC1 选择性地清除损伤线粒体, 抑制心肌细胞凋亡; 当缺血心肌恢复供血后, 低氧环境解除促使 FUNDC1 调控自噬的能力下降, 线粒体凋亡增加, 导致缺血心肌损伤扩大^[87]; 同样敲除 FUNDC1 会导致心肌线粒体增大、功能下降, 影响血小板功能和加剧心肌损伤^[88]。此外, FUNDC1 可以富集在线粒体和内质网之间的接触部位, 调控线粒体相关膜的形成, 调节细胞钙稳态和线粒体动力学, 预防心力功能障碍^[89]。Bnip3 也能增加缺血再灌注损伤心肌的线粒体自噬, 提高细胞的存活率, 改善预后^[90]。Bnip3/NIX 双敲除的小鼠心脏线粒体的形态和数量显著异常, 促凋亡机制启动^[91]。Pink1 参与心肌的更新, 敲除后的心肌细胞会发生病理性肥厚。终末期心力衰竭患者心脏 Pink1 表达减少, Pink1 敲除的小鼠会进展为左心衰竭^[91]。在主动脉缩窄的心衰小鼠模型中, 线粒体自噬增加同样有利于清除损伤的线粒体、减少 ROS, 抑制心肌细胞凋亡^[92]。

综上所述, 线粒体动力学和线粒体自噬均在机体的正常运作中起重要作用。融合蛋白 Mfn2 同时影响线粒体融合过程和线粒体自噬过程, 影响大于 Mfn1; OPA1 的作用主要在于调节线粒体嵴的形态和功能。线粒体的分裂和自噬则更像双刃剑。线粒体分裂蛋白 DRP1 广泛参与各个病理生理过程, 在 DRP1 作用下线粒体的碎片化是线粒体自噬的起始步骤, 其同时参与线粒体分裂和自噬过程。线粒体自噬是濒死的线粒体清除的主要途径, 适度的分裂和自噬能使线粒体进行有效的更新换代, 而一旦过度, 则会导致线粒体数量减少, ATP 产生异常改变, 导致心、脑等能量高需求器官损害和能量代谢

相关疾病发生。及时阻断线粒体损伤能有效缓解甚至治愈疾病; 反之, 线粒体损伤会进入失代偿, 导致疾病进展, 甚至导致死亡。目前认为线粒体与衰老具有密切相关性^[93], 其参与退行性神经病变、糖尿病、心脏疾病等疾病的发生、发展和并发症发生的每一个阶段。因此, 线粒体研究可以为常见的衰老或能量代谢相关疾病提供新的治疗靶点。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] BABAEI-ABRAKI S, KARAMALI F, NASR-ESFAHANI M H. The role of endoplasmic reticulum and mitochondria in maintaining redox status and glycolytic metabolism in pluripotent stem cells[J]. Stem Cell Rev Rep, 2022.
- [2] YANG X, ZHANG R, NAKAHIRA K, et al. Mitochondrial DNA mutation, diseases, and nutrient-regulated mitophagy[J]. Annu Rev Nutr, 2019,39:201-226.
- [3] DORN G N. Mitochondrial dynamism and heart disease: changing shape and shaping change[J]. EMBO Mol Med, 2015,7(7):865-877.
- [4] GOMES L C, DI BENEDETTO G, SCORRANO L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability[J]. Nat Cell Biol, 2011,13(5):589-598.
- [5] LEE H, YOON Y. Mitochondrial fission and fusion[J]. Biochem Soc Trans, 2016,44(6):1725-1735.
- [6] VAN DER BLIEK A M, SHEN Q, KAWAJIRI S. Mechanisms of mitochondrial fission and fusion[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(6):a011072.
- [7] YOULE R J, NARENDRA D P. Mechanisms of mitophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011,12(1):9-14.
- [8] ISHIHARA T, BAN-ISHIHARA R, MAEDA M, et al. Dynamics of mitochondrial DNA nucleoids regulated by mitochondrial fission is essential for maintenance of homogeneously active mitochondria during neonatal heart development[J]. Mol Cell Biol, 2015,35(1):211-223.
- [9] HOPPINS S, LACKNER L, NUNNARI J. The machines that divide and fuse mitochondria[J]. Annu Rev Biochem, 2007,76:751-780.
- [10] SANTOS R X, CORREIA S C, WANG X, et al. A synergistic dysfunction of mitochondrial fission/fusion dynamics and mitophagy in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20 Suppl 2(Suppl 2):S401-S412.

- [11] ASHRAFI G, SCHWARZ T L. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria[J]. *Cell Death Differ*, 2013,20(1):31-42.
- [12] MANCZAK M, KANDIMALLA R, YIN X, et al. Mitochondrial division inhibitor 1 reduces dynamin-related protein 1 and mitochondrial fission activity[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(2):177-199.
- [13] ZHU J, WANG K Z, CHU C T. After the banquet: mitochondrial biogenesis, mitophagy, and cell survival [J]. *Autophagy*, 2013,9(11):1663-1676.
- [14] SHI R Y, ZHU S H, LI V, et al. BNIP3 interacting with LC3 triggers excessive mitophagy in delayed neuronal death in stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014,20(12):1045-1055.
- [15] WU W, TIAN W, HU Z, et al. ULK1 translocates to mitochondria and phosphorylates FUNDC1 to regulate mitophagy[J]. *EMBO Rep*, 2014,15(5):566-575.
- [16] GUAN R, ZOU W, DAI X, et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke[J]. *J Biomed Sci*, 2018,25(1):87.
- [17] GREENE A W, GRENIER K, AGUILETA M A, et al. Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment[J]. *EMBO Rep*, 2012,13(4):378-385.
- [18] HICKSON-BICK D L, JONES C, BUJA L M. Stimulation of mitochondrial biogenesis and autophagy by lipopolysaccharide in the neonatal rat cardiomyocyte protects against programmed cell death[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008,44(2):411-418.
- [19] YAN J, FENG Z, LIU J, et al. Enhanced autophagy plays a cardinal role in mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats: ameliorating effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate[J]. *J Nutr Biochem*, 2012,23(7):716-724.
- [20] YU W, SUN Y, GUO S, et al. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial dynamics and function in mammalian hippocampal and dopaminergic neurons [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(16):3227-3240.
- [21] WU Q, GAO C, WANG H, et al. Mdivi-1 alleviates blood-brain barrier disruption and cell death in experimental traumatic brain injury by mitigating autophagy dysfunction and mitophagy activation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018,94:44-55.
- [22] NAN J, ZHU W, RAHMAN M S, et al. Molecular regulation of mitochondrial dynamics in cardiac disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017,1864(7):1260-1273.
- [23] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013,153(6):1194-1217.
- [24] BURTE F, CARELLI V, CHINNERY P F, et al. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015,11(1):11-24.
- [25] BERTHOLET A M, DELERUE T, MILLET A M, et al. Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity[J]. *Neurobiol Dis*, 2016,90:3-19.
- [26] TRIGO D, AVELAR C, FERNANDES M, et al. Mitochondria, energy, and metabolism in neuronal health and disease[J]. *FEBS Lett*, 2022.
- [27] NGUYEN D, ALAVI M V, KIM K Y, et al. A new vicious cycle involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dynamics[J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(12):e240.
- [28] MORRIS R L, HOLLENBECK P J. The regulation of bidirectional mitochondrial transport is coordinated with axonal outgrowth[J]. *J Cell Sci*, 1993,104 (Pt 3):917-927.
- [29] ISHIHARA N, NOMURA M, JOFUKU A, et al. Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2009,11(8):958-966.
- [30] OETTINGHAUS B, SCHULZ J M, RESTELLI L M, et al. Synaptic dysfunction, memory deficits and hippocampal atrophy due to ablation of mitochondrial fission in adult forebrain neurons[J]. *Cell Death Differ*, 2016,23(1):18-28.
- [31] DICKEY A S, STRACK S. PKA/AKAP1 and PP2A/Bbeta2 regulate neuronal morphogenesis *via* Drp1 phosphorylation and mitochondrial bioenergetics[J]. *J Neurosci*, 2011,31(44):15716-15726.
- [32] STEIB K, SCHÄFFNER I, JAGASIA R, et al. Mitochondria modify exercise-induced development of stem cell-derived neurons in the adult brain[J]. *J Neurosci*, 2014,34(19):6624-6633.
- [33] LI Z, OKAMOTO K, HAYASHI Y, et al. The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses[J]. *Cell*, 2004,119(6):873-887.
- [34] BAO Q, HU P, XU Y, et al. Simultaneous blood-brain barrier crossing and protection for stroke treatment based on edaravone-loaded ceria nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2018,12(7):6794-6805.
- [35] ROE A J, QI X. Drp1 phosphorylation by MAPK1 causes mitochondrial dysfunction in cell culture model

- of Huntington's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,496(2):706-711.
- [36] O'DONNELL J C, JACKSON J G, ROBINSON M B. Transient oxygen/glucose deprivation causes a delayed loss of mitochondria and increases spontaneous calcium signaling in astrocytic processes[J]. *J Neurosci*, 2016,36(27):7109-7127.
- [37] SEBASTIÁN D, HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SEGALÉS J, et al. Mitofusin 2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012,109(14):5523-5528.
- [38] RAMONET D, PERIER C, RECASENS A, et al. Optic atrophy 1 mediates mitochondria remodeling and dopaminergic neurodegeneration linked to complex I deficiency[J]. *Cell Death Differ*, 2013,20(1):77-85.
- [39] WILLIAMS P A, PIECHOTA M, VON RUHLAND C, et al. Opa1 is essential for retinal ganglion cell synaptic architecture and connectivity[J]. *Brain*, 2012,135(Pt 2):493-505.
- [40] MISKO A L, SASAKI Y, TUCK E, et al. Mitofusin2 mutations disrupt axonal mitochondrial positioning and promote axon degeneration[J]. *J Neurosci*, 2012,32(12):4145-4155.
- [41] MARTORELL-RIERA A, SEGARRA-MONDEJAR M, MUÑOZ J P, et al. Mfn2 downregulation in excitotoxicity causes mitochondrial dysfunction and delayed neuronal death[J]. *EMBO J*, 2014,33(20):2388-2407.
- [42] SCARFFE L A, STEVENS D A, DAWSON V L, et al. Parkin and PINK1: much more than mitophagy[J]. *Trends Neurosci*, 2014,37(6):315-324.
- [43] ONPHACHANH X, LEE H J, LIM J R, et al. Enhancement of high glucose-induced PINK1 expression by melatonin stimulates neuronal cell survival: involvement of MT2 /Akt/NF-kappaB pathway[J]. *J Pineal Res*, 2017,63(2).
- [44] DAS D N, NAIK P P, MUKHOPADHYAY S, et al. Elimination of dysfunctional mitochondria through mitophagy suppresses benzo[a]pyrene-induced apoptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017,112:452-463.
- [45] WANG E Y, GANG H, AVIV Y, et al. p53 mediates autophagy and cell death by a mechanism contingent on Bnip3[J]. *Hypertension*, 2013,62(1):70-77.
- [46] YUAN Y, ZHENG Y, ZHANG X, et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy protects against ischemic brain injury independent of PARK2[J]. *Autophagy*, 2017,13(10):1754-1766.
- [47] ZHENG Y, ZHANG X, WU X, et al. Somatic autophagy of axonal mitochondria in ischemic neurons[J]. *J Cell Biol*, 2019,218(6):1891-1907.
- [48] TJIANG N, ZEMPEL H. A mitochondria cluster at the proximal axon initial segment controls axodendritic TAU trafficking in rodent primary and human iPSC-derived neurons[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022,79(2):120.
- [49] OLIVER D, REDDY P H. Dynamics of dynamin-related protein 1 in alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 961.
- [50] MANCZAK M, KANDIMALLA R, FRY D, et al. Protective effects of reduced dynamin-related protein 1 against amyloid beta-induced mitochondrial dysfunction and synaptic damage in Alzheimer's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2016,25(23):5148-5166.
- [51] KANDIMALLA R, REDDY P H. Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1862(4):814-828.
- [52] WANG W, YIN J, MA X, et al. Inhibition of mitochondrial fragmentation protects against Alzheimer's disease in rodent model[J]. *Hum Mol Genet*, 2017,26(21):4118-4131.
- [53] MEHRA S, SAHAY S, MAJI S K. α -Synuclein misfolding and aggregation: implications in Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019,1867(10):890-908.
- [54] ZHU M, CORTESE G P, WAITES C L. Parkinson's disease-linked Parkin mutations impair glutamatergic signaling in hippocampal neurons[J]. *BMC Biol*, 2018,16(1):100.
- [55] HO D H, JE A R, LEE H, et al. LRRK2 kinase activity induces mitochondrial fission in microglia *via* drp1 and modulates neuroinflammation[J]. *Exp Neurobiol*, 2018,27(3):171-180.
- [56] YANG S, XIA C, LI S, et al. Mitochondrial dysfunction driven by the LRRK2-mediated pathway is associated with loss of Purkinje cells and motor coordination deficits in diabetic rat model[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(5):e1217.
- [57] SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation[J]. *Nature*, 2018,561(7722):258-262.
- [58] HEINONEN S, BUZKOVA J, MUNIANDY M, et al. Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity[J]. *Diabetes*, 2015,64(9):3135-3145.
- [59] SZENDROEDI J, PHIELIX E, RODEN M. The role of

- mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011,8(2):92-103.
- [60] LIESA M, SHIRIHAI O S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure[J]. *Cell Metab*, 2013,17(4):491-506.
- [61] KELLEY D E, HE J, MENSHIKOVA E V, et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002,51(10):2944-2950.
- [62] YU T, ROBOTHAM J L, YOON Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006,103(8):2653-2658.
- [63] PALTAUF-DOBURZYNSKA J, MALLI R, GRAIER W F. Hyperglycemic conditions affect shape and Ca^{2+} homeostasis of mitochondria in endothelial cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004,44(4):423-436.
- [64] KULKARNI S S, JOFFRAUD M, BOUTANT M, et al. Mfn1 deficiency in the liver protects against diet-induced insulin resistance and enhances the hypoglycemic effect of metformin[J]. *Diabetes*, 2016,65(12):3552-3560.
- [65] QUIRÓS P M, RAMSAY A J, SALA D, et al. Loss of mitochondrial protease OMA1 alters processing of the GTPase OPA1 and causes obesity and defective thermogenesis in mice[J]. *EMBO J*, 2012,31(9):2117-2133.
- [66] WANG L, ISHIIHARA T, IBAYASHI Y, et al. Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration[J]. *Diabetologia*, 2015,58(10):2371-2380.
- [67] MAKINO A, SCOTT B T, DILLMANN W H. Mitochondrial fragmentation and superoxide anion production in coronary endothelial cells from a mouse model of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2010,53(8):1783-1794.
- [68] WANG Q, ZHANG M, TORRES G, et al. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis *via* the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Diabetes*, 2017,66(1):193-205.
- [69] LI C, LI L, YANG M, et al. PACS-2 ameliorates tubular injury by facilitating endoplasmic reticulum-mitochondria contact and mitophagy in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2022, 71(5):1034-1050.
- [70] SONG Y, DU Y, ZOU W, et al. Involvement of impaired autophagy and mitophagy in Neuro-2a cell damage under hypoxic and/or high-glucose conditions[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):3301.
- [71] CHANDRASEKARAN K, ANJANEYULU M, INOUE T, et al. Mitochondrial transcription factor A regulation of mitochondrial degeneration in experimental diabetic neuropathy[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015,309(2):E132-E141.
- [72] MORI H, INOKI K, MASUTANI K, et al. The mTOR pathway is highly activated in diabetic nephropathy and rapamycin has a strong therapeutic potential[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009,384(4):471-475.
- [73] ROVIRA-LLOPIS S, BAÑULS C, DIAZ-MORALES N, et al. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications[J]. *Redox Biol*, 2017,11:637-645.
- [74] VEERANKI S, GIVVIMANI S, KUNDU S, et al. Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016,92:163-173.
- [75] SONG M, FRANCO A, FLEISCHER J A, et al. Abrogating mitochondrial dynamics in mouse hearts accelerates mitochondrial senescence[J]. *Cell Metab*, 2017,26(6):872-883. e5.
- [76] HALL A R, BURKE N, DONGWORTH R K, et al. Hearts deficient in both Mfn1 and Mfn2 are protected against acute myocardial infarction[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(5):e2238.
- [77] PIQUEREAU J, CAFFIN F, NOVOTOVA M, et al. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload[J]. *Cardiovasc Res*, 2012,94(3):408-417.
- [78] KAGEYAMA Y, HOSHIJIMA M, SEO K, et al. Parkin-independent mitophagy requires Drp1 and maintains the integrity of mammalian heart and brain[J]. *EMBO J*, 2014,33(23):2798-2813.
- [79] IKEDA Y, SHIRAKABE A, MAEJIMA Y, et al. Endogenous Drp1 mediates mitochondrial autophagy and protects the heart against energy stress[J]. *Circ Res*, 2015,116(2):264-278.
- [80] GAO D, ZHANG L, DHILLON R, et al. Dynasore protects mitochondria and improves cardiac lusitropy in Langendorff perfused mouse heart[J]. *PLoS One*, 2013,8(4):e60967.
- [81] ONG S B, SUBRAYAN S, LIM S Y, et al. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2010,121(18):2012-2022.

- [82] CIVILETTO G, VARANITA T, CERUTTI R, et al. Opa1 overexpression ameliorates the phenotype of two mitochondrial disease mouse models[J]. *Cell Metab*, 2015,21(6):845-854.
- [83] GONG G, SONG M, CSORDAS G, et al. Parkin-mediated mitophagy directs perinatal cardiac metabolic maturation in mice[J]. *Science*, 2015,350(6265): aad2459.
- [84] PAPANICOLAOU K N, KHAIRALLAH R J, NGOH G A, et al. Mitofusin-2 maintains mitochondrial structure and contributes to stress-induced permeability transition in cardiac myocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2011,31(6):1309-1328.
- [85] JIA L, YANG L, TIAN Y, et al. Nrf2 participates in the protective effect of exogenous mitochondria against mitochondrial dysfunction in myocardial ischaemic and hypoxic injury[J]. *Cell Signal*, 2022, 92:110266.
- [86] LI Y, LIU Z, ZHANG Y, et al. PEDF protects cardiomyocytes by promoting FUNDC1 mediated mitophagy *via* PEDF-R under hypoxic condition[J]. *Int J Mol Med*, 2018,41(6):3394-3404.
- [87] ZHANG W, REN H, XU C, et al. Hypoxic mitophagy regulates mitochondrial quality and platelet activation and determines severity of I/R heart injury[J]. *Elife*, 2016, 5:e21407.
- [88] LI G, LI J, SHAO R, et al. FUNDC1: a promising mitophagy regulator at the mitochondria-associated membrane for cardiovascular diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:788634.
- [89] JIMENEZ R E, KUBLI D A, GUSTAFSSON A B. Autophagy and mitophagy in the myocardium: therapeutic potential and concerns[J]. *Br J Pharmacol*, 2014,171(8):1907-1916.
- [90] DORN G N. Mitochondrial pruning by Nix and BNip3: an essential function for cardiac-expressed death factors[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010,3(4):374-383.
- [91] BILLIA F, HAUCK L, KONECNY F, et al. PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011,108(23):9572-9577.
- [92] WANG B, NIE J, WU L, et al. AMPKalpha2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy *via* PINK1 phosphorylation[J]. *Circ Res*, 2018,122(5):712-729.
- [93] MOLENAARS M, JANSSENS G E, WILLIAMS E G, et al. A conserved mito-cytosolic translational balance links two longevity pathways[J]. *Cell Metab*, 2020,31(3):549-563. e7.

[本文编辑] 翟铖铖