

DOI: 10.13376/j.cblls/2015169

文章编号: 1004-0374(2015)10-1222-03



李俊, 同济大学附属东方医院转化医学研究中心博士研究生导师。致力于研究心律失常非离子通道机制及其相关的干预策略, 以及胞内蛋白稳态控制机制在心力衰竭发生发展中的作用。他的研究首次揭示了核酸结合蛋白对心脏电生理稳态的调控作用及其机制, 发现了多因素导致的慢性病理性心肌肥大与心力衰竭发生的分子阀门, 为重大心血管疾病——心律失常与心力衰竭的机制及其干预提供了前瞻性的视角。在 *Circ Res*、*Nat Commun*、*Cell Res* 等国际专业及综合期刊发表了多篇研究论文。主持并承担多项国家自然科学基金项目与国家重大研究计划项目。

## 线粒体调控心律失常发生的研究进展

齐 曼<sup>1,2</sup>, 李 俊<sup>1,2,3\*</sup>

(1 同济大学医学院病理与病理生理学系, 上海 200092; 2 心律失常教育部重点实验室(同济大学), 上海 200092; 3 同济大学附属东方医院心脏内科, 东方转化医学研究中心, 上海 200120)

**摘 要:** 线粒体是维持细胞功能稳态的重要的细胞器。在心肌细胞中, 线粒体占据了心肌细胞体积的 30%, 其在协调心脏高能耗及心脏电-机械功能中起着至关重要的作用。线粒体的结构与功能缺陷与病理性心肌肥大及心力衰竭的发生有着密切联系。近年来, 线粒体的能量代谢震荡、线粒体膜离子通道异常以及线粒体与其他亚细胞器之间的交流异常在心律失常发生中的作用日益受到关注。现就心律失常发生的线粒体相关机制作一综述。

**关键词:** 心律失常; 线粒体; 代谢震荡; 离子通道

**中图分类号:** Q244; R541.7 **文献标志码:** A

## Mitochondrial mechanisms underlying cardiac arrhythmias

QI Man<sup>1,2</sup>, LI Jun<sup>1,2,3\*</sup>

(1 Department of Pathology and Pathophysiology, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2 Key Laboratory of Arrhythmias of the Ministry of Education of China, Tongji University, Shanghai 200092, China; 3 Research Center for Translational Medicine, Department of Cardiology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

**Abstract:** Mitochondria are the pivotal organelles for cellular fate and biological functions. In the cardiomyocytes, mitochondria occupy 30% of the cellular volume, and critically coordinate the high demand of energy with electric-mechanical function. Structural and functional remodeling of mitochondria has been reported to promote the development of pathological cardiac hypertrophy and heart failure. Emerging evidences have shown that mitochondrial metabolic oscillation, disorders in mitochondrial membrane ion channels and the disrupted communication between mitochondria and other organelles are intimately involved in the cardiac arrhythmogenesis. In the short review, we summarize the recent progresses in the mitochondrial mechanisms underlying cardiac arrhythmias.

**Key words:** cardiac arrhythmia; mitochondria; metabolic oscillation; ion channels

收稿日期: 2014-11-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(81170224, 81270313)

\*通信作者: E-mail: junli@tongji.edu.cn

## 1 线粒体代谢震荡与心律失常

“代谢震荡”这一名词由来已久, 目前国内的文献对于这一概念尚无明确的定义。其实, 代谢震荡是泛指线粒体稳态被打破的过程, 即将导致线粒体功能异常。线粒体在细胞能量产生与细胞凋亡中起着重要的作用。电子传递链介导电子转运, 促使线粒体氧化磷酸化产生 ATP。此外, 线粒体会产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 参与多种细胞信号通路, 影响细胞功能。线粒体膜电位 ( $\Delta\Psi_m$ ) 是线粒体行使功能好坏与否的重要指标, 它可以形成产生 ATP 所必需的质子驱动力。正常心脏中,  $\Delta\Psi_m$  被严格监管与调控, 从而使 ATP 的产生维持在符合机体能量需求的正常生理范围内。正常的  $\Delta\Psi_m$  能够限制 ROS 产生以及氧化应激反应<sup>[1]</sup>。但是在缺血再灌注损伤中,  $\Delta\Psi_m$  会被破坏, 这会导致心肌细胞中的能量平衡以及氧化还原平衡被打破<sup>[2]</sup>。这就会从细胞或者亚细胞水平上诱发心脏电活动异常, 并有可能导致极为恶劣的恶性心律失常。

当  $\Delta\Psi_m$  的水平出现波动时, 即意味着线粒体的稳态破坏, 线粒体所介导的代谢水平开始出现波动, 即代谢震荡。 $\Delta\Psi_m$  的波动可由两方面因素诱发。一方面是内源性的 ROS 水平升高, 超过阈值, 即线粒体的临界值,  $\Delta\Psi_m$  的波动就会开始出现; 另一方面, 外源性的因素导致氧化呼吸链中的底物减少、ATP 大量消耗以及呼吸链抑制或者使用外源性药物如二酰胺均会导致类似的  $\Delta\Psi_m$  波动。最近, 随着可以标记  $\Delta\Psi_m$  变化的染料的出现, 研究者可以用显微镜量化这一指标。Slodzinski 等<sup>[3]</sup> 研究表明, 用双光子共聚焦显微镜可以记录  $\Delta\Psi_m$  的变化, 在缺血再灌注模型中或者应用二酰胺药物之后,  $\Delta\Psi_m$  可以产生可逆性的下降或者崩解, 导致线粒体代谢震荡, 通过影响线粒体膜上的多种离子通道的开放与关闭, 导致心肌细胞水平的电稳态失衡, 诱发心律失常。此外, 本课题组最新的研究发现, 线粒体外膜转运体上的蛋白 Tom70 敲低或者减少时可以导致线粒体  $\Delta\Psi_m$  崩解, 通过 ROS 介导的信号通路影响负责线粒体融合与分裂的蛋白 OPA, 从而导致病理性心肌肥厚, 潜在介导了心律失常的产生<sup>[4]</sup>。Zorov 等<sup>[5]</sup> 在 2006 年就发现线粒体氧化应激导致的  $\Delta\Psi_m$  波动会引起线粒体膜通透性的改变, 从而诱发细胞凋亡。Aon 等<sup>[6]</sup> 的研究数据支持内膜阴离子通道 (inner membrane anion channel, IMAC) 可以介导 ROS 诱导的 ROS 释放 (ROS-induced ROS release, RIRR),

从而导致心肌细胞电生理特性改变, 并引起代谢紊乱。在这些研究中, 基本上都是在心肌细胞某一区域进行光诱导的氧化应激反应, 引发了依赖于 IMAC 激活的 RIRR。一旦 ROS 超过了阈值,  $\Delta\Psi_m$  的波动就开始出现, 从而导致线粒体代谢震荡, 引起心电活动紊乱。

## 2 线粒体膜离子通道异常与心律失常

线粒体膜是高度抵抗应激的结构, 以便其可以维持生产 ATP 和电子转运所必需的电压梯度以及质子驱动力。线粒体上有诸多离子通道参与心律失常的发生。各种因素导致的这些通道的改变, 甚至可以被视作线粒体功能障碍与心律失常发生的根本原因。这些通道包括肌膜 ATP 敏感钾通道 (sarcK<sub>ATP</sub>)、内膜阴离子通道 (IMAC)、线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP)、线粒体 ATP 敏感钾通道 (mitoK<sub>ATP</sub>)、线粒体 Ca<sup>2+</sup> 单转运体 (mitochondrial calcium uniporter, MCU)。众所周知, 离子通道的异常与心律失常的产生息息相关。心律失常在某种程度上也被称作“离子通道病”。上述离子通道通过影响  $\Delta\Psi_m$ , 引发心肌细胞凋亡 (mPTP), 促进心肌细胞去兴奋性 (IMAC), 保护心肌作用 (mitoK<sub>ATP</sub>) 以及促进心肌钙内流 (MCU), 改变离子通道的特性在心律失常的发生机制中起着重要的作用。

O'Rourke 等<sup>[7]</sup> 首先观察到了 sarcK<sub>ATP</sub> 激活与心肌细胞代谢状态之间的关系。当氧化呼吸链上的底物减少, 或者 ADP 水平升高时, sarcK<sub>ATP</sub> 电流被激活, 同时伴随 NADH 的波动。这会诱发  $\Delta\Psi_m$  波动, 通过影响心肌细胞膜动作电位振幅波动来影响心肌电生理活动, 引起心律失常。 $\Delta\Psi_m$  降低会削弱产生 ATP 的自由能, 病理状态下  $\Delta\Psi_m$  的崩溃会导致线粒体转入 ATP 水解状态。IMAC 被认为有明显的能量驱散作用, 是与  $\Delta\Psi_m$  的崩溃有关的最重要的线粒体内膜离子通道。利用光学标测技术对豚鼠心外膜进行研究, 阻断 IMAC 可以减弱缺血导致的动作电位时程缩短, 在再灌注早期室性心动过速或室颤也大大减少。在离体的兔心脏中, 阻断 IMAC 可以形成心脏保护作用, 并可观察到左室发展压 (LVDP) 显著提高。在上述两个研究中, 在再灌注早期使用 IMAC 阻断剂即可减少再灌注性心律失常, 而不用进行预处理<sup>[8-9]</sup>。mPTP 在心肌梗塞时会导致细胞凋亡与坏死, 应用相应的通道阻断剂可以有效减弱心梗时的细胞损伤, 预防由此引起的心律

失常。在缺血早期,  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  开放, 通过部分分散  $\Delta\Psi_m$ , 减弱  $\text{Ca}^{2+}$  内流驱动力, 改善线粒体基质轻微肿胀后的细胞呼吸状态, 从而对心脏产生保护作用<sup>[10]</sup>。针对多个异常离子通道的药物, 而不是经典的针对单一通道的药物, 也许会产生意想不到的抗心律失常作用, 目前各研究机构正在开展相关研究。

### 3 线粒体与其他亚细胞网络交流异常与心律失常

在心肌细胞中, 线粒体在空间位置上偏爱肌质网, 它们靠得很近, 有相互作用, 而肌质网主管心肌细胞钙稳态调控, 这就在两个细胞器之间产生了一系列  $\text{Ca}^{2+}$  介导的交流对话。最近, 这种交互作用的分子机制正在逐渐被揭示。研究显示, 诱导凋亡的 Bcl-2 家族分子介导的死亡信号通路 (death signals) 通过级联放大产生瀑布效应 (cascade), 在其中起到重要作用。有证据显示, 在脑动脉血管平滑肌细胞中线粒体控制了功能型  $\text{Ca}_v1.2$  (一种 L-型电压门控钙通道) 的表达。当胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时, 线粒体可以隔绝  $\text{Ca}^{2+}$ 。此外, 线粒体产生的 ROS 可以调节一系列包括转录因子在内的下游靶基因的活性, 从而影响肌质网中  $\text{Ca}^{2+}$  的储存。另一方面, 在收缩性动脉平滑肌细胞中,  $\text{IP}_3\text{R}$  诱导的肌质网钙释放可以提高线粒体中  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度, 导致线粒体去极化;  $\text{IP}_3\text{R}$  介导的线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高又可以激活线粒体 ROS 信号产生, 从而激活 NF- $\kappa\text{B}$  的产生, 而 NF- $\kappa\text{B}$  这一转录因子直接控制  $\text{Ca}_v1.2$  的表达, 因此, NF- $\kappa\text{B}$  激活便意味着  $\text{Ca}_v1.2$  的表达量上升, 在血管平滑肌中可以导致血管收缩。以上研究表明, 在心肌细胞中可能存在相同的信号通路介导心律失常, 接下来需要展开实验进行验证。

线粒体与细胞核的交流对话也很重要。线粒体蛋白几乎 99% 是由细胞核基因编码并合成的, 包括全部的线粒体外膜与膜间隙蛋白, 以及大部分的内膜以及线粒体基质蛋白, 它们在细胞质核糖体上被合成前体蛋白后再被运输至线粒体的不同部位 (外膜、膜间隙、内膜及基质), 而由线粒体自身基因组编码合成的仅有 13 个蛋白质。因此, 从这个意义上说, 线粒体极大程度地依赖于细胞核基因组为其合成发挥正常功能所必需的蛋白质, 只有这一基本供应关系得到保证, 线粒体才能行使其通过氧化呼吸链产生 ATP, 维持氧化还原平衡、钙稳态等重要功能。当这一关系被破坏时, 线粒体功能便受

到牵连, 潜在导致了一系列心律失常问题。

线粒体作为 ROS 产生的基地, 能够复杂而精确地控制多个离子通道的活性、 $\text{Ca}^{2+}$  的流向以及其他与心肌细胞收缩相关的蛋白质的活动。它在心肌细胞中的空间分布使它能够与肌丝及 T 小管紧密相连, 形成错综复杂的网络结构。这种特殊的空间架构使得线粒体与心肌肌丝运动所需的能量消耗以及心肌细胞的兴奋 - 收缩耦连息息相关, 其氧化呼吸链上的中间代谢产物一旦出现异常, 就会导致线粒体出现代谢震荡, 进一步影响多条氧化还原相关的信号通路。很明显, 线粒体通过“牵一发而动全身”的效果影响着心肌细胞的功能, 包括最重要的电活动。一旦线粒体出现异常, 心肌细胞的电活动就会随之改变, 这也为研发相关药物提供了多个可供选择的靶点。对于治疗心律失常, 线粒体生物学相关研究正在变得越来越热门, 从线粒体中找到重要的抗心律失常药物目前也是最有前景的研究方向之一。

#### [参 考 文 献]

- [1] O'Rourke B. Mitochondrial ion channels. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69: 19-9
- [2] Honda HM, Korge P, Weiss JN. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann NY Acad Sci*, 2005, 1047: 248-58
- [3] Slodzinski MK, Aon MA, O'Rourke B. Glutathione oxidation as a trigger of mitochondrial depolarization and oscillation in intact hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45: 650-60
- [4] Li J, Qi M, Li C, et al. Tom70 serves as a molecular switch to determine pathological cardiac hypertrophy. *Cell Res*, 2014, 24: 977-93
- [5] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial ROS-induced ROS release: An update and review. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1757: 509-17
- [6] Aon MA, Cortassa S, Marban E, et al. Synchronized whole cell oscillations in mitochondrial metabolism triggered by a local release of reactive oxygen species in cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 2003, 278: 44735-44
- [7] O'Rourke B, Ramza BM, Marban E. Oscillations of membrane current and excitability driven by metabolic oscillations in heart cells. *Science*, 1994, 265: 962-6
- [8] Akar FG, Aon MA, Tomaselli GF, et al. The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias. *J Clin Invest*, 2005, 115: 3527-36
- [9] Brown DA, Aon MA, Akar FG, et al. Effects of 4'-chlorodiazepam on cellular excitation-contraction coupling and ischaemia-reperfusion injury in rabbit heart. *Cardiovasc Res*, 2008, 79: 14
- [10] Argaud L, Gateau-Roesch O, Chalabreysse L, et al. Preconditioning delays  $\text{Ca}^{2+}$ -induced mitochondrial permeability transition. *Cardiovasc Res*, 2004, 61: 115-22