

DOI: 10.13376/j.cbls/2021093

文章编号: 1004-0374(2021)07-0861-08

线粒体动力学与心血管疾病联系的研究进展

胡新新¹, 高福花¹, 胡晓艳¹, 高颖^{1,2}, 赵莹^{1,2*}

(1 大连医科大学生化教研室, 大连 116044; 2 辽宁省医学细胞分子生物学重点实验室, 大连 116044)

摘要: 线粒体是高度动态的细胞器, 为了维持其完整性、分布和大小而不断经历着生物发生、融合、裂变和降解的协调循环, 这个过程称为线粒体动力学。越来越多的证据表明, 在各种疾病模型中, 线粒体动力学的损伤会导致心肌损伤并且加速心血管疾病的进展, 包括压力超载、缺血/再灌注和代谢紊乱等。调控线粒体动力学可能被认为是一种有效的心血管疾病治疗策略。因此, 该文综述了有关线粒体动力学和心血管疾病联系的最新研究进展, 希望有助于根据线粒体动力学理论优化心血管疾病治疗策略。

关键词: 线粒体动力学; 融合; 裂变; 心血管疾病

中图分类号: R54 **文献标志码:** A

Advances in research on the relationship between mitochondrial dynamics and cardiovascular disease

HU Xin-Xin¹, GAO Fu-Hua¹, HU Xiao-Yan¹, GAO Ying^{1,2}, ZHAO Ying^{1,2*}

(1 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China;

2 Liaoning Provincial Core Lab of Medical Molecular Biology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: Mitochondria are highly dynamic organelles that undergo coordinated cycles of biogenesis, fusion, fission, and degradation, called as mitochondrial dynamics, in order to maintain their integrity, distribution, and size. A great deal of evidence has suggested that in various disease models, mitochondrial dynamics damage can lead to myocardial injury and accelerate the progression of cardiovascular diseases, including pressure overload, ischemia reperfusion and metabolic disorders. Modulating mitochondrial dynamics may be considered as an effective strategy for the treatment of cardiovascular disease. Therefore, this paper reviewed the latest research status quo on the relationship between mitochondrial dynamics and cardiovascular diseases, and incorporated the theories of mitochondrial dynamics in an attempt to optimize the therapeutic strategies of cardiovascular diseases.

Key words: mitochondrial dynamics; fusion; fission; cardiovascular diseases

线粒体起源于与古老厌氧真核细胞共生的早期细菌。在之后的长期进化过程中, 二者共生联系更加密切, 共生物的大部分遗传信息转移到细胞核上, 少部分留在线粒体上。人类线粒体基因组共编码 37 个基因, 其中 13 个基因能编码蛋白并全部贡献为呼吸链蛋白复合物元件, 参与氧化磷酸化 (OXPHOS) 过程, 其他 24 个基因编码 2 种 rRNA 分子 (用于构成线粒体的核糖体) 和 22 种 tRNA 分子 (用于线粒体 mRNA 的翻译)^[1]。线粒体基因组编码的 37 个基因对于维持 OXPHOS 的正常水平是必不可少的, 而高水平的线粒体 DNA (mtDNA) 突变通常会导

致能量产生发生障碍^[2]。

线粒体是有氧条件下产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的主要场所, 除了合成 ATP 外, 线粒体还参与调节细胞内多种代谢过程和信号通路, 比如细胞增殖、凋亡和钙稳态^[3]。线粒体的这

收稿日期: 2020-11-02; 修回日期: 2021-03-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81402916, 31370800);

辽宁省教育厅自然科学基金项目(LZ2019032)

*通信作者: E-mail: zhaoying20001105@126.com; Tel: 13804261626

种既多样化又复杂的功能使得它对于每一种细胞类型来说都极为重要。在细胞的生命活动中,线粒体与其他细胞器以及细胞核之间分工合作,共同维持细胞的稳态。线粒体自身也可形成高度动态的网络,其结构和分布对代谢功能有潜在的影响^[4]。事实上,越来越多的证据表明,线粒体动力学的紊乱会导致一些疾病的发生,包括癌症、心血管疾病和退行性疾病等^[5]。在此,我们讨论线粒体动力学过程的分子机制和线粒体动力学障碍所涉及的心血管疾病。

1 线粒体动力学的分子基础

1.1 线粒体的融合

线粒体的融合过程包括线粒体外膜的融合和线粒体内膜的融合。哺乳动物细胞中调控融合过程的主要蛋白是核编码的,属于动力蛋白相关鸟苷三磷酸酶(guanosine triphosphatases, GTPases)家族^[6],包括位于线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)的线粒体融合蛋白1(mitofusin1, MFN1)、线粒体融合蛋白2(mitofusin2, MFN2)和位于线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)的视神经萎缩因子1(optic atrophy factor 1, OPA1),这些蛋白质水解鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP),使两个相邻的线粒体融合在一起,从而共享mtDNA、蛋白质和代谢物^[7]。

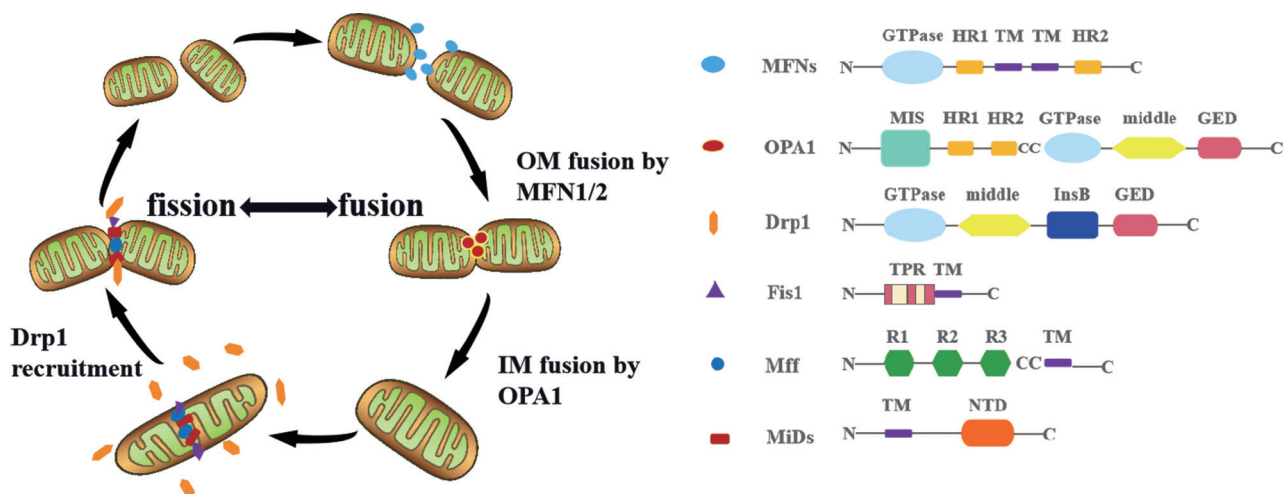
线粒体外膜的融合主要由MFN1和MFN2来调控。MFNs具有一个保守的分子结构,该结构包含1个N端GTPase结构域、2个疏水性的七肽重

复螺旋区域(HR1和HR2)、2个跨膜结构域(TM)(图1)^[8]。两个线粒体的外膜通过MFNs的HR2和GTPase区域的反式相互作用连接而启动融合事件,并增加相邻线粒体之间的表面接触,GTP水解导致MFNs构象变化、线粒体对接和膜接触位点增加,从而介导OMM融合(图1)^[9]。

线粒体内膜的融合主要由OPA1来调控,其N端区域包括1个线粒体导入序列(MIS)、疏水性七肽重复序列(HR)、卷曲螺旋结构域(CC)、GTPase结构域, C末端有中央结构域(middle, MD)和GTPase效应结构域(GED),大部分蛋白质暴露在膜间腔(IMS)中(图1)。OPA1通过多种剪接和蛋白水解过程产生多种变体形式,包括固定在IMM的长OPA1(L-OPA1)和可溶性的短OPA1(S-OPA1)^[10]。与MFNs蛋白类似,OPA1也是形成低聚体结构,通过GTP水解驱动的构象变化来驱动IMM的融合。最近的融合模型表明,L-OPA1和心磷脂(CL)足以介导膜融合。2018年,Ban等^[11]研究表明,CL在膜融合之前的接触过程中充当OPA1的特异性结合位点,L-OPA1与CL组成复合物,驱动膜融合。

1.2 线粒体的裂变

线粒体裂变是由动力相关蛋白1(dynammin-related protein 1, Drp1)所介导,它属于动力蛋白相关GTPases家族。Drp1由四个不同的结构域组成,包括N端GTPase结构域、MD、可变结构域(或B-insert)和C端的GED结构域(图1)^[12]。将Drp1募集到线粒体是线粒体裂变的早期和关键步骤。这



线粒体融合和裂变的机制及其相关蛋白的分子结构; MFN1、MFN2和OPA1介导线粒体融合, Drp1与Fis1、Mff和MiD49/51相互作用介导线粒体裂变。

图1 线粒体的融合与裂变

一早期过程可由位于 OMM 的线粒体裂变蛋白 1 (fission protein 1, Fis1)、线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, Mff)、49 和 51 kDa 的线粒体动力学蛋白 (mitochondrial dynamics proteins of 49 and 51 kDa, MiD49 和 MiD51) 介导 (图 1)^[13]。线粒体裂变的第一步涉及收缩事件, 其标志是线粒体接触内质网 (ER), 并通过肌动蛋白和肌球蛋白的协同作用来介导, 一些肌动蛋白重组蛋白对裂变也很重要, 包括肌动蛋白成核蛋白 (Spire1C) 和反向甲酸精 2 (inverted formin 2, INF2), 两者相互作用以驱动肌动蛋白丝的形成, 从而收缩线粒体^[14]。INF2 和 Spire1C 在线粒体接触位点诱导肌动蛋白核化和聚合, 肌球蛋白 IIa 可以确保肌动蛋白的收缩, 提供机械力来驱动线粒体的收缩, 在这些位点, MFF 和 MiDs 招募 Drp1, Drp1 寡聚成环状结构, GTP 水解导致构象变化, 继续增强线粒体收缩, 然后动力蛋白 2 (Dynamitin 2, Dnm2) 被招募到 Drp1 介导的线粒体收缩位点后, 终止膜的分离, 最后生成两个子线粒体 (图 1)^[15]。

2 线粒体动力学与心血管疾病

2.1 线粒体动力学与急性缺血再灌注

缺血性心脏病是世界范围内导致死亡和残疾的主要原因, 其临床表现源于急性缺血再灌注 (I/R) 对心肌的不利影响。急性 I/R 反应中的线粒体功能障碍和再灌注过程中线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的开放是细胞死亡的关键因素^[16]。因此, 在急性 I/R 期间保持线粒体健康和预防 mPTP 开放是心脏保护的两个重要治疗靶点。2010 年, Ong 等^[17]在 HL-1 心脏细胞系中发现, 在模拟急性 I/R 过程中, 使用线粒体分裂抑制剂 1 (mitochondrial division inhibitor-1, Mdivi-1) 可以增加具有延长线粒体的成年心肌细胞的比例, 并通过抑制 mPTP 的开放来保护它们不受模拟急性 I/R 的影响, 导致梗死面积和细胞死亡减少, 过表达 MFN1 或 MFN2 可阻止 mPTP 的开放, 显著降低 I/R 后细胞死亡百分比, 而 Fis1 的过表达对诱导 mPTP 开放所需时间没有显著影响, 反而增加了 I/R 后细胞死亡百分比。相反, 2011 年 Papanicolaou 等^[18]和 2016 年 Hall 等^[19]的研究表明, 用小干扰 RNA 敲低 MFN2 可以延迟 mPTP 的开放, 使心肌细胞被保护, 免于死亡。这些不一致的结果可能与线粒体融合蛋白的多效性有关, 也可能取决于细胞分化的程度和疾病模型的差异。2013 年,

Disatnik 等^[20]发现, 一种 Drp1 的特异性肽抑制剂 (P110) 被证明在再灌注时可以抑制线粒体裂变进而减少心肌梗死面积, 并防止成年大鼠心肌梗死后的不良左心室重构。综上, 通过调控线粒体动力学相关蛋白 Drp1 和 MFNs 可以起到改变线粒体形态和控制 mPTP 开放的作用, 从而保护心脏免受 I/R 的侵害。

2.2 线粒体动力学与心力衰竭

线粒体的数量、结构、转化和功能是由线粒体融合、裂变和线粒体自噬等不同过程调控的。心力衰竭 (HF) 与线粒体 OXPHOS 受损和线粒体产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加有关。因此, 线粒体损伤的及时恢复具有重要的心血管保护作用。2009 年, Chen 等^[21]利用大鼠心肌梗死后的心衰模型和人类扩张性和缺血性心肌病组织样本, 研究了缺血性心衰引起的线粒体形态变化, 作者发现, 缺血性 HF 样本中的 OPA1 蛋白表达降低, 这一发现与小片段线粒体的存在有关。心脏 MFN2 的敲低使一种环型 E3 泛素-蛋白连接酶 (Parkin) 介导的线粒体自噬受损, 导致细胞器损伤和进行性 HF。在心脏中敲除 MFN2, 线粒体产生的 ROS 被抑制在最佳水平, 从而阻止线粒体去极化、呼吸障碍和结构退化^[22]。然而, 过度抑制线粒体 ROS 的产生会导致自噬途径的中断和线粒体受损, 这说明线粒体 ROS 和线粒体动力学在介导线粒体自噬和保护 HF 方面的重要性^[23]。小鼠 Drp1 基因 (*C452F*) 的突变导致常染色体显性形式的扩张性心肌病, 这种心肌病与线粒体呼吸酶和 ATP 的含量降低有关^[24]。Drp1 上调导致大量的线粒体破碎、自噬受损和 ROS 升高。这些数据都体现了线粒体融合和裂变蛋白在心脏正常发育和功能中的重要作用。然而, 通过调节融合、裂变和自噬机制来维持或恢复线粒体的形态和 ROS 的水平, 在临床上是否可用于治疗 HF 还需要进一步的研究来证实。

2.3 线粒体动力学与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (AS) 是一种慢性炎症性疾病, 易对心脏、大脑和其他组织造成损伤, 是导致过早死亡的重要危险因素。研究表明, 线粒体功能障碍有助于 AS 的发展。人的 AS 斑块显示出明显的线粒体功能障碍, 表现为纤维帽和核心区域的 mtDNA 拷贝数和耗氧率降低^[25]。血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMCs) 是血管壁和斑块的主要组成部分, 在已形成的斑块中维持纤维帽的完整性方面发挥着重要作用。在发生动脉粥样硬化过程中,

ApoE^{-/-}小鼠的MFN2表达显著降低,这可能是因为在AS的发展过程中线粒体动力学平衡被破坏^[26]。Guo等^[27]研究表明,过表达MFN2通过下调蛋白激酶B (protein kinase B, PKB 又称 AKT) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化水平,抑制氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 诱导的兔的VSMCs增殖,减少了AS损伤的形成。MFN2主要通过抑制AKT信号通路和激活线粒体凋亡通路来促进细胞凋亡,这一过程的特征是AKT磷酸化水平降低、线粒体Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2 associated X protein, BAX)/B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 比例增加,细胞色素c释放^[28]。此外,2017年Wang等^[29]通过使用链脲佐菌素 (STZ) 诱导糖尿病 *ApoE*^{-/-}小鼠,证明了二甲双胍通过AMP激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 依赖的方式降低了糖尿病内皮细胞中Drp1的表达和Drp1介导的线粒体裂变,从而抑制内皮细胞的氧化应激,改善内皮细胞功能,减缓动脉粥样硬化的发展。Mdivi-1治疗可减少由糖尿病导致的主动脉内皮细胞中细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管内皮黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达,减轻糖尿病小鼠的主动脉内皮细胞中的线粒体碎片,减少线粒体ROS的产生,抑制血管炎症,改善内皮功能,从而减缓动脉粥样硬化的发展^[29]。此外,笔者实验室研究发现,在AS动物模型的主动脉中,线粒体裂变过程的参与者MiD51在血管壁及斑块内阳性细胞数明显高于正常小鼠。下调MiD51能抑制由血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 介导的大鼠胸主动脉平滑肌细胞 (rat aortic smooth muscle cells) A7r5的增殖、迁移和去分化;同时,笔者还发现,对 *ApoE*^{-/-}小鼠进行尾静脉注射慢病毒 shMiD51 下调MiD51后,小鼠主动脉的脂质沉积、AS斑块形成的数量和大小明显少于对照组 (注射PBS), AS的进程得到缓解。这提示MiD51有望成为治疗AS的新靶点。综上,通过改变MFN2、Drp1和MiD51的表达可以调控AS的进展,说明线粒体融合和裂变机制在动脉粥样硬化发病机制中的重要性。

2.4 线粒体动力学与肺动脉高压

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种阻塞性肺血管病变,其中血管收缩、炎症、纤维化和增殖/凋亡不平衡可导致肺血管阻塞,增加右心室后负荷和右心室衰竭。最近的实验数据

表明,线粒体融合和裂变蛋白是诱发PAH的潜在原因。在PAH患者和该疾病动物模型中,过度的细胞增殖和凋亡抗性都是肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs) 的重要特征。2012年, Marsboom等^[30]注意到,在PAH中,PSMCs的线粒体是片段化的,这种结果与Drp1的上调和MFN2的下调有关,他们证明PSMCs的过度增殖是因为细胞周期蛋白B1 (Cyclin B1)/细胞周期蛋白依赖性激酶1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 介导的Drp1在Ser616位点磷酸化导致的线粒体裂变。在PAH PSMCs和癌细胞中,使用小分子Drp1抑制剂Mdivi-1和siDrp1产生一致的抗增殖、促凋亡作用,阻止了PAH的进展^[31]。这表明Drp1介导的线粒体裂变可能是一种新的PAH治疗靶点。2018年,Chen等^[32]的研究表明,在PSMCs和PAH患者的小肺动脉 (PA) 以及两种啮齿动物疾病模型中, MiD49和MiD51的表达明显升高,超分辨率共聚焦成像揭示了在裂变部位形成了一个由MiDs和Drp1组成的环形大分子裂变装置,下调MiDs的表达通过减少PSMCs的增殖和增加凋亡来恢复线粒体融合并逆转PSMCs的假肿瘤表型,从而减缓PAH的发展。如前所述, MFN2表达在PAH中下调, MFN2可能通过调节磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/AKT途径和线粒体凋亡途径来维持细胞增殖与凋亡的平衡, MFN2的过表达使PSMCs细胞周期停滞在G₀/G₁期,抑制细胞增殖促进凋亡^[33]。综上,通过靶向线粒体动力学相关蛋白Drp1、MiDs和MFN2可以调控PSMCs增殖与凋亡的平衡,进而改善PAH,然而它们是否通过调控PSMCs的其他功能来影响PAH的进展仍需进一步探讨。

2.5 线粒体动力学与左心室肥厚

左心室肥大 (LVH) 是由心肌细胞大小增加引起的左心室肿块的生长。LVH可能是剧烈运动后的生理反应,例如运动员,也可能是遗传性疾病或继发于左心室 (LV) 超负荷的病理状态。生理性LVH通常是良性的,会随着体力活动的减少而消退。病理性LVH是一种代偿性现象,最终可能变得适应不良,并发展为进行性LV功能障碍和HF^[34]。LVH的发展与线粒体破碎和线粒体自噬增强有关,这是由于在苯肾上腺素 (PE) 诱导的心肌细胞肥厚的细胞模型中Drp1的表达上调^[35]。2013年,Chang等^[36]的研究显示,主动脉横束带 (TAB) 处理后的小鼠的左心室重量与体重之比 (LVW/BW) 显著增加,而在经

Mdivi-1 处理的小鼠中, TAB 处理后 LVW/BW 增加的比例显著降低; 同样, Mdivi-1 处理的小鼠与对照组相比, 心重/体重 (HW/BW) 显著降低。TAB 诱发的心肌肥大是由单个心肌细胞的增大所致, Chang 等^[36]发现, Mdivi-1 的处理可以明显降低小鼠 TAB 术后的心肌细胞横截面积, 因此, 用 Mdivi-1 抑制 Drp1 可以改善 TAB 诱导的心脏肥大。与 TAB 处理的小鼠心脏相似, 新生大鼠心肌细胞 (rNCMs) 在 PE 处理 1 h 后, p-Drp1 (S622) 水平显著升高, PE 显著增加 rNCM 的表面积, 但是用 Mdivi-1 进行预处理, 可防止 PE 诱导的 rNCMs 表面积增加, 这也表明 Drp1 在 LVH 中的重要作用。2007 年, Fang 等^[37]建立了 4 种体内肥厚模型, 包括自发性高血压大鼠、横主动脉缩窄引起的压力超载肥厚、心肌梗死后非梗死心肌的肥厚以及心肌限制过表达 β_2 -肾上腺素能受体引起的心肌病, 在 4 种模型中, HW/BW 与 LVW/BW 在不同的时间点均显著增加, 且 MFN2 在 4 种模型中表达均下调。同样, 在血管紧张素 II (Ang II) 处理的大鼠中发现, LV 厚度增加, LVW/BW 增加, 而通过腺病毒 Ad-MFN2 过表达 MFN2 可逆转 Ang II 诱导的 LVH^[38]。另一种线粒体融合蛋白, OPA1, 也可能是预防 LVH 的潜在治疗靶点。部分 OPA1 缺陷 (*OPA1*^{+/-}) 的小鼠更容易受到 TAC 引起的 LVH 和心功能障碍的影响。2012 年, Piquereau 等^[39]证明, 与野生型小鼠相比, 部分 (50%) *OPA1*^{+/-} 小鼠在经 TAC 后更容易发生心肌肥厚和左心室射血分数降低。由此可见, 在心肌肥厚动物模型和细胞模型中, 均发现线粒体动力学失衡, 并且通过调控线粒体动力学相关蛋白的表达可以阻止 rNCM 细胞表面积的增加, 从而减缓 LVH 的发展。

3 线粒体动力学作为心血管疾病的治疗靶点的潜力和局限性

线粒体是治疗心血管疾病的关键靶点, 靶向线粒体动力学为设计心血管疾病的新疗法奠定了基石。目前, 已有相关文献证明基因治疗或者药物干预可以改善心脏功能。基因治疗中包括激活 MFN2 可以预防心力衰竭、肺动脉高压、动脉粥样硬化、左心室肥厚等心血管疾病 (表 1); 敲低 MiDs 可以减少肺动脉平滑肌细胞的增殖从而阻止肺动脉高压的发生; 过表达 OPA1 可以改善 I/R 损伤。药物干预可分为以下两个方面 (表 2)。(1) 靶向裂变蛋白: 使用小分子药物 Dynasore 可抑制 Dnm 和 Drp1 的 GTPase 活性, 但是具有非特异性抑制作用; P110

特异性阻断 Drp1 和 Fis1 之间相互作用; Mdivi-1 抑制 Drp1 的活性; TAT-Drp1-SpS (一种人工多肽) 特异性阻断糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3beta, GSK-3 β) 诱导的 Drp1 磷酸化; Elamipretide (靶向线粒体的新型抗氧化剂) 显著降低 Drp1 的蛋白水平, 增加 MFN2 和 OPA1 的蛋白水平。(2) 靶向融合蛋白: 小分子 BGP-15 (一种羟胺衍生物) 调节 OPA1 的 GTPase 活性; 小分子肽类物质 MP1^{Gly} 和 MP2^{Gly} 分别靶向 MFNs 的不同区域, 发挥相反的作用; 新型小肽 SAM β A 抑制 MFN1 与 β IIPKC (β II 蛋白激酶 C) 的相互作用, 从而改善 HF 大鼠模型中的线粒体和心脏功能; Chimera BA/I (MFN2 激动剂) 激活 MFN2, 恢复线粒体的形态。尽管靶向线粒体融合和裂变蛋白治疗心血管疾病的药物潜力巨大, 但是其应用于临床存在一定的局限性, 需要克服以下几个障碍。(1) 器官特异性靶向能力以及治疗时间, 如何将药物靶向于特定器官并避免脱靶的副作用是有待探究的。(2) 线粒体融合和裂变蛋白在正常细胞生理活动中发挥重要的作用, 对线粒体融合和裂变蛋白激活或抑制可能会产生有害影响, 因为线粒体裂变与融合是两个平衡的过程, 是维持正常细胞的线粒体网络所必需的。因此, 靶向线粒体裂变和融合蛋白这种治疗策略可能仅限于急性心血管疾病的暂时调节, 而不是慢性心血管疾病。

4 总结与展望

线粒体是具有多种功能的高度动态的细胞器。新兴数据表明, 异常的线粒体结构和功能导致细胞功能障碍、细胞死亡。尽管遗传和环境因素不同, 但在多种心血管疾病中均观察到线粒体动力学失衡。线粒体融合和裂变蛋白可能为多种心血管疾病提供新的治疗靶点 (表 1), 包括急性缺血再灌注、心力衰竭、动脉粥样硬化、肺动脉高压、左心室肥厚。

目前, 线粒体动力学的药理学调节剂尚未广泛应用于心血管疾病, 这可能是由于心血管疾病的复杂性和药物的多重效应, 导致缺乏具有特异性的药物。因此, 心脏线粒体动力学的药理调节剂的特异性和有效性需要在临床试验之前进行详细的调查, 这是未来要解决的一个重点问题。同时, 当靶向线粒体动力学相关蛋白进行基因治疗时, 要注意这些蛋白有其特有的翻译后修饰、不同的表达水平和亚细胞定位。在对其他组织器官的副作用降到最低的前提下, 将治疗心血管疾病的效果达到最大是未来研究者们要不断摸索的。值得注意的是, 与融合和

表1 心血管疾病与线粒体动力学的相关性以及潜在的治疗方法

临床疾病	研究所发现的现象	潜在的治疗方法
I/R	I/R时线粒体过度裂变	使用Mdivi-1 ^[40] 、Dynasore ^[41] 、P110 ^[20] 抑制线粒体裂变, 保护急性I/R损伤
HF	MFN1或MFN2缺失可诱发心肌病, HF与心肌OPA1表达降低有关	激活MFN1、MFN2或OPA1, 预防HF ^[42]
AS	AS与MFN2的下调有关	(1)使用Mdivi-1抑制线粒体裂变 ^[29] (2)激活MFN2 ^[27]
PAH	血管增殖需要Drp1介导的裂变。PAH与MFN2的下调有关	(1)使用Mdivi-1抑制线粒体裂变 ^[31] (2)激活MFN2 ^[33]
LVH	MFN2或OPA1缺失可导致LVH	(1)使用Mdivi-1抑制线粒体裂变 ^[36] (2)激活MFN2 ^[38] 或OPA1 预防LVH

表2 小分子药物改变线粒体的融合与裂变蛋白的活性

小分子药物	作用
Dynasore	抑制Dnm1、Dnm2和Drp1的GTPase活性, 抑制I/R时线粒体过度裂变 ^[43]
P110	抑制Drp1的GTPase活性, 阻断Drp1和Fis1之间相互作用 ^[44]
Mdivi-1	抑制Drp1的活性 ^[45]
TAT-Drp1-SpS	阻断GSK-3 β 诱导的Drp1磷酸化 ^[46]
Elamipretide (ELAM)	激活MFN2和OPA1, 抑制Drp1的活性 ^[47]
BGP-15	调节OPA1的GTPase活性 ^[48]
MP1 ^{Gly}	激活MFNs ^[49]
MP2 ^{Gly}	抑制MFNs ^[49]
SAM β A	抑制MFN1与 β IIPKC的相互作用 ^[50]
Chimera BA/I	激活MFN2 ^[51]

裂变过程相比, 两者之间的平衡更为关键, 在病理条件下靶向线粒体动力学进行治疗时, 应保持这种平衡, 避免向某一个过程过度倾斜。了解线粒体动力学与心脏疾病诱因之间的关系, 将有助于开发新的治疗药物, 给患者提供更加安全、有效的治疗手段。

[参 考 文 献]

- [1] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235-59
- [2] Carelli V, Chan DC. Mitochondrial DNA: impacting central and peripheral nervous systems. *Neuron*, 2014, 84: 1126-42
- [3] Yang Y, Li T, Li Z, et al. Role of mitophagy in cardiovascular disease. *Aging Dis*, 2020, 11: 419-37
- [4] Vásquez-Trincado C, García-Carvajal I, Pennanen C, et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease. *J Physiol*, 2016, 594: 509-25
- [5] Archer SL. Mitochondrial dynamics--mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2236-51
- [6] Forte M, Schirone L, Ameri P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol*, 2021, 178: 2060-76
- [7] Hall AR, Burke N, Dongworth RK, et al. Mitochondrial fusion and fission proteins: novel therapeutic targets for combating cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 1890-906
- [8] Huang P, Galloway CA, Yoon Y. Control of mitochondrial morphology through differential interactions of mitochondrial fusion and fission proteins. *PLoS One*, 2011, 6: e20655
- [9] Sabouny R, Shutt TE. Reciprocal regulation of mitochondrial fission and fusion. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45: 564-77
- [10] Lee H, Yoon Y. Mitochondrial membrane dynamics-functional positioning of OPA1. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7: 186
- [11] Ban T, Kohno H, Ishihara T, et al. Relationship between OPA1 and cardiolipin in mitochondrial inner-membrane fusion. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2018, 1859: 951-7
- [12] Pagliuso A, Cossart P, Stavru F. The ever-growing complexity of the mitochondrial fission machinery. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 355-74
- [13] Whitley BN, Engelhart EA, Hoppins S. Mitochondrial dynamics and their potential as a therapeutic target. *Mitochondrion*, 2019, 49: 269-83
- [14] Kraus F, Ryan MT. The constriction and scission machineries involved in mitochondrial fission. *J Cell Sci*, 2017, 130: 2953-60
- [15] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem*, 2018, 62: 341-60
- [16] Davidson SM, Lopaschuk GD, Spedding M, et al.

- Mitochondrial pharmacology: energy, injury and beyond. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 1795-7
- [17] Ong SB, Subrayan S, Lim SY, et al. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2010, 121: 2012-22
- [18] Papanicolaou KN, Khairallah RJ, Ngoh GA, et al. Mitofusin-2 maintains mitochondrial structure and contributes to stress-induced permeability transition in cardiac myocytes. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 1309-28
- [19] Hall AR, Burke N, Dongworth RK, et al. Hearts deficient in both Mfn1 and Mfn2 are protected against acute myocardial infarction. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2238
- [20] Disatnik MH, Ferreira JC, Campos JC, et al. Acute inhibition of excessive mitochondrial fission after myocardial infarction prevents long-term cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000461
- [21] Chen L, Gong Q, Stice JP, et al. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure. *Cardiovasc Res*, 2009, 84: 91-9
- [22] Ong SB, Hausenloy DJ. Mitochondrial dynamics as a therapeutic target for treating cardiac diseases. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 240: 251-79
- [23] Song M, Chen Y, Gong G, et al. Super-suppression of mitochondrial reactive oxygen species signaling impairs compensatory autophagy in primary mitophagic cardiomyopathy. *Circ Res*, 2014, 115: 348-53
- [24] Ashrafian H, Docherty L, Leo V, et al. A mutation in the mitochondrial fission gene *Dnm1l* leads to cardiomyopathy. *PLoS Genet*, 2010, 6: e1001000
- [25] Yu EPK, Reinhold J, Yu H, et al. Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting necrotic core formation and reducing relative fibrous cap thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 2322-32
- [26] Chiong M, Cartes-Saavedra B, Norambuena-Soto I, et al. Mitochondrial metabolism and the control of vascular smooth muscle cell proliferation. *Front Cell Dev Biol*, 2014, 2: 72
- [27] Guo YH, Chen K, Gao W, et al. Overexpression of Mitofusin 2 inhibited oxidized low-density lipoprotein induced vascular smooth muscle cell proliferation and reduced atherosclerotic lesion formation in rabbit. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363: 411-7
- [28] Peng W, Cai G, Xia Y, et al. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *DNA Cell Biol*, 2019, 38: 597-606
- [29] Wang Q, Zhang M, Torres G, et al. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of drp1-mediated mitochondrial fission. *Diabetes*, 2017, 66: 193-205
- [30] Marsboom G, Toth PT, Ryan JJ, et al. Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial mitotic fission permits hyperproliferation of vascular smooth muscle cells and offers a novel therapeutic target in pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2012, 110: 1484-97
- [31] Ryan J, Dasgupta A, Huston J, et al. Mitochondrial dynamics in pulmonary arterial hypertension. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93: 229-42
- [32] Chen KH, Dasgupta A, Lin J, et al. Epigenetic dysregulation of the dynamin-related protein 1 binding partners MiD49 and MiD51 increases mitotic mitochondrial fission and promotes pulmonary arterial hypertension: mechanistic and therapeutic implications. *Circulation*, 2018, 138: 287-304
- [33] Fang X, Chen X, Zhong G, et al. Mitofusin 2 downregulation triggers pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis imbalance in rats with hypoxic pulmonary hypertension via the PI3K/Akt and mitochondrial apoptosis pathways. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67: 164-74
- [34] Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure. *Circ J*, 2016, 80: 555-64
- [35] Ong SB, Kalkhoran SB, Hernández-Reséndiz S, et al. Mitochondrial-shaping proteins in cardiac health and disease - the long and the short of it! *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31: 87-107
- [36] Chang YW, Chang YT, Wang Q, et al. Quantitative phosphoproteomic study of pressure-overloaded mouse heart reveals dynamin-related protein 1 as a modulator of cardiac hypertrophy. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12: 3094-107
- [37] Fang L, Moore XL, Gao XM, et al. Down-regulation of mitofusin-2 expression in cardiac hypertrophy *in vitro* and *in vivo*. *Life Sci*, 2007, 80: 2154-60
- [38] Yu H, Guo Y, Mi L, et al. Mitofusin 2 inhibits angiotensin II-induced myocardial hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16: 205-11
- [39] Piquereau J, Caffin F, Novotova M, et al. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload. *Cardiovasc Res*, 2012, 94: 408-17
- [40] Sharp WW, Fang YH, Han M, et al. Dynamin-related protein 1 (Drp1)-mediated diastolic dysfunction in myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutic benefits of Drp1 inhibition to reduce mitochondrial fission. *FASEB J*, 2014, 28: 316-26
- [41] Gao D, Zhang L, Dhillon R, et al. Dynasore protects mitochondria and improves cardiac lusitropy in Langendorff perfused mouse heart. *PLoS One*, 2013, 8: e60967
- [42] Dorn GW 2nd, Clark CF, Eschenbacher WH, et al. MARF and Opa1 control mitochondrial and cardiac function in *Drosophila*. *Circ Res*, 2011, 108: 12-7
- [43] Macia E, Ehrlich M, Massol R, et al. Dynasore, a cell-permeable inhibitor of dynamin. *Dev Cell*, 2006, 10: 839-50
- [44] Qi X, Qvit N, Su YC, et al. A novel Drp1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity. *J Cell Sci*, 2013, 126: 789-802
- [45] Bordt EA, Clerc P, Roelofs BA, et al. The putative Drp1 inhibitor mdivi-1 is a reversible mitochondrial complex I inhibitor that modulates reactive oxygen species. *Dev Cell*, 2017, 40: 583-94. e6
- [46] Yan J, Liu XH, Han MZ, et al. Blockage of GSK3 β -mediated Drp1 phosphorylation provides neuroprotection in neuronal and mouse models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 211-27
- [47] Sabbah HN, Gupta RC, Singh-Gupta V, et al. Abnormalities

- of mitochondrial dynamics in the failing heart: normalization following long-term therapy with elamipretide. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32: 319-28
- [48] Szabo A, Sumegi K, Fekete K, et al. Activation of mitochondrial fusion provides a new treatment for mitochondria-related diseases. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150: 86-96
- [49] Franco A, Kitsis RN, Fleischer JA, et al. Correcting mitochondrial fusion by manipulating mitofusin conformations. *Nature*, 2016, 540: 74-79
- [50] Ferreira JCB, Campos JC, Qvit N, et al. A selective inhibitor of mitofusin 1- β IIPKC association improves heart failure outcome in rats. *Nat Commun*, 2019, 10: 329
- [51] Rocha AG, Franco A, Krezel AM, et al. MFN2 agonists reverse mitochondrial defects in preclinical models of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A. *Science*, 2018, 360: 336-41