

线粒体质量控制与心血管疾病

吴繁 刘莉 金娟 韩宇博 邹国良 隋艳波

【摘要】 心肌线粒体是心脏能量代谢的主要部位,其功能障碍可导致多种心血管疾病。线粒体质量控制主要通过调控线粒体的生物发生、融合、分裂和自噬,以保证线粒体形态、数量和质量的相对稳定,以维持其结构和功能的完整性。线粒体的质量控制体系在缺血性心脏病、糖尿病性心肌病、心力衰竭、动脉粥样硬化和高血压中发挥重要作用。

【关键词】 线粒体质量控制;线粒体生物发生;线粒体动力学;线粒体自噬;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.03.009

目前,心血管疾病仍然是全球疾病负担的主要原因^[1]。线粒体质量直接决定了心肌细胞的工作状态,维持线粒体质量在心血管疾病中起重要作用,可控制心血管疾病的进展。

1 线粒体质量控制体系

1.1 线粒体生物发生

线粒体生物发生是一个严格的调控过程,首先通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α) 激活核呼吸因子 1/2 和线粒体转录因子 A 等信号分子,驱动线粒体 DNA(mtDNA) 的复制和转录,并在翻译因子的作用下翻译成蛋白,线粒体蛋白再根据它们的前序列定向到线粒体外膜、膜间隙、线粒体内膜或基质。高度保守的 III 型组蛋白去乙酰化酶家族(SIRT5)中的 SIRT1 和 SIRT3 在线粒体生物发生过程中对 PGC-1 α 起到一定的活化作用^[2]。

1.2 线粒体动力学

线粒体通过不断融合和分裂来改变形状、大小和数量,以满足细胞新陈代谢的需求。线粒体融合蛋白 1 和线粒体融合蛋白 2 可调控线粒体外膜的融合。视神经萎缩 1 蛋白是一种与线粒体内膜紧密结合的跨膜蛋白,可被加工成短型和长型,两者协同

完成线粒体内膜的融合,对稳定线粒体嵴以进行有效的线粒体呼吸非常重要。发动蛋白相关蛋白 1 (DRP1)通过与线粒体外膜上的受体结合使线粒体分裂。

1.3 线粒体自噬

微管相关蛋白 3 衔接子介导的线粒体自噬主要依赖 PTEN 诱导的假定激酶 1(PINK1)。线粒体膜电位去极化激活 PINK1,其靶蛋白(泛素和线粒体融合蛋白 2)会向线粒体外膜募集 E3 泛素连接酶 Parkin。Parkin 可被 PINK1 磷酸化激活,进而使线粒体外膜上的多种蛋白质泛素化。这些泛素链通过微管相关蛋白 3 衔接子与自噬体膜上的微管相关蛋白 3 结合并启动线粒体自噬。这种自噬主要依赖于线粒体外膜蛋白,包括 B 细胞淋巴瘤 2 家族蛋白 (Bcl-2)/腺病毒 E1B-19kDa 结合蛋白 3(BNIP3)、Nip3 样蛋白 X、FUN14 结构域,以及线粒体受损时由线粒体内膜转移至线粒体外膜的心磷脂,这些蛋白可以作为受体直接识别并结合微管相关蛋白 3,介导线粒体自噬。

2 线粒体质量控制在心血管疾病中的作用

2.1 线粒体质量控制与缺血性心脏病

缺血/再灌注(I/R)损伤是缺血心肌恢复血供过程中常见的并发症,线粒体是 I/R 损伤的主要靶点。研究发现,辛二酰苯胺异羟肟酸可通过增强 PGC-1 α 介导的线粒体生物发生减轻心脏的 I/R 损伤^[3]。褪黑素可通过促进 PGC-1 α 介导的线粒体生物发生,抑制缺氧/复氧处理的心肌细胞的线粒体凋亡^[4]。

基金项目:黑龙江省自然科学基金(LH2019H104);黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q18124)

作者单位:150040 黑龙江中医药大学(吴繁);150040 黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病一科(刘莉,金娟,韩宇博,邹国良,隋艳波)

通信作者:刘莉, E-mail: liliu429@163.com

在线粒体动力学方面,研究发现激活 κ -阿片受体可促进视神经萎缩 1 蛋白相关的线粒体融合,增强心肌对 I/R 损伤的抵抗力^[5]。屈臣喙通过抑制 DRP1 介导的线粒体裂变减轻心肌 I/R 损伤^[6]。但内源性 DRP1 下调可引起线粒体功能障碍,增加心肌对 I/R 损伤的敏感性^[7]。此外,三七总皂苷通过增强 BNIP3 介导的线粒体自噬减轻心肌 I/R 损伤^[8];右普拉克索通过上调 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬抵抗心肌 I/R 损伤^[9];解偶联蛋白 2 通过增强线粒体自噬,减少线粒体功能障碍,从而发挥抗心肌 I/R 损伤的作用^[10]。阿魏酸通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬减轻 H9c2 细胞受到的缺氧或复氧损伤^[11]。

2.2 线粒体质量控制与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是糖尿病并发症中器官损害的主要表现。研究发现,在糖尿病小鼠和高糖处理的心肌细胞中,线粒体生物发生功能损伤^[12]。通过药物调控线粒体生物发生已成为治疗胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的潜在方向^[13]。最新研究发现,高糖可通过促进 DRP1 介导的线粒体分裂,导致糖尿病心肌细胞肥大^[14]。重建糖尿病心脏中的线粒体融合蛋白 2 可抑制线粒体裂变,阻止糖尿病心肌病的发展^[15]。线粒体融合启动子 M1 可促进视神经萎缩 1 蛋白介导的线粒体融合,改善糖尿病心肌病^[16]。此外,调节 Parkin 介导的线粒体自噬,可预防高脂饮食诱发的心肌病^[17]。哺乳动物不育系 20 样激酶 1 通过抑制 Parkin 介导的线粒体自噬参与糖尿病心肌病的发展^[18]。自噬诱导多肽 Tat-Beclin1 可激活高脂饮食小鼠心肌线粒体自噬,降低脂质蓄积,减少心脏舒张功能障碍^[19]。

2.3 线粒体质量控制与心力衰竭

线粒体功能障碍是心力衰竭(心衰)的重要原因,线粒体质量控制在心衰的各阶段起到不同的调控作用。增强线粒体生物发生可以改善高血压引起的心衰^[20]。研究发现,促进 PGC-1 α 介导的线粒体生物发生会影响小鼠的短期存活率,但对慢性压力超负荷时的小鼠心功能无显著影响^[21],表明 PGC-1 α 的表达水平、线粒体生物发生与其他细胞的相互作用与心衰相关。在主动脉缩窄诱导的心衰小鼠中,心肌线粒体自噬水平在早期出现一过性增加,但在慢性期下调,过表达磷酸腺苷依赖的蛋白激酶 $\alpha 2$ 则可通过上调线粒体生物发生及自噬水

平保护心肌组织^[22]。但线粒体自噬过度则无法满足心肌细胞的能量需求。研究表明,线粒体分裂抑制剂 Mdivi 通过抑制异常的线粒体自噬,改善压力负荷所致的左室功能障碍^[23]。

2.4 线粒体质量控制与动脉粥样硬化斑块

动脉粥样硬化是一种以脂质堆积、血管平滑肌细胞增殖、细胞凋亡和局部炎性反应为特征的慢性疾病。研究发现,在血管内皮细胞中, β -氨基异丁酸有抗动脉粥样硬化作用,同时核呼吸因子 1 和线粒体转录因子 A 的 mRNA 表达水平升高^[24]。动脉粥样硬化中斑块组织的稳定性决定了疾病的发生和发展。线粒体自噬可以清除斑块巨噬细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞中受损的线粒体,减少细胞损伤,减缓斑块组织破裂引起的疾病发展^[25]。研究提示在血管平滑肌细胞中,乳酸可以诱导 DRP1 迁移至线粒体,促进线粒体裂变,同时抑制 BNIP3 介导的线粒体自噬,加速血管钙化,保护性线粒体自噬,延缓血管钙化进程^[26]。另一项研究提示抑制线粒体过度自噬可保护主动脉内皮细胞,减少氧化低密度脂蛋白诱导的细胞凋亡^[27]。

2.5 线粒体质量控制与血压变化

高血压的并发症,如动脉粥样硬化、心肌肥厚、心衰等均与心肌细胞和内皮细胞的线粒体功能障碍密切相关。线粒体分裂是高血压室壁增厚的一种代偿机制。研究发现,自发性高血压大鼠线粒体的视神经萎缩 1 蛋白水平较正常血压大鼠低,且 DRP1 向线粒体的易位增加,多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂促进线粒体融合,并在细胞线粒体含量较高的情况下促使线粒体生物发生^[28]。另一项生物信息学分析显示,PINK1 基因在高血压左室重构患者中过表达,提示线粒体自噬可能促进高血压进展和左心室重构^[29]。

3 小结

在同一种心血管疾病的相同病理阶段,线粒体质量控制体系起到协同或相反的作用,这种作用随着疾病的进展可能发生改变。明确线粒体质量控制在疾病进展中的最佳平衡状态可能会为与能量代谢密切相关的心血管疾病提供新的治疗思路。

参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76

- (25);2982-3021.
- [2] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9):4892-4899.
 - [3] Yang J, He J, Ismail M, et al. HDAC inhibition induces autophagy and mitochondrial biogenesis to maintain mitochondrial homeostasis during cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130:36-48.
 - [4] Qi X, Wang J. Melatonin improves mitochondrial biogenesis through the AMPK/PGC1 α pathway to attenuate ischemia/reperfusion-induced myocardial damage[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8):7299-7312.
 - [5] Wang K, Liu Z, Zhao M, et al. κ -opioid receptor activation promotes mitochondrial fusion and enhances myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury via STAT3-OPA1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874:172987.
 - [6] Kalkhoran SB, Kriston-Vizi J, Hernandez-Resendiz S, et al. Hydralazine protects the heart against acute ischemia/reperfusion injury by inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. *Cardiovasc Res*, 2021 Jan. [Epub ahead of print].
 - [7] 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.
 - [8] Liu XW, Lu MK, Zhong HT, et al. Panax notoginseng saponins attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury through the HIF-1 α /BNIP3 pathway of autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(2):92-99.
 - [9] Tang L, Li YP, Hu J, et al. Dexpropimexole attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through upregulation of mitophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899:173962.
 - [10] Wu H, Ye M, Liu D, et al. UCP2 protect the heart from myocardial ischemia/reperfusion injury via induction of mitochondrial autophagy[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9):15455-15466.
 - [11] Luo C, Zhang Y, Guo H, et al. Ferulic acid attenuates hypoxia/reoxygenation injury by suppressing mitophagy through the PINK1/Parkin signaling pathway in H9c2 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:103.
 - [12] Tao L, Huang X, Xu M, et al. MiR-144 protects the heart from hyperglycemia-induced injury by regulating mitochondrial biogenesis and cardiomyocyte apoptosis [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2):2173-2197.
 - [13] Skuratovskaia D, Komar A, Vulf M, et al. Mitochondrial destiny in type 2 diabetes: the effects of oxidative stress on the dynamics and biogenesis of mitochondria [J]. *Peer J*, 2020, 8:e9741.
 - [14] Wu QR, Zheng DL, Liu PM, et al. High glucose induces Drp1-mediated mitochondrial fission via the Orail calcium channel to participate in diabetic cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2):216.
 - [15] Hu L, Ding M, Tang D, et al. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy[J]. *Theranostics*, 2019, 9(13):3687-3706.
 - [16] Ding M, Liu C, Shi R, et al. Mitochondrial fusion promoter restores mitochondrial dynamics balance and ameliorates diabetic cardiomyopathy in an optic atrophy 1-dependent way [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(1):e13428.
 - [17] Shao D, Kolwicz SC Jr, Wang P, et al. Increasing fatty acid oxidation prevents high-fat diet-induced cardiomyopathy through regulating parkin-mediated mitophagy [J]. *Circulation*, 2020, 142(10):983-997.
 - [18] Wang S, Zhao Z, Fan Y, et al. Mst1 inhibits Sirt3 expression and contributes to diabetic cardiomyopathy through inhibiting Parkin-dependent mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7):1905-1914.
 - [19] Tong M, Saito T, Zhai P, et al. Mitophagy is essential for maintaining cardiac function during high fat diet-induced diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (9):1360-1371.
 - [20] Horvath O, Ordog K, Bruszt K, et al. BGP-15 protects against heart failure by enhanced mitochondrial biogenesis and decreased fibrotic remodelling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1250858.
 - [21] Karamanlidis G, Garcia-Menendez L, Kolwicz SC Jr, et al. Promoting PGC-1 α -driven mitochondrial biogenesis is detrimental in pressure-overloaded mouse hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(9):H1307-H1316.
 - [22] Wang B, Nie J, Wu L, et al. AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation [J]. *Circ Res*, 2018, 122 (5):712-729.
 - [23] Givvimani S, Munjal C, Tyagi N, et al. Mitochondrial division/mitophagy inhibitor (Mdivi) ameliorates pressure overload induced heart failure [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3):e32388.
 - [24] Sawada M, Yamamoto H, Ogasahara A, et al. β -aminoisobutyric acid protects against vascular inflammation through PGC-1 β -induced antioxidative properties [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3):963-968.
 - [25] Poznyak AV, Nikiforov NG, Wu WK, et al. Autophagy and mitophagy as essential components of atherosclerosis [J]. *Cells*, 2021, 10(2):443.
 - [26] Zhu Y, Han XQ, Sun XJ, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1-regulated mitochondrial fission and BNIP3-related mitophagy [J]. *Apoptosis*, 2020, 25 (5/6):321-340.
 - [27] Li P, Bai Y, Zhao X, et al. NR4A1 contributes to high-fat associated endothelial dysfunction by promoting CaMK II-Parkin-mitophagy pathways [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(4):749-761.

imaging and its integration into clinical practice[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2008, 1(4):536-555.

[5] Grover S, Bell G, Lincoff M, et al. Utility of CMR markers of myocardial injury in predicting lv functional recovery: results from PROTECTION AMI CMR sub-study[J]. Heart Lung Circ, 2015, 24(9):891-897.

[6] Kendziora B, Dewey M. Prognostic value of the myocardial salvage index measured by T2-weighted and T1-weighted late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging after ST-segment elevation myocardial infarction; a systematic review and meta-regression analysis[J]. PLoS ONE, 2020, 15(2):e0228736.

[7] Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction[J]. N Engl J Med, 2000, 343(20): 1445-1453.

[8] Altiok E, Tiemann S, Becker M, et al. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography for prediction of global and segmental functional changes after acute myocardial infarction; a comparison with late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2014, 27(3):249-257.

[9] Mollema SA, Delgado V, Bertini M, et al. Viability assessment with global left ventricular longitudinal strain predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2010, 3(1):15-23.

[10] Khan JN, Singh A, Nazir SA, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and tagging for the assessment of left ventricular systolic strain in acute myocardial infarction[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(5): 840-848.

(收稿:2020-10-08 修回:2021-03-15)

(本文编辑:丁媛媛)



(上接第 162 页)

[28] Ordog K, Horvath O, Eros K, et al. Mitochondrial protective effects of PARP-inhibition in hypertension-induced myocardial remodeling and in stressed cardiomyocytes[J]. Life Sci, 2021, 268:118936.

[29] Pang B, Hu C, Wu G, et al. Identification of target genes in hypertension and left ventricular remodeling[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(28):e21195.

(收稿:2020-09-07 修回:2021-03-27)

(本文编辑:程雪艳)