

线粒体功能损伤对心肌细胞的影响

周逸然 赵鹏军

【摘要】 心脏是高耗能器官,为了提供足够的三磷酸腺苷,心肌细胞中有大量线粒体。线粒体功能障碍会影响心肌的能量供给和多种细胞活动。该文介绍氧化应激、线粒体动力学失衡、线粒体自噬失调、线粒体膜通透性转换孔异常和线粒体金属离子通道异常对心肌细胞功能的影响。

【关键词】 心肌细胞;线粒体;功能损伤;能量代谢

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.008

心肌损伤是心血管疾病常见的病理过程,线粒体作为心肌细胞中的重要细胞器,除提供能量外,也参与其能量转换、细胞分化、细胞凋亡、免疫反应、生物合成、离子活动平衡等生理活动。当线粒体功能损伤时,心肌的能量供给和多种细胞活动出现障碍,功能受到很大影响。

1 线粒体的结构、功能和能量代谢

1.1 线粒体结构和功能

线粒体是半自主性双膜细胞器,受核 DNA 和线粒体 DNA (mtDNA) 的影响。人类细胞中,mtDNA 位于线粒体基质中,包含 H 链和 L 链,编码线粒体能量代谢中的关键蛋白。线粒体主要通过氧化磷酸化过程产生三磷酸腺苷(ATP),为组织细胞提供能量。

1.2 心肌细胞中正常线粒体能量代谢

心脏是高能量需求器官,其重量仅为全身的 0.5%,但消耗的 ATP 占机体总 ATP 消耗量的 8%^[1],其中大量 ATP 用于维持心肌细胞的收缩、舒张功能。为了提供足够的 ATP,心肌细胞中线粒体体积达到细胞体积的 1/3^[2]。心肌细胞中线粒体分为 2 组:纤维间线粒体和肌下线粒体。2 者结构和生化差异明显,肌下线粒体多为板状嵴,而纤维间线粒体多为管状嵴,纤维间线粒体氧化磷酸化速度快,许多酶活性也较高。2 者可以相互转换^[3],适应机体不同生理状态。在胚胎发育阶段,心肌细胞主要依赖

葡萄糖的代谢产生 ATP;出生后,心肌细胞中能量代谢逐渐转变为以脂肪酸为主^[4]。心脏病理情况下,心肌中线粒体代谢改变,而线粒体功能损伤也影响心肌的正常生理活动,两者互相影响。

2 线粒体功能损伤对心肌细胞的影响

2.1 氧化应激

活性氧(ROS)是氧化磷酸化过程中的副产物,主要在线粒体内产生,受细胞抗氧化防御系统的控制。生理情况下,细胞 ROS 含量维持在一定范围内,ROS 的稳定有利于维持机体能量代谢的平衡^[5]。适量的 ROS 参与免疫防御、刺激细胞增殖和信号转导。在机体内环境异常或多种病理条件的影响下,线粒体功能障碍以及组织抗氧化防御系统失调^[6],ROS 产生增加,超过机体的调节能力,导致 ROS 累积^[7],反而促进 ROS 生成^[8],形成恶性循环,对正常生理活动产生负面影响。

过量的 ROS 会对蛋白质和脂质代谢产生不利影响,诱发细胞能量代谢障碍,导致细胞死亡^[9]。ROS 可以直接损伤 mtDNA,由于缺乏组蛋白的保护,mtDNA 损伤后容易造成体细胞突变,影响相应细胞的呼吸运动。微小 RNA 被过度氧化后,会影响细胞基因表达,可能与心肌肥大的病理相关^[10]。ROS 还会影响心肌中线粒体离子通道功能,改变心肌细胞能量供应和动作电位^[11]。

2.2 线粒体动力学失衡

线粒体形态结构和生理功能随不同细胞和组织能量需求和代谢水平而变化^[12]。线粒体主要通过裂变和聚变的动态过程调控线粒体的数量、形态,进而调节线粒体的发生、分布、功能和自噬^[12-13]。

基金项目:上海交通大学医学院儿科学专业“5+3”科研能力提升计划(DKY20220007)

作者单位:200025 上海交通大学医学院(周逸然);200092 上海交通大学医学院附属新华医院小儿心脏中心(赵鹏军)

通信作者:赵鹏军, E-mail: pjunzhao@sina.com

线粒体的裂变和聚变可以改变线粒体数量和形态,两者相互协作调控线粒体结构、功能和分布,控制线粒体的自噬降解,维持 mtDNA 的稳定,促进线粒体之间的信号交流^[14]。线粒体的裂变主要受动力相关蛋白 1 的调节;而聚变时,线粒体融合蛋白(Mfn)1、Mfn2、视神经萎缩蛋白 1 发挥重要调节作用^[14]。线粒体动力学平衡对维持机体的正常生理活动有积极意义。动物实验中,线粒体动力相关蛋白缺失的小鼠多患有严重的心脏病,甚至出现胚胎时期的死亡^[15]。

线粒体动力学失衡影响线粒体的正常结构、功能和分布,导致线粒体的能量代谢和生理活动异常,组织活动随之受到影响。线粒体动力学失衡与癌症、神经系统异常、心功能障碍、血管炎等疾病相关^[16-17]。线粒体动力学异常还会影响心肌细胞的发育和分化,机制可能为异常的线粒体融合,影响钙调磷酸酶和 Notch1 信号转导,抑制中胚层细胞分化为心肌细胞,阻碍胎儿心脏发育^[18]。与成人不同,新生儿心肌细胞的线粒体主要散布在细胞质中,线粒体动力学程度较高,因此,线粒体动力学异常对小儿心肌细胞的影响更大^[19]。

2.3 线粒体自噬失调

线粒体自噬是重要的线粒体质量控制机制,可消除受损的线粒体,去除组织细胞发育过程中需清除的线粒体,维持机体线粒体网络稳态。人体中线粒体自噬主要由 PTEN 诱导的蛋白激酶 1 (PINK1) 和 E3 泛素蛋白连接酶 Parkin 调控,且与线粒体动力学息息相关,主要通过 PINK1-Mfn2-Parkin 信号通路介导^[20]。线粒体自噬的过度激活导致线粒体数量减少,无法为心肌细胞的收缩、舒张提供足够的能量。心肌细胞中线粒体自噬不足,导致功能失调的线粒体累积,线粒体数量相对增多,ROS 生成过量,促凋亡因子的释放增加^[21],而从自噬中逃逸的 mtDNA 可通过 Toll 样受体 9 (TLR9) 信号通路,促进心肌细胞炎症反应^[22],影响心肌细胞的正常功能。

围产期心肌细胞线粒体成熟,由胚胎时期以葡萄糖代谢为主,逐渐转变为以脂肪酸代谢为主,线粒体自噬在此过程发挥重要作用,介导发育中的心肌线粒体重构,若相关蛋白异常或缺乏,实验动物心血管疾病的发病倾向增加^[22]。某些心肌病变和心力衰竭心肌细胞中发现的代谢重编程^[4],提示线粒体结构和分布的改变,可能与线粒体动力学和自噬相关。推测某些遗传性心肌病的心肌细胞中线

粒体的结构、分布、代谢和相关调节蛋白的含量的改变,也许可以作为检测心肌病的指标。

2.4 线粒体膜通透性转换孔异常

线粒体膜通透性转换孔(mPTP)是线粒体的通道蛋白。正常生理条件下,线粒体膜有屏障作用,控制信号分子、酶类及离子的通过,维持正常线粒体功能。当线粒体氧化应激和细胞钙超载时,mPTP 打开,导致线粒体通透性改变,允许相对分子质量<1 500 的溶质自由穿过线粒体内膜,导致电子传递链解耦,ATP 合成受阻;有些线粒体肿胀甚至破裂,细胞色素 C、半胱天冬酶激活蛋白、细胞凋亡诱导因子和 mtDNA^[23-24]被释放到细胞质中,诱导心肌细胞的凋亡、自噬和自身免疫性反应^[25-26]。胚胎发育过程中,mPTP 由早期非病理性开放转变为关闭,线粒体结构和功能成熟,促进心肌细胞的分化和发育^[27]。发育过程中 mPTP 关闭异常会导致某些心肌病的发生,随着 mPTP 分子结构和功能研究的深入,未来 mPTP 也许可以作为某些先天性心肌病的诊疗靶点。利用 mPTP 开放促进细胞凋亡的作用,将来也可应用于某些肿瘤的治疗中,靶向促进肿瘤细胞的凋亡。

2.5 线粒体金属离子通道异常

在线粒体双层膜上,有多种通道和转运体用于运输不同的金属离子,维持线粒体和细胞质中的离子稳态,保证线粒体和细胞的正常结构和功能,如 K⁺、Na⁺、Ca²⁺离子通道等。这些金属离子在各个生命活动中发挥重要作用,包括调控酶活性、ATP 生成、线粒体形态结构、信号转导、细胞代谢、细胞结构和功能、细胞增殖和凋亡等^[28]。这些离子通道异常会影响心肌细胞膜的生物电活动,以及线粒体生理活动,加速细胞凋亡,影响心肌功能。

目前对于 Ca²⁺的研究更加深入,线粒体中 Ca²⁺的转运由多种离子蛋白通道介导,易受其他离子的影响。当内环境改变或线粒体 Ca²⁺相关离子通道异常时,会导致钙超载。钙超载会对心肌细胞产生影响,促使 ROS 产生增加,诱导 mPTP 开放,并损伤心肌细胞信号转导,增加心肌病的发生^[7,29]。线粒体和心肌细胞中 Zn²⁺、Fe²⁺/Fe³⁺、Mn²⁺、Al³⁺、Cu²⁺、Sn²⁺、Ni²⁺、Ba²⁺和其他金属离子的稳态同样发挥重要作用,但其结构、分布和具体功能仍需进一步研究。当某种金属离子或金属离子通道异常时,会影响其他金属离子或金属离子通道的正常功能,当离子浓度改变超过细胞组织调节水平时,

线粒体与细胞质的离子浓度差发生改变,线粒体和细胞功能受损,影响组织和器官的活动,导致人体内环境的异常。

3 小结

线粒体的功能损伤影响心肌细胞的正常功能,线粒体的功能改变是心血管疾病患者的致病因素^[30]。但线粒体涉及的机制复杂,各种损伤机制之间相互联系、相互影响;线粒体功能损伤对全身组织和器官均有影响,会间接影响心肌的生理活动;线粒体在胎儿和幼儿生长发育过程中特异性变化的相关研究相对较少。线粒体功能的具体分子机制和影响因素还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(4):238-250.
- [2] David H, Bóznér A, Meyer R, et al. Pre- and postnatal development and ageing of the heart. Ultrastructural results and quantitative data[J]. *Exp Pathol Suppl*(1981), 1981, 7:1-176.
- [3] Riva A, Tandler B, Loffredo F, et al. Structural differences in two biochemically defined populations of cardiac mitochondria[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(2):H868-H872.
- [4] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7):387-407.
- [5] Shadel G, Horvath T. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis[J]. *Cell*, 2015, 163(3):560-569.
- [6] Matyas C, Haskó G, Liaudet L, et al. Interplay of cardiovascular mediators, oxidative stress and inflammation in liver disease and its complications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(2):117-135.
- [7] Bonora M, Wieckowski MR, Sinclair DA, et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1):33-55.
- [8] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3):909-950.
- [9] Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8):457-470.
- [10] Robson A. Oxidation of miRNAs by ROS leads to cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11):678.
- [11] Zhang YX, Murugesan P, Huang K, et al. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3):170-194.
- [12] Quiles JM, Gustafsson ÅB. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(11):723-736.
- [13] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:235-259.
- [14] Murata D, Arai K, Iijima M, et al. Mitochondrial division, fusion and degradation[J]. *J Biochem*, 2020, 167(3):233-241.
- [15] Wai T, García-Prieto J, Baker MJ, et al. Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice[J]. *Science*, 2015, 350(6265):aad0116.
- [16] Kashatus J, Nascimento A, Myers L, et al. Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(3):537-551.
- [17] Umezū R, Koga JI, Matoba T, et al. Macrophage (Drp1) dynamin-related protein 1 accelerates intimal thickening after vascular injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7):e214-e226.
- [18] Kasahara A, Cipolat S, Chen Y, et al. Mitochondrial fusion directs cardiomyocyte differentiation via calcineurin and Notch signaling[J]. *Science*, 2013, 342(6159):734-737.
- [19] Chen Y, Liu YQ, Dorn GW 2nd. Mitochondrial fusion is essential for organelle function and cardiac homeostasis[J]. *Circ Res*, 2011, 109(12):1327-1331.
- [20] Gong GH, Song MS, Csordas G, et al. Parkin-mediated mitophagy directs perinatal cardiac metabolic maturation in mice[J]. *Science*, 2015, 350(6265):aad2459.
- [21] Kumar A, Dhawan A, Kadam A, et al. Autophagy and mitochondria: targets in neurodegenerative disorders[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(9):696-705.
- [22] Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure[J]. *Nature*, 2012, 485(7397):251-255.
- [23] Yu CH, Davidson S, Harapas CR, et al. TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS[J]. *Cell*, 2020, 183(3):636-649.e18.
- [24] Kim J, Gupta R, Blanco LP, et al. VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease[J]. *Science*, 2019, 366(6472):1531-1536.
- [25] Zhou B, Kreuzer J, Kumsta C, et al. Mitochondrial permeability uncouples elevated autophagy and lifespan extension[J]. *Cell*, 2019, 177(2):299-314.e16.
- [26] Kwong J, Molkenin J. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2):206-214.
- [27] Hom J, Quintanilla R, Hoffman D, et al. The permeability transition pore controls cardiac mitochondrial maturation and myocyte differentiation[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(3):469-478.
- [28] 周滢, 姜宇轩, 孙伟, 等. 线粒体离子通道在心血管疾病中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(9):1322-1334.
- [29] Bauer TM, Murphy E. Role of mitochondrial calcium and the permeability transition pore in regulating cell death[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2):280-293.
- [30] Murphy E, Ardehali H, Balaban RS, et al. Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circ Res*, 2016, 118(12):1960-1991.

(收稿:2022-12-20 修回:2023-04-11)

(本文编辑:洪玮)