

线粒体自噬的分子生物学过程及其在心脏疾病中的作用

李开 饶莉

(四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 线粒体自噬是指自噬小体选择性地将受损线粒体包裹并转运至溶酶体水解的过程, 参与线粒体的质量控制及细胞稳态的维持。心脏作为机体的“泵”器官, 需要充足的能量以满足心肌细胞的收缩功能, 当线粒体自噬不足时可能会致使心肌细胞受损, 从而介导心脏疾病的发生。因此, 现针对线粒体自噬的分子生物学过程及其在心脏疾病中的作用展开综述, 以期为中心脏疾病的治疗手段提供新思路。

【关键词】 线粒体; 自噬; 线粒体自噬; 心脏疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.008

Molecular Biological Process of Mitophagy and Its Role in Heart Diseases

LI Kai, RAO Li

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Mitophagy is a process that autophagosome selectively package and transport damaged mitochondria to lysosome for hydrolysis, which participate in the quality control of mitochondria and maintenance of cell homeostasis. As a “pump” organ, the heart needs sufficient energy to meet the contractile function of cardiomyocytes, and insufficient mitophagy can lead to abnormal mitochondrial accumulation and cause heart diseases. This article will review the process of mitophagy and its role in heart diseases, thus providing new ideas for the treatments of heart diseases.

【Key words】 Mitochondria; Autophagy; Mitophagy; Heart diseases

线粒体作为细胞的供能细胞器, 以三磷酸腺苷 (ATP) 的形式为机体提供约 90% 的能量。线粒体自噬作为线粒体质量控制的重要机制, 在维持线粒体稳态中发挥了重要作用。目前, 许多疾病的发生和发展涉及到异常的线粒体自噬, 而在心脏疾病中线粒体的作用则显得更加重要。一方面, 心肌细胞需要线粒体产生的能量来满足其收缩功能; 另一方面, 线粒体自噬可吞噬异常线粒体, 从而维持心肌细胞的正常功能。根据目前的研究报道, 线粒体自噬参与了多种心脏疾病的发生和发展过程。现总结线粒体自噬的分子生物学过程及其参与心脏疾病的可能机制, 以期发现相关心脏疾病的发病机制及诊疗手段提供新思路。

1 自噬及线粒体自噬的概述

1.1 自噬

自噬是普遍存在于真核生物中的分子生物学过程。通过自噬, 细胞可将胞质中的代谢废物及受损细

胞器等转运至溶酶体或液泡消化水解, 以维持细胞稳态^[1-3]。当细胞处于如饥饿、生长因子缺失及感染等应激状态时, 自噬水平将会上调以维持细胞稳态, 若自噬过程受到干扰, 则可能会导致炎症、肿瘤、老化、神经系统疾病、免疫系统疾病、骨骼肌以及心肌病变等疾病的发生^[4]。

1.2 线粒体自噬

线粒体作为细胞的能量“供应站”, 通过电子传递链产生 ATP 的同时也会产生活性氧, 大量的活性氧可对线粒体 DNA、线粒体膜以及线粒体蛋白造成氧化损伤^[5]。当异常线粒体不断累积时可导致细胞死亡和多种疾病的发生。因此, 线粒体质量控制显得尤为重要。线粒体自噬是指自噬小体选择性地将受损线粒体包裹并运输至溶酶体水解的过程, 该概念是在 2005 年首次由 Lemasters 提出^[6-7]。线粒体自噬是线粒体质量控制过程的重要环节, 目前研究已发现多种蛋白及通路参与其中。

基金项目: 国家自然科学基金(82071735)

通信作者: 饶莉, E-mail: raoli@wchscu.cn

2 线粒体自噬在哺乳动物中的分子生物学过程

2.1 PINK1-Parkin 通路

线粒体自噬在哺乳动物中的一个主要调控机制是 PINK1-Parkin 信号通路。PINK1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,生理情况下,PINK1 蛋白被线粒体转位膜复合物转运至线粒体内膜,随后被基质加工肽酶和早老素相关的菱形样蛋白降解^[8-9]。然而,当线粒体膜电位发生去极化或其内有错误折叠蛋白堆积时,PINK1 转位过程被阻断,PINK1 在线粒体外膜自身磷酸化并募集胞质中的 Parkin 蛋白至线粒体激活^[9-10]。活化的 Parkin 蛋白通过泛素化线粒体外膜的蛋白从而募集自噬因子 p62,p62 可结合自噬小体膜上的微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3),促进线粒体包裹进自噬小体并水解,完成线粒体自噬^[8,11]。

2.2 NIX 蛋白在线粒体自噬中的作用

NIX 蛋白(又称 Bcl-2/腺病毒 E1B 19 000 相互作用蛋白 3 类似物)位于线粒体外膜,含有 Bcl-2 同源结构域 3,与细胞凋亡相关^[12]。有研究^[13]显示在红细胞成熟分化过程中,网织红细胞会选择性地清除某些细胞器,如线粒体和内质网等。然而,在 NIX 基因敲除小鼠模型中,网织红细胞中线粒体清除过程受阻,而对 NIX 基因缺失的红细胞模型应用线粒体解偶联剂或 Bcl-2 同源结构域 3 类似物时,可引起线粒体膜电位去极化并促进线粒体自噬,说明 NIX 蛋白可能通过影响线粒体膜电位而介导线粒体自噬的发生^[14]。此外,NIX 蛋白还可能通过与 LC3 结合或促进活性氧产生来诱导线粒体自噬的发生^[15-16]。

2.3 FUN14 结构域包含蛋白-1 在线粒体自噬中的作用

FUN14 结构域包含蛋白-1(FUNDC1)位于线粒体外膜,过表达 FUNDC1 可在多种细胞中诱导线粒体自噬^[17]。研究显示,生理条件下,FUNDC1 正常表达并且持续地被 Src 酪氨酸蛋白激酶磷酸化,而缺氧条件下 Src 酪氨酸蛋白激酶的活性被抑制,导致磷酸化的 FUNDC1 的酪氨酸残基 18 去磷酸化^[18]。除此之外,位于线粒体的磷酸甘油酸变位酶 5 也可直接去磷酸化 FUNDC1 的丝氨酸残基(Ser)13^[19]。酪氨酸残基 18 和 Ser13 去磷酸化可促进 FUNDC1 与 LC3 稳定结合,从而启动线粒体自噬。

2.4 其他机制

除了上述机制外,位于线粒体内膜上的心磷脂易位至线粒体外膜并与 LC3 结合的过程被认为是启动线粒体自噬的信号^[20]。此外,Unc-51 样激酶 1 蛋白、Smad 泛素调节因子 1 以及高迁移率族蛋白 B1 等分子也被报道参与线粒体自噬^[21-23]。

3 线粒体自噬在心脏疾病中的作用

心肌细胞中含有丰富的线粒体(约占细胞体积的 35%)为心脏供能。维持线粒体的正常稳态对心肌发挥正常收缩功能尤为重要。目前,越来越多的研究表明线粒体自噬异常可能参与多种心脏疾病的发生和发展过程。

3.1 线粒体自噬在心肌病中的作用

PINK1-Parkin 通路作为线粒体自噬中的重要环节,在心肌病的发生和发展中具有一定作用。Billia 等^[24]的研究表明,条件性 PINK1 基因敲除在 2 月龄小鼠中出现了左室功能障碍及心肌肥厚的表现。与 PINK1 基因敲低及正常对照小鼠相比,PINK1 基因敲除小鼠心肌细胞氧化应激程度、线粒体受损程度及心肌纤维化程度均更严重,心肌细胞凋亡率增高,且毛细血管密度减低。该研究结果表明 PINK1 对于出生后的心肌发育可能具有重要作用。线粒体融合蛋白 2(mitofusion 2,MFN2)位于线粒体外膜,参与线粒体融合过程。作为 Parkin 蛋白的泛素化底物,MFN2 也参与了调节 Parkin 转运至受损线粒体的过程。在小鼠心肌细胞中抑制 MFN2 基因表达可阻止 Parkin 转位至去极化的线粒体,从而阻止线粒体自噬。形态和功能异常的线粒体不断累积可导致 MFN2 缺失的心肌细胞呼吸链受损,最终导致小鼠心脏出现扩张型心肌病样表现^[25]。早期研究^[26]发现,心肌肥厚时 NIX 蛋白表达上调,因此,Dorn^[27]首先使用 α -肌球蛋白重链转基因启动子使小鼠在出生后不久便特异性地在心脏中过表达 NIX 基因,然而,所有小鼠在出生后第 7~8 天均死亡。出生后第 6 天的超声心动图显示小鼠心脏左室出现扩张型心肌病样表现,并且 TUNEL 染色显示心肌细胞大量凋亡。随后该研究者又在成年小鼠中条件性地过表达 NIX 基因,结果显示新生儿小鼠心肌凋亡率更高且扩张型心肌病样表现更严重。因此,该研究表明小鼠心脏中过表达 NIX 基因可能引起快速进展性凋亡性心肌病和机体过早死亡。

3.2 线粒体自噬在心肌缺血/梗死中的作用

尽管 PINK1 基因缺失在 2 月龄小鼠中表现出了心脏结构和功能障碍,Kubli 等^[28]却发现 Parkin 基因敲除在 12 月龄小鼠的心肌细胞中,线粒体排列紊乱和体积缩小,但线粒体功能及心脏功能仍正常。进一步研究表明,Parkin 基因敲除小鼠与正常对照小鼠相比,其对于心肌梗死的变化更为敏感。在诱导心肌梗死后,Parkin 基因敲除小鼠心肌梗死面积更大,生存期更短;而 Parkin 蛋白和线粒体自噬在对照小鼠的心肌梗死边界区域迅速增加。进一步电镜观察发现,Parkin 基因敲除小鼠其心肌梗死边界区线粒体自噬明显减

少,并且在心肌细胞中堆积了大量肿胀和功能异常的线粒体。

酪蛋白激酶 2 α (casein kinase 2 α , CK2 α) 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶^[29]。早期研究^[19]表明,CK2 α 可通过磷酸化 FUNDC1 的 Ser13 位点来抑制 FUNDC1 的活性。Zhou 等^[30]在心脏缺血再灌注小鼠模型中发现,与野生型小鼠相比,CK2 α 基因敲除小鼠中心肌缺血再灌注损伤减少。进一步研究发现,该保护作用可能是通过上调 FUNDC1 介导的线粒体自噬产生,而 CK2 α -FUNDC1 双缺失小鼠与 CK2 α 基因敲除小鼠相比,前者则表现出范围更广的梗死灶、更低的心功能和更多的心肌细胞死亡。

3.3 线粒体自噬在心力衰竭中的作用

线粒体自噬除了参与上述心脏疾病的发生和进展外,在心力衰竭的发生中同样发挥了重要作用。在 Guzmán Montesana 等^[31]的研究中发现,与正常对照组相比,心力衰竭患者心肌组织中的线粒体嵴排列紊乱,基质增加,线粒体肿胀且体积缩小,线粒体所占心肌细胞体积也明显减少。通过检测呼吸链中的线粒体呼吸复合物Ⅲ的活性发现,其在心力衰竭患者中的活性明显低于正常对照者,说明心力衰竭患者心肌中的线粒体功能可能降低^[31]。Wang 等^[32]通过检测心力衰竭患者心肌组织中线粒体 DNA 和 ATP 的含量也得出了相似结论。此外该团队还发现,主动脉弓结扎诱导的心力衰竭小鼠模型中,心肌组织中腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK) $\alpha 2$ 向 AMPK $\alpha 1$ 转换,且该过程与 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬减少相关,而当 AMPK $\alpha 2$ 含量增加时则可磷酸化 PINK1 Ser495 位点,启动 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬。

4 展望

综上所述,线粒体自噬过程涉及多种蛋白和信号通路,其在心脏疾病的发生和发展中发挥重要作用。由于大多数心脏疾病对心肌细胞的损害不可逆,进一步阐明线粒体自噬在心脏疾病中的作用有利于为心脏疾病的诊疗提供更多的选择。

参 考 文 献

- [1] Chun Y, Kim J. Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life[J]. *Cells*, 2018, 7(12): 278.
- [2] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [3] Saha S, Panigrahi DP, Patil S, et al. Autophagy in health and disease: a comprehensive review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 485-495.
- [4] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1564-1576.
- [5] Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis[J]. *Cell*, 2015, 163(3): 560-569.
- [6] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5.
- [7] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 11-42.
- [8] Saito T, Sadoshima J. Molecular mechanisms of mitochondrial autophagy/mitophagy in the heart[J]. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1477-1490.
- [9] Bayne AN, Trempe JF. Mechanisms of PINK1, ubiquitin and Parkin interactions in mitochondrial quality control and beyond[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(23): 4589-4611.
- [10] Jin SM, Youle RJ. The accumulation of misfolded proteins in the mitochondrial matrix is sensed by PINK1 to induce PARK2/Parkin-mediated mitophagy of polarized mitochondria[J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1750-1757.
- [11] Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33): 24131-24145.
- [12] Fritsch LE, Moore ME, Sarraf SA, et al. Ubiquitin and receptor-dependent mitophagy pathways and their implication in neurodegeneration[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2510-2524.
- [13] Fader CM, Colombo MI. Multivesicular bodies and autophagy in erythrocyte maturation[J]. *Autophagy*, 2006, 2(2): 122-125.
- [14] Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, et al. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells[J]. *Nature*, 2008, 454(7201): 232-235.
- [15] Novak I, Kirkin V, McEwan DG, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance[J]. *EMBO Rep*, 2010, 11(1): 45-51.
- [16] Ding WX, Ni HM, Li M, et al. Nix is critical to two distinct phases of mitophagy, reactive oxygen species-mediated autophagy induction and Parkin-ubiquitin-p62-mediated mitochondrial priming[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(36): 27879-27890.
- [17] Ding WX, Yin XM. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis[J]. *Biol Chem*, 2012, 393(7): 547-564.
- [18] Liu L, Feng D, Chen G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(2): 177-185.
- [19] Chen G, Han Z, Feng D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(3): 362-377.
- [20] Dudek J, Hartmann M, Rehling P. The role of mitochondrial cardiolipin in heart function and its implication in cardiac disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4): 810-821.
- [21] Tian W, Li W, Chen Y, et al. Phosphorylation of ULK1 by AMPK regulates translocation of ULK1 to mitochondria and mitophagy[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(15): 1847-1854.
- [22] Orvedahl A, Sumpter R Jr, Xiao G, et al. Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors[J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 113-117.
- [23] Kang R, Livesey KM, Zeh HJ 3rd, et al. Metabolic regulation by HMGB1-mediated autophagy and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2011, 7(10): 1256-1258.
- [24] 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.
- [25] Chen Y, Dorn GW 2nd. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria[J]. *Science*, 2013, 340(6131): 471-475.
- [26] Yussman MG, Toyokawa T, Odley A, et al. Mitochondrial death protein Nix is induced in cardiac hypertrophy and triggers apoptotic cardiomyopathy[J]. *Nat Med*, 2002, 8(7): 725-730.

- [26] Willner AE, Rabiner CJ, Wisoff BG, et al. Analogical reasoning and postoperative outcome. Predictions for patients scheduled for open heart surgery [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1976, 33(2):255-259.
- [27] Fink HA, Hemmy LS, MacDonald R, et al. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(2):107-117.
- [28] Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients [J]. *Int Cardiol*, 2019, 289:43-49.
- [29] Kužma E, Airdrie J, Littlejohns TJ, et al. Coronary artery bypass graft surgery and dementia risk in the Cardiovascular Health Study [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2017, 31(2):120-127.
- [30] Gu SZ, Beska B, Chan D, et al. Cognitive decline in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. *Am Heart Assoc*, 2019, 8(4):e011218.
- [31] Ryan CT, Rosengart TK. Commentary: measure twice, cut once [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 33(1):82-83.
- [32] Cao F, Zhang B, Li X, et al. Effect of percutaneous coronary intervention and medical therapy on quality of life and cognitive function in patients with coronary heart disease [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(8):950-955.
- [33] Jurga J, Tornvall P, Dey L, et al. Does coronary angiography and percutaneous coronary intervention affect cognitive function? [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(10):1437-1441.
- [34] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13):1179-1188.
- [35] Sokolova NY, Golukhova EZ, Savelyeva EA, et al. The state of cognitive function in patients with stable coronary artery disease after coronary artery bypass grafting [J]. *Kardiologiia*, 2021, 61(9):40-46.
- [36] Smith PJ, Browndyke JN, Monge ZA, et al. Longitudinal changes in regional cerebral perfusion and cognition after cardiac operation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(1):112-118.
- [37] Blokzijl F, Keus F, Houterman S, et al. Does postoperative cognitive decline after coronary bypass affect quality of life? [J]. *Open Heart*, 2021, 8(1):e001569.
- [38] Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, et al. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(2):308-315.
- [39] 张勇, 史明, 刘鹏. 血管内治疗对认知功能影响的多重性 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(10):709-712.
- [40] 朱志华. 大脑中动脉血流动力学与脑小血管病及认知功能相关性研究 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2018.
- [41] 张薇, 许吉, 邓宏勇. 国际医学证据分级与推荐体系发展及现状 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(11):1373-1378.

收稿日期:2021-11-18

(上接第 224 页)

- [27] Dorn GW 2nd. Mitochondrial pruning by Nix and BNIP3: an essential function for cardiac-expressed death factors [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3(4):374-383.
- [28] Kubli DA, Zhang X, Lee Y, et al. Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2):915-926.
- [29] Qiao Y, Chen T, Yang H, et al. Small molecule modulators targeting protein kinase CK1 and CK2 [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 181:111581.
- [30] Zhou H, Zhu P, Wang J, et al. Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2 α -disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6):1080-1093.
- [31] Guzmán Montesana G, Bóez AL, Lo Presti MS, et al. Functional and structural alterations of cardiac and skeletal muscle mitochondria in heart failure patients [J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(3):237-246.
- [32] 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.

收稿日期:2021-01-12