

## 以线粒体为中心的调控网络在心血管疾病中的研究进展

李甜甜<sup>1,2</sup> 亓秉超<sup>2</sup> 陈亮<sup>1</sup> 李妍<sup>2</sup>

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 空军军医大学唐都医院心血管内科, 陕西 西安 710038)

**【摘要】** 线粒体是参与细胞基本功能的多功能细胞器, 参与包括能量产生、活性氧生成、钙稳态、细胞存活和凋亡等过程, 线粒体充当细胞中的信号枢纽, 通过信号通路和直接接触位点与其他细胞器相互作用, 从而在许多代谢过程中发挥核心作用。现综合线粒体与其他细胞器信号通路的传导过程及调控机制, 阐述以线粒体为中心的调控网络影响细胞生命活动的机制, 以及以线粒体为中心的调控网络在心血管疾病中的研究进展。

**【关键词】** 线粒体; 内质网; 细胞核; 脂滴; 心血管疾病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.014

## Mitochondria-Centered Regulatory Network in Cardiovascular Disease

LI Tiantian<sup>1,2</sup>, QI Bingchao<sup>2</sup>, CHEN Liang<sup>1</sup>, LI Yan<sup>2</sup>

(1. Xi'an Medical College, Xi'an 710021, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China)

**【Abstract】** Mitochondria play key roles in cell regulation and signaling events, cellular responses to a variety of physiological stresses, interorganelle communication, cell proliferation, and cell death. In recent years, it has been found that mitochondria are stably coupled and interact with multiple organelles, such as the endoplasmic reticulum, nucleus, and lipid droplets, effectively promoting intracellular or intercellular signaling. This review summarizes the studies on the interaction between mitochondria and other organelles in cardiovascular disease.

**【Keywords】** Mitochondrion; Endoplasmic reticulum; Nucleus; Lipid droplet; Cardiovascular disease

线粒体功能和完整性对于维持细胞稳态至关重要, 尤其是在高能量需求的细胞中, 例如心肌细胞, 其主要以脂肪酸为底物, 通过线粒体氧化磷酸化产生腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 为心脏收缩提供所需能量。此外, 线粒体也可充当细胞中的信号枢纽, 通过信号通路和直接接触位点与其他细胞器相互作用, 从而在许多代谢过程中发挥核心作用。现综合线粒体与其他细胞器信号通路的传导过程及调控机制, 阐述以线粒体为中心的调控网络影响细胞生命活动的机制, 以及以线粒体为中心的调控网络在心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 中的研究进展。

### 1 线粒体对细胞核的逆行调节作用

Desai 等<sup>[1]</sup>通过透射电子显微镜对人乳腺癌细胞进行超微结构成像分析发现线粒体与细胞核之间的偶联。同期有研究<sup>[2]</sup>使用酿酒酵母的聚焦离子束稀释和低温电子断层扫描发现酵母细胞核和线粒体之间的平均距离 < 20 nm。有研究<sup>[3]</sup>认为细胞核和线粒

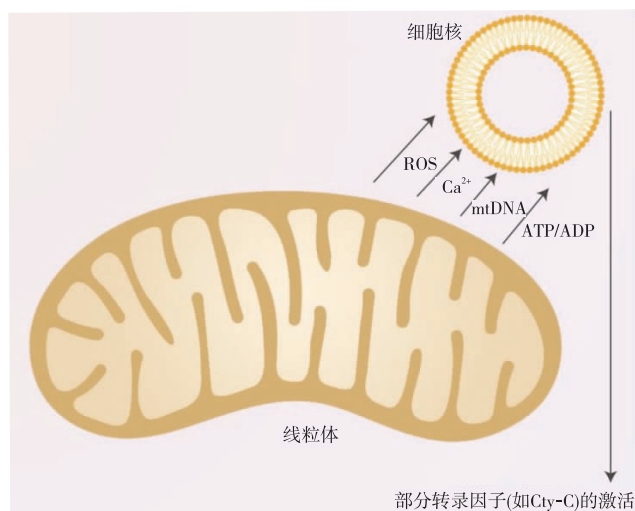
体之间的偶联可促进信使核糖核酸和蛋白质的运输。因此, 线粒体与细胞核之间的紧密协调, 使线粒体功能适应不断变化的细胞环境。

细胞生长发育中的一系列生理活动都受到细胞核基因组和线粒体基因组的调控, 其中, 线粒体功能的维持大多受到细胞核基因组的编码, 即大家所熟知的“顺行调节”, 其可发挥调节线粒体活性、促进线粒体生物发生等功能。在真核生物细胞内, 为了维持细胞稳态, 线粒体也可发生“逆行调节”, 即通过细胞内的一些信号分子, 例如 ATP/腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 比值、线粒体膜电位的破坏、Ca<sup>2+</sup>、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 等将线粒体异常以及细胞代谢变化等向细胞核发出信号, 通过这些信号调节细胞和生物体活动, 参与代谢重编程<sup>[46]</sup>。见图 1。

### 1.1 线粒体对细胞核的逆行调节作用的机制研究

研究发现, 在缺氧、缺血再灌注损伤和化学应激

等许多病理生理状况中均存在线粒体逆行调节,进而引起细胞凋亡增加,促凋亡蛋白被激活,最终导致线粒体外膜透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 胱天蛋白酶活化和细胞死亡。然而,即使无胱天蛋白酶活化,细胞通常在 MOMP 后也会死亡。这种非胱天蛋白酶依赖性细胞死亡伴有炎症,mtDNA 从线粒体中释放出来,激活环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素刺激基因信号通路信号传导,促进细胞免疫原性<sup>[7]</sup>。另一方面,聚集在核周区域周围的线粒体亚群易诱导核染色质重构,相关的酶反应涉及很多信号分子,如 ROS、乙酰辅酶 A、琥珀酰辅酶 A、 $\alpha$ -酮戊二酸等,线粒体将它们的能量水平转导为细胞核内的转录变化,从而引起心脏代谢、能量生成等方面的功能障碍,加重心脏疾病<sup>[8]</sup>。因此,线粒体与细胞核之间的代谢反应及其机制,也是未来 CVD 研究重要的发展方向。



注:Cty-C,细胞色素 C。

图1 线粒体逆行信号通路

## 1.2 线粒体逆行调节在 CVD 中的研究

癌症幸存者中心 CVD 的发病率高于一般人群。近些年来,几种癌症的治疗被认为是 CVD 的危险因素,癌症的治疗激活共同的信号通路,将骨髓细胞重编程为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 指衰老细胞的分泌活性异常活跃, SASP 因子包括一些白细胞介素、趋化因子、生长因子、调节因子、蛋白酶及其调节剂、细胞外基质成分和生物活性脂质等组成。衰老细胞的积累和 SASP 分泌的增加都会促进衰老相关疾病的发生,如动脉粥样硬化、骨关节炎、阿尔茨海默病等<sup>[9]</sup>。各种癌症治疗诱导线粒体 ROS 的产生,其通过激活 Rps6kb1-MAPK7 信号通路抑制了 MAPK7 和核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,

Nrf2) 的转录活性, Nrf2 转录活性的损害降低了包括血红素加氧酶-1 和硫氧化还原蛋白 1 在内的抗氧化剂表达,这种线粒体-细胞核逆行调节的激活引发持续性 SASP 状态,导致 CVD<sup>[10]</sup>。

心脏缺血再灌注损伤主要由心肌细胞和内皮细胞凋亡引起,研究<sup>[11]</sup>发现,再灌注心脏中的哺乳动物不育系 20 样激酶 1 (mammalian sterile 20-like kinase 1, Mst1) 显著增加, Mst1 的上调促进了线粒体 ROS 的产生,线粒体膜电位降低,促进线粒体促凋亡因子的释放,细胞色素 C 进入细胞核,激活了心肌细胞中的半胱氨酸蛋白酶 9 相关凋亡途径,加重心肌缺血再灌注损伤。

心肌细胞死亡发生在许多遗传性和获得性心脏病中,包括致心律失常性心肌病 (arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM), 这是一种常表现为心源性猝死的遗传性心脏病。患有 ACM 的个体,通常表现为心肌细胞坏死,并进展为运动相关性心力衰竭。Chelko 等<sup>[12]</sup>构建了纯合子桥粒芯蛋白 2 (desmoglein 2, Dsg2) 突变小鼠——一种 ACM 模型,其在游泳时过早死亡,并表现出心肌功能障碍和坏死。在 Dsg2 突变小鼠心脏中检测到  $\text{Ca}^{2+}$  超载,从而诱导了钙蛋白酶 1 (calpain-1, CAPN1) 的激活,导致 CAPN1 介导的线粒体结合凋亡诱导因子的截断,断裂的凋亡诱导因子转移到心肌细胞核,引发大规模的 DNA 断裂和细胞死亡。

## 2 线粒体与内质网相互作用

近年来,随着对线粒体动态性质的理解,笔者认识到线粒体与许多其他细胞器相互作用,细胞器之间的这些连接与分子交换、信号传导等多种功能相关。研究最充分的线粒体接触并且相互作用的细胞器是内质网 (endoplasmic reticulum, ER)。在哺乳动物中, ER 和线粒体之间密切作用的这些区域也称为线粒体相关内质网膜 (mitochondria associated endoplasmic reticulum membrane, MAM), 其实际是 ER 的亚结构域。在 ER 中,囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B (vesicle-associated membrane protein associated protein B, VAPB) 与线粒体中的蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51 (protein tyrosine phosphatase interacting protein 51, PTPIP51) 结合; ER 中的三磷酸肌醇受体 (inositol triphosphate receptor,  $\text{IP}_3\text{R}$ ) 通过细胞质蛋白葡萄糖调节蛋白 75 (glucose regulated proteins 75, GRP75) 锚定在线粒体外膜中的电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion-selective channel 1, VDAC1) 上; ER 中的线粒体融合蛋白 (mitofusin, MFN) 2 与线粒体中的 MFN1 相互作用; ER 中的 B 细胞受体相关蛋白 31 (B cell receptor associated protein 31, BAP31) 与

线粒体中的线粒体分裂蛋白 1 (fission mitochondrial 1, FIS1) 结合。MAM 结构域介导了线粒体和 ER 之间代谢产物的转移,参与  $\text{Ca}^{2+}$  和 ROS 等信号分子的传导,对许多生物学过程至关重要。见图 2。

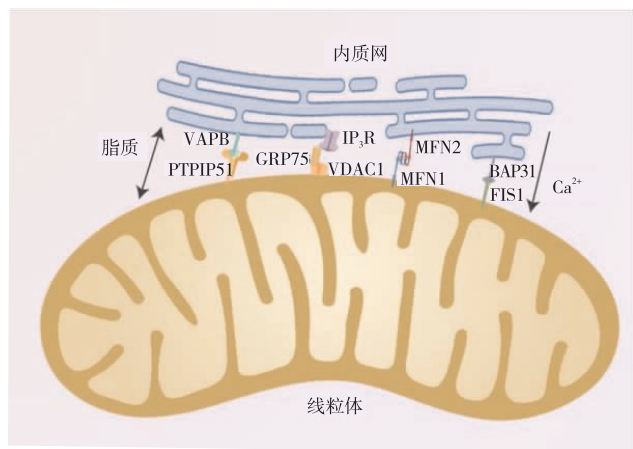


图 2 线粒体与 ER 接触位点的结构

## 2.1 线粒体与 ER 相互作用的机制研究

ER 是细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的存储库,从 ER 释放的  $\text{Ca}^{2+}$  可被线粒体吸收,从而刺激线粒体 ATP 的产生并维持生存<sup>[13]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  从 ER 转移到线粒体是导致细胞凋亡的一系列事件的关键因素。例如, B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白家族包括抗凋亡和促凋亡成员,它们控制细胞对凋亡信号的敏感性。Bcl-xL 是抗凋亡家族的一员,研究<sup>[14]</sup>发现当短期诱导 ER 应激时, Bcl-xL 表达增加,其 BH4 结构域与定位于 MAM 中的  $\text{IP}_3\text{R}$  相互作用,有助于 ER 中的  $\text{Ca}^{2+}$  瞬时分布到线粒体,促进三羧酸循环活性,同时降低进入细胞质的  $\text{Ca}^{2+}$  水平,以增加线粒体生物能量,并防止细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷。

细胞自噬是一种细胞自我降解和循环利用胞内组分的过程。研究者发现,细胞水平构建自噬模型后,参与自噬的很多蛋白质如自噬相关蛋白 14 都在 MAM 中富集。有趣的是,通过敲低 MFN2 破坏了 MAM 结构后,自噬体的数量显著减少,表明 MAM 完整性是自噬体形成的必要条件<sup>[15]</sup>。

综上所述,破坏 MAM 可导致线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  超载、细胞凋亡、线粒体自噬等病理过程,提示 MAM 可能也在 CVD 中起到重要作用。

## 2.2 线粒体和 ER 之间的偶联在 CVD 中的研究

肌质网 (sarcoplasmic reticulum, SR) 是一种存在于肌肉细胞 (心肌和骨骼肌) 中的主要 ER 形态。SR 的主要功能是储存  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>[16]</sup>。20 世纪 90 年代初,不同的研究小组提供了线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  摄取参与心肌收缩调节的证据。SR 响应于药理学或其他刺激的激活而释放  $\text{Ca}^{2+}$ ,增加线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  水平<sup>[17-18]</sup>。当线粒体膜电位被

部分抑制时,电或咖啡因诱导的收缩过程中胞质  $\text{Ca}^{2+}$  的动力学略有改变,但心肌细胞的缩短程度降低了两倍以上,这表明  $\text{Ca}^{2+}$  从 SR 转移到线粒体参与了心脏收缩<sup>[17]</sup>。Ponnalagu 等<sup>[19]</sup>发现氯化物细胞内通道蛋白 4 (chloride intracellular channel 4, CLIC4) 存在于心肌细胞的 MAM 中,在敲除 CLIC4 的情况下,心肌细胞中  $\text{Ca}^{2+}$  快速释放,表明 SR 中的  $\text{Ca}^{2+}$  发生了泄漏,在缺血再灌注损伤后显著降低心脏功能,进一步机制研究发现 CLIC4 通过调节 MAM 上的兰尼碱受体 2 活性,调节 SR 和线粒体钙稳态。在去甲肾上腺素诱导的心肌肥厚小鼠中,心肌细胞中 SR 与线粒体之间的距离增加,从而减少了线粒体对  $\text{Ca}^{2+}$  的再摄取<sup>[20]</sup>。这可能是一种补偿或自适应机制,以缓冲心力衰竭期间 SR 中的  $\text{Ca}^{2+}$  泄露。此外, MAM 缺失导致  $\text{Ca}^{2+}$  交换效率低,衰老心脏中的能量需求与供应紊乱、氧化应激增加可能是老年小鼠病理性心肌肥厚的先决条件<sup>[21]</sup>。

与心肌相比,对血管中线粒体和 ER 之间的偶联的研究较少。据报道<sup>[22]</sup>,内皮细胞具有糖酵解作用,并且很少依赖线粒体生成 ATP,因此内皮细胞中的线粒体主要功能不是提供能量,而是控制胞质  $\text{Ca}^{2+}$  信号传导或调节 ROS 信号等。缺氧条件下 MAM 形成增加,诱导内皮细胞的线粒体损伤,导致 ROS 生成增多,线粒体自噬增加<sup>[23]</sup>。通过高分辨率共聚焦显微镜和近距离结扎实验,在致动脉粥样硬化脂质刺激下,定位于 MAM 处的磷酸弗林酸性簇分选蛋白 2 (phosphofurin acidic cluster sorting protein 2, PACS2) 显著增加,通过敲低 PACS2 破坏 MAM 的结构,可破坏自噬体的形成,加速动脉粥样硬化的发生和晚期病变的进展,导致动脉粥样硬化斑块易损<sup>[24]</sup>。同样, MAM 的增加也参与氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞凋亡,这是动脉粥样硬化的第一步<sup>[25]</sup>。这些发现证实了 MAM 在调节内皮功能和参与相关血管疾病中的重要性。

## 3 线粒体与脂滴相互作用

脂滴 (lipid droplet, LD) 是一种细胞内动态细胞器,主要用于储存三酰甘油和固醇酯作为生物能源<sup>[26]</sup>。线粒体与 LD 的相互作用已在各种细胞类型和组织中报道,目前已知调节线粒体与 LD 相互作用的几个关键参与者包括 23 kDa 突触相关蛋白 (synaptosome associated protein 23, SNAP23)、MFN2,以及脂滴包被蛋白 (perilipin, Plin) 1 和 Plin5<sup>[27]</sup>。线粒体中的 MFN2 与 LD 蛋白 Plin1 相互作用;线粒体长链酰基辅酶 A 合成酶 1 (long chain acyl-CoA synthetase 1, ACSL1) 已被发现与存在于 LD 表面的 SNAP23 形成复合物;而 Plin5 将 LD 锚定在线粒体上的蛋白质复合物仍未有报道。见图 3。



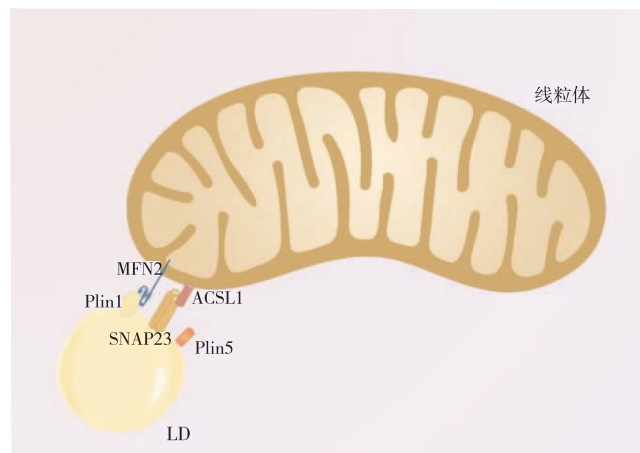


图3 线粒体与LD接触位点的结构

### 3.1 线粒体与LD相互作用的机制研究

SNAP23 与位于线粒体表面的 ACSL1 相互作用,以促进线粒体与LD的相互作用<sup>[28]</sup>,而 SNAP23 的敲除抑制线粒体与LD的相互作用并减少 $\beta$ 氧化<sup>[29]</sup>。在棕色脂肪组织中,Plin1 直接与 MFN2 相互作用,MFN2 的敲除减少了线粒体与LD的接触<sup>[30]</sup>。有研究<sup>[31]</sup>也证实,线粒体与LD的接触位点存在 Plin5,可促进相互作用的形成,尽管其在线粒体上的相互作用伴侣尚未确定。通过线粒体氧化脂肪酸产热,是一种安全利用LD甘油三酯的方法,另外,线粒体也大量使用LD的脂肪酸合成ATP,为细胞活动提供能量。因此,LD和线粒体互作成为细胞生物学研究热点。

### 3.2 线粒体和LD之间的作用在CVD中的研究

Plin5 在心脏中大量表达,并与LD结合,促进LD与线粒体之间的相互作用。在正常情况下,Plin5 敲除小鼠通过减少脂肪酸摄取和增加葡萄糖摄取从而保持能量平衡。然而,在应激或心肌缺血时,Plin5 缺乏导致心肌底物可用性降低,心脏功能严重下降,死亡率增加。近年有研究<sup>[32]</sup>发现,Plin5 缺乏会增加心肌溶脂,增加心肌氧化负担,从而加剧小鼠的心脏肥大和心力衰竭。另外,钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂达格列净可介导 Plin5-过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 信号轴,抑制腹主动脉缩窄小鼠发生心脏肥大<sup>[33]</sup>。这些发现表明LD和线粒体紧密锚定,形成一种新的互作方式,满足心肌细胞的巨大能量需求。

血管平滑肌细胞过度增殖和迁移可引起血管成形术后血管新生内膜增生,Plin5 也被证实参与血管疾病,如微血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化。Plin5 通过与线粒体上的过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ 相互作用影响ROS的产生,诱发氧化应激和血管内皮细胞的异常增殖和迁移,导致损伤后新生内膜增生加速<sup>[34]</sup>。血浆甘油三酯和胆固醇水平过高会促进几种常见CVD的发展,包括动脉粥样硬化。

Plin5 在高脂肪饮食的载脂蛋白E (apolipoprotein E, ApoE) 敲除小鼠的动脉组织中表达增加,ApoE 与 Plin5 双敲除加重了动脉粥样硬化的进程,并伴有血浆代谢物紊乱,如甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低。此外,ApoE 与 Plin5 双敲除促进了主动脉氧化应激的产生<sup>[35]</sup>。

## 4 结论与展望

线粒体与多个细胞器稳定偶联并相互作用,延伸到整个细胞内部,使得各种信号在线粒体内传播,从而快速到达几个接触的细胞器,随后协调特定的细胞反应。这些细胞器之间的相互作用是心血管系统病理生理学的一个重要因素, $\text{Ca}^{2+}$ 、ROS 等信号在细胞器之间的传递影响心肌细胞代谢、氧化还原、凋亡等过程,从而在发生CVD时,加重或改善心肌细胞功能障碍。提示线粒体对细胞内其他信号通路的重要性,还为这些复杂的多膜结构相互作用在维持细胞健康和稳态中的作用提供重要的见解。

然而,线粒体和ER之间的偶联、线粒体逆行信号、LD与线粒体相互作用在CVD中的作用尚未得到足够的重视,尤其是近年来虽然有研究不断深入了解线粒体-溶酶体、线粒体-过氧化物酶体之间的偶联机制,更多的是聚焦在肿瘤领域,而对心血管领域的探索很少;另外,尽管本文综述了许多参与细胞器相互作用功能调节的分子,但它们在心血管系统中的功能尚未得到充分研究。借助体内细胞器间的信号调节因子功能缺失和功能获得模型对不同种属进行研究,分析其相关的一些调控因素,在不远的将来,干预线粒体与其他细胞器之间的关键调节因子可能成为CVD治疗的一种新策略,尤其是对于治疗线粒体功能障碍相关的疾病具有广阔的前景。

## 参考文献

- [1] Desai R, East DA, Hardy L, et al. Mitochondria form contact sites with the nucleus to couple prosurvival retrograde response [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (51): eabc9955.
- [2] Eisenberg-Bord M, Zung N, Collado J, et al. Cnml mediates nucleus-mitochondria contact site formation in response to phospholipid levels [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220 (11): e202104100.
- [3] Prachar J. Intimate contacts of mitochondria with nuclear envelope as a potential energy gateway for nucleo-cytoplasmic mRNA transport [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2003, 22 (4): 525-534.
- [4] Zhu D, Li X, Tian Y. Mitochondrial-to-nuclear communication in aging: an epigenetic perspective [J]. *Trends Biochem Sci*, 2022, 47 (8): 645-659.
- [5] Rigon M, Townley AR, Campanella M. Mitochondria ensure immune surveillance by retro-communication with the nucleus [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (5): 853-855.
- [6] Vizioli MG, Liu T, Miller KN, et al. Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence [J].

- Genes Dev, 2020, 34(5-6):428-445.
- [7] Riley JS, Quarato G, Cloix C, et al. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis[J]. *EMBO J*, 2018, 37(17):e99238.
- [8] Feng Y, Huang W, Paul C, et al. Mitochondrial nucleoid in cardiac homeostasis: bidirectional signaling of mitochondria and nucleus in cardiac diseases[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):49.
- [9] Chow EJ, Chen Y, Hudson MM, et al. Prediction of ischemic heart disease and stroke in survivors of childhood cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1):44-52.
- [10] Kotla S, Zhang A, Imanishi M, et al. Nucleus-mitochondria positive feedback loop formed by ERK5 S496 phosphorylation-mediated poly (ADP-ribose) polymerase activation provokes persistent pro-inflammatory senescent phenotype and accelerates coronary atherosclerosis after chemo-radiation[J]. *Redox Biol*, 2021, 47:102132.
- [11] Yu W, Xu M, Zhang T, et al. Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy[J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(1):113-127.
- [12] Chelko SP, Keceli G, Carpi A, et al. Exercise triggers CAPN1-mediated AIF truncation, inducing myocyte cell death in arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(581):eab0891.
- [13] Loncke J, Kaasik A, Bezprozvanny I, et al. Balancing ER-mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  fluxes in health and disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(7):598-612.
- [14] Williams A, Hayashi T, Wolozny D, et al. The non-apoptotic action of Bel-xL: regulating  $\text{Ca}^{2+}$  signaling and bioenergetics at the ER-mitochondrion interface[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2016, 48(3):211-225.
- [15] Hamasaki M, Furuta N, Matsuda A, et al. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):389-393.
- [16] Eisner V, Csordás G, Hajnóczky G. Interactions between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria in cardiac and skeletal muscle-pivotal roles in  $\text{Ca}^{2+}$  and reactive oxygen species signaling[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 14):2965-2978.
- [17] Bassani RA, Bassani JW, Bers DM. Mitochondrial and sarcolemmal  $\text{Ca}^{2+}$  transport reduce  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  during caffeine contractures in rabbit cardiac myocytes[J]. *J Physiol*, 1992, 453:591-608.
- [18] Csordás G, Thomas AP, Hajnóczky G. Calcium signal transmission between ryanodine receptors and mitochondria in cardiac muscle[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2001, 11(7):269-275.
- [19] Ponnalagu D, Hamilton S, Sanghvi S, et al. CLIC4 localizes to mitochondrial-associated membranes and mediates cardioprotection[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(42):eab01244.
- [20] Gutierrez T, Parra V, Troncoso R, et al. Alteration in mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uptake disrupts insulin signaling in hypertrophic cardiomyocytes[J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12:68.
- [21] Fernandez-Sanz C, Ruiz-Meana M, Miro-Casas E, et al. Defective sarcoplasmic reticulum-mitochondria calcium exchange in aged mouse myocardium[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(12):e1573.
- [22] Wilson C, Lee MD, Heathcote HR, et al. Mitochondrial ATP production provides long-range control of endothelial inositol trisphosphate-evoked calcium signaling[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(3):737-758.
- [23] Yang YD, Li MM, Xu G, et al. Targeting mitochondria-associated membranes as a potential therapy against endothelial injury induced by hypoxia[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11):18967-18978.
- [24] Moulis M, Grousset E, Faccini J, et al. The multifunctional sorting protein PACS-2 controls mitophagosome formation in human vascular smooth muscle cells through mitochondria-ER contact sites[J]. *Cells*, 2019, 8(6):638.
- [25] Yu S, Zhang L, Liu C, et al. PACS2 is required for ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis by regulating mitochondria-associated ER membrane formation and mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  elevation[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 379(2):191-202.
- [26] Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3):137-155.
- [27] Benador IY, Veliova M, Liesa M, et al. Mitochondria bound to lipid droplets: where mitochondrial dynamics regulate lipid storage and utilization[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(4):827-835.
- [28] Young PA, Senkal CE, Suchanek AL, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 1 interacts with key proteins that activate and direct fatty acids into niche hepatic pathways[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(43):16724-16740.
- [29] Jägerström S, Polesie S, Wickström Y, et al. Lipid droplets interact with mitochondria using SNAP23[J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33(9):934-940.
- [30] Boutant M, Kulkarni SS, Joffraud M, et al. Mfn2 is critical for brown adipose tissue thermogenic function[J]. *EMBO J*, 2017, 36(11):1543-1558.
- [31] Wang H, Sreenivasan U, Hu H, et al. Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(12):2159-2168.
- [32] Wang C, Yuan Y, Wu J, et al. Plin5 deficiency exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by enhancing myocardial fatty acid oxidation and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141:372-382.
- [33] Yu J, Zhao H, Qi X, et al. Dapagliflozin mediates Plin5/PPAR $\alpha$  signaling axis to attenuate cardiac hypertrophy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:730623.
- [34] Gan X, Zhao J, Chen Y, et al. Plin5 inhibits proliferation and migration of vascular smooth muscle cell through interacting with PGC-1 $\alpha$  following vascular injury[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):10665-10678.
- [35] Zhou PL, Li M, Han XW, et al. Perilipin 5 deficiency promotes atherosclerosis progression through accelerating inflammation, apoptosis, and oxidative stress[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11):19107-19123.

收稿日期:2023-08-14

欢迎投稿 · 欢迎订阅