

线粒体功能障碍与心肌肥厚的研究进展*

胡 欢 综述,李 萍[△] 审校,程晓曙

(南昌大学第二附属医院心血管内科,江西南昌 330006)

[摘要] 心肌肥厚是心脏面对压力过载时做出的适应反应。心肌肥厚与心力衰竭和心源性猝死的发生密切相关。心肌肥厚复杂的病理生理机制一直是科学研究的重点,为的是找寻更有效的预防和治疗心肌肥厚的策略。线粒体是心脏的能量泵,与心肌细胞能量代谢、氧化应激以及程序性细胞死亡密切相关。线粒体功能障碍与心肌肥厚、高血压的发生与发展息息相关,因此,线粒体已经成为治疗心血管疾病的一个新靶点。本文就线粒体功能障碍与心肌肥厚的研究进展作一综述。

[关键词] 线粒体;心肌肥厚;功能障碍

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)23-3081-03

心肌肥厚是心脏面对血流动力学压力过载时作出的适应性反应,生理性肥厚可以在持续运动锻炼后发生^[1],其特点是心脏收缩功能正常,心肌组织结构正常,这种肥厚被认为是可逆的;而当心脏处于慢性持续压力状态如高血压和瓣膜疾病时,则会发生病理性肥厚,常伴有心脏收缩功能下降,心肌纤维化以及细胞死亡,最终导致心力衰竭的发生^[2]。目前心肌肥厚的分子机制仍然不是十分清楚。线粒体是心肌细胞的“能量工厂”,同时也与细胞的氧化应激和程序性细胞死亡密切相关。有研究报道,线粒体功能障碍与心肌肥厚、高血压以及心肌缺血再灌注损伤有关^[3]。线粒体能量代谢,线粒体氧化应激以及线粒体参与的钙稳态等都与心肌肥厚的发生与发展相关,因此,把线粒体功能障碍作为心肌肥厚预防与治疗的重要靶点非常有意义^[4]。

1 线粒体生理和病理生理作用

线粒体是胞质细胞器,几乎存在于所有人类和动物细胞中,主要包括 4 个功能区:线粒体外膜、线粒体膜间隙、线粒体内膜及线粒体基质。线粒体有自己的 DNA,即线粒体 DNA(mtDNA),但是大部分线粒体蛋白由核 DNA 编码,在胞质中合成,然后被运输进入线粒体发挥功能^[5]。线粒体在细胞代谢中起核心作用,涉及丙酮酸脱羧、三羧酸循环、脂肪酸脱羧或者支链氨基酸的 β -氧化等。线粒体的主要功能是合成腺苷三磷酸(ATP),为细胞供能,主要有两个步骤:还原代谢物和辅酶[如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)]的氧化和二磷酸腺苷的磷酸化,此过程即为氧化磷酸化(OXPHOS)^[6]。此外,线粒体参与钙稳态的维持,程序性细胞死亡调控,活性氧(ROS)的产生和控制等。如线粒体内膜上

有线粒体解耦联蛋白(UCPs)家族,这些蛋白能够消除呼吸链中形成的质子梯度,使 ATP 合成过程中的底物的氧化发生解耦联,减少 ATP 的产生。而且,UCPs 能加快线粒体的呼吸,从而减轻 ROS 的生成,起到抗氧化应激的作用^[7]。

2 线粒体功能障碍的主要表现

线粒体功能障碍主要表现在以下几个方面:线粒体合成 ATP 能力的下降,细胞活性氧(ROS)的增加,程序性细胞死亡的加重,细胞钙稳态的失衡以及线粒体 DNA(mtDNA)突变等^[8]。线粒体功能障碍直接影响了细胞损伤与死亡的进展,在心血管疾病中,线粒体功能障碍与血管平滑肌的病理、肌纤维的中断、细胞分化的异常密切相关。如线粒体功能障碍时,线粒体融合蛋白 2(Mfn2)和分裂蛋白 1(Drp1)的表达异常,涉及血管平滑肌的增生和心血管钙化产生的病理过程^[9]。线粒体功能的正常,是心脏及血管组织发挥其正常生理作用的坚实基础。

3 线粒体功能障碍与心肌肥厚

3.1 线粒体能量代谢障碍与心肌肥厚 作为机体新陈代谢最活跃的器官,心脏的线粒体水平非常高。心脏收缩与舒张功能需要巨大的能量支持,而心脏高水平线粒体正好满足了这一需求。生理情况下,心脏利用的 ATP 超过 95% 由氧化磷酸化过程产生,还有约 5% 来自糖酵解。在心肌细胞中,约 2/3 的 ATP 用于心肌的收缩,另外的 1/3 则用于维持细胞膜和肌浆网的各种离子泵,以实现心肌细胞的电活动。线粒体功能障碍时,线粒体的氧化磷酸化水平下降,ATP 的合成减少,还会影响肌浆网钙离子的转运,有利于心肌肥厚的发生与发展。研究发现,在心肌肥厚中,线粒体脂肪酸氧化相关的酶表达水平下降,脂肪酸的氧化

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81560079);江西省自然科学基金资助项目(20152ACB20022);“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09303305)。作者简介:胡欢(1991-),在读硕士,主要从事心肌肥厚的生理病理机制研究。△ 通信作者, E-mail:lipingsydney@163.com。

率也下降,氧化代谢水平的下降很有可能是心脏收缩功能下降重要因素。在心肌肥厚的进展中,线粒体电子传递链复合物和 ATP 合酶的活性也下降^[10]。而 XIA 等^[11]研究发现,利用线粒体 ATP 敏感 K⁺ 通道开放剂二氮嗪可以抑制苯肾上腺素诱导乳鼠心肌细胞的肥厚过程。线粒体 ATP 敏感钾通道的活性受到 ATP 的调节^[12],因此可以推测线粒体 ATP 合成功能的失衡会影响 ATP 敏感 K⁺ 通道的开放,从而对心肌肥厚过程产生影响。

3.2 线粒体氧化应激与心肌肥厚 线粒体氧化应激是心肌肥厚发展的重要分子机制,氧化应激水平的增加会导致与心肌肥厚相关信号通路的激活,而抗氧化剂则能抑制这个过^[13]。活性氧(ROS)的产生与丝裂原活化蛋白(MAP)激酶和核转录因子 NF- κ B 的激活有关,二者参与了心肌肥厚的发生与发展过程。许多研究证实减少活性氧能减轻心肌肥厚的程度,DAI 等^[14]通过小鼠过表达线粒体过氧化氢酶发现其能阻止血管紧张素 II(Ang II)诱导心肌肥厚的过程。另外,CHESSE 等^[15]通过主动脉缩窄诱导的小鼠心肌肥厚模型研究发现,抗氧化剂四甲基哌啶能延缓心肌肥厚,左室重构,心脏收缩功能紊乱以及氧化应激的进展。而四甲基哌啶是一种超氧化物歧化酶(SOD)类似物,能发挥抗线粒体氧化应激的作用。因此,抑制线粒体的氧化应激很有可能是治疗心肌肥厚的有效靶点。

3.3 线粒体钙稳态的失衡与心肌肥厚 线粒体主要通过摄取和排出 Ca²⁺ 来维持线粒体内的钙稳态,因此线粒体内存在一定水平的 Ca²⁺。早在 1960 年,研究已经发现线粒体能够转运 Ca²⁺,线粒体 Ca²⁺ 的摄取主要通过钙离子单向转运体(MCU)完成^[16]。MCU 位于线粒体内膜上,在生理条件下介导线粒体钙吸收,参与了心肌能量代谢和钙离子稳态的调节。MAMMUCARI 等^[17]研究发现,在骨骼肌细胞中过表达腺相关病毒介导的 MCU 后,其线粒体 Ca²⁺ 内流增加,引起了肌原纤维肥厚,而沉默 MCU 后则抑制了胞质钙离子内流进入线粒体的过程,导致了肌纤维的萎缩。而线粒体 Ca²⁺ 的外流则主要由 Na⁺-Ca²⁺ 交换体(NCX)、Ca²⁺ 反向转运体和线粒体通透性转运孔(mPTP)介导。TOTH 等^[18]研究认为,在心肌细胞中,Na⁺-Ca²⁺ 交换体(NCX)有助于心肌 Na⁺ 和 Ca²⁺ 稳态的维持,其功能异常会引起 Ca²⁺ 释放异常,损伤心肌的电活动和收缩功能,这与心肌肥厚的进展相关联;部分阻断 Na⁺-Ca²⁺ 交换体(NCX),有助于提高心力衰竭状态下的心肌收缩功能。MARCIL 等^[19]则发现,在主动脉-腔静脉瘘术诱导大鼠的心肌肥厚模型研究中,与假手术大鼠相比,心肌肥厚大鼠来源的线粒体其线粒体通透性转运孔(mPTP)更容易受到 Ca²⁺ 超载的刺激而开放,使线粒体发生肿胀进而受到损伤,从而加速心肌肥厚向心力衰竭的进展,而纠正线

粒体 Ca²⁺ 超载则可能延缓这一过程。胞质 Ca²⁺ 稳态的失衡以及各种 Ca²⁺ 通道发生变化是心肌肥厚的重要病理生理标志,而线粒体 Ca²⁺ 稳态的失衡直接影响着胞质 Ca²⁺ 的平衡,因此,深入了解线粒体钙稳态与心肌肥厚的关系,有助于寻找和发现有效治疗和预防心肌肥厚的新策略。

3.4 线粒体动力学紊乱与心肌肥厚 线粒体是动态细胞器,会发生融合和分裂,线粒体融合、分裂及二者之间的动态转换,共同称作线粒体动力学。调控线粒体动力学主要有以下几种蛋白:线粒体融合蛋白 1(Mfn1)和线粒体融合蛋白 2(Mfn2)调节线粒体的融合;视神经萎缩蛋白 1(OPA1)、动力相关蛋白 1(Drp1)和线粒体分裂蛋白 1(Fis1)与线粒体的分裂相关。CHANG 等^[20]研究发现,在主动脉缩窄诱导小鼠发生心肌肥厚的模型中,药物或者基因靶向抑制 Drp1 能阻止小鼠心肌肥厚的进展,其抗心肌肥厚的机制可能与胞质钙离子和活性氧有关,因为,HONG 等^[21]研究发现 Drp1 通过增加胞质钙离子浓度和活性氧的水平而参与了动脉血管平滑肌细胞的收缩和增殖过程。而线粒体融合蛋白 2(Mfn2)参与线粒体的融合过程,GUAN 等^[22]在小鼠主动脉缩窄和 Ang II 诱导的心肌肥厚模型中发现 Mfn2 的表达水平下降,而且,过表达 Mfn2 能减轻心肌肥厚的程度,这有可能与 Mfn2 减少了活性氧(ROS)水平和降低线粒体膜的去极化水平有关。因此,线粒体融合/分裂蛋白很有可能是心肌肥厚预防与治疗潜在的靶点。

3.5 线粒体 DNA(mtDNA)的变异与心肌肥厚 线粒体有自己的 DNA,即 mtDNA,它是一个闭环双链 DNA 分子,16.5 kb。mtDNA 包含两个启动子,轻链和重链启动子,二者启动转录成 mRNA,编码合成电子传递链的 13 个亚基,22 个 tRNAs 和 2 个 rRNA 亚基。心肌肥厚的发生常与心肌细胞线粒体 DNA 的缺失相关^[23]。PATEL 等^[24]在大鼠腹主动脉缩窄引起的心肌肥厚模型中,发现左室心肌细胞中线粒体 DNA 的浓度明显下降。另外,早些年就有研究发现人原发性心肌病与线粒体 DNA 的变异和缺失有关,而近年来,MARIN-GARCIA 等^[25]认为线粒体 DNA 的修复是一种治疗心力衰竭新的有效的治疗手段。关注线粒体 DNA 与心肌疾病的发生与发展,及早检测与心肌疾病密切相关的线粒体 DNA 突变的位点,有助于临床的诊断与治疗,这也符合精准医疗的理念。

4 展 望

心肌细胞中含有大量的线粒体,心脏和血管组织高度依赖线粒体的稳态。线粒体功能障碍和心肌肥厚发生与进展的机制研究可能有助于建立有效治疗病理性心肌肥厚策略,近年来,研究已经发现数种药物能靶向调控线粒体蛋白,以希望能对心脏起到保护作用。在临床前期研究中,已经明确线粒体是心脏保

护的重要靶点,专家共识文件也指出线粒体功能是治疗心力衰竭重要的靶点^[26]。但是,一些靶向调控线粒体蛋白的药物因为疗效低或者毒性比较高而没有达到有效的临床意义。因此,在病理性心肌肥厚中,关注线粒体功能障碍,探索发现更多的线粒体蛋白靶点,改善靶向调控线粒体蛋白药物的功效和细胞毒性是今后研究的重点。

参考文献

- [1] ELLISON G M, WARING C D, VICINANZA C, et al. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms [J]. *Heart*, 2012, 98(1): 5-10.
- [2] SHIMIZU I, MINAMINO T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245-262.
- [3] WALTERS J W, AMOS D, RAY K, et al. Mitochondrial redox status as a target for cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 27: 50-55.
- [4] DONGWORTH R K, HALL A R, BURKE N, et al. Targeting mitochondria for cardioprotection: examining the benefit for patients [J]. *Future Cardiol*, 2014, 10(2): 255-272.
- [5] MAI N, CHRZANOWSKA-LIGHTOWLERS Z M, LIGHTOWLERS R N. The process of mammalian mitochondrial protein synthesis [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(1): 5-20.
- [6] CHABAN Y, BOEKEMA E J, DUDKINA N V. Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation super-complexes and mechanisms for their stabilisation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837(4): 418-426.
- [7] WOYDA-PLOSZCZYCA A M, JARMUSZKIEWICZ W. The conserved regulation of mitochondrial uncoupling proteins: From unicellular eukaryotes to mammals [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1858(1): 21-33.
- [8] BAYEVA M, GHEORGHIADE M, ARDEHALI H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(6): 599-610.
- [9] ROGERS M A, MALDONADO N, HUTCHESON J D, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the presence of oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2017, 121(3): 220-233.
- [10] FACUNDO H D T F, BRAINARD R E, CALDAS F R L, et al. Mitochondria and cardiac hypertrophy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 203-226.
- [11] XIA Y, RAJAPUROHITAM V, COOK M A, et al. Inhibition of phenylephrine induced hypertrophy in rat neonatal cardiomyocytes by the mitochondrial KATP Channel opener diazoxide [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37(5): 1063-1067.
- [12] FOSTER M N, COETZEE W A. KATP channels in the cardiovascular system [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 177-252.
- [13] ZHANG Y X, XU J T, LONG Z Y, et al. Hydrogen (H₂) inhibits isoproterenol-induced cardiac hypertrophy via antioxidative pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7(392): 1-12.
- [14] DAI D F, RABINOVITCH P. Mitochondrial oxidative stress mediates induction of autophagy and hypertrophy in angiotensin- II treated mouse hearts [J]. *Autophagy*, 2011, 7(8): 917-918.
- [15] CHESS D J, XU W, KHAIRALLAH R, et al. The antioxidant tempol attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in mice fed a high-fructose diet [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(6): 2223-2230.
- [16] KWONG J Q. The mitochondrial calcium uniporter in the heart: energetics and beyond [J]. *J Physiol*, 2017, 595(12): 3743-3751.
- [17] MAMMUCARI C, GHERARDI G, ZAMPARO I, et al. The mitochondrial calcium uniporter controls skeletal muscle trophism in vivo [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8): 1269-79.
- [18] TÓTH A, KISS L, VARRÓ A, et al. Potential therapeutic effects of Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibition in cardiac diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(25): 3294-3321.
- [19] MARCIL M, ASCAH A, MATAS J, et al. Compensated volume overload increases the vulnerability of heart mitochondria without affecting their functions in the absence of stress [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(6): 998-1009.
- [20] CHANG Y W, CHANG Y T, WANG Q, et al. Quantitative phosphoproteomic study of pressure overloaded mouse heart reveals dynamin-related protein1 as a modulator of cardiac hypertrophy [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(11): 3094-3107.
- [21] HONG Z, KUTTY S, TOTTH P T, et al. Role of dynamin-related protein 1 (Drp1)-mediated mitochondrial fission in oxygen sensing and constriction of the ductus arteriosus [J]. *Circ Res*, 2013, 112(5): 802-815.
- [22] GUAN X, WANG L, LIU Z, et al. miR-106a promotes cardiac hypertrophy by targeting mitofusin 2 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 207-217.
- [23] LEE S R, HAN J. Mitochondrial mutations in cardiac disorders [J]. *Adv Exp Med Biol* 2017, 982: 81-111.
- [24] PATEL B M. Sodium butyrate controls cardiac hypertrophy in experimental models of rats [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2017, 17(6): 1-8.
- [25] MARÍN-GARCÍA J. Mitochondrial DNA repair: a novel therapeutic target for heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(5): 475-487.
- [26] BROWN D A, PERRY J B, ALLEN M E, et al. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(4): 238-250.