

史沼, 邵思迈, 余姊阳, 等. 线粒体动力相关蛋白1与阿尔茨海默病 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 114-119.  
Shi M, Shao SM, Yu ZY, et al. Mitochondrial dynamin-related protein 1 and Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 114-119.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.02.018

## 线粒体动力相关蛋白1与阿尔茨海默病

史 沼<sup>1</sup>, 邵思迈<sup>1</sup>, 余姊阳<sup>1</sup>, 原 野<sup>2</sup>, 张振强<sup>2</sup>, 张紫娟<sup>1</sup>, 郝 莉<sup>1\*</sup>

(1.河南中医药大学基础医学院, 郑州 450046; 2.河南中医药大学中医药科学院, 郑州 450046)

**【摘要】** 线粒体动力学是指线粒体通过分裂和融合维持线粒体网络的动态平衡并为细胞提供能量。在各种因素影响下,线粒体极易发生损伤,尤其是分裂异常导致其功能障碍与神经退行性疾病发生发展密切相关,而动力相关蛋白1(dynamin-related protein1, Drp1)是介导线粒体分裂的最关键蛋白。研究表明,Drp1在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中表达增加介导的线粒体碎片化与AD病理相互影响,加速了疾病进程。本文通过对近几年关于Drp1蛋白结构、活性调控及其与AD相关的实验结论分析综合,为进一步明确Drp1与线粒体分裂和AD病理的关系、开发新的靶向线粒体动力学蛋白相关药物提供借鉴。

**【关键词】** 线粒体分裂; Drp1; 阿尔茨海默病

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)02-0114-06

## Mitochondrial dynamin-related protein 1 and Alzheimer's disease

SHI Ming<sup>1</sup>, SHAO Simai<sup>1</sup>, YU Ziyang<sup>1</sup>, YUAN Ye<sup>2</sup>, ZHANG Zhenqiang<sup>2</sup>, ZHANG Zijuan<sup>1</sup>, HAO Li<sup>1\*</sup>

(1. School of Basic Medical Science, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. College of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

**【Abstract】** Mitochondrial dynamics refers to maintenance of the mitochondrial network and the provision of energy for cells during division and fusion. Mitochondria can be easily damaged by various factors, especially abnormal mitosis, which plays an important role in the occurrence and development of neurodegenerative diseases. Drp1 (dynamin-related protein 1) is a crucial protein in mitochondrial division. Increased levels of Drp1 in Alzheimer's disease (AD) mediate the interaction between mitochondrial fragmentation and AD pathology and accelerate the disease process. Here, we review the current understanding of Drp1 protein structure, activity regulation and its relationship with AD to clarify the relationship between Drp1, mitochondria and AD pathology. We also discuss the development of new drugs targeting mitochondrial kinetic proteins.

**【Keywords】** mitochondrion division; Drp1; Alzheimer's disease

线粒体在生物代谢和能量转换中处于核心地位,参与调节细胞内自噬、钙稳态、信号传导和细胞凋亡等过程。细胞内线粒体呈动态变化的网状结构,线粒体动力学在多种神经退行性疾病进程中至

关重要。目前AD发生的病理及分子机制尚不清楚,但迄今为止的研究表明,线粒体在其发病过程中占重要地位。

**【基金项目】** 中原千人计划-科技创新领军人才项目(204200510022);河南省科技攻关项目(202102310078,172102310286);河南省高校重点科研项目(19A310012,18B310004)。

**【作者简介】** 史沼(1995—),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治神经退行性疾病。E-mail:shiming999000@163.com

**【通信作者】** 郝莉(1971—),女,医学博士,副教授,研究生导师,研究方向:中西医结合防治神经退行性疾病。E-mail:haoli66@126.com

## 1 线粒体动力学及其功能

线粒体是细胞的“动力源”,通过氧化磷酸化产生细胞代谢所需能量。线粒体在胞质中融合、分裂、降解和再生的过程统称为线粒体动力学。

分裂可以改变细胞中线粒体的形态,例如神经细胞中分布于胞体和树突的线粒体较长,在轴突中则较为短小;分裂还可以切除不可修复的、功能失调的线粒体碎片,通过线粒体的自噬作用清除;在细胞凋亡过程中,线粒体分裂还能促进局部促凋亡细胞色素 c 释放到胞质<sup>[1]</sup>。线粒体融合通过线粒体 DNA、蛋白质和脂质的相互补充确保了细胞器内容的均一性,并且可能由此拮抗过量活性氧(ROS)产生导致的线粒体 DNA 损伤和功能障碍<sup>[2]</sup>。线粒体分裂和融合的平衡随着各种生理信号和细胞内环境的变化而呈周期性改变。

## 2 线粒体动力相关蛋白 1

哺乳动物细胞内,与动力有关的动力相关蛋白 1(dynamamin-related protein1, Drp1 或 dynamamin-like protein1, DLP1)在线粒体分裂中起关键作用。Drp1 属于发动蛋白超家族,最早被发现于酵母,称为发动蛋白 1(Dynamamin1, DNMI),故又名 DNMI1 蛋白。

目前研究认为,哺乳动物细胞中线粒体分裂和融合几乎都只发生在内质网-线粒体接触区<sup>[3]</sup>。线粒体分裂可分为三步:1)Drp1 蛋白从胞浆至线粒体外膜聚合;2)内质网和肌动蛋白共同驱动 Drp1 蛋白收缩;3)Drp1 蛋白进一步收缩导致线粒体分裂。

线粒体分裂存在潜在复杂且严格的调节机制。Drp1 及其多种受体促进线粒体分裂,首先在预先标记的分裂位点周围自组装成螺旋状聚合物,继而寡聚化从而收缩 ER 与线粒体接触部位的膜,并产生切断细胞器所需的收缩力<sup>[4]</sup>。但是,Drp1 如何通过受体被募集到线粒体表面的分子机制尚不清楚,最新研究发现,在线粒体与 ER 接触部位募集含有反式高尔基网络的磷脂酰肌醇 4-磷酸盐的囊泡可能会触发导致线粒体分裂的最终事件<sup>[5]</sup>。

### 2.1 Drp1 结构

完整的 Drp1 分子结构主要包含以下结构域:N 端的 GTP 酶结构域、中间的螺旋形结构域、C 端的 GTP 酶效应结构域(GED)以及 B-Insert 区,功能区还包括三个束效应元件(BSE)与 GTPase 结构域进行通信等。Drp1 本质上是一类 GTP 水解酶,通过 N

端的 GTP 酶结构域水解 GTP 为线粒体提供分裂所需能量,而 GED 和 InsertB 区可以通过分子间的相互作用或化学修饰的方式影响 Drp1 的活性从而影响其功能<sup>[6]</sup>。

通过对秀丽隐杆线虫和哺乳动物细胞中的动力蛋白同源物的分析已鉴定出 Drp1,并表明 Drp1 是进化上高度保守的分裂因子<sup>[7]</sup>,使用 Uniprot 数据库对不同进化程度物种的基因比对分析同样如此<sup>[8]</sup>。人类 Drp1 突变引起相关疾病,例如中枢神经系统发育不全和神经退行性疾病,但突变体的所有位置在与膜分裂和细胞器分裂相关的发动蛋白相关蛋白家族的所有成员中是完全保守的<sup>[9]</sup>。因此,尽管 Drp1 具有多种突变体,但所有的变异体都具有这些结构域,说明这是其发挥功能所必需的。

### 2.2 Drp1 的活性调控

不同生物功能的细胞有多种翻译后水平机制调控 Drp1 活性,如磷酸化、泛素化、SUMO 化、亚硝基化等。增加 Drp1 GTP 水解活性会使构象变化,从而增加线粒体收缩和线粒体小管的断裂紧密度。

#### 2.2.1 Drp1 与磷酸化

Drp1 磷酸化与去磷酸化是激活和失活的过程。Drp1 的磷酸化可发生在不同的位点,包括 Ser600 位点、Ser616 位点、Ser637 位点、Ser585 位点以及 Ser693 位点等。

Ser600 包含在 C 末端 GTPase 效应器结构域的一致性 CaMKI 磷酸化位点内。在神经元和 HeLa 细胞中,在 Ser600 处 Drp1 的磷酸化与 Drp1 向线粒体的易位增加有关,而在体外,Drp1 的磷酸化导致其对 Fis1 的结合增加<sup>[7]</sup>。当 Drp1 被 Ser616 磷酸化的激酶激活时,会引起线粒体分裂<sup>[10-11]</sup>,并参与线粒体钙单向介导的中性粒细胞的极化和趋化作用<sup>[12]</sup>。例如,电离辐射可刺激 Drp1 激活,引发线粒体分裂,但其触发的是 Ser616 处磷酸化,在 Ser637 处未触发<sup>[13]</sup>。Drp1 在 Ser637 的 GED 结构域内的磷酸化可以抑制 GTP 酶的活性和线粒体的分裂<sup>[14-15]</sup>。从机制上讲,GTPase 活性的这种变化可能是由于 GTP 结合或中间结构域与 GED 结构域的相互作用减少所致。因此,Ser637 处的磷酸化导致 Drp1 功能和线粒体形态明显改变,可能参与细胞线粒体分裂的动态调节,但最近研究发现 Drp1 中的 Ser637 磷酸化状态不是控制 Drp1 募集到线粒体的决定因素<sup>[16]</sup>。此外,Drp1 在 Ser585 位点的磷酸化促进有丝分裂细胞的线粒体分裂,外源表达未磷酸化突变体

Drp1Ser585 有助于减少线粒体有丝分裂<sup>[17]</sup>。GSK3beta 通过 634-690 残基与 Drp1 结合,并在 GED 结构域中磷酸化 Ser693,导致体外 GTPase 活性降低,线粒体分裂减少,线粒体形态延长<sup>[18]</sup>。

Drp1 的单个磷酸化位点可以在体内调节线粒体的分裂和融合的进程,促进或抑制线粒体分裂,这些位点磷酸化的平衡调控着 Drp1 的活性。尽管如此,Drp1 仍是目前研究公认的介导线粒体分裂的最关键蛋白。

### 2.2.2 Drp1 与泛素化

泛素化即通过泛素-蛋白酶体途径降解底物,是生物体内蛋白质翻译后调控的一个重要方式,在蛋白质定位、代谢、功能和降解方面起重要作用。

线粒体外膜存在 E3 泛素化连接酶 MARCH5 (membrane-associated, RING-CH5),它可泛素化 Drp1 并调节线粒体分裂。现有研究发现了有争议的结果。首先,MARCH5 与 Drp1 相互作用并导致其泛素化和蛋白酶体依赖性降解,从而抑制线粒体过度分裂<sup>[19-20]</sup>。Karbowski 的小组发现 MARCH5 敲除选择性地抑制 Drp1 的线粒体受体 MiD49 的泛素化和蛋白酶体降解,从而导致线粒体断裂,支持 MARCH5 是线粒体分裂的负调节因子的可能性<sup>[21]</sup>。但在其它研究中观察到了 MARCH5 在线粒体分裂中的相反作用,即其对 Drp1 呈正向调节作用。研究人员发现 MARCH5 突变和 MARCH5 RNA 干扰可导致 Drp1 在细胞内的分布和线粒体结合的异常,Drp1 的异位表达反过来逆转了 MARCH5 Ring 突变体诱导的线粒体异常,提示 MARCH5 与 Drp1 具有很强的功能依赖性<sup>[22]</sup>。另一项研究中,PARK 等人发现 MARCH5 蛋白低表达的细胞中,线粒体高度互连且拉长。由此,缺乏 MARCH5 导致线粒体延伸,其通过阻断 Drp1 活性、促进线粒体中融合相关蛋白 Mfn1 的积累来促进细胞衰老<sup>[23]</sup>。

哺乳动物细胞线粒体分裂需要 MARCH5,它是 OMM 上的 E3 泛素连接酶,其 C-末端结构域在 MARCH5 底物的降解中起关键作用,可能是通过促进 OMM 中泛素化蛋白的释放<sup>[24]</sup>。MARCH5 对其底物尤其是 Drp1 的调控可能存在一些特异性,与修饰位点、结构变化以及是否与 Drp1 受体相互作用等有关,并且需要综合考虑多种信号平台的参与,包括细胞内特异性蛋白表达的变化以及与分裂相关分子活性的调节。

此外,Drp1 被 APC/CCdh1 (促进相位的复合

物/环体及其辅激活物 Cdh1) E3 泛素连接酶复合物泛素化时,这种在分裂周期由 M 到 G1 期转变的调节因子,可调节细胞分裂时 G1/S 期线粒体形态<sup>[25]</sup>。另一种 E3 连接酶 Parkin,在稳定状态下主要定位于胞浆中,也诱导 Drp1 的蛋白酶体降解<sup>[26]</sup>,提示 Parkin 以 Drp1 为底物,在线粒体分裂中起抑制作用。

这些研究表明 Drp1 泛素化修饰在线粒体分裂过程中有重要作用,但其具体作用机制仍需进一步研究。

### 2.2.3 Drp1 与 SUMO 化

小泛素相关修饰物 (smallubiquitin-relatedmodifier, SUMO) 是一种类泛素分子,主要调节蛋白质的相互作用、细胞内定位和活性等。SUMO 和泛素修饰同一底物时, SUMO 化通常阻止底物被 UPS 降解,有时两种修饰方式也协同调节蛋白质功能,即二者既有拮抗作用,也有协同作用。

研究发现,DRP1 是 MAPL (线粒体锚定蛋白连接酶) 的底物,MAPL 同时具有泛素连接酶和 SUMO 连接酶活性,可以通过促进的 Drp1SUMO 化显著提高被募集到线粒体分裂位点上形成的复合体的稳定性,从而增强线粒体分裂<sup>[27-28]</sup>。SUMO 化的 Drp1 在功能上稳定了内质网和线粒体的接触位点,这些位点与线粒体收缩,钙离子通道,线粒体嵴重建和细胞色素 c 释放有关<sup>[29]</sup>。

### 2.2.4 Drp1 与亚硝基化

蛋白质巯基亚硝基化是指一氧化氮及其衍生物修饰蛋白质半胱氨酸巯基-SH 生成-SNO,这是一氧化氮发挥其广泛信号转导作用的重要途径。

S-亚硝基谷胱甘肽还原酶 (GSNOR) 是一种重要的脱氨酰化酶,研究表明 GSNOR 缺乏会促进线粒体亚硝基化应激,包括 Drp1 和 Parkin 的过度 S-亚硝基化,从而损害线粒体动力学和线粒体<sup>[30]</sup>。在分子水平上,也有报道称 Drp1 在受到 NO 的 S-亚硝基化作用时可以呈活性形式,从而导致线粒体过度分裂并引起神经毒性<sup>[31]</sup>。MAP1B-LC1 (亚硝基微管相关蛋白 1B-轻链 1) 被鉴定为 MARCH5 的结合蛋白,研究发现 MARCH5 特异性识别并诱导 S-亚硝基化修饰的 MAP1B-LC1 的降解<sup>[32]</sup>,这表明 MARCH5 具有选择性识别其底物并部分地通过降解活性 Drp1 和 MAP1B-LC1 来防止线粒体动力学失衡的作用。

蛋白质巯基亚硝基化对细胞生存的作用需要

结合其在组织中的位置结构、功能水平和生理阶段等综合效应,但目前研究表明 Drp1 亚硝基化对细胞的损害与多种神经退行性疾病相关。

### 3 Drp1 与 AD

蛋白组学分析证明了退行性疾病与全身变化有关,其中包括线粒体功能障碍,能量减少和氧化应激等<sup>[5]</sup>。Drp1 广泛分布于中枢神经系统,进一步的观察表明,Drp1 在抑制性神经元中高度异质表达。在透射电镜下,Drp1 在树突中的分布高于神经元中的其他区域,并且只有少量的 Drp1 位于线粒体中<sup>[33]</sup>。在应激状态下,胞浆内的 Drp1 以多种形式修饰后,活性发生改变,导致其聚集在线粒体外膜,进一步引起线粒体分裂。

#### 3.1 Drp1 介导的线粒体分裂与 AD

研究认为,Drp1 高表达引起的线粒体分裂增多及碎片化与 AD 病理高度相关。研究人员从患有早老素 1 (PS1) 突变患者的外周血中分离出单核细胞,其衍生的神经元中,融合相关蛋白 Mfn1 显著减少,而 DRP1 增加<sup>[34]</sup>。AD 小鼠体内实验证明,认知功能下降与 Drp1 的过度活化相关<sup>[35]</sup>。

由于线粒体过度分裂与 AD 等神经退行性疾病相关,因此调控线粒体分裂有望成为一种新的治疗策略。但与期望结果不同,Drp1 敲低虽然减少了线粒体碎片化,但不能提高细胞生存能力或线粒体功能。因此,纠正线粒体形态或分布无法恢复其生物能效率,神经元仍无法恢复健康状态<sup>[36]</sup>。

化合物 Mdivi-1 是目前公认的 Drp1 抑制剂,可直接减少线粒体片段化<sup>[37]</sup>。动物实验证明,Mdivi-1 预处理可防止 Drp1 依赖性的过度线粒体分裂,减轻神经细胞凋亡和突触损伤,并改善长期认知功能<sup>[38]</sup>。而对 Mdivi-1 作用机制的研究表明,慢病毒低表达 Drp1 不能降低 NMDA 诱导的线粒体分裂和毒性。因此 Mdivi-1 对细胞的保护作用可能不依赖于 Drp1,而主要通过调节线粒体功能和细胞内  $Ca^{2+}$  信号传导来防止 NMDA 受体介导的兴奋性毒性<sup>[39]</sup>。

虽然如此,但值得思考的是,抑制 Drp1 的表达是否对挽救 AD 病程起至关重要的作用。最近的研究表明,细胞损伤时,钙离子流入和 Drp1 介导的损伤部位线粒体快速分裂有助于极化修复反应。显然,线粒体分裂会产生细胞存活所需的局部信号<sup>[40]</sup>。功能紊乱的线粒体积累与衰老有关,但线粒

体分裂对衰老过程的影响需要更深入的研究。于果蝇体内的研究显示上调 Drp1 可促进线粒体分裂,延长果蝇寿命和健康期<sup>[41]</sup>。Drp1 通过 mRNA 剪接可产生多种亚型,其中 Drp1ABCD 亚型富含树突棘,并且其作用独立于线粒体分裂,调节突触后网格蛋白介导的内吞作用、神经元形态和功能<sup>[42]</sup>。Drp1 的外源表达降低了 A $\beta$  转基因果蝇大脑中的 ATP 水平,并抑制了神经元变性,这是通过保护线粒体功能实现的,提示 Drp1 可能是 AD 的潜在治疗策略<sup>[43]</sup>。

#### 3.2 Drp1 与 AD 病理产物

AD 的病因和发病机制尚未明确,目前有许多假说,包括线粒体功能障碍、 $\beta$  淀粉样斑块沉积、tau 蛋白学说、神经炎症、氧化应激、自噬等,其中线粒体动力学改变尤其是 Drp1 的表达与 AD 病理产物相互影响逐渐备受关注。

AD 病理产物主要包括 A $\beta$  沉积和异常磷酸化的 tau 蛋白。A $\beta_{1-42}$  通过靶向线粒体诱导神经元凋亡,包括促进线粒体分裂,破坏线粒体膜电位,增加细胞内 ROS 水平和激活线粒体自噬过程等<sup>[44]</sup>。Drp1 是细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (Cdk5) 的直接靶标,并且 Cdk5 介导的 Drp1 在 Ser579 的磷酸化,调节 A $\beta_{1-42}$  诱导的线粒体分裂和神经元毒性<sup>[45]</sup>。A $\beta$  通过 Akt 的持续磷酸化直接激活 Drp1 并通过 mTOR 途径抑制自噬。这些变化共同引起大量线粒体断裂,导致 ROS 介导的神经细胞凋亡<sup>[46]</sup>。细胞实验证明,反应性小胶质细胞中线粒体分裂和融合的多态性调节是由炎症条件下的独特信号介导的,并通过产生 ROS 来调节小胶质细胞表型<sup>[47]</sup>。

tau 对肌动蛋白的稳定作用对于蛋白质的神经毒性至关重要,研究表明肌动蛋白介导的线粒体动力学破坏是体内神经元 tau 毒性的直接机制<sup>[48]</sup>。而对 AD 患者以及 AD 转基因小鼠的脑组织中的 GTPase 活性检测表明,线粒体分裂相关的 GTP 酶活性显著升高,其对于线粒体片段化至关重要。Drp1、A $\beta$  与异常磷酸化 tau 相互作用可能加剧线粒体过度断裂,线粒体功能异常和突触缺乏,最终导致神经元损伤和认知能力下降<sup>[49]</sup>。

这种 Drp1 参与的线粒体动力学改变和非局限于线粒体的病理改变,在 AD 病程中起重要作用。因此针对抑制 Drp1、A $\beta$  和 tau 表达的治疗可能会降低其相互作用,从而保护神经元免受过量 Drp1、A $\beta$  和异常磷酸化 tau 的毒性伤害。

#### 4 结语

Drp1 的表达与调控影响线粒体动力学平衡, 异常的线粒体分裂导致线粒体从管状形态碎片化, 相反, 线粒体的过度分裂导致相邻线粒体融合。Drp1 通过介导哺乳动物的线粒体分裂过程影响细胞存活和凋亡, 其功能可能在很大程度上超出线粒体分裂。

因此, 笔者认为 Drp1 的表达与功能需结合环境因素、生物体的生理病理状态、多种胞内信号转导及作用途径综合研究。目前研究对 Drp1 对线粒体分裂的作用尚不完全明确, 不能单面评估其对细胞、疾病乃至整个生命体的作用。我们希望 Drp1 与线粒体之间的关系可能对 AD 的研究和临床治疗具有指导意义, 但是在体内和体外阐明这种关键蛋白的调节机制后, 它才能为治疗线粒体分裂相关疾病树立一个里程碑。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Montessuit S, Somasekharan SP, Terrones O, et al. Membrane remodeling induced by the dynamin-related protein Drp1 stimulates bax oligomerization [J]. *Cell*, 2010, 142(6): 889-901.
- [ 2 ] Richter V, Singh AP, Kvensakul M, et al. Splitting up the powerhouse: structural insights into the mechanism of mitochondrial fission [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(19): 3695-3707.
- [ 3 ] Korobova F, Gauvin TJ, Higgs HN. A role for myosin II in mammalian mitochondrial fission [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(4): 409-414.
- [ 4 ] Montecinos-Franjola F, Ramachandran R. Imaging dynamin-related protein 1 (Drp1)-mediated mitochondrial fission in living cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2159: 205-217.
- [ 5 ] Li Y, Yu H, Chen C, et al. Proteomic profile of mouse brain aging contributions to mitochondrial dysfunction, DNA oxidative damage, loss of neurotrophic factor, and synaptic and ribosomal proteins [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5408452.
- [ 6 ] Anand R, Eschenburg S, Reubold TF. Crystal structure of the GTPase domain and the bundle signalling element of dynamin in the GDP state [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(1): 76-80.
- [ 7 ] Han XJ, Lu YF, Li SA, et al. CaM kinase I alpha-induced phosphorylation of Drp1 regulates mitochondrial morphology [J]. *J Cell Biol*, 2008, 182(3): 573-585.
- [ 8 ] Wolf C, López Del Amo V, Arndt S, et al. Redox modifications of proteins of the mitochondrial fusion and fission machinery [J]. *Cell*, 2020, 9(4): 815.
- [ 9 ] Whitley BN, Lam C, Cui H, et al. Aberrant Drp1-mediated mitochondrial division presents in humans with variable outcomes [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(21): 3710-3719.
- [ 10 ] Ma R, Ma L, Weng W, et al. DUSP6 SUMOylation protects cells from oxidative damage via direct regulation of Drp1 dephosphorylation [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(13): eaaz0361.
- [ 11 ] Perdiz D, Lorin S, Leroy-Gori I, et al. Stress-induced hyperacetylation of microtubule enhances mitochondrial fission and modulates the phosphorylation of Drp1 at 616Ser [J]. *Cell Signal*, 2017, 39(11): 32-43.
- [ 12 ] Zheng X, Chen M, Meng X, et al. Phosphorylation of dynamin-related protein 1 at Ser616 regulates mitochondrial fission and is involved in mitochondrial calcium uniporter-mediated neutrophil polarization and chemotaxis [J]. *Mol Immunol*, 2017, 87: 23-32.
- [ 13 ] Bo T, Yamamori T, Suzuki M, et al. Calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) mediates radiation-induced mitochondrial fission by regulating the phosphorylation of dynamin-related protein 1 (Drp1) at serine 616 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1601-1607.
- [ 14 ] Qasim W, Li Y, Sun RM, et al. PTEN-induced kinase 1-induced dynamin-related protein 1 Ser637 phosphorylation reduces mitochondrial fission and protects against intestinal ischemia reperfusion injury [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(15): 1758-1774.
- [ 15 ] Kim YY, Um JH, Yoon JH, et al. p53 regulates mitochondrial dynamics by inhibiting Drp1 translocation into mitochondria during cellular senescence [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2451-2464.
- [ 16 ] Yu R, Liu T, Ning C, et al. The phosphorylation status of Ser-637 in dynamin-related protein 1 (Drp1) does not determine Drp1 recruitment to mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(46): 17262-17277.
- [ 17 ] Taguchi N, Ishihara N, Jofuku A, et al. Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 11521-11529.
- [ 18 ] Chou CH, Lin CC, Yang MC, et al. GSK3beta-Mediated Drp1 phosphorylation induced elongated mitochondrial morphology against oxidative stress [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49112.
- [ 19 ] Yonashiro R, Ishido S, Kyo S, et al. A novel mitochondrial ubiquitin ligase plays a critical role in mitochondrial dynamics [J]. *EMBO J*, 2006, 25(15): 3618-3626.
- [ 20 ] Nakamura N, Kimura Y, Tokuda M, et al. MARCH-V is a novel mitofusin 2- and Drp1-binding protein able to change mitochondrial morphology [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(10): 1019-1022.
- [ 21 ] Xu S, Cherok E, Das S, et al. Mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 controls mitochondrial fission and cell sensitivity to stress-induced apoptosis through regulation of MiD49 protein [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(2): 349-359.
- [ 22 ] Karbowski M, Neutaneer A, Youle RJ. The mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 is required for Drp1 dependent mitochondrial division [J]. *J Cell Biol*, 2007, 178(1): 71-84.

- [23] Park YY, Lee S, Kareowski M, et al. Loss of MARCH5 mitochondrial E3 ubiquitin ligase induces cellular senescence through dynamin-related protein 1 and mitofusin 1 [J]. *J Cell Sci*, 2016, 123(4): 619–26.
- [24] Cherok E, Xu S, Li S, et al. Novel regulatory roles of Mff and Drp1 in E3 ubiquitin ligase MARCH5-dependent degradation of MiD49 and McI1 and control of mitochondrial dynamics [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 28(3): 396–410.
- [25] Horn SR, Thomenius MJ, Johnson ES, et al. Regulation of mitochondrial morphology by APC/CCdh1-mediated control of Drp1 stability [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(8): 1207–1216.
- [26] Wang H, Song P, Du L, et al. Parkin ubiquitinates Drp1 for proteasome-dependent degradation: implication of dysregulated mitochondrial dynamics in Parkinson disease [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13): 11649–11658.
- [27] Braschi E, Zunino R, McBride HM. MAPL is a new mitochondrial SUMO E3 ligase that regulates mitochondrial fission [J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(7): 748–754.
- [28] Peng J, Ren KD, Yang J, et al. Mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1: A key enzyme in regulation of mitochondrial dynamics and functions [J]. *Mitochondrion*, 2016, 28: 49–53.
- [29] Prudent J, Zunino R, Sugiura A, et al. MAPL SUMOylation of Drp1 stabilizes an ER/Mitochondrial platform required for cell death [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(6): 941–955.
- [30] Rizza S, Cardaci S, Montagna C, et al. S-nitrosylation drives cell senescence and aging in mammals by controlling mitochondrial dynamics and mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(15): 3388–3397.
- [31] Stroissnigg H, Trancíková AB, Descovich L, et al. S-nitrosylation of microtubule-associated protein 1B mediates nitric-oxide-induced axon retraction [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(9): 1035–1045.
- [32] Yonashiro R, Kimijima Y, Shimura T, et al. Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL blocks S-nitrosylated MAP1B-light chain 1-mediated mitochondrial dysfunction and neuronal cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(7): 2382–2387.
- [33] Luo TT, Dai CQ, Wang JQ, et al. Drp1 is widely, yet heterogeneously, distributed in the mouse central nervous system [J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 90.
- [34] Li L, Kim HJ, Roh JH, et al. Pathological manifestation of the induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons from an early-onset Alzheimer's disease patient carrying a presenilin-1 mutation [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(4): e12798.
- [35] Bae SH, Par SJ, Jeon JI, et al. Inhibition of Drp1 ameliorates synaptic depression, A $\beta$  deposition, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease model [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(20): 5099–5110.
- [36] Tatiana T, Pendin D, Montagna A, et al. Manipulation of mitochondria dynamics reveals separate roles for form and function in mitochondria distribution [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(6): 1742–1753.
- [37] Manczak M, Kandimalla R, Yin X, et al. Mitochondrial division inhibitor 1 reduces dynamin-related protein 1 and mitochondrial fission activity [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(2): 177–199.
- [38] Gao J, Luo A, Yan J, et al. Mdivi-1 pretreatment mitigates isoflurane-induced cognitive deficits in developmental rats [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 432–443.
- [39] Ruiz A, Alberdi E, Matute C. Mitochondrial division inhibitor 1 (mdivi-1) protects neurons against excitotoxicity through the modulation of mitochondrial function and intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 3.
- [40] Horn A, Raavicharla S, Shah S, et al. Mitochondrial fragmentation enables localized signaling required for cell repair [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(5): e201909154.
- [41] Rana A, Oliveira MP, Khamoui AV, et al. Promoting Drp1-mediated mitochondrial fission in midlife prolongs healthy lifespan of *Drosophila melanogaster* [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 448.
- [42] Itoh K, Murata D, Kato T, et al. Brain-specific Drp1 regulates postsynaptic endocytosis and dendrite formation independently of mitochondrial division [J]. *Elife*, 2019, 8: e44739.
- [43] Lv F, Yang X, Cui C, et al. Exogenous expression of Drp1 plays neuroprotective roles in the Alzheimer's disease in the A $\beta$ 42 transgenic *Drosophila* model [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176183.
- [44] Han XJ, Hu YY, Yang ZJ, et al. Amyloid  $\beta$ -42 induces neuronal apoptosis by targeting mitochondria [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4521–4528.
- [45] Guo MY, Shang L, Hu YY, et al. The role of Cdk5-mediated Drp1 phosphorylation in A $\beta$  1–42 induced mitochondrial fission and neuronal apoptosis: Cdk5 and Drp1 phosphorylation in A $\beta$  1–42 -induced neuronal toxicity [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6): 4815–4825.
- [46] Kim DI, Lee KH, Gabr AA, et al. A $\beta$ -Induced Drp1 phosphorylation through Akt activation promotes excessive mitochondrial fission leading to neuronal apoptosis [J]. *Biophys Acta*, 2016, 1863(11): 2820–2034.
- [47] Katoh M, Wu B, Nguyen HB, et al. Polymorphic regulation of mitochondrial fission and fusion modifies phenotypes of microglia in neuroinflammation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4942.
- [48] Duboff B, Götz J, Feany MB. Tau promotes neurodegeneration via DRP1 mislocalization *in vivo* [J]. *Neuron*, 2012, 75(4): 618–632.
- [49] Manczak M, Reddy PH. Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease neurons: implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(11): 2538–2547.