赵振荣,史洺,刘继红,等. 线粒体动力相关蛋白 1 与帕金森病相关性研究［J］. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 117-121.
Zhao ZR, Shi M, Liu JH, et al. Mitochondrial dynamin-related protein 1 and Parkinson's disease［J］. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 117-121.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2022.06.018

线粒体动力相关蛋白 1 与帕金森病相关性研究

赵振荣[1],史　洺[1],刘继红[1],邵思迈[1],游言文[1],张紫娟[1],郝　莉[1],张振强[2*]

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

【摘要】　线粒体动力学包括融合和分裂。动力相关蛋白 1(dynamin-related protein1,Drp1)是线粒体分裂的关键蛋白。帕金森病(Parkinson's disease,PD)中 Drp1 表达增加,其导致的线粒体碎片化和功能障碍参与 PD 病理过程。本文就线粒体动力学、线粒体动力相关蛋白 1 及其与 PD 中异常表达的 α-突触核蛋白、LRRK、PINK1, Parkin 等的病理关系进行综述。

【关键词】　线粒体动力学;线粒体;Drp1;帕金森病
【中图分类号】R-33　　【文献标识码】A　　【文章编号】1671-7856 (2022) 06-0117-05

Mitochondrial dynamin-related protein 1 and Parkinson's disease

ZHAO Zhenrong[1], SHI Ming[1], LIU Jihong[1], SHAO Simai[1], YOU Yanwen[1], ZHANG Zijuan[1], HAO Li[1], ZHANG Zhenqiang[2*]

(1. School of 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 include fusion and division. Dynamic-related protein 1 (Drp1) is a key protein in mitochondrial division. The expression of Drp1 is increased during Parkinson's disease (PD), which leads to mitochondrial fragmentation and dysfunction and participates in the pathological process of PD. This paper reviews mitochondrial dynamics, Drp1 and their pathological relationships with the abnormal expression of α-synuclein, LRRK, PINK1 and Parkin in PD.

【Keywords】　mitochondrion dynamics; mitochondria; Drp1; Parkinson's disease

帕金森病(Parkinson's disease,PD)的主要症状是运动迟缓、静止性震颤和肌强直[1]。PD 主要神经病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元变性死亡,由此引起纹状体多巴胺含量减少和 α-突触核蛋白(α-synuclein,α-syn)沉积。这些病理改变可能与神经元氧化应激、炎症反应和线粒体功能障碍等有关。线粒体功能障碍可由多种原因引起,如线粒体生物发生障碍、活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成增加及线粒体动力学异常等[2]。近年来,PD 中线粒体动力学异常引起了广泛关注。所以,本文就线粒体动力学、线粒体动力相关蛋白 1 及其与 PD 中异常表达的 α-syn、LRRK、PINK1、Parkin 等的病理关系进行综述。

[基金项目]河南省科技创新领军人才项目(204200510022);河南省科技攻关项目(202102310078,212102310828,172102310286,222102310280);河南省高校重点科研项目(19A310012)。
[作者简介]赵振荣(1997—),男,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:344581494@qq.com
[通信作者]张振强(1971—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:中西医结合防治脑病。E-mail:zhang_zhenqiang@126.com

1 线粒体动力学

线粒体是存在于大多数真核细胞中的细胞器[3],是一系列细胞生命过程如三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate,ATP)的产生、关键代谢物的合成、内源性 ROS 的产生等,并且是细胞程序性和非程序性死亡发生的场所[4]。线粒体动力学是指线粒体通过不断的分裂和融合,为细胞提供能量,调节细胞自噬和凋亡的过程[5]。其中,线粒体分裂有利于新线粒体的生物发生和通过自噬清除功能异常的线粒体,动力相关蛋白 1(dynamin-related protein1,Drp1)参与的线粒体分裂异常可引起神经退行性病变、心血管疾病和癌症等[6];线粒体融合包括线粒体融合蛋白 1(mitofusion 1,Mfn1)和线粒体融合蛋白 2(mitofusion 2,Mfn2)介导的外膜融合和由视神经萎缩症蛋白 1(optic atrophy 1,OPA1)介导的内膜融合,融合缺陷可引起线粒体 DNA 丢失[7]。分裂与融合的动态平衡有助于维持线粒体的正常功能[8]。

2 线粒体动力相关蛋白 1

Drp1 又名 DNM1L(dynamin-1 like)[9],正常情况下,Drp1 主要分布于细胞质内,可维持线粒体动力学平衡,调节分裂和融合。线粒体分裂时,细胞质内的 Drp1 被募集到分裂处,水解 GTP 释放能量,微管环收缩继而切断线粒体。随着 Drp1 的表达水平降低,分裂逐渐停止,转向融合[10]。因此,Drp1 水平的上调或下调可用于检测线粒体动力学的变化。

Drp1 由 Shin 等[11]首先报道,分布于人的 12p11.21,小鼠的 16 和大鼠的 11q23[12]。人 Drp1 有六个剪接变体:变体 1 编码 736 个氨基酸,分子量为 81.6×10^3;变体 2 外显子 15 被剪切;变体 3 编码 699 个氨基酸,外显子 15 和 16 被剪切;变体 4 编码 725 个氨基酸;变体 5 编码 710 个氨基酸;变体 6 编码 749 个氨基酸[13]。与人 Drp1 相似,小鼠也存在 Drp1 的多种变体。变体 1 编码 712 个氨基酸组成,分子量为 78.3×10^3;变体 2 的外显子 3 被剪接掉;变体 3 的外显子 15 和 16 被剪接掉[13]。

Drp1 是一种高度保守的 GTP(Guanosine triphosphate)酶,包括 4 个结构域[12]。不同结构域的不同位点可以与线粒体外膜上的受体结合,其中 GTP 酶结构域与线粒体外膜上的受体结合;中间结构域主要介导 Drp1 的寡聚化,裂变过程由 Drp1 在分裂点周围形成环状螺旋结构,然后由 GTP 酶依赖性收缩;C 末端 GTP 酶效应结构域刺激 GTP 酶的活性并介导 Drp1 同源二聚体复合物的形成和稳定[14]。

Drp1 翻译后修饰主要包括磷酸化、小泛素相关修饰物(smallubiquitin-relatedmodifier,SUMO)化、泛素化和 S-亚硝基化,它们调控着 Drp1 的活性。Ser637 的磷酸化抑制 Drp1 活性,而 Ser616 的磷酸化激活 Drp1 活性。当 SUMO 蛋白附着在 Drp1 上时,有助于 Drp1 修饰,尤其是在线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)。然而,Drp1 在 OMM 的 SUMO 化结果尚不明确。定位于线粒体外膜的 E3 泛素连接酶可使从胞质转移到线粒体的 Drp1 发生泛素化,并被蛋白酶体降解,同时诱导线粒体自噬。Drp1 中 Cys644 半胱氨酸残基的 S-亚硝基化增强 Drp1 活性,促进线粒体分裂[15]。

3 Drp1 参与 PD 的病理过程

PD 是仅次于阿尔茨海默病(Aizheimer's disease,AD)的第二大神经退行性疾病[16]。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,MPTP)促进 Drp1 表达,继而引起 ATP 减少和 ROS 产生增多[17]。MPTP 可选择性引起多巴胺神经元变性损伤[18]。由于 1-甲基-4-苯基-吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium,MPP+)是 MPTP 的活性代谢物,被选择性地吸收到 DA 神经元中,抑制线粒体复合物 I 的活性,减少 ATP 合成[19]。研究发现,MPP+可使 Drp1 表达增加,导致处于融合、分裂平衡的线粒体趋向于过度分裂,出现线粒体碎片化并伴有线粒体功能障碍,这些改变的出现早于神经元自噬和死亡[20]。所以在 PD 神经毒素模型中,Drp1 在介导 MPP+毒性中发挥了重要作用[21]。

PD 黑质中残存的神经元胞质内不溶性 α-syn 聚集形成路易小体。PD 模型发生机制研究表明,α-syn 通过调节分裂、融合蛋白影响线粒体动力学[22]。α-syn 定位于线粒体膜,影响线粒体分裂,直接或间接影响着 Drp1 活性。α-syn 促进 Drp1 从细胞质移位至线粒体外膜,与相应受体结合,形成螺旋寡聚体,包裹线粒体使其分裂[23],同时还可引起线粒体自噬减少[22]。实验发现 α-syn 聚集形成的毒性可被 Drp1 抑制剂降低,这进一步说明 α-syn 聚集与 Drp1 介导的线粒体分裂相关[24]。但是,PD 中线粒体分裂主要是由 α-syn 触发还是由 α-syn 与 Drp1 之间的相互作用引起的仍不清楚[25]。

LRRK2(Leucine-rich repeat kinase 2)是 PD 的致病基因[26],具有调控囊泡运输、自噬、氧化应激、神经毒性和线粒体动力学等功能。LRRK2 基因编码的蛋白包含功能性激酶和 GTP 酶结构域。LRRK2 在多巴胺能神经元表达高于其他神经元,促使 Drp1 从胞质向线粒体转移和募集[27]。LRRK2 通过转移磷酸盐来增加线粒体自噬,从而激活 Drp1。Ho 等[28]等发现 LRRK2 通过 Drp1 以激酶依赖性方式引起神经元线粒体分裂和动力学失衡,继而参与 PD 病理过程。LRRK2 基因突变与 PD 相关,G2019S 是 LRRK2 家族中最常见的致病突变,它可增加激酶活性。PD 模型中,野生型 LRRK2 直接与 Drp1 相互作用,导致线粒体分裂,这在 G2019S LRRK2 突变中更加明显[29]。

PINK1(PTEN induced putative kinase 1)与 PD 相关,是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要位于 OMM,促进 PD 中受损的线粒体通过自噬被清除[30]。PINK1 可在 Ser616 位点磷酸化 Drp1,缺乏 PINK1 的细胞和小鼠组织中 Drp1 Ser616 磷酸化明显降低。在 PINK1 突变的 PD 患者成纤维细胞中检测到 Drp1 Ser616 磷酸化降低[31]。PINK1 通过抑制 Drp1 从胞质移位线粒体,恢复线粒体功能,减少线粒体分裂,保护神经细胞免受损伤[32]。PD 线虫模型中,ROS 的产生和线粒体膜电位的丢失上调 Drp1 表达,进行 PINK1 依赖的线粒体分裂和自噬[33]。PINK1 缺陷果蝇的线粒体复合体 I 的功能受影响,引起线粒体膜电位降低和 ATP 减少[34]。在 PINK1 基因敲除小鼠中,Drp1 抑制剂可促进多巴胺的释放,改善线粒体功能障碍和缓解氧化应激。

Parkin 是一种 E3 泛素连接酶,也是 PD 相关蛋白。Parkin 可在体内外与 Drp1 相互作用并泛素化 Drp1,促进其蛋白酶体降解。若 Parkin 突变或敲低可使 Drp1 泛素化和降解均减少,Drp1 活性增强和线粒体分裂增加,最终导致 PD[35]。Parkin 在神经元过度表达不仅会增加线粒体数量还能延长果蝇的寿命。

PINK1 对底物的磷酸化有利于 Parkin 从胞质移位到线粒体和参与后续的线粒体自噬[36]。PINK1 和 Parkin 突变的果蝇体内,过表达 Drp1 引起线粒体过度分裂,分裂后形成的碎片通过线粒体自噬消除[37]。PINK1 或 Parkin 功能缺失会增加 Drp1 依赖的线粒体片段化[38]。在 PD 的 Drp1 敲低或敲除模型中,PINK1/Parkin 调节的线粒体自噬在黑质中受到明显抑制,这提示 Drp1 参与了 PINK1/Parkin 调节的线粒体自噬,Drp1 在其中除了依赖性线粒体分裂作用以外,是否还有其他的作用方式还需进一步的实验证实。

4　Drp1 作为治疗靶点的相关研究

诱发 PD 的神经毒素和相关蛋白与线粒体动力学有关。神经毒素如 6-羟基多巴胺、鱼藤酮和 MPP+可诱导 Drp1 从胞质转移至线粒体,引起线粒体分裂,从而导致多巴胺能神经元缺失。PD 相关蛋白如 Pink1、Parkin 和 α-syn 可通过 Drp1 调控线粒体融合/分裂来影响线粒体形态和功能。另外,条件性敲除 Drp1 的小鼠黑质和纹状体多巴胺能神经元容易受到分裂蛋白缺失的影响。因此,PD 中靶向 Drp1 介导的线粒体分裂对抑制神经变性非常重要。

十余年来,线粒体分裂抑制剂的开发取得了一定的进展。第一个线粒体分裂抑制剂 1(mitochondrial division inhibitor 1,Mdivi-1)可透过血脑屏障、特异性降低 Drp1 活性。2008 年,Cassidy-Stone 等[39]在酵母中发现 Mdivi-1 可明显减弱线粒体分裂,是 DNM1 的 GTP 酶特异性抑制剂。随后,Mdivi-1 逐渐被证实可阻止人和哺乳动物细胞中的 Drp1 从胞质转移到 OMM 聚集,可防止 GTP 酶激活水解 GTP 和 Drp1 寡聚化,从而抑制线粒体分裂,增加线粒体网络稳定。此外,Reddy 等[40]研究表明,Midvi-1 在降低 Drp1 的同时,增加线粒体融合蛋白水平,这说明 Midvi-1 在抑制分裂的同时可促进融合。

Mdivi-1 在 Pink1 基因敲除和 MPTP 处理的 PD 小鼠模型中具有神经保护作用[41]。在过表达人 A53T 突变 α-syn 基因的 PD 大鼠模型体内的实验结果显示 Mdivi-1 减少了神经变性、α-syn 聚集,并使模型大鼠运动功能正常化,这可能与 Mdivi-1 减少线粒体过度分裂、改善氧化应激有关[24]。PD 中,Pink1 突变促进线粒体分裂并阻止融合,而 Mdivi-1 明显减轻了 Pink1 突变诱导的线粒体缺陷[42]。这些结果表明 Drp1 是一种治疗 PD 的潜在靶点,特异性抑制 Drp1 活性可直接减少线粒体分裂和片段化,进而缓解或逆转 PD 症状。截至目前,Mdivi-1 是研究最多的 Drp1 抑制剂,但是,实验结果尚未显示 Mdivi-1 在 PD 中如何影响 Drp1 的 GTP 酶活性及其机制,因此,需要进一步研究 Mdivi-1 如何靶向 PD 中神经元 Drp1 和线粒体分裂。

另一种 Drp1 选择性抑制剂是 P110,它是一种能透过血脑屏障的生物可利用肽。P110 通过减少线粒体碎片和 ROS 产生来改善线粒体膜电位,减少 PD 细胞模型中多巴胺能神经元的丢失[43]。在加入

MPP+的神经元中,P110 通过抑制 Drp1 介导的线粒体功能障碍来减少多巴胺能神经元变性[44]。LRRK2 G2019S 突变是 PD 最常见的遗传原因。P110 减少了携带 LRRK2 G2019S 的 PD 患者成纤维细胞的线粒体分裂,并降低了自噬水平。LRRK2 G2019S 在 Ser595 直接结合并磷酸化 Drp1,而 P110 可消除这种磷酸化,抑制了 Drp1 活性[45]。除了磷酸化,目前尚不清楚 P110 是否还能通过其他修饰方式起作用。

另外,Dynasore 是一种细胞渗透分子,它不仅会产生一种构象来阻止 Drp1 聚合,还会阻止 Drp1 的 GTP 水解[46]。Mitoquinone 是一种线粒体靶向抗氧化剂,它通过抑制 Drp1 从胞质转向线粒体,明显减轻由 PD 相关神经毒素诱导的线粒体分裂[47]。

5 结语

Drp1 对于线粒体分裂至关重要,PD 中 Drp1 表达水平升高,增加的 Drp1 会导致线粒体过度分裂、融合减少以及线粒体功能缺陷。降低 Drp1 表达水平可减少线粒体分裂,有助于维持线粒体稳态,这对于治疗 PD 起到了重要作用。

目前,在 Drp1 抑制剂 Mdivi-1、P110 和 Dynasore 等的体内外研究中已初步取得了一些成果[48]。因此以 Drp1 为切入点开发线粒体分裂的抑制剂有望成为治疗 PD 等神经退行性疾病的新靶标。但是,现有的 Drp1 抑制剂在不同 PD 模型中作用机制尚不十分明确,进一步深入研究其中的作用机制是当务之急。从而为 Drp1 抑制剂应用于 PD 等神经退行性疾病的临床治疗奠定坚实的理论和实验基础。

参考文献:

[1] Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies [J]. Life Sci, 2019, 226: 77-90.

[2] Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. J Neurochem, 2016, 139: 216-231.

[3] 郑义鹏, 魏学敏, 周庆彪. 线粒体分裂融合与细胞氧化还原交互调控作用的研究进展 [J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(3): 239-241, 247.

[4] Moraes CR, Meyers S. The sperm mitochondrion: Organelle of many functions [J]. Anim Reprod Sci, 2018, 194: 71-80.

[5] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 235-259.

[6] Kleele T, Rey T, Winter J, et al. Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis [J]. Nature, 2021, 593(7859): 435-439.

[7] Yu C, Zhao J, Yan L, et al. Structural insights into G domain dimerization and pathogenic mutation of OPA1 [J]. J Cell Biol, 2020, 219(7): e201907098.

[8] 程婧, 魏林, 李苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展 [J]. 生理学报, 2020, 72(4): 475-487.

[9] Xie X, Wang Y, Yu D, et al. DNM1, a Dynamin-related protein that contributes to endocytosis and peroxisome fission, is required for the vegetative growth, sporulation, and virulence of metarhizium robertsii [J]. Appl Environ Microbiol, 2020, 86(17): e01217-e01220.

[10] Wenger J, Klinglmayr E, Fröhlich C, et al. Functional mapping of human dynamin-1-like GTPase domain based on x-ray structure analyses [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71835.

[11] Shin HW, Shinotsuka C, Torii S, et al. Identification and subcellular localization of a novel mammalian dynamin-related protein homologous to yeast Vps1p and Dnm1p [J]. J Biochem, 1997, 122(3): 525-530.

[12] Qi Z, Huang Z, Xie F, et al. Dynamin-related protein 1: A critical protein in the pathogenesis of neural system dysfunctions and neurodegenerative diseases [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10032-10046.

[13] Reddy PH, Reddy TP, Manczak M, et al. Dynamin-related protein 1 and mitochondrial fragmentation in neurodegenerative diseases [J]. Brain Res Rev, 2011, 67(1-2): 103-118.

[14] Hogarth KA, Costford SR, Yoon G, et al. DNM1L variant alters baseline mitochondrial function and response to stress in a patient with severe neurological dysfunction [J]. Biochem Genet, 2018, 56(1-2): 56-77.

[15] Rizza S, Filomeni G. Denitrosylate and live longer: how ADH5/GSNOR links mitophagy to aging [J]. Autophagy, 2018, 14(7): 1285-1287.

[16] Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: clinical review and update [J]. Acta Med Port, 2019, 32(10) :661-670.

[17] Bajpai P, Sangar MC, Singh S, et al. Metabolism of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine by mitochondrion-targeted cytochrome P450 2D6: implications in Parkinson disease [J]. J Biol Chem, 2013, 288(6): 4436-4451.

[18] Lee E, Hwang I, Park S, et al. MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(2): 213-228.

[19] Haga H, Matsuo K, Yabuki Y, et al. Enhancement of ATP production ameliorates motor and cognitive impairments in a mouse model of MPTP-induced Parkinson's disease [J]. Neurochem Int, 2019, 129: 104492.

[20] Yang SH, Huang CY, Hsieh CY, et al. CDK4 and CDK5 inhibition have comparable mild hypothermia effects in preventing Drp1-dependent mitochondrial fission and neuron death induced by MPP [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(10): 4090-4105.

[21] Geng J, Liu W, Gao J, et al. Andrographolide alleviates Parkinsonism in MPTP-PD mice via targeting mitochondrial fission mediated by dynamin-related protein 1 [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(23): 4574-4591.

[22] Martinez JH, Alaimo A, Gorojod RM, et al. Drp-1 dependent

mitochondrial fragmentation and protective autophagy in dopaminergic SH-SY5Y cells overexpressing α-synuclein [J]. Mol Cell Neurosci, 2018, 88:107-117.

[23] Fan RZ, Guo M, Luo S, et al. Exosome release and neuropathology induced by α-synuclein: new insights into protective mechanisms of Drp1 inhibition [J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1): 184.

[24] Bido S, Soria FN, Fan RZ, et al. Mitochondrial division inhibitor-1 is neuroprotective in the A53T-α-synuclein rat model of Parkinson's disease [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7495.

[25] Feng ST, Wang ZZ, Yuan YH, et al. Dynamin-related protein 1: A protein critical for mitochondrial fission, mitophagy, and neuronal death in Parkinson's disease [J]. Pharmacol Res, 2020, 151: 104553.

[26] Tolosa E, Vila M, Klein C, et al. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials [J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(2): 97-107.

[27] Luo Y, Hoffer A, Hoffer B, et al. Mitochondria: A therapeutic target for Parkinson's disease? [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 20704-20730.

[28] Ho DH, Je AR, Lee H, et al. LRRK2 kinase activity induces mitochondrial fission in microglia via Drp1 and modulates neuroinflammation [J]. Exp Neurobiol, 2018, 27(3): 171-180.

[29] Nickels SL, Walter J, Bolognin S, et al. Impaired serine metabolism complements LRRK2-G2019S pathogenicity in PD patients [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 67: 48-55.

[30] Reddy PH, Oliver DM. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease [J]. Cells, 2019, 8(5): 488.

[31] Han H, Tan J, Wang R, et al. PINK1 phosphorylates Drp1 (S616) to regulate mitophagy-independent mitochondrial dynamics [J]. EMBO Rep, 2020, 21(8): e48686.

[32] Scarffe LA, Stevens DA, Dawson VL, et al. Parkin and PINK1: much more than mitophagy [J]. Trends Neurosci, 2014, 37(6): 315-324.

[33] Kim H, Perentis RJ, Caldwell GA, et al. Gene-by-environment interactions that disrupt mitochondrial homeostasis cause neurodegeneration in *C. elegans* Parkinson's models [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 555.

[34] Liu W, Acín-Peréz R, Geghman KD, et al. Pink1 regulates the oxidative phosphorylation machinery via mitochondrial fission [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(31): 12920-12924.

[35] 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.

[36] Wang X, Winter D, Ashrafi G, et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility [J]. Cell, 2011, 147(4): 893-906.

[37] Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. Neuron, 2015, 85(2): 257-273.

[38] Lutz AK, Exner N, Fett ME, et al. Loss of parkin or PINK1 function increases Drp1-dependent mitochondrial fragmentation [J]. J Biol Chem, 2009, 284(34): 22938-22951.

[39] Cassidy-Stone A, Chipuk JE, Ingerman E, et al. Chemical inhibition of the mitochondrial division dynamin reveals its role in Bax/Bak-dependent mitochondrial outer membrane permeabilization [J]. Dev Cell, 2008, 14(2): 193-204.

[40] Reddy PH, Manczak M, Yin X. Mitochondria-division inhibitor 1 protects against amyloid-β induced mitochondrial fragmentation and synaptic damage in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58(1): 147-162.

[41] Rappold PM, Cui M, Grima JC, et al. Drp1 inhibition attenuates neurotoxicity and dopamine release deficits *in vivo* [J]. Nat Commun, 2014, 5: 5244.

[42] Cui M, Tang X, Christian WV, et al. Perturbations in mitochondrial dynamics induced by human mutant PINK1 can be rescued by the mitochondrial division inhibitor mdivi-1 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(15): 11740-11752.

[43] Fu P, Epshtein Y, Ramchandran R, et al. Essential role for paxillin tyrosine phosphorylation in LPS-induced mitochondrial fission, ROS generation and lung endothelial barrier loss [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17546.

[44] Qi X, Qvit N, Su YC, et al. A novel Drp1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity [J]. J Cell Sci, 2013, 126(3): 789-802.

[45] Su YC, Qi X. Inhibition of excessive mitochondrial fission reduced aberrant autophagy and neuronal damage caused by LRRK2 G2019S mutation [J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(22): 4545-4561.

[46] Macia E, Ehrlich M, Massol R, et al. Dynasore, a cell-permeable inhibitor of dynamin [J]. Dev Cell, 2006, 10(6): 839-850.

[47] Chen XJ, Wang L, Song XY. Mitoquinone alleviates vincristine-induced neuropathic pain through inhibiting oxidative stress and apoptosis via the improvement of mitochondrial dysfunction [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 110003.

[48] Oliver D, Reddy PH. Dynamics of dynamin-related protein 1 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases [J]. Cells, 2019, 8(9): 961.

〔收稿日期〕2021-09-14