

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.036

• 专论与综述 •

线粒体在神经元程序性死亡中的作用新进展*

丁伟 尚蕾 熊鲲[△]

(中南大学湘雅医学院人体解剖与神经生物学系 湖南 长沙 410013)

摘要:神经元的死亡是许多神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、急性青光眼等发生发展过程中的重要事件,传统认为,细胞死亡有凋亡、自噬、坏死三种方式,凋亡和自噬为程序性的细胞死亡,坏死为非程序性的死亡途径。而近年来的研究发现了一种名为程序性坏死(necroptosis)的可调控的坏死,因此,对这些可调控的细胞死亡的研究对治疗这类神经系统疾病有重要的意义。大量研究发现,在能量代谢和自由基代谢中占据着重要地位的线粒体在细胞死亡过程中也发挥重要作用。本文对线粒体在神经元凋亡、自噬和程序性坏死中的生物学作用的最新进展做一综述。

关键词:神经元;凋亡;自噬;细胞坏死;程序性死亡;线粒体

中图分类号:R741.02 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2345-04

Research Progress of the Effects of Mitochondria in Neuronal Programmed Cell Death*

DING Wei, SHANG Lei, XIONG Kun[△]

(Department of Anatomy and Neurobiology, Xiangya Medical School, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT: Neuronal death is an important process of many nervous system diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and acute glaucoma. Cell death has been categorized into three main types, apoptosis, autophagy and necrosis traditionally. Apoptosis and autophagy have been recognized as programmed cell death while necrosis is regarded as an unregulated pathway. Recently, some studies reveal a regulated necrosis named necroptosis, therefore, researches about the regulated cell death are significant to remedy these diseases. Studies reveal that mitochondria which occupies an important position in energy metabolism and also free radical metabolism plays an important role in cell death. In this review, the latest advancement of the biological effects of mitochondria in apoptosis, autophagy and necroptosis were summarized.

Key words: Neuron; Apoptosis; Autophagy; Necroptosis; Programmed cell death; Mitochondria

Chinese Library Classification(CLC): R741.02 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)12-2345-04

前言

哺乳动物细胞在生理及病理情况下,存在几种死亡方式:凋亡、自噬以及坏死。其中凋亡和坏死是研究最为深入的两种细胞死亡方式^[1]。凋亡是由基因控制的主动的细胞死亡方式,具有膜出泡、DNA断裂、caspase激活等特征^[1]。坏死是一种线粒体肿胀、细胞膜不可逆损伤、细胞膜通透性增加的非caspase依赖的细胞死亡方式^[1],被认为是被动的、不可逆的细胞死亡。自噬是由粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜将胞质成分如需降解的细胞器、错误折叠的蛋白质包裹形成自噬小体,而后与溶酶体融合形成自噬溶酶体的一个病理生理过程^[2]。传统上将凋亡和自噬等可控的细胞死亡方式称为程序性的细胞死亡,坏死这种非可控的死亡方式称为非程序性的细胞死亡,

然而,随着对细胞死亡机制的不断深入研究,发现在某些情况下坏死也会受到一系列信号分子调控,这种可被Nec-1(necrostatin-1)特异性阻断的与死亡受体配基相关的坏死被称为程序性坏死(necroptosis)^[3]。个体发生过程中程序性死亡(Programmed cell death, PCD)在维持体内稳态和组织形态发生中发挥了重要作用^[4]。在中枢神经系统发育时的神经元的死亡中也发现了PCD的存在^[5]。中枢神经系统某些疾病包括中风、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)的发生伴随着氧化应激和神经元PCD的发生^[6]。

线粒体是一个重要的细胞器,在氧化磷酸化过程中产生ATP,为机体提供能量。脑的重量虽然只占整个机体重量的2%,但是却消耗了机体所产生能量的20%^[7]。Maier CM^[8]等发现过氧化物的产生是神经系统某些疾病如PD、AD、肌萎缩侧

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81070729;81100663);教育部博士点基金项目(20100162110067);

湖南省自然科学基金项目(11JJ2020);湖南省普通高校毕业生骨干教师计划

作者简介:丁伟,女,硕士研究生,主要研究方向:神经损伤与修复,电话:15273164061, E-mail: ldd2007200@163.com

△通讯作者:熊鲲,男,副教授, E-mail: xiongkun2001@163.com

(收稿日期:2013-10-31 接受日期:2013-11-25)

动脉硬化等多种疾病的病因,而线粒体是产生过氧化物的主要细胞器,因此,线粒体在神经元的程序性死亡过程中可能发挥着重要作用。

1 神经元的凋亡

1.1 神经元凋亡的发生

1972年,Keer^[9]等提出凋亡是一种由基因控制的细胞的有序的死亡形式,在形态学上主要表现为核碎裂、凋亡小体形成、膜出泡等不同于坏死的表现。凋亡的发生可能是两条分子通路的激活导致的即内源性通路和外源性通路。外源性通路通过激活细胞表面死亡受体如 Fas/CD95 和肿瘤坏死因子受体 1 (tumour necrosis factor receptor 1, TNFR1) 激活,而内源性通路由细胞内刺激激活,如 Ca^{2+} 超载、氧化应激产物 (reactive oxygen species, ROS) 的大量产生最终导致细胞凋亡^[10]。

1.2 线粒体在神经元的凋亡通路中的作用

在用 N-甲基苯四氢吡啶 (MPTP) 诱导的 PD 大鼠模型,多巴胺能神经元退行性变与抑制了线粒体复合物 I 有关^[11]。在这种模型中,线粒体释放细胞色素 C,同时伴有 caspase-3、caspase-9 的激活,促凋亡蛋白 Bax 表达上调且易位至线粒体导致细胞凋亡^[11]。MPTP 导致的复合物 I 的抑制阻止了线粒体电子呼吸链的电子传递而产生大量的 ROS,线粒体内的 ROS 使得细胞色素 C 释放增多,线粒体外的 ROS 损害细胞内成分,如脂质、蛋白质、DNA。DNA 的损伤会激活 p53 和 c-Jun 氨基端激酶 (JNK),p53 诱导 Bax 转录上调,而 JNK 参与了通过 Bim (仅含一个 BH-3 结构域的蛋白) 介导的 Bax 的线粒体易位。一旦易位至线粒体外膜, Bax 诱导细胞色素 C 释放至胞浆,随后 caspase 激活,细胞死亡。在 PD 患者脑组织中也发现了复合物 I 的缺失、ROS 的产生、脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤, JNK、Bax、caspase-3、caspase-9 的激活^[12]。

对凋亡的深入研究表明,在诱导剂引起的各种类型的细胞凋亡会出现线粒体膜电位的下降,如甲状腺乳头癌细胞^[13]、神经元^[14],在其他细胞如淋巴细胞、单核细胞中也出现类似现象,这些现象提示,线粒体膜电位的变化参与了细胞凋亡的发生。不仅线粒体膜电位介导了细胞凋亡,线粒体外膜通透性 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 对凋亡同样有重要作用。MOMP 是线粒体凋亡发生的不可逆点,当 MOMP 改变时,线粒体凋亡因子如细胞色素 C,第二种线粒体释放的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶激活物 / 低等电点 IAP 结合蛋白 (Smac-Diablo), 丝氨酸蛋白酶 (high temperature requirement protein A2, HTRA2), 凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 等释放至胞浆,一旦进入胞浆,这些因子会导致 caspase 依赖性和 caspase 非依赖性的细胞死亡^[15]。细胞色素 C 释放至胞浆后与 Apaf-1 和 procaspase-9 相互作用激活 caspase-3^[16], Smac-Diablo 与凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis, IAP) 相互作用,解除 IAP 对 caspase 的抑制作用而促进凋亡^[17]。

2 神经元的自噬

2.1 神经元自噬的发生

1967年,De Duve、Deter 首次提出自噬现象,在神经系统疾病患者脑中,细胞自噬现象增加^[18]。自噬是广泛存在于真核

细胞内的一种溶酶体依赖性的降解途径,细胞通过膜结构包裹待降解的物质并运输到溶酶体进行消化降解来维持自身稳态和实现细胞代谢需要^[19]。目前发现了细胞器特异性的自噬现象,包括线粒体^[20]、过氧化物酶体^[21]和分子伴侣介导的蛋白选择性的自噬^[22]。自噬介导的线粒体选择性降解 - 线粒体自噬 (mitophagy) 在细胞代谢过程中发挥重要作用。

2.2 线粒体在神经元自噬中的作用机制

Clark^[23]发现, PINK1 和 Parkin 在 PD 发病机制的同一条通路上发挥作用,并且它们的丢失会导致线粒体功能缺陷。PINK1 是位于线粒体上的丝氨酸苏氨酸激酶, Parkin 是胞质内的 E3 泛素连接酶,在哺乳动物细胞, PINK1 位于线粒体外膜,并且作为感受器感受线粒体膜极化状态^[24],作为线粒体跨膜蛋白, PINK1 的激酶结构域位于胞浆内^[25]。Parkin 被募集至膜电位较低的功能紊乱的线粒体,与 TOM20 共定位在线粒体,同时 PINK1 选择性聚集至这些功能紊乱的线粒体并与 Parkin 相互作用^[26,27]。一旦与 PINK1 作用,激活的 Parkin 使位于线粒体外膜上的某些蛋白多聚泛素化而引起 p62/SQSTM1 募集至线粒体使其极化、进而使线粒体聚集在细胞核周围促使线粒体自噬^[28]。

线粒体是一个处于不断的动态变化中的细胞器^[29],线粒体的形态由融合和分裂平衡控制的,这种平衡由动力蛋白超家族的 GTP 酶控制的,如动力蛋白相关蛋白 Drp1,线粒体融合蛋白 Mfn1、Mfn2 和视神经萎缩蛋白 1 (OPA1), Mfn1、Mfn2 和 OPA1 位于线粒体,是线粒体融合所必须的,而胞质蛋白 Drp 参与线粒体分裂,线粒体分裂所需整合外膜蛋白 Fis1 参与 Drp 由胞质向线粒体转移过程。Knott^[30]发现, Mfn2 突变会导致遗传性运动感觉神经病 - 腓骨肌萎缩症的发生,而 OPA1 的突变导致视神经萎缩的发生,且该类型是人类基因突变所致视神经萎缩的主要原因,因此,线粒体融合对于神经元的存活有很大影响。同时,线粒体分裂也会影响神经元,在 Drp1 敲除的小鼠,胚胎时期就表现出脑的异常发育和突触异常形成^[31],且线粒体分裂与线粒体自噬也是有关的,通过 Fis1 RNA 干扰抑制分裂阻止了线粒体自噬的发生^[32],在 Parkin 和 PINK1 突变时, Drp1 介导的分裂导致人类 PD 的发生^[33]。目前 Parkin 和 PINK1 在线粒体动态变化过程中的作用以及在哺乳动物神经系统线粒体的动态变化和线粒体自噬的关系尚不完全清楚,仍需进一步的研究。

不仅仅在 PD,在中枢神经系统其他一些疾病中,线粒体自噬也发挥着不同的作用。亨廷顿病 (HD) 的发生可能与线粒体功能紊乱有关, PGC-1 α 的转录水平失调对线粒体生物合成有较大影响,这也可能是 HD 的发病原因之一^[34]。在 AD 患者可发现自噬小体和功能受损的线粒体, β 淀粉样蛋白碎片沉积在线粒体可能是 AD 患者线粒体功能紊乱的原因^[35]。在浦肯野细胞变性 (Purkinje cell degeneration, pcd) 的模型,线粒体自噬现象增加,并且导致神经元的大量丢失^[36],位于线粒体的 Nna1 功能缺失,而它是糖酵解和线粒体氧化磷酸化所必须的^[37],因此, pcd 时线粒体自噬现象的增加可能影响了浦肯野细胞电活动时的代谢需求,并由于线粒体数目的减少导致浦肯野细胞的死亡。

3 神经元的程序性坏死

3.1 神经元程序性坏死的发生

传统上认为,坏死是细胞在病理损伤作用下发生的一种死亡方式,是不需要能量和细胞内信号转导的一个无序的,非程序性的过程,因而受到了忽视,近年来发现,坏死并不是完全不可控的细胞死亡方式。越来越多的证据表明,在某些情况下坏死是可控的:(1) 细胞膜受体与配体结合后可诱导坏死发生,(2) 坏死可被基因、药物调控^[38]。2005年,Degterev等^[3]发现了一种小分子物质 Nec-1, 它能阻断死亡受体引发的 caspase 非依赖的细胞死亡,但不影响凋亡的发生,这种细胞死亡方式被称为程序性坏死。

3.2 线粒体在神经元程序性坏死中的作用

目前认为程序性坏死发生的主要途径为:死亡受体-受体交互作用蛋白-线粒体-氧自由基通路。当死亡受体配体如 TNF- α 与相应的受体结合活化后形成聚合物,直接与受体交互作用蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) 及其他相关蛋白结合形成复合物 I, 其中 RIP1 通过死亡决定簇直接与死亡受体结合,而 Fas 和 TRAIL 通过 FADD 与死亡受体结合^[39]参与形成复合物 I。随后,经过细胞内吞, TNF- α 受体从复合物中解离,而胞浆中的 RIP3 (receptor-interacting protein 3) 通过 RIP 同型结构域 (RIP homotypic interaction motif, RHIM) 与 RIP1 结合加入进来形成复合物 II, 复合物中的 FADD 对 caspase-8 有募集作用,而 caspase-8 的募集及活化导致 RIP1、RIP3 的降解,从而关闭程序性坏死的通路,确保凋亡通路的优势。因此,当 caspase-8 功能障碍时, RIP1 和 RIP3 相互作用介导程序性死亡的发生^[40]。RIP3 活化后可激活糖原磷酸化酶 (PYGL)、谷氨酸脱氢酶 1 (GLUD1)、谷氨酰胺合成酶 (GLUL), PYGL 活化后促进糖原分解为葡萄糖-1-磷酸, GLUD1 和 GLUL 活化后使 α -酮戊二酸的含量增加,这些产物的过度增加使呼吸链过度激活导致 ROS 的大量产生^[41],而氧自由基可损害细胞膜及细胞器膜而导致细胞死亡。

有学者研究发现, AIF 也参与了脑神经元的程序性坏死过程。AIF 是一类存在于线粒体内外膜之间保守的黄素蛋白,它是由核基因指导合成,并被转运至线粒体。AIF 是有着双重作用的蛋白,首先它参与了线粒体呼吸链复合物 I 的形成并具有氧化还原酶活性,同时具有诱导细胞死亡的作用。AIF 导致细胞死亡与细胞内的 Ca^{2+} 升高和 DNA 损伤有关。在缺血再灌注模型导致的细胞内的 Ca^{2+} 升高引起线粒体细胞膜的去极化,继而导致膜电位的损失, ROS 的产生和 AIF 的释放^[42]。诱变剂亚硝基胍 (MNNG) 诱导的 DNA 烷基化导致酸性神经酰胺酶和聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 (Poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1) 过度激活、AIF 的释放^[43]。AIF 由线粒体释放至胞浆需要经过蛋白裂解, 钙蛋白酶和组织蛋白酶参与了这一过程,钙蛋白酶以 Ca^{2+} 依赖的方式调节 AIF 裂解, 组织蛋白酶的作用是 Ca^{2+} 非依赖性的^[44]。一旦从线粒体释放, AIF 裂解为 57kDa 的可溶性蛋白,称为截短型 AIF (tAIF),胞质中的 tAIF 易位到细胞核中,与亲环素 A (cyclophilin A) 共同作用促进染色质溶解,最终导致细胞死亡^[45]。在 SM 诱导的巨噬细胞程序性坏死模型中, RIP1 敲除后的巨噬细胞并不会死亡^[46],对视网膜脱落诱导的光感受器细胞的程序性坏死研究表明 AIF 的核易位是

RIP1 的下游事件^[47]。

3.3 神经元程序性坏死抑制剂

大量研究证实,程序性坏死、AIF、RIP1 都参与介导了神经元兴奋性毒性,兴奋性毒性又与脑退行性疾病有关,因此找到一种合适的药物抑制程序性坏死对减少脑神经元的死亡有重要意义。DEGTEREV^[3]等发现,在小鼠大脑中动脉栓塞造成的脑神经元缺血缺氧损伤下,在使用 Nec-1 后,可以减少脑梗塞的面积、改善神经元受损状况。Nec-1 可通过抑制 RIP1 激酶活性发挥作用^[48],也可通过调节氧化还原机制发挥作用且 Nec-1 抑制谷氨酸的兴奋性毒性是通过增加谷胱甘肽水平和降低 ROS 水平介导的^[49]。有研究发现,在心肌缺血再灌注损伤时 Nec-1 可通过延迟线粒体通透性转换孔 (MPTP) 的开放保护心肌细胞^[50]。Nec-1 也可以阻止兴奋性刺激引起的线粒体膜电位的降低^[51]。脑神经元的死亡对机体有重要影响,因此,对 Nec-1 的研究可以为脑神经元的保护提供新思路。

4 问题与展望

程序性死亡是发育和进化过程中是一个重要的现象,在神经元病变引起的神经系统疾病中也出现了程序性死亡。不同于坏死,程序性死亡作为可控的细胞死亡形式,对它们的调控可减少死亡细胞的数量,尽可能恢复细胞功能。目前程序性死亡的通路并不清楚,尤其是程序性坏死,学者们提出了多种可能的通路,其中线粒体在细胞死亡中作用日益受到关注。线粒体在能量代谢和自由基代谢中都占据着十分重要的地位,细胞尤其是神经元在发育及维持正常生命活动中需大量能量,因此,线粒体功能受损对细胞有严重影响,甚至导致细胞死亡,对线粒体在程序性死亡中作用的研究对神经元病变导致的神经系统疾病的诊断和治疗有重要意义。然而,目前对程序性死亡的研究中还存在一些疑问:凋亡、自噬和程序性坏死能不能同时发生,在程序性死亡过程中,其中一条通路是否可以被其他通路替换,程序性坏死和坏死间是否存在联系^[52],这些问题还需学术界进一步的研究。而未来的研究不仅要注重病理状况下的程序性死亡机制,同时要更进一步的研究生理情况下程序性死亡在动物发育及组织稳态中的作用。

参考文献 (References)

- [1] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(1): 107-120
- [2] Mizushima N. The pleiotropic role of autophagy: from protein metabolism to bactericide [J]. Cell Death Differ, 2005, 12 (2): 1535-1541
- [3] Degterev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. Nat Chem Biol, 2005, 1(2): 112-119
- [4] Denton D, Aung-Htut MT, Kumar S. Developmentally programmed cell death in Drosophila [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(12): 3499-3506
- [5] Lee G, Sehgal R, Zixing W, et al. Essential role of grim-led programmed cell death for the establishment of corazonin-producing peptidergic nervous system during embryogenesis and metamorphosis in Drosophila melanogaster [J]. Biol Open, 2013, 2(3): 283-294

- [6] Klein JA, Ackerman SL. Ackerman, Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(6): 785-793
- [7] Clarke DD, S.L. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th ed [M]. Circulation and energy metabolism of the brain. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott-Raven, 1999, 637-669
- [8] Maier CM, Chan PH. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders [J]. *Neuroscientist*, 2002, 8 (4): 323-334
- [9] Kerr, JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257
- [10] Horn A Jr, Fernandes C, Parrilha GL, et al. Highly efficient synthetic iron-dependent nucleases activate both intrinsic and extrinsic apoptotic death pathways in leukemia cancer cells [J]. *J Inorg Biochem*, 2013, 128: 38-47
- [11] Perier C, Tieu K, Gué gan C, et al. Complex I deficiency primes Bax-dependent neuronal apoptosis through mitochondrial oxidative damage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(52): 19126-19131
- [12] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models[J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909
- [13] Liu C, Yin L, Chen J. The apoptotic effect of shikonin on human papillary thyroid carcinoma cells through mitochondrial pathway[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 1791-1798
- [14] Li J, Qu Y, Chen D, et al. The neuroprotective role and mechanisms of TERT in neurons with oxygen-glucose deprivation [J]. *Neuroscience*, 2013, 252: 346-358
- [15] Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 205-219
- [16] Sun KW, Ma YY, Guan TP, et al. Oridonin induces apoptosis in gastric cancer through Apaf-1, cytochrome c and caspase-3 signaling pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48): 7166-7174
- [17] Hui KK, Kanungo AK, Elia AJ, et al. Caspase-3 deficiency reveals a physiologic role for Smac/DIABLO in regulating programmed cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(11): 1780-1790
- [18] Rubinstein DC, Gestwicki JE, Murphy LO, et al. Potential therapeutic applications of autophagy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(4): 304-12
- [19] Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword[J]. *Science*, 2004, 306(5698): 990-995
- [20] Lu H, Li G, Liu L, et al. Regulation and function of mitophagy in development and cancer[J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1720-1736
- [21] Till A, Lakhani R, Burnett SF, et al. Pexophagy: the selective degradation of peroxisomes[J]. *Int J Cell Biol*, 2012
- [22] Xilouri M, Brekk OR, Landeck N, et al. Boosting chaperone-mediated autophagy in vivo mitigates alpha-synuclein-induced neurodegeneration[J]. *Brain*, 2013, 136(7): 2130-2146
- [23] Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al., *Drosophila pink1* is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin[J]. *Nature*, 2006, 441(7097): 1162-1166
- [24] Grenier K, McLelland GL, Fon EA. Parkin- and PINK1-Dependent Mitophagy in Neurons: Will the Real Pathway Please Stand Up [J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 100
- [25] Zhou C, Huang Y, Shao Y, et al. The kinase domain of mitochondrial PINK1 faces the cytoplasm [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105 (33): 12022-12027
- [26] Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(1): 378-383
- [27] Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin [J]. *PLoS Biol*, 2010, 8 (1): e1000298
- [28] Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 119-131
- [29] Dietrich MO, Liu ZW, Horvath TL. Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate agrp neuronal activity and diet-induced obesity[J]. *Cell*, 2013, 155(1): 188-199
- [30] Knott, AB, Bossy-Wetzel E. Impairing the mitochondrial fission and fusion balance: a new mechanism of neurodegeneration [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 283-292
- [31] Ishihara N, Nomura M, Jofuku A, et al. Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(8): 958-966
- [32] Twig G, Elorza A, Molina AJ, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy[J]. *EMBO J*, 2008, 27(2): 433-446
- [33] Yang Y, Ouyang Y, Yang L, et al. Pink1 regulates mitochondrial dynamics through interaction with the fission/fusion machinery [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(19): 7070-7075
- [34] Johri A, Chandra A, Beal MF. PGC-1alpha, mitochondrial dysfunction, and Huntington's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 37-46
- [35] Casley CS, Land JM, Sharpe MA, et al. Beta-amyloid fragment 25-35 causes mitochondrial dysfunction in primary cortical neurons [J]. *Neurobiol Dis*, 2002, 10(3): 258-267
- [36] Chakrabarti L, Eng J, Ivanov N, et al. Autophagy activation and enhanced mitophagy characterize the Purkinje cells of pcd mice prior to neuronal death[J]. *Mol Brain*, 2009, 2: 24
- [37] Chakrabarti L, Zahra R, Jackson SM, et al. Mitochondrial dysfunction in NnaD mutant flies and Purkinje cell degeneration mice reveals a role for Nna proteins in neuronal bioenergetics [J]. *Neuron*, 2010, 66 (6): 835-847
- [38] Golstein P, Kroemer C. Cell death by necrosis: towards a molecular definition[J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(1): 37-43
- [39] Festjens, N, Vanden BT, Vandenabeele P. Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1757(9-10): 1371-1387
- [40] Kikuchi M, Kuroki S, Kayama M, et al. Protease activity of procaspase-8 is essential for cell survival by inhibiting both apoptotic and nonapoptotic cell death dependent on receptor-interacting protein kinase 1 (RIP1) and RIP3 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (49): 41165-41173
- [41] Zhang DW, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis[J]. *Science*, 2009, 325(5938): 332-336

- effect of TGF- β -1 through enhancing the down-regulation of BAMBI caused by LPS: a new pro-fibrotic mechanism of angiotensin II[J]. PLoS One, 2013, 8(3): 276-289
- [39] Liu C, Chen X, Yang L, et al. Transcriptional Repression of the Transforming Growth Factor β (TGF- β) Pseudoreceptor BMP and Activin Membrane-bound Inhibitor (BAMBI) by Nuclear Factor κ B (NF- κ B) p50 Enhances TGF- β Signaling in Hepatic Stellate Cells [J]. J Biol Chem, 2014, 289(3): 7082-7091
- [40] Li J, Wang FP, She WM, et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2014, 21(4): 129-140
- [41] Wang FP, Li L, Li J, et al. High mobility group box-1 promotes the proliferation and migration of hepatic stellate cells via TLR4-dependent signal pathways of PI3K/Akt and JNK [J]. PLoS One, 2013, 8(1): 364-373
- [42] Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(6): 195-206
- [43] Zhang F, Kong D, Lu Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a therapeutic target for hepatic fibrosis: from bench to bedside[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(5): 259-276
- [44] Sharvit E, Abramovitch S, Reif S, et al. Amplified inhibition of stellate cell activation pathways by PPAR- γ , RAR and RXR agonists [J]. PLoS One, 2013, 8(4): 476-501
- [46] Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, et al. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis[J]. Gut, 2012, 61(1): 1600-1609
- [47] Bian EB, Huang C, Wang H, et al. DNA methylation: new therapeutic implications for hepatic fibrosis [J]. Cell Signal, 2013, 25(4): 355-358
- [49] Zeybel M, Hardy T, Wong YK, et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 1369-1377

(上接第 2348 页)

- [42] Van Wijk SJ, Hageman GJ. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 mediated caspase-independent cell death after ischemia/reperfusion [J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(1): 81-90
- [43] Cabon L, Galán-Malo P, Bouharrou A, et al. BID regulates AIF-mediated caspase-independent necroptosis by promoting BAX activation [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(2): 245-256
- [44] Yuste VJ, Moubarak RS, Delettre C, et al. Cysteine protease inhibition prevents mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF) release [J]. Cell Death Differ, 2005, 12(11): 1445-1448
- [45] Zhu C, Wang X, Deinum J, et al. Cyclophilin A participates in the nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in neurons after cerebral hypoxia-ischemia[J]. J Exp Med, 2007, 204(8): 1741-1748
- [46] McComb S, Cheung HH, Korneluk RG, et al. cIAP1 and cIAP2 limit macrophage necroptosis by inhibiting Rip1 and Rip3 activation [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(11): 1791-801
- [47] Trichonas G, Murakami Y, Thanos A, et al. Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(50): 21695-21700
- [48] Degterev A, Hitomi J, Germscheid M, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(5): 313-321
- [49] Xu X, Chua CC, Kong J, et al. Necrostatin-1 protects against glutamate-induced glutathione depletion and caspase-independent cell death in HT-22 cells[J]. J Neurochem, 2007, 103(5): 2004-2014
- [50] Lim SY, Davidson SM, Mocanu MM, et al. The cardioprotective effect of necrostatin requires the cyclophilin-D component of the mitochondrial permeability transition pore[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2007, 21(6): 467-469
- [51] Hsu TS, Yang PM, Tsai JS, et al. Attenuation of cadmium-induced necrotic cell death by necrostatin-1: potential necrostatin-1 acting sites[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 235(2): 153-162
- [52] Boujrad H, Gubkina O, Robert N, et al. AIF-mediated programmed necrosis: a highly regulated way to die [J]. Cell Cycle, 2007, 6(21): 2612-2619