

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.043

线粒体融合与分裂在中枢神经系统疾病中的研究进展*

徐颖琼 周科成 赵亚铮 叶心怡 寇俊萍[△]

(中国药科大学中药复方研究室 江苏省中药评价与转化重点实验室 江苏 南京 211198)

摘要:线粒体是一种高度动态的细胞器,通过不断的融合和分裂维持其动态平衡,参与生理病理功能调节。线粒体融合与分裂主要由融合分裂相关蛋白调控,如 Drp1、Fis1、Mfn1、Mfn2、OPA1 等,多种诱导因子通过调节线粒体融合分裂相关蛋白表达及活化进而调节线粒体形态和生理功能。现有研究表明线粒体融合分裂的异常可能是许多中枢神经系统疾病的发病机制之一。本文从线粒体融合分裂的分子调控机制及其在缺血性脑中风、帕金森综合征和阿尔兹海默症等中枢神经系统疾病中的研究进展方面进行综述,为相关疾病的防治提供一定参考和线索。

关键词:线粒体融合;线粒体分裂;中枢神经系统疾病

中图分类号:Q244;Q593.2;R741.02 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)07-1392-05

Mitochondrial Fusion and Fission in Central Nervous System Diseases*

XU Ying-qiong, ZHOU Ke-cheng, ZHAO Ya-zheng, YE Xin-yi, KOU Jun-ping[△]

(Jiangsu Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Evaluation and Translational Research, Department of Complex Prescription of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 211198, China)

ABSTRACT: Mitochondria is a highly dynamic organelle with coordinately fusion and fission, which is involved in the regulation of physiological and pathological functions. The balance of mitochondrial dynamics is regulated by certain related proteins, such as dynamin-related protein 1 (Drp1), fission 1 (Fis1), mitofusin1 (Mfn1), mitofusin2 (Mfn2), optic atrophy 1 (OPA1), et al. A variety of inducible factors regulate the mitochondrial morphology and physiological functions by modulating the expression and activation of mitochondrial fusion and fission-associated proteins. Increasing evidences show that abnormal mitochondrial dynamics is involved in many central nervous system diseases, such as stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and so on, which indicate that unbalance of mitochondrial fission and fusion is one of mechanisms of central nervous system diseases. This paper reviews the current advances of abnormal mitochondrial dynamics relevant to neuronal dysfunction in central nervous system diseases, so as to provide some clues or references for the prevention and treatment of the related diseases.

Key words: Mitochondrial fusion; Mitochondrial fission; Central nervous system diseases

Chinese Library Classification(CLC): Q244; Q593.2; R741.02 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1392-05

前言

线粒体是真核生物的重要细胞器,主要通过氧化磷酸化为细胞各种生理活动提供能量,参与调控细胞凋亡、新陈代谢、氧化还原信号通路以及维持细胞内离子平衡等重要生命活动^[1,2]。研究发现,在细胞内,线粒体是一种处于高度运动状态的管网状结构,通过持续而频繁的融合与分裂维持这种动态平衡,使细胞适应不同的生理和能量需求。越来越多研究表明线粒体功能障碍与诸多中枢神经系统疾病的发生与发展密切相关,本文拟对线粒体融合和分裂机制及其在中枢神经系统疾病发生发展中的作用进行综述,基于线粒体的动态平衡阐释中枢神经系统疾病的损伤机制,并为治疗中枢神经系统疾病提供研究依据。

1 线粒体融合分裂的机制及其调控

1.1 线粒体融合分子机制及其调控

线粒体是双层膜结构,其融合包含两个过程:线粒体外膜的融合及线粒体内膜的融合。线粒体外膜的融合依赖线粒体融合蛋白 Mitofusins (Mfn1 和 Mfn2),线粒体内膜的融合则由视神经萎缩蛋白 1 (Optic atrophy 1, OPA1) 所介导。Mfn1 和 Mfn2 均为定位于线粒体外膜的膜蛋白,抑制或敲除 Mfn1 和 Mfn2 会降低线粒体融合,产生大量线粒体碎片并减少线粒体组分蛋白的运输,最终导致神经细胞功能病变和死亡^[3,4]。相反,过表达 Mfn1 和 Mfn2 会抑制线粒体过度分裂,抑制细胞色素 C 的释放,降低 Bax 的活性,最终抑制细胞凋亡^[5]。Mitofusins 的调节方式主要有转录和转录后翻译修饰。研究表明,PGC-1 α 、地塞米松及 MicroRNA 140 通过调节 Mfn1 基因转录水平调节线粒体的融合^[6-8]。关于转录后翻译修饰调控, March5 (也称为 MITOL) 或 Parkin 可将 Mfn1 泛素化^[9], HDAC6 也可介导 Mfn1 的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81274004)

作者简介:徐颖琼(1992-),硕士,主要研究方向:中药药效物质基础及作用机理研究,电话:15151826755, E-mail: xuyq1210@163.com

[△] 通讯作者:寇俊萍,博士生导师,教授,主要研究方向:中药药效物质基础及作用机理研究,电话:025-86185158, E-mail: junpingkou@163.com

(收稿日期:2017-05-28 接受日期:2017-06-23)

脱乙酰化降解^[9]。此外, Mfn1 还可通过与 MIB(含锌醇脱氢酶蛋白的醌氧化还原酶亚家族成员)结合而影响自身活性,进而调控线粒体融合。Mfn2 的转录受 PGC-1 α 和 PGC-1 β 调控,但两者均需要 ERR α (雌雄激素相关受体)的参与。此外,有研究指出神经元正常生理情况下,MEF2 与 Mfn2 启动子结合,维持 Mfn2 正常基因水平^[10]。但胞浆中增高的 Ca²⁺可以促进 MEF2 降解,进而使 Mfn2 水平下调,引起线粒体片段化^[10]。应激状态下, c-Jun 氨基末端激酶(JNK)可以使 Mfn2 S27 位点磷酸化,磷酸化的 Mfn2 通过汇聚泛素连接酶 E3 被泛素化,进而被蛋白酶体降解^[11]。Pink1 也可以使 Mfn2 磷酸化,磷酸化的 Mfn2 与 Parkin 结合进而转位至线粒体外膜,同时 Pink1/Parkin 通过泛素化作用降解 Mfn2^[12]。此外,去泛素酶 USP30 也可调控 Mfn1/2^[13]。OPA1 以可溶状态存在于线粒体膜间隙或定位在线粒体内膜。研究表明低聚化的 OPA1 可以抑制细胞色素 C 的释放,而 OPA1 缺乏会破坏线粒体内膜的完整性及嵴结构,引起线粒体膜电位缺失,细胞色素 C 释放和线粒体分裂,从而诱发细胞凋亡^[14]。

1.2 线粒体分裂的分子机制及其调控

在哺乳动物细胞中,参与线粒体分裂过程的蛋白主要为受体样蛋白 Fis1 和动力相关蛋白 Drp1。Fis1 是一种分布在线粒体网络的小分子蛋白,过表达会引起线粒体片段化,而该蛋白敲低则会促进线粒体融合形成网状结构。但也有研究表明敲低 Fis1 后, Drp1 仍会募集至线粒体外膜引起分裂^[15],说明可能有其他蛋白参与调控哺乳动物线粒体分裂。

Drp1 是调节线粒体分裂的关键蛋白,是一个大的 GTP 酶分子,主要以多聚体的形式存在于细胞浆中。Drp1 激活后,能够被募集到线粒体外膜,介导线粒体的分裂。Drp1 的活化主要受多种调控因子介导的翻译后修饰调节,包括磷酸化、泛素化、SUMO 化、S-亚硝基化、O-GlcNAcylation 等。

磷酸化是 Drp1 的主要调节方式,其磷酸化位点主要有 Ser40、Ser44、Ser616 和 Ser637 等。GSK3 β 可以通过磷酸化 Drp1 Ser40 和 Ser44 位点增强 Drp1 活性,促进线粒体分裂,与此类似,多种调控因子如 ERK1/2、PKC δ 、Cdk1/cyclin B、Pink1、Akt 及 UCP2 均可通过促进 Drp1 Ser616 位点磷酸化,从而促进线粒体分裂^[16-18];然而在不同环境和调控因子的刺激下, Ser637 位点磷酸化对 Drp1 活性的调节较复杂,表现为两面性。一方面,细胞受到饥饿刺激时,PKA 促进 p-Drp1(Ser637)表达,抑制 Drp1 活性进而减少线粒体分裂,并促进线粒体自噬而保护线粒体^[19]。通过磷酸化 Ser637 位点抑制 Drp1 活性的蛋白还有 Calcineurin(PP2B)、GSK3 β 和 PKI。另一方面, CaMKI α 及 ROCK1 等能够促进 Drp1 Ser637 位点磷酸化加强 Drp1 的活性,促进线粒体分裂^[20]。

研究表明,由蛋白连接酶 E3(Parkin)和 March5 介导的泛素化也可以调控 Drp1 的活性,Drp1 蛋白可以通过线粒体外膜上的这些泛素连接酶与泛素结合而被降解^[21]。March5 敲除会降低泛素连接酶的活性,并抑制蛋白酶体 MiD49(Drp1 受体)的降解从而促进线粒体分裂^[22]。Parkin 基因突变或敲除可以抑制 Drp1 泛素化及降解,进而促进线粒体分裂^[23]。

SUMO 化是新发现的一种 Drp1 调节方式,它的作用类似泛素化,但不引起目标蛋白的降解。Drp1 可以与 SUMO 结合酶

B 区域的多个位点相互结合, SUMO1 与 Drp1 共定位于线粒体分裂区域进而促进其分裂。过表达 SUMO1 会通过 Bax/Bak 依赖途径使 Drp1 稳定在线粒体外膜,并抑制其降解,从而促进线粒体过度分裂^[24]。并且过表达 SUMO 蛋白酶(SEN5)可以抑制 Drp1 的 SUMO 化,促进线粒体形成网状结构^[21]。

S-亚硝基化是基于氧化还原信号通路的一种蛋白修饰方式,主要调控因子为 NO。NO 可以 S-亚硝基化 Drp1 cys644 位点,增加 Drp1 活性,导致线粒体过度分裂,引起神经元突触缺失和细胞死亡^[25]。同时, NO 也可以促进 Ser616 位点磷酸化,促进 Drp1 向线粒体转位,从而促进分裂^[26]。通过突变半胱氨酸或用 Drp1K38A 破坏亚硝基化则抑制线粒体分裂^[27]。

近期研究表明, Drp1 还存在另一种修饰方式,即 O-GlcNAcylation。其主要修饰位点是 Drp1 的 Insert B 区的 Thr-585 和 Thr-586,这种反应可以通过抑制 N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的活性,增强 Drp1 活性,使其转移至线粒体,促进线粒体分裂。当细胞由低糖培养基转移至高糖培养基时便会诱发此反应,引起 Drp1 的表达增加。此外,该反应与抑制 Drp1 Ser637 磷酸化是同时发生的,具体机制尚不明确^[21,28]。

综上所述,线粒体融合分裂的调控是一个复杂的过程,相关调控因子主要通过调节转录水平和翻译后修饰(包括磷酸化、泛素化、亚硝基化、S-亚硝基化、SUMO 化、O-GlcNAcylation 和脱乙酰化等)促进或抑制 Mfn1/2 和 Drp1 等相关融合、分裂蛋白的活性,进而调节线粒体形态和功能(如图 1)。

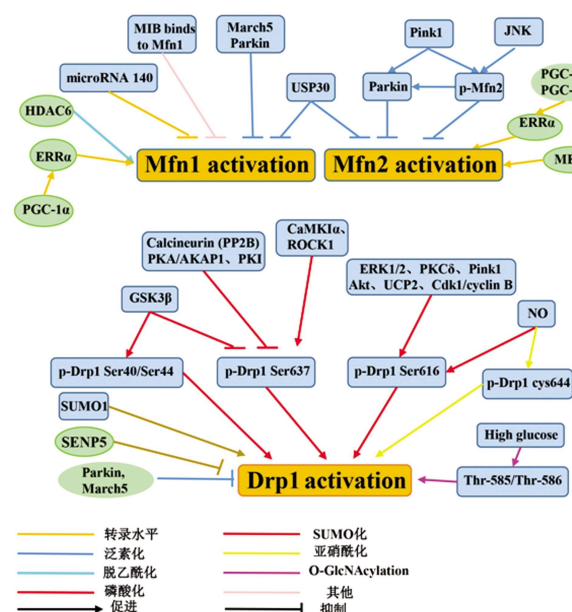


图 1 线粒体融合分裂主要调控途径示意图

Fig.1 The main regulatory of mitochondrial fusion and mitochondrial fission

2 线粒体融合分裂与中枢神经系统疾病

在多种中枢神经系统疾病中,均存在线粒体动态平衡的失调,提示二者存在密切关系。近年来,线粒体融合分裂与中枢神经系统疾病的关系已成为研究热点。

2.1 线粒体融合分裂与缺血性脑中风

线粒体融合分裂异常在缺血性卒中的病理过程中具有重

要作用。脑中风过程中,线粒体分裂融合异常引起的线粒体功能失调参与脑中风众多发病机制,如兴奋性毒性、氧化应激、钙超载、细胞凋亡等^[29-32]。兴奋性毒性是脑中风中的早期事件,会引起 Mfn2 下调,进而促进 Bax 向线粒体转移,最终引起钙稳态失衡^[32]。过表达 Mfn2 可以抑制谷胱甘肽诱导兴奋性毒性引起的线粒体分裂和神经元死亡^[33]。研究表明,急性脑缺血再灌注损伤中,通过 siRNA 或 Mdivi-1 抑制 Drp1 的表达或活性,可抑制线粒体分裂,抑制 Bax 活性和细胞色素 C 的释放,从而减少脑神经细胞损伤^[34]。p38 抑制剂 SB203580 可下调 MCAO 大鼠脑组织中 Drp1 的表达,抑制线粒体分裂与自噬,促进神经细胞存活,从而改善脑损伤^[35]。然而也有研究表明,永久性局灶性或全身缺血后,通过药理学抑制或敲低 Drp1 会导致受损线粒体的积累,抑制自噬,加重脑梗死体积和神经功能缺损^[36,37]。说明由 Drp1 介导的线粒体碎裂和对其抑制后的神经保护作用可能取决于中风的类型,严重程度和持续时间。

全脑缺血小鼠模型中,海马组织中线粒体丝氨酸激酶 Pink1 和 p-Drp1(Ser616)表达显著增加,Pink1 siRNA 可以增加 p-Drp1(Ser616)表达,促进细胞凋亡,提示 Pink1 可能通过调控 p-Drp1(Ser616)表达发挥神经保护作用^[38]。也有文献表明 Pink1 可以抑制 Drp1 向线粒体的转位进而改善氧糖剥夺 (OGD)诱导的神经元损伤^[39],而基因沉默 a-Synuclein (a-Syn) 可抑制 Drp1 磷酸化,减少脑梗死面积,改善局灶性缺血损伤^[40]。另外有研究表明,钙调磷酸酶 (CaN)-Drp1 复合物也是脑中风治疗中的潜在靶点^[41]。运动预处理可促进 OPA1 表达并促进线粒体融合,减少脑缺血后的脑水肿,发挥神经保护作用^[42];而适当的低温预处理可通过抑制 Drp1 的活化抑制线粒体分裂和神经细胞凋亡,进而发挥脑缺血再灌注神经保护作用^[43]。异丙酚可以通过抑制 Drp1 表达及 p-Drp1 (Ser637) 与 Fis1 共定位进而抑制 OGD/R 引起的海马神经元凋亡^[43]。

2.2 线粒体分裂融合与阿尔兹海默症

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是常见的老龄化神经变性疾病,线粒体功能障碍和氧化应激是 AD 病理过程的早期效应。在 AD 发展过程中,Drp1 和 Fis1 表达增加,Mfn1、Mfn2 和 OPA1 表达降低,线粒体分裂增加^[44]。研究表明,线粒体分裂参与介导 β -淀粉样肽 (A β) 诱导的神经毒性,A β 诱导 Akt 磷酸化,p-Akt 则直接介导 Drp1 活化,进而引起线粒体功能障碍,Akt 抑制剂 CB-124005 可以抑制 Drp1 向线粒体转位,改善线粒体功能障碍^[45]。另外,A β 介导的氧化应激可以通过激活 Cdk5 介导的 Prx2 磷酸化,进而引起 Mfn2 表达减少,促进线粒体分裂^[46]。在 AD 小鼠模型中,GSK3 β 可以促进 Drp1 Ser40 和 Ser44 位点磷酸化,引起线粒体片段化。阻断 GSK3 β 可以抑制 Drp1 活性,恢复线粒体形态,降低 caspase-3 活力,从而改善小鼠记忆力^[45]。并且,A β 和磷酸化的 tau 可以与 Drp1 相互作用引起神经元线粒体分裂增加和轴突线粒体运输障碍^[46]。尽管 A β 与 Drp1 相互作用的具体机制尚不明确,但是 A β 会增加神经元中 nNOS 活性,诱导产生的 NO 会促进 Drp1 的亚硝酰化从而促进线粒体分裂,且 AD 患者脑中亚硝酰化的 Drp1 水平明显高于正常人^[47],提示这可能是其机制之一。

2.3 线粒体融合分裂与帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 也是常见的与年龄相关的神经系统疾病,线粒体复合物损伤造成的线粒体功能障碍是 PD 发病过程中的重要诱发因素之一。PD 中,多种诱发因子如 Parkin、Pink1、DJ-1 和 α 突触核蛋白 (α -Syn) 均可引起线粒体功能障碍,促进神经变性^[47]。 α -Syn 是路易小体的主要成分,主要存在于神经元细胞核和突触上,是 PD 相关蛋白。据报道, α -Syn 与线粒体上的特异性酸性磷脂和心磷脂有高度亲和力,从而有部分共定位在线粒体上,线粒体上增加的 α -Syn 会促进 Drp1 转位到线粒体,引起线粒体分裂增加并导致神经元死亡^[48]。

线粒体去极化后,Drp1 和 Parkin 共同转位至线粒体 Pink1 周围,抑制 Drp1 介导的线粒体分裂^[39,49]。因此,抑制或敲除 Parkin 和 Pink1 可以促进线粒体分裂,引发 PD。在 PD 动物模型中,抑制 Drp1 可以减弱神经毒性,恢复纹状体多巴胺的释放^[50]。DJ-1 缺乏或突变会引起下丘脑黑质纹状体多巴胺能神经元缺失,诱导 PD。有研究指出,DJ-1 会转移至线粒体并参与调节线粒体分裂和神经元缺失^[51],沉默 Drp1 或者过表达 DJ-1 可以抑制线粒体过度分裂,提示 DJ-1 突变可能通过破坏线粒体动态平衡和线粒体功能障碍,从而引起 PD^[52]。另外,褪黑素可以通过抑制 Drp1 介导的线粒体分裂,抑制 PD 模型中神经元凋亡^[53]。

2.4 其他

亨廷顿 (Huntington disease, HD) 疾病,是由于亨廷顿基因 (Huntingtin) 突变,导致其第一个外显子 CAG 重复序列的扩增引起的进行性神经变性疾病,病理表现为纹状体和皮层神经元缺失^[54]。HD 患者的纹状体和额叶皮质中 Fis1 和 Drp1 表达增加,而 Mfn1、Mfn2 和 OPA1 减少,产生大量线粒体碎片。突变的亨廷顿 (mtHtt) 会和 Drp1 相互作用,破坏线粒体生理功能,抑制线粒体在神经突触上的传递并使突触退化,通过抑制 Drp1 活化可以抑制线粒体过度分裂,改善线粒体功能及运输^[55,56]。研究表明,Cdk5 可以通过调控 Drp1 依赖的线粒体分裂介导多巴胺能神经毒性,这是 Cdk5 在改善 HD 中纹状体神经变性中的新作用^[57]。肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 疾病发展过程中,也存在线粒体动态平衡异常。TAR DNA 结合蛋白 43 (TDP-43) 过表达显著促进线粒体片段化,抑制线粒体运输,而敲低 TDP-43 可以显著抑制线粒体分裂,促进网状结构形成。Mfn2 过表达可以改善 TDP-43 引起的线粒体动态和功能异常^[58]。

3 小结与展望

线粒体融合分裂的动态平衡与维持线粒体形态及功能密切相关,在各种中枢神经系统疾病中几乎均存在线粒体动态的异常,提示线粒体动态失常可能是中枢神经系统疾病发生过程中的共同通路。尽管线粒体融合分裂的异常在神经系统疾病中的地位日益受到重视,也取得了一定的进展,人们主要针对脑中风,AD,PD 等疾病,运用不同干预手段,从体内外实验模型探讨线粒体动态参与调节中枢神经系统疾病方式。但线粒体动态学是一个多因素参与调控的生理过程,在目前研究中,主要以抑制剂或者基因沉默手段在细胞及动物水平上研究,研究手段有待更充分证实结果的可靠性,相应的临床研究也较少。应当充分利用现代先进技术如 CRISPER/CAS 9 等基因敲除手段体内外充分证明具体调控机制,且尽量多应用临床样本研究,以提高实验结果的科学性和可靠性。

不同的疾病间具体的潜在机制既存在关联又各不相同,即使同一种疾病的不同模型中,其分子机制也不尽相同,针对不同分裂融合蛋白,其上游的调控因子不同,且具体潜在机制仍有待更深入的探讨。这不仅是让我们更深入的认识中枢神经系统疾病的病理机制,更重要的是为中枢神经系统疾病的治疗提供新的靶标及治疗策略。目前已报道的通过调节线粒体分裂融合改善中枢神经系统疾病的药物也较少,相信随着科研工作者的不断努力,未来将有更多以线粒体动态为靶点的药物用于治疗中枢神经系统疾病。

参考文献(References)

- [1] Golpich M, Amini E, Mohamed Z, et al. Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2016, 23(11): 1-18
- [2] Calì T, Ottolini D, Brini M. Mitochondrial Ca(2+) and neurodegeneration[J]. *Cell Calcium*, 2012, 52(1): 73-85
- [3] Park J, Choi H, Min JS, et al. Loss of mitofusin 2 links beta-amyloid-mediated mitochondrial fragmentation and Cdk5-induced oxidative stress in neuron cells[J]. *J Neurochem*, 2014, 132(6): 687-702
- [4] Misko AL, Sasaki Y, Tuck E, et al. Mitofusin2 mutations disrupt axonal mitochondrial positioning and promote axon degeneration [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(12): 4145
- [5] Brooks C, Cho SG, Wang CY, et al. Fragmented mitochondria are sensitized to Bax insertion and activation during apoptosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(3): C447-455
- [6] Martin OJ, Lai L, Soundarapandian MM, et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 in the control of mitochondrial dynamics during postnatal cardiac growth [J]. *Circ Res*, 2014, 114(4): 626-636
- [7] Hernándezalvarez MI, Paz JC, Sebastián D, et al. Glucocorticoid modulation of mitochondrial function in hepatoma cells requires the mitochondrial fission protein Drp1 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(4): 366-378
- [8] Li J, Li Y, Jiao J, et al. Mitofusin 1 is negatively regulated by microRNA 140 in cardiomyocyte apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(10): 1788-1799
- [9] Lee JY, Kapur M, Li M, et al. MFN1 deacetylation activates adaptive mitochondrial fusion and protects metabolically challenged mitochondria[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 22): 4954-4963
- [10] Martorell-Riera A, Segarra-Mondejar M, Muñoz JP, et al. Mfn2 downregulation in excitotoxicity causes mitochondrial dysfunction and delayed neuronal death[J]. *EMBO J*, 2014, 33(20): 2388-2407
- [11] Leboucher GP, Tsai YC, Yang M, et al. Stress-Induced Phosphorylation and Proteasomal Degradation of Mitofusin 2 Facilitates Mitochondrial Fragmentation and Apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2012, 47(4): 547-557
- [12] Chen Y, Nd DG. PINK1-Phosphorylated Mitofusin 2 is a Parkin Receptor for Culling Damaged Mitochondria [J]. *Science*, 2013, 340(6131): 471-475
- [13] Yue W, Chen Z, Liu H, et al. A small natural molecule promotes mitochondrial fusion through inhibition of the deubiquitinase USP30[J]. *Cell Res*, 2014, 24(4): 482-496
- [14] Lee H, Smith SB, Yoon Y. The Short Variant of the Mitochondrial Dynamin OPA1 Maintains Mitochondrial Energetics and Cristae Structure[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(17): 7115-7130
- [15] Zorzano A, Claret M. Implications of mitochondrial dynamics on neurodegeneration and on hypothalamic dysfunction [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 101
- [16] Toda C, Kim JD, Impellizzeri D, et al. UCP2 Regulates Mitochondrial Fission and Ventromedial Nucleus Control of Glucose Responsiveness[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 872-883
- [17] Kiely AP, Moloney AM, O'Flanagan C, et al. Defects in PINK1 are part of Alzheimer's disease pathogenesis and associate with alterations in the mitochondrial fission protein Drp1 [J]. *Mov Disord*, 2012, 27: S493-S494
- [18] Kim DI, Lee KH, Gabr AA, et al. A β -Induced Drp1 phosphorylation through Akt activation promotes excessive mitochondrial fission leading to neuronal apoptosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(11): 2820-2834
- [19] Rambold AS, Kostecky B, Elia N, et al. Tubular network formation protects mitochondria from autophagosomal degradation during nutrient starvation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011, 108 (25): 10190-10195
- [20] Wang W, Wang Y, Long J, et al. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2): 186-200
- [21] Otera H, Ishihara N, Mihara K. New insights into the function and regulation of mitochondrial fission [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(5): 1256-1268
- [22] 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
- [23] Balog J, Mehta SL, Vemuganti R. Mitochondrial fission and fusion in secondary brain damage after CNS insults [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(12): 2022-2033
- [24] 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
- [25] Haun F, Nakamura T, Shiu AD, et al. S-nitrosylation of dynamin-related protein 1 mediates mutant huntingtin-induced mitochondrial fragmentation and neuronal injury in Huntington's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(11): 1173-1184
- [26] Zhang Z, Lei L, Jiang X, et al. The essential role of Drp1 and its regulation by S-nitrosylation of Parkin in dopaminergic neurodegeneration: implications for Parkinson's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(11): 609-622
- [27] Cho DH, Nakamura T, Fang J, et al. S-Nitrosylation of Drp1 Mediates β -Amyloid-Related Mitochondrial Fission and Neuronal Injury [J]. *Science*, 2009, 324(5923): 102-105
- [28] Gawłowski T, Suarez J, Scott B, et al. Modulation of dynamin-related protein 1 (DRP1) function by increased O-linked- β -N-acetylglucosamine modification (O-GlcNAc) in cardiac myocytes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(35): 30024-30034
- [29] Kumar R, Bukowski MJ, Wider JM, et al. Mitochondrial dynamics following global cerebral ischemia [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 76:

68-75

- [30] Mei C, Ding H, Chen F, et al. Mdivi-1 Protects Against Ischemic Brain Injury via Elevating Extracellular Adenosine in a cAMP/CREB-CD39-Dependent Manner[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (1): 240-253
- [31] Tang Y, Liu X, Jie Z, et al. Hypothermia-induced Ischemic Tolerance is associated with Drp1 Inhibition in Cerebral Ischemia-reperfusion Injury of Mice[J]. *Brain Res*, 2016, 1646: 73-83
- [32] Martorell-Riera A, Segarra-Mondejar M, Mu'oz JP, et al. Mfn2 downregulation in excitotoxicity causes mitochondrial dysfunction and delayed neuronal death[J]. *EMBO J*, 2014, 33(20): 2388-2407
- [33] Wang W, Zhang F, Li L, et al. MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons [J]. *J Biol Chem*, 2014, 290(1): 168-182
- [34] Zhao YX, Cui M, Chen SF, et al. Amelioration of ischemic mitochondrial injury and Bax-dependent outer membrane permeabilization by Mdivi-1 [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2014, 20(6): 528-538
- [35] Zhang XM, Zhang L, Wang G, et al. Suppression of mitochondrial fission in experimental cerebral ischemia: The potential neuroprotective target of p38 MAPK inhibition[J]. *Neurochem Int*, 2015, 90: 1-8
- [36] Zuo W, Zhang S, Xia CY, et al. Mitochondria autophagy is induced after hypoxic/ischemic stress in a Drp1 dependent manner: the role of inhibition of Drp1 in ischemic brain damage[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 86: 103-115
- [37] Zuo W, Yang PF, Chen J, et al. Drp-1, a potential therapeutic target for brain ischaemic stroke [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173 (10): 1665-1677
- [38] Chen SD, Lin TK, Yang DI, et al. Roles of PTEN-induced putative kinase 1 and dynamin-related protein 1 in transient global ischemia-induced hippocampal neuronal injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2): 397-403
- [39] Zhao Y, Chen F, Chen S, et al. The Parkinson's disease-associated gene PINK1 protects neurons from ischemic damage by decreasing mitochondrial translocation of the fission promoter Drp1 [J]. *J Neurochem*, 2013, 127(5): 711-722
- [40] Kim T, Mehta SL, Kaimal B, et al. Poststroke Induction of α -Synuclein Mediates Ischemic Brain Damage [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(26): 7055-7065
- [41] Slupe AM, Merrill RA, Flippo KH, et al. A Calcineurin Docking Motif (LXVP) in Dynamin-related Protein 1 Contributes to Mitochondrial Fragmentation and Ischemic Neuronal Injury [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(17): 12353-12365
- [42] Li Z, He Z, Zhang Q, et al. Exercise Pretreatment Promotes Mitochondrial Dynamic Protein OPA1 Expression after Cerebral Ischemia in Rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4453-4463
- [43] Wang H, Zheng S, Liu M, et al. The Effect of Propofol on Mitochondrial Fission during Oxygen-Glucose Deprivation and Reperfusion Injury in Rat Hippocampal Neurons [J]. *PloS one*, 2016, 11 (10): e0165052
- [44] Manczak M, Calkins MJ, Reddy PH. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20 (13): 2495-2509
- [45] Yan J, Liu XH, Han MZ, et al. Blockage of GSK3 β -mediated Drp1 phosphorylation provides neuroprotection in neuronal and mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36 (1): 211-227
- [46] 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): 2538-2347
- [47] Norris KL, Hao R, Chen LF, et al. Convergence of Parkin, PINK1, and α -Synuclein on Stress-induced Mitochondrial Morphological Remodeling[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(22): 13862-13874
- [48] Gui YX, Wang XY, Kang WY, et al. Extracellular signal-regulated kinase is involved in alpha-synuclein-induced mitochondrial dynamic disorders by regulating dynamin-like protein 1 [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(12): 2841-2854
- [49] Buhlman L, Damiano M, Bertolin G, et al. Functional interplay between Parkin and Drp1 in mitochondrial fission and clearance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(9): 2012-2026
- [50] Rappold PM. Drp1 inhibition attenuates neurotoxicity and dopamine release deficits in vivo[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5244
- [51] Irrcher I, Aleyasin H, Seifert EL, et al. Loss of the Parkinson's disease-linked gene DJ-1 perturbs mitochondrial dynamics[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(19): 3734-3746
- [52] Wang X, Petrie TG, Liu Y, et al. Parkinson's disease-associated DJ-1 mutations impair mitochondrial dynamics and cause mitochondrial dysfunction[J]. *J Neurochem*, 2012, 121(5): 830-839
- [53] Chuang JI, Pan IL, Hsieh CY, et al. Melatonin prevents the dynamin-related protein 1-dependent mitochondrial fission and oxidative insult in the cortical neurons after 1-methyl-4-phenylpyridinium treatment[J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(2): 230-240
- [54] Cherubini M, Ginés S. Mitochondrial fragmentation in neuronal degeneration: Toward an understanding of HD striatal susceptibility[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(4): 1063-1068
- [55] Shirendeb UP, Calkins MJ, Manczak M, et al. Mutant huntingtin's interaction with mitochondrial protein Drp1 impairs mitochondrial biogenesis and causes defective axonal transport and synaptic degeneration in Huntington's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(2): 406-420
- [56] Guo X, Disatnik MH, Monbureau M, et al. Inhibition of mitochondrial fragmentation diminishes Huntington's disease-associated neurodegeneration[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5371-5388
- [57] Cherubini M, Puigdel·lvol M, Alberch J, et al. Cdk5-mediated mitochondrial fission: A key player in dopaminergic toxicity in Huntington's disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(10): 2145-2160
- [58] Wang W, Li L, Lin WL, et al. The ALS disease-associated mutant TDP-43 impairs mitochondrial dynamics and function in motor neurons[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(23): 4706-4719