

· 综述与专论 ·

线粒体融合蛋白 2 的结构和功能及其在肝脏疾病中作用机制的研究进展



扫描二维码
查看原文

苑喜微^{1, 2}, 南月敏^{1, 2*}

【摘要】 肝脏是人体最大的代谢器官, 肝功能受损可引起各种急慢性肝脏疾病, 轻者影响生活质量, 重者危及生命, 因此寻找精准有效的分子诊断标志物及治疗靶点至关重要。线粒体融合蛋白 2 (Mfn2) 为线粒体外膜上的跨膜动力蛋白, 不仅能调控线粒体融合, 还在细胞能量代谢、细胞凋亡、细胞增殖、线粒体内质网连接、内质网应激及线粒体自噬等过程中发挥重要作用。研究发现, Mfn2 表达异常或功能缺失可致线粒体功能异常, 进而引发多种肝脏疾病。本文通过对 Mfn2 的结构、功能及其在肝脏疾病中的作用机制进行系统综述, 发现 Mfn2 可通过多种途径参与慢性肝病的发生、发展, 调控 Mfn2 过表达可改善肝功能, 进一步减缓或逆转疾病进展。本文旨在为 Mfn2 与肝脏疾病的基础研究及临床应用提供科学参考。

【关键词】 线粒体动力学; 线粒体融合蛋白 2; 结构; 功能; 肝脏疾病; 综述

【中图分类号】 R 575 R 329.25 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0146

【引用本文】 苑喜微, 南月敏. 线粒体融合蛋白 2 的结构和功能及其在肝脏疾病中作用机制的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (30): 3841-3846. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0146. [www.chinagp.net]

YUAN X W, NAN Y M. Research progress of structure, function and mechanism of action of mitofusin 2 in liver diseases [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (30): 3841-3846.

Research Progress of Structure, Function and Mechanism of Action of Mitofusin 2 in Liver Diseases YUAN Xiwei^{1, 2}, NAN Yuemin^{1, 2*}

1. Department of Traditional and Western Medical Hepatology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

2. Hebei Province Key Laboratory of Study on Mechanism of Hepatic Fibrosis in Chronic Liver Disease, Shijiazhuang 050051, China

*Corresponding author: NAN Yuemin, Professor/Chief physician; E-mail: nanyuemin@163.com

【Abstract】 The liver is the largest metabolic organ in the human body, and impaired liver function can lead to a variety of acute and chronic liver diseases, which can affect the quality of life in mild cases or be life-threatening in severe cases. Therefore, it is important to explore accurate and effective molecular diagnostic markers and therapeutic targets. Mitofusin 2 (Mfn2) is a transmembrane motor protein on the outer membrane of mitochondria, and plays an important role not only in mitochondrial fusion regulation, but also in cell energy metabolism, cell apoptosis, cell proliferation, mitochondrial endoplasmic reticulum (ER) connections, ER stress and mitochondrial autophagy, etc. It has been found that abnormal expression or function loss of Mfn2 can lead to abnormal mitochondrial function, which in turn leads to a variety of liver diseases. In this paper, a systematic review of the structure and function of Mfn2 and its mechanisms of action in liver diseases was conducted and found that Mfn2 can be involved in the development of chronic liver diseases through multiple pathways, and improve liver function through modulating Mfn2 overexpression to further slow down and reverse disease progression. This paper aims to provide a scientific reference for basic research of Mfn2 and liver diseases, as well as its clinical application.

【Key words】 Mitochondrial dynamics; Mitochondrial fusion 2; Structure; Function; Liver disease; Review

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81970504)

1.050051 河北省石家庄市, 河北医科大学第三医院中西医结合肝病科

2.050051 河北省石家庄市, 河北省慢性肝病肝纤维化机制研究重点实验室

*通信作者: 南月敏, 教授/主任医师; E-mail: nanyuemin@163.com

本文数字出版日期: 2023-04-27

肝脏是人体最大的代谢器官, 不仅参与蛋白质、脂类、糖类及维生素等物质的合成与分解, 还参与激素、药物等物质的转化与代谢。同时, 肝脏还具有分泌胆汁、吞噬、防御以及在胚胎时期造血等重要功能。各种致肝损伤因素损害肝脏细胞后易使其产生代谢、合成、解毒、分泌、生物转化及免疫功能障碍, 常可致脂肪性肝病、病毒性肝炎、肝纤维化, 严重者甚至发展为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、肝衰竭等危及生命的疾病^[1]。但目前尚缺乏精准有效的分子诊断标志物及治疗靶点, 因此寻找新的分子标识至关重要。

线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 为定位于线粒体外膜的跨膜动力蛋白, 是调控线粒体融合及维持线粒体结构的关键因子^[2]。Mfn2 除介导线粒体融合外, 还在细胞能量代谢、细胞凋亡、细胞增殖、线粒体内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 连接、ER 应激及线粒体自噬等过程中发挥重要作用。近年来研究表明, Mfn2 表达异常或功能缺失与各种肝脏疾病的发生、发展密切相关, 例如代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、病毒性肝炎、肝纤维化、HCC 及慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 等。因此, 认识 Mfn2 的结构、功能及其在肝脏疾病中的作用机制具有重要的科学及临床价值, 可为寻找延缓甚至逆转各种肝脏疾病的潜在治疗靶点及药物研发提供科学依据。

本文文献检索策略: 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、PubMed 数据库, 检索时间为建库至 2023 年 2 月, 中文检索词包括“线粒体融合蛋白 2”“肝脏疾病”“脂肪性肝病”“病毒性肝炎”“肝纤维化”“肝细胞癌”“肝衰竭”, 英文检索词包括“mitofusin 2”“liver disease”“fatty liver disease”“viral hepatitis”“hepatic fibrosis”“hepatocellular carcinoma”“liver failure”。纳入标准: 文献内容涉及 Mfn2 的结构及功能、Mfn2 与肝脏疾病的关系研究。排除标准: 与主题相关性差、文献质量欠佳、已撤稿及无法获取全文的文献。最终纳入文献 46 篇。

1 Mfn2 的结构及表达调节

1.1 Mfn2 的结构 Mfn2 是位于线粒体外膜上的一种高度保守的跨膜三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 酶 (GTPase), 与 Mfn1 具有 77% 的同源性和相同功能域^[3]。该结构域包括氨基端 GTPase 结构域、七肽重复结构域 (heptad-repeat 1, HR1) 以及羧基端第 2 个七肽重复结构域 (HR2), HR1 和 HR2 之间存在 2 个跨膜结构域^[2-3]。GTPase 和 HR 结构域均暴露于细胞质, 对融合过程至关重要^[4]。GTPase 域有 5 个功能基序, G1 结合 GTP 分子的磷酸盐; G3 协调水解所需的 Mg^{2+} ; G1、G2 和 G3 共同构成催化中心; G4 和 G5 提供 GTP 结合所需的特定构

象。HR2 结构域在并列线粒体之间通过二聚体反平行卷曲螺旋结构形成同源 (Mfn1-Mfn1 或 Mfn2-Mfn2) 或异源 (Mfn1-Mfn2) 二聚体复合物, 参与两个相邻线粒体的连接。而后 GTP 可通过 GTPase 水解提供的能量介导膜构象改变, 进而促进线粒体外膜融合^[5]。

1.2 Mfn2 表达调节 Mfn2 稳态水平取决于泛素-蛋白酶体系统。线粒体去极化或细胞应激时, Mfn2 被 PTEN 诱导的推定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) 磷酸化, Parkin 诱导其泛素化, 随后被靶向蛋白酶体降解^[3, 6]。此外, 应激诱导的 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 激活也可以促进 E3 连接酶 HUWE1 介导的 Mfn2 磷酸化, 进而导致泛素化和蛋白酶体降解, 影响线粒体融合^[6]。

Mfn2 活性亦受信号传导分子 2 (recombinant mothers against decapentaplegic homolog 2, Smad2) 的调控。Smad2 作为支架招募 Rab-Ras 相互作用因子 1 (RIN1) 与 Mfn2 形成 Smad2-RIN1-Mfn2 复合物, 此复合物允许 RIN1 作为鸟嘌呤核苷酸交换因子激活 Mfn2-GTPase, 进而促进线粒体三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成及线粒体融合^[7]。转录调节因子过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子 1 (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1, PGC-1) 亦对 Mfn2 起重要调节作用, PGC-1 α 可刺激肌肉和棕色脂肪组织中 Mfn2 启动子区域 2 kb 片段的转录活性, Mfn2 启动子的这一特定区域与雌激素相关受体 (estrogen related receptor alpha, ERR α) 结合并被其激活, 进一步被 PGC-1 α 共激活^[6, 8]; PGC-1 β 为 PGC-1 α 同源物亦对于维持 Mfn2 表达至关重要^[6, 8]。Mfn2 启动子区域还存在 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 结合位点, KLF4 过表达可增加 Mfn2、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 表达, 改善骨骼肌细胞胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[9]。此外, 糖皮质激素及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 亦参与调控肝脏 Mfn2 表达^[4]。

2 Mfn2 的功能

2.1 调节细胞能量代谢 Mfn2 对于代谢稳态的维持至关重要^[10]。抑制 Mfn2 表达可降低线粒体膜电位, 使 L6E9 大鼠骨骼肌及成纤维细胞中葡萄糖氧化及氧消耗减少, 表现为棕榈酸酯氧化速率降低、葡萄糖转运和乳酸产生增加、葡萄糖转化为糖原减少^[6]。小鼠肝细胞 Mfn2 消融可改变线粒体形态, 减少线粒体呼吸复合物 I 和 II, 促进糖异生^[11]。而 HeLa 细胞中 Mfn2 过表达可致线粒体核周聚集, 线粒体膜电位增强, 葡萄糖氧化增高以及氧化磷酸化复合物 I、IV 和 V 亚基表达增加^[12]。因此, 促进 Mfn2 表达可使线粒体功能增强, 促进细胞能量代谢, 维持机体稳态。

2.2 细胞凋亡 线粒体是内在凋亡早期的主要靶标。B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 蛋白家族在其中发挥重要作用, 抑凋亡蛋白 Bcl-2 可通过抑制细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 释放维持线粒体的完整性, 而 Mfn2 高表达可抑制 Bcl-2 表达, 破坏线粒体完整性, 促进细胞凋亡^[6]。另外, 凋亡调节因子 Bcl-2 相关 X (apoptosis regulators Bcl-2 associated X, Bax) 及 Bak 在线粒体外膜上与 Mfn2 共定位^[6]。Mfn2 高表达亦能促进 Bax、Bak 表达增高, 导致线粒体通透性增高促进 Cyt C 释放, 通过酶联反应激活 Caspase-9 形成凋亡复合体活化 Caspase-3, 最终经蛋白酶解作用诱发细胞凋亡。若敲除 Mfn2 基因, Bax、Bak 与线粒体的结合位点随即消失, 细胞对凋亡的抵抗力增加^[13]。此外, Mfn2 可抑制原癌基因 Ras 表达, 通过抑制 Ras-PI3K-Akt 通路磷酸化, 激活线粒体凋亡途径, 促进细胞凋亡^[14]。这提示通过增强 Mfn2 表达, 促进癌细胞、炎症细胞及异常细胞凋亡, 可作为相关疾病的治疗靶点。

2.3 细胞增殖 Mfn2 亦为增生抑制基因, Mfn2 过表达可通过与 Ras 结合, 阻碍 Ras 活化, 进而阻断细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2) 的激活, 即 Mfn2 抑制了 Ras-Raf-MAPK-ERK1/2 的信号通路磷酸化, 抑制细胞合成 DNA, 使有丝分裂细胞进入静止期, 从而抑制多种细胞增殖^[15]。另外, ZHANG 等^[16] 研究证明, Mfn2 可通过上调细胞周期蛋白激酶抑制剂 p21 来阻碍 ERK1/2 的活化从而抑制细胞增殖。研究显示, Mfn2 的氨基端片段 (aa1-264) 和羧基端片段 (aa265-757) 可分别通过不同的机制阻断细胞增殖: 氨基端片段通过与 Raf-1 相互作用抑制细胞增殖, 而 Mfn2 的羧基端片段通过与 Ras 相互作用抑制细胞增殖^[17]。另外, 未磷酸化的视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma protein, Rb) 蛋白与转录因子联合可致细胞阻滞在 G0/G1 期, Mfn2 可降低 Rb 磷酸化水平调节细胞增殖^[18]。上述研究结果提示, 若能通过调控 Mfn2 表达, 抑制癌细胞增殖及促进正常细胞生长, 有益于维持肝功能稳态, 逆转肝脏损伤。

2.4 ER 线粒体连接 部分 Mfn2 定位在 ER 膜, 特别是 ER-线粒体连接膜, 参与 ER 和线粒体的连接^[3]。研究表明小鼠成纤维细胞中 Mfn2 消融可致 ER 和线粒体距离增加及线粒体形态改变^[19]。而 Mfn2 过表达可使细胞 ER-线粒体接触位点数量增加, ER 向线粒体之间钙转移增加^[20], 线粒体钙超载可通过延长通透性转换孔的打开使线粒体对凋亡刺激敏感, 致线粒体膜电位耗散、线粒体肿胀和包括 CytC 在内的促凋亡因子的释放^[21]。然而矛盾的是, 有研究表明在 Mfn2 敲除或急性 Mfn2 减少的细胞中, 与 ER 相连的线粒体外膜百分

比却出现了增加现象, 且 ER 向线粒体转运钙离子增强, 细胞对死亡刺激更敏感^[22]。上述两种研究结果不一致, 可能因为动物或细胞模型不同, 培养周期及实验方法有差异。因此, Mfn2 介导 ER-线粒体外膜融合机制仍需更进一步研究阐明及验证。

2.5 ER 应激 Mfn2 还参与了对 ER 应激反应的调节。这一反应依赖一种复杂的信号传导机制, 即未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 其旨在清除未折叠蛋白, 恢复 ER 稳态^[11]。Mfn2 可通过调控位于 ER 膜上的蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like ER kinase, PERK) 介导的 UPR 参与 ER 应激反应信号调节。PERK 可监测未折叠蛋白的积累, 激活特定信号通路, 诱发 ER 应激。而 Mfn2 是 PERK 的上游调节因子, 可以直接与 PERK 相互作用, 基础条件下维持 PERK 的失活^[23]。研究表明, Mfn2 消融可诱导 ER 膜中 UPR 蛋白活化, 引起 ER 应激^[24]。相反, 促进 Mfn2 表达可改善 ER 应激, 进而减缓或阻止 ER 应激相关的肝损伤。

2.6 线粒体自噬 线粒体自噬是一种选择性清除受损线粒体的特异性自噬现象, 可维持线粒体网络稳态。当细胞中线粒体受损, PINK1/Parkin 信号通路被激活, PINK1 转位并聚集锚定在线粒体外膜上, 招募 E3 连接酶 Parkin 并激活, 活化的 Parkin 可对 Mfn2 泛素化修饰形成泛素链, 并募集脂化的自噬受体 LC3 至线粒体外膜进一步形成自噬体, 受损的线粒体随后被自噬体包围和吞噬, 自噬体与溶酶体融合导致自噬体内容物降解, 即诱导线粒体自噬发生^[3]。研究表明, Mfn2 缺失可使功能异常的线粒体聚集增多, 并导致自噬小体形成减少及自噬小体-溶酶体融合缺陷, 发生自噬障碍^[25-26]。肌肉中 Mfn2 损耗与自噬抑制、线粒体异常集聚有关, 可能导致肌少症^[27]。

综上所述, Mfn2 通过其独特的分子结构及表达调节发挥众多作用, 参与各种细胞死亡途径。上调或下调 Mfn2 表达, 可通过不同信号通路参与各种肝脏疾病的发生、发展。

3 Mfn2 与肝脏疾病

3.1 MAFLD MAFLD 的诊断是以代谢功能障碍如高脂血症、2 型糖尿病及高血压等为基础, 可与其他肝脏疾病共存^[28]。研究证实, 肥胖和 2 型糖尿病患者 Mfn2 表达减少, 而运动和体质量减轻可使 Mfn2 表达增加。原因可能为体育锻炼能促进 PGC-1 α 、ERR α 激活, Mfn2 转录, 线粒体融合和 GLUT4 活化, 从而增加胰岛素敏感性, 降低脂质沉积^[29-30]。反之若抑制线粒体 Mfn2 表达, 可使线粒体丧失正常的网状结构而变成散在孤立的聚集状, 并降低线粒体膜电位, 抑制细胞有氧葡萄糖代谢, 导致线粒体膜孔隙增大而引起质子

漏;且可刺激 JNK 通路,促进脂质中间体的形成,导致肌肉和肝脏中发生 IR,从而引起 MAFLD 及相关的代谢疾病^[14, 31]。而胰岛素给药可以通过阻断丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen extracellular signal regulated kinase, MEK)依赖性级联反应,上调 Mfn2 表达,促进 Mfn2 与 Ras 结合激活 PI3K-Akt 信号通路逆转线粒体结构变化,诱导线粒体融合,改善 IR^[32]。因此,代谢异常诱导的 IR 可通过靶向胰岛素信号通路促进 Mfn2 过表达而逆转。此外,下丘脑前阿片黑素皮质激素神经元中 Mfn2 特异性敲除亦可导致 ER 应激、瘦素抵抗,从而导致食欲增加、能量消耗减少和肥胖^[33]。非酒精性脂肪性肝炎(NASH)为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)/MAFLD 的严重类型,亦与 Mfn2 存在关联。HERNÁNDEZ-ALVAREZ 等^[34]研究发现,小鼠肝脏特异性 Mfn2 消融可引起肝脏炎症、三酰甘油蓄积,促进 NASH 的发生、发展。通过促进 NASH 小鼠模型 Mfn2 过表达,可使 Mfn2 结合磷脂酰乙醇胺(phosphatidylserine, PS),并特异性地将 PS 转移至膜结构域,进一步转移至线粒体并促进线粒体 PS 的合成,抑制 ER 应激,减轻炎症反应、减少三酰甘油蓄积,从而改善 NASH 表型。综上,促进 Mfn2 表达可成为改善 MAFLD 发生、发展的新途径。

3.2 病毒性肝炎 线粒体损伤和氧化应激是慢性乙型及丙型肝炎的突出特征,线粒体肝损伤长期以来被认为是慢性肝炎中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的后果之一^[35]。HBV 感染与细胞 Ca^{2+} 信号下调、线粒体去极化和功能障碍以及活性氧的产生有关。研究表明,许多 DNA 和 RNA 病毒参与调节线粒体自噬过程,可抑制宿主免疫反应,防止被吞噬清除,有利于病毒复制和成熟^[35]。HBV 及其编码的乙型肝炎病毒 X 蛋白可诱发线粒体级联反应,刺激 Parkin、PINK1 和自噬微管相关蛋白轻链 $\beta 3$ (autophagy microtubule-associated protein light chain $\beta 3$, LC3B) 的基因表达,并诱导 Parkin 向线粒体募集、转位,进一步促进其底物 Mfn2 的泛素化和降解,导致线粒体动力学改变(如线粒体肿胀、嵴缺失、线粒体分裂),最终通过线粒体自噬清除受损的线粒体,促进受感染细胞的细胞活力,抑制 HBV 感染的细胞凋亡,从而促进持续性感染及慢性肝炎。同样,丙型肝炎病毒是一种阳性单链 RNA 病毒,亦可诱导 Parkin 介导的选择性自噬,利于病毒复制。因此,也许可以针对 Mfn2 过表达促进受感染细胞凋亡方面,设计对抗慢性病毒感染的新颖治疗方法。

3.3 肝纤维化 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化与增殖是肝纤维化形成的中心环节,慢性炎症反应是肝纤维化形成的前提及驱动力。因此,促进活化的 HSC 细胞凋亡、抑制肝脏炎症是防治肝纤维

化的重要手段^[36]。Mfn2 可通过多种信号通路抑制肝纤维化相关因子生成,从而抑制肝纤维化发生发展。ZHU 等^[37]发现过表达 Mfn2 可抑制 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路,使 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)及 I 型、III 型和 IV 型胶原蛋白下调,拮抗肝纤维化相关因子生成,并显著减少免疫细胞浸润,抑制肝脏炎症反应,促进 HSC 细胞凋亡,改善肝纤维化。另有研究表明抑制 Ras、ERK1/2 及 JNK1/2 介导的 MAPK 信号通路传导可抑制 HSC 过度增殖,促进 HSC 凋亡,而 Mfn2 蛋白已被证实是 MAPK 信号传导的负性调节因子,因此,在 HSC 中 Mfn2 基因抑制肝纤维化相关因子生成的机制可能与 MAPK 信号通路的传导有关^[38]。此外, Mfn2 亦可通过调控 PI3K/Akt 及 mTOR 信号通路促进 HSC 凋亡,抑制肝纤维化发生、发展^[39-40]。综上, Mfn2 在 HSC 细胞凋亡及肝纤维化调控方面至关重要,可能是减轻肝纤维化的潜在治疗靶点。

3.4 HCC 人类 1 号染色体短臂 36.22 是 Mfn2 定位位点,该位点为恶性肿瘤的突变高发区,提示 Mfn2 的异常表达或功能缺失可能是肿瘤发生、发展的重要因素^[18]。研究显示, Mfn2 是 HCC 患者的独立预测因素, HCC 组织中 Mfn2 的表达显著低于周围正常肝组织,且 Mfn2 高表达的患者比低表达患者有更长的总生存期,其可作为判定肿瘤分化程度、病理分期的一种新的参考指标^[41]。在肿瘤中, Mfn2 具有促凋亡和抗增殖的双重功能。高表达 Mfn2 通过 PI3K/Akt 凋亡通路及 ERK1/2 增殖通路促进肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤细胞增殖,将细胞周期阻滞于 G0/G1 或 G2/M 期抑制细胞进行有丝分裂,从而抑制肿瘤生长^[14]。此外, Mfn2 高表达可介导 HepG2 细胞凋亡,下调线粒体膜电位,并使 ER Ca^{2+} 进入线粒体,导致 ER Ca^{2+} 浓度下降,而线粒体 Ca^{2+} 浓度升高,细胞内活性氧升高,诱导肿瘤细胞凋亡^[41]。研究表明, 17 β 羟基类固醇脱氢酶 13 作为能催化类固醇和脂代谢的酶,与肝脏脂肪代谢和肝癌发展密切相关,与 Mfn2 表达呈显著正相关^[42],但其直接调控关系目前还有待深入研究。此外,微小 RNA (microRNA, miRNA)也是抑制 HCC 细胞增殖和促进凋亡的重要因素。研究表明, miR-150、miR-761 可能通过上调 Mfn2 的水平抑制 HCC 细胞的增殖、迁移、侵袭能力,并促进其凋亡^[43-45]。综上, Mfn2 是 HCC 患者预后的独立预测因子,也是 HCC 的潜在治疗靶点。

3.5 ACLF 尽管临床治疗水平突飞猛进, ACLF 仍然保持着高发生率和高死亡率。XUE 等^[45]研究结果显示, Mfn2 过表达可降低 SD 大鼠血清转氨酶水平,改善 ACLF 引起的大量肝细胞坏死和窦状扩张伴充血症状,减少肝细胞嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润。Mfn2 可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导自噬,从

而抑制脂质积累、蛋白质聚集、慢性细胞死亡、氧化应激和炎症,维持细胞稳态,以延缓疾病进展,减轻 ACLF 的肝损伤^[46]。此外, Mfn2 在 ACLF 中也发挥抗凋亡功能^[45-46]。首先,自噬可能是 ACLF 中 Mfn2 抗凋亡功能的触发因素。其次, Bcl-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B interacting protein 3, BNIP3) 是一种促凋亡蛋白, BNIP3 通过 BH3 结构域竞争 Beclin-1 与 Bcl-2 结合,抑制 Bcl-2 基因表达促进细胞凋亡。而在 ACLF 模型中, Mfn2 可降低肝细胞自噬损伤模型中 BNIP3 的表达,抑制细胞凋亡。因此, Mfn2 在 ACLF 中发挥保护作用,可为 ACLF 患者提供一个有前景的治疗靶点。

4 结论及展望

综上所述,随着 Mfn2 研究的不断深入, Mfn2 的功能越来越受到重视。Mfn2 除了介导线粒体融合和维持线粒体正常的结构和功能外,亦在调节细胞能量代谢,细胞凋亡、增殖,线粒体 ER 连接、ER 应激、线粒体自噬等过程中发挥重要作用,并调控多种肝脏病理状态发生、发展。伴随分子生物学的进展, Mfn2 的结构、作用机制和调节机制将进一步明确,探究其在不同肝脏疾病中的调控作用,有望为相关疾病的治疗提供至关重要的新靶标和新思路。但目前对于 Mfn2 与肝脏疾病之间的临床研究仍较少,鉴于 Mfn2 对于肝脏疾病的重要调控作用,未来尚需进一步探究临床范围内 Mfn2 作为各种肝脏疾病诊断标志物的灵敏度与特异度及其作为治疗靶点的有效性,实现 Mfn2 从基础研究到临床实践的转化,最终使患者受益,降低肝脏疾病发病率及死亡率。

作者贡献:苑喜微负责资料收集及论文撰写;南月敏负责质量控制及审校,对论文负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 王建枝, 钱睿哲. 病理生理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] ZACHARIOUDAKIS E, AGIANIAN B, KUMAR MV V, et al. Modulating mitofusins to control mitochondrial function and signaling [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 3775. DOI: 10.1038/s41467-022-31324-1.
- [3] JOAQUIM M, ESCOBAR-HENRIQUES M. Role of mitofusins and mitophagy in life or death decisions [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 572182. DOI: 10.3389/fcell.2020.572182.
- [4] HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, ZORZANO A. Mitochondrial dynamics and liver cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13 (11): 2571. DOI: 10.3390/cancers13112571.
- [5] DI NOTTIA M, VERRIGNI D, TORRACO A, et al. Mitochondrial dynamics: molecular mechanisms, related primary mitochondrial disorders and therapeutic approaches [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12 (2): 247. DOI: 10.3390/genes12020247.
- [6] ZORZANO A, HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SEBASTIÁN D,

- et al. Mitofusin 2 as a driver that controls energy metabolism and insulin signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22 (12): 1020-1031. DOI: 10.1089/ars.2014.6208.
- [7] KUMAR S, PAN C C, SHAH N, et al. Activation of Mitofusin2 by Smad2-RIN1 complex during mitochondrial fusion [J]. *Mol Cell*, 2016, 62 (4): 520-531. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.04.010.
- [8] BASSOT A, PRIP-BUUS C, ALVES A, et al. Loss and gain of function of Grp75 or mitofusin 2 distinctly alter cholesterol metabolism, but all promote triglyceride accumulation in hepatocytes [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866 (12): 159030. DOI: 10.1016/j.bbalip.2021.159030.
- [9] 张哲, 赵志英, 王超. KLF4 通过上调 Mfn2 表达减轻棕榈酸致 L6 骨骼肌细胞的胰岛素抵抗 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (21): 6076-6079. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.21.064.
- [10] ZHANG C Y, JIA Y Z, LIU B, et al. TLR4 knockout upregulates the expression of Mfn2 and PGC-1 α in a high-fat diet and ischemia-reperfusion mice model of liver injury [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117762. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117762.
- [11] SEBASTIÁN D, HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SEGALÉS J, et al. Mitofusin 2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (14): 5523-5528. DOI: 10.1073/pnas.1108220109.
- [12] PICH S, BACH D, BRIONES P, et al. The Charcot-Marie-Tooth type 2A gene product, Mfn2, up-regulates fuel oxidation through expression of OXPHOS system [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 (11): 1405-1415. DOI: 10.1093/hmg/ddi149.
- [13] 张洋洋, 裴海峰, 段海霞, 等. 线粒体融合蛋白 2 在心血管疾病中的研究现状 [J]. *心脏杂志*, 2015, 27 (2): 224-228. DOI: 10.13191/j.chj.2015.0065.
- [14] 时玉龙, 易成腊. 线粒体融合蛋白 2 的研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12 (3): 234-237. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2017.03.015.
- [15] CHEN K H, DASGUPTA A, DING J H, et al. Role of mitofusin 2 (Mfn2) in controlling cellular proliferation [J]. *FASEB J*, 2014, 28 (1): 382-394. DOI: 10.1096/fj.13-230037.
- [16] ZHANG G E, JIN H L, LIN X K, et al. Anti-tumor effects of Mfn2 in gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (7): 13005-13021. DOI: 10.3390/ijms140713005.
- [17] 朱学敏, 孟庆华. 线粒体融合蛋白-2 的功能 [J]. *北京医学*, 2015, 37 (12): 1177-1179. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.12.016.
- [18] 关飞, 方克伟. 线粒体融合蛋白-2 生物学功能及其在疾病中作用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57 (38): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.38.035.
- [19] NAON D, ZANINELLO M, GIACOMELLO M, et al. Critical reappraisal confirms that Mitofusin 2 is an endoplasmic reticulum-mitochondria tether [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113 (40): 11249-11254. DOI: 10.1073/pnas.1606786113.
- [20] CASELLAS-DÍAZ S, LARRAMONA-ARCAS R, RIQUE-PUJOL G, et al. Mfn2 localization in the ER is necessary for its bioenergetic function and neuritic development [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22: e51954. DOI: 10.15252/embr.202051954.

- [21] DECUYPERE J P, MONACO G, BULTYNCK G, et al. The IP3 receptor-mitochondria connection in apoptosis and autophagy [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2011, 1813 (5): 1003-1013. DOI: 10.1016/j.bbamer.2010.11.023.
- [22] FILADI R, GREOTTI E, TURACCHIO G, et al. Mitofusin 2 ablation increases endoplasmic reticulum-mitochondria coupling [J]. *PNAS*, 2015, 112 (17): E2174-2181. DOI: 10.1073/pnas.1504880112.
- [23] VAN VLIET A R, AGOSTINIS P. Mitochondria-associated membranes and ER stress [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 414: 73-102. DOI: 10.1007/82_2017_2.
- [24] NGOH G A, PAPANICOLAOU K N, WALSH K. Loss of mitofusin 2 promotes endoplasmic reticulum stress [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (24): 20321-20332. DOI: 10.1074/jbc.M112.359174.
- [25] PENG C, RAO W, ZHANG L, et al. Mitofusin 2 exerts a protective role in ischemia reperfusion injury through increasing autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46 (6): 2311-2324. DOI: 10.1159/000489621.
- [26] SONG M S, MIHARA K, CHEN Y, et al. Mitochondrial fission and fusion factors reciprocally orchestrate mitophagic culling in mouse hearts and cultured fibroblasts [J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (2): 273-286. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.011.
- [27] SEBASTIÁN D, SORIANELLO E, SEGALÉS J, et al. Mfn2 deficiency links age-related sarcopenia and impaired autophagy to activation of an adaptive mitophagy pathway [J]. *EMBO J*, 2016, 35 (15): 1677-1693. DOI: 10.15252/embj.201593084.
- [28] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (7): 1999-2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- [29] GONÇALVES I O, PASSOS E, DIOGO C V, et al. Exercise mitigates mitochondrial permeability transition pore and quality control mechanisms alterations in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Physiol Appliquee Nutr Metab*, 2016, 41 (3): 298-306. DOI: 10.1139/apnm-2015-0470.
- [30] DONG J H, LOOR J J, ZUO R K, et al. Low abundance of mitofusin 2 in dairy cows with moderate fatty liver is associated with alterations in hepatic lipid metabolism [J]. *J Dairy Sci*, 2019, 102 (8): 7536-7547. DOI: 10.3168/jds.2019-16544.
- [31] BACH D, PICH S, SORIANO F X, et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (19): 17190-17197. DOI: 10.1074/jbc.M212754200.
- [32] PAWLIKOWSKA P, GAJKOWSKA B, ORZECOWSKI A. Mitofusin 2 (Mfn2): a key player in insulin-dependent myogenesis in vitro [J]. *Cell Tissue Res*, 2007, 327 (3): 571-581. DOI: 10.1007/s00441-006-0320-3.
- [33] SCHNEEBERGER M, DIETRICH M O, SEBASTIÁN D, et al. Mitofusin 2 in POMC neurons connects ER stress with leptin resistance and energy imbalance [J]. *Cell*, 2013, 155 (1): 172-187. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.003.
- [34] HERNÁNDEZ-ALVAREZ M I, SEBASTIÁN D, VIVES S, et al. Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease [J]. *Cell*, 2019, 177 (4): 881-895.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2019.04.010.
- [35] KIM S J, KHAN M, QUAN J, et al. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9 (12): e1003722. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003722.
- [36] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年) [J]. *胃肠病学*, 2019, 24 (9): 546-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.09.007.
- [37] ZHU H Z, SHAN Y Q, GE K, et al. Specific overexpression of mitofusin-2 in hepatic stellate cells ameliorates liver fibrosis in mice model [J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31 (1/2): 103-109. DOI: 10.1089/hum.2019.153.
- [38] WANG R, ZHANG H, WANG Y Y, et al. Inhibitory effects of quercetin on the progression of liver fibrosis through the regulation of NF- κ B/I κ B α , p38 MAPK, and Bcl-2/Bax signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 126-133. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.029.
- [39] LUO Q Y, HUO P, WANG L L, et al. The influencing mechanism of mTOR signal pathway mediated by mitofusin-2 in development of follicle [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (8): 2212-2217. DOI: 10.26355/eurev_201804_14806.
- [40] CHEN Z P, LIN Z Y, YU J D, et al. Mitofusin-2 restrains hepatic stellate cells' proliferation via PI3K/Akt signaling pathway and inhibits liver fibrosis in rats [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 6731335. DOI: 10.1155/2022/6731335.
- [41] WANG X M, LIU Y D, SUN J, et al. Mitofusin-2 acts as biomarker for predicting poor prognosis in hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma [J]. *Infect Agent Cancer*, 2018, 13: 36. DOI: 10.1186/s13027-018-0212-7.
- [42] 曾钊明, 严茂林, 石益海, 等. 17 β 羟类固醇脱氢酶 13 和线粒体融合蛋白 2 在肝细胞癌组织中的表达变化及生物学分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35 (12): 2736-2740. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.019.
- [43] 文峰, 向燕. MiR-150、CCNB1 及 MFN2 参与调控肝癌细胞 Huh-7 凋亡并抑制其侵袭迁移的机制研究 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25 (9): 650-653. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20190325.002.
- [44] ZHOU X H, ZHANG L S, ZHENG B C, et al. MicroRNA-761 is upregulated in hepatocellular carcinoma and regulates tumorigenesis by targeting Mitofusin-2 [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107 (4): 424-432. DOI: 10.1111/cas.12904.
- [45] XUE R, YANG J, JIA L, et al. Mitofusin2, as a protective target in the liver, controls the balance of apoptosis and autophagy in acute-on-chronic liver failure [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 601. DOI: 10.3389/fphar.2019.00601.
- [46] XUE R, ZHU X M, JIA L, et al. Mitofusin2, a rising star in acute-on-chronic liver failure, triggers macroautophagy via the mTOR signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (11): 7810-7818. DOI: 10.1111/jcmm.14658.

(收稿日期: 2023-03-01; 修回日期: 2023-04-07)

(本文编辑: 王世越)