

# 线粒体电压依赖性阴离子通道与心血管疾病

夏晶 综述, 李元建, 江俊麟 审校

(中南大学药学院药理学系, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 电压依赖性阴离子通道; 心血管疾病; 氧化应激; 细胞凋亡

[摘要] 电压依赖性阴离子通道(VDAC)是位于线粒体外膜的通道蛋白,是线粒体与细胞质之间转运 ATP 以及其他代谢产物的主要通道,在线粒体代谢和细胞生长中发挥重要调控作用。近期研究发现,在心肌缺血再灌、糖尿病、心衰、高血压和动脉粥样硬化时,VDAC 表达明显增加,引起细胞内钙离子循环紊乱、氧化应激,进而导致细胞凋亡,已成为心血管疾病研究的新热点。本文就 VDAC 的分子功能,调控及其在心血管疾病中的作用和相关机制进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Voltage-dependent Anion Channel and Cardiovascular Diseases

XIA Jing, LI Yuan-Jian, and JIANG Jun-Lin

(Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China)

[KEY WORDS] Voltage-Dependent Anion Channel; Cardiovascular Diseases; Oxidative Stress; Cell Apoptosis

[ABSTRACT] The voltage-dependent anion channel (VDAC), a mitochondrial membrane channel protein located in the outer of mitochondrial membrane, is the main pathway between mitochondria and cytoplasm exchanging ADP, ATP, and other metabolites, and plays an important role in mitochondrial metabolism and cell growth. A growing evidence showed that VDAC was increased in cardiovascular diseases including myocardial ischemia and reperfusion, diabetes, heart failure, hypertension and atherosclerosis. The abnormal state of VDAC will result in cell death by inducing calcium cycling dysfunction and oxidative stress. And VDAC has become a hot topic in the field of cardiovascular diseases research.

In this article, we will introduce the molecular function and regulation of VDAC and its role in cardiovascular diseases.

电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel,VDAC)位于线粒体外膜,通过不同的结构或功能状态调节着线粒体内外的能量、离子及代谢产物的转运<sup>[1]</sup>。近年研究显示在缺血性心肌病、动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等心血管疾病,VDAC 蛋白表达显著增加,引起细胞内钙离子循环紊乱、氧化应激,进而导致细胞凋亡,在心血管疾病的发生发展中起重要作用<sup>[2-5]</sup>。本文就 VDAC 功能、分布、调控和在心血管疾病的研究进展进行综述。

## 1 线粒体电压依赖性阴离子通道概述

VDAC 是由 30 kDa 单个多肽构成的基本结构为  $\beta$ -桶样结构的通道蛋白,含 12 ~ 17 跨膜的反向

平行  $\beta$ -链的折叠和 25 个氨基酸残基形成  $\alpha$ -螺旋结构的 N 端<sup>[6-8]</sup>。N 端对于介导凋亡和维持通道蛋白功能至关重要<sup>[9,10]</sup>。研究认为,门控刺激如跨膜电位变化可促使  $\alpha$ -螺旋移位,引起  $\beta$ -桶样结构不稳定,导致 VDAC 通道部分关闭<sup>[11]</sup>。

VDAC 具有电压依赖性和离子选择性。低电压(低于 30 mV)时,通道处于稳定开放状态,此时阴离子可以自由通过;高正电压或者负电压(大于 30 mV)时,VDAC 呈阳离子选择性<sup>[12]</sup>。电压依赖性变化伴随着 VDAC 结构改变,但到目前为止,VDAC 结构改变的本质尚不清楚。人类 VDAC 具有三种亚型(VDAC1、VDAC2 和 VDAC3),分别由三个不同基因编码。机体主要表达的是 VDAC1 和 VDAC2,其中 VDAC1 是了解最为清楚的亚型。不同亚型的 VDAC

[收稿日期] 2013-02-28

[作者简介] 夏晶,硕士研究生,主要从事心血管药理学研究,E-mail 为 xiajing717@hotmail.com。李元建,教授,博士研究生导师,主要从事心血管药理学研究。通讯作者江俊麟,副教授,硕士研究生导师,主要从事心血管药理学研究,E-mail 为 snow\_jjl@yahoo.com.cn。

表现不同的生理功能。VDAC1 和 VDAC2 基因敲除的细胞表现为呼吸功能和生长抑制;VDAC3 敲除可导致雄性小鼠不育;VDAC1 和 VDAC3 基因同时敲除,则出现严重的生长发育不全<sup>[13,14]</sup>。

2 线粒体电压依赖性阴离子通道生理功能

前期研究认为线粒体外膜的 VDAC 与位于内膜的腺嘌呤核苷酸转运蛋白 (ANT) 和位于基质的环孢素 A 受体 D (CyP-D) 共同组成线粒体渗透性转换孔 (permeability transitionpore PTP)<sup>[15]</sup>。目前部分研究认为 VDAC 不是线粒体 PTP 的组成部分,而是线粒体外膜的主要通道蛋白<sup>[16]</sup>。VDAC 在细胞线粒体上广泛分布。VDAC1 和 VDAC2 主要分布于线粒体外膜的不同固定区域,而 VDAC3 则均匀分布在线粒体外膜上<sup>[17]</sup>。线粒体的主要功能是氧化各种呼吸作用底物,合成 ATP 供能。VDAC 是丙酮酸、ADP 和 Pi 等线粒体呼吸作用底物进出线粒体的通道蛋白。研究表明,沉默 VDAC,细胞内 ATP 合成显著减少、细胞生长阻滞;而恢复 VDAC 表达后,线粒体和细胞功能恢复,提示 VDAC 是维持线粒体与胞质之间能量代谢的重要通道。同时,VDAC 也是线粒体与细胞质之间各种代谢物质流通的重要通道<sup>[18-20]</sup>。VDAC 与内膜的 CYP11A1、AT-AD3A 和 OPA1 形成复合体介导胆固醇由细胞质基质向线粒体转运,从而影响类固醇和类固醇类激素的合成<sup>[21]</sup>。研究表明,VDAC 关闭(乙醇诱导)可阻断代谢底物自由扩散至线粒体间隙,导致线粒体功能障碍和尿素合成受阻;VDAC 开放则可促进线粒体氧化磷酸化和促进葡萄糖刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素<sup>[22,23]</sup>。此外,VDAC 可与各种激酶、细胞骨架蛋白、抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白相互作用,调节线粒体和细胞功能。

3 线粒体电压依赖性阴离子通道的调控

氧化应激和 Ca<sup>2+</sup> 在血管内皮功能紊乱、血管张力改变、血管重构、血管炎症以及心肌凋亡和心肌肥大等病理生理过程中起重要作用。VDAC 除了维持线粒体及细胞的能量和物质代谢平衡,还能够调节细胞线粒体钙循环、氧自由基生成以及细胞凋亡,进而参与心血管疾病的发生与发展。

3.1 线粒体电压依赖性阴离子通道与线粒体钙循环

Ca<sup>2+</sup> 是重要的细胞信号分子,在线粒体代谢功能紊乱、凋亡及缺血细胞损伤过程中起重要作用。VDAC 是维持细胞内钙稳态必不可少的离子通道蛋

白。研究发现,将 Ca<sup>2+</sup> 包裹在构建 VDAC 脂质体中,在无钙基质中可检测到脂质体中 Ca<sup>2+</sup>。过表达 VDAC-GFP 可使少量 Ca<sup>2+</sup> 从内质网释放,快速扩散到线粒体内,增加线粒体中 Ca<sup>2+</sup> 浓度<sup>[24]</sup>。进一步研究发现,VDAC 通过 grp75 与内质网上的 IP3R 相连介导 Ca<sup>2+</sup> 由内质网向线粒体转运,进而调节细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度。另外,VDAC 上也存在 Ca<sup>2+</sup> 结合序列,Ca<sup>2+</sup> 与 VDAC 结合可以调节 VDAC 活性<sup>[25, 26]</sup>。线粒体钙循环紊乱与缺血再灌注损伤、原发性高血压等心血管疾病相关。刘昱圻等发现 VDAC 介导了线粒体 DNA A4263G 突变携带者细胞线粒体钙循环紊乱,从而导致患者血压升高,提示 VDAC 可能在心血管疾病发生发展中起重要作用<sup>[2,27]</sup>。

3.2 线粒体电压依赖性阴离子通道与氧自由基

氧自由基可直接损伤心血管系统,或者作为细胞内第二信使参与心血管疾病的发生发展。线粒体来源的氧自由基是由线粒体呼吸链产生的超氧阴离子及其产物,其通过线粒体外膜上的 VDAC 释放入细胞质,导致线粒体膜脂质过氧化损伤,通透性增高,从而引起细胞损伤<sup>[28,29]</sup>。VDAC 不仅与氧自由基转运有关,同时也影响氧自由基生成。研究发现 VDAC 关闭可导致 Ca<sup>2+</sup> 内流增加,升高线粒体 Δψ<sub>m</sub> 水平,激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷(nicotinamide adenine dinucleotide-reduced, NADH) 和琥珀酸脱氢酶活性,从而导致氧自由基如超氧阴离子和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成大量增加。过表达 VDAC1 增加细胞内氧自由基生成,而沉默 VDAC1 后可下调百枯草诱导的氧自由基生成<sup>[30,31]</sup>。此外,氧自由基介导的细胞凋亡也与 VDAC 密切相关。在人肝癌细胞系(human hepatomaline, HepG2),超氧阴离子可诱导线粒体 Δψ<sub>m</sub> 消失、胱天蛋白酶 3 激活,引起细胞凋亡,而 VDAC 抑制剂或抗体可防止超氧阴离子诱导的细胞凋亡。超氧阴离子诱导的细胞凋亡在含 VDAC 的重组脂质体中也取得了类似的结果<sup>[32]</sup>。氧自由基也可通过促进凋亡蛋白 Bax 转运到线粒体与 VDAC 作用,导致 PTP 开放,诱导细胞凋亡<sup>[33]</sup>。

3.3 线粒体电压依赖性阴离子通道与凋亡

细胞色素 C (cytochrome, Cyt<sub>c</sub>) 释放是启动细胞凋亡的关键步骤。线粒体通过释放 Cyt<sub>c</sub>,引起线粒体呼吸链抑制、膜电位丧失、糖酵解终止,最终导致细胞坏死。同时 Cyt<sub>c</sub> 也可激活 Caspases,引起瀑布式反应,诱导细胞凋亡<sup>[34,35]</sup>。VDAC 通过与促凋亡 (Bax/Bid) 或抑凋亡 (Bel-xL) 蛋白相互作用,导致其构象发生改变,从而抑制或促进 Cyt<sub>c</sub> 释放,参与凋

亡过程调节<sup>[36]</sup>。电生理研究发现,抗凋亡蛋白 Bcl-xL 可关闭 VDAC,促凋亡蛋白 (Bax/Bid) 则能促进 VDAC 开放,增加 Cytc 通透性。在分离的线粒体中,VDAC 抗体能阻断 Bax 或 Bak 诱导的 Cytc 释放和线粒体膜电位下降。在细胞,VDAC 抗体也能产

生类似的作用<sup>[37-40]</sup> (图 1)。此外,VDAC 也与多种刺激因子 (如紫杉酚、星形孢菌、氧化应激、内皮抑素等) 诱导的细胞凋亡相关。过表达 VDAC 可促进或加重刺激因子介导的细胞凋亡,下调 VDAC 则可抑制凋亡蛋白的释放并改善凋亡<sup>[41, 42]</sup>。

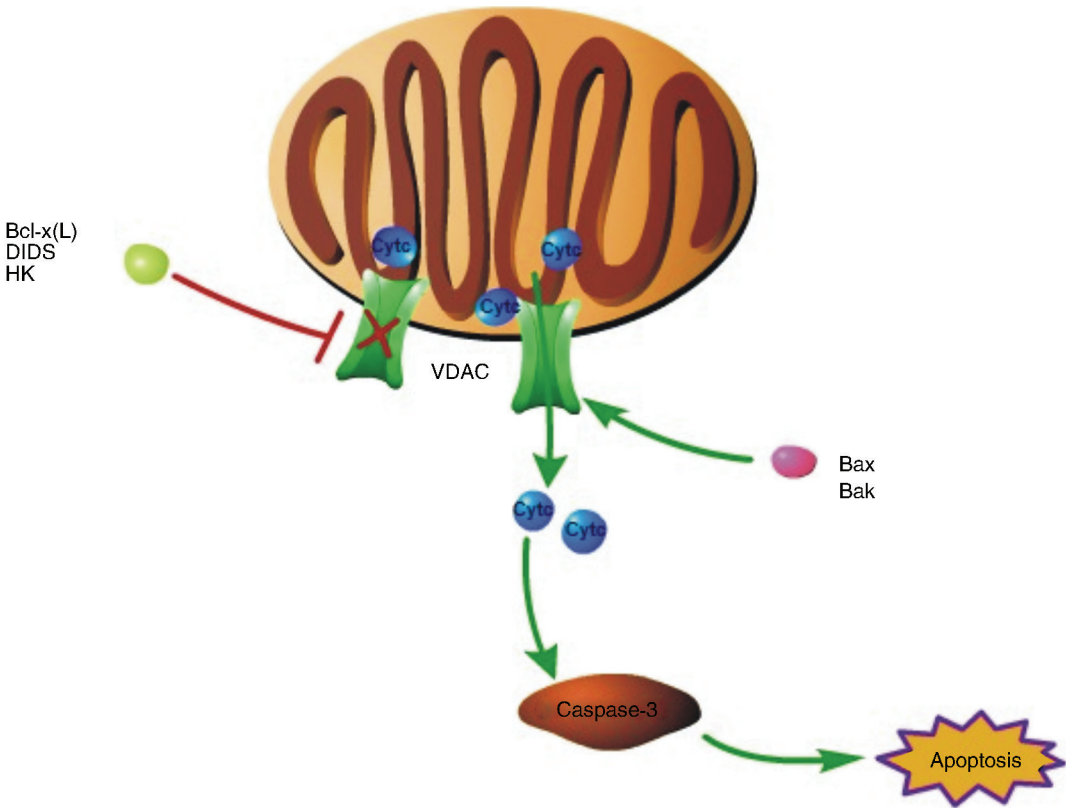


图 1. VDAC 在细胞凋亡中的作用  
Figure 1. The role of VDAC in cell apoptosis

#### 4 线粒体电压依赖性阴离子通道与心血管疾病

线粒体功能障碍和线粒体依赖性细胞凋亡在心血管疾病的发生发展中起重要作用。VDAC 作为线粒体依赖性细胞凋亡通路中的关键因子,可通过结构及功能的变化或与其他反应物的相互作用在心血管疾病进程中发挥重要调节作用。

##### 4.1 心肌缺血再灌注损伤

近年研究发现,线粒体 PTP 与心肌缺血再灌注损伤密切相关<sup>[43,44]</sup>。缺氧,可引起心肌线粒体 ATP 生成减少,乳酸累积,代谢性酸中毒,Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交换体 (NHE-1) 激活,继而通过 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交换体或者由于肌浆、内质网上的 Ca<sup>2+</sup>-ATPase 失活,使 [Ca<sup>2+</sup>] 升高。复氧后, Ca<sup>2+</sup> 超载,氧自由基大量生成,线粒体

PTP 开放,线粒体肿胀破裂,凋亡蛋白释放,细胞凋亡<sup>[45, 46]</sup>。过去认为 VDAC-ANT-CyP-D 构成 mPTP,但是,越来越多研究认为 VDAC 不是 PTP 的组成部分,而是线粒体外膜主要通道蛋白,调控 ATP、核苷酸等代谢物质的转运以及线粒体外膜的通透性。大量细胞和动物实验发现,心肌缺血再灌注时,VDAC1 表达明显上调<sup>[2]</sup>。另有学者认为缺血再灌的保护性因素 (例如缺血预适应) 与腺嘌呤核苷酸在线粒体内外转运的减少相关,这种保护作用可能是 VDAC 介导<sup>[47]</sup>。心脏特异性过表达 Bcl-2 或者抑制 GSK 可增加去磷酸化 VDAC,减慢 ATP 进入线粒体,进而达到心脏保护作用<sup>[48]</sup>。最近研究发现缺血再灌注会影响 VDAC 的硝化水平以及磷酸化水平<sup>[49]</sup>。上述证据都说明 VDAC 与缺血再灌注息息相关,可能是缺血再灌注损伤的一个重要的调控位



点,但是其调控和被调控机制尚需进一步研究。

4.2 糖尿病

糖尿病是由多种致病因子作用于机体导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等而引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。线粒体代谢是各种因子刺激胰岛β细胞分泌胰岛素的重要环节;阻断线粒体呼吸链,胰岛β细胞分泌胰岛素功能被阻断<sup>[50]</sup>。Anello等发现2型糖尿病患者胰岛的线粒体形态和功能发生显著变化<sup>[51,52]</sup>。为了阐明线粒体通过什么途径影响糖尿病的发生发展,学者们先后利用蛋白质芯片和 SELDI-TOF-MS、二维凝胶电泳和串联质谱等蛋白质组学技术研究高糖损伤的胰岛β细胞,其线粒体蛋白变化。研究发现高糖处理胰岛β细胞后,VDAC1表达明显增加,VDAC2表达减少。此外,在1型和2型糖尿病动物模型也发现VDAC1表达增加<sup>[4,53,54]</sup>。VDAC不仅与胰岛素分泌功能相关,VDAC也与糖尿病微血管并发症相关。例如,糖尿病肾病大鼠VDAC1和VDAC2均上调,铜选择性螯合剂三乙四胺可下调VDAC1并且改善蛋白尿,而糖尿病视网膜病变时,VDAC1(文献报道其为血管生成抑制因子纤溶酶原Kringles受体)表达水平下降是导致视网膜血管增生的主要原因<sup>[55,56]</sup>。综上所述VDAC与糖尿病发生发展密切相关,但是VDAC在不同研究中结果不相一致,可能是VDAC在不同疾病中作用不一样或者是由于实验对象不一致。

4.3 高血压

原发性高血压是一种复杂性疾病,受遗传和环境两方面因素的影响<sup>[57]</sup>。刘昱圻等<sup>[58]</sup>发现线粒体DNA突变参与了原发性高血压的发生与发展。为了探讨线粒体tRNA<sup>Leu</sup>4263A→G点突变影响血压的具体机制,研究者建立了携带者和健康人的传代淋巴系,发现携带A4263G突变者淋巴细胞倍增时间明显延长,VDAC及凋亡相关因子Bax表达显著上调;进一步研究发现通透性转变孔道开放剂苍术苷可增加线粒体内钙荧光强度,VDAC抑制剂CsA可以逆转,提示VDAC表达和功能改变介导了线粒体钙循环紊乱、线粒体功能障碍从而导致细胞生长缓慢或者细胞内钙离子超载。据此研究者推测VDAC在线粒体tRNA<sup>Leu</sup>4263A→G点突变导致血压升高机制中发挥关键作用。但是VDAC是由核基因编码的蛋白质,线粒体tRNA点突变是通过何种途径导致VDAC的表达和功能变化尚不知晓。

4.4 心力衰竭

心脏能量代谢障碍是心衰重要的致病因素<sup>[59]</sup>。

研究发现,心力衰竭末期由线粒体上肌酸系统转运到胞质肌原纤维的ATP显著减少<sup>[60]</sup>。研究发现,VDAC与ANT、肌酸激酶构成线粒体“interactosome”,介导ATP由线粒体转运至胞质<sup>[61]</sup>。Funtoulakis对结蛋白裸鼠的心衰模型的蛋白质组学研究发现模型组大鼠VDAC1和VDAC2上调,并且VDAC也与心肌梗塞、心肌肥厚相关<sup>[62]</sup>。研究发现心肌肥厚病人的心肌组织的VDAC1 mRNA显著上调。随后又有研究发现VDAC1参与NHE-1抑制剂的抗心肌肥厚作用<sup>[63]</sup>。Bansal Arvin的蛋白质组学研究发现运动对心肌梗死后的心肌重构的改善作用,伴随VDAC2下调和谷胱甘肽过氧化物酶上调<sup>[64,65]</sup>。由此,提示VDAC可能与心衰、心肌梗死、心肌肥厚等心肌病的发生发展相关。

4.5 其他

在其他心血管疾病中,也发现VDAC表达异常。通过对患者动脉粥样硬化病变组织进行基因组分析发现VDAC2和Bcl-xL表达上调,导致其呈凋亡抵抗表型,进而引起粥样斑块破裂和血管阻塞<sup>[3]</sup>。另外,VDAC可能参与了脑缺血诱导的线粒体外膜通透性改变<sup>[66,67]</sup>。

5 小结

随着对VDAC结构组成、调控及功能的深入认识,VDAC在心血管疾病中的作用已获得越来越多关注,但目前大部分研究仅集中观察VDAC与心血管疾病的相关性,其具体作用和相关调控因素尚不明确,有待进一步深入研究。文献报道运动通过下调VDAC2表达明显改善心肌梗死后的心肌重构;NHE-1抑制剂的抗心肌肥厚作用涉及VDAC1表达改变,白藜芦醇能明显抗心肌缺血再灌注损伤,保护心肌细胞,其作用与抑制线粒体VDAC1表达上调有关,提示VDAC或许可成为心血管疾病作用的新靶点。

[参考文献]

[1] Colombini M. A candidate for the permeability pathway of the outer mitochondrial membrane [J]. Nature, 1979, 279 (5 714): 643-645.

[2] Schwartz H, Carter JM, Abdudurehman M, et al. Myocardial ischemia/reperfusion causes VDAC phosphorylation which is reduced by cardioprotection with a p38 MAP kinase inhibitor [J]. Proteomics, 2007, 7(24): 4 579-588.

[3] Gagarin D, Yang Z, Butler J, et al. Genomic profiling of acquired resistance to apoptosis in cells derived from human atherosclerotic lesions: Potential role of STATs, cyclinD1, BAD, and Bcl-XL [J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(3): 453-465.

- [4] Xie X, Li S, Liu S, et al. Proteomic analysis of mouse islets after multiple low-dose streptozotocin injection [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1 784(2): 276-284.
- [5] Liu Y, Gao L, Xue Q, et al. Voltage-dependent anion channel involved in the mitochondrial calcium cycle of cell lines carrying the mitochondrial DNA A4263G mutation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1): 364-369.
- [6] Bayrhuber M, Meins T, Habeck M, et al. Structure of the human voltage-dependent anion channel [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(40): 15 370-375.
- [7] Hiller S, Garces RG, Malia TJ, et al. Solution structure of the integral human membrane protein VDAC-1 in detergent micelles [J]. *Science*, 2008, 321(5 893): 1 206-210.
- [8] Ujwal R, Cascio D, Colletier JP, et al. The crystal structure of mouse VDAC1 at 2.3 Å resolution reveals mechanistic insights into metabolite gating [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(46): 17 742-747.
- [9] Shoshan-Barmatz V, Keinan N, Abu-Hamad S, et al. Apoptosis is regulated by the VDAC1 N-terminal region and by VDAC oligomerization; release of cytochrome c, AIF and Smac/Diablo [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1 797(6-7): 1 281-291.
- [10] De Pinto V, Tomasello F, Messina A, et al. Determination of the Conformation of the Human VDAC1 N-Terminal Peptide, a Protein Moiety Essential for the Functional Properties of the Pore [J]. *Chembiochem*, 2007, 8(7): 744-756.
- [11] Geula S, Ben-Hail D, Shoshan-Barmatz V. Structure-based analysis of VDAC1: N-terminus location, translocation, channel gating and association with anti-apoptotic proteins [J]. *Biochem J*, 2012, 444(3): 475-485.
- [12] Hodge T, Colombini M. Regulation of Metabolite Flux through Voltage-Gating of VDAC Channels [J]. *J Membr Biol*, 1997, 157(3): 271-279.
- [13] Wu S, Sampson MJ, Decker WK, et al. Each mammalian mitochondrial outer membrane porin protein is dispensable; effects on cellular respiration [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1 452(1): 68-78.
- [14] Sampson MJ, Decker WK, Beaudet AL, et al. Immobile sperm and infertility in mice lacking mitochondrial voltage-dependent anion channel type 3 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(42): 39 206-212.
- [15] Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. [J]. *Biochem J*, 1999, 341 (Pt 2): 233-249.
- [16] Baines CP, Kaiser RA, Sheiko T, et al. Voltage-dependent anion channels are dispensable for mitochondrial-dependent cell death [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(5): 550-555.
- [17] Neumann D, Bückers J, Kastrup L, et al. Two-color STED microscopy reveals different degrees of colocalization between hexokinase-I and the three human VDAC isoforms. [J]. *PMC Biophys*, 2010, 3(1): 4.
- [18] Rostovtseva T, Colombini M. VDAC channels mediate and gate the flow of ATP: implications for the regulation of mitochondrial function [J]. *Biophys J*, 1997, 72(5): 1 954-962.
- [19] Rostovtseva TK, Bezrukov SM. ATP Transport Through a Single Mitochondrial Channel, VDAC, Studied by Current Fluctuation Analysis [J]. *Biophys J*, 1998, 74(5): 2 365-373.
- [20] Abu-Hamad S, Sivan S, Shoshan-Barmatz V. The expression level of the voltage-dependent anion channel controls life and death of the cell [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (15): 5 787-792.
- [21] Rone MB, Midzak AS., Issop L, et al. Identification of a Dynamic Mitochondrial Protein Complex Driving Cholesterol Import, Trafficking, and Metabolism to Steroid Hormones [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(11): 1 868-882.
- [22] Holmuhamedov E, Lemasters JJ. Ethanol exposure decreases mitochondrial outer membrane permeability in cultured rat hepatocytes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 481(2): 226-233.
- [23] Holmuhamedov EL, Czerny C, Beeson CC, et al. Ethanol suppresses ureagenesis in rat hepatocytes: role of acetaldehyde [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 7 692-700.
- [24] Rapizzi E, Pinton P, Szabadkai G, et al. Recombinant expression of the voltage-dependent anion channel enhances the transfer of  $\text{Ca}^{2+}$  microdomains to mitochondria [J]. *Journal Cell Biol*, 2002, 159(4): 613-624.
- [25] De Stefani D, Bononi A, Romagnoli A, et al. VDAC1 selectively transfers apoptotic  $\text{Ca}^{2+}$  signals to mitochondria [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(2): 267-273.
- [26] Szabadkai G, Bianchi K, Várnai P, et al. Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  channels [J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(6): 901-911.
- [27] Liu Y, Gao L, Xue Q, et al. Voltage-dependent anion channel involved in the mitochondrial calcium cycle of cell lines carrying the mitochondrial DNA A4263G mutation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1): 364-369.
- [28] Han D, Antunes F, Canali R, et al. Voltage-dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(8): 5 557-563.
- [29] 邓彬, 方立, 陈晓彬, 等. Ghrelin 对血管紧张素 II 诱导的脐静脉内皮细胞氧化应激和内皮功能损伤的影响 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2010, 35(10): 1 037-047.
- [30] Shimada H, Hirai KI, Simamura E, et al. Paraquat Toxicity Induced by Voltage-dependent Anion Channel 1 Acts as an NADH-dependent Oxidoreductase [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28 642-649.
- [31] Tikunov A, Johnson CB, Padiaditakis P, et al. Closure of VDAC causes oxidative stress and accelerates the  $\text{Ca}^{2+}$ -induced mitochondrial permeability transition in rat liver mitochondria [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 495(2): 174-181.
- [32] Madesh M, Hajnóczky G. VDAC-dependent permeabilization of the outer mitochondrial membrane by superoxide induces rapid and massive cytochrome c release [J]. *J Cell Biol*, 2001, 155(6): 1 003-016.
- [33] Scharstuhl A, Mutsaers HA, Pennings SW, et al. Involvement of VDAC, Bax and Ceramides in the Efflux of AIF from Mitochondria during Curcumin-Induced Apoptosis [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(8): e6 688.
- [34] 王蔚琛, 窦橙云, 魏树珍, 等. Caspase-3 在胰岛素抵抗及其干预组大鼠肾组织中的表达及意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1): 18-22.
- [35] 贾红梅, 张怀勤, 夏雪, 等. 非对称性二甲基精氨酸通过

- Caspase-3 信号转导通路诱导晚期内皮祖细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化, 2010, 18(6): 449-452.
- [36] Tan Wenzhi. VDAC blockage by phosphorothioate oligonucleotides and its implication in apoptosis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2012, 1818(6): 1555-561.
- [37] Shimizu S, Narita M, Tsujimoto Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC[J]. *Nature*, 1999, 399(6735): 483-487.
- [38] Tajeddine N, Galluzzi L, Kepp O, et al. Hierarchical involvement of Bak, VDAC1 and Bax in cisplatin-induced cell death[J]. *Oncogene*, 2008, 27(30): 4221-232.
- [39] Zaid H, Abu-Hamad S, Israelson A, et al. The voltage-dependent anion channel-1 modulates apoptotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(7): 751-760.
- [40] Abu-Hamad S, Zaid H, Israelson A, et al. Hexokinase-I Protection against Apoptotic Cell Death Is Mediated via Interaction with the Voltage-dependent Anion Channel-1: mapping the site of binding. [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13482-490.
- [41] Yuan S, Fu Y, Wang X, et al. Voltage-dependent anion channel 1 is involved in endostatin-induced endothelial cell apoptosis [J]. *FASEB J*, 2008, 22(8): 2809-820.
- [42] Shimizu S, Matsuoka Y, Shinohara Y, et al. Essential Role of Voltage-Dependent Anion Channel in Various Forms of Apoptosis in Mammalian Cells[J]. *J Cell Biol*, 2001, 152(2): 237-250.
- [43] 贺志彪, 彭再梅, 金丽艳, 等. 吗啡预处理对大鼠缺血再灌注损伤心肌线粒体通透性转换孔的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2010, 35(8): 800-806.
- [44] Morin D, Assaly R, Paradis S, et al. Inhibition of mitochondrial membrane permeability as a putative pharmacological target for cardioprotection. [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 6(33): 382-398.
- [45] Halestrap AP, Kerr PM, Javadov S, et al. Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury of the heart. [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1336(1-2): 79-94.
- [46] Chen L, Chen CX, Gan XT, et al. Inhibition and reversal of myocardial infarction-induced hypertrophy and heart failure by NHE-1 inhibition[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(1): H381-H387.
- [47] Das S, Steenbergen C. Mitochondrial adenine nucleotide transport and cardioprotection [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(2): 448-453.
- [48] Imahashi K, Schneider MD, Steenbergen C, et al. Transgenic Expression of Bcl-2 Modulates Energy Metabolism, Prevents Cytosolic Acidification During Ischemia, and Reduces Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Circ Res*, 2004, 95(7): 734-741.
- [49] Yang M, Camara AK, Wakim BT, et al. Tyrosine nitration of voltage-dependent anion channels in cardiac ischemia-reperfusion: reduction by peroxynitrite scavenging[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817(11): 2049-059.
- [50] Maechler P. Mitochondria as the conductor of metabolic signals for insulin exocytosis in pancreatic beta-cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(11): 1803-818.
- [51] Anello M, Lupi R, Spampinato D, et al. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(2): 282-289.
- [52] van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness [J]. *Nat Genet*, 1992, 1(5): 368-371.
- [53] Nyblom HK., Thorn K, Ahmed M, et al. Mitochondrial protein patterns correlating with impaired insulin secretion from INS-1E cells exposed to elevated glucose concentrations [J]. *Proteomics*, 2006, 6(19): 5193-198.
- [54] Sasaki K, Donthamsetty R, Heldak M, et al. VDAC: old protein with new roles in diabetes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(10): C1055-060.
- [55] Ma J, Li C, Shao C, et al. Decreased K5 receptor expression in the retina, a potential pathogenic mechanism for diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2012, 8: 330-336.
- [56] Gong D, Chen X, Middleditch M, et al. Quantitative proteomic profiling identifies new renal targets of copper(II)-selective chelation in the reversal of diabetic nephropathy in rats[J]. *Proteomics*, 2009, 9(18): 4309-320.
- [57] Joseph PG., Pare G, Anand SS. Exploring Gene-Environment Relationships in Cardiovascular Disease[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(1): 37-45.
- [58] 刘昱圻, 王士雯, 李 泱. 线粒体 VDAC 在母系遗传原发性高血压分子遗传机制及功能[J]. 实用老年医学, 2009, 23(5): 364-366.
- [59] McMurray JJ, Pfeffer M A. Heart failure [J]. *Lancet*, 2005, 365(9474): 1877-889.
- [60] Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11): 1140-151.
- [61] Saks V, Guzun R, Timohhina N, et al. Structure-function relationships in feedback regulation of energy fluxes in vivo in health and disease: Mitochondrial Interactosome[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(6-7): 678-697.
- [62] Fountoulakis M, Soumaka E, Rapti K, et al. Alterations in the heart mitochondrial proteome in a desmin null heart failure model [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(3): 461-474.
- [63] Javadov S, Rajapurohitam V, Zeidan A, et al. Anti-hypertrophic effect of NHE-1 inhibition involves GSK-3beta-dependent attenuation of mitochondrial dysfunction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(6): 998-1007.
- [64] Lim DS, Roberts R, Marian AJ. Expression profiling of cardiac genes in human hypertrophic cardiomyopathy: insight into the pathogenesis of phenotypes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 1175-180.
- [65] Bansal A, Dai Q, Chiao YA, et al. Proteomic analysis reveals late exercise effects on cardiac remodeling following myocardial infarction[J]. *J Proteomics*, 2010, 73(10): 2041-049.
- [66] Bonanni L, Chachar M, Jover-Mengual T, et al. Zinc-dependent multi-conductance channel activity in mitochondria isolated from ischemic brain[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(25): 6851-862.
- [67] 廖章萍. 白藜芦醇抗心肌缺血再灌注损伤的线粒体机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2011; 1-134.