

线粒体内质网结构偶联的蛋白组成和功能

毛惠, 陈薇, 陈临溪, 李兰芳

(南华大学药学院药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 李兰芳, 南华大学药学院教授, 博士研究生导师, 湖南省“121 人才”, 南华大学“船山人才”。2010 年毕业于北京协和医学院获博士学位, 先后在美国佛罗里达大学、美国密西西比大学医学中心以及美国马里兰大学从事博士后研究。深入研究和探讨了心血管活性多肽 Apelin 及其受体 APJ 在心血管系统中的作用。主持国家自然科学基金项目 3 项, 在 *Free Radic Biol Med*, *Int J Cardiol*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 等期刊发表 SCI 科研论文 50 余篇, 申报了国家发明专利 10 项, 主编《血管平滑肌细胞药理与临床》《新受体药理与临床》和《细胞信号转导药理与临床》。2018 年荣获湖南省自然科学三等奖(第二完成人)。

[关键词] 线粒体内质网结构偶联; 钙信号; 脂质转移; 线粒体动态变化; 内质网应激

[摘要] 线粒体内质网结构偶联(MAM)是线粒体与内质网二者之间形成的一个动态膜偶联结构, 并且 MAM 可以参与这两个细胞器之间信息交流。研究证实 MAM 参与调控钙信号、脂质平衡、线粒体动态变化、线粒体自噬和内质网应激反应等。MAM 与心血管疾病、神经退行性疾病和代谢性疾病等密切相关。本文综述了 MAM 的蛋白组成、功能以及与疾病的关系。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



Protein composition and function of mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes

MAO Hui, CHEN Wei, CHEN Linxi, LI Lanfang

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] MAM; calcium signal; lipid transfer; mitochondrial dynamics; ER stress

[ABSTRACT] The endoplasmic reticulum-mitochondrial structure coupling mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) is a dynamic membrane area formed by the coupling of mitochondria and the endoplasmic reticulum, and MAM can participate in the information exchange between these two organelles. MAM has been confirmed to be involved in calcium signaling, lipid balance, mitochondrial dynamic changes, mitochondrial autophagy and endoplasmic reticulum stress response. MAM is closely related to cardiovascular diseases, Alzheimer disease and metabolic diseases. This paper describes the protein composition and function of MAM and its relationship with diseases.

线粒体以及其他亚细胞器在细胞质中并不是孤立存在的, 它们可以与其他细胞器之间形成相互的膜偶联, 其中线粒体可以与内质网偶联形成线粒体内质网结构偶联(mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes, MAM), 这种偶联发生

在分子水平上, 组成 MAM 结构的蛋白众多, 并参与不同的信号通路, 从而发挥不同的生理和病理学功能。已有研究证实 MAM 在调控脂质代谢和钙离子平衡中发挥重要作用, 并且 MAM 还参与调控细胞的生物学功能, 例如线粒体动态变化、氧化应激、自

[收稿日期] 2021-01-13

[修回日期] 2021-05-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970431、81670265); 湖南省自然科学基金项目(2020JJ4079); 湖南省教育厅科学研究开放平台项目(18K073)

[作者简介] 毛惠, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理和分子药理, E-mail 为 2197136154@qq.com。通信作者李兰芳, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理和分子药理, E-mail 为 llanfang6@126.com。

噬和凋亡等^[1]。

1 参与 MAM 结构形成的蛋白

线粒体是一个动态的细胞器,线粒体外膜可以与高尔基体、内质网、脂滴以及过氧化物酶体等细胞器形成相互作用的膜偶联,其中线粒体外膜与内质网膜偶联形成一个动态的 MAM^[2]。有许多蛋白参与构成此区域,包括磷呋喃酸性簇状分选蛋白 2 (phosphofurin acidic cluster sorting protein 2, PACS-2)^[3]、电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC)、钙联接蛋白 (calnexin, CNX)、肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)、葡萄糖调控蛋白 75 (glucose-regulated protein 75, Grp75)^[4-5]、动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein-1, Drp1)^[6]、突触融合蛋白 17 (syntaxin-17, Stx17)^[7]、线粒体融合蛋白 (mitofusin-2, Mfn2)^[8]、PENT 诱导激酶 (PTEN-induced kinase, PINK)^[9] 自噬调控蛋白 5 (autophagy-related 5, Atg5)^[10]、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)^[2] 和 sigma 受体 1 (sigma receptor 1, sigmaR1)^[11-12] 等。IP3R-Grp75-VDAC 形成复合物参与 MAM 的形成^[13], sigmaR1 与 IP3R 相互作用亦可参与 MAM 的构成^[14], Stx17 与 Drp1 二者可相互结合参与 MAM 的构成^[7] (表 1)。

表 1. 参与 MAM 形成的蛋白

Table 1. Proteins are involved in the formation of MAM

名称	定位	功能	参考文献
phosphofurin acidic cluster sorting protein 2 (PACS-2)	MAM	调节脂质转移	[15]
voltage-dependent anion channel (VDAC)	MAM	调节 Ca ²⁺ 转移	[4]
calnexin	MAM	调节 Ca ²⁺ 转移	[4]
inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor (IP3R)	MAM	调节脂质转移	[4]
glucose-regulated protein 75 (Grp75)	MAM	调节脂质转移	[4]
dynamin-related protein-1 (Drp-1)	MAM	调节线粒体分裂	[6]
syntaxin-17	MAM	调节线粒体分裂	[7]
mitofusin2 (Mfn2)	MAM	调节线粒体融合	[8]
autophagy-related 5 (Atg5)	MAM	调控自噬	[10]
protein kinase (Akt)	MAM	胰岛素信号通路	[2]
sigma receptor 1 (SigmaR1)	MAM	协调 IP3R 调控钙离子转移	[11]
PTEN-induced kinase (PINK)	MAM	参与线粒体自噬	[9]

2 MAM 的生物学功能

2.1 MAM 与钙信号传导

Ca²⁺ 是细胞中的第二信使,影响细胞的诸多功能,例如基因表达、蛋白质的合成、蛋白的折叠和修饰以及细胞能量和物质代谢等。在内质网应激或其他病理刺激的情况下, MAM 的数量增加,内质网中的 Ca²⁺ 向线粒体转运,导致线粒体中 Ca²⁺ 大量蓄积^[16]。细胞内 Ca²⁺ 浓度异常导致相关疾病发生。已有报道参与钙信号传导的蛋白有很多,有位于内质网的内质网腺苷三磷酸酶 (sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase, SERCA), 还有位于 MAM 的 IP3R、VDAC1、Grp75。内质网膜蛋白 IP3R 与分子伴侣蛋白 Grp75 结合或被激酶 Akt 磷酸化,介导内质网释放 Ca²⁺ 到细胞质, Ca²⁺ 通过位于 MAM 的复合物 IP3R-Grp75-VDAC 进入线粒体外膜^[17], 在线粒体内膜上的蛋白线粒体钙离子单项转运通道 (mitochondrial calcium uniporter, MCU) 的作用下, Ca²⁺ 被转移到线粒体基质,激活氧化代谢的关键酶,增强线粒体氧化磷酸化,最终导致线粒体呼吸功能加强。

2.2 MAM 与脂质平衡

已有研究报道肝源性线粒体不能合成磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS), 进一步发现了 MAM 在磷脂转移中的作用^[18]。MAM 调节脂质转移依赖线粒体的生理状态和内质网稳态,并调控不同种类脂质的相互转变^[19]。内质网是脂质生物合成的主要细胞器,脂质合成后常需转移到其他细胞器, MAM 参与脂质转移的过程^[20]。甘油三酯 (triglyceride, TG) 和磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 的合成需要线粒体和内质网的共同参与,这证明线粒体和内质网之间存在脂质转移^[21]。MAM 上含有丰富合成磷脂酰丝氨酸合成酶 (phosphatidylserine synthase, PSS) 和磷脂酰乙醇胺合成酶 (phosphatidylethanolamine synthase, PES) 和 PC。PS 是由 MAM 结构中的 PS 合成酶 1 和 PS 合成酶 2 在内质网中合成后转移到线粒体,在线粒体内膜中 PS 被 PS 脱羧酶 1 和 PS 脱羧酶 2 以钙依赖的方式转化为磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE), PE 转运到 MAM 中被 PE 甲基转移酶转换为 PC^[15,22]。在应激或病理刺激的情况下,位于 MAM 的另一个 AAA 结构域蛋白将胆固醇从内质网转移到线粒体,类固醇产生的急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, star) 与 VDAC 相互作用将运到线粒体内的

胆固醇形成类固醇,因此 MAM 亦调控类固醇的形成^[23]。

2.3 MAM 与线粒体动态变化

线粒体是一个高度动态变化的细胞器,其在生理条件下不断处于融合和分裂的动态平衡之中。在线粒体分裂过程中,有 syntaxin17 和 Drp1 参与,syntaxin17 与 Drp1 结合,激活 Drp1,通过自组装形成寡聚化的环状结构,然后利用 GTP 水解酶的活性对线粒体外膜进行切割。当分裂结束后 Drp1 复合物被分配到子代线粒体中并失去活性,最后与空泡蛋白结合在溶酶体中被降解。在线粒体融合过程,Mfn1 或 Mfn2 的卷曲螺旋域相互作用结合形成同型或异型寡聚复合物,进而促进线粒体外膜融合^[24-25]。线粒体的动态变化受到多种因素的影响,其中温度是常见因素。LIN-12 样抑制子(suppressor of Lin-12-like, Sel1L)是位于内质网膜上的一个蛋白,在 4℃ 下,此蛋白缺乏导致 Mfn2 形成同源或异源聚合物,进而促进线粒体融合。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降解酶(HMG-CoA reductase degradation 1, Hrd1)为 E3 泛素连接酶,当 Sel1L 和 Hrd1 缺失时导致 sigmaR1 水平升高,sigmaR1 与 Mfn2 形成聚合物,此聚合物使线粒体融合增加,而仅有 sigmaR1 时使线粒体拉长^[26]。线粒体动态变化还受到细胞质中 Ca^{2+} 浓度的影响^[27],MAM 是 Ca^{2+} 从内质网转移到线粒体的一个重要通道,因此 MAM 还可以通过调节 Ca^{2+} 转移进而调节线粒体的动态变化^[28-29]。

2.4 MAM 与线粒体自噬

线粒体自噬是一种细胞选择性自噬,是受损或形态异常的线粒体通过自噬机制选择性清除途径。通过线粒体自噬可以使线粒体的数量和质量适应细胞需要。Parkin 和 PINK 调控线粒体自噬,清除功能障碍的线粒体。在营养状况不佳或缺氧的情况下,导致线粒体膜电位降低即线粒体去极化,PINK 在线粒体外膜大量积累,Parkin 与 PINK 相互连接在线粒体外膜发挥作用。Parkin 的泛素连接酶使去极化的线粒体泛素化,泛素化的线粒体被自噬分子识别,通过线粒体自噬可以清除掉泛素化的线粒体^[30-31]。

2.5 MAM 与内质网应激

在各种病理刺激的情况下,内质网蛋白无法正确折叠和翻译后修饰,分泌和产生跨膜蛋白的能力降低,导致内质网中错误折叠蛋白积累,进而诱导内质网应激的发生。在脑外伤的情况下,MAM 的形成先减少后增多。当 MAM 的形成增加时,不仅导致线粒体功能障碍还导致内质网应激通路激活,这

是因为 MAM 形成增加导致 Ca^{2+} 转运增强,使得线粒体内的 Ca^{2+} 超载,进而导致蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R(PKR)-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、磷酸化的真核起始因子(eukaryotic initiation factor 2, p-eIF2 α)、激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)及 Grp78 高表达,促进内质网应激发生^[32-33]。

3 MAM 与疾病

3.1 MAM 与高血压

高血压的发生与许多因素有关^[34]。在肾素-血管紧张素-醛固酮系统中,当血管紧张素 II 作用于血管紧张素 II 受体时,使得小动脉平滑肌收缩,保钠保水排钾,进而升高血压。MAM 影响血管平滑肌细胞的结构和功能,参与调节血管平滑肌细胞的增殖、迁移和凋亡。细胞器中的 Ca^{2+} 通过 IP3R 通道进入胞质,胞质内的 Ca^{2+} 通过位于肌浆网上的钙离子 ATP 酶进入肌浆网,胞质内钙离子浓度可以影响平滑肌的收缩,当胞质内 Ca^{2+} 浓度过高时,促进血管平滑肌收缩,增加血管压力,诱发高血压形成。当 MAM 形成增多时,进入线粒体内 Ca^{2+} 随之增多,促进心脏收缩,使心脏泵出的血液增多,亦可诱发高血压的形成^[35],减少 MAM 可能对改善血管平滑肌细胞的结构损伤,并可能为预防高血压提供新的策略^[36]。

3.2 MAM 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种累及动脉壁的慢性炎症性疾病,主要特征是脂质和炎症细胞在大的动脉内膜进行性积累^[37-38]。MAM 结构或数量异常与动脉粥样硬化的发生发展有着密切联系。研究发现在发生动脉粥样硬化病变的小鼠血管平滑肌细胞中 MAM 的数量显著增加。PACS-2 在血管平滑肌的 MAM 结构中积累,导致氧化型低密度脂蛋白增加,促进胆固醇在动脉壁积累,长时间的胆固醇积累导致动脉粥样硬化发生。MAM 数量减少时会导致线粒体内 Ca^{2+} 浓度降低,降低线粒体呼吸和 ATP 产生,进而破坏平滑肌细胞结构导致平滑肌功能障碍,进而导致动脉斑块形成和诱导斑块不稳定,进一步影响动脉粥样硬化病变进程。免疫细胞中 MAM 的数量异常促进炎症因子的释放,并且加速动脉粥样硬化的形成^[39]。

3.3 MAM 与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病属于神经退行性疾病。MAM 结

构中具有调控神经退行性疾病的蛋白,例如阿尔茨海默病相关蛋白 PS1 和 PS2。然而 PS1 和 PS2 是分泌酶复合物的组成部分,参与构成分泌酶并且分泌酶以一种未知的方式处理淀粉样前体蛋白,释放有毒的 β 样淀粉样蛋白肽,有毒的 β 样淀粉样蛋白肽在神经元中积累,并触发多种应激反应导致神经纤维变性,诱发阿尔茨海默病^[40-41]。PS1 和 PS2 以 Mfn2 依赖的方式突变,IP3R 与突变体 PS1 和 PS2 相互作用,刺激 IP3R 通道的激活,导致内质网中 Ca^{2+} 减少,线粒体内 Ca^{2+} 负载,诱导海马神经元凋亡,进而诱导阿尔茨海默病的发生^[42]。因此 MAM 的结构和功能改变在阿尔茨海默病的病理生理过程中发挥重要作用^[43]。

3.4 MAM 与糖尿病

糖尿病分为 I 型和 II 型糖尿病。II 型糖尿病最主要的病理特征是胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍,最终导致胰岛素分泌减少。MAM 在胰岛素分泌中起着重要作用,因为参与胰岛素分泌的蛋白位于 MAM,例如 Akt、IP3R、VDAC。且 Ca^{2+} 亦可以刺激 β 细胞产生和分泌胰岛素。IP3R 和 VDAC 参与 Ca^{2+} 从内质网向线粒体的转运,当 β 细胞中内质网钙通道 IP3R 突变导致线粒体功能障碍,内质网应激增加,胰岛素分泌则减少^[44-45]。因此 IP3R 突变通过调控内质网中 Ca^{2+} 浓度引发 β 细胞功能障碍,导致胰岛素分泌减少,诱导 II 型糖尿病的发生^[46]。

3.5 MAM 与肥胖

已有研究证明 MAM 参与脂肪的异常积累^[47]。

MAM 可根据营养状况的变化进行调整,食物中过量的葡萄糖被机体转化为糖原储存,葡萄糖不足时, MAM 的数量增加,促进脂肪消耗。脂质在内质网中合成后通过 MAM 转运到线粒体进行 β 氧化,增加 MAM 的数量可以运输足够的脂质到线粒体进行 β 氧化。当 MAM 的功能和数量受到抑制时,可以减少脂质氧化,有利于脂肪储存。过多的脂肪在肝脏、胰腺、骨骼肌和心脏等部位沉积,是肥胖患者的典型症状,这些脂肪称为“异位脂肪”。因此, MAM 在脂肪储存中起着潜在的作用,这一过程的异常导致了脂肪的储存异常^[48],而当 MAM 中某些蛋白的缺失,如 PACS2 和 sigmaR-1 受体缺失,则会增加未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)信号通路。这提示 MAM 可能通过 UPR 信号引起脂质合成紊乱,从而导致肥胖。

4 小 结

作为内质网和线粒体之间的桥梁, MAM 具有重要的作用。参与 MAM 形成的蛋白众多, MAM 结构亦较为复杂。MAM 参与调控钙信号、脂质平衡、线粒体动态变化、线粒体自噬和内质网应激反应等。MAM 与心血管疾病、神经退行性疾病以及代谢性疾病密切相关(图 1)。但关于 MAM 结构和功能的研究仍非常有限,并且需要更多的研究来深入探讨 MAM 与各种疾病的关系。

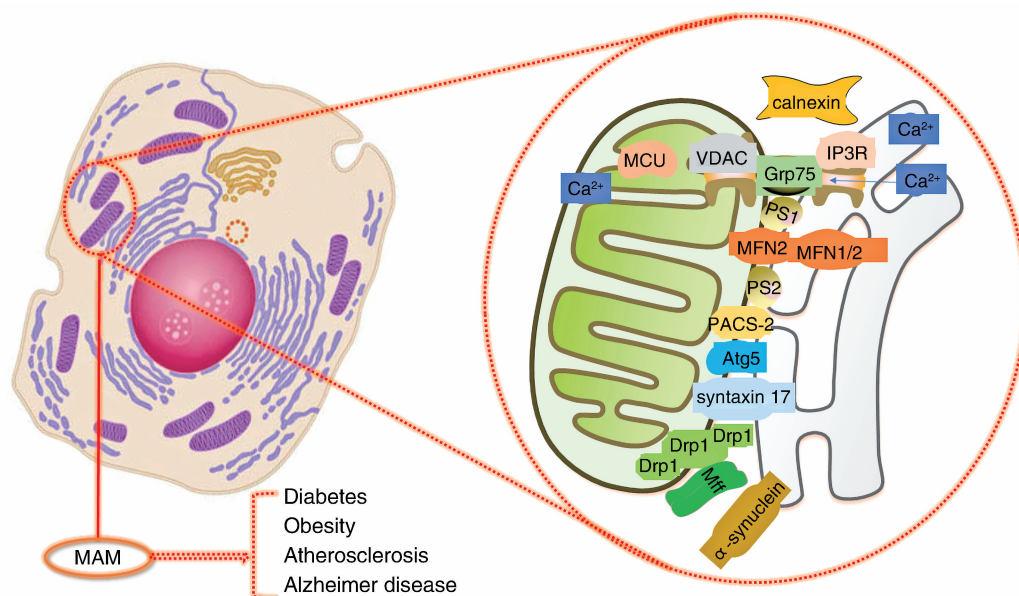


图 1. MAM 的蛋白组成以及 MAM 与疾病的关系

Figure 1. The proteins composition of MAM and the relationship between MAM and disease

[参考文献]

- [1] RODRÍGUEZ-ARRIBAS M, YAKHINE-DIOP S, PEDRO J, et al. Mitochondria-associated membranes (MAMs): overview and its role in parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 6287-6303.
- [2] YANG M, LI C, SUN L. Mitochondria-associated membranes (MAMs): a novel therapeutic target for treating metabolic syndrome[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(7): 1347-1362.
- [3] MOULIS M, GROUSSET E, FACCINI J, et al. The multifunctional sorting protein PACS-2 controls mitophagosome formation in human vascular smooth muscle cells through mitochondria-ER contact sites[J]. *Cells*, 2019, 8(6): 638.
- [4] TUBBS E, THEUREY P, VIAL G, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity is required for insulin signaling and is implicated in hepatic insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3279-3294.
- [5] BASSOT A, CHAUVIN M, BENDRIDI N, et al. Regulation of mitochondria-associated membranes (MAMs) by NO/sGC/PKG participates in the control of hepatic insulin response[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1319.
- [6] SUN D, CHEN X, GU G, et al. Potential roles of mitochondria-associated ER membranes (MAMs) in traumatic brain injury [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(8): 1349-1357.
- [7] SUGO M, KIMURA H, ARASAKI K, et al. Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy[J]. *EMBO J*, 2018, 37(21): e98899.
- [8] HERNANDEZ-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.
- [9] BARAZZUOL L, GIAMOGANTE F, BRINI M, et al. PINK1/Parkin mediated mitophagy, Ca^{2+} signalling, and ER-mitochondria contacts in Parkinson's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1772.
- [10] HAMASAKI M, FURUTA N, MATSUDA A, et al. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 389-393.
- [11] BERNARD-MARISSAL N R, CHRAST R, SCHNEIDER B L. Endoplasmic reticulum and mitochondria in diseases of motor and sensory neurons: a broken relationship? [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 333.
- [12] RIEUSSET J. Mitochondria-associated membranes (MAMs): an emerging platform connecting energy and immune sensing to metabolic flexibility[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(1): 35-44.
- [13] D'ELETTO M, ROSSIN F, OCCHIGROSSI L, et al. Transglutaminase type 2 regulates ER-mitochondria contact sites by interacting with GRP75 [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(13): 3573-3581. e4.
- [14] RUSCHER K, WIELOCH T. The involvement of the sigma-1 receptor in neurodegeneration and neurorestoration [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(1): 30-35.
- [15] LI C, LI L, YANG M, ZENG L, et al. PACS-2: a key regulator of mitochondria-associated membranes (MAMs) [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105080.
- [16] BRAVO R, VICENCIO J M, PARRA V, et al. Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 13): 2143-2152.
- [17] SZABADKAI G, BIANCHI K, VÁRNAI P, et al. Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca^{2+} channels [J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(6): 901-911.
- [18] HERRERA-CRUZ M S, SIMMEN T. Over six decades of discovery and characterization of the architecture at Mitochondria-Associated membranes (MAMs) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017: 13-31.
- [19] PERRONE M. The role of mitochondria-associated membranes in cellular homeostasis and diseases [J]. 2020: 119-196.
- [20] Barazzuol L, Giamogante F, Calì T. Mitochondria associated membranes (MAMs): architecture and physiopathological role [J]. *Cell Calcium*, 2021, 94: 102343.
- [21] VANCE J E. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(13): 7248-7256.
- [22] GIBELLINI F, SMITH T K. The kennedy pathway--De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine [J]. *IUBMB Life*, 2010, 62(6): 414-428.
- [23] PUGLIELLI L, KONOPKA G, PACK-CHUNG E, et al. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase modulates the Generation of the amyloid beta-peptide [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(10): 905-912.
- [24] ZÜCHNER S, MERSIYANOVA I V, MUGLIA M, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(5): 449-451.
- [25] ISHIHARA N E, MIHARA K. Mitofusin 1 and 2 play distinct roles in mitochondrial fusion reactions via GTPase activity [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 26): 6535-6546.
- [26] ZHOU Z, TORRES M, SHA H, et al. Endoplasmic reticulum-associated degradation regulates mitochondrial dynamics in brown adipocytes [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 54-60.
- [27] YI M W, HAJNOCZKY G. Control of mitochondrial motility and distribution by the calcium signal: a homeostatic

- circuit[J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(4): 661-672.
- [28] BOEHNING D, PATTERSON R L, SEDAGHAT L, et al. Cytochrome c binds to inositol (1, 4, 5) trisphosphate receptors, amplifying calcium-dependent apoptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(12): 1051-1061.
- [29] CÁRDENAS C, MILLER R A, SMITH I, et al. Essential regulation of cell bioenergetics by constitutive InsP3 receptor Ca^{2+} transfer to mitochondria[J]. *Cell*, 2010, 142(2): 270-283.
- [30] Shimizu S, Honda S, Arakawa S, et al. Alternative macroautophagy and mitophagy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 50: 64-66.
- [31] BÖCKLER S, WESTERMANN B. ER-mitochondria contacts as sites of mitophagosome formation[J]. *Autophagy*, 2014, 10(7): 1346-1347.
- [32] YOU K, WANG L, CHOU C H, et al. QRI1 dictates the outcome of ER stress through transcriptional control of proteostasis[J]. *Science*, 2021, 371(6524): eabb6896.
- [33] BURGOS-MORN E, ABAD-JIMÉNEZ Z, MARAN A M, et al. Relationship between oxidative stress, ER stress, and inflammation in type 2 diabetes: the battle continues[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1385.
- [34] ELLIOTT W J. Systemic hypertension[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2007, 32(4): 201-259.
- [35] GAO P, YAN Z, ZHU Z. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in cardiovascular diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 604240.
- [36] ARRUDA A P, PERS B M, PARLAKGÜL G, et al. Chronic enrichment of hepatic endoplasmic reticulum-mitochondria contact leads to mitochondrial dysfunction in obesity[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1427-1435.
- [37] 刘艾婷, 彭 旷, 欧蕾宇, 等. 补体系统在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(4): 363-368.
- [38] 冯若男, 周 华. PCSK9 与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1095-1099.
- [39] LIU H, LIU X, ZHUANG H, et al. Mitochondrial contact sites in inflammation-induced cardiovascular disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 692.
- [40] AREA-GOMEZ A E. Presenilins are enriched in endoplasmic reticulum membranes associated with mitochondria[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(5): 1810-1816.
- [41] AREA-GOMEZ A E. Upregulated function of mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease[J]. *EMBO J*, 2012, 31(21): 4106-4123.
- [42] SHI M, SUN F, WANG Y, et al. CGA restrains the apoptosis of $\text{A}\beta$ (25-35)-induced hippocampal neurons[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(7): 700-707.
- [43] EYSERT F, KINOSHITA P F, MARY A, et al. Molecular dysfunctions of mitochondria-associated membranes (MAMs) in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9521.
- [44] SASI U, GANAPATHY S, PALAYYAN S R, et al. Mitochondria associated membranes (MAMs): emerging drug targets for diabetes[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(20): 3362-3385.
- [45] HAJNOCZKY G C, YI M. Old players in a new role: mitochondria-associated membranes, VDAC, and ryanodine receptors as contributors to calcium signal propagation from endoplasmic reticulum to the mitochondria[J]. *Cell Calcium*, 2002, 32(5/6): 363-377.
- [46] YANG S, ZHOU R, ZHANG C, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 571554.
- [47] KUMARI R K, KANT R. An update on metabolic syndrome: metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(4): 2409-2417.
- [48] HAN J, KAUFMAN R J. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1329-1338.
- (此文编辑 秦旭平)