

本文引用: 秦文华, 袁楚楚, 孙玉慧, 等. 琥珀酸/GPR91 通过 DHODH/CoQ10 促血管内皮细胞线粒体损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(6): 466-472. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.06.002.

· 线粒体与心血管疾病专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-06-0466-07

琥珀酸/GPR91 通过 DHODH/CoQ10 促血管内皮细胞线粒体损伤

秦文华¹, 袁楚楚¹, 孙玉慧², 余博¹, 危当恒¹

1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001; 2. 江门国际旅行卫生保健中心, 广东省江门市 529030

[摘要] [目的] 探讨琥珀酸/G 蛋白偶联受体 91(GPR91)对血管内皮细胞线粒体的影响及其调节机制。[方法] 采用透射电镜、Western blot、荧光显微镜观察琥珀酸类似物琥珀酸二乙酯(DS)、GPR91 激动剂及抑制剂对血管内皮细胞线粒体形态、嵴、嵴稳态相关蛋白、活性氧(ROS)含量、Ca²⁺浓度、膜电位、二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)表达以及氧化型辅酶 Q10(CoQ10)的影响; 荧光探针法观察 DHODH 抑制剂以及氧化型 CoQ10 对血管内皮细胞 ROS 含量、Ca²⁺浓度的影响。[结果] DS 处理后, 血管内皮细胞线粒体固缩、体积变小、双层膜电子密度增加、嵴数量减少, 嵴稳态相关蛋白 MIC60 表达下调 23%, ROS 含量升高, Ca²⁺浓度增加, 线粒体膜电位降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); GPR91 激动剂处理后, 线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 表达下调 31%, ROS 含量升高 27%, 钙离子浓度升高 36%, 线粒体膜电位降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); GPR91 抑制剂处理后, 线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 上调 22%, ATP5I 上调 40%, ROS 含量降低 41%, Ca²⁺浓度降低 67%, 线粒体膜电位恢复正常($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。DS 处理后, DHODH 的表达下调 43%, 氧化型 CoQ10 的含量增加 120% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); GPR91 激动剂处理后, DHODH 的表达下调 22%, 氧化型 CoQ10 的含量增加 36% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); GPR91 抑制剂处理后, DHODH 的表达上调 40%, 氧化型 CoQ10 的含量降低 39% ($P < 0.01$); DHODH 抑制剂处理后, ROS 含量增加 20%, Ca²⁺浓度增加 28%, 线粒体膜电位降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 外源加入氧化型 CoQ10 处理后, ROS 含量降低 30%, Ca²⁺浓度降低 20% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。[结论] 琥珀酸/GPR91 可能通过影响线粒体嵴稳态下调 DHODH 的表达进而抑制氧化型 CoQ10 还原, 导致线粒体损伤。

[关键词] 琥珀酸; G 蛋白偶联受体 91; 二氢乳清酸脱氢酶; 辅酶 Q10; 线粒体嵴; 线粒体损伤

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

Succinate/GPR91 promotes mitochondrial damage in vascular endothelial cells through DHODH/CoQ10

QIN Wenhua¹, YUAN Chuchu¹, SUN Yuhui², YU Bo¹, WEI Dangheng¹

1. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Jiangmen International Travel Healthcare Center, Jiangmen, Guangdong 529030, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of succinate/G protein coupled receptor 91 (GPR91) on mitochondria in vascular endothelial cells and its regulatory mechanisms. **Methods** Transmission electron microscopy, Western blot and fluorescence microscopy were used to observe the effects of succinate analogues diethyl succinate (DS), GPR91 agonist and inhibitor on the mitochondrial morphology, cristae, cristate homeostasis related proteins reactive oxygen species (ROS) content, Ca²⁺ concentration, mitochondrial membrane potential, the expression of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) and oxidized coenzyme Q10 (CoQ10). Fluorescence probes were used to observe the effect of DHODH inhibitor and CoQ10 on ROS level and Ca²⁺ concentration of endothelial cells. **Results** After DS treatment, the mitochondria showed pyknosis and mitochondrial volume significantly decreased, electron density of the mitochondrial membrane increased, and the number of cristae decreased in endothelial cells; the expression of cristae homeostasis related proteins

[收稿日期] 2024-01-20

[修回日期] 2024-04-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31870937)

[作者简介] 秦文华, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制及其防治, E-mail: 2315780198@qq.com。通信作者危当恒, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制及其防治, E-mail: weizhonghua99@126.com。

MIC60 decreased by 23% , while cellular ROS level and Ca^{2+} concentration increased; mitochondrial membrane potential decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). After GPR91 agonist treatment, the expression of cristae homeostasis related proteins MIC60 decreased by 31% , meanwhile, cellular ROS level increased by 27% and Ca^{2+} concentration increased by 36% ; mitochondrial membrane potential decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). After GPR91 inhibitor treatment, the expression of cristae homeostasis related proteins MIC60 increased by 22% and ATP5I increased by 40% ; the levels of ROS decreased by 41% and Ca^{2+} concentration decreased by 67% ; and the mitochondrial membrane potential was restored to normal ($P<0.05$ or $P<0.01$). After DS treatment, the expression of DHODH decreased by 43% and the level of oxidized CoQ10 increased by 120% ($P<0.05$ or $P<0.01$). After GPR91 agonist treatment, the expression of DHODH decreased by 22% and the level of oxidized CoQ10 increased by 36% ($P<0.05$ or $P<0.01$). After GPR91 inhibitor treatment, the expression of DHODH increased by 40% and the level of oxidized CoQ10 decreased by 39% ($P<0.01$). After DHODH inhibitor treatment, the ROS level increased by 20% and Ca^{2+} concentration increased by 28% , and mitochondrial membrane potential reduced at same time ($P<0.05$ or $P<0.01$). Exogenous oxidized CoQ10 inhibited ROS production by 30% and decreased Ca^{2+} concentration by 20% ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** Succinate/GPR91 promotes mitochondrial damage in endothelial cells, and its mechanism may relate to down-regulating the expression of DHODH and inhibiting the reduction of CoQ10 by affecting the mitochondrial cristae homeostasis.

[**KEY WORDS**] succinate; G protein coupled receptor 91; dihydroorotate dehydrogenase; coenzyme Q10; mitochondria cristae; mitochondrial damage

动脉粥样硬化性心血管疾病严重危害人类健康,血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化性心血管疾病发生的关键环节。近来的研究发现,在动脉粥样硬化病变进程中血浆琥珀酸含量升高^[1]。研究表明线粒体基质中琥珀酸可以作为促炎信号促进炎症相关基因的表达^[2],并且通过影响线粒体电子传递链促进活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生引发缺血再灌注损伤^[3]。此外,琥珀酸也可以释放到胞外与其特异性受体 G 蛋白偶联受体 91(G protein coupled receptor 91,GPR91)结合,参与糖尿病、缺血再灌注损伤、高血压、炎症与免疫等多种疾病和病理过程的发生发展^[4-8]。

线粒体是细胞内重要的细胞器,与能量代谢、信号转导以及细胞稳态密切相关。研究发现,琥珀酸/GPR91 通过促进神经元线粒体分裂、破坏线粒体功能,从而加剧脑梗死^[9]。线粒体嵴是线粒体内膜向线粒体基质折褶形成的结构,调控线粒体形态、结构与功能。二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase,DHODH)定位于线粒体嵴,将质子传递给线粒体内膜中的氧化型辅酶 Q10(coenzyme Q10,CoQ10),形成还原型 CoQ10($CoQ10H_2$),促进呼吸链电子的正常传递,对于线粒体内 ROS 的清除和线粒体的保护具有重要意义^[10-12]。本研究旨在探讨琥珀酸/GPR91 对血管内皮细胞线粒体的影响以及 DHODH/CoQ10 在该生物学过程中的作用,为血管内皮细胞损伤保护提供新的策略和靶点。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell,HUVEC)株购自中国科学院;DMEM 高糖培养基、胎牛血清购自 Gibco 公司;MitoSOX、Hoechst33342 购自赛默飞世尔科技公司;线粒体膜电位检测试剂盒购自武汉凯胜生物技术有限公司;兔抗 MIC60、兔抗 ATP5I、兔抗 ATP5L、兔抗视神经萎缩 1(optic atrophy 1,OPA1)、兔抗 β -actin、兔抗 CoQ10A、山羊抗兔 IgG 购自武汉三鹰生物技术有限公司;兔抗 GPR91 购自 GeneTex 公司;琥珀酸二乙酯(diethyl succinate,DS)、GPR91 激动剂环氧琥珀酸、GPR91 抑制剂 NF-56-EJ40、氧化型 CoQ10、DHODH 抑制剂布喹那购自 MCE 公司;N,N-二甲基甲酰胺(N,N-dimethylformamide,DMF)、二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)购自江苏维尔生物科技有限公司。细胞钙离子荧光探针(上海碧云天生物技术有限公司);线粒体膜电位 Jc-1 检测试剂盒(江苏凯基生物技术股份有限公司)。

1.2 细胞培养及分组

HUVEC 培养在 5% CO_2 、37 °C 培养箱中。DMSO 组:用 DMSO 处理血管内皮细胞 24 h;DS 组:DS 处理血管内皮细胞 24 h;GPR91 激动剂组:GPR91 激动剂处理血管内皮细胞 24 h;GPR91 抑制剂组:GPR91 抑制剂预处理血管内皮细胞 2 h,再经 DS 处理 24 h;DHODH 抑制剂组:DHODH 抑制剂处理血管内皮细胞 2 h;氧化型 CoQ10 组:氧化型 CoQ10 处

理血管内皮细胞 24 h; DMF 组: DMF 处理血管内皮细胞 24 h。

1.3 透射电镜观察

取处理好的细胞, 用 PBS 清洗 3 次, 加入电镜固定液于 4 ℃ 固定 2 h, 离心, 1% 锇酸室温避光固定 2 h, 脱水处理后经丙酮: 包埋剂 (1:1) 渗透 2~4 h, 60 ℃ 烤箱聚合 48 h, 铀铅双染色 15 min, 然后使用电子显微镜拍摄。

1.4 Western blot 检测蛋白表达

RIPA 裂解细胞后提取蛋白进行蛋白定量, 取 20 μg 蛋白进行电泳, 然后将蛋白转移至 PVDF 膜, BSA 封闭、相应的一抗于 4 ℃ 孵育 10 h (MIC60、ATP5I、ATP5L、OPA1 及 CoQ10A 一抗稀释比例为 1:1 000, β-actin 稀释比例为 1:2 000, DHODH 一抗稀释比例为 1:4 000), 二抗 (山羊抗兔 IgG 稀释比例为 1:3 000) 室温孵育 2 h, 显影, 使用 Image J 软件进行灰度值分析。

1.5 ROS 荧光探针检测

取处理好的细胞铺板 (24 孔), 贴壁后 PBS 清洗 3 次, 将溶解好的 MitoSOX 加入 Hank's 平衡盐溶液 [(Hank's balanced salt solution, HBSS), 1:5 000] 混合成工作液, 每孔加入 300 μL 工作液, 37 ℃ 避光孵育 30 min, Hoechst33342 混合于 HBSS 溶液 (1:2 000), 每孔加入 200 μL 混合液, 37 ℃ 避光孵育 10 min, 然后使用荧光显微镜拍照。

1.6 荧光探针 Jc-1 检测线粒体膜电位

取处理好的细胞铺板 (24 孔), 贴壁后 PBS 清洗 3 次, 用双蒸水将线粒体膜电位荧光探针 Jc-1 按 1:5 000 溶解混合成工作液, 每孔加入 300 μL 工作液, 37 ℃ 避光孵育 30 min, Hoechst33342 混合于 HBSS 溶液 (1:2 000), 每孔加入 200 μL 混合液, 37 ℃ 避光孵育 10 min, 然后使用荧光显微镜拍照。

1.7 钙离子荧光探针检测

取处理好的细胞铺板 (24 孔), 贴壁后 PBS 清洗 3 次, 用 PBS 溶解 Flou-4 染色剂制成 1:1 000 的工作液, 每孔加入 300 μL 工作液, 37 ℃ 避光孵育 30 min, 弃工作液, PBS 清洗 3 次, Hoechst33342 混合于 HBSS 溶液 (1:2 000), 每孔加入 200 μL 混合液, 37 ℃ 避光孵育 20 min, 然后使用荧光显微镜拍照。

1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prims 8 软件进行统计分析, 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用单样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 琥珀酸/GPR91 对线粒体的影响

与 DMSO 相比, DS 组 ROS 含量及细胞 Ca^{2+} 浓度显著升高, 线粒体膜电位显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); GPR91 激动剂组血管内皮细胞 ROS 含量升高 27%, Ca^{2+} 浓度升高 36%, 线粒体膜电位显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而 DS+GPR91 抑制剂组 ROS 水平下降 41%, Ca^{2+} 浓度降低 67%, 线粒体膜电位恢复至正常水平 ($P < 0.01$; 图 1)。

2.2 琥珀酸/GPR91 影响线粒体嵴稳态

嵴为线粒体中形成呼吸链复合体的场所, 线粒体嵴稳态失衡将导致呼吸链功能异常, 最终导致线粒体功能障碍^[13]。透射电镜结果显示, DS 组血管内皮细胞线粒体嵴数量减少, 嵴形态异常。线粒体嵴形成是一个动态的、复杂的过程, MIC60、OPA1、ATP5L、ATP5I 为协助线粒体嵴形成的重要分子^[14-15]。与 DMSO 组相比, DS 组线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 的表达下调 23%, GPR91 激动剂组线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 的表达下调 31%, 而 DS+GPR91 抑制剂组线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 较 DS 组上调 22%, ATP5I 上调 40% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 图 2)。这些结果表明琥珀酸可能通过调节线粒体嵴的形成从而调节线粒体的功能。

2.3 琥珀酸/GPR91 对 DHODH/氧化型 CoQ10 的影响

DHODH 位于线粒体嵴, 是将氧化型 CoQ10 还原为 CoQ10H₂ 的限速酶^[12,16]。CoQ10A 是氧化型 CoQ10 的同源物, 与氧化型 CoQ10 水平正相关。与 DMSO 组相比, DS 组血管内皮细胞 DHODH 的表达降低 43%, CoQ10A 水平增加 120% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); GPR91 激动剂组血管内皮细胞 DHODH 的表达降低 22%, CoQ10A 水平增加 36% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而与 DS 组相比, DS+GPR91 抑制剂组 DHODH 的表达上调 40%, CoQ10A 水平降低 39% ($P < 0.01$; 图 3)。这些结果表明琥珀酸/GPR91 可能通过减少 DHODH 的合成抑制氧化型 CoQ10 还原成 CoQ10H₂。

2.4 DHODH 对血管内皮细胞线粒体的影响

DHODH 可以抑制 ROS 的产生, 同时促进线粒体 ROS 的清除, 对线粒体具有重要的保护作用。为了进一步阐明 DHODH 在琥珀酸诱导的线粒体功能障碍中的作用, 用 DHODH 抑制剂布喹那 (5 μmol/L) 处理血管内皮细胞, 结果发现: 与对照组相比,

DHODH 抑制剂处理的血管内皮细胞 ROS 含量增加 20% ,Ca²⁺ 含量增加 28% ,线粒体膜电位降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$;图 4)。

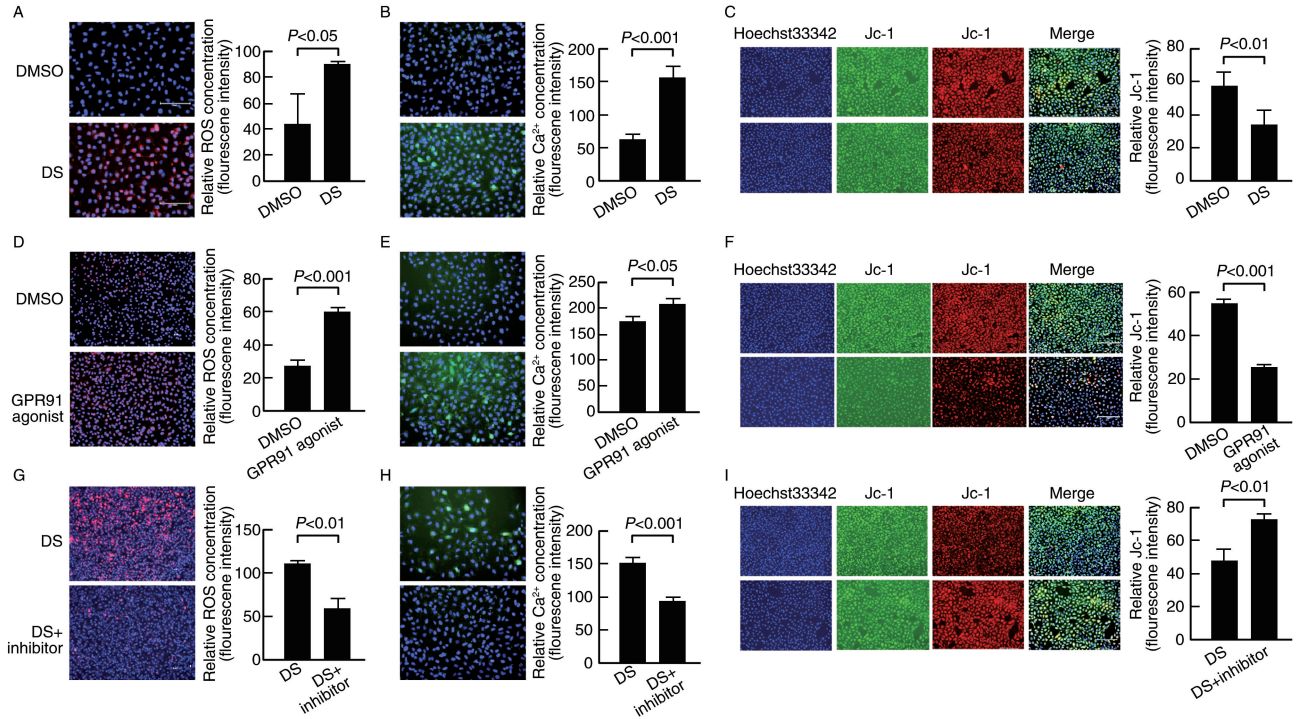


图 1. 琥珀酸/GPR91 促血管内皮细胞线粒体损伤 ($n=3$)

A-C 为 DS 增加血管内皮细胞 ROS 含量(200 \times)、Ca²⁺浓度(200 \times)，降低线粒体膜电位(100 \times)；D-F 为 GPR91 激动剂增加血管内皮细胞 ROS 含量(100 \times)、Ca²⁺浓度(200 \times)，降低线粒体膜电位(100 \times)；G-I 为 GPR91 抑制剂降低 DS 诱导的血管内皮细胞 ROS 含量(100 \times)、Ca²⁺浓度(200 \times)，恢复线粒体膜电位(100 \times)。

Figure 1. Succinate/GPR91 promotes mitochondrial damage in vascular endothelial cells ($n=3$)

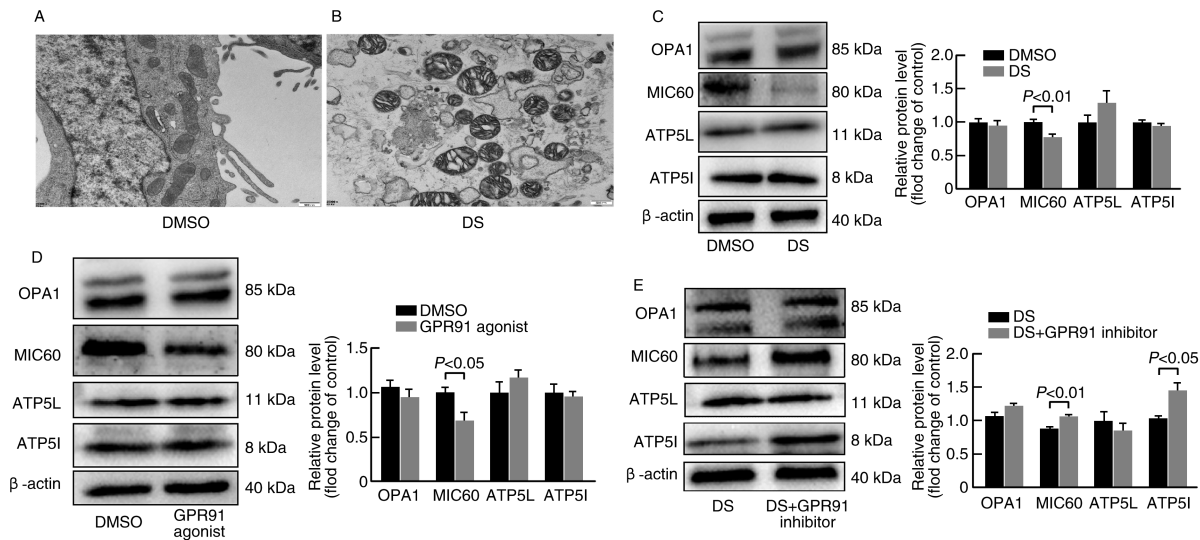


图 2. 琥珀酸/GPR91 对线粒体嵴稳态的影响 ($n=3$)

A、B 为透射电镜检查,DS 组线粒体体积减小,出现空泡,嵴数量减少,嵴形态异常(25 000 \times)；C 为 DS 组线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 的表达下调；D 为 GPR91 激动剂组线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 的表达下调；E 为 DS+GPR91 抑制剂组线粒体嵴稳态相关蛋白 MIC60 和 ATP5I 的表达上调。

Figure 2. The effect of succinate/GPR91 on mitochondrial cristae homeostasis ($n=3$)

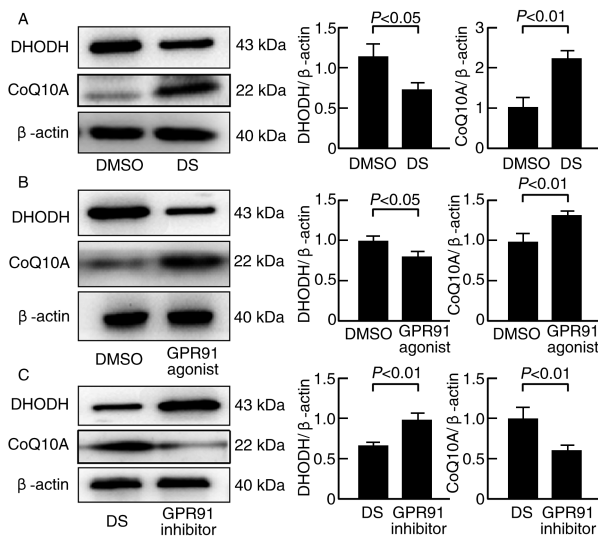


图3. 琥珀酸/GPR91对血管内皮细胞DHODH和CoQ10A表达的影响($n=3$)

A、B为DS和GPR91激动剂抑制DHODH的表达,增加CoQ10A水平;
C为GPR91抑制剂上调DHODH的表达,降低CoQ10A水平。

Figure 3. The effect of succinate/GPR91 on DHODH and CoQ10A expression in vascular endothelial cells($n=3$)

2.5 氧化型CoQ10对血管内皮细胞线粒体的影响

CoQ10在细胞内以氧化型CoQ10和还原型CoQ10H₂两种形式存在^[10]。DHODH将氧化型CoQ10还原成CoQ10H₂,抑制线粒体ROS的产生并促进ROS的清除^[17]。为了进一步探讨DHODH/氧化型CoQ10在琥珀酸诱导的线粒体功能障碍中的作用,用DMF溶解的氧化型CoQ10(20 μmol/L)处理血管内皮细胞,结果发现:在不干扰DHODH表达的情况下,外源加入的氧化型CoQ10使血管内皮细胞线粒体ROS含量降低30%,Ca²⁺浓度降低20% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$;图5)。

3 讨论

琥珀酸是能量代谢中的一种关键二羧酸,是连接三羧酸循环与线粒体呼吸的关键分子,线粒体是机体琥珀酸的重要来源。研究表明组织损伤、缺氧和免疫激活可导致细胞及血液中琥珀酸水平的改变。GPR91是其特异性受体,近来的研究表明琥珀酸不仅

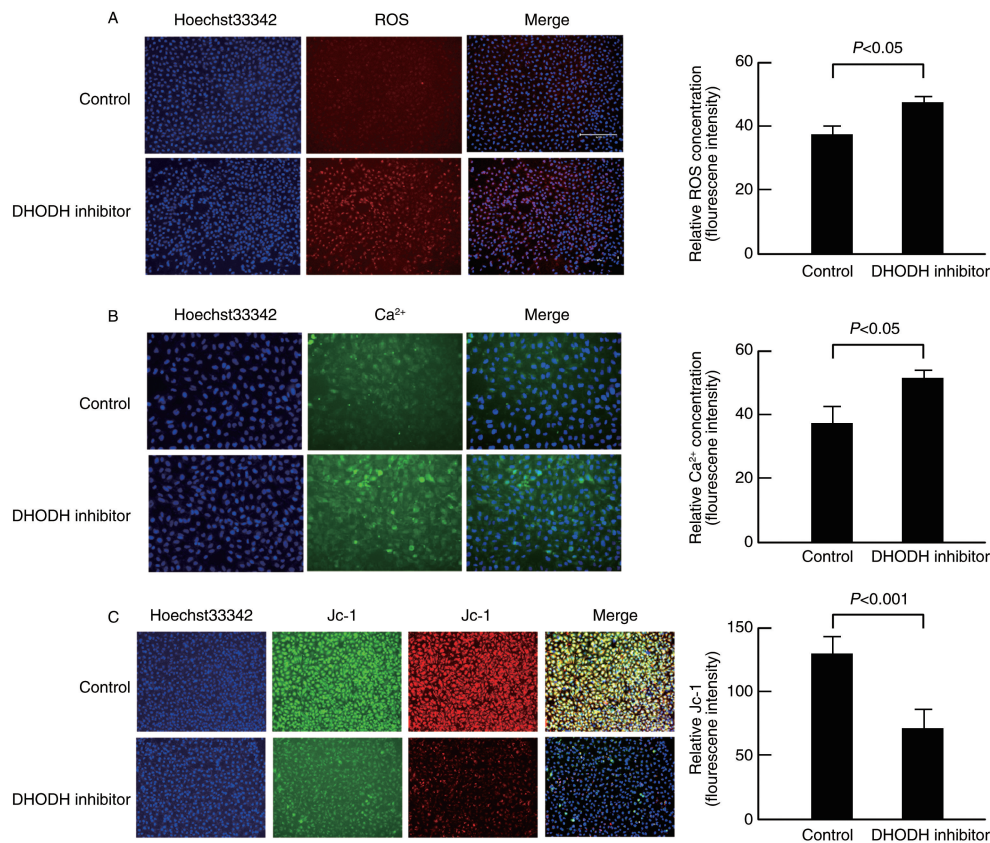


图4. DHODH对血管内皮细胞线粒体的影响($n=3$)

A为DHODH抑制剂增加血管内皮细胞线粒体ROS的产生(100×),B为DHODH抑制剂增加血管内皮细胞Ca²⁺浓度(200×),
C为DHODH抑制剂降低血管内皮细胞线粒体膜电位(100×)。

Figure 4. The effect of DHODH on mitochondria in vascular endothelial cells($n=3$)

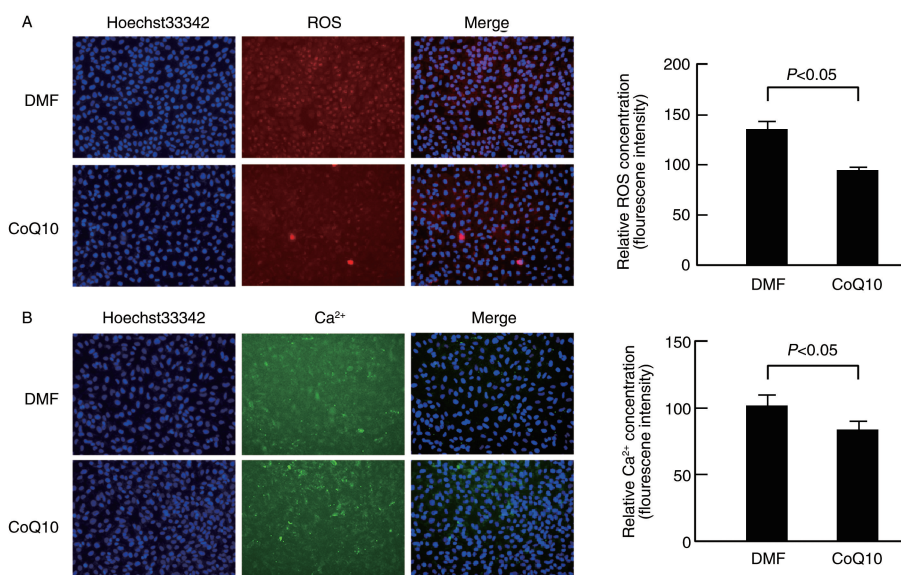


图 5. 氧化型 CoQ10 对血管内皮细胞线粒体的影响 ($n=3$)

A 为氧化型 CoQ10 降低血管内皮细胞线粒体 ROS 含量 (200 \times), B 为氧化型 CoQ10 降低血管内皮细胞 Ca²⁺ 浓度 (200 \times)。

Figure 5. The effect of oxidized CoQ10 on mitochondria in vascular endothelial cells ($n=3$)

作为三羧酸循环的底物调节能量代谢,并且可能通过与 GPR91 的相互作用影响细胞的多个生物学行为。本研究结果发现,琥珀酸、GPR91 激动剂均增加血管内皮细胞线粒体 ROS 含量及细胞内 Ca²⁺ 浓度,降低线粒体膜电位,表明细胞内琥珀酸/GPR91 介导线粒体损伤。

线粒体嵴是线粒体内膜向线粒体基质折褶形成的结构,在电子传递、ROS 生成、ATP 合成方面发挥重要功能;线粒体嵴形态反应线粒体代谢、超氧化物形成、氧化还原稳态;线粒体嵴形态的维持与 OPA1、MIC60、ATP5I 和 ATP5L 等蛋白密切相关。其中 OPA1 催化线粒体内膜的融合并调节线粒体嵴重塑过程,OPA1 野生型细胞的线粒体主要为线状;OPA1 突变会导致线粒体破裂,OPA1 突变体细胞的线粒体主要为颗粒状^[18]。MICOS 家族介导嵴连接的形成和稳定^[19],敲除 MICOS 基因导致线粒体嵴消失,而其家族成员 MIC60 过表达导致嵴碎片化^[15];ATP 合酶也是线粒体嵴形成的重要调节因子,其中亚基单位 ATP5I 和 ATP5L 协同 OPA1 和 MIC60 促进线粒体内膜的正确内陷形成稳定的有效折叠,敲除 ATP5I 和 ATP5L 基因导致线粒体内膜凹陷异常,形成洋葱状内膜^[15]。本研究结果发现,琥珀酸及 GPR91 激动剂下调 MIC60 的表达,提示琥珀酸/GPR91 可能通过下调 MIC60 的表达从而导致线粒体嵴稳态失衡。

在线粒体内,CoQ10 作为线粒体电子传输链中的电子载体(从复合物 I、II 到复合物 III)在氧化磷酸化过

程中发挥着关键作用,还参与线粒体解偶联蛋白的代谢以及线粒体通透性转换孔的调节,与线粒体的功能密切相关^[20-21]。DHODH 为线粒体嵴蛋白,将线粒体内膜中的氧化型 CoQ10 形成还原型 CoQ10,线粒体嵴稳态与 DHODH 的生物学功能密切相关。本研究结果发现,琥珀酸及 GPR91 激动剂下调 DHODH 的表达,同时伴随着细胞内氧化型 CoQ10 含量增加以及线粒体损伤,DHODH 抑制剂亦导致血管内皮细胞线粒体损伤;而在不干预 DHODH 表达的情况下,外源加入氧化型 CoQ10 抑制线粒体损伤。这些结果提示琥珀酸及 GPR91 通过下调 DHODH 的表达进而抑制氧化型 CoQ10 还原成 CoQ10H₂,引起细胞内氧化型 CoQ10 蓄积,导致线粒体损伤。该结果将可能为血管内皮细胞损伤以及动脉粥样硬化性心脑血管疾病的有效防治提供新的参考。

[参考文献]

- [1] XU J, ZHENG Y, ZHAO Y, et al. Succinate/IL-1 β signaling axis promotes the inflammatory progression of endothelial and exacerbates atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 817572.
- [2] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [3] CHOUCANI E T, PELL V R, GAUDE E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435.

- [4] LITTLEWOOD-EVANS A, SARRET S, APFEL V, et al. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(9): 1655-1662.
- [5] IVES S J, ZALESKI K S, SLOCUM C, et al. The effect of succinic acid on the metabolic profile in high-fat diet-induced obesity and insulin resistance[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(21): e14630.
- [6] GILISSEN J, JOURET F, PIROTTE B, et al. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 159: 56-65.
- [7] LIANG C, LI J, TIAN B, et al. Foresight regarding drug candidates acting on the succinate-GPR91 signalling pathway for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112298.
- [8] 章舒蕾, 梁亚敏, 罗涔方, 等. 琥珀酸通过活性氧途径诱导人脐静脉内皮细胞焦亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 42-47.
- ZHANG S L, LIANG Y M, LUO C F, et al. Succinate induces pyroptosis of human umbilical vein endothelial cells via reactive oxygen species pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(1): 42-47.
- [9] HODGE T, COLOMBINI M. Regulation of metabolite flux through voltage-gating of VDAC channels[J]. *J Membr Biol*, 1997, 157(3): 271-279.
- [10] MURPHY M P, CHOUGHANI E T. Why succinate? Physiological regulation by a mitochondrial coenzyme Q sentinel[J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(5): 461-469.
- [11] 王丽雯, 刘惠美, 李兰芳, 等. 铁死亡与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(2): 155-163.
- WANG L W, LIU H M, LI L F, et al. Ferroptosis and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(2): 155-163.
- [12] MAO C, LIU X, ZHANG Y, et al. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [13] COGLIATI S, FREZZA C, SORIANO M E, et al. Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain super-complexes assembly and respiratory efficiency[J]. *Cell*, 2013, 155(1): 160-171.
- [14] GUO R, GU J, ZONG S, et al. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain[J]. *Biomed J*, 2018, 41(1): 9-20.
- [15] QUINTANA-CABRERA R, MEHROTRA A, RIGONI G, et al. Who and how in the regulation of mitochondrial cristae shape and function[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(1): 94-101.
- [16] AMOS A, AMOS A, WU L R, et al. The warburg effect modulates DHODH role in ferroptosis: a review[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 100.
- [17] HARGREAVES I, HEATON R A, MANTLE D. Disorders of human coenzyme Q10 metabolism: an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6695.
- [18] NYENHUIS S B, WU X F, STRUB M P, et al. OPA1 helical structures give perspective to mitochondrial dysfunction[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1109-1116.
- [19] 黄国敏, 王玉佩, 孙超, 等. 线粒体超微结构及其调控机制的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2019, 46(12): 1141-1149.
- HUANG G M, WANG Y P, SUN C, et al. Advances in mitochondrial ultrastructure and its regulatory mechanism[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2019, 46(12): 1141-1149.
- [20] LIAO M, HE X, ZHOU Y, et al. Coenzyme Q10 in atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 970: 176481.
- [21] FIŠAR Z, HROUDOVÁ J. CoQ10 and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(2): 191.
- (此文编辑 文玉珊)