

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.001

• 基础研究 •

TREM1 对软骨细胞线粒体动力学及细胞凋亡的影响 *

钟毅鸣 陈宏杰 陆海明 朱力波 马金忠[△]

(上海交通大学附属第一人民医院骨科 上海 200080)

摘要 目的:探讨髓系细胞表达激发受体分子 1(triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM1)对软骨细胞线粒体动力学及细胞凋亡的影响, 以为骨关节炎治疗提供新的研究方向。**方法:**使用白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)刺激 ATDC5 小鼠软骨细胞以模拟骨关节炎软骨细胞炎症, qPCR 检测白介素-6 (IL-6) 表达以验证炎性软骨细胞诱导情况, 同时检测目标基因 TREM1 的表达。为观测抑制 TREM1 对炎性软骨细胞的影响, 将细胞分为对照组、IL-1 β 组及 IL-1 β +LR12 (TREM1 抑制剂) 组, 分别通过 Mito-Tracker 染色、TUNEL 染色观察三组细胞的线粒体动力学和凋亡情况。接着探究过表达 TREM1 对正常 ATDC5 软骨细胞的影响, 设置空载质粒组、TREM1 过表达组及过表达 TREM1+LR12 处理组, 使用 Mito-Tracker 染色及 TUNEL 染色检测三组细胞线粒体动力学和凋亡情况。此外, PCR Array 检测过表达 TREM1 对软骨细胞代谢的影响。**结果:**与对照组相比, IL-1 β 组 IL-6 基因表达增加, 表明炎性软骨细胞造模成功; TREM1 在 IL-1 β 处理后的骨关节炎细胞中表达升高, 使用 TREM1 抑制剂 (LR12) 处理可有效抑制 TREM1 的表达, 且能明显抑制软骨细胞的炎性因子 IL-6 的表达。IL-1 β 组软骨细胞的线粒体动力学失衡和凋亡增加, 而 IL-1 β +LR12 组上述情况得到改善。另外, 与空载质粒组相比, 过表达 TREM1 组出现线粒体动力学失衡和凋亡增加, 但在 TREM1+LR12 组软骨细胞中线粒体失衡和凋亡增加得到缓解。此外, PCR Array 发现过表达 TREM1 可引起 ATDC5 细胞的代谢紊乱。**结论:**TREM1 可一定程度损害软骨细胞线粒体动力学平衡及促进细胞凋亡, 靶向 TREM1 可能为骨关节炎治疗提供新的方向。

关键词: TREM1; 软骨细胞; 骨关节炎; 线粒体动力学; 细胞凋亡

中图分类号: R-33; R684.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)22-4201-05

Effects of TREM1 on the Mitochondrial Dynamics and Apoptosis of Chondrocytes*

ZHONG Yi-ming, CHEN Hong-jie, LU Hai-ming, ZHU Li-bo, MA Jin-zhong[△]

(Department of Orthopedics, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: This study aims to investigate the influence of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM1) expression on the mitochondrial dynamics and apoptosis of chondrocytes in order to propose a novel direction for the treatment of osteoarthritis in the future. **Methods:** Murine chondrocyte ATDC5 cells were stimulated with interleukin-1 β (IL-1 β) to mimic osteoarthritis-like chondrocyte inflammation, and interleukin-6 (IL-6) expression was detected by qPCR to validate the inflammatory chondrocyte model. The expression of the target gene TREM1 was also detected by qPCR. To observe the effect of TREM1 inhibition on inflammatory chondrocytes, the cells were divided into the control group, IL-1 β group and IL-1 β +LR12 (TREM1 inhibitor) group. Mito-Tracker staining and TUNEL staining were used to observe the mitochondrial dynamics and apoptosis of the cells. The effects of TREM1 overexpression on normal ATDC5 chondrocytes were then investigated. The cells were divided into the vector group, TREM1 overexpression group, and TREM1 overexpression+LR12 group. Mito-Tracker staining and TUNEL staining were used to detect mitochondrial dynamics and apoptosis in all three groups. In addition, PCR Array was used to detect the effects of TREM1 overexpression on chondrocyte metabolism. **Results:** Compared with the control group, the expression of IL-6 was increased in the IL-1 β group, indicating successful establishment of inflammatory chondrocytes. TREM1 expression was also elevated in IL-1 β -treated chondrocytes. However, treatment with an inhibitor of TREM1 (LR12) effectively inhibited the expression of TREM1 and significantly inhibited the expression of the inflammatory cytokine IL-6 in chondrocytes. The mitochondrial dynamics imbalance and apoptosis of chondrocytes were increased in the IL-1 β group compared with the control group, while the above conditions were ameliorated in the IL-1 β +LR12 group. In addition, imbalanced mitochondrial dynamics and increased apoptosis were observed in the TREM1 overexpression group compared with the vector group, which were alleviated in the TREM1 overexpression+LR12 chondrocytes. In

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81871795)

作者简介: 钟毅鸣(1996-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 老年骨关节炎病, E-mail: zhongyiming42@163.com

[△] 通讯作者: 马金忠(1963-), 男, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向: 老年骨关节炎病, E-mail: majinzhong1963@sina.com

(收稿日期: 2022-02-22 接受日期: 2022-03-28)

addition, PCR Array results indicated that overexpression of TREM1 caused metabolic disturbances in ATDC5 cells. **Conclusion:** TREM1, to a certain extent, increases imbalance of mitochondrial dynamics and apoptosis of chondrocytes. Targeting TREM1 may provide a new direction for the treatment of osteoarthritis.

Key words: TREM1; Chondrocyte; Osteoarthritis; Mitochondrial Dynamics; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R684.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4201-05

前言

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨破坏为特征的最常见的关节疾病^[1]。骨关节炎的治疗效果仍不尽人意,亟待发现新的治疗方向。线粒体动力学与多种退行性疾病有关,并参与 OA 的发生发展^[2]。线粒体动力学平衡对于细胞中线粒体的功能至关重要,维持软骨细胞线粒体动力学稳定对骨关节炎具有重要的保护作用^[3,4]。

髓系细胞表达的触发受体 1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM1)是一种与炎症反应相关的免疫球蛋白超家族激活受体,被激活后可通过 TLR4/NF- κ B 信号通路触发和放大炎症反应,引起各种炎症相关疾病如炎症性肠病和类风湿性关节炎等^[5]。TREM1 在 OA 软骨组织及软骨细胞中表达显著上调,提示 TREM1 可作为 OA 的治疗靶点之一^[6,7]。本研究通过在体外使用白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)刺激软骨细胞,观察过表达或抑制 TREM1 表达对于骨关节炎软骨细胞的线粒体动力学及凋亡的影响,以期治疗 OA 提供新的治疗思路。

1 材料与方法

1.1 材料

小鼠软骨细胞 ATDC5 细胞购自上海中科院细胞库。胎牛血清、DMEM 及 Opti-MEM 培养液购自美国 Gibco 公司;青/链霉素溶液(100 $\times$)、0.25%胰酶、Mito-Tracker Red 线粒体红色荧光探针、TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒及 DAPI 染色液购自上海碧云天公司;CCK-8 试剂盒购自日本同仁公司;IL-1 β 购自美国 R&D 公司;LR12 购自上海生工生物工程公司;Lipofectamine 3000 及 TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司;逆转录及 qPCR 试剂盒购自上海新贝生物公司;小鼠 PCR array 检测板购自上海沃吉基因公司;TREM1 过表达质粒购自上海和元生物公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染 小鼠软骨细胞 ATDC5 细胞使用含 10%胎牛血清、1%青/链霉素的 DMEM 培养液,于含有 5% CO₂ 的 37℃恒温培养箱中培养,每隔 2-3 天进行换液。当细胞融合至 80%时传代。收集对数生长期的 ATDC5 细胞接种至 6 孔板中,依照说明书使用 Lipofectamine 3000 将空载质粒和 TREM1 过表达质粒转染入细胞内,6-8 小时后进行换液,继续培养以用于后续实验。

1.2.2 实验分组 本研究采用的分组如下:1)Control 组:正常培养的 ATDC5 细胞;2)IL-1 β 组:10 ng/mL IL-1 β 刺激 24 h 的 ATDC5 细胞;3)IL-1 β +LR12 组:10 ng/mL IL-1 β 刺激 24 h,同时加入 50 μ g/mL LR12 处理的 ATDC5 细胞;4)OE-NC 组:转

染空载质粒 48 h 的 ATDC5 细胞;5)OE-TREM1 组:转染 TREM1 过表达质粒 48 h 的 ATDC5 细胞;6)OE-TREM1+LR12 组:转染 TREM1 过表达质粒 48 h,同时加入 50 μ g/mL LR12 处理的 ATDC5 细胞。

1.2.3 CCK-8 实验 收集对数生长期的 ATDC5 细胞接种至 96 孔板中,每孔约 1×10^4 个细胞。分别用不同浓度(0, 25, 50, 100, 200 μ g/mL)LR12 处理不同时间(24, 48 h)后每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液 37℃孵育 2 h,用酶标仪检测 450 nm 吸光度。

1.2.4 qPCR 实验 使用 TRIzol 法提取 ATDC5 细胞总 RNA,反转录成 cDNA 进行实时荧光定量 PCR 检测,运用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法分析基因表达情况,所用引物序列如下:

IL-6:F:5'-TACCACTTCACAAGTCGGAGGC-3',

R:5'-CTGCAAGTGCATCATCGTTGTTC-3';

TREM1: F:5'-CCTGTTGTGCTCTTCCATCCTG-3',

R:5'-CGGGTTGTAGTTGTGTCACTGG-3';

GAPDH: F:5'-CATCACTGCCACCCAGAAGACTG-3',

R:5'-ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTTCAG-3';

β -Actin: F: 5'-CATTGCTGACAGGATGCAGAAGG-3',

R:5'-TGCTGGAAGGTGGACAGTGAGG-3'。

1.2.5 PCR Array 根据说明书,使用 TRIzol 法提取 ATDC5 细胞总 RNA,反转录成 cDNA 后,使用小鼠 PCR Array 板分析基因表达情况。数据采用 Wgene Biotech 软件进行分析。

1.2.6 Mito-Tracker 染色和 TUNEL 染色 根据说明书,分别对 ATDC5 细胞进行 Mito-Tracker 染色及 TUNEL 染色。PBST 溶液洗涤细胞后,使用 DAPI 对细胞核进行染色。使用激光共聚焦显微镜(德国徕卡公司)拍摄图像。

1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 9 软件进行统计分析,所有数据按照平均数 $\pm$ 标准差表示。两组之间采用 t 检验,多组之间采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 抑制 TREM1 可缓解 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症表达

为验证 TREM1 基因在炎症软骨细胞的表达情况,使用 IL-1 β 诱导 ATDC5 细胞炎症反应,与对照组相比,IL-1 β 处理后软骨细胞 TREM1 基因表达明显升高,炎症因子 IL-6 的表达也出现显著增加($P < 0.05$,见图 1A-B)。而 TREM1 抑制剂 LR12 则显著降低了 IL-1 β 诱导的软骨细胞 TREM1 和 IL-6 基因的表达($P < 0.05$,见图 1A-B)。此外,CCK-8 实验结果表明 LR12 对于软骨细胞无明显细胞毒性作用(见图 1C)。以上结果表明在炎症软骨细胞中,TREM1 表达增加,抑制其表达可同时减少炎症因子表达,提示 TREM1 可能在 OA 发生发展中

产生不良影响。

2.2 抑制 TREM1 可缓解 IL-1 β 诱导的软骨细胞线粒体动力学失衡和凋亡

我们使用 Mito-Tracker 染色实验以观察软骨细胞线粒体动力学状态。结果发现,IL-1 β 处理后软骨细胞线粒体呈细小点状,提示线粒体分裂增加,线粒体动力学失衡。而 TREM1 抑制剂 LR12 处理后软骨细胞线粒体呈现细长而相互连接的状态

(见图 2A),线粒体动力学平衡重新恢复。线粒体通过改变其分裂融合周期,调节凋亡相关蛋白表达进而启动细胞死亡,从而对应激作出反应^[8]。为进一步观察 TREM1 是否同时影响软骨细胞凋亡,我们采用了 TUNEL 染色,结果显示与对照组相比,软骨细胞经 IL-1 β 处理后凋亡明显增加,而抑制 TREM1 可明显缓解 IL-1 β 导致的软骨细胞凋亡(见图 2B-C, $P<0.05$)。

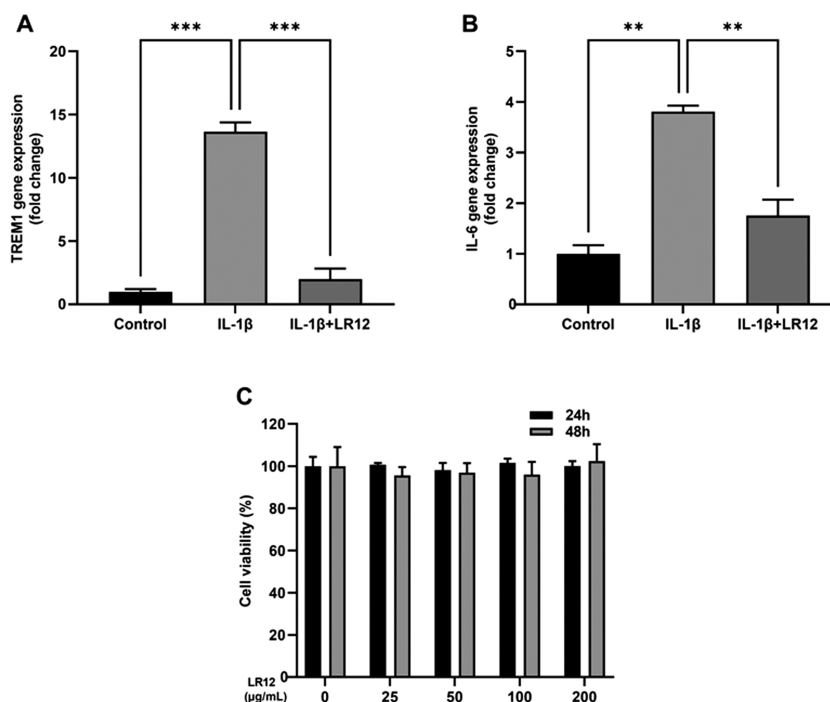


图 1 抑制 TREM1 可缓解 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症表达

Fig.1 Inhibition of TREM1 alleviates IL-1 β -induced chondrocyte inflammation

Note: * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$.

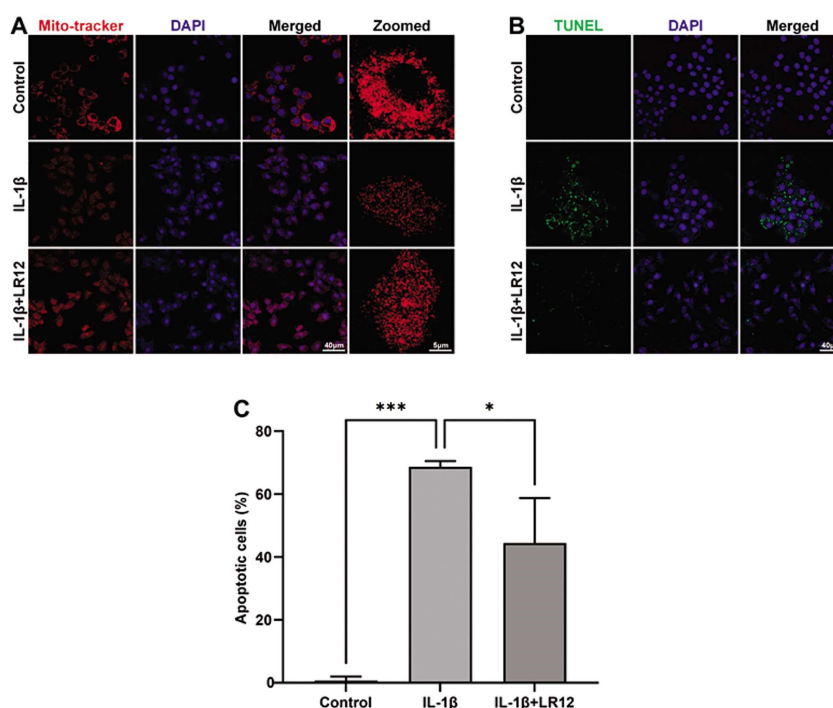


图 2 抑制 TREM1 可缓解 IL-1 β 诱导的软骨细胞线粒体动力学失衡和凋亡

Fig.2 Inhibition of TREM1 alleviates IL-1 β -induced imbalance of mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes

Note: * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$.

2.3 过表达 TREM1 可促进软骨细胞线粒体动力学失衡和凋亡

为探索 TREM1 基因对于软骨细胞线粒体动力学和凋亡的直接作用,我们使用空载质粒、TREM1 过表达质粒和 LR12 处理 ATDC5 细胞。Mito-Tracker 染色显示,与 OE-NC 组相比,OE-TREM1 组软骨细胞线粒体形态呈细小点状,线粒体分裂明显增加,出现线粒体动力学失衡(见图 3A)。而 OE-TREM1+LR12 组软骨细胞线粒体动力学平衡得到了一定程度的恢复,线粒体呈现细长而相互连接的形态。此外,

TUNEL 染色显示过表达 TREM1 后软骨细胞凋亡明显增加,而 LR12 处理可减少过表达 TREM1 引起的细胞凋亡(见图 3B-C, $P<0.05$)。我们进一步使用 PCR Array 实验检测软骨细胞凋亡及代谢相关基因,结果显示过表达 TREM1 后凋亡相关基因 BAX 表达增加,三羧酸循环相关基因 PFKL、PDHB 和 PDK2 表达减少,糖酵解相关基因 ENO2 和 PGK1 表达增加,提示线粒体代谢功能减弱(见图 3D, $P<0.05$),进一步证明 TREM1 对于软骨细胞线粒体动力学失衡和凋亡的促进作用。

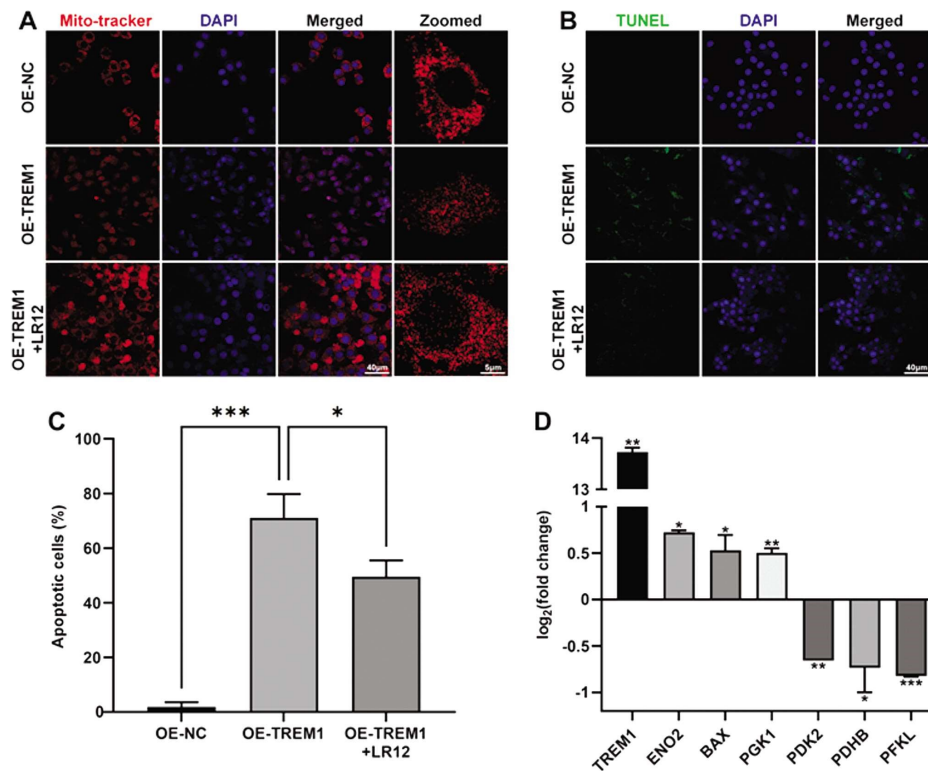


图3 过表达 TREM1 可促进软骨细胞线粒体动力学失衡和凋亡

Fig.3 Overexpression of TREM1 promotes imbalance of mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes

Note: * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$.

3 讨论

骨关节炎是一种退行性关节疾病,其临床表现主要为关节疼痛肿胀、活动受限、僵硬和畸形,其病因包括年龄、创伤、肥胖、劳损、关节先天性异常等多种因素。随着人口老龄化,OA 已成为一个日益严重的健康问题,影响到了 10-15% 的 60 岁以上成年人,且女性发病率高于男性^[9]。软骨细胞衰老和凋亡、细胞外基质降解、滑膜炎及软骨下骨功能障碍等是骨关节炎的核心病理改变^[10]。软骨细胞仅约占关节软骨的 5%,但在软骨稳态中发挥核心作用^[11]。Ansari 等发现,在骨关节炎中,软骨细胞在炎症刺激后会出现明显的线粒体动力学异常,并伴随代谢紊乱及细胞凋亡等^[12-14]。线粒体作为细胞的动力工厂,在许多重要的细胞功能中发挥作用,包括细胞生长、周期、死亡和分化等。线粒体功能障碍和代谢障碍已被确定为 OA 起始和进展的标志^[15,16]。IL-1 β 是骨性关节炎最重要的炎症介质之一,且能损伤软骨细胞的线粒体功能^[17,18]。本研究发现软骨细胞经过 IL-1 β 处理后出现 TREM1 及炎症因子 IL-6 mRNA 表达的显著升高。LR12 是一种 TREM1 抑制多肽,在多种炎症性疾病中可显著

降低炎症因子的表达^[19]。我们的研究发现与单纯 IL-1 β 处理相比,TREM1 抑制剂(即 LR12)处理可减轻软骨细胞 TREM1 及 IL-6 的表达,表明 TREM1 可能促进 IL-1 β 刺激后的软骨细胞炎症反应,提示 TREM1 对 OA 发生发展具有不良影响。

线粒体动力学指线粒体通过融合和分裂过程,引起其形态、数目及分布动态变化的过程,进而影响细胞 ATP 的产生、代谢、内环境平衡、应激反应等^[20-22]。线粒体动力学平衡是调节线粒体结构、功能和细胞健康的关键机制,有利于维持线粒体的结构和功能完整性,以应对不断变化的病理生理条件^[23-27]。在正常状态下,线粒体呈现规则有序的网状结构,以保证细胞能量的供应^[28]。Mito-Tracker 染色表明 IL-1 β 刺激后软骨细胞出现线粒体动力学紊乱,分裂增加,即呈现小而点状的形态,抑制表达 TREM1 后这种线粒体结构异常得到恢复;而过表达 TREM1 后软骨细胞线粒体也出现动力学紊乱,在此基础上抑制 TREM1 可一定程度恢复正常的线粒体形态。另外,本研究发现过表达 TREM1 后,软骨细胞有氧糖代谢基因表达减少,无氧糖代谢基因表达增加,提示 TREM1 可损害软骨细胞代谢。以上结果说明 TREM1 可促进软骨细胞线粒体动力学紊

乱,进而影响代谢平衡。

线粒体作为动态的生物物理系统,其动力学变化在控制细胞死亡和存活的生理和病理过程中发挥着重要的调节作用,当出现线粒体动力学紊乱时,也会导致细胞的凋亡增加^[29-33]。TUNEL 染色结果显示 IL-1 β 处理后软骨细胞凋亡明显增加, TREM1 抑制剂处理则可减轻 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡。此外, TREM1 抑制剂处理也可挽救过表达 TREM1 导致的软骨细胞凋亡。以上结果表明 TREM1 可能通过破坏软骨细胞线粒体动力学平衡以及促进软骨细胞凋亡,从而促进软骨炎症。

综上所述,本研究通过体外实验探讨了 TREM1 对于软骨细胞线粒体动力学及凋亡的影响,证明 TREM1 可以促进软骨细胞炎症因子表达、线粒体动力学失衡和凋亡,抑制 TREM1 表达对软骨细胞具有保护作用,具有一定的临床应用价值。但本研究尚未进行深入的分子机制研究,未来需要进行进一步探讨,从而为骨关节炎新的治疗靶点提供理论依据和研究思路。

参考文献(References)

- [1] Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37 Suppl 120(5): 3-6
- [2] Goetz JE, Coleman MC, Fredericks DC, et al. Time-dependent loss of mitochondrial function precedes progressive histologic cartilage degeneration in a rabbit meniscal destabilization model [J]. J Orthop Res, 2017, 35(3): 590-599
- [3] Ansari MY, Ahmad N, Voleti S, et al. Mitochondrial dysfunction triggers a catabolic response in chondrocytes via ROS-mediated activation of the JNK/AP1 pathway [J]. J Cell Sci, 2020, 133(22): jcs247353
- [4] Sabouny R, Shutt TE. Reciprocal Regulation of Mitochondrial Fission and Fusion[J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45(7): 564-577
- [5] Li X, Yao Q, Huang J, et al. Morin Hydrate Inhibits TREM-1/TLR4-Mediated Inflammatory Response in Macrophages and Protects Against Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1089
- [6] Huang Z, Yang R, Zhang L, et al. BRD4 inhibition alleviates mechanical stress-induced TMJ OA-like pathological changes and attenuates TREM1-mediated inflammatory response [J]. Clin Epigenetics, 2021, 13(1): 10
- [7] Tang J, Dong Q. Knockdown of TREM-1 suppresses IL-1 β -induced chondrocyte injury via inhibiting the NF- κ B pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(4): 1240-1245
- [8] Ma K, Zhang Z, Chang R, et al. Dynamic PGAM5 multimers dephosphorylate BCL-xL or FUNDC1 to regulate mitochondrial and cellular fate[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(3): 1036-1051
- [9] He Y, Wu Z, Xu L, et al. The role of SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis in osteoarthritis [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(19): 3729-3743
- [10] Malesud CJ. Matrix Metalloproteinases and Synovial Joint Pathology[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 148: 305-325
- [11] Onuora S. Osteoarthritis: Chondrocyte clock maintains cartilage tissue[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(2): 71
- [12] Ansari MY, Novak K, Haqqi TM. ERK1/2-mediated activation of DRP1 regulates mitochondrial dynamics and apoptosis in chondrocytes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 315-328
- [13] Wang Y, Chen LY, Liu-Bryan R. Mitochondrial Biogenesis, Activity, and DNA Isolation in Chondrocytes [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2245: 195-213
- [14] Coryell PR, Diekmann BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(1): 47-57
- [15] Lepetos P, Papavassiliou AG. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(4): 576-591
- [16] Blanco FJ, Rego I, Ruiz-Romero C. The role of mitochondria in osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(3): 161-169
- [17] Qi H, Liu DP, Xiao DW, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of chondrocytes via p38, ERK, and Akt pathways [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019, 55(3): 203-210
- [18] Charlier E, Relic B, Deroyer C, et al. Insights on Molecular Mechanisms of Chondrocytes Death in Osteoarthritis [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2146
- [19] Dubar M, Carrasco K, Gibot S, et al. Effects of Porphyromonas gingivalis LPS and LR12 peptide on TREM-1 expression by monocytes[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(7): 799-805
- [20] Chan DC. Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health[J]. Annu Rev Genet, 2012, 46: 265-287
- [21] Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress [J]. Science, 2012, 337(6098): 1062-1065
- [22] Xu L, Wu Z, He Y, et al. MFN2 contributes to metabolic disorders and inflammation in the aging of rat chondrocytes and osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(8): 1079-1091
- [23] Liu D, Cai ZJ, Yang YT, et al. Mitochondrial quality control in cartilage damage and osteoarthritis: new insights and potential therapeutic targets[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(3): 395-405
- [24] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms[J]. Essays Biochem, 2018, 62(3): 341-360
- [25] Hammerschmidt P, Ostkotte D, Nolte H, et al. CerS6-Derived Sphingolipids Interact with Mff and Promote Mitochondrial Fragmentation in Obesity[J]. Cell, 2019, 177(6): 1536-1552.e1523
- [26] Franco A, Kitsis RN, Fleischer JA, et al. Correcting mitochondrial fusion by manipulating mitofusin conformations[J]. Nature, 2016, 540(7631): 74-79
- [27] Blanco FJ, Fernández-Moreno M. Mitochondrial biogenesis: a potential therapeutic target for osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(8): 1003-1006
- [28] Bertholet AM, Delerue T, Millet AM, et al. Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity [J]. Neurobiol Dis, 2016, 90: 3-19
- [29] Abate M, Festa A, Falco M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence [J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 98: 139-153
- [30] Kraus F, Roy K, Pucadyil TJ, et al. Function and regulation of the divisome for mitochondrial fission[J]. Nature, 2021, 590(7844): 57-66
- [31] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4): 204-224
- [32] Peña-Blanco A, García-Sáez AJ. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis[J]. Febs j, 2018, 285(3): 416-431
- [33] Horbay R, Bilyy R. Mitochondrial dynamics during cell cycling[J]. Apoptosis, 2016, 21(12): 1327-1335