

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2020.02.010

Drp1 相关线粒体异常与阿尔茨海默病的研究进展

王祯莲, 宋国强

(常州大学 制药与生命科学学院, 江苏 常州 213164)

摘要:线粒体动力学异常是阿尔茨海默病(AD)发病过程中的早期事件。 β -淀粉样蛋白($A\beta$)引起线粒体分裂增加,融合减少,导致线粒体功能障碍和神经元损伤。动力学相关蛋白 1(Drp1)是调控线粒体过度分裂的关键分子。理解 AD 发病过程中线粒体过度分裂的机制有利于为研究以 Drp1 为靶点治疗 AD 提供理论和实验依据。

关键词:线粒体过度分裂; 阿尔茨海默病; $A\beta$; Drp1

中图分类号:TK 8

文献标志码:A

文章编号:2095-0411(2020)02-0074-06

Increased Mitochondrial Fission in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

WANG Zhenlian, SONG Guoqiang

(School of Pharmaceutical Engineering & Life Sciences, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Abnormal mitochondrial dynamics is an early event in Alzheimer's disease. $A\beta$, in association with mitochondria, causes excessive mitochondrial fission and reduced mitochondrial fusion, leading to mitochondrial dysfunction and neuronal damage in AD-affected neurons. Increased mitochondrial fission is a key factor in mitochondrial dysfunction, probably caused by mutant protein(s) interacting with Drp1, resulting in the initiation of abnormal mitochondrial fission. Understanding the mechanism of excessive mitochondrial fission in the pathogenesis of AD is beneficial for providing a theoretical and experimental basis in the study of Drp1 as a target treatment of AD.

Key words: increased mitochondrial fission; Alzheimer's disease; $A\beta$; Drp1

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是发生在老年期或老年前期的一种中枢神经系统的慢性

收稿日期:2019-01-21。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201657)。

作者简介:王祯莲(1980—),女,山西阳泉人,硕士,讲师。E-mail:wangzhenlian@cczu.edu.cn

引用本文:王祯莲,宋国强. Drp1 相关线粒体异常与阿尔茨海默病的研究进展[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2020, 32(2): 74-79.

渐进性退行性疾病。随着我国社会人口的老龄化,AD的发病率、致残率和死亡率正逐年升高。AD在临床上以认知障碍、记忆损害和人格改变为主要特征,神经病理改变以脑细胞内神经纤维缠结和细胞外老年斑以及大量神经元丢失为主要特征。老年斑的主要组成物质是 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$),而神经纤维缠结主要由过度磷酸化的 Tau 蛋白组成。1991年 Hardy 和 Allsop 提出了淀粉样蛋白级联假说,代表了目前 AD 发病机制的主要流派^[1]。该学说认为 $A\beta$ 是 AD 的致病物质, $A\beta$ 在脑内过度产生和沉积,引起神经元突触功能障碍、Tau 蛋白过度磷酸化和继发性炎症反应,导致神经元变性死亡,最终产生痴呆。

$A\beta$ 具有高度聚集能力,经神经元产生分泌后,会迅速聚集,形成可溶状态的寡聚体,然后进一步聚集形成 $A\beta$ 纤维而沉积在脑内。 $A\beta$ 寡聚体的神经毒性最强,是 AD 的核心致病物质,也是 AD 防治最为重要的靶点。然而,近期辉瑞及强生的 bapineuzumab 以及礼来公司的 Solanezumab 抗 $A\beta$ 单克隆抗体药物 III 期临床试验以失败而告终,未能改善 AD 患者的认知功能。从免疫治疗失败中认识到, $A\beta$ 在 AD 早期发挥启动发病的作用^[2-3]。一旦 AD 病程启动,继发于 $A\beta$ 的一系列病理过程,如炎症、Tau 蛋白过度磷酸化等,将形成自身恶性循环而不再依赖于 $A\beta$ 。因此,对于 AD 的治疗需要在 AD 发生之前或早期才能发挥作用。2004 年,由 Swerdlow 和 Khan 共同提出的线粒体级联假说,强调了氧化应激引起的线粒体功能障碍在晚发性 AD 发病中的重要作用^[4]。研究表明氧化应激和线粒体功能障碍是 AD 早期主要特征并促进病程发展^[5]。在 AD 患者和 AD 转基因动物的脑细胞线粒体中有大量 $A\beta$ 沉积^[6-7]。 $A\beta$ 沉积在线粒体可以损伤线粒体的功能,如电子传递链、钙储备和线粒体动力学^[8-9]。

1 线粒体动力学异常与 AD

线粒体在细胞中行使着极其重要的生理功能,包括合成 ATP、维持钙离子稳态、产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和调控凋亡信号等,所以线粒体在细胞的存活和死亡尤其对于神经元等细胞具有至关重要的作用。正常状态下,线粒体是一种动态的细胞器,处于不断的分裂和融合的稳态中,即线粒体的动态平衡。线粒体的分裂和融合分别是由线粒体分裂和融合蛋白介导,如动力素相关蛋白-1(dynamin-related protein1, Drp1)和线粒体分裂蛋白 1(fission1, Fis1)介导线粒体的分裂,而线粒体融合蛋白 1(mitofusin1, Mfn1)和 2(mitofusin2, Mfn2)及视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy1, OPA1)介导线粒体的融合过程。线粒体作为动力学器官,持续地进行分裂和融合,调控着线粒体的形态和分布,同时也行使着重要的生理功能^[10]。细胞的能量代谢、产生,钙离子信号,活性氧 ROS 产生,凋亡和衰老都依赖于分裂和融合之间的平衡^[11]。

线粒体动力学异常是氧化应激和线粒体功能障碍相关性疾病,特别是 AD 发病过程中的早期事件^[12-21]。 $A\beta$ 可以增加线粒体分裂,减少线粒体融合,引发线粒体片段化,而线粒体片段化在 $A\beta$ 诱导的神经突触异常和神经元功能障碍中发挥着重要作用^[6,12,21-25]。通过对 AD 患者和 AD 动物模型脑组织中线粒体结构研究发现存在线粒体动力学失衡:线粒体分裂增加和融合减少,这可能是线粒体功能障碍和神经元损伤的最初原因^[26-28]。

AD 中线粒体的过度分裂引起氧化应激增加。据报道,当神经元细胞暴露在高浓度葡萄糖中,ROS 伴随着线粒体片段化过度产生^[29]。抑制线粒体丙酮酸的摄取是阻止 ROS 增加的有效手段,但并不能阻止线粒体片段化。而通过转染 Drp1 的显性负性突变体抑制线粒体分裂,可以阻止高糖条件下 ROS 的产生,提示线粒体片段化在 ROS 的过度产生和氧化不平衡中发挥作用。有证据表明线粒体电子传递链复合物抑制剂,如鱼藤酮、1-甲基-4 苯基吡啶、3-硝基丙酸引起线粒体网格片段化,伴随着 ROS 大量产生。抗氧化剂只能部分缓解电子传递链复合抑制剂诱导的线粒体片段化。而线粒体分裂的抑制剂可以显著降低 ROS 的过度产生,逆转线粒体功能异常。进一步提示线粒体功能和动力学密切相关,线粒

体形态和动力学对于 ROS 平衡的维护是必须的。事实上,AD 模型中抑制线粒体过度分裂可以有效预防 ROS 的过度产生,证实了 AD 中线粒体动力学异常对氧化应激失衡的作用^[5]。

2 Drp1 与线粒体过度分裂

Drp1 是调节线粒体分裂的关键蛋白,主要分布于胞浆中,通过被招募到线粒体外膜引起线粒体分裂。Drp1 的 GTP 酶活性是线粒体分裂所必需的,增加 Drp1 的 GTP 酶活性会导致线粒体的过度分裂。

多个课题组利用生化、分子生物学技术和超微结构研究了 AD 患者、AD 转基因小鼠尸检的脑组织和 AD 动物模型分离的原代神经元细胞以及转染了突变基因 APP 和 tau 的 AD 神经元细胞中线粒体的结构、形态和线粒体动力学。

针对不同进展阶段的 AD 患者尸检和对照脑组织,利用细胞生物学和分子生物学的方法,Manczak 等研究了 AD 神经元细胞中线粒体的分裂与融合,发现 Drp1 和 Fis 表达上调,而 Mfn1, Mfn2, Opa1 表达下调。RT-PCR 和 Western blot 结果提示 AD 疾病进展过程中存在着线粒体动力学异常^[14]。

利用电子显微镜、激光共聚焦显微镜、基因表达分析和生化技术,Manczak 研究了 A β 处理的小鼠神经母细胞瘤 N2a 细胞中线粒体的结构和功能以及神经轴突生长。在 A β 处理的 N2a 细胞中,Drp1 和 Fis1 表达增加,表明线粒体分裂增加;Mfn1, Mfn1 和 Opa1 表达减少,表明线粒体融合减少。透射电子显微镜观察 A β 处理的 AD 神经元中线粒体分裂增加,神经突触生长减少,进一步验证了 AD 中存在异常的线粒体动力学。Manczak 同时发现 A β 处理的 AD 神经元中线粒体功能障碍^[13]。这些研究提示在 AD 神经元中存在着异常的线粒体动力学和功能障碍。

在稳定表达突变 APP 并能产生 A β 的神经母细胞瘤 M17 细胞中,Wang 等研究了 APP 和 A β 对线粒体结构变化的影响。他们发现 40% 的表达野生型 APP 的 M17 细胞和 80% 的表达突变型 APP 的细胞中线粒体形态发生了改变,特别是碎片状的线粒体增多。转染了突变 APP 的 M17 细胞中,Drp1、Opa1 表达减少,Fis 表达增加^[21]。Wang 等检测了 AD 脑组织中线粒体融合蛋白和分裂蛋白的表达,发现 AD 脑椎体神经元中线粒体重新分布远离了轴突,Drp1, Mfn1, Mfn2 和 Opa1 表达显著减少,而 Fis1 表达上调。虽然 AD 脑椎体神经元中 Drp1 总蛋白表达下降,但线粒体中的 Drp1 表达上调,Drp1 的磷酸化水平上调。同时发现 M17 细胞中线粒体分布在整个胞浆,而过表达 Drp1, Mfn1, Mfn2 和 Opa1 及低表达 Fis1 的 M17 细胞中线粒体集中分布在细胞核周围。另外,寡聚体 A β 衍生物(oligomeric amyloid- β -derived diffusible ligands, ADDL)引起线粒体碎片化和神经元突起中线粒体密度降低。上述这些研究表明 A β 引起线粒体分裂增加,线粒体融合减少,导致 AD 神经元中线粒体功能异常和神经元损伤^[12]。

3 AD 中线粒体过度分裂的机制

尽管越来越多的证据表明 Drp1 调控线粒体的过度分裂介导了 AD 的发生发展,但线粒体异常分裂的机制还未完全阐明。基于细胞和分子生物学的研究,AD 的细胞和动物模型以及 AD 患者尸检脑组织标本的研究,提示了线粒体分裂的可能机制。

3.1 突变蛋白与 Drp1 相互作用引起线粒体分裂

Manczak 等发现 AD 患者脑组织标本中 Drp1 表达增加,且 Drp1 表达水平的增加在早期 AD 患者中更明显。进一步研究发现在 AD 患者脑组织匀浆中,Drp1 和 A β 之间以及 Drp1 和过度磷酸化的 Tau 蛋白之间存在着相互作用^[14,30]。这种相互作用随着 AD 病程的进展而增加,并且 Drp1 的 GTP 酶活性也伴随着 AD 进展活性增强。Drp1 通过与 A β 和磷酸化 Tau 相互作用增强了 Drp1 的 GTP 酶活性,引

起了线粒体的过度分裂,导致线粒体动力学失衡,线粒体功能障碍和神经元损伤。

3.2 Drp1 的 S-亚硝基化引起线粒体分裂

Lipton 等发现 A β 可通过激活 NOS 导致一氧化氮(nitric oxide, NO)的过度产生,后者与 Drp1 蛋白的 Cys 残基作用形成 S-亚硝基硫醇(S-nitrosothiols, SNOs),Drp1 中的 Cys644 即为 NO 的作用靶点,结合后可形成 SNO-Drp1,最终导致线粒体分裂或破碎、突触损伤乃至细胞凋亡^[18]。由此提出:由于 A β 的增加而产生的 NO,可能是 AD 疾病发展、线粒体分裂、突触丢失和神经元损伤的关键介质。但有研究对此提出质疑,Bossy 等认为是由于 NO 诱导 Drp1 丝氨酸 616 位磷酸化导致了线粒体分裂,而不是 Drp1 的 S 亚硝基化^[31]。因此,需要进一步的研究来阐明 Drp1 的 S 亚硝基化在 AD 线粒体分裂和神经元死亡中的作用。

3.3 Drp1 的磷酸化引起线粒体分裂

多个课题组研究了 Drp1 蛋白上第 40,44, 585,616,637 位的丝氨酸磷酸化与 Drp1 的 GTP 酶活性以及线粒体分裂。Yan 等发现在 APP/PS1 转基因小鼠中,GSK3 β 在 A β 神经毒性引起的线粒体片段化中起着关键作用。GSK3 β 通过磷酸化 Drp1 上第 40 位及 44 位的丝氨酸诱导线粒体的过度分裂,抑制 GSK3 β 诱导的 Drp1 磷酸化可以起到神经元保护作用并且挽救 AD 小鼠的记忆缺陷^[32]。Guo 等发现 CDK5 通过磷酸化 Drp1 上第 579 位的丝氨酸介导了 A β 1-42 诱导的小鼠大脑皮质原代神经元的线粒体分裂和神经元凋亡^[33]。在氧化应激刺激下,c-Abl 磷酸化 Drp1 酪氨酸 266 位,368 位和 449 位,增强 Drp1 的 GTP 酶活性,及 Drp1 介导的线粒体分裂^[34]。Wang 等发现在 AD 患者脑组织和 A β 处理的原代神经元细胞中 Drp1 分子上丝氨酸第 616 位磷酸化水平升高,第 637 位磷酸化水平降低。Drp1 Ser 616 磷酸化促进线粒体分裂,而 Drp1 Ser 637 磷酸化抑制线粒体分裂^[12]。Zhang 等发现在 AD 动物模型脑组织线粒体中 Drp1 Ser 616 磷酸化水平上调^[35]。Drp1 分子第 616 位丝氨酸的磷酸化可以被多种上游信号分子调控,如 PKC δ ,CDK1,ERK,AKT^[36-39]。在 HT-22 细胞中,A β 通过 ERK 信号通路上调 Drp1 Ser 616 磷酸化促进线粒体过度分裂导致神经元细胞死亡^[40]。在 SH-SY5Y 细胞和小鼠原代海马神经元细胞中,A β 通过 Akt 信号通路上调 Drp1 Ser 616 磷酸化促进线粒体过度分裂导致神经元细胞凋亡^[41]。Drp1 磷酸化改变不仅可以促进线粒体过度分裂,而且影响了线粒体功能和神经突触功能^[27]。

4 结 论

在 AD 中,线粒体动力学异常的分子机制还需进一步研究。通过关注 Drp1 活性的研究,将进一步阐明 A β 诱发线粒体动力学和功能障碍的可能机制。逆转 Drp1 调控的线粒体过度分裂将成为 AD 的治疗靶标。

参考文献:

- [1]HARDY J, ALLSOP D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 1991, 12(10):383-388.
- [2]SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(6):595-608.
- [3]WANG Y J. Alzheimer disease: lessons from immunotherapy for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(4):188-189.

- [4]SWERDLOW R H, KHAN S M. A “mitochondrial cascade hypothesis” for sporadic Alzheimer’s disease[J]. *Med Hypotheses*, 2004, 63(1):8-20.
- [5]WANG X, WANG W, LI L, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer’s disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(8):1240-1247.
- [6]CHA M Y, HAN S H, SON S M, et al. Mitochondria-specific accumulation of amyloid beta induces mitochondrial dysfunction leading to apoptotic cell death[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34929.
- [7]PAGANI L, ECKERT A. Amyloid-Beta interaction with mitochondria[J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2011:925050.
- [8]LA FERLA F M, GREEN K N, ODDO S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer’s disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7):499-509.
- [9]WALSH D M, SELKOE D J. A beta oligomers-a decade of discovery[J]. *J Neurochem*, 2007, 101(5):1172-1184.
- [10]DETMER S A, CHAN D C. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11):870-879.
- [11]LEE Y J, JEONG S Y, KARBOWSKI M, et al. Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis[J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(11):5001-5011.
- [12]WANG X, SU B, LEE H G, et al. Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer’s disease[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(28):9090-9103.
- [13]MANCZAK M, MAO P, CALKINS M J, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer’s disease neurons[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2):S609-631.
- [14]MANCZAK M, CALKINS M J, REDDY P H. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer’s disease: implications for neuronal damage[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(13):2495-2509.
- [15]CALKINS M J, MANCZAK M, MAO P, et al. Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria, abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer’s disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(23):4515-4529.
- [16]TRUSHINA E, NEMUTLU E, ZHANG S, et al. Defects in mitochondrial dynamics and metabolomic signatures of evolving energetic stress in mouse models of familial Alzheimer’s disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e32737.
- [17]SILVA D F, SELFRIDGE J E, LU J, et al. Bioenergetic flux, mitochondrial mass and mitochondrial morphology dynamics in AD and MCI cybrid cell lines[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(19):3931-3946.
- [18]CHO D H, NAKAMURA T, FANG J, et al. S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury[J]. *Science*, 2009, 324(5923):102-105.
- [19]REDDY P H, TRIPATHI R, TROUNG Q, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer’s disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(5):639-649.
- [20]ZHU X, PERRY G, SMITH M A, et al. Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer’s disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(Suppl 1):S253-262.
- [21]WANG X, SU B, SIEDLAK S L, et al. Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(49):19318-19323.
- [22]REDDY P H. Amyloid beta, mitochondrial structural and functional dynamics in Alzheimer’s disease[J]. *Exp Neurol*, 2009, 218(2):286-292.
- [23]CALKINS M J, REDDY P H. Amyloid beta impairs mitochondrial anterograde transport and degenerates synapses in Alzheimer’s disease neurons[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(4):507-513.
- [24]WANG X, PERRY G, SMITH M A, et al. Amyloid-beta-derived diffusible ligands cause impaired axonal transport of mitochondria in neurons[J]. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(1/2/3):56-59.

- [25]DU H, GUO L, YAN S, et al. Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(43):18670-18675.
- [26]REDDY P H, REDDY T P, MANCZAK M, et al. Dynamin-related protein 1 and mitochondrial fragmentation in neurodegenerative diseases[J]. *Brain Res Rev*, 2011, 67(1/2):103-118.
- [27]KANDIMALLA R, REDDY P H. Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(4):814-828.
- [28]WANG W, YIN J, MA X, et al. Inhibition of mitochondrial fragmentation protects against Alzheimer's disease in rodent model[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(21):4118-4131.
- [29]YU T, ROBOTHAM J L, YOON Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(8):2653-2658.
- [30]MANCZAK M, REDDY P H. Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease neurons: implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(11):2538-2547.
- [31]BOSSY B, PETRILLI A, KLINGLMAYR E, et al. S-Nitrosylation of DRP1 does not affect enzymatic activity and is not specific to Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2):S513-526.
- [32]YAN J, LIU X H, HAN M Z, et al. Blockage of GSK3 β -mediated Drp1 phosphorylation provides neuroprotection in neuronal and mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(1):211-227.
- [33]GUO M Y, SHANG L, HU Y Y, et al. The role of Cdk5-mediated Drp1 phosphorylation in A β 1-42 induced mitochondrial fission and neuronal apoptosis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6):4815-4825.
- [34]ZHOU L, ZHANG Q, ZHANG P, et al. C-Abl-mediated Drp1 phosphorylation promotes oxidative stress-induced mitochondrial fragmentation and neuronal cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10):e3117.
- [35]ZHANG L, TRUSHIN S, CHRISTENSEN T A, et al. Altered brain energetics induces mitochondrial fission arrest in Alzheimer's Disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:18725.
- [36]TAGUCHI N, ISHIHARA N, JOFUKU A, et al. Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15):11521-11529.
- [37]ZAJA I, BAI X, LIU Y, et al. Cdk1, PKC δ and calcineurin-mediated Drp1 pathway contributes to mitochondrial fission-induced cardiomyocyte death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(4):710-721.
- [38]KASHATUS J A, NASCIMENTO A, MYERS L J, et al. Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(3):537-551.
- [39]CHO B, CHO H M, KIM H J, et al. CDK5-dependent inhibitory phosphorylation of Drp1 during neuronal maturation[J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46:e105.
- [40]KIM B, PARK J, CHANG K T, et al. Peroxiredoxin 5 prevents amyloid- β oligomer-induced neuronal cell death by inhibiting ERK-Drp1-mediated mitochondrial fragmentation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 90:184-194.
- [41]KIM D I, LEE K H, GABR A A, et al. A β -induced Drp1 phosphorylation through Akt activation promotes excessive mitochondrial fission leading to neuronal apoptosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(11):2820-2834.

(责任编辑:殷丽莉)