

综述

线粒体未折叠蛋白反应信号转导通路研究进展

马春伟^{1,2}, 高炳宏^{3,*}

¹上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; ²运城学院体育系, 运城 044000; ³上海体育学院体育教育训练学院, 上海 200438

摘要: 线粒体未折叠蛋白反应是线粒体蛋白质质量控制程序的重要组成部分, 在应激状态下可有效清除未折叠蛋白或错误折叠蛋白, 维持线粒体池的稳定健康。线粒体未折叠蛋白反应由多条信号转导通路协调控制: 经典的ATF4/ATF5-CHOP途径受线粒体基质中的未折叠蛋白或错误折叠蛋白积累诱发, 通过调控分子伴侣和蛋白酶减轻应激毒性; Sirt3-FOXO3a-SOD2途径定位在线粒体基质中, 在抗氧化损伤方面作用突出; ER α -NRF1-HTRA2途径主要清除线粒体膜间隙中的未折叠蛋白, 提高线粒体蛋白质质量控制能力。这三条信号转导通路彼此独立, 又存在交互作用, 在机体应激状态下共同激发线粒体最大限度的适应能力, 维护机体健康。

关键词: 线粒体未折叠蛋白反应; 信号转导通路; 交互作用

中图分类号: R318.4

Unfolded protein response signaling in mitochondria

MA Chun-Wei^{1,2}, GAO Bing-Hong^{3,*}

¹School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; ²Physical Education Department of Yuncheng University, Yuncheng 044000, China; ³School of Physical Education and Sport Training, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China

Abstract: The mitochondrial unfolded protein response is an important component of the mitochondrial protein quality control program. It can effectively remove unfolded or misfolded proteins under stress, and maintain a stable and healthy mitochondrial pool. The mitochondrial unfolded protein response is coordinated by multiple signaling pathways. The classical ATF4/ATF5-CHOP pathway is induced by accumulation of unfolded or misfolded proteins in the mitochondrial matrix, which reduces stress toxicity by regulating molecular chaperones and proteases. Sirt3-FOXO3a-SOD2 pathway, located in the mitochondrial matrix, plays an important role in anti-oxidative damage. The ER α -NRF1-HTRA2 pathway mainly removes unfolded proteins in the mitochondrial membrane space and improves the quality control of mitochondrial proteins. These three signaling pathways work both independently and cooperatively to enhance mitochondrial capacity and maintain health under stress.

Key words: mitochondrial unfolded protein response; signaling pathway; crosstalk

线粒体是细胞代谢和信号传递的中心枢纽, 其在能量供应、细胞呼吸和程序性细胞死亡等重要的过程中不断地进行融合与分裂、自噬, 以保持细胞正常的功能状态^[1]。线粒体功能的发挥依赖于细胞

器蛋白质组, 约 99% 的线粒体蛋白质被合成为胞质核糖体的前体, 并通过蛋白质转位酶导入靶细胞器, 线粒体也保留自己的基因组, 只编码 13 种蛋白质, 是呼吸链及 ATP 合酶的组成部分^[2], 其中呼

Received 2020-09-02 Accepted 2021-02-08

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 31771316) and Shanghai Key Laboratory of Development and Protection of Human Exercise Capacity (Shanghai University of Sport, No. 11DZ2261100).

*Corresponding author. E-mail: gaobinghong@126.com

吸链复合物 I、III 和 IV 以及 ATP 合酶是含有双重遗传来源的蛋白质。线粒体编码的蛋白质构成应答中心，并与许多核编码蛋白相联系，这些蛋白复合物的协调作用是一个复杂的过程，涉及到大量的装配因子以及细胞核和线粒体基因的协调表达^[3]。

由于线粒体功能影响着诸多重要的细胞功能，所以细胞进化出监测线粒体功能并快速响应线粒体应激、恢复细胞器功能的途径，这类通路通常被称为逆向应答或逆向信号转导通路，因为该过程的上游信号在线粒体启动，并将状态传递给细胞质和细胞核，以保护的方式影响基因转录和蛋白质合成^[4]。在线粒体功能障碍或线粒体内未折叠蛋白的积累过程中，细胞利用一种被称为线粒体未折叠蛋白反应 (mitochondrial unfolded protein response, UPR^m) 的转录应答来促进细胞存活，同时修复有缺陷的线粒体，这一反应是逆向信号转导通路的重要组成部分，UPR^m 激活的精确调控关系到细胞的生存状态^[5]，但其作用机制还不甚明晰。了解 UPR^m 的信号转导过程，不仅有助于延缓衰老，还可为部分疾病如癌症、增龄性疾病的靶向治疗提供新的治疗思路。

1 UPR^m

线粒体为适应不同环境、发育阶段、组织特异性和温度等改变，不仅需要由细胞核发出到达线粒体等细胞器的信号转导机制^[6]，也需要从线粒体向细胞核发出的通信，改变细胞功能和转导过程，确保维持细胞稳态，维持生物功能和寿命^[7]。1996 年发现的 UPR^m 就是典型的线粒体 - 细胞核信号转导过程，UPR^m 是在应激条件下，错误折叠的蛋白在线粒体内积累，细胞利用受损的蛋白质输入作为线粒体功能障碍的传感器，激活应激反应^[5]。它是一种强大的线粒体应激适应过程，可感知基质内蛋白折叠错误，特异性地对线粒体未折叠或错误折叠的蛋白质产生应激应答，诱导转录程序，通过改变基因表达来增加蛋白质在线粒体中的折叠能力，维持或增强线粒体蛋白稳态和线粒体功能^[8]，是细胞自适应的途径之一^[9]。

对秀丽隐杆线虫和哺乳动物系统的研究已经确定了诱导 UPR^m 发生的多种因素，包括线粒体功能异常感受器、线粒体与核通信的调节因子、染色质调节因子和转录因子^[10] 等。一直以来，对 UPR^m 调控途径研究的侧重点多集中在其可诱导线粒体分子伴侣和蛋白酶，在线粒体蛋白质折叠环境中重建

蛋白质稳态，即通过伴侣蛋白 (如热休克蛋白 60, heat shock protein 60, Hsp60) 和蛋白酶 (如酪蛋白裂解酶 P, caseinolytic protease, ClpP) 调控 UPR^m 激活程度并发挥作用^[11,12]。除此之外，研究也发现，UPR^m 在不同生物模型内的调节途径存在一定的差异，尤其在哺乳动物模型中存在诸多平行的信号转导通路，可在线粒体蛋白质稳态失衡的状态下产生相应应答程序，共同协调蛋白质折叠过程^[13]。UPR^m 的激活已被证明具有多种有益的作用，如促进线粒体恢复、启动针对致病性感染的先天免疫应答、代谢适应、造血干细胞维持、延缓衰老和延长寿命等^[14-17]。后续的研究陆续证实急性线粒体蛋白折叠应激还可以通过翻译抑制降低基质定位蛋白的合成^[18]、参与线粒体质量控制、代谢反应等诸多生理过程^[7,16]。目前已有研究指出，UPR^m 增强可改善心肌线粒体功能和收缩功能障碍^[19]、预防肝细胞衰老^[20] 等，UPR^m 通路基因的遗传变异与头颈部肿瘤的发病风险增加有关，并可作为临床预进展的一个指标^[21]。然而，长时间的 UPR^m 激活会导致神经退行性病变或有害基因的增殖，抑制细胞生存状态^[22]。

2 秀丽隐杆线虫中 UPR^m 信号调控通路

UPR^m 可以监测线粒体网络的活动并响应各种应激状态，它虽最早在哺乳动物中被发现，但其机制是在秀丽隐杆线虫的研究中获得的。有研究筛选了秀丽隐杆线虫的基因组，鉴定出 171 个基因，揭示了 UPR^m 活化所需的多种成分^[23]，其中含亮氨酸拉链结构的应激相关激活转录因子 1 (activating transcription factor associated with stress-1, ATFS-1) 是目前认为调控线虫 UPR^m 的主要调节因子之一，可以上调分子伴侣编码基因的表达并促进线粒体生物合成、UPR^m 活化、调节蛋白质输入并恢复线粒体蛋白质稳定^[5]，也可以在 UPR^m 中感受线粒体应激并调控细胞核做出适应性调节。在生理状态下，ATFS-1 有效地输入至健康线粒体。当细胞处于应激状态下时，线粒体的氧化磷酸化功能出现障碍或线粒体蛋白稳态扰动导致输入效率降低，如果 ATFS-1 未能输入线粒体，它会被转运至细胞核，诱导线粒体保护基因的转录，包括线粒体分子伴侣和蛋白酶、抗氧化剂及线粒体蛋白质输入的其他成分，这些诱导蛋白可能进入细胞内的功能性线粒体中，维持健康细胞器的功能，并恢复受损细胞的活性^[10]。Pena 等人的研究发现 ATFS-1 可激活 UPR^m，

有效降低缺氧反应产生的致死率，ATFS-1的线粒体输入效率是细胞感知、监测、维持线粒体健康网络的调控因素之一^[24, 25]。另一项关于乙醇和应激应答元件(ethanol and stress response element, ESRE)的研究显示：ESRE网络可以监测线粒体状态并对其损伤作出反应，作为UPR^{mt}的关键转录因子，ATFS-1的充分表达需要在其启动子区域存在ESRE基序^[26]。在细胞毒性状态下，ATFS-1通过线粒体监测检测病理反应，进而促进线粒体功能和消除细菌，通过负调节因子锌转运蛋白3(Zn transporter, ZIP3)抑制UPR^{mt}的激活^[27]。综上可知，受损的线粒体蛋白导入是诱导UPR^{mt}发生的信号，而ATFS-1的线粒体靶向序列是该信号的传感器^[23]。

除ATFS-1外，研究还发现秀丽隐杆线虫UPR^{mt}与含有同源域转录因子的缺陷前质蛋白1(defective proventriculus protein 1, DVE-1)和小泛素样蛋白5(ubiquitin-like protein 5, UBL-5)形成的二聚体有关，这种蛋白均由传递UPR^{mt}信号所需基因编码，UPR^{mt}的激活与DVE-1在细胞核内重新分配以及与线粒体伴侣基因启动子的增强结合相关：*ClpP-1*编码的线粒体基质蛋白酶会随着*ClpP-1*活性下降，引起下游的UPR^{mt}减弱^[28]，可能机制为：*ClpP-1*编码的线粒体基质蛋白酶在蛋白毒性应激条件下去除过多的未折叠蛋白，由此产生的肽片段转运至胞质，促使DVE-1、UBL-5和ATFS-1激活，最终诱导修复性转录应答^[29]。同时，DVE-1通过与UPR^{mt}分子伴侣Hsp60结合重构染色质^[30]。近年来对DVE-1的功能进行了深入研究，发现组蛋白脱乙酰酶1(histone deacetylase 1, HDA-1/HDAC1)与DVE-1相

互作用和协调，诱导广泛的UPR^{mt}、先天免疫应答和代谢重编程基因的转录^[17](图1)。

UPR^{mt}激活后会发生一系列调控程序，最终触发由DVE-1和ATFS-1两种转录因子控制的转录应答，在这一过程中，一种名为ULP-4的蛋白质的泛素化也参与其中，它可以调控DVE-1和ATFS-1的去泛素化状态，DVE-1可以重新定位到特定的细胞区域，激活保护和修复线粒体的基因。同时，去泛素化的ATFS-1变得更加稳定^[31]，这一研究为治疗线粒体衰竭时出现的多种疾病开辟了新的研究途径。相似的研究也发现，降胆固醇他汀类药物的副作用是因为其可通过抑制ATFS-1和DVE-1的作用，阻断UPR^{mt}的补偿机制，从而阻碍线粒体的体内平衡^[32]。

除此之外，还有多种信号通路可激活UPR^{mt}^[33]，对线粒体应激作出应答，保护线粒体免受应激损害的转导通路可能重叠，但也可能存在具有损害线粒体内某种特定成分的情况，线虫的这一机制可以延伸到哺乳动物上。

3 哺乳动物中UPR^{mt}信号转导通路

3.1 经典的ATF4/ATF5-CHOP途径

哺乳动物中经典的UPR^{mt}定位在线粒体基质中，受与秀丽隐杆线虫转录因子ATFS-1同源的转录因子——活化转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)、活化转录因子5(activating transcription factor 5, ATF5)以及C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的调控，进而通过细胞核内的伴侣蛋白和蛋白酶发挥作用。在该模型中，线粒体

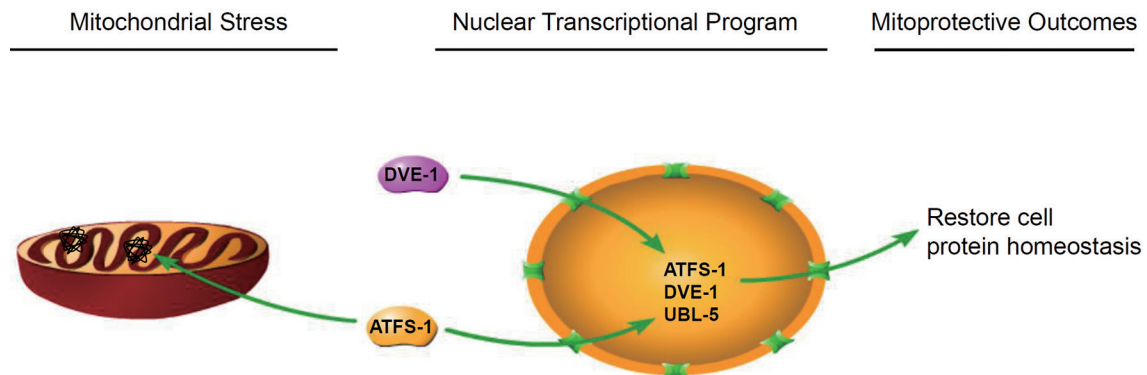


图 1. 秀丽隐杆线虫线粒体未折叠蛋白反应的信号调控通路示意图

Fig. 1. The diagram of the signal regulation pathway of mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}) in *Caenorhabditis elegans*. UBL-5: ubiquitin-like protein 5; DVE-1: defective proventriculus protein 1; ATFS-1: activating transcription factor associated with stress-1.

蛋白毒性应激通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路调控 CHOP 转录激活^[34], 这一通路在哺乳动物中是保守的, 但在非洲绿猴肾成纤维细胞系中是活跃的, 可以通过鸟氨酸氨基甲酰转移酶 (ornithine carbamoyltransferase, OCT) 在蛋白毒性应激下转录激活 CHOP 并诱导发生 UPR^{mt}^[35]。CHOP 是整合应激应答 (integrated stress response, ISR) 的一部分, 可激活线粒体伴侣蛋白和蛋白酶的转录过程。但事实上, 许多与蛋白质折叠错误无关的线粒体应激, 反而抑制线粒体膜电位、导入和翻译等功能, 快速诱导 CHOP (通过 ATF4) 产生应答, 而这一过程不会导致伴侣蛋白活化^[18, 36]。后来, CHOP 和 ATF4 诱导的 ATF5 被发现参与了 UPR^{mt} 向细胞核的逆向信号^[37], ATF5 定位于线粒体, 在线粒体应激过程中被转移到细胞核, 其转录上调线粒体伴侣蛋白和蛋白酶^[37]。哺乳动物在应激期间的 ISR 活化引起真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) 磷酸化, 其促进转录因子 ATF4、ATF5 和 CHOP 的活化^[5]。尽管 ATF4 和 CHOP 可能通过 UPR^{mt} 调节细胞的生存状态^[38], 但由于 CHOP 本身具有非特异性, 目前缺乏对协同调控因子的了解, 单一的 ATF4 和 CHOP 均不足以引起典型的 UPR^{mt} 转录应答, 而这种应答可能依赖于额外的信号因子, 因此 CHOP 的诱导不能作为诱导 UPR^{mt} 的指标。也有一些研究者指出 ATF4 并不能调控 UPR^{mt} 基因, 而是调控细胞代谢过程中的细胞保护基因^[39]。目前, 线粒体应激过程中转录因子之间的相互关系、哪些激酶被线粒体扰动特异性激活, 目前还不清楚。

UPR^{mt} 的经典途径最终通过诱导控制线粒体伴侣蛋白和蛋白酶的表达来维持线粒体蛋白稳定, 伴侣蛋白可促进蛋白质折叠并防止聚集体形成, 蛋白酶可以消除受损或错误折叠蛋白质的积累。伴侣蛋白主要由 Hsp60、热休克蛋白 10 (heat shock protein 10, Hsp10)、线粒体热休克蛋白 70 (mitochondrial heat shock protein 70, mtHsp70) 等分子伴侣组成。这种机制有助于基质定位核编码蛋白的折叠, 以及由线粒体基因组编码的 13 种呼吸链蛋白的组装^[18]。伴侣蛋白 Hsp60 通过介导蛋白质折叠和组装, 在蛋白质稳态中起着重要作用, 也可与 Hsp10 相互作用, 促进蛋白质的折叠^[40]; 细胞质中的蛋白质前体转移到线粒体基质中, 需要定位在基质中的分子伴侣 mtHsp70 参与, mtHsp70 直接与线粒体内膜易位酶

23 (translocase 23 of the inner membrane of mitochondrion, TIM23) 复合物相互作用, 将蛋白质输入至线粒体基质中, 防止蛋白质逆向扩散到细胞质中^[41], 蛋白质输入过程中, mtHsp70 在通道和基质中均可辅助完成蛋白质的正确处理过程。热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 的线粒体亚型和 Hsp60/10 复合物也参与基质定位多肽的折叠。线粒体伴侣蛋白发挥作用过程为: 新合成的具有线粒体靶向信号的蛋白由胞质 Hsp70 和 Hsp90 伴侣蛋白引导至线粒体, 在热休克蛋白 A9 (heat shock protein A9, HspA9)、Hsp60、伴侣蛋白 10 (chaperonin 10, CPN10) 的作用下, 导入蛋白获得合适的构象。线粒体内的蛋白酶主要包括 AAA+ 蛋白酶、i-AAA 和 m-AAA 蛋白酶, 分别作用于膜间隙 (mitochondrial intermembrane space, IMS) 和基质。其中, AAA+ 蛋白酶主要包括线粒体 ATP 依赖的 LON 蛋白水解酶 1 (LON protease 1, LONP1) 和线粒体蛋白酶复合物 ClpXP, 主要作用于线粒体基质内, 负责从线粒体基质中去除受损蛋白。LONP1 的缺失导致线粒体 DNA 部分丢失, 线粒体翻译被完全抑制。长时间消耗 LONP1 会产生大量的基质蛋白聚集体, 继而激活 ISR 通路, 维持线粒体自噬标志物磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 的表达量相对稳定^[42]。ClpXP 由一个 AAA+ ATP 酶和一个十四聚肽酶 (ClpP) 的六聚体组成^[43], 细胞基质中的蛋白酶 ClpP 可降解受损蛋白后产生的寡肽, 下调错误折叠蛋白质的积累程度, 激活自噬的应激信号^[42]。此外, 为了消除受损或错误折叠蛋白的积累, ATP 依赖式 m-AAA 和 i-AAA 蛋白酶, 如截瘫蛋白 (Paraplegin)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD), 可作用于线粒体膜间隙, 降低氧化磷酸化过程中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度积累, 防止呼吸链复合体蛋白在线粒体内膜上或附近发生错误折叠^[44]。

由于在基础条件下伴侣蛋白水平较高, 分析其水平变化已然不能准确地反映哺乳动物中 UPR^{mt} 的程度, 除非通过长期诱导 UPR^{mt} 或采用如质谱法等高质量定量测量方法^[16]。鉴于此, 分析伴侣蛋白转录物水平成为了更合适的选择, 并被广泛接受作为激活典型 UPR^{mt} 的金标准^[37, 45]。然而, 这不是蛋白质错误折叠时唯一的线粒体应激方式。

近年来也有研究指出, 蛋白质稳态的失衡可诱发年龄相关的组织功能障碍^[46], 蛋白质折叠和降解

途径协调运作可平衡蛋白质稳态网络。热休克应答 (heat shock response, HSR) 由转录因子热休克因子 1 (heat-shock factor 1, HSF1) 协调, 通过提高分子伴侣水平, 可增加蛋白质的折叠、分解和降解能力^[47], 在 UPR^m 期间, HSF1 是诱导线粒体伴侣的必需物质^[48]。同时, HSR 触发线粒体单链 DNA 结合蛋白 1 (mitochondrial single-strand DNA-binding protein 1, SSBP1) 的核易位, 它参与线粒体 DNA 的复制, 并与 HSF1 直接相互作用, HSF1 将 SSBP1 招募到编码细胞质/核和线粒体伴侣基因的启动子中, 即线粒体 SSBP1 通过增强应激诱导的 HSF1 转录活性, 保护细胞免受蛋白质毒性损害^[49]。同时, HSF-1 可影响 *Hsp-16* 和 *Hsp-70* 基因的优先结合状态, 激发不同程度的 UPR^m, HSF-1 活性的增加和细胞内蛋白稳定的维持与寿命的延长有关^[50]。

3.2 Sirt3-FOXO3a-SOD2途径

UPR^m 中的沉默信息调节因子 3 (silent information regulator factor 2 related enzyme 3, Sirt3) - 叉头框蛋白 O3a (forkhead box protein O3a, FOXO3a)- 超氧化物歧化酶 2 (manganese superoxide dismutase, superoxide dismutase 2, SOD2) 途径定位在线粒体基质中, 主要发挥抗氧化作用, 又称去乙酰化酶轴、长寿轴。在哺乳动物中, Sirtuins 家族由 7 种蛋白组成 (Sirt1~7), 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 依赖性组蛋白去乙酰化酶家族, 具有去乙酰化组蛋白和非组蛋白靶点的能力, 与代谢的调节、长寿、衰老有关^[51]。其中去乙酰化酶 Sirt3 定位于线粒体, 主要通过三羧酸循环和脂肪酸氧化等途径参与代谢过程^[52], 其也可以保护细胞免受 ROS 的侵害^[53]。当线粒体出现功能障碍时, 为了从根源上抵抗潜在的错误折叠蛋白质, 细胞激活 UPR^m 的 Sirt3-FOXO3a 途径, FOXO3a 的激活依赖于其去乙酰化。

Sirt3 通过控制转录因子 FOXO3a 的活性和定位来发挥抗氧化作用, Sirt3 的表达由线粒体蛋白毒性应激诱导, Sirt3 的基因缺失导致线粒体超氧化物增多^[54]。当线粒体基质中出现蛋白未折叠而致的毒性应激时, Sirt3 水平升高, FOXO3a 依赖 Sirt3 去乙酰化, 以促进其核易位和转录活性, 但 Sirt3 对 FOXO3a 的作用是直接的还是间接的还有待进一步验证。随后, FOXO3a 同时以线粒体和细胞核为靶点^[55], 调控 SOD2 和过氧化氢酶产生抗氧化作用^[54, 56]。SOD2 和过氧化氢酶是 FOXO3a 从细胞质中核转位及其转录靶标^[38]。SOD2 的活性受乙酰化控制, 它在乙酰

化状态下是不活跃, Sirt3 可使其去乙酰化并激活其活性, SOD2 促进超氧化物转化为过氧化氢, 过氧化氢最终被过氧化氢酶转化为水^[57]。Sirt3、SOD2 和过氧化氢酶的抗氧化活性与蛋白酶稳定直接相关, 降低基质中超氧化物水平会限制线粒体中蛋白质的氧化和错误折叠^[58]。UPR^m 去乙酰化酶轴的效应受 ROS 产生诱导^[54], 有研究表明与蛋白错误折叠无关的、直接导致 ROS 产生的线粒体应激也能诱导 Sirt3, 进一步强调了去乙酰化酶轴作为抗氧化应答的作用, 但也说明仅 Sirt3 水平并不能作为 UPR^m 的标志物。另一方面, Sirt3 抑制对 UPR^m 的 CHOP 转录应答、LONP、Hsp10、Hsp60 水平无影响^[54], 说明 Sirt3-FOXO3a 途径独立于 ATF4/ATF5-CHOP 途径。值得一提的是, Sirt3 具有通过 UPR^m 协调抗氧化能力和协调线粒体自噬的双重作用^[59, 60], 所以其是否可以成为 UPR^m 与线粒体自噬的连接桥梁, 最终调控线粒体的数量与质量, 可以进行深入研究。在生理状态下, Sirt3 具有抗氧化作用, 但在病理状态下, UPR^m 中的 Sirt3 的作用似乎是相反的, UPR^m 激活可促进癌细胞侵袭, 且 Sirt3 轴是癌细胞侵袭和转移必需的^[22]。

另一方面, Sirt3 也受泛素化调控。泛素化作为一种抑制机制负控制 Sirt3 活性, 调节线粒体氧化磷酸化功能。Sirt3 的降解是由泛素-蛋白酶体途径通过泛素蛋白连接酶 SKP2 活性介导的^[61], Sirt3 泛素化不足可促进小鼠能量消耗, 影响线粒体能量供应^[62]。这一研究结果说明泛素化在 Sirt3 参与的线粒体代谢中起关键作用, 尤其在线粒体代谢适应及营养剥夺条件下, 其意义更为明显。

3.3 ER α -NRF1-HTRA2/蛋白酶体途径

线粒体 IMS 是一个重要的物流枢纽, 协调定位于这个亚室的 100 多种蛋白介导重要线粒体功能, IMS 中无热休克蛋白, 蛋白酶和抗氧化酶也较基质中少, 但其具有最高浓度的 ROS, 是对错误折叠蛋白非常敏感的传感器^[38]。IMS 内发生的蛋白质质量控制机制主要有两个步骤: 首先, 靶向 IMS 的错误折叠蛋白质被细胞质中的 26S 蛋白酶体泛素化和降解。其次, 如果未折叠蛋白质或过量的蛋白质仍然进入 IMS, 诱发 UPR^m, 未折叠蛋白或过量蛋白质会被高温需求蛋白 A2 (high temperature requirement protein A2, HTRA2, 也称 Omi) 消除^[63]。

在 IMS 内应激时, ROS 的过表达和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 的磷酸化触发雌激素受体 α

(estrogen receptor α , ER α) 活性, 其进一步上调线粒体调节剂核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1) 和 IMS 蛋白酶 HTRA2 的转录, 上调蛋白酶体的活性, HTRA2 和蛋白酶体活性的上调有助于促进错误折叠蛋白的降解^[64]。NRF1 是已知的调节蛋白酶体水平的因子, 激活的 ER α 引起 NRF1 转录物和蛋白质水平的增加, 其可以调节线粒体转录过程, 使蛋白酶体活性增加。IMS 应激激活 UPR^{mt} 存在特异性, 表现在蛋白酶 HTRA2 以及 26S 蛋白酶体的活性上^[38]。由于每一轮折叠都会产生一个 ROS 分子, 半胱氨酸的氧化会导致二硫键的形成, 氧化折叠会导致 IMS 中蛋白质的错误折叠和聚集。考虑到电子传递链的活性是 IMS 中 ROS 的主要来源, 再加上氧化折叠的影响, IMS 中的蛋白质可能比其他亚细胞间室中的蛋白质存在更高的错误折叠风险^[38]。同时, IMS 应激诱导的 UPR^{mt} 最终导致蛋白酶体活性增加, 这一过程产生的 IMS 中 UPR^{mt} 似乎与基质中 UPR^{mt} 不同, 其不会诱导 CHOP 或 Hsp60^[64], 故 UPR^{mt} 的 ER α -NRF1-HTRA2 途径是一种细胞保护应答, 有助于维持线粒体的完整性^[38]。另外, 由于 ER α 在不同性别生物体内存在差异, 导致蛋白酶体在雄性机体中受到抑制, 在雌性中却被激活, 所以 ER α -NRF1-HTRA2 轴对线粒体的保护

作用出现雌性优于雄性的效果^[65]。

3.4 UPR^{mt}三个轴的相互作用

上文提及的 UPR^{mt} 的三个轴: CHOP 轴、Sirt3/FOXO3a 轴和 ER α 轴, 它们协同作用以减少线粒体中的蛋白毒性和氧化应激^[66] (图 2)。有研究证实: 在 ER α 受到抑制时, UPR^{mt} 的 CHOP 轴可以发挥代偿作用, 尽量维持线粒体的完整性^[65]。

在线粒体基质中发生蛋白毒性应激, 可同时且独立地诱导 Sirt3-FOXO3a 抗氧化轴和 CHOP 蛋白质质量控制轴, 提示这两个轴之间存在协同作用, 以应对急性蛋白折叠错误和细胞器毒性^[38]。其次, UPR^{mt} 的 ER α 和 Sirt3-FOXO3a 轴之间的交互作用是由过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC1 α) 结合并激活 NRF1 完成的^[67]。PGC1 α 被 UPR^{mt} 的 FOXO3a 激活, ER α 轴可能被 PGC1 α 通过 ER α 转录因子下游的 NRF1 激活。另外, ROS 是线粒体应激的传感器, 可激活 AKT^[66], 这些传感器是跨膜蛋白, 其具有突出到 IMS 中的结构域, 以检测 ROS 和蛋白毒性应激, 而另一结构域延伸到细胞质中以传递该信号。从机制上讲, 活化的 AKT 可以磷酸化和激活 ER α , 促进其转录效应, 也可以磷酸化 FOXO3a, 阻止其在细胞核内的融合,

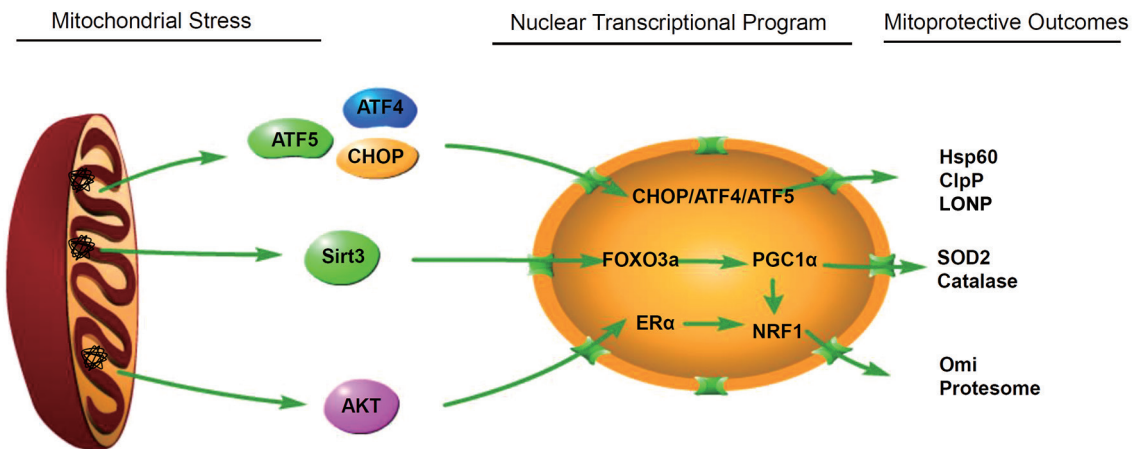


图 2. 哺乳动物的不同线粒体未折叠蛋白反应轴

Fig. 2. The different mammalian mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}) axes. (1) The canonical UPR^{mt} leads to altered localization and levels of CHOP, ATF4, and ATF5. (2) Sirt3 induces SOD2 and catalase as part of an antioxidant response. (3) ER α axis acts via AKT and ROS-dependent phosphorylation of ER α , causing induction of NRF1. (4) The different mammalian UPR^{mt} axes exist crosstalk. ATF5: activating transcription factor 5; ATF4: activating transcription factor 4; CHOP: C/EBP homologous protein; Hsp60: heat shock protein 60; ClpP: caseinolytic protease; LONP: LON protease; Sirt3: silent information regulator factor 2 related enzyme 3; FOXO3a: forkhead box protein O3a; PGC1 α : peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha; SOD2: manganese superoxide dismutase, superoxide dismutase 2; AKT: protein kinase B; ER α : estrogen receptor α ; NRF1: nuclear respiratory factor 1; Omi: high temperature requirement protein A2.

限制其作为转录因子的作用。另一方面，激活 AKT 可上调某些转录因子（例如 PGC1 α 和 NRF1），激活 UPR^m 的 ER α 轴和 Sirt3-FOXO3a 轴，诱导发生线粒体自噬，触发线粒体自我保护机制。由 UPR^m 激活的复杂转录程序导致蛋白质质量控制、抗氧化机制、线粒体自噬和氧化磷酸化增加，共同解决线粒体应激和恢复线粒体健康^[38]。

4 研究展望

UPR^m 存在多条信号转导通路，在不同的生命体中完成细胞核与线粒体间的通信。在轻度线粒体功能障碍期间，UPR^m 激活促进发育并延长寿命，这表明增强 UPR^m 激活的方法可能是有效的治疗方法^[10]。然而，最近的一些报道提出，延长 UPR^m 的激活时间可能会加剧线粒体功能障碍，而线粒体功能障碍是由有害的线粒体 DNA 积累引起的^[68, 69]，在机体受到强烈扰动的情況下，限制或剥夺 UPR^m 活化的方法有可能会是改善线粒体功能的途径之一，可进行更深入的研究。

近年来研究发现了多种细胞对线粒体应激应答的策略，包括 UPR^m、线粒体自噬途径等，虽然各个质量控制途径都在进行研究，但大多数情况下，这些途径都是单独研究的，了解各个途径如何整合或相互作用以协调防御线粒体应激、维持线粒体稳态是很有必要的^[70]。有研究指出：某些应激条件（如运动训练和饮食限制等）可导致心肌线粒体自噬增强，这一过程受 PINK1 自噬通路的调控^[71]，敲低 LONP1 蛋白酶可大大增强 PINK1 的积累，而 PINK1 可检测到线粒体基质中错误折叠蛋白的积累，从而诱导 PARK2/parkin 介导的线粒体自噬，这提示线粒体中未折叠蛋白质的积累是线粒体自噬触发机关之一^[72]。同样，在阿尔茨海默病（Alzheimer disease, AD）小鼠皮层样品的线粒体提取物中也发现 PINK1、LONP1 和 LC3-I 明显增加，说明这些蛋白被招募到线粒体中促进线粒体自噬^[73]。那么，在应激状态下 UPR^m 中 LONP1 与 PINK1 如何协调以最有效的途径促进线粒体功能，同时去除受损无法修复的细胞器的呢？由于所有这些都直接受到线粒体蛋白输入受损的调控或影响^[5]，了解它们是否在时间和空间上相互作用相当重要。

另一方面，UPR^m 在特殊疾病的治疗上有着重要的作用，尤其是在癌症治疗上出现了多种研究靶点：在白血病的基因筛查中发现 ClpP 是细胞生存

所必需的基因^[74]，其可以作为癌症治疗的潜在靶点^[75]；87% 的乳腺癌患者的 Sirt3、SOD2 表达下降^[76, 77]，而 ER α 作为转录因子，可以用于预防乳腺癌^[78]；UPR^m 调节剂 ATF5 可增加肿瘤细胞死亡，但对健康细胞几乎没有影响^[37]，支持将 UPR^m 作为一种抗癌治疗的靶标。同时，也有研究报道错误折叠蛋白质的积累已成为包括 AD、帕金森病、亨廷顿氏病和肌萎缩性侧索硬化等诸多神经退行性疾病的病理标志^[79]，例如：线粒体输入机制受损是 AD 的特征之一；AD 患者尸检发现额叶皮层 Hsp60、ClpP 等 UPR^m 相关因子上调^[80]；另一项研究也在 AD 小鼠的皮层中检测到 LONP1 上调，也佐证了 UPR^m 可能是 AD 的致病机制之一^[73]。在 UPR^m 过程中 HTRA2/Omi 的表达水平在 AD 额叶皮层中降低，但其酶促活性显著提高^[80]。但 UPR^m 如何应用于其他线粒体相关疾病，如神经性疾病、代谢性疾病等，仍未被探索，它可能是一个有吸引力的治疗靶点，有望成为该领域令人兴奋的研究方向。

参考文献

- 1 Horbay R, Bilyy R. Mitochondrial dynamics during cell cycling. *Apoptosis* 2016; 21(12): 1327–1335.
- 2 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, Bruijn de MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Snger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290(5806): 457–465.
- 3 Priesnitz C, Becker T. Pathways to balance mitochondrial translation and protein import. *Genes Dev* 2018; 32(19–20): 1285–1296.
- 4 Liu Z, Butow RA. Mitochondrial retrograde signaling. *Annu Rev Genet* 2006; 40: 159–185.
- 5 Naresh NU, Haynes CM. Signaling and regulation of the mitochondrial unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019; 11(6): a033944.
- 6 Arnould T, Michel S, Renard P. Mitochondria retrograde signaling and the UPR^m: Where are we in mammals? *Int J Mol Sci* 2015; 16(8): 18224–18251.
- 7 Hernando-Rodriguez B, Artal-Sanz M. Mitochondrial quality control mechanisms and the PHB (prohibitin) complex. *Cells* 2018; 7(12): 1–19.
- 8 Sorrentino V, Menzies KJ, Auwerx J. Repairing mitochondrial dysfunction in disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018; 58: 353–389.
- 9 Martinus RD, Garth GP, Webster TL, Cartwright P, Naylor DJ, Høj PB, Hoogenraad NJ. Selective induction of mito-

- chondrial chaperones in response to loss of the mitochondrial genome. *Eur J Biochem* 1996; 240(1): 98–103.
- 10 Melber A, Haynes CM. UPR^{mt} regulation and output: a stress response mediated by mitochondrial-nuclear communication. *Cell Res* 2018; 28(3): 281–295.
 - 11 Yoneda T, Benedetti C, Urano F, Clark SG, Harding HP, Ron D. Compartment-specific perturbation of protein handling activates genes encoding mitochondrial chaperones. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 18): 4055–4066.
 - 12 Zhao Q, Wang J, Levichkin IV, Stasinopoulos S, Ryan MT, Hoogenraad NJ. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *EMBO J* 2002; 21(17): 4411–4419.
 - 13 Yi HS, Chang JY, Shong M. The mitochondrial unfolded protein response and mitohormesis: a perspective on metabolic diseases. *J Mol Endocrinol* 2018; 61(3): R91–R105.
 - 14 Houtkooper RH, Mouchiroud L, Ryu D, Moullan N, Katsyuba E, Knott G, Williams RW, Auwerx J. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism. *Nature* 2013; 497(7450): 451–457.
 - 15 Liu Y, Samuel BS, Breen PC, Breen PC, Ruvkun G. *Caenorhabditis elegans* pathways that surveil and defend mitochondria. *Nature* 2014; 508(7496): 406–410.
 - 16 Lin YF, Haynes CM. Metabolism and the UPR^{mt}. *Mol Cell* 2016; 61(5): 677–682.
 - 17 Shao LW, Peng Q, Dong M, Gao K, Li Y, Li CY, Liu Y. Histone deacetylase HDA-1 modulates mitochondrial stress response and longevity. *Nat Commun* 2020; 11(1): 4639.
 - 18 Munch C, Harper JW. Mitochondrial unfolded protein response controls matrix pre-RNA processing and translation. *Nature* 2016; 534(7609): 710–713.
 - 19 Smyrniias I, Gray SP, Okonko DO, Sawyer G, Zoccarato A, Catibog N, López B, González A, Rusana S, Díez J, Shah AM. Cardioprotective effect of the mitochondrial unfolded protein response during chronic pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(14): 1795–1806.
 - 20 Sen B, Rastogi A, Nath R, Shasthry SM, Pamecha V, Pandey S, Gupta KJ, Sarin SK, Trehanpati N, Ramakrishna G. Senescent hepatocytes in decompensated liver show reduced UPR^{mt} and its key player, CLPP, attenuates senescence *in vitro*. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8(1): 73–94.
 - 21 Ahmed MW, Mahjabeen I, Gul S, Khursheed A, Mehmood A, Kayani M. Relationship of single nucleotide polymorphisms and haplotype interaction of mitochondrial unfolded protein response pathway genes with head and neck cancer. *Future Oncol* 2019; 15(33): 3819–3829.
 - 22 Kenny TC, Gomez ML, Germain D. Mitohormesis, UPR^{mt}, and the complexity of mitochondrial DNA landscapes in cancer. *Cancer Res* 2019; 79(24): 6057–6066.
 - 23 Rolland SG, Schneid S, Schwarz M, Rackles E, Fischer C, Haeussler S, Regmi SG, Yeroslaviz , Habermann B, Mokranjac D, Lambie E, Conradt B. Compromised mitochondrial protein import acts as a signal for UPR^{mt}. *Cell Rep* 2019; 28(7): 1659–1669.e5.
 - 24 Pena S, Sherman T, Brookes PS, Nehrke K. The mitochondrial unfolded protein response protects against anoxia in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159989.
 - 25 Haynes CM, Yang Y, Blais SP, Neubert T, Ron D. The matrix peptide exporter HAF-1 signals a mitochondrial UPR by activating the transcription factor ZC376.7 in *C. elegans*. *Mol Cell* 2010; 37(4): 529–540.
 - 26 Tjahjono E, McAnena AP, Kirienko NV. The evolutionarily conserved ESRE stress response network is activated by ROS and mitochondrial damage. *BMC Biol* 2020; 18(1): 74.
 - 27 Deng P, Uma Naresh N, Du Y, Lamech LT, Yu J, Zhu LJ, Pukkila-Worley R, Haynes C. Mitochondrial UPR repression during *Pseudomonas aeruginosa* infection requires the bZIP protein ZIP-3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(13): 6146–6151.
 - 28 Haynes CM, Petrova K, Benedetti C, Yang Y, Ron D. ClpP mediates activation of a mitochondrial unfolded protein response in *C. elegans*. *Dev Cell* 2007; 13(4): 467–480.
 - 29 Mottis A, Jovaisaite V, Auwerx J. The mitochondrial unfolded protein response in mammalian physiology. *Mamm Genome* 2014; 25(9–10): 424–433.
 - 30 Tian Y, Garcia G, Bian Q, Steffen K, Joe L, Wolff S, Meyer B, Dillin A. Mitochondrial stress induces chromatin reorganization to promote longevity and UPR^{mt}. *Cell* 2016; 165(5): 1197–1208.
 - 31 Gao K, Li Y, Hu S, Liu Y. SUMO peptidase ULP-4 regulates mitochondrial UPR-mediated innate immunity and lifespan extension. *Elife* 2019; 8: e41792.
 - 32 Oks O, Lewin S, Goncalves IL, Sapir A. The UPR^{mt} protects *caenorhabditis elegans* from mitochondrial dysfunction by upregulating specific enzymes of the mevalonate pathway. *Genetics* 2018; 209(2): 457–473.
 - 33 Wagner A, Hofmeister O, Rolland SG, Maiser A, Aasumets K, Schmitt S, Schorpp K, Feuchtinger A, Hadian K, Schneider S, Zischka H, Leonhardt H, Conradt B, Gerhold JM, Wolf A. Mitochondrial Alkbh1 localizes to mtRNA granules and its knockdown induces the mitochondrial UPR in humans and *C. elegans*. *J Cell Sci* 2019; 132(19): jcs223891.
 - 34 Jaeschke A, Karasarides M, Ventura JJ, Ehrhardt A, Zhang C, Flavell RA, Shokat KM, Davis RJ. JNK2 is a positive regulator of the cJun transcription factor. *Mol Cell* 2006; 23(6): 899–911.
 - 35 Rath E, Berger E, Messlik A, Nunes T, Liu B, Kim SC, Hoogenraad N, Sans M, Sartor RB, Haller D. Induction of dsRNA-activated protein kinase links mitochondrial unfolded

- protein response to the pathogenesis of intestinal inflammation. *Gut* 2012; 61(9): 1269–1278.
- 36 Quiros PM, Prado MA, Zamboni N, D'Amico D, Williams RW, Finley D, Gygi SP, Auwerx J. Multi-omics analysis identifies ATF4 as a key regulator of the mitochondrial stress response in mammals. *J Cell Biol* 2017; 216(7): 2027–2045.
- 37 Fiorese CJ, Schulz AM, Lin YF, Rosin N, Pellegrino MW, Haynes CM. The transcription factor ATF5 mediates a mammalian mitochondrial UPR. *Curr Biol* 2016; 26(15): 2037–2043.
- 38 Kenny TC, Germain D. From discovery of the CHOP axis and targeting ClpP to the identification of additional axes of the UPR_{mt} driven by the estrogen receptor and SIRT3. *J Bioenerg Biomembr* 2017; 49(4): 297–305.
- 39 Hill S, Sataranatarajan K, Remmen HV. Role of signaling molecules in mitochondrial stress response. *Front Genet* 2018; 9: 225.
- 40 Okamoto T, Yamamoto H, Kudo I, Matsumoto K, Odaka M, Grave E, Itoh H. HSP60 possesses a GTPase activity and mediates protein folding with HSP10. *Sci Rep* 2017; 7(1): 16931.
- 41 Mokranjac D, Sichting M, Popov-Celeketić D, Berg A, Hell K, Neupert W. The import motor of the yeast mitochondrial TIM23 preprotein translocase contains two different J proteins, Tim14 and Mdj2. *J Biol Chem* 2005; 280(36): 31608–31614.
- 42 Zurita Rendon O, Shoubridge EA. LONP1 is required for maturation of a subset of mitochondrial proteins, and its loss elicits an integrated stress response. *Mol Cell Biol* 2018; 38(20): e00412–17.
- 43 Baker TA, Sauer RT. ClpXP, an ATP-powered unfolding and protein-degradation machine. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823(1): 15–28.
- 44 Leonhard K, Herrmann JM, Stuart RA, Mannhaupt G, Neupert W, Langer T. AAA proteases with catalytic sites on opposite membrane surfaces comprise a proteolytic system for the ATP-dependent degradation of inner membrane proteins in mitochondria. *EMBO J* 1996; 15(16): 4218–4229.
- 45 Al-Furoukh N, Ianni A, Nolte H, Hölper S, Krüger M, Wanrooij S, Braun T. ClpX stimulates the mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}) in mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853(10 Pt A): 2580–2591.
- 46 López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153(6): 1194–1217.
- 47 Gomez-Pastor R, Burchfiel ET, Thiele DJ. Regulation of heat shock transcription factors and their roles in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(1): 4–19.
- 48 Katiyar A, Fujimoto M, Tan K, Kurashima A, Srivastava P, Okada M, Takii R, Nakai A. HSF1 is required for induction of mitochondrial chaperones during the mitochondrial unfolded protein response. *FEBS Open Bio* 2020; 10(6): 1135–1148.
- 49 Tan K, Fujimoto M, Takii R, Takaki E, Hayashida N, Nakai A. Erratum: mitochondrial SSBP1 protects cells from proteotoxic stresses by potentiating stress-induced HSF1 transcriptional activity. *Nat Commun* 2015; 6: 6964.
- 50 Williams R, Laskovs M, Williams RI, et al. A mitochondrial stress-specific form of HSF1 protects against age-related proteostasis collapse. *Dev Cell* 2020; 54(6): 758–772.e5.
- 51 Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, Garcia-Peterson LM, Mack NJ, Ahmad N. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. *Antioxid Redox Signal* 2018; 28(8): 643–661.
- 52 Yang W, Nagasawa K, Munch C, Xu Y, Satterstrom K, Jeong S, Hayes SD, Jedrychowski MP, Vyas FS, Zaganjor E, Guarani V, Ringel AE, Gygi SP, Harper JW, Haigis MC. Mitochondrial sirtuin network reveals dynamic SIRT3-dependent deacetylation in response to membrane depolarization. *Cell* 2016; 167(4): 985–1000.e21.
- 53 van de Ven RAH, Santos D, Haigis MC. Mitochondrial sirtuins and molecular mechanisms of aging. *Trends Mol Med* 2017; 23(4): 320–331.
- 54 Papa L, Germain D. SirT3 regulates the mitochondrial unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 2014; 34(4): 699–710.
- 55 Celestini V, Tezil T, Russo L, Fasano C, Sanese P, Forte G, Peserico A, Lepore Signorile M, Longo G, De Rasmio D, Signorile A, Gadaleta RM, Scialpi N, Terao M, Garattini E, Cocco T, Villani G, Moschetta A, Grossi V, Simone C. Uncoupling FoxO3A mitochondrial and nuclear functions in cancer cells undergoing metabolic stress and chemotherapy. *Cell Death Dis* 2018; 9(2): 231.
- 56 Tao R, Vassilopoulos A, Parisiadou L, Yan Y, Gius D. Regulation of MnSOD enzymatic activity by Sirt3 connects the mitochondrial acetylome signaling networks to aging and carcinogenesis. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20(10): 1646–1654.
- 57 Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, Kim HS, Flynn CR, Hill S, Hayes McDonald W, Olivier AK, Spitz DR, Gius D. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol Cell* 2010; 40(6): 893–904.
- 58 Lombard DB, Tishkoff DX, Bao J. Mitochondrial sirtuins in the regulation of mitochondrial activity and metabolic adaptation. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 206: 163–188.
- 59 McDonnell E, Peterson BS, Bomze HM, Hirschey MD. SIRT3 regulates progression and development of diseases of

- aging. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(9): 486–492.
- 60 Kim TS, Jin YB, Kim YS, Kim S, Kim JK, Lee HM, Suh HW, Choe JH, Kim YJ, Koo BS, Kim HN, Jung M, Lee SH, Kim DK, Chung C, Son JW, Min JJ, Kim JM, Deng CX, Kim HS, Lee SR, Jo EK. SIRT3 promotes antimicrobial defenses by coordinating mitochondrial and autophagic functions. *Autophagy* 2019;15(8): 1356–1375.
- 61 Iwahara T, Bonasio R, Narendra V, Reinberg D. SIRT3 functions in the nucleus in the control of stress-related gene expression. *Mol Cell Biol* 2012; 32(24): 5022–5034.
- 62 Wang T, Cao Y, Zheng Q, Tu J, Zhou W, He J, Zhong J, Chen Y, Wang J, Cai R, Zuo Y, Wei B, Fan Q, Yang J, Wu Y, Yi J, Li D, Liu M, Wang C, Zhou A, Li Y, Wu X, Yang W, Chin YE, Chen G, Cheng J. SENP1-Sirt3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism. *Mol Cell* 2019; 75(4): 823–834.
- 63 Jovaisaite V, Mouchiroud L, Auwerx J. The mitochondrial unfolded protein response, a conserved stress response pathway with implications in health and disease. *J Exp Biol* 2014; 217(Pt 1): 137–143.
- 64 Papa L, Germain D. Estrogen receptor mediates a distinct mitochondrial unfolded protein response. *J Cell Sci* 2011; 124(Pt 9): 1396–1402.
- 65 Riar AK, Burstein SR, Palomo GM, Arreguin A, Manfredi G, Germain D. Sex specific activation of the ERalpha axis of the mitochondrial UPR (UPR^{mt}) in the G93A-SOD1 mouse model of familial ALS. *Hum Mol Genet* 2017; 26(7): 1318–1327.
- 66 Germain D. Sirtuins and the estrogen receptor as regulators of the mammalian mitochondrial UPR in cancer and aging. *Adv Cancer Res* 2016; 130: 211–256.
- 67 Scarpulla RC. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813(7): 1269–1278.
- 68 Lin YF, Schulz AM, Pellegrino MW, Lu Y, Shaham S, Haynes CM. Maintenance and propagation of a deleterious mitochondrial genome by the mitochondrial unfolded protein response. *Nature* 2016; 533(7603): 416–419.
- 69 Gitschlag BL, Kirby CS, Samuels DC, Gangula RD, Mallal SA, Patel MR. Homeostatic responses regulate selfish mitochondrial genome dynamics in *C. elegans*. *Cell Metab* 2016; 24(1): 91–103.
- 70 Fiorese CJ, Haynes CM. Integrating the UPR^{mt} into the mitochondrial maintenance network. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2017; 52(3): 304–313.
- 71 Zhao Y, Zhu Q, Song W, Gao B. Exercise training and dietary restriction affect PINK1/Parkin and Bnip3/Nix-mediated cardiac mitophagy in mice. *Gen Physiol Biophys* 2018; 37(6): 657–666.
- 72 Jin SM, Youle RJ. The accumulation of misfolded proteins in the mitochondrial matrix is sensed by PINK1 to induce PARK2/Parkin-mediated mitophagy of polarized mitochondria. *Autophagy* 2013; 9(11): 1750–1757.
- 73 Sorrentino V, Romani M, Mouchiroud L, Beck JS, Zhang H, D'Amico D, Moullan N, Potenza F, Schmid AW, Rietsch S, Counts SE, Auwerx J. Enhancing mitochondrial proteostasis reduces amyloid- β proteotoxicity. *Nature* 2017; 552(7684): 187–193.
- 74 Cole A, Wang Z, Coyaud E, Voisin V, Gronda M, Jitkova Y, Mattson R, Hurren R, Babovic S, Maclean N, Restall I, Wang X, Jeyaraju DV, Sukhai MA, Prabha S, Bashir S, Ramakrishnan A, Leung E, Qia YH, Zhang N, Combes KR, Ketela T, Lin F, Houry WA, Aman A, Al-Awar R, Zheng W, Wienholds E, Xu CJ, Dick J, Wang JC, Moffat J, Minden MD, Eaves CJ, Bader GD, Hao Z, Kornblau SM, Raught B, Schimmer AD. Inhibition of the mitochondrial protease ClpP as a therapeutic strategy for human acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2015; 27(6): 864–876.
- 75 Seo JH, Rivadeneira DB, Caino MC, Chae YC, Speicher DW, Tang HY, Vaira V, Bosari S, Palleschi A, Rampini P, Kossenkov AV, Languino LR, Altieri DC. The mitochondrial unfoldase-peptidase complex clpxp controls bioenergetics stress and metastasis. *PLoS Biol* 2016; 14(7): e1002507.
- 76 Haigis MC, Deng CX, Finley LW, Kim HS, Gius D. SIRT3 is a mitochondrial tumor suppressor: a scientific tale that connects aberrant cellular ROS, the Warburg effect, and carcinogenesis. *Cancer Res* 2012; 72(10): 2468–2472.
- 77 Papa L, Manfredi G, Germain D. SOD1, an unexpected novel target for cancer therapy. *Genes Cancer* 2014; 5(1–2): 15–21.
- 78 Mohammed H, Russell IA, Stark R, Rueda OM, Hickey TE, Tarulli GA, Serandour AA, Birrell SN, Bruna A, Saadi A, Menon S, Hadfield J, Pugh M, Raj GV, Brown GD, D'Santos C, Robinson JL, Silva G, Launchbury R, Perou CM, Stingl J, Caldas C, Tilley WD, Carroll JS. Progesterone receptor modulates ERalpha action in breast cancer. *Nature* 2015; 523(7560): 313–317.
- 79 Skovronsky DM, Lee VM, Trojanowski JQ. Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 151–170.
- 80 Westerlund M, Behbahani H, Gellhaar S, Forsell C, Belin AC, Anvret A, Zettergren A, Nissbrandt H, Lind C, Sydow O, Graff C, Olson L, Ankarcrona M, Galter D. Altered enzymatic activity and allele frequency of OMI/HTRA2 in Alzheimer's disease. *FASEB J* 2011; 25(4): 1345–1352.