

哺乳动物线粒体质量控制的机制

贾振伟*

(内蒙古民族大学动物科技学院, 通辽 028043)

摘要 线粒体是真核生物细胞重要的细胞器, 不仅通过氧化磷酸化为细胞生命活动提供能量, 而且与细胞代谢和胁迫信号的传导、钙离子稳态、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生及细胞凋亡等重要生物过程密切相关。线粒体的质量控制系统对于维持细胞正常生理功能具有重要作用, 其功能障碍将导致多种疾病的发生。该文综述了哺乳动物线粒体质量调控的分子机制, 为通过调控线粒体质量维持机体健康、降低疾病发生提供理论依据。

关键词 哺乳动物; 线粒体动力学; 线粒体自噬; 蛋白质质量控制

The Mechanism of Mitochondria Quality Control in Mammals

Jia Zhenwei*

(College of Animal Science and Technology, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028043, China)

Abstract Mitochondria are important intracellular organelles that not only provide energy for cellular activities via oxidative phosphorylation, but also closely associated with some important biological processes, including cell metabolism, stress signaling induction, calcium homeostasis, production of reactive oxygen species (ROS) and apoptosis. Mitochondrial quality control system plays a pivotal role in maintaining the normal cellular physiological function, however, mitochondrial dysfunction will lead to the occurrence of various diseases. Hence, in this review, we summarize current knowledge on the molecular mechanism of mitochondria quality control, which may provide reference for maintaining organisms health and reducing disease occurrence by modulating mitochondria quality.

Keywords mammal animal; mitochondria dynamics; mitophagy; protein quality control

线粒体是真核生物细胞重要的细胞器, 不仅通过氧化磷酸化为细胞生命活动提供能量, 而且参与细胞代谢和胁迫信号的传导、钙离子稳态、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生及细胞凋亡等过程的调控。许多研究表明, 线粒体稳态的调节紊乱或其功能障碍不仅与人类帕金森病、阿尔茨海默病和糖尿病等疾病的发生密切相关^[1-3], 而且能导致人类和动物的卵母细胞质量下降, 造成生殖功能障碍^[4]。因此, 维持动物细胞线粒体正常质量和功能在保证机体健康、降低疾病发生方面具有重要作用。

目前, 动物细胞存在多种途径调控线粒体质量, 阻止线粒体功能异常。例如, 线粒体存在抗氧化系统缓解ROS的毒害作用^[5]; 线粒体基质内的分子伴侣、蛋白酶及泛素蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)能够调节线粒体蛋白质的动态平衡^[6]; 线粒体通过融合与分裂改变形态, 使线粒体间的内容物进行交流, 或分离破坏的线粒体通过自噬机制将其去除^[7]。本文综述了哺乳动物线粒体质量调控的分子机制, 主要讨论了线粒体活性氧水平的调控, 阐述了线粒体的动态、自噬、蛋白质

收稿日期: 2016-08-13 接受日期: 2016-12-13

内蒙古自然科学基金项目(批准号: 2015MS0304)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0457-8314845, E-mail: zhenwei1999@sina.com

Received: August 13, 2016 Accepted: December 13, 2016

This work was supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (Grant No.2015MS0304)

*Corresponding author. Tel: +86-457-8314845, E-mail: zhenwei1999@sina.com

网络出版时间: 2017-02-24 16:48:46

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170224.1648.006.html>

质量控制及线粒体衍生的囊泡在线粒体质量控制中的作用, 为通过调控线粒体质量维持机体健康、降低疾病发生提供理论依据。

1 活性氧水平的线粒体质量控制

ROS是一类含活性氧原子的化学物质, 包括超氧阴离子、羟基自由基和过氧化氢等。目前研究认为, 动物细胞ROS主要由线粒体呼吸链复合体I和III产生^[8], 其产生过多将氧化破坏线粒体内mtDNA、质膜和呼吸链复合体等重要分子的结构和功能, 导致细胞处于氧化应激状态^[9]。

为了防止ROS的过量积累对线粒体造成的氧化破坏, 动物细胞内含有的抗氧化酶系统将负责清除过多的ROS, 维持氧化还原状态的稳定。线粒体内抗氧化酶系统在降低ROS对动物细胞造成氧化应激的同时, 维持了较低水平的ROS, 使其作为信号分子参与线粒体质量控制调控、激活细胞抗氧化系统, 进而阻止ROS诱导的氧化应激对线粒体DNA和蛋白质的破坏。

2 细胞器水平的线粒体质量控制

2.1 线粒体动态平衡对线粒体质量控制的调控

哺乳动物细胞线粒体是一种处于高度运动状态的细胞器, 频繁地进行融合与分裂, 线粒体融合与分裂的动态过程被称为线粒体动力学, 是其质量控制的重要方式, 在调控线粒体形态和功能方面至关重要^[10]。哺乳动物细胞线粒体间的融合依赖于一系列线粒体跨膜GTP酶, 主要包括定位于线粒体外膜的融合蛋白1/2(mitofusin 1/2, MFN 1/2)和内膜的视神经萎缩因子1(optic atrophy 1, OPA1), 其中MFN 1/2介导线粒体外膜融合, OPA1介导线粒体内膜融合。

研究发现, 这些调控细胞线粒体融合蛋白基因(尤其是MFN 1/2)敲除后, 抑制了线粒体的融合, 不仅使其形态呈片段化、阻滞了线粒体间内容物的互换, 而且使mtDNA含量和膜电位降低, 导致线粒体氧化磷酸化功能下降^[11-13]。另有研究发现, MFN 2维持了电子传递链中辅酶Q的水平^[14]; OPA1维持了线粒体嵴的形态, 进而促进了呼吸链复合体的装配^[15]。以上研究结果提示, 线粒体融合因子在促进线粒体融合、影响其形态变化的同时, 增强了线粒体氧化代谢能力。

关于MFN 1/2等多种蛋白质参与线粒体外膜融合调控的分子机制知之甚少, 值得注意的是, 目前MFN泛素化被提出是调控线粒体外膜融合的重要方式。哺乳动物细胞MFN泛素化主要与线粒体应激期间蛋白酶体的降解和抑制融合相关。例如, 研究发现, E3-泛素连接酶Parkin以依赖PTEN诱导假定激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)方式介导了去极化线粒体MFN 1/2的降解, 这是诱导线粒体自噬前的必需过程^[16]。然而, 近年有研究发现, MFN泛素化后非降解促进了动物细胞线粒体融合^[17]。但目前关于E3泛素蛋白连接酶使MFN泛素化后未降解的机制尚不清楚, 有待深入研究。OPA1是调控线粒体内膜融合的重要蛋白质, 其对线粒体融合的影响依赖转录和翻译后调控。例如, 研究认为, OPA1在YME1样ATP酶(YME1-like 1 ATPase, YME1L1)的调控下, 形成的长式和短式的寡聚体促进了线粒体内膜的融合^[18]。然而, 动物应激条件下, 诱导产生的线粒体内膜蛋白酶OMA1(overlapping with the m-AAA protease 1)使长OPA1完全降解, 促进了线粒体分裂^[19]。

线粒体分裂主要受细胞质内的一种三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶, 即动力相关蛋白1(dynamic related protein 1, DRP1)介导。一般认为, 线粒体分裂期间, 内质网与线粒体形成结构偶联(mitochondria associated ER membrane, MAM), 缠绕线粒体, 促使其局部收缩, 同时募集DRP1与位于线粒体外膜上的受体分裂蛋白1(fission protein 1, FIS1)、线粒体分裂因子(mitochondria fission factor, MFF)和线粒体动力蛋白49/51(mitochondrial dynamics proteins of 49 and 51, MID49/51)等结合而装配成低聚物, 水解GTP后使线粒体膜分裂^[20]。近年研究发现, FIS1在辅助DRP1促进线粒体分裂方面的作用小于MFF和MID49/51^[21]。另有研究发现, MFF和MID共存于MAM的相同的线粒体分裂位点, 说明这些蛋白质可能协同促进DRP1介导的线粒体分裂^[22]。但目前关于DRP1、MFF和MID等蛋白质如何分工协作调控线粒体分裂的问题尚不明确, 仍需要深入研究。

目前普遍认为, 线粒体分裂与细胞凋亡密切相关, DRP1能够促进线粒体分裂和线粒体嵴形态的重塑, 导致细胞色素c的释放诱导细胞凋亡。值得注意的是, 最近研究表明, DRP1依赖的线粒体分裂, 在

MID49/51的辅助下使线粒体的嵴重塑, 促进了细胞凋亡, 说明这些分裂蛋白质通过调控线粒体的超微结构诱导了细胞凋亡^[23]。

有研究认为, DRP1募集到线粒体外膜依赖翻译后的修饰, 这些翻译后的修饰主要包括DRP1磷酸化、糖基化、类泛素化、泛素化及巯基和亚硝基化等, 但目前关于DRP1的磷酸化修饰研究最为广泛^[24]。动物细胞线粒体受到应激刺激, 激活细胞内的激酶, 使DRP1分子中不同位点的丝氨酸残基磷酸化, 并对线粒体的分裂产生不同的影响。例如, 蛋白激酶A使DRP1丝氨酸637位磷酸化, 抑制了线粒体的分裂; 相反, 细胞周期调控蛋白(CDK1-cyclin B)使DRP1丝氨酸616磷酸化, 促进了细胞的分裂^[25-26]。但目前关于DRP1蛋白质翻译后修饰使其募集和激活存在物种、细胞和应激类型的差异, 而且其中调控机制的许多方面仍然难以确定。DRP1的募集和激活也受到线粒体外膜受体蛋白的调控。因此, 未来研究应该阐明DRP1蛋白质翻译后修饰和线粒体外膜受体蛋白如何协作调控DRP1的募集和激活。

此外, 动物细胞受到内外信号的刺激及不同能量需求的情况下, 线粒体不仅通过融合与分裂调控其形态及分布, 而且通过生物合成增加其数量和mtDNA的拷贝数、促进呼吸链复合体蛋白质相关基因的表达来提高氧化代谢能力, 这对于维护和修复线粒体正常结构与功能具有重要意义。线粒体生物合成是在核基因组和线粒体基因组的协同调控下进行的复杂生理过程。目前研究已证明, 细胞内外多种信号分子参与了线粒体生物合成的调控。其中, 过氧化物酶体增生物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)被认为是调节细胞线粒体生物合成起中心作用的转录共激活因子, 主要与下游核呼吸因子1/2(nuclear respiratory factor 1/2, *NRF1/2*)基因结合使其转录激活, *NRF1/2*水平增加后促进了细胞核基因组编码的线粒体蛋白质和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, *TFAM*)基因表达, *TFAM*进入线粒体后促进mtDNA编码基因的表达, 进而调控线粒体的生物合成^[27]。此外, 目前研究认为, mtDNA质量受到多种蛋白质因子的调控。例如, 线粒体基质内含有的Lon蛋白酶, 是一种同源寡聚环状的ATP依赖蛋白质, 能够通过降解*TFAM*, 维持*TFAM*/mtDNA的稳定性, 调控mtDNA的稳定

和表达^[28]。*PARKIN*是一种E3-泛素连接酶, 主要参与线粒体的自噬反应。研究发现, *PARKIN*能够与*TFAM*结合, 促进线粒体的生物合成。线粒体内的ROS积累过多时, *PARKIN*也能够与mtDNA结合, 维持mtDNA的稳定性^[29-30]。

2.2 线粒体自噬对线粒体质量控制的调控

线粒体自噬(mitophagy)是指细胞通过自噬机制选择性地清除损伤线粒体的过程, 对维持线粒体网络健康十分关键。由于损伤的线粒体能够释放细胞色素c和钙离子诱导细胞凋亡, 线粒体通过自噬作用去除功能异常的线粒体, 阻止了健康线粒体与损伤线粒体的融合, 进而抑制细胞凋亡通路的激活、维持细胞的生存。目前研究认为, 线粒体的去极化可能诱导了线粒体的自噬, 而且线粒体外膜激酶PINK1和E3-泛素连接酶PARKIN参与了膜电位降低引起的线粒体自噬的发生^[31-32]。PINK1是一个丝氨酸/苏氨酸激酶, 主要位于线粒体外膜, *PARKIN*是一个E3-泛素连接酶, 主要位于细胞质内, PINK1能够募集PARKIN定位至受损的线粒体。生理条件下, PINK1被转运至线粒体内膜, 被线粒体内膜早老素相关菱形样蛋白(presenilin associated rhomboid like protein, *PARL*)和加工肽酶(mitochondrial processing peptidase, *MPP*)降解, 但线粒体去极化后, *PARL*和*MPP*蛋白酶活性下降, 但具体的分子机制仍不清楚^[33]。*PARL*和*MPP*灭活后抑制PINK1转运至线粒体内膜, 导致其位于线粒体外膜与外膜转位酶(translocase of the outer mitochondrial membrane, *TOM*)复合体相连, 这时PINK1募集PARKIN, 并使其磷酸化, 增强其泛素连接酶的活性, 导致一些线粒体外膜和细胞质蛋白质泛素化, 启动自噬机制, 降解损伤严重的线粒体^[34-35]。

PARKIN能够作用于多种靶蛋白, 包括MFN 1/2、*TOM*复合体成员、凋亡蛋白、蛋白酶体亚基及自噬机制的成员等, 使这些蛋白质泛素化, 通过多种方式诱导线粒体自噬。例如, 诱导MFN 1/2、线粒体相连的衔接蛋白(mitochondrial Rho-GTPase, *MIRO*)等参与线粒体融合与转运的蛋白经由蛋白酶体降解, 抑制靶向损伤的线粒体与功能正常的线粒体融合, 导致其降解^[33]; 促进p62和NBR1(neighbor of *BRCA1* gene 1)等自噬适配器蛋白质的募集, 这些蛋白质具有泛素连接区域和微管相关蛋白1轻链3蛋白互作区域, 能够在靶向线粒体附近锚定自噬体膜,

加速形成自噬体、分解损伤的线粒体^[36-37];或者激活E3泛素连接酶(Smurfl)和Beclin-1调节自噬蛋白1,启动线粒体自噬^[38]。但目前关于PARKIN介导的靶蛋白泛素化诱导的线粒体自噬的机制尚不十分明确,仍需深入调查。

许多研究表明,动物细胞线粒体外膜存在BNIP3(Bcl-2 and adenovirus E1B19 kDa-interacting protein3)和NIX(NIP3-like protein X)等自噬受体蛋白,不仅能够诱导细胞凋亡,同时也是线粒体自噬过程中的重要参与者^[39-40]。BNIP3和NIX是Bcl-2家族中只含Bcl-2同源结构域3(Bcl-2 homology 3, BH3)的亚家族中的成员,它们的蛋白质具有56%的序列同源性,而且N-端含有一致的微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)互作区域,能够直接连接LC3蛋白质,募集自噬体降解线粒体,通过非依赖PINK1/PARKIN体系的方式调控线粒体自噬^[41]。此外,研究发现,NIX能够与PARKIN互作,促进PARKIN募集至去极化的线粒体^[42]。最新研究发现,BNIP3能够与PINK1互作,抑制PINK1裂解,促进其在线粒体外膜积累,同时募集PARKIN,增强线粒体自噬^[43]。这些研究结果提示,BNIP3/NIX不仅具有直接诱导线粒体自噬的功能,同时也能通过调节PINK1/PARKIN系统,促进线粒体自噬。

3 蛋白质水平的线粒体质量控制

3.1 线粒体蛋白酶对线粒体质量的调控

动物细胞大部分线粒体蛋白质由核基因编码,这些蛋白质以未折叠的状态通过一种高度选择的机制转运至线粒体^[44]。动物细胞质内合成的一些线粒体蛋白质含有线粒体靶向序列,在线粒体膜电位的驱动下,被外膜、内膜转位酶复合体转运至线粒体膜间腔和基质内。线粒体外膜和内膜转位酶、分子伴侣及蛋白酶经过协同作用,促进蛋白质的迁移、靶向序列的裂解及折叠为原始态形式^[44]。线粒体基质内的分子伴侣热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)直接转运、折叠蛋白质,并调控这些转运蛋白质的精确定位^[45]。HSP70是线粒体基质内另一种分子伴侣,不仅参与了蛋白质的转运、折叠及装配,而且也促进了铁硫簇的形成^[46]。线粒体HSP60和HSP70在蛋白质折叠和电子传递链装配方面发挥了重要作用,同时他们也协同阻止未折叠和错误折叠

蛋白质的聚集^[47]。

线粒体膜间腔和基质内未折叠和装配的蛋白质将被一系列的蛋白酶降解。线粒体基质内主要有三种AAA蛋白酶参与蛋白质的降解,包括Lon、酪蛋白裂解酶P(caseinolytic protease P, ClpP)两种可溶性蛋白酶以及一种膜结合m-AAA蛋白酶。其中Lon偏好降解氧化和错误折叠的蛋白质,在线粒体蛋白质毒性胁迫下,ClpP被激活启动线粒体蛋白质非折叠反应,并降解折叠错误蛋白质^[48-49]。m-AAA蛋白酶是具有多种功能的寡聚蛋白酶,例如,降解错误折叠和装配的氧化磷酸化复合体亚基^[48];发挥类似于分子伴侣的功能,装配氧化磷酸化复合体^[50];或者执行加工酶的活性,调控线粒体核糖体蛋白MRPL32和融合蛋白OPA1的功能^[51-52]。

线粒体膜间腔蛋白质质量受膜结合i-AAA蛋白酶和可溶性蛋白酶HtrA2/Omi控制。i-AAA蛋白酶参与维持氧化磷酸化复合体和OPA1的加工。研究发现,哺乳动物细胞在凋亡信号刺激下,HtrA2/Omi向胞质内释放使凋亡抑制蛋白c-IAP1(c-inhibitor of apoptosis 1)、XIAP(X-linked inhibitor of apoptosis)等降解,进而启动细胞凋亡^[53]。在细胞非凋亡的条件下,HtrA2(hish temperature requirement A2)/Omi位于线粒体膜间腔内,与参与线粒体融合和自噬蛋白质的加工密切相关^[54]。但目前HtrA2/Omi作为线粒体质量控制蛋白酶的功能尚不完全确定,仍需要进一步调查。

线粒体内膜含有两种蛋白酶参与了线粒体蛋白质量控制。金属肽酶OMA1与膜结合i-AAA蛋白酶功能相似,作为一种应激蛋白酶通过加工OPA1决定线粒体的形态,菱形蛋白酶PARL也可能参与OPA1的加工,并切割自噬蛋白PINK1,阻止诱导健康线粒体的自噬^[19,55]。

3.2 泛素蛋白酶体系对线粒体质量的调控

UPS是哺乳动物细胞质内蛋白质选择降解的重要系统,其降解蛋白质的过程复杂,主要步骤是蛋白质被泛素分子特异性标记,经过泛素激活酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3的作用后,被蛋白酶体识别和降解。目前普遍认为,S参与了细胞周期、细胞凋亡及自噬等重要生理过程的调控,对维持细胞的稳态具有重要意义。

早期研究认为,线粒体外膜分布有UPS系统,而且外膜蛋白质面向胞质,最易被UPS泛素化后降

解^[56]。此外, 基质内蛋白质在转运至线粒体前也可能在细胞质内被UPS标记后降解^[57]。由于线粒体膜间腔、内膜及基质与细胞质分离, 且缺少UPS系统存在于线粒体内膜和基质的实验证据, 所以起初人们认为, 位于线粒体这些区域内的蛋白质不可能被细胞质内的UPS系统调控, 仅能被特异性蛋白酶降解^[58]。然而, 目前研究发现, 线粒体膜间腔、内膜及基质蛋白质都能够被泛素化修饰^[59-60], 这些线粒体区域内含有USP系统, 推测翻译或折叠错误的蛋白质在到达线粒体特性位点前, 将被线粒体内存在的USP系统降解。有研究发现, 线粒体内氧化磷酸化复合体亚基蛋白也可能逆向转运至细胞质内被UPS降解^[61]。因此, 目前研究已充分确立UPS对细胞线粒体功能的调控, 而且其可能通过多种途径对线粒体实施质量控制。

3.3 线粒体衍生的囊泡对线粒体质量的调控

哺乳动物细胞线粒体受到应激后将衍生出包含来至于线粒体外膜、内膜和基质内蛋白质的囊泡, 随后被运输至溶酶体或过氧化物酶体, 进而调控线粒体质量。目前, 关于线粒体应激后形成的囊泡为何被运输至过氧化物酶体仍不清楚, 而研究认为, 运输到溶酶体的囊泡含有丰富的氧化蛋白质, 且在溶酶体内被降解^[62]。但目前关于线粒体应激后囊泡生物合成的精确调控机制亦不十分清楚。

值得注意的是, 研究认为, PINK1和PARKIN系统不仅调控了线粒体的自噬, 而且参与了线粒体氧化应激诱导的囊泡形成, 这与自噬蛋白5(autophagy protein 5, Atg5)、Rab9和Beclin-1启动的自噬机制无关^[63]。PINK1和PARKIN系统参与囊泡形成的机制仍不确定, 综合目前的研究结果, 学者们推测, 线粒体氧化磷酸化产生的大量ROS氧化基质蛋白或使蛋白质装配错误, 引起这些蛋白质的聚集, 同时心磷脂被氧化后将产生磷脂酸, 改变膜的曲率, 蛋白质聚集体可使分子伴侣达到饱和状态, 导致蛋白质经由特定的通道定位转运失败, 而且心磷脂被氧化后将进一步干扰转运通道^[64]。随后, PINK1被快速的转运, 并聚集于失去转运功能的通道上。PINK磷酸化PARKIN的泛素连接酶区域, 稳定募集激活的PARKIN。PARKIN使位于线粒体外膜上的一些蛋白质泛素化后, 引起线粒体外膜重塑、弯曲, 并在众多的囊泡相关蛋白质的作用下形成并释放囊泡, 但目前许多参与囊泡形成的相关蛋白尚未被确认, 需

要进一步鉴别^[65]。然而, 当线粒体完全去极化或者功能障碍时, PINK将聚集于线粒体所有的转运通道, 募集PARKIN使线粒体外膜多种蛋白质泛素化, 进而激活自噬机制, 吞噬整个线粒体^[65]。这些研究结果提示, 线粒体通过形成囊泡去除损坏的蛋白质, 是维持线粒体质量、防止其功能障碍的重要机制。

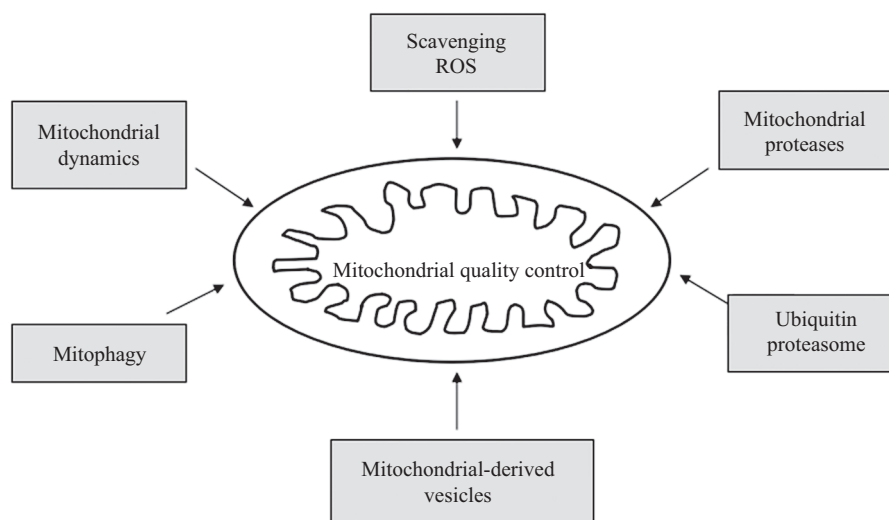
4 小结与展望

综上所述, 哺乳动物细胞内存在多种线粒体质量控制通路, 主要从蛋白质水平和细胞器水平调节线粒体质量、改善线粒体功能, 保证了机体的健康(图1)。经典的观点认为, 动物细胞不同的线粒体质量控制体系通常是一个高度分层的调节网络。但目前关于线粒体质量控制体系研究领域取得了重要进展, 已确定这些质量控制体系之间并非形成分层的调节网络, 而是通过交叉作用调控线粒体质量, 而且其间一系列相关事件的发生依赖胁迫刺激、激活辅助蛋白及线粒体损坏的程度, 但这些质量控制体系如何进行转换以及识别线粒体胁迫信号尚不十分明确, 仍需深入研究。

此外, 线粒体质量控制体系在线粒体不同区室内如何协同调节线粒体功能也不十分清楚, 而且哪些调控因子能够激活或抑制不同的线粒体质量控制通路亦不确定, 未来尚需进一步调查。通过了解线粒体质量控制体系, 可以筛选提高线粒体质量的功能物质, 建立由线粒体功能障碍导致疾病的治疗方法。

参考文献 (References)

- 1 Siddiqui A, Bhaumik D, Chinta SJ, Rane A, Rajagopalan S, Lieu CA, *et al.* Mitochondrial quality control via the PGC1 α -TFEB signaling pathway is compromised by Parkin Q311X mutation but independently restored by rapamycin. *J Neurosci* 2015; 35(37): 12833-44.
- 2 Yin F, Sancheti H, Liu Z, Cadenas E. Mitochondrial function in ageing: Coordination with signalling and transcriptional pathways. *J Physiol* 2016; 594(8): 2025-42.
- 3 Zamora M, Pardo R, Villena JA. Pharmacological induction of mitochondrial biogenesis as a therapeutic strategy for the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2015; 98(1): 16-28.
- 4 Schatten H, Sun QY, Prather R. The impact of mitochondrial function/dysfunction on IVF and new treatment possibilities for infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 111.
- 5 Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev* 2014; 94(3): 909-50.



哺乳动物细胞内的抗氧化系统将负责清除过多的ROS, 解除其对线粒体组分造成的不利影响; 线粒体动态平衡是维持线粒体形态、数量及mtDNA质量的重要生物过程; 哺乳动物细胞能够通过线粒体自噬选择性地去除功能异常的线粒体, 维持线粒体网络健康; 线粒体蛋白酶、泛素蛋白酶系统及衍生的囊泡通过降解线粒体蛋白质组分参与了线粒体功能的调控。

In mammalian cells, antioxidant defence systems can scavenge an excessive production of ROS so as to detoxify the harmful effects of ROS on mitochondrial components; Mitochondria dynamics is an important biology process that is necessary for maintaining mitochondria morphology, number and mtDNA quality; Mammalian cells have the ability to selectively remove dysfunctional mitochondria through a process called mitophagy, sustaining a healthy mitochondria network; Mitochondria proteases, ubiquitin proteasome systems and mitochondrial-derived vesicles are involved in control of mitochondria function by degrading mitochondrial protein components.

图1 哺乳动物细胞线粒体质量控制途径

Fig.1 Mitochondria quality control pathways in mammalian cells

- 6 Kotiadis VN, Duchon MR, Osellame LD. Mitochondrial quality control and communications with the nucleus are important in maintaining mitochondrial function and cell health. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(4): 1254-65.
- 7 Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science* 2012; 337(6098): 1062-5.
- 8 Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol* 2010; 45(7/8): 466-72.
- 9 Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol* 2010; 45(7/8): 466-72.
- 10 Van der Bliek AM, Shen Q, Kawajiri S. Mechanisms of mitochondrial fission and fusion. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5(6): pii: a011072.
- 11 Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, Griffin EE, Fraser SE, Chan DC. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J Cell Biol* 2003; 160(2): 189-200.
- 12 Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem* 2005; 280(28): 26185-92.
- 13 Olichon A, Baricault L, Gas N, Guillou E, Valette A, Belenguer P, *et al.* Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278(10): 7743-6.
- 14 Mourier A, Motori E, Brandt T, Guillou E, Valette A, Belenguer P, *et al.* Mitofusin 2 is required to maintain mitochondrial coenzyme Q levels. *J Cell Biol* 2015; 208(4): 429-42.
- 15 Alavi MV, Fuhrmann N. Dominant optic atrophy, opa1, and mitochondrial quality control understanding mitochondrial network dynamics. *Mol Neurodegener* 2013; 8: 32.
- 16 Tanaka A, Cleland MM, Xu S, Narendra DP, Suen DF, Karbowski M, *et al.* Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin. *J Cell Biol* 2010; 191(7): 1367-80.
- 17 Yue W, Chen Z, Liu H, Yan C, Chen M, Feng D, *et al.* A small natural molecule promotes mitochondrial fusion through inhibition of the deubiquitinase USP30. *Cell Res* 2014; 24(4): 482-96.
- 18 Song Z, Chen H, Fiket M, Alexander C, Chan DC. OPA1 processing controls mitochondrial fusion and is regulated by mRNA splicing, membrane potential, and Yme1L. *J Cell Biol* 2007; 178(5): 749-55.
- 19 Baker MJ, Lampe PA, Stojanovski D, Korwitz A, Anand R, Tatsuta T, *et al.* Stress-induced OMA1 activation and autocatalytic turnover regulate OPA1-dependent mitochondrial dynamics. *EMBO J* 2014; 33(6): 578-93.
- 20 Otera H, Wang C, Cleland MM, Setoguchi K, Yokota S, Youle RJ, *et al.* Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells. *J Cell Biol* 2010; 191(6): 1141-58.
- 21 Palmer CS, Osellame LD, Laine D, Koutsopoulos OS, Frazier AE, Ryan MT, *et al.* MiD49 and MiD51, new components of the mitochondrial fission machinery. *EMBO Rep* 2011; 12(6): 565-73.
- 22 Elgass KD, Smith EA, LeGros MA, Larabell CA, Ryan MT. Analysis of ER-mitochondria contacts using correlative fluorescence microscopy and soft X-ray tomography of mammalian cells. *J Cell Sci* 2015; 128(15): 2795-804.

- 23 Otera H, Miyata N, Kuge O, Mihara K. Drp1-dependent mitochondrial fission via MiD49/51 is essential for apoptotic cristae remodeling. *J Cell Biol* 2016; 212(5): 531-44.
- 24 Otera H, Ishihara N, Mihara K. New insights into the function and regulation of mitochondrial fission. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833(5): 1256-68.
- 25 Cribbs JT, Strack S. Reversible phosphorylation of Drp1 by cyclic AMP-dependent protein kinase and calcineurin regulates mitochondrial fission and cell death. *EMBO Rep* 2007; 8(10): 939-44.
- 26 Taguchi N, Ishihara N, Jofuku A, Oka T, Mihara K. Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. *J Biol Chem* 2007; 282(15): 11521-9.
- 27 Villena JA. New insights into PGC-1 coactivators: Redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond. *FEBS J* 2015; 282(4): 647-72.
- 28 Matsushima Y, Goto Y, Kaguni LS. Mitochondrial Lon protease regulates mitochondrial DNA copy number and transcription by selective degradation of mitochondrial transcription factor A (TFAM). *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(43): 18410-5.
- 29 Kuroda Y, Mitsui T, Kunishige M, Shono M, Akaike M, Azuma H, *et al.* Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells. *Hum Mol Genet* 2006; 15(6): 883-95.
- 30 Rothfuss O, Fischer H, Hasegawa T, Maisel M, Leitner P, Miesel F, *et al.* Parkin protects mitochondrial genome integrity and supports mitochondrial DNA repair. *Hum Mol Genet* 2009; 18(20): 3832-50.
- 31 Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 2008; 183(5): 795-803.
- 32 Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, Suen DF, Gautier CA, Shen J, *et al.* PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 2010; 8(1): e1000298.
- 33 Stotland A, Gottlieb RA. Mitochondrial quality control: Easy come, easy go. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853(10 Pt B): 2802-11.
- 34 Greene AW, Grenier K, Aguilera MA, Muise S, Farazifard R, Haque ME, *et al.* Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment. *EMBO Rep* 2012; 13(4): 378-85.
- 35 Lazarou M, Jin SM, Kane LA, Youle RJ. Role of PINK1 binding to the TOM complex and alternate intracellular membranes in recruitment and activation of the E3 ligase Parkin. *Dev Cell* 2012; 22(2): 320-33.
- 36 Kirkin V, Lamark T, Sou YS, Bjørkøy G, Nunn JL, Bruun JA, *et al.* A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates. *Mol Cell* 2009; 33(4): 505-16.
- 37 Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, *et al.* p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007; 282(33): 24131-45.
- 38 Orvedahl A, Sumpter R Jr, Xiao G, Ng A, Zou Z, Tang Y, *et al.* Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors. *Nature* 2011; 480(7375): 113-7.
- 39 Chakrama FZ, Seguin-Py S, Le Grand JN, Fraichard A, Delage-Mourroux R, Despouy G, *et al.* GABARAPL1 (GEC1) associates with autophagic vesicles. *Autophagy* 2010; 6(4): 495-505.
- 40 Lee Y, Lee HY, Hanna RA, Gustafsson ÅB. Mitochondrial autophagy by Bnip3 involves Drp1-mediated mitochondrial fission and recruitment of Parkin in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(5): H1924-31.
- 41 Hamacher-Brady A, Brady NR. Mitophagy programs: Mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(4): 775-95.
- 42 Ding WX, Ni HM, Li M, Liao Y, Chen X, Stolz DB, *et al.* Nix is critical to two distinct phases of mitophagy, reactive oxygen species-mediated autophagy induction and Parkin-ubiquitin-p62-mediated mitochondrial priming. *J Biol Chem* 2010; 285(36): 27879-90.
- 43 Zhang T, Xue L, Li L, Tang C, Wan Z, Wang R, *et al.* BNIP3 suppresses PINK1 proteolytic cleavage to promote mitophagy. *J Biol Chem* 2016; 291(41): 21616-29.
- 44 Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N. Importing mitochondrial proteins: Machineries and mechanisms. *Cell* 2009; 138(4): 628-44.
- 45 Chakraborty K, Chatila M, Sinha J, Shi Q, Poschner BC, Sikor M, *et al.* Chaperonin-catalyzed rescue of kinetically trapped states in protein folding. *Cell* 2010; 142(1): 112-22.
- 46 Dutkiewicz R, Schilke B, Knieszner H, Walter W, Craig EA, Marszalek J. Ssq1, a mitochondrial Hsp70 involved in iron-sulfur (Fe/S) center biogenesis. Similarities to and differences from its bacterial counterpart. *J Biol Chem* 2003; 278(32): 29719-27.
- 47 Pellegrino MW, Nargund AM, Haynes CM. Signaling the mitochondrial unfolded protein response. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833(2): 410-6.
- 48 Koppen M, Langer T. Protein degradation within mitochondria: Versatile activities of AAA proteases and other peptidases. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2007; 42(3): 221-42.
- 49 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): 4674-80.
- 50 Voos W. Chaperone-protease networks in mitochondrial protein homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833(2): 388-99.
- 51 Nolden M, Ehses S, Koppen M, Bernacchia A, Rugarli EI, Langer T. The m-AAA protease defective in hereditary spastic paraplegia controls ribosome assembly in mitochondria. *Cell* 2005; 123(2): 277-89.
- 52 Ishihara N, Fujita Y, Oka T, Mihara K. Regulation of mitochondrial morphology through proteolytic cleavage of OPA1. *EMBO J* 2006; 25(13): 2966-77.
- 53 Yang QH, Church-Hajduk R, Ren J, Newton ML, Du C. Omi/HtrA2 catalytic cleavage of inhibitor of apoptosis (IAP) irreversibly inactivates IAPs and facilitates caspase activity in apoptosis. *Genes Dev* 2003; 17(12): 1487-96.
- 54 Cilenti L, Ambivero CT, Ward N, Newton ML, Du C. Inactivation of Omi/HtrA2 protease leads to the deregulation of mitochondrial Mulan E3 ubiquitin ligase and increased mitophagy. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(7): 1295-307.
- 55 Jin SM, Lazarou M, Wang C, Kane LA, Narendra DP, Youle RJ. Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL. *J Cell Biol* 2010; 191(5): 933-42.
- 56 Germain D. Ubiquitin-dependent and -independent mito-

- chondrial protein quality controls: Implications in ageing and neuro-degenerative diseases. *Mol Microbiol* 2008; 70(6): 1334-41.
- 57 Bragoszewski P, Gornicka A, Sztolsztener ME, Chacinska A. The ubiquitin-proteasome system regulates mitochondrial intermembrane space proteins. *Mol Cell Biol* 2013; 33(11): 2136-48.
- 58 Käser M, Langer T. Protein degradation in mitochondria. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11(3): 181-90.
- 59 Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7): 1807-19.
- 60 Jeon HB, Choi ES, Yoon JH, Hwang JH, Chang JW, Lee EK, *et al.* A proteomics approach to identify the ubiquitinated proteins in mouse heart. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357(3): 731-6.
- 61 Bragoszewski P, Gornicka A, Sztolsztener ME, Chacinska A. The ubiquitin-proteasome system regulates mitochondrial intermembrane space proteins. *Mol Cell Biol* 2013; 33(11): 2136-48.
- 62 Soubannier V, McLelland GL, Zunino R, Braschi E, Rippstein P, Fon EA, *et al.* A vesicular transport pathway shuttles cargo from mitochondria to lysosomes. *Curr Biol* 2012; 22: 135-41.
- 63 McLelland GL, Soubannier V, Chen CX, McBride HM, Fon EA. Parkin and PINK1 function in a vesicular trafficking pathway regulating mitochondrial quality control. *EMBO J* 2014; 33(4): 282-95.
- 64 Horvath SE, Daum G. Lipids of mitochondria. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 590-614.
- 65 Sugiura A, McLelland GL, Fon EA, McBride HM. A new pathway for mitochondrial quality control: Mitochondrial-derived vesicles. *EMBO J* 2014; 33(19): 2142-56.