

线粒体ATP合酶抑制因子1在线粒体稳态中的调节作用

令军鹤¹ 田芯媛^{2,3} 陈小花⁴ 黄国敏⁴ 王玉佩^{2,3*} 惠玲^{2,3*}

(¹甘肃中医药大学公共卫生学院, 兰州 730000; ²甘肃省妇幼保健院医学遗传中心, 兰州 730050;

³甘肃省中心医院医学遗传中心, 兰州 730050; ⁴中国科学院近代物理研究所, 兰州 730000)

摘要 线粒体作为细胞的重要能量来源, 其数量、质量及功能的稳定对维持细胞的正常活动至关重要, 且其稳态的调节依赖于线粒体质量控制系统(包括线粒体自噬、线粒体融合/分裂及线粒体生物合成等)。线粒体蛋白ATP合酶抑制因子1(ATP synthase inhibitor 1, IF1)是线粒体基质中抑制F₁F₀ATP酶/合酶活性的天然小分子蛋白质。在细胞缺氧缺血等特殊生理情况下, IF1通过改变自身的聚合状态, 抑制F₁F₀ATP酶水解ATP的活性, 从而抑制细胞内的ATP被过度水解。最近的研究证实, IF1的抑制作用是双向的, 其即可抑制F₁F₀ATP酶活性, 又可抑制F₁F₀ATP合酶活性。因此, IF1可通过靶向F₁F₀ATP酶/合酶活性及相关信号通路, 参与调节线粒体质量, 维持线粒体稳态。该文综述IF1在线粒体质量控制中的相关调节机制, 包括IF1维持线粒体氧化还原平衡、IF1介导线粒体自噬、IF1促进线粒体融合/分裂三条通路, 以及三者之间相互作用的关系, 为探索IF1在相关疾病的发生、发展及治疗中的作用提供理论参考。

关键词 ATP合酶抑制因子1(IF1); 线粒体稳态; 线粒体质量控制

The Regulatory Role of Mitochondrial ATP Synthase Inhibitor 1 in Mitochondrial Homeostasis

LING Junhe¹, TIAN Xinyuan^{2,3}, CHEN Xiaohua⁴, HUANG Guomin⁴, WANG Yupei^{2,3*}, HUI Ling^{2,3*}

(¹School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Center for Medical Genetics, Gansu Provincial Maternity and Child-Care Hospital, Lanzhou 730050, China; ³Medical Genetics Center, Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730050, China; ⁴Institute of Modern Physics, University of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

Abstract Mitochondrion is an important energy source for cells, the stability of its quantity, quality and function is essential to maintain the normal activities of cells. The regulation of mitochondrial homeostasis depends on mitochondrial quality control systems, including mitophagy, mitochondrial fusion/fission, and mitochondrial biosynthesis and so on. Mitochondrial protein IF1 (ATP synthase inhibitor 1) is a natural small molecule protein that inhibits the activity of F₁F₀ATPase/synthase in the mitochondrial matrix. In the polymerization state, it exerts the activity of inhibiting the hydrolysis of ATP by F₁F₀ATPase, thereby inhibiting the excessive hydrolysis of ATP in cells and maintaining cell survival. Recent studies have also confirmed that IF1 inhibition is bidirectional, that is, it can inhibit the activity of both F₁F₀ATPase and F₁F₀ATP synthase. Hence, IF1 can regulate mitochondrial

收稿日期: 2022-06-26 接受日期: 2022-07-13

国家自然科学基金(批准号: 12005042)、甘肃省科技计划(批准号: 21JR1RA045、21JR7RA680)和甘肃省卫生行业科研计划(批准号: GSWSKY2021-021)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18919943232, E-mail: wang_yupei_jade@163.com; Tel: 13919918721, E-mail: zyhuil@hotmail.com

Received: June 26, 2022 Accepted: July 13, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.12005042), the Gansu Provincial Science and Technology Program (Grant No.21JR1RA045, 21JR7RA680), and the Gansu Provincial Health Industry Scientific Research Program (Grant No.GSWSKY2021-021)

*Corresponding authors. Tel: +86-18919943232, E-mail: wang_yupei_jade@163.com; Tel: +86-13919918721, E-mail: zyhuil@hotmail.com

quality and maintain mitochondrial homeostasis by targeting F1FoATP enzyme/synthase activity and related signal pathways. This article reviews the regulation mechanism of IF1 in mitochondrial quality control, regarding mitochondrial redox balance, mitophagy, and mitochondrial fusion/division, and the interaction among them, so as to provide theoretical reference for exploring the role of IF1 in the occurrence, development and treatment of related diseases.

Keywords IF1 (ATP synthase inhibitor 1); mitochondrial homeostasis; mitochondrial quality control

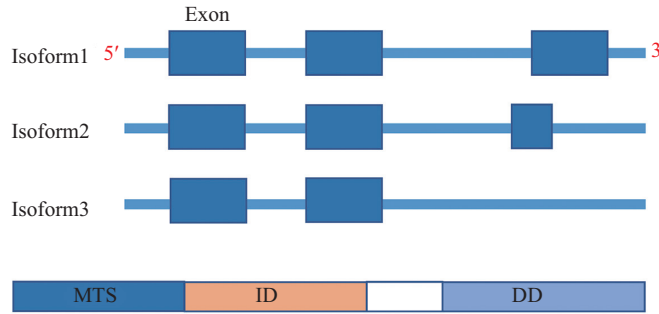
真核细胞中95%以上的ATP由线粒体提供。除此之外,线粒体还参与其他的细胞活动,比如氧化应激调节、细胞死亡和存活之间的平衡等。因此,了解线粒体稳态调节的机制对机体健康至关重要。线粒体稳态的调节可以通过三种相互联系的生理过程(包括分子水平的自由基清除机制、细胞器水平的线粒体自噬机制和线粒体融合/分裂机制)实现^[3],这三者构成线粒体质量控制系统。当细胞受到胁迫因素刺激时,线粒体质控系统被激活,限制和延缓功能损伤的线粒体过度积累,维持线粒体数量的动态平衡^[4],进而保证了细胞正常生命活动的进行。而当线粒体稳态失衡时,功能损伤的线粒体过度堆积,导致细胞内环境紊乱,从而引起多种疾病的发生。迄今为止,已经发现了许多调控线粒体稳态的机制,包括PINK1-PARKIN介导的线粒体自噬^[5]、OPA1介导的线粒体融合^[6]和DRP1介导的分裂^[7]等,而不同调节机制间的相互联系很少被关注。其中,线粒体ATP合酶抑制因子1(ATP synthase inhibitor 1, IF1)是一种位于线粒体基质中的F1FoATP酶/合酶的内源性抑制剂,长期以来认为IF1仅抑制F1FoATP酶/合酶的水解活性,从而避免细胞ATP的大量消耗^[8-9]。而最近研究表明,IF1还可抑制F1FoATP酶/合酶的合成活性,并参与许多线粒体相关的功能,如线粒体自噬、氧化还原平衡和细胞命运调控等^[1,10]。IF1对F1FoATP酶/合酶的双向调节机制显示了IF1在调节线粒体稳态方面的潜在研究价值,其对线粒体的调节方式是复杂而系统的,包括调节细胞内ATP的水平,影响线粒体膜电位,促进线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mROS)产生,诱导线粒体自噬和介导线粒体融合/分裂以及线粒体嵴结构的重塑^[10],以上IF1针对线粒体各方面的调节使其成为调节线粒体稳态的关键中枢节点。本文重点关注IF1的活性调控机制,综述了IF1调节线粒体质量、维持线粒体稳态的研究进展,以了解其在相关疾病的发生、发展和治疗中的作用。

1 IF1的分子结构及调控

1.1 IF1的分子结构

IF1是位于线粒体基质中的由核基因编码的长度为56~87个氨基酸的小分子蛋白质,它是一种物种间高度保守的线粒体蛋白,首次被发现于牛心肌线粒体中。后在哺乳动物(人和小鼠)、酵母、植物中也发现了同源性IF1蛋白的存在^[11],与哺乳动物IF1相比,植物IF1虽然含有ATP合酶的抑制域,但却缺乏反平行的 α -螺旋卷曲结构^[12],并且IF1在植物中的作用尚不清楚。人类的IF1蛋白由1号染色体上的核基因*ATP5IF1*编码^[13],转录后的IF1前体mRNA(pre-mRNA)发生选择性剪切,产生三种在长度和序列上不同的转录本变体^[14],这些转录本经翻译后编码三种不同的IF1蛋白亚型^[15](图1)。三种IF1亚型的区别如下:在序列上,亚型1由3个外显子组成,含有一个小的3'UTR,其分子量(12.24 kDa,等电点9.34)最大;亚型2也包含3个外显子,但最后一个外显子与亚型1不同,导致其对应的蛋白质具有不同的C末端序列,其分子量(7.91 kDa,等电点7.96)中等;亚型3只包含前2个外显子,但它含有一个较长的3'UTR,其分子量(6.59 kDa,等电点8.34)最小。在肽链长度上,IF1亚型1相当于由81个氨基酸组成的成熟蛋白质,而IF1亚型2和亚型3分别相当于由46个氨基酸和35个氨基酸组成的成熟蛋白质^[10]。已有研究证明,IF1的最小抑制基序包含亚型1的14-47氨基酸序列,与其相邻的10-13氨基酸序列和48-56氨基酸序列有助于稳定F1FoATP酶/合酶和IF1复合物^[10]。而IF1亚型2和亚型3不包含完整的最小抑制基序,因此推测它们可能不具有F1FoATP酶/合酶的抑制活性。因为亚型2和亚型3的表达可以忽略不计^[13],而且它们的功能目前还未知,因此本文中的IF1仅指IF1亚型1。

哺乳动物线粒体中成熟的IF1蛋白含有3个功能域,这3个功能域分别是线粒体靶向序列,对应其氨基酸序列的第1至25个氨基酸^[16];N末端抑制域(与ATP合酶相互作用的区域),对应第26至52个氨



MTS: 线粒体靶向序列; ID: N末端抑制域; DD: C末端α-螺旋二聚化结构域。

MTS: mitochondrial targeting sequence; ID: N-terminal inhibitory domain; DD: C-terminal α-helical dimerization domain.

图1 IF1的亚型及功能域(根据参考文献[1]修改)

Fig.1 Isoforms and functional domains of IF1 (modified from the reference [1])

氨酸^[16]; 以及C末端α-螺旋二聚结构域^[12](图1)。IF1的N末端本质上是无序序列, 当IF1与F1FoATP酶/合酶相互作用时, 其N末端就由无序序列变成有序的α-螺旋结构^[17], 从而抑制F1FoATP酶/合酶活性。

1.2 IF1表达的转录后调控

IF1表达的调控主要在其转录后水平^[13], 目前关于IF1基因转录受哪些转录因子调控的研究相对较少。有研究报道NF-κB是IF1的转录因子^[18], 可直接调控IF1的表达, 同时NF-κB信号通路也与肿瘤的增殖相关。研究表明, IF1可以通过促进NF-κB诱导激酶(NF-κB induced kinase, NIK)与肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAF)的结合, 激活NF-κB, 在转录水平调控肿瘤的血管生成与侵袭, 导致IF1-NF-κB正反馈调节回路的形成, 从而不断增强IF1的调控能力^[18]。

另有研究表明, 富含亮氨酸的五肽重复蛋白(leucine-rich pentatricopeptide repeat containing, Lrprrc)是小鼠心脏中IF1的转录后调节因子^[13]。Lrprrc的缺失会影响大部分线粒体mRNA的稳定性, 在Lrprrc基因缺失导致F1FoATP酶/合酶缺乏症的一项研究中发现: Lrprrc条件性基因敲除小鼠的心脏中, 观察到的线粒体呼吸受损和ATP产生减少是由F1FoATP酶/合酶缺乏引起的^[19]。另外, 在检测Lrprrc在小鼠组织中的表达情况时发现, Lrprrc在心脏中的表达量显著高于在肝脏和脑组织中的表达量。同时, Lrprrc在人胚胎肾细胞以及小鼠心脏细胞中过表达会降低细胞中IF1的水平, 相反, 敲低Lrprrc反而增加了IF1的水平^[13]。总之, 这些研究结果都证明了Lrprrc在IF1的表达调控中起着一定的作用。

除了受以上几个方面的调控外, IF1还受无序蛋

白区域的调控^[20]。IF1的蛋白结构存在无序区域, 这一区域无α螺旋、β折叠等已定义的蛋白结构, 而是充满许多丰富的构象^[20]。在水溶液中, 该结构对环境变化的反应比折叠的蛋白更强, 离子强度、pH、温度和分子拥挤等因素都能通过影响该区域的回转半径和未折叠多肽的凹陷程度影响IF1的功能, 进而导致IF1对环境变化极其敏感, 并使IF1可以对线粒体内的生理变化做出快速响应^[21]。

1.3 IF1活性的调节

翻译后的IF1蛋白为单体, 在线粒体中可以组装为二聚体或四聚体两种形式, 二聚体具有抑制活性, 四聚体因隐藏了IF1的活性位点, 无抑制活性^[26], 在生理条件下, IF1主要以非活性的四聚体形式存在, 不发挥抑制F1FoATP酶/合酶活性的功能。基于对小鼠心脏的研究发现, 在高能量需求的组织(如脑、肝脏和肾脏)中IF1是高表达的, 并且大部分IF1处于失活状态, 不发挥抑制F1FoATP酶/合酶的功能, 这些组织就相当于IF1的储存库, 而当氧化磷酸化系统(oxidative phosphorylation system, OXPHOS)受损害时, IF1则与F1FoATP酶结合并抑制其水解功能, 从而避免ATP过度水解^[11]。IF1作为F1FoATP酶/合酶的抑制因子受到很多机制的调控。

IF1活性的调节涉及5个组氨酸残基(H49), 组氨酸质子化状态在IF1的寡聚化中起着重要的作用。组氨酸的质子化状态受线粒体基质内pH值的控制(图2), 正常线粒体基质内的pH值约为7.9^[10]。在缺氧缺血状态下, 或线粒体膜电势崩塌时, H⁺被释放到线粒体基质中, 线粒体基质pH降低以至达到阈值(pH值小于6.7)时, IF1倾向于形成二聚体, 可插入到F1FoATP酶/合酶中抑制ATP的水解^[15]。而当线粒体

基质 pH 高于 6.7 时, IF1 的黏着性增强, 2 个二聚体相互结合形成无活性的四聚体, 掩盖了 IF1 与 F1FoATP 酶/合酶相互作用的区域从而使其失去抑制作用^[22]。因此, IF1 在缺血或缺氧状态下作为 F1FoATP 酶水解活性的抑制剂时其作用可能最显著。另有研究发现, 在牛 IF1 结构中的 H49 突变为赖氨酸后, 会产生一种不依赖于 pH 的活性 IF1 二聚体(IF1-H49K)^[23], 该变体在 pH 值升高(大于 6.7)时仍作为抑制因子发挥活性, 体现了 H49 对 IF1 结构和活性的调节作用^[10]。

除受组氨酸质子化状态的调节外, IF1 的活性也依赖于丝氨酸 39(Ser39)的磷酸化状态^[11,24]。研究表明在 Ser39 去磷酸化状态下, IF1 的活性位点暴露, 从而与 F1FoATP 酶/合酶结合并抑制其合成和水解活性^[25](图 2)。例如, 在高能量需求的组织中存在大量去磷酸化的 IF1, 其与 F1FoATP 合酶结合并因此抑制该酶的活性, 从而为合成 ATP 提供了一个储存库^[13]。相反, IF1 的磷酸化依赖于体内的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖性蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)^[26], PKA 对 IF1 Ser39 的磷酸化阻止了 IF1 与 F1FoATP 酶/合酶的结合, 从而阻碍了 IF1 对 F1FoATP 酶/合酶的抑制作用。

这也证实了 IF1 是 F1FoATP 酶/合酶的双向抑制剂的說法^[1], 这种双向抑制作用有助于调节体内能量代谢重编程以适应不同的生理环境。现也报道了 IF1 的乙酰化、糖基化、琥珀酰化等共价修饰, 但它们的具体生理效应仍有待研究。

2 IF1 的功能及调控线粒体稳态的机制

2.1 IF1 对线粒体 ATP 酶的调节作用

F1FoATP 酶/合酶是线粒体内膜呼吸链上的重要复合物, 其可利用跨线粒体内膜的质子电势催化 ATP 的合成(合成功能), 从而为细胞提供生命活动所需的主要能源。当线粒体膜电势过低时, F1FoATP 酶可以反向催化 ATP 的水解(水解功能), 从而恢复线粒体膜电势^[27-28]。F1FoATP 酶/合酶的双重功能哪一个居优势取决于质子动力势(Δp)和 ATP 磷酸化电位(ΔG_p)之间的热力学平衡: 当质子的电化学势大于 ATP 水解所产生的自由能时, 合成功能占优势; 当质子电化学势降低, 小于 ATP 水解所产生的自由能时, 水解功能占优势(图 3)。如果 F1FoATP 酶的水解功能被过度激活, 则会导致大量 ATP 被消耗, 造成细胞死亡^[1]。因此, F1FoATP 酶活

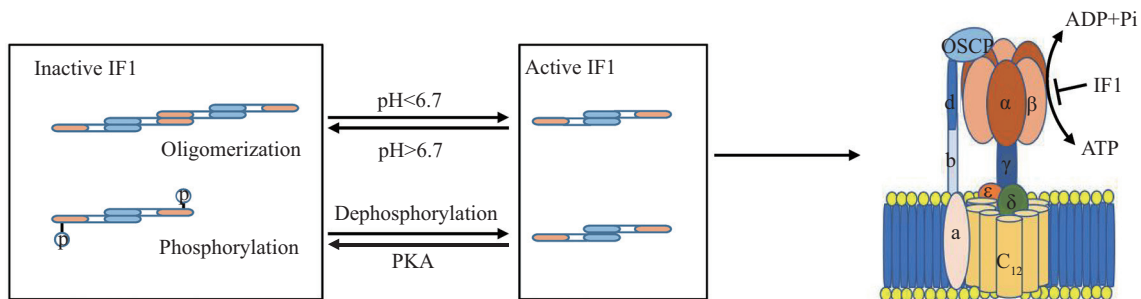
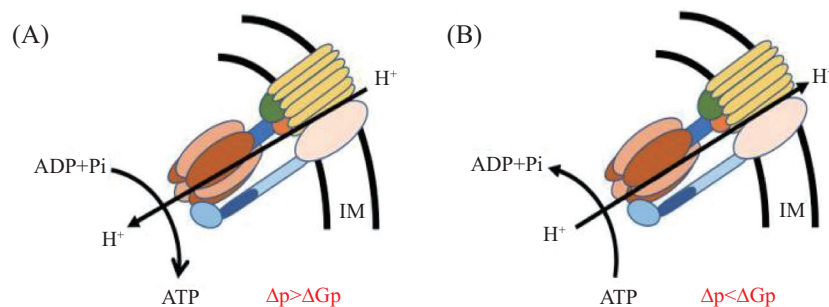


图2 IF1 活性的调控因素

Fig.2 Regulators of IF1 activity



A: 在正常生理条件下, ATP 合酶催化 ATP 的合成; B: 线粒体膜电势损伤后, ATP 酶催化 ATP 的水解(IM: 线粒体内膜)。

A: under normal physiological conditions, ATPase catalyzes the synthesis of ATP; B: after the mitochondrial membrane potential is damaged, ATPase catalyzes the decomposition of ATP (IM: inner mitochondrial membrane).

图3 F1FoATP 合酶的两项功能

Fig.3 Two functions of F1FoATPase

性的调节对于维持细胞正常生命活动十分重要。

IF1是调节F1FoATP酶/合酶活性的关键蛋白,它与F1FoATP酶/合酶作用时,结合在F1结构域的 α 和 β 亚基之间的催化界面,并接触 γ 亚基^[11,29]。早期研究表明,IF1仅抑制F1FoATP酶的水解活性^[9,30]。F1FoATP酶/合酶发挥水解功能虽有利于线粒体膜电势的维持,但同时伴随着ATP的大量消耗,可造成细胞死亡,故为了防止ATP的大量消耗,IF1主动抑制F1FoATP酶/合酶的水解作用^[31],维持细胞中ATP的含量,保证ATP相关生物反应的顺利进行^[32-33]。但近期研究发现,IF1同时具有抑制F1FoATP酶/合酶合成活性的作用^[1,10],例如,在培养细胞或小鼠组织中IF1的过表达抑制了F1FoATP合酶的合成活性^[34]。因此,IF1可能是抑制F1FoATP酶/合酶水解和合成活性的双向抑制剂。

2.2 IF1参与线粒体稳态的调控

作为细胞的能量代谢中心,线粒体具有相对独立的质量控制系统,包括分子水平的自由基清除机制、细胞器水平的线粒体自噬机制和融合/分裂机制^[35]。在胁迫因素刺激下,线粒体的质量控制系统可限制和延缓功能受损线粒体的过度积累,维持线粒体数量的动态平衡^[4]。当线粒体受损伤,mROS增多以至于无法被细胞内的氧化还原系统清除时,氧化还原平衡首先被打破,过量的mROS会损害线粒体内部组分,包括线粒体膜、蛋白质和mtDNA,并触发线粒体途径的细胞

凋亡。此时,一些功能受损的线粒体可通过与正常功能的线粒体融合进行恢复,而线粒体严重受损可诱导线粒体分裂,即受损的线粒体与其余功能正常的线粒体分离,分离后的线粒体最终通过线粒体自噬途径被降解^[36]。氧化还原平衡、线粒体自噬、分裂/融合三者构成调节网络,共同参与线粒体途径的细胞凋亡,决定细胞命运(图4)。目前已有研究证明,IF1基因的缺失对线粒体网络组织的完整性有很大影响^[6]。

2.2.1 IF1调节线粒体的氧化还原平衡 线粒体是为细胞提供能量、介导细胞凋亡、调节细胞内氧化还原水平的关键细胞器^[1,37]。研究表明,IF1的过表达可抑制OXPHOS,促进肿瘤细胞的代谢重编程^[38]。例如,IF1在结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌和卵巢癌等肿瘤组织中表达量增加,导致癌细胞的线粒体ATP合成减少,同时使得糖酵解上调。IF1的沉默表达则会触发相反的代谢表型,下调糖酵解并增强OXPHOS^[15]。一般来说,mROS是OXPHOS必不可少的副产物^[39-40],在适应低氧的细胞代谢重编程的过程中,IF1可能参与了ROS的调控^[41]。例如,在严重缺氧条件下(氧含量0.5%),IF1沉默的细胞中,线粒体内和细胞质基质内ROS水平升高^[41]。另外,IF1过表达可导致线粒体超极化并产生超氧自由基,超氧自由基迅速转化为过氧化氢,并作为ROS信号分子激活肿瘤细胞核内一系列的级联反应,包括激活ROS介导

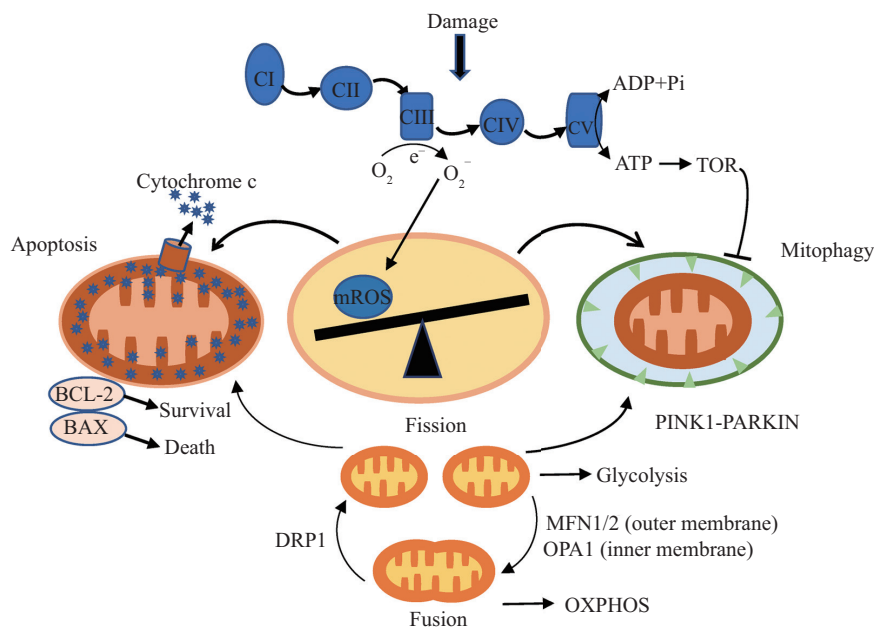


图4 线粒体质量控制机制间的相互作用(根据参考文献[2]修改)

Fig.4 Interaction between mitochondrial quality control mechanisms (modified from the reference [2])

的经典转录因子 NF- κ B 途径以及转录因子 NF-E2 相关因子 2 (NF-E2 related factor 2, Nrf2) 等, 从而有利于加强细胞的适应性响应^[11,42]。例如, 肝细胞中 *IF1* 的过表达能诱导 *Nrf2* 下游基因的转录, 极大减轻乙酰氨基酚对肝脏的氧化损伤^[43]。然而, 另有研究表明, 在常氧状态下, *IF1* 沉默的细胞中的超氧化物水平较正常细胞有较大程度升高, 并且 *IF1* 的低表达可以诱导产生大量的 ROS^[44]。这两种相反的结论揭示了 IF1 与 ROS 水平之间可能存在较为复杂的关系。

2.2.2 IF1 介导线粒体自噬 线粒体自噬是一种进化上保守的稳态机制, 可以清除功能失调或多余的线粒体, 从而维持线粒体数目及质量的稳定, 保持细胞的正常生长及能量代谢^[45-46]。线粒体自噬由帕金森相关致病蛋白 PINK1 和 PARKIN 诱导^[47], 线粒体持久的膜电势丧失可以激活 PINK1-PARKIN 通路从而诱导线粒体自噬, 是线粒体质量控制的重要机制^[45,48]。PINK1 是一种线粒体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 为 PINK1-PARKIN 通路的上游信号; PARKIN 是一种 E3 泛素连接酶, 位于 PINK1-PARKIN 通路的下游。当线粒体膜电位丧失时, 线粒体膜上的蛋白酶活性受到抑制, 阻止 PINK1 进入线粒体内而在线粒体外膜聚集^[49], 募集的 PINK1 通过磷酸化 PARKIN 来包裹受损的线粒体, 然后激活的 PARKIN 通过其 E3 泛素连接酶活性使泛素与线粒体外膜上的蛋白质结合, 从而介导线粒体自噬体的形成, 这些自噬体则与溶酶体融合, 最终将包裹的线粒体降解^[50-51]。在全基因组 RNAi 筛选鉴定 IF1 在 PARK2 募集和线粒体自噬中的作用的一项研究中发现, IF1 是 PINK1-PARK2 线粒体自噬通路的新组成部分, 其可通过抑制 F1FoATP 酶/合酶的活性, 促进线粒体膜电势的崩塌以及 PINK-PARK2 通路的激活^[52], 这表明 IF1 在 PINK1-PARK2 通路介导的线粒体自噬中发挥着重要作用。

另外, 在神经元细胞缺氧再灌注的模型中发现线粒体通过上调 IF1 来适应呼吸损伤, 上调的 IF1 可诱导 PINK1-PARKIN 途径的线粒体自噬^[53], 控制线粒体数量, 同时降低 ATP 消耗量, 发挥保护作用。在 HeLa 细胞中, IF1 对 CCCP (线粒体解偶联剂) 诱导的线粒体自噬是必需的, 原因是 IF1 的表达可以造成 CCCP 处理后线粒体膜电位的去极化, 从而诱导线粒体自噬^[52]。

2.2.3 IF1 与线粒体的融合/分裂 线粒体融合/分裂在线粒体的动态调节中起着至关重要的作用。线粒体既可以是紧密连接的网络结构, 也可以是疏松的

点状结构, 其网络组织的完整性取决于融合和分裂之间的动态平衡^[45,54]。线粒体向融合转变增加使细胞能够建立相互连接的线粒体网络, 降低细胞对凋亡的敏感性, 而其向分裂转变增加则可诱导产生许多形态和功能上不同的小球形细胞器, 利于哺乳动物中线粒体外膜通透性的形成^[55], 二者协同进行并保持动态平衡, 以维持细胞内线粒体的形态、结构和功能稳定^[56]。有研究报道, 线粒体网络的动态平衡由视神经萎缩-1 (optic atrophy-1, OPA1) 介导的融合^[6]和由动力相关蛋白-1 (dynamin related protein-1, DRP1) 介导的分裂维持^[7]。当细胞受到线粒体 ROS 攻击时, 线粒体的网络结构片段化, 并且活化的 OPA1 亚型丢失, 表明 OPA1 介导的线粒体内膜遭到破坏^[6], 而 OMA1 (负责 OPA1 裂解的关键蛋白酶) 的缺乏则可以使细胞免受 OPA1 裂解和线粒体碎裂的影响^[7]。有研究证明 IF1 可抑制 OMA1, 从而阻止线粒体的分裂, 有利于 OPA1 介导线粒体融合^[57]。此外, IF1 可以通过抑制 ATP 合酶的活性来调节细胞内的 ATP 水平, 这对线粒体的损伤和凋亡有保护作用, 且这可能也是 OMA1 介导的 OPA1 加工受损的潜在机制^[57]。

2.2.4 IF1 参与线粒体嵴结构的调节 线粒体是真核细胞内高度动态的细胞器, 是由双层单位膜包被起来而形成的封闭性膜囊, 其超微结构由外至内分别为线粒体外膜、线粒体膜间隙、线粒体内膜以及线粒体基质 4 个部分^[58]。其中, 线粒体内膜向内皱褶形成线粒体嵴, 从而增加内膜表面积和代谢效率。嵴的形态发生和结构受 OPA1 和 F1FoATP 合酶的协同调节, OPA1 低聚物可确保嵴连接的形成和闭合^[6], 而 F1FoATP 酶/合酶的二聚体则可驱动线粒体内膜的凹陷形成嵴^[59]并维持嵴的尖端形成带状, 保持其曲率^[57,60]。IF1 通过与 F1FoATP 酶/合酶结合, 稳定其二聚化作用, 从而参与线粒体嵴结构的重塑^[10,27]。然而, 目前对于 IF1 通过 F1FoATP 酶/合酶二聚化从而保护线粒体嵴超微结构这一说法还有争议^[10]。另外, IF1 可通过抑制金属肽酶 OMA1 介导的 OPA1 裂解过程, 在凋亡过程中主动保留线粒体的内部结构^[57]。

3 结语与展望

线粒体作为细胞的重要能量来源, 其稳态的调节对维持机体的能量代谢必不可少。IF1 作为线粒体中 F1FoATP 酶/合酶的天然抑制因子, 可通过多种途径改变自身活性与表达量, 调节 F1FoATP 酶/合酶

的功能, 灵活参与到线粒体氧化还原平衡、线粒体自噬、线粒体融合/分裂等多种维持线粒体稳态的机制中, 成为联系不同线粒体质量控制通路的中枢调节蛋白。线粒体功能障碍可导致多种疾病, 因此理解IF1对线粒体稳态的调节机制对探究相关疾病的发病机制或疾病的治疗方法具有重要作用。已发现IF1在许多癌症比如肺癌、宫颈癌和神经胶质瘤等中表达上调, 其高表达通常与不良预后相关, 其是潜在的治疗靶点。然而, 目前关于IF1在肿瘤发生与进展中的作用机制仍缺乏深入研究, IF1能否作为治疗靶点或传统肿瘤治疗的辅助靶点也不明确。鉴于IF1调节的复杂性与功能的多样性, 需要物理、生物、化学等多学科研究人员的共同参与, 进一步揭示IF1的调控机制, 探索其在相关疾病治疗中的利用价值。

参考文献 (References)

- [1] GARCÍA-BERMÚDEZ J, CUEZVA J M. The ATPase inhibitory factor 1 (IF1): a master regulator of energy metabolism and of cell survival [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(8): 1167-82.
- [2] CHIU H Y, TAY E X Y, ONG D S T, et al. Mitochondrial dysfunction at the center of cancer therapy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(5): 309-30.
- [3] WU N N, ZHANG Y, REN J. Mitophagy, mitochondrial dynamics, and homeostasis in cardiovascular aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9825061.
- [4] HOOD D A, MEMME J M, OLIVEIRA A N, et al. Maintenance of skeletal muscle mitochondria in health, exercise, and aging [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 19-41.
- [5] DAS S, MITROVSKY G, VASANTHI H R, et al. Antiaging properties of a grape-derived antioxidant are regulated by mitochondrial balance of fusion and fission leading to mitophagy triggered by a signaling network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 345105.
- [6] ANAND R, WAI T, BAKER M J, et al. The i-AAA protease YME1L and OMA1 cleave OPA1 to balance mitochondrial fusion and fission [J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(6): 919-29.
- [7] GARCIA I, INNIS-WHITEHOUSE W, LOPEZ A, et al. Oxidative insults disrupt OPA1-mediated mitochondrial dynamics in cultured mammalian cells [J]. *Redox Rep*, 2018, 23(1): 160-7.
- [8] SÁNCHEZ-CENIZO L, FORMENTINI L, ALDEA M, et al. Up-regulation of the ATPase inhibitory factor 1 (IF1) of the mitochondrial H⁺-ATP synthase in human tumors mediates the metabolic shift of cancer cells to a Warburg phenotype [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25308-13.
- [9] CABEZON E, BUTLER P J, RUNSWICK M J, et al. Modulation of the oligomerization state of the bovine F1-ATPase inhibitor protein, IF1, by pH [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(33): 25460-4.
- [10] GORE E, DUPARC T, GENOUX A, et al. The multifaceted ATPase inhibitory factor 1 (IF1) in energy metabolism reprogramming and mitochondrial dysfunction: a new player in age-associated disorders [J]? *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(4/5/6): 370-93.
- [11] ESPARZA-MOLTÓ P B, NUEVO-TAPIOLES C, CUEZVA J M. Regulation of the H⁺-ATP synthase by IF1: a role in mitohormesis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(12): 2151-66.
- [12] CHEN C, MENG Y, SHOPAN J, et al. Identification and characterization of *Arabidopsis thaliana* mitochondrial F1F0-ATPase inhibitor factor 1 [J]. *J Plant Physiol*, 2020, 254: 153264.
- [13] ESPARZA-MOLTÓ P B, NUEVO-TAPIOLES C, CHAMORRO M, et al. Tissue-specific expression and post-transcriptional regulation of the ATPase inhibitory factor 1 (IF1) in human and mouse tissues [J]. *Faseb J*, 2019, 33(2): 1836-51.
- [14] GENOUX A, PONS V, RADOJKOVIC C, et al. Mitochondrial inhibitory factor 1 (IF1) is present in human serum and is positively correlated with HDL-cholesterol [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e23949.
- [15] TANTON H, VORONINA S, EVANS A, et al. F1F0-ATP synthase inhibitory factor 1 in the normal pancreas and in pancreatic ductal adenocarcinoma: effects on bioenergetics, invasion and proliferation [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 833.
- [16] HARDONNIÈRE K, LAGADIC-GOSSMANN D. ATPase inhibitory factor 1 (IF1): a novel player in pollutant-related diseases [J]? *Curr Opin Toxicol*, 2018, 8: 42-7.
- [17] KOBAYASHI R, MORI S, UENO H, et al. Kinetic analysis of the inhibition mechanism of bovine mitochondrial F1-ATPase inhibitory protein using biochemical assay [J]. *J Biochem*, 2021, 170(1): 79-87.
- [18] SONG R, SONG H, LIANG Y, et al. Reciprocal activation between ATPase inhibitory factor 1 and NF-κB drives hepatocellular carcinoma angiogenesis and metastasis [J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1659-73.
- [19] MOURIER A, RUZZENENTE B, BRANDT T, et al. Loss of LRPPRC causes ATP synthase deficiency [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(10): 2580-92.
- [20] BASON J V, MONTGOMERY M G, LESLIE A G, et al. Pathway of binding of the intrinsically disordered mitochondrial inhibitor protein to F1-ATPase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(31): 11305-10.
- [21] BOREIKAITÉ V, WICKY B I M, WATT I N, et al. Extrinsic conditions influence the self-association and structure of IF1, the regulatory protein of mitochondrial ATP synthase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(21): 10354-9.
- [22] GU J, ZHANG L, ZONG S, et al. Cryo-EM structure of the mammalian ATP synthase tetramer bound with inhibitory protein IF1 [J]. *Science*, 2019, 364(6445): 1068-75.
- [23] WEISSERT V, RIEGER B, MORRIS S, et al. Inhibition of the mitochondrial ATPase function by IF1 changes the spatiotemporal organization of ATP synthase [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2021, 1862(1): 148322.
- [24] KAHANCOVÁ A, SKLENÁŘ F, JEŽEK P, et al. Regulation of glucose-stimulated insulin secretion by ATPase inhibitory factor 1 (IF1) [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(6): 999-1009.
- [25] GARCÍA-BERMÚDEZ J, SÁNCHEZ-ARAGÓ M, SOLDEVILLA B, et al. PKA phosphorylates the ATPase inhibitory factor 1 and inactivates its capacity to bind and inhibit the mitochondrial H⁺-ATP synthase [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(12): 2143-55.
- [26] FORMENTINI L, RYAN A J, GÁLVEZ-SANTISTEBAN M, et al. Mitochondrial H⁺-ATP synthase in human skeletal muscle: contribution to dyslipidaemia and insulin resistance [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(10): 2052-65.

- [27] FERNÁNDEZ-CÁRDENAS L P, VILLANUEVA-CHIMAL E, SALINAS L S, et al. Caenorhabditis elegans ATPase inhibitor factor 1 (IF1) MAI-2 preserves the mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$) and is important to induce germ cell apoptosis [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0181984.
- [28] GARCÍA-TREJO J J, ZARCO-ZAVALA M, MENDOZA-HOFFMANN F, et al. The inhibitory mechanism of the ζ subunit of the F1Fo-ATPase nanomotor of paracoccus denitrificans and related α -proteobacteria [J]. J Biol Chem, 2016, 291(2): 538-46.
- [29] GAHURA O, PANICUCCI B, VÁCHOVÁ H, et al. Inhibition of F1-ATPase from *Trypanosoma brucei* by its regulatory protein inhibitor TblF1 [J]. Febs J, 2018, 285(23): 4413-23.
- [30] ZANOTTI F, GNONI A, MANGIULLO R, et al. Effect of the ATPase inhibitor protein IF1 on H^+ translocation in the mitochondrial ATP synthase complex [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 384(1): 43-8.
- [31] CAMPANELLA M, CASSWELL E, CHONG S, et al. Regulation of mitochondrial structure and function by the F1Fo-ATPase inhibitor protein, IF1 [J]. Cell Metab, 2008, 8(1): 13-25.
- [32] SOLAINI G, SGARBI G, BARACCA A. The F1Fo-ATPase inhibitor, IF1, is a critical regulator of energy metabolism in cancer cells [J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(2): 815-27.
- [33] CAMPANELLA M, PARKER N, TAN C H, et al. IF1: setting the pace of the F1Fo-ATP synthase [J]. Trends Biochem Sci, 2009, 34(7): 343-50.
- [34] ESPARZA-MOLTÓ P B, ROMERO-CARRAMIÑANA I, NÚÑEZ DE ARENAS C, et al. Generation of mitochondrial reactive oxygen species is controlled by ATPase inhibitory factor 1 and regulates cognition [J]. PLoS Biol, 2021, 19(5): e3001252.
- [35] PALIKARAS K, TAVERNARAKIS N. Mitochondrial homeostasis: the interplay between mitophagy and mitochondrial biogenesis [J]. Exp Gerontol, 2014, 56: 182-8.
- [36] LI R, TOAN S, ZHOU H. Role of mitochondrial quality control in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Aging, 2020, 12(7): 6467-85.
- [37] SÁNCHEZ-ARAGÓ M, FORMENTINI L, CUEZVA J M. Mitochondria-mediated energy adaptation in cancer: the H^+ -ATP synthase-gear switch of metabolism in human tumors [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(3): 285-98.
- [38] GARCÍA-AGUILAR A, CUEZVA J M. A review of the inhibition of the mitochondrial ATP synthase by IF1 *in vivo*: reprogramming energy metabolism and inducing mitohormesis [J]. Front Physiol, 2018, 9: 1322.
- [39] PALMEIRA C M, TEODORO J S, AMORIM J A, et al. Mitohormesis and metabolic health: the interplay between ROS, cAMP and sirtuins [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 141: 483-91.
- [40] CADENAS S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 117: 76-89.
- [41] SGARBI G, GORINI G, LIUZZI F, et al. Hypoxia and IF₁ expression promote ROS decrease in cancer cells [J]. Cells, 2018, 7(7): 64.
- [42] CAMERON B D, SEKHAR K R, OFORI M, et al. The role of Nrf2 in the response to normal tissue radiation injury [J]. Radiat Res, 2018, 190(2): 99-106.
- [43] SANTACATERINA F, SÁNCHEZ-CENIZO L, FORMENTINI L, et al. Down-regulation of oxidative phosphorylation in the liver by expression of the ATPase inhibitory factor 1 induces a tumor-promoter metabolic state [J]. Oncotarget, 2016, 7(1): 490-508.
- [44] SGARBI G, BARBATO S, COSTANZINI A, et al. The role of the ATPase inhibitor factor 1 (IF1) in cancer cells adaptation to hypoxia and anoxia [J]. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2018, 1859(2): 99-109.
- [45] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy [J]. EMBO J, 2021, 40(3): e104705.
- [46] GREEN D R, VAN HOUTEN B. SnapShot: mitochondrial quality control [J]. Cell, 2011, 147(4): 950.e1.
- [47] ASHRAFI G, SCHWARZ T L. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria [J]. Cell Death Differ, 2013, 20(1): 31-42.
- [48] TWIG G, ELORZA A, MOLINA A J, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy [J]. EMBO J, 2008, 27(2): 433-46.
- [49] NARESH N U, HAYNES C M. Signaling and regulation of the mitochondrial unfolded protein response [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2019, 11(6): a033944.
- [50] NGUYEN T N, PADMAN B S, LAZAROU M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(10): 733-44.
- [51] SIDARALA V, PEARSON G L, PAREKH V S, et al. Mitophagy protects β cells from inflammatory damage in diabetes [J]. JCI Insight, 2020, 5(24): e141138.
- [52] LEFEBVRE V, DU Q, BAIRD S, et al. Genome-wide RNAi screen identifies ATPase inhibitory factor 1 (ATPIF1) as essential for PARK2 recruitment and mitophagy [J]. Autophagy, 2013, 9(11): 1770-9.
- [53] MATIC I, COCCO S, FERRAINA C, et al. Neuroprotective coordination of cell mitophagy by the ATPase inhibitory factor 1 [J]. Pharmacol Res, 2016, 103: 56-68.
- [54] MEYER J N, LEUTHNER T C, LUZ A L. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity [J]. Toxicology, 2017, 391: 42-53.
- [55] SHUTT T E, MCBRIDE H M. Staying cool in difficult times: mitochondrial dynamics, quality control and the stress response [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(2): 417-24.
- [56] SABOUNY R, SHUTT T E. Reciprocal regulation of mitochondrial fission and fusion [J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45(7): 564-77.
- [57] FACCENDA D, NAKAMURA J, GORINI G, et al. Control of mitochondrial remodeling by the ATPase inhibitory factor 1 unveils a pro-survival relay via OPA1 [J]. Cell Rep, 2017, 18(8): 1869-83.
- [58] RAMPELT H, ZERBES R M, VAN DER LAAN M, et al. Role of the mitochondrial contact site and cristae organizing system in membrane architecture and dynamics [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(4): 737-46.
- [59] NESCI S, PAGLIARANI A, ALGIERI C, et al. Mitochondrial F-type ATP synthase: multiple enzyme functions revealed by the membrane-embedded F(O) structure [J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2020, 55(4): 309-21.
- [60] MÜHLEIP A, KOCK FLYGAARD R, OVCIARIKOVA J, et al. ATP synthase hexamer assemblies shape cristae of *Toxoplasma* mitochondria [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 120.