

线粒体未折叠蛋白反应在心肌缺血/再灌注损伤中的研究进展

唐小曲 傅小云 付豹 刘鑫鑫

遵义医科大学附属医院重症医学科, 贵州遵义 563000

通信作者: 傅小云, Email: fxycloudy@126.com

【摘要】 线粒体未折叠蛋白反应(UPR^{mt})是一种线粒体蛋白毒性应激反应,调节着从线粒体到细胞核的通讯,在线粒体内大量积累未折叠或者错误折叠蛋白质时UPR^{mt}被激活。UPR^{mt}的激活可导致一系列伴侣蛋白和蛋白酶的表达增高,从而维持线粒体蛋白的稳态及功能。线粒体在维持心肌细胞稳态中起着重要作用。心肌线粒体的损伤导致遭受缺血/再灌注损伤的细胞代谢紊乱,是心肌细胞死亡的关键机制。本文主要对UPR^{mt}的调节通路及UPR^{mt}在心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)中的研究进展进行综述,以期为MIRI的治疗提供新的思路。

【关键词】 心肌缺血/再灌注损伤; 线粒体未折叠蛋白反应; 心肌保护

基金项目: 贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持项目(2016-078); 贵州省科技计划项目(2021-083)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210316-00384

Research progress of mitochondrial unfolded protein response in myocardial ischemia/reperfusion injury

Tang Xiaoyun, Fu Xiaoyun, Fu Bao, Liu Xinxin

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: Fu Xiaoyun, Email: fxycloudy@126.com

【Abstract】 Mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}) is a protein-toxic stress response, which regulates the communication from mitochondria to the nucleus. It is activated when a large number of unfolded or misfolded proteins accumulate in the mitochondria. The activation of UPR^{mt} increases the expression of a series of chaperones and proteases, and maintains the homeostasis and function of mitochondrial proteins. Mitochondria play an important role in maintaining cardiomyocyte homeostasis. The damage of myocardial mitochondria leads to the metabolic disorder of cells suffering from ischemia/reperfusion injury. It is the key mechanism of myocardial cell death. This article mainly reviews the regulatory pathway of UPR^{mt} and the research progress of UPR^{mt} in myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI), in order to provide new ideas for the treatment of MIRI.

【Key words】 Myocardial ischemia/reperfusion injury; Mitochondrial unfolded protein response; Myocardial protection

Fund program: Guizhou Provincial General Undergraduate Colleges and Universities Science and Technology Top Talent Support Project of China (2016-078); Guizhou Science and Technology Plan Project of China (2021-083)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210316-00384

尽管目前已有经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术等及时有效的血运重建手段,但心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI)仍是全世界心血管疾病发病和死亡的主要原因。由于线粒体提供心脏维持稳态和收缩功能所需90%以上的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),所以心肌特别容易受到线粒体功能障碍的影响。故线粒体是MIRI的关键介质,也是心肌保护干预的潜在靶点^[1-3]。当线粒体遭受应激时,线粒体内蛋白质发生错误折叠,线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPR^{mt})就会被激活。UPR^{mt}可以调节线粒体蛋白质组的导入、折叠和质量控制,维持线粒体蛋白的稳态,是一种经典的逆行信号转录反应^[4]。UPR^{mt}可在很多心血管疾病中被诱导,如心力衰竭、压力超负荷和急性心肌梗死等,是一个十分具有潜力的心脏保护治疗靶点^[5]。现就UPR^{mt}的调节通路及其在MIRI中的研究进展进行综述。

1 UPR^{mt} 的概念

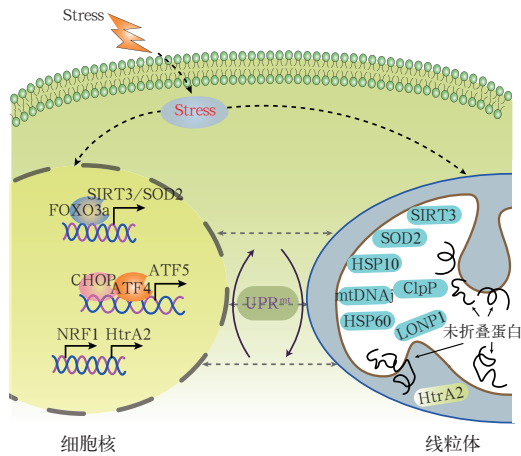
蛋白质的正常功能和稳定的维持需要严格控制蛋白质折叠,包括蛋白质的共翻译及翻译后折叠、成熟和降解。线

粒体蛋白质约有1000多种,大多数位于基质中;除13个呼吸链的跨膜蛋白在线粒体基因组中编码外,大多数的线粒体蛋白在核基因组中编码,并以未折叠的状态从胞质进入线粒体^[6]。故线粒体蛋白的正确折叠显得尤为重要。

UPR^{mt}是一种蛋白毒性应激反应,也是一种线粒体核通讯转导途径,调节线粒体与核间的通讯^[7]。UPR^{mt}增加了大量线粒体保护基因的表达,如线粒体前序列移位酶相关运动复合蛋白(mitochondrial pre-sequence translocase-associated motor complex protein, mtDNAj)、热休克蛋白10(heat shock protein 10, HSP10)等促进蛋白质折叠或恢复错误折叠的蛋白质的伴侣蛋白,以及线粒体酪蛋白水解酶P(casein hydrolyzed protease P, ClpP)、线粒体ATP依赖的lon蛋白水解酶1(lon protease 1, LONP1)等能够降解不可修复和(或)截断蛋白,并有效去除它们的蛋白酶^[8]。UPR^{mt}使蛋白质质量控制、氧化磷酸化、线粒体自噬、抗氧化机制以及线粒体生物合成等多条途径相互协调,以避免线粒体遭受损伤^[9]。综上,UPR^{mt}会在线粒体内积累错误折叠的蛋白时被激活,从而识别和对抗线粒体功能障碍,维持线粒体蛋白的稳态。

2 哺乳动物中 UPR^{mi} 的调节通路(图 1)

由于其多样性及复杂性,哺乳动物中的 UPR^{mi} 目前还处于初步探索阶段。早期 UPR^{mi} 只在单个受损线粒体中发挥作用,并且不需要细胞应激就可以激活。早期 UPR^{mi} 通过调节线粒体蛋白的输入和翻译来降低线粒体蛋白质折叠的负荷^[6]。在早期 UPR^{mi} 中,人 HMG 盒转录因子 1(nuclear HMG-box transcription factor 1, Rox1) 转移到线粒体与线粒体 DNA 结合,发挥类似核基因编码的线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的功能,维持线粒体 DNA 的表达,确保蛋白质的稳定^[10]。另外,在 HSP90 和 LONP1 抑制剂诱导的 UPR^{mi} 中,线粒体核糖核昔酸酶 P 蛋白 3(mitochondrial ribonuclease P protein 3, MRPP3) 转录物和蛋白质水平迅速下降,局部线粒体前体 RNA 加工水平显著降低,最终致局部线粒体翻译也出现可逆性降低^[11]。故早期 UPR^{mi} 可以形成线粒体受损的第一道防线。除此之外,目前还发现 UPR^{mi} 存在以下 3 种途径参与线粒体蛋白的调节。



注: Stress 为线粒体应激, CHOP 为 CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白, ATF4 为转录激活因子 4, ATF5 为转录激活因子 5, mtDNAj 为线粒体前序列移位酶相关运动复合蛋白, SP10 为热休克蛋白 10, HSP60 为热休克蛋白 60, ClpP 为线粒体酪蛋白水解酶 P, LONP1 为 lon 蛋白水解酶 1, NRF1 为核呼吸因子, HtrA2 为线粒体丝氨酸蛋白酶高温需求因子 A2, SIRT3 为 NAD 依赖性脱乙酰化酶 3, SOD2 为超氧化物歧化酶 2, FOXO3a 为叉头样转录因子 O3a

图 1 哺乳动物中粒体未折叠蛋白反应(UPR^{mi})的调节通路

2.1 内质网应激相关促凋亡蛋白 CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT-enhancerbinding protein homologous protein, CHOP) 介导的 UPR^{mi} 调节通路: Zhao 等^[12] 通过过表达线粒体蛋白鸟氨酸氨甲酰基转移酶的易错误折叠缺失突变体,使线粒体基质中堆积未折叠或错误折叠的蛋白质,发现 HSP60、HSP10、mtDNAj 和 ClpP 等基因表达量上调,而在细胞质及内质网内无此变化;他们还发现这些蛋白基因的高表达是由转录因子 CHOP 导致的。而 CHOP 的激活需要转录激活因子 4(activating transcription factor-4, ATF4),但 ATF4 激活的基因不仅仅是 CHOP^[13]。另有研究表明,CHOP 和 ATF4 会共同激活 ATF5 参与 UPR^{mi} 向细胞核的逆行信号转导,其功能与秀丽隐杆线虫中的转录因子(activating

transcription factor associated with atress-1, ATFS-1) 类似,是一种具有碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)的转录因子,在线粒体应激过程中从线粒体穿梭到细胞核,可能是哺乳动物中 UPR^{mi} 诱导过程中的关键调节因子,维持着线粒体蛋白的稳态^[6,14]。然而,最近有研究者在肺泡上皮细胞中发现,ATF4 的敲除导致了 LONP1、HSP10、HSP60 基因表达减少,而 ATF5 的敲除对这些蛋白表达没有影响^[15]。说明 ATF4 才是介导 UPR^{mi} 的关键调节因子,而非 ATF5。总之,关于 UPR^{mi} 的调节关键因子目前还存在争议,CHOP、ATF4、ATF5 三者间的关系也处于探索中。

2.2 α 雌激素受体(α -estrogen receptor, ER α) 介导的 UPR^{mi} 调节通路: ER α 作为一种转录因子,是乳腺癌的主要治疗靶点^[16]。有研究者发现,在线粒体膜间隙(intermembrane space, IMS) 中也存在独特的 UPR^{mi} 信号通路: 突变体核酸内切酶 G(endonuclease G, EndoG) 的表达会激活另一条 UPR^{mi} 信号通路,导致错误折叠的 EndoG 在 IMS 中大量积累,并且它独立于基质 UPR^{mi},不会引起 CHOP 或 HSP60 的诱导^[17]; IMS 的应激会导致活性氧(reactive oxygen species, ROS) 产生增加,从而导致 ROS 依赖性的蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB 或 Akt) 磷酸化,进而导致 ER α 活化,最终诱导核呼吸因子(nuclear respiratory factor 1, NRF1) 的表达和线粒体丝氨酸蛋白酶高温需求因子 A2(high temperature requirement factor A2, HtrA2 或 Omi) 水平的增加。HtrA2 是限制 IMS 应激的蛋白质质量控制系统的成员,在限制 IMS 中错误折叠蛋白的积累发挥着重要作用。IMS 应激诱导的 ER α 活化刺激细胞保护反应以维持线粒体的完整性。故将 UPR^{mi} 的 ER α /NRF1/ 蛋白酶体轴定义为是一种有助于维持线粒体完整性的细胞保护性反应^[16-18]。

2.3 NAD 依赖性脱乙酰化酶 3(sirtuin-3, SIRT3) 介导的 UPR^{mi} 调节通路: SIRT3 是线粒体基质中促进有氧代谢的主要去乙酰化酶,也是 ROS 的调节工具^[19]。在线粒体基质中, SIRT3、超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2) 和过氧化物酶的上调共同促进超氧化物转化为水; 它们的抗氧化活性直接与蛋白质的稳态有关,超氧化物水平的降低限制了线粒体中蛋白质的氧化和错误折叠^[20]。有研究者发现,在线粒体蛋白毒性基质应激后, SIRT3 表达上调,导致叉头样转录因子 O3a(forkhead box O3a, FOXO3a) 从细胞质到核转运及其转录靶点 SOD2 和过氧化氢酶的诱导,从而引起抗氧化反应,降低 ROS 水平; 他们还发现, SIRT3 也可通过线粒体自噬参与 UPR^{mi} 的调节,并且 SIRT3 的这些功能与 CHOP 或 ER α 均没有关系^[21]。

根据目前关于 UPR^{mi} 的各种研究,我们可以看出 UPR^{mi} 至少包括 CHOP、SIRT3 和 ER α 3 条途径。它们协同作用可减少线粒体蛋白毒性及氧化应激反应,消除错误折叠的蛋白质及防止其他的蛋白毒性应激,共同维护线粒体的蛋白稳态。

3 UPR^{mi} 对 MIRI 的保护作用

MIRI 由多种因素介导,包括 ATP 减少、ROS 生成增加、氧化应激、细胞凋亡因子释放、钙超载、线粒体通透性转换

孔非选择性开放等^[22]。UPR^m对细胞的有益作用体现在维持能量供应,减少ROS释放以及阻止线粒体促凋亡因子的释放/激活等。UPR^m的适度激活有益于去除/修复受损的线粒体蛋白,从而维持正常的线粒体和心脏功能^[23]。

3.1 CHOP途径中HSP60、HSP10对MIRI的保护作用:由HSP60和HSP10组成的线粒体伴侣蛋白主要负责线粒体中蛋白质的正确折叠。缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是一种心脏保护干预措施,有研究者在分析IPC期间释放的体液因子成分中发现,HSP10和一部分相对分子质量为5 000~10 000的小肽减轻了MIRI^[24]。有研究表明,无论是对离体心脏直接注入HSP10还是提取线粒体后与HSP10一起孵育,均发现线粒体中ATP生成增加以及ROS减少;HSP10可减轻缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)对线粒体的损伤,表明HSP10对心脏有保护作用^[25]。大鼠乳鼠心肌细胞中单独或者共同过表达HSP60和HSP10,通过减少细胞色素C的释放和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶的激活,可抑制缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤诱导的心肌细胞凋亡,以及ATP含量减少和复合物III、IV活性的降低^[26]。另有研究显示,急性心肌梗死患者HSP60水平与肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白水平呈正相关,HSP60有望成为急性心肌梗死后不良心血管事件的预测因子^[27]。HSP60和HSP10对维持线粒体完整性及ATP合成能力至关重要,正确调节它们及它们与其他蛋白的相互作用可能是决定MIRI心肌细胞存活与否的关键因素,以及治疗的关键^[28]。

3.2 CHOP途径中LONP1对MIRI的保护作用:LONP1是一种必需的线粒体蛋白酶,对维持线粒体蛋白平衡和减轻细胞应激至关重要^[29]。LONP1可调节细胞应激的适应性反应,确保线粒体的稳定,已被证明其有助于IPC引起的心脏保护作用^[5]。Venkatesh等^[29]发现,IPC会导致野生型小鼠体内LONP1成倍被诱导,从而减轻MIRI:在小鼠体内I/R模型中发现,LONP1基因的缺失会加重MIRI,而LONP1过表达可明显减少心肌梗死面积及细胞凋亡,降低细胞的氧化损伤,维持线粒体氧化还原平衡;他们还在体外H/R损伤模型中发现,LONP1过表达增加了新生大鼠心室肌细胞的活性,减少细胞凋亡,与体内模型结果一致。说明LONP1可作为冠心病、心肌梗死等心血管疾病中心肌保护的新治疗靶点。

3.3 ATF5对MIRI的保护作用:ATF5是哺乳动物UPR^m中的关键转录因子。有研究者发现寡霉素或多西环素诱导UPR^m可降低野生型小鼠的心肌梗死面积,但不降低ATF5敲除小鼠的心肌梗死面积,这表明ATF5介导的UPR^m也可对急性I/R损伤提供心脏保护^[30]。另有研究表明,ATF5的沉默也抑制了异丙肾上腺素及烟酰胺核苷酸诱导的UPR^m标志物LONP1、ClpP、CHOP、HSP10、HSP60、mtDNAj的mRNA表达水平增加;在严重主动脉狭窄瓣膜置换术患者的心肌组织中也发现了ATF5、mtDNAj、HSP60、CLPP、CHOP的mRNA表达水平增加^[8]。Zhang等^[31]于在体小鼠心肌肥大模型和肥厚性原代新生小鼠细胞模型中均发现,通过增殖物激活受体 γ -辅激活因子-1 α (proliferator-activated

receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)/ATF5途径激活了UPR^m,UPR^m介导了四氢姜黄素对心脏的保护作用。总之,这又是一个强有力的证据表明UPR^m对心肌有保护作用。

3.4 SIRT3对MIRI的保护作用:SIRT3是sirtuin家族的成员,主要位于线粒体,可通过抗氧化机制参与UPR^m的调节。在结扎冠状动脉左前分支的小鼠心肌缺血模型中发现,SIRT3基因敲除会导致冠状动脉微血管功能障碍,相对于野生型小鼠表现出更为严重的心功能不全和心肌损伤,并损害心肌缺血后的心脏恢复^[32]。无论是在用SIRT3抑制剂处理的在体小鼠心脏中,还是在SIRT3敲除的H9c2心肌细胞中,均发现SIRT3信号通路参与了褪黑素对I/R损伤的抗氧化作用和抗凋亡作用,发挥了心脏保护作用^[33]。另有研究者也发现,姜黄素通过激活SIRT3增加SOD2活性以及降低细胞凋亡对I/R诱导的心肌损伤具有保护作用^[34]。JunD蛋白是氧化应激的关键调节因子,参与调控细胞的增殖和凋亡。在MIRI小鼠模型中,JunD可通过抑制SIRT3在心肌细胞的表达,从而促进I/R损伤后心肌细胞线粒体肿胀和功能障碍以及死亡,加重心肌损伤^[35]。由此可见,SIRT3可通过参与抗氧化机制保护心肌细胞,是至关重要的心肌保护因素,但是否通过激活UPR^m发挥作用,目前尚不清楚。

4 问题与展望

心肌细胞中线粒体的功能状态往往决定了心肌细胞的命运,关于心血管疾病线粒体的研究目前已成为研究的热点。越来越多的研究表明,线粒体UPR^m是心肌细胞的保护性因素,可能成为心血管疾病中心肌保护的重要策略,可能为改善线粒体功能治疗心血管疾病提供新的思路。

同时,我们也要有着清醒的认识:①目前对哺乳动物UPR^m的研究还处于初始阶段,仍需对UPR^m的心脏保护机制进行深入的研究;②虽然目前已发现3条UPR^m调节途径,但是可能还存在其他的调节途径和调节因子尚未发现;③目前对UPR^m的研究大多是针对小鼠或者组织细胞,还需要更多的人体研究来确定疾病的演变过程;④急性与慢性的心肌细胞应激,心肌及线粒体的状态可能是不同的,故UPR^m的激活也可能不同。有研究表明,UPR^m可能会加重心脏的损伤,例如:在H9c2心肌细胞缺氧模型中发现,缺氧会上调LONP1的表达;而LONP1过表达会增加ROS的生成,导致ROS累积,诱导细胞凋亡,增加细胞的死亡^[36];在老年大鼠心肌组织中发现,Omi/HtrA2的增加诱导线粒体膜电位降低,可促进线粒体去极化和凋亡^[37];在DARS2(编码线粒体天冬氨酰-tRNA合成酶的基因)基因缺陷的小鼠中发现,ClpP水平的降低会大大延长它们的寿命,并且心功能障碍也会得到一定程度的改善^[38]。从这些看似矛盾的现象中我们推测,适度激活UPR^m有益于维持线粒体蛋白稳态,具有心脏保护作用,其过度激活则可能会加重线粒体功能障碍,加重心脏损害。故UPR^m的激活及激活过程将是研究的重点,关键调节因子将是研究的方向,从而为线粒体改善心脏功能提供新的理论依据和治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨柳,苑亚静,吴越.重楼皂苷 I 通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J].中华危重病急救医学, 2019, 31(6): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.017. Yang L, Yuan YJ, Wu Y. Polyphyllin I alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via nuclear factor- κ B signal pathway [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(6): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.017.
- [2] 肖雯,蒋宇,邹联洪,等.线粒体介导心肌细胞损伤在急性心肌梗死合并心源性休克中的作用[J].中华危重病急救医学, 2020, 32(7): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200108-00120. Xiao W, Jiang Y, Zou LH, et al. Role of mitochondrial-mediated cardiomyocytes injury in acute myocardial infarction with cardiogenic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(7): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200108-00120.
- [3] 杨艳丽,马骏,林多茂.线粒体分裂蛋白 1 在大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的作用[J].中华危重病急救医学, 2017, 29(10): 902-906. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.008. Yang YL, Ma J, Lin DM. Effect of dynamin-related protein 1 in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(10): 902-906. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.008.
- [4] Anderson NS, Haynes CM. Folding the mitochondrial UPR into the integrated stress response [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(6): 428-439. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.03.001.
- [5] Hernandez-Resendiz S, Prunier F, Girao H, et al. Targeting mitochondrial fusion and fission proteins for cardioprotection [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12): 6571-6585. DOI: 10.1111/jcmm.15384.
- [6] Münch C. The different axes of the mammalian mitochondrial unfolded protein response [J]. BMC Biol, 2018, 16(1): 81. DOI: 10.1186/s12915-018-0548-x.
- [7] Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2): 109-120. DOI: 10.1038/nrm.2017.110.
- [8] Smyrnias I, Gray SP, Okonko DO, et al. Cardioprotective effect of the mitochondrial unfolded protein response during chronic pressure overload [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(14): 1795-1806. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.087.
- [9] Germain D. Sirtuins and the estrogen receptor as regulators of the mammalian mitochondrial UPR in cancer and aging [J]. Adv Cancer Res, 2016, 130: 211-256. DOI: 10.1016/bs.acr.2016.01.004.
- [10] Poveda-Huertes D, Matic S, Marada A, et al. An early mtUPR: redistribution of the nuclear transcription factor Rox1 to mitochondria protects against intramitochondrial proteotoxic aggregates [J]. Mol Cell, 2020, 77(1): 180-188. e9. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.026.
- [11] Münch C, Harper JW. Mitochondrial unfolded protein response controls matrix pre-RNA processing and translation [J]. Nature, 2016, 534(7609): 710-713. DOI: 10.1038/nature18302.
- [12] Zhao Q, Wang JH, Levichkin IV, et al. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells [J]. EMBO J, 2002, 21(17): 4411-4419. DOI: 10.1093/emboj/cdf445.
- [13] Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, et al. The integrated stress response [J]. EMBO Rep, 2016, 17(10): 1374-1395. DOI: 10.15252/embr.201642195.
- [14] Fiorese CJ, Schulz AM, Lin YF, et al. The transcription factor ATF5 mediates a mammalian mitochondrial UPR [J]. Curr Biol, 2016, 26(15): 2037-2043. DOI: 10.1016/j.cub.2016.06.002.
- [15] Jiang DY, Cui HC, Xie N, et al. ATF4 mediates mitochondrial unfolded protein response in alveolar epithelial cells [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(4): 478-489. DOI: 10.1165/rcmb.2020-01070C.
- [16] 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]. J Bioenerg Biomembr, 2017, 49(4): 297-305. DOI: 10.1007/s10863-017-9722-z.
- [17] Papa L, Germain D. Estrogen receptor mediates a distinct mitochondrial unfolded protein response [J]. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 9): 1396-1402. DOI: 10.1242/jcs.078220.
- [18] Zhang YN, Nicholatos J, Dreier JR, et al. Coordinated regulation of protein synthesis and degradation by mTORC1 [J]. Nature, 2014, 513(7518): 440-443. DOI: 10.1038/nature13492.
- [19] Du Q, Zhu B, Zhai Q, et al. Sirt3 attenuates doxorubicin-induced cardiac hypertrophy and mitochondrial dysfunction via suppression of Bnip3 [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(7): 3360-3373.
- [20] Tao R, Coleman MC, Pennington JD, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress [J]. Mol Cell, 2010, 40(6): 893-904. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.12.013.
- [21] Papa L, Germain D. Sirt3 regulates the mitochondrial unfolded protein response [J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(4): 699-710. DOI: 10.1128/MCB.01337-13.
- [22] 杨柳,苑亚静,刘雪.复方麝香注射液通过抑制内质网应激对大鼠心肌缺血/再灌注损伤起保护作用[J].中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(5): 616-619. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.025. Yang L, Yuan YJ, Liu X. Protective effect of Compound Musk Injection on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27(5): 616-619. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.025.
- [23] Svagusa T, Martinić M, Martinić M, et al. Mitochondrial unfolded protein response, mitophagy and other mitochondrial quality control mechanisms in heart disease and aged heart [J]. Croat Med J, 2020, 61(2): 126-138. DOI: 10.3325/cmj.2020.61.126.
- [24] Maciel L, de Oliveira DF, Verissimo da Costa GC, et al. Cardioprotection by the transfer of coronary effluent from ischaemic preconditioned rat hearts: identification of cardioprotective humoral factors [J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(5): 52. DOI: 10.1007/s00395-017-0641-2.
- [25] Maciel L, de Oliveira DF, Monnerat G, et al. Exogenous 10 kDa-heat shock protein preserves mitochondrial function after hypoxia/reoxygenation [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 545. DOI: 10.3389/fphar.2020.00545.
- [26] Lin KM, Lin B, Lian IY, et al. Combined and individual mitochondrial HSP60 and HSP10 expression in cardiac myocytes protects mitochondrial function and prevents apoptotic cell deaths induced by simulated ischemia-reoxygenation [J]. Circulation, 2001, 103(13): 1787-1792. DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1787.
- [27] Novo G, Cappello F, Rizzo M, et al. Hsp60 and heme oxygenase-1 (Hsp32) in acute myocardial infarction [J]. Transl Res, 2011, 157(5): 285-292. DOI: 10.1016/j.trsl.2011.01.003.
- [28] Wu JX, Chen SX, Liu YT, et al. Therapeutic perspectives of heat shock proteins and their protein-protein interactions in myocardial infarction [J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105162. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105162.
- [29] Venkatesh S, Li M, Saito T, et al. Mitochondrial LonP1 protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury *in vivo* [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 128: 38-50. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.12.017.
- [30] Wang YT, Lim Y, McCall MN, et al. Cardioprotection by the mitochondrial unfolded protein response requires ATF5 [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 317(2): H472-H478. DOI: 10.1152/ajpheart.00244.2019.
- [31] Zhang B, Tan YZ, Zhang ZB, et al. Novel PGC-1 α /ATF5 axis partly activates UPR^{mt} and mediates cardioprotective role of tetrahydrocurcumin in pathological cardiac hypertrophy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9187065. DOI: 10.1155/2020/9187065.
- [32] He XC, Zeng H, Chen JX. Ablation of SIRT3 causes coronary microvascular dysfunction and impairs cardiac recovery post myocardial ischemia [J]. Int J Cardiol, 2016, 215: 349-357. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.092.
- [33] Zhai ME, Li BY, Duan WX, et al. Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis [J]. J Pineal Res, 2017, 63(2): e12419. DOI: 10.1111/jpi.12419.
- [34] Wang R, Zhang JY, Zhang M, et al. Curcumin attenuates IR-induced myocardial injury by activating SIRT3 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(4): 1150-1160. DOI: 10.26355/eurrev_201802_14404.
- [35] Akhmedov A, Montecucco F, Costantino S, et al. Cardiomyocyte-specific JunD overexpression increases infarct size following ischemia/reperfusion cardiac injury by downregulating Sirt3 [J]. Thromb Haemost, 2020, 120(1): 168-180. DOI: 10.1055/s-0039-3400299.
- [36] Kuo CY, Chiu YC, Lee AY, et al. Mitochondrial Lon protease controls ROS-dependent apoptosis in cardiomyocyte under hypoxia [J]. Mitochondrion, 2015, 23: 7-16. DOI: 10.1016/j.mito.2015.04.004.
- [37] Liu X, Lei JH, Wang K, et al. Mitochondrial Omi/HtrA2 promotes caspase activation through cleavage of HAX-1 in aging heart [J]. Rejuvenation Res, 2017, 20(3): 183-192. DOI: 10.1089/rej.2016.1861.
- [38] Seifering D, Szczepanowska K, Becker C, et al. Loss of CLPP alleviates mitochondrial cardiomyopathy without affecting the mammalian UPR^{mt} [J]. EMBO Rep, 2016, 17(7): 953-964. DOI: 10.15252/embr.201642077.