

线粒体未折叠蛋白反应在眼病中的研究进展

顾 靓^{1,2}, 李鹏飞^{1,2}, 管怀进^{1,2}, 季 敏^{1,2}

引用:顾靓,李鹏飞,管怀进,等.线粒体未折叠蛋白反应在眼病中的研究进展.国际眼科杂志,2025,25(9):1425-1430.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82171038);江苏省卫生健康委科研项目(No.M2021084);南通市科技项目(No.MS22022020)

作者单位:¹(226001)中国江苏省南通市,南通大学医学院;

²(226001)中国江苏省南通市,南通大学附属医院眼科研究所

作者简介:顾靓,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼的诊疗。

通讯作者:季敏,女,博士研究生,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障与青光眼的诊疗. amyji1234@hotmail.com

收稿日期:2025-02-26 修回日期:2025-07-21

摘要

线粒体未折叠蛋白反应(UPRmt)作为一种新发现的细胞内应激反应,有助于维持线粒体和细胞的稳态,其功能失衡可导致细胞、组织、功能的改变。UPRmt与机体多种疾病,如帕金森病、老年痴呆等神经变性疾病,特别是年龄相关性疾病密切相关。近年来,陆续有报道指出UPRmt可能与白内障、青光眼以及糖尿病视网膜病变等眼部疾病相关,文章综述了UPRmt的生理功能及其在年龄相关性眼部疾病中的调控作用。归纳UPRmt下游关键效应分子在晶状体上皮细胞、视网膜色素上皮细胞、神经节细胞等眼部相关细胞中的调控机制。探讨其在眼病中的双向作用,即适度激活可维持线粒体稳态、减轻氧化应激并抑制炎症,而过度激活则导致细胞凋亡、代谢紊乱,加速疾病进展。为理解眼病发病机制提供新视角,为后续疾病的防治提供新的思路。

关键词:线粒体未折叠蛋白反应;线粒体;蛋白质稳态;白内障;青光眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.9.07

Research progress of mitochondrial unfolded protein response in eye diseases

Gu Liang^{1,2}, Li Pengfei^{1,2}, Guan Huaijin^{1,2}, Ji Min^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82171038); Research Project of Health Commission of Jiangsu Province (No.M2021084); Nantong Science and Technology Project (No.MS22022020)

¹Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ji Min. Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong

226001, Jiangsu Province, China. amyji1234@hotmail.com

Received:2025-02-26 Accepted:2025-07-21

Abstract

• The mitochondrial unfolded protein response (UPRmt) represents a crucial intracellular stress response mechanism that plays a fundamental role in maintaining mitochondrial and cellular homeostasis. Growing evidence suggests that dysregulation of UPRmt contributes significantly to the pathogenesis of various systemic disorders, including neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's diseases, as well as age-related pathologies. Emerging research has particularly highlighted the involvement of UPRmt in ocular diseases, including cataracts, glaucoma, and diabetic retinopathy. This comprehensive review examines the physiological functions of UPRmt and its regulatory mechanisms in age-related eye diseases. The roles of key UPRmt downstream effector molecules in ocular cell populations such as lens epithelial cells, retinal pigment epithelial cells, and retinal ganglion cells are systematically analyzed. Importantly, the dual regulatory nature of UPRmt in ocular pathophysiology is discussed, that is, its moderate activation promotes mitochondrial homeostasis, mitigates oxidative stress, and suppresses inflammatory responses, its chronic or excessive activation triggers apoptotic pathways, induces metabolic dysfunction, and ultimately accelerates disease progression. By elucidating these mechanisms, our review provides novel insights into ocular disease pathogenesis and proposes potential therapeutic strategies targeting UPRmt modulation for the prevention and treatment of age-related eye disorders.

• KEYWORDS: mitochondrial unfolded protein response; mitochondria; protein homeostasis; cataract; glaucoma

Citation: Gu L, Li PF, Guan HJ, et al. Research progress of mitochondrial unfolded protein response in eye diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(9):1425-1430.

0 引言

线粒体作为细胞内的“能量工厂”是细胞生命不可缺少的组成部分。线粒体功能障碍是衰老的关键标志,可累及多器官发病,导致生理衰退和慢性疾病。线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPRmt)是一种细胞响应线粒体蛋白质失活和错误折叠的机制,当线粒体内存在错误折叠蛋白质或未折叠蛋白质积累时,UPRmt激活,以维持线粒体功能和细胞稳态。起初研究者在体外培养的哺乳动物细胞中发现应激条件下编码线粒体伴侣蛋白和蛋白酶的核转录物增加,以减轻线粒体内

未折叠蛋白质或错误折叠蛋白质的积累,维持线粒体内蛋白质稳态。由于这种反应类似于内质网中蛋白质错误折叠激活的转录反应(endoplasmic reticulum unfolded protein response, UPRer),因此将其命名为UPRmt。目前在眼科领域线粒体功能障碍逐渐受到重视,越来越多的研究表明UPRmt与年龄相关的眼病密切相关。本文就UPRmt与眼部疾病发生发展的相关性进行综述。

1 UPRmt 及其诱发因素

线粒体是细胞内的“动力工厂”,在产生能量的过程中也会生成活性氧(reactive oxygen species, ROS),并且在细胞信号传导和防御机制中发挥作用。线粒体功能障碍将导致能量代谢紊乱、ROS过量产生、细胞凋亡异常等连锁反应。为应对这些损伤,细胞会启动线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)系统。这是监测线粒体质量的一个综合网络,也是一种细胞内源性保护程序。当线粒体出现功能障碍时,该系统通过协调线粒体的生物发生、裂变、融合、蛋白水解和线粒体自噬等多个过程共同维持线粒体稳态^[1-2]。其中UPRmt是监测线粒体蛋白稳态的核心机制。当检测到线粒体内开始出现错误折叠蛋白质或未折叠蛋白质异常积累时,UPRmt即被激活。UPRmt通过上调蛋白水解酶[如LON蛋白酶1(LON peptidase 1, LONP1)和ClpP等]以及相关的分子伴侣(如HSP60, HSP70, HSP10, HSP90等)合成增加,修复损伤并维持线粒体功能^[3]。

目前,UPRmt已被证实多种疾病如心脏病、肾脏疾病、线粒体疾病中发挥重要作用。此外癌症、神经退行性疾病、抑郁症和小鼠的胰岛素敏感性等慢性疾病也有UPRmt发生。其常见的诱发因素包括线粒体蛋白稳态失衡、线粒体DNA损伤、氧化应激、能量代谢异常、药物或毒素、与衰老相关的压力等。其中线粒体功能障碍是共同的关键诱发因素。神经退行性疾病中线粒体因变性或错误折叠蛋白质的大量积累而发生功能障碍。诱发UPRmt激活降解沉积的淀粉样蛋白,减轻神经系统症状^[4]。炎症中线粒体跨膜运输效率降低,介导UPRmt的转录因子一部分进入细胞核激活保护性转录反应,诱导先天免疫基因对抗炎症^[5-7]。2型糖尿病中高血糖会诱导线粒体氧化应激,损伤线粒体电子传递链功能从而触发UPRmt以维持β细胞功能^[8]。非酒精性脂肪性肝病中肝细胞脂毒性导致线粒体β-氧化障碍,最终激活UPRmt^[9]。综上所述可见UPRmt在维持线粒体蛋白质稳态中的重要功能。在氧化应激、热量限制等条件下UPRmt增强了细胞对后续应激的耐受性,在衰老相关疾病中表现出保护作用。但是,当面临慢性低强度的持续应激、急性高强度应激、代谢失衡如线粒体自噬失调时,损伤超过UPRmt负荷程度,保护性机制失衡后UPRmt会转向促进细胞损伤。UPRmt对肿瘤发展即有明显的负面作用。研究证实肿瘤细胞有明显的线粒体失衡和线粒体ROS增多^[10-11],其暴露于复杂应激环境中会激活整合应激反应(integrated stress response, ISR)。ISR帮助UPRmt上游转录因子优先翻译从而启动UPRmt作为适应性反应帮助肿瘤细胞抵抗化疗,进而帮助肿瘤细胞的生存^[12-13]。在脓毒症患者中UPRmt激活,下游标志分子C/EBP同源蛋白(C/EBP Homologous Protein, CHOP)表达水平与中性粒细胞凋亡率呈正相关。认为UPRmt可能参与脓毒症中性粒细胞凋亡的病理过程^[14]。心肌缺血-再灌注损伤的缺血期线粒体能量代谢

崩溃,再灌注期ROS爆发导致蛋白大量错误折叠。UPRmt被过度激活引发心肌细胞死亡^[15]。在正常或病理性衰老过程中,线粒体功能障碍激活UPRmt。依据应激反应的持续时间和严重程度不同可以双向调节衰老进程^[16-17]。适度的UPRmt促进细胞存活,而持续应激触发凋亡。可见,UPRmt作为一个典型的双刃剑,保护性和损伤性作用之间的平衡仍不可一概而论。同样,在眼部疾病中UPRmt既可保护细胞稳态也可能加剧病理损伤。

2 UPRmt 的作用机制

秀丽隐杆线虫中UPRmt主要由激活转录因子信号-1(activating transcription factor signaling-1, ATFS-1)调控DNA编码的线粒体热休克蛋白和蛋白酶等基因群转录活化程序的应激反应。在生理条件下ATFS-1通过线粒体靶向序列(mitochondria target sequence, MTS)进入线粒体内,被线粒体内的LONP1切割和降解。在线粒体应激条件下,ATFS-1的线粒体输入减少,导致其在细胞质中积累,通过核定位序列(nuclear localization signal NLS)易位到细胞核中进而激活UPRmt相关蛋白^[18]。

哺乳动物的UPRmt受多种基因和信号通路介导,如活化转录因子5(activating transcription factor 5, ATF5)、活化转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)、CHOP和热休克因子1(heat shock factor 1, HSF1)等,除了由ATFS-1同源基因ATF5通过α-核转位起调控外,还可以由线粒体基质内、线粒体膜间隙内蛋白质积累所诱导,热应激下热休克因子1-单链DNA结合蛋白1复合物(heat shock factor 1-single-stranded dna binding protein 1 complex, HSF1-SSBP1)复合体调控。ATF5在哺乳动物UPRmt中有与线虫中的ATFS-1相当功能^[19]。ATF5响应线粒体应激,从细胞质易位至细胞核并诱导UPRmt基因簇的转录,从而上调线粒体的伴侣蛋白水平并增加线粒体蛋白酶表达以促进错误折叠蛋白降解为多肽。通过缺氧相关因子1(hypoxia-associated factor 1, HAF1)转运出线粒体并在细胞质中积累,导致线粒体输入蛋白的效率降低,表明UPRmt活化^[20]。与此同时Sirtuin家族对于线粒体应激反应也至关重要^[21]。

UPRmt的刺激也会引发线粒体自噬。当线粒体损伤超过UPRmt的修复限度后,则会启动线粒体自噬帮助清除、修复^[22]。进一步的线粒体损伤使细胞发生程序性凋亡。当然,UPRmt也与免疫、炎症反应共同相互作用,发挥功能^[6]。

3 UPRmt 与年龄相关性眼病

3.1 年龄相关性白内障与UPRmt

白内障是一种晶状体透明度降低导致视力障碍的老年退行性疾病。晶状体透明性依赖于晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)和未成熟纤维细胞内线粒体的代谢功能,以及晶状体纤维细胞成熟后线粒体和其他细胞器的程序性降解。多年的研究显示,年龄相关性白内障发生与LECs凋亡,线粒体功能障碍及ROS失衡等密切相关^[23]。当人晶状体受衰老等氧化应激因素刺激增多后,可观察到晶状体蛋白错误折叠、聚集成不溶性淀粉样物质。这种前体蛋白的信号积累会联合ROS在细胞质中形成监视机制以启动UPRmt激活,保护和促进晶状体上皮细胞从各种刺激引起的损伤中自我修复^[24]。Bagchi等^[25]在小鼠模型上验证UPRmt下游的热休克蛋白在热应激2h和18h后的LECs中明显增加。李莹等^[26]则通过免疫组织化学染色发现其在收集的

53 例年龄相关性白内障患者晶状体前囊膜 LECs 中的表达升高。高表达的 UPRmt 标记分子能够直接影响线粒体内的凋亡相关因子,抑制线粒体凋亡通路的激活,并且保护线粒体呼吸链的完整性,同时减少氧自由基产生,间接抑制凋亡,对 LECs 的凋亡趋势有逆转作用^[27]。此外也阻止晶状体上皮外植体在热休克处理 4 d 后转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 产生,在上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程中起着保护作用,提高 LECs 生存能力^[28]。Fu 等^[29]在斑马鱼模型上验证热休克蛋白 90 β (heat shock protein 90 β , HSP90 β) 沉默会导致带电多泡体蛋白 4B (charged multivesicular body protein 4B, CHMP4B) 上调。CHMP4B 过表达诱导 LECs 过度分裂而没有适当的分化,导致白内障发生。Zhang 等^[30]选取敲低 CHIP 蛋白的 LECs 研究其中的热休克反应。证实了 HSP90 水平在细胞压力增加或细胞损伤时增加将近 9 倍,从而保护晶状体蛋白。Lu 等^[31]用冬虫夏草提取物干预紫外线诱导的白内障模型,发现 HSP70 的表达明显下降。表明 LECs 从氧化应激中恢复。UPRmt 下游蛋白酶 LONP1 通过与伴侣分子相互作用来维持稳定,参与细胞应激反应^[32]。它的升高伴随异常蛋白清除增加及细胞生存率升高,从而在恶劣环境下维持细胞稳态。LONP1 表达下调则会引发晶状体内异常蛋白质的降解受阻而出现堆积,线粒体功能紊乱、结构丧失,继而诱发凋亡^[33]。核基因 LONP1 的突变会导致脑-眼-牙-耳-骨骼综合征 (cerebral, ocular, dental, auricular, and skeletal syndrome, CODAS), 出现先天性白内障的表现^[34]。除了通过上述经典的 UPRmt 通路上调各种休克蛋白修复损伤,UPRmt 也激活了线粒体自噬帮助降解 LECs 中的损伤线粒体。同时保证晶状体中必需的酶和运输系统所需的能量。可见在白内障中,UPRmt 相关蛋白共同协作帮助变性蛋白重新折叠,维持晶状体的稳定和透明。同时 UPRmt 激活自噬清除损伤的线粒体,维持晶状体内部能量的平衡。

早期激活 UPRmt 可保护晶状体蛋白,但长期应激可能导致其过度激活,加速白内障进展。长期氧化应激导致 CHOP 过度上调会促进 LECs 凋亡,加速晶状体混浊。分子伴侣失活,无法抑制其他晶状体蛋白聚集。UPRmt 异常激活也导致内质网钙释放^[35],激活钙依赖性的蛋白酶。这种蛋白酶降解晶状体结构蛋白,促进晶状体纤维细胞变性。

3.2 青光眼与 UPRmt 青光眼是以特征性视神经萎缩和视野缺损为主要表现的一类致盲性眼病。其主要涉及的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 和小梁网细胞 (trabecular meshwork cells, TMCs) 损伤、衰老与细胞内线粒体功能障碍密切相关^[36]。年龄作为青光眼的一大重要影响因素会导致线粒体功能下降,此外青光眼眼压升高导致的机械压力或慢性低灌注、有毒生物物质甚至光诱导的氧化应激的损害均会使线粒体功能紊乱、ROS 增多^[37]。UPRmt 作为线粒体功能障碍发生时的第一道防线已经被证实了在青光眼中的发生发展。多位学者分别在青光眼患者的血清、视网膜、视盘以及动物模型上验证了 UPRmt 标志分子的表达增高^[38-40]。青光眼中升高的 TGF- β 会导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积^[41],学者在细胞和线虫模型上证实 ECM 的重塑又通过 TGF- β -SMAD 信号通路诱导线粒体裂变和 UPRmt 的发

生^[42]。UPRmt 标志分子增高不仅对抗青光眼中蛋白质错误折叠、寡聚化和聚集相关的毒性,也减缓了与青光眼相关细胞的凋亡。既往研究证明高表达的 UPRmt 下游的热休克蛋白可以帮助富含线粒体的 RGCs 免受高眼压引起的损伤,增强青光眼中 RGCs 的存活率^[43]。Ito 等^[44]将敲除了 UPRmt 下游热休克蛋白的 TMCs 置于氧化应激下发现凋亡标记物增多,而过表达时 TMCs 生存能力升高。可见,UPRmt 的下游分子对 RGCs 和 TMCs 有同样的保护作用。Kirchhoff 等^[45]和 Pandey 等^[46]均研究发现应激诱导的 UPRmt 各种标志分子的升高是通过与凋亡相关的分子形成复合体,来抑制细胞色素 C 依赖性的程序性死亡。Ou-Yang 等^[47]在 RGCs 中实验发现 miR-223 的上调降低了 HSP70 在 RGCs 中的表达,增加了线粒体细胞凋亡途径和 p65 相关炎症途径。在青光眼模型中证实 miRNA-223 可以通过靶向 RGCs 中的 HSP70 来抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡以及炎症。Lasseck 等^[48]证实 UPRmt 下游的分子伴侣在 RGCs 的轴突生长过程中不断表达,认为这种蛋白质参与了再生性轴突的生长。

除了通过升高各类热休克蛋白进行作用,UPRmt 还促进 NAD⁺合成限速酶 NAMPT 转录,诱导 NAD⁺升高改善视网膜能量供应。Zhang 等^[49]研究发现 NAD⁺前体烟酰胺核糖体又可以提高 UPRmt 水平,减弱 TGF- β 1 诱导的细胞向间质转化。这种 UPRmt 与 NAD⁺代谢链之间的相互促进机制帮助保护青光眼中视神经损伤。

青光眼中蛋白质沉积、活性氧增多等触发 UPRmt 处理蛋白毒性应激,缓解细胞凋亡,支持神经发生。但持续高眼压导致 UPRmt 过度激活,使 UPRmt 持续激活触发 RGCs 凋亡。与之密切相关的线粒体自噬系统也失调。过度激活 PINK1/Parkin 导致健康线粒体被过度清除。与此同时促进 Müller 细胞经胶质纤维酸性蛋白过表达,形成胶质瘢痕阻碍神经修复^[50]。

3.3 年龄相关性黄斑变性与 UPRmt 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是黄斑区结构的衰老性改变。蓝光是 ARMD 的一个确定危险因素。视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞暴露于蓝光时会产生高水平的 ROS 且表现出线粒体核周聚集,线粒体膜电位降低^[51]。RGCs 因为不受黄斑色素的保护,短波长形式的光线可以通过减少线粒体脱氢酶活性和增加活性氧释放的方式对富含线粒体的组织产生特异性的影响^[52]。同时,Chen 等^[53]在患者类器官和小鼠模型中确认解决蛋白质稳态失衡对于视网膜中光感受器的存活相当重要。在老年人视网膜的软玻璃疣和硬玻璃疣中也发现了泛素聚集体^[54],提示 RPE 细胞早期功能受损主要表现为细胞内蛋白质稳态失衡。学者通过解剖患有 ARMD 的人类供体眼睛发现 RPE 细胞中蛋白酶体和热休克蛋白含量增加 250% 到 300%,证实了 UPRmt 在 ARMD 中的激活、发生^[55]。Zhou 等^[56]在过氧化氢处理的小鼠视网膜锥细胞系模型中,使用 10 μ mol/L 多西环素上调了 UPRmt 关键蛋白 HSP60 和 CHOP 的表达 1.5 倍至 2 倍。同时,UPRmt 的激活会增加一倍的细胞活力,从而降低了过氧化氢诱导的锥细胞的氧化损伤和凋亡。UPRmt 通过增加线粒体膜电位并维持线粒体质量而对线粒体起到保护作用,证实了 UPRmt 对 RPE 细胞的氧化损伤具有抵抗作用。

ARMD 中,UPRmt 还通过与炎症调控通路相互联动

发挥作用。ARMD患者早期RPE细胞功能受损,有玻璃膜疣产生。在人体供体中观察到淀粉样蛋白在玻璃膜疣中的积聚,与ARMD的补体激活和RPE细胞、光感受器退化相关^[57]。对此,UPRmt通过清除NLRP3炎症小体的强效激活剂ROS来抑制炎症小体过度活化。这减轻了RPE细胞的炎症损伤,减少了ARMD中玻璃膜疣形成。

短暂的蓝光暴露诱导UPRmt增强线粒体蛋白稳态,延缓视网膜病变的进展。持续的A2E光毒性则使UPRmt经典通路中ATF4-CHOP轴活化,CHOP介导加速RPE细胞萎缩^[58]。过度激活的UPRmt也影响线粒体动力学。过量负荷损伤激活线粒体动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1),导致线粒体分裂异常呈现碎片化,影响光感受器能量供应^[59]。当UPRmt无法负荷ARMD中mtDNA泄漏,会驱动cGAS-STING通路活化,联合慢性炎症风暴和血管生成信号放大双重机制促进脉络膜新生血管进展^[60]。

3.4 糖尿病视网膜病变与UPRmt 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是常见的糖尿病慢性并发症之一。高血糖会导致Müller细胞中ROS清除和产生之间的失衡,诱导线粒体损伤,细胞凋亡以及视网膜的结构和功能改变^[61]。在糖尿病患者和动物模型的视网膜中,检测发现胶质细胞内的线粒体功能障碍,并且引起视网膜毛细血管细胞凋亡等一系列视网膜组织细胞功能损伤。Tien等^[62]在大鼠视网膜高糖模型中发现高糖诱导下视网膜Müller细胞中线粒体功能障碍,诱发视网膜Müller细胞凋亡增加2倍。因此,UPRmt在DR进展过程中发挥举足轻重的作用。也有学者在糖尿病视网膜内皮细胞和糖尿病小鼠的RGCs中检测发现,UPRmt激活相关的伴侣蛋白表达显著增加且亚细胞分布异常。即伴侣蛋白在细胞质中增加,而在线粒体中的表达则减少。UPRmt伴侣蛋白的磷酸化修饰能够被血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导发生,并且介导视网膜内皮细胞迁移和周细胞骨架重组,促进血管生成^[63]。在DR发展过程中,视网膜毛细血管细胞中的UPRmt伴侣蛋白发挥作用。UPRmt激活伴侣蛋白介导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteins, MMPs)向线粒体转移并积累。这种转移导致细胞色素C泄漏,从而诱导视网膜毛细血管细胞凋亡的发生。Kowluru等^[64]构建MMP-9基因敲除小鼠,证实随着MMP-9的表达缺失,线粒体功能恢复正常。视网膜毛细血管细胞的线粒体基质和堆积的层状嵴呈现正常,mtDNA的损伤得到恢复。高度氧化和糖化的低密度脂蛋白通过氧化应激诱发周细胞凋亡性损失和血管退化,这被证实依赖于UPRmt下游的关键蛋白酶^[65]。Santos等^[66]在研究DR的线粒体代谢中发现在高血糖损伤后,线粒体转录因子(transcription factor mitochondria, TFAM)转录物仍升高,但是在线粒体表达低于正常水平。TFAM与帮助蛋白质跨膜运输的伴侣蛋白之间的相互作用与正常水平相比仍较低,表明线粒体生物发生率的下降未能恢复。

持续高血糖下,UPRmt激活后会启动线粒体自噬帮助减少DR中ROS来源。激活SIRT1/SIRT3促进NAD⁺再生,增强ATP合成。这对改善能量代谢,维持视网膜细胞存活至关重要。UPRmt也减少mtDNA泄漏和ROS这两个炎症小体强活化剂,降低NLRP3活化,减少IL-1 β 释放。

高血糖环境导致视网膜胶质细胞、血管内皮细胞、周细胞的抗氧化防御机制受损,加剧ROS的聚集和损伤,最终导致线粒体功能障碍和视网膜结构损伤。UPRmt的激活对糖尿病提高能量代谢和胰岛素敏感性方面有正向调控作用,因为线粒体伴侣蛋白和蛋白酶的高表达可促进胰岛素分泌,增强胰岛素信号传导^[67]。在各种糖尿病模型中,UPRmt途径在视网膜组织和细胞中被差异激活,并与糖尿病(diabetes mellitus, DM)的持续时间相关。持续高血糖应激促进CHOP表达,触发视网膜细胞如RPE细胞和内皮细胞发生凋亡。在视网膜中抑制ATF4能减轻糖尿病引起的视网膜炎症和血管渗漏,表明ATF4的上调会导致DR的视网膜炎症和内皮屏障功能障碍。UPRmt与低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)协同促进VEGF信号上调,促进分泌,加剧视网膜血管渗漏^[68]。

4 总结与展望

UPRmt是连接线粒体功能障碍与多种年龄相关性眼病的关键枢纽。其在各种眼病中均表现出双向调控的能力。所以,UPRmt不仅是细胞生存的关键防线,也是理解多种疾病的机制和开发新型治疗策略的重要切入点。参考胞磷胆碱在青光眼中的治疗作用即是通过调控蛋白质稳态。对此,Sbardella等^[69]借助人神经母细胞瘤细胞系验证了其在活细胞中刺激蛋白酶体组装活性的功效。这暗示神经细胞蛋白质稳定调节剂是通过靶向UPRmt下游的蛋白酶分子来恢复神经细胞稳态。但是目前尚未有实验研究指出如何把控好UPRmt角色转变的节点。检测房水和玻璃体中HSP60、CHOP水平或许可以辅助研究疾病不同阶段的UPRmt状态。UPRmt标志分子可能是未来诊断和治疗眼部疾病的潜在指标。通过精确调控UPRmt或许可以在需要时增强其清除修复能力,在过度激活时抑制其促凋亡倾向。未来,在多种年龄相关性眼病的早期,可以使用NAD⁺前体如烟酰胺单核苷酸、烟酰胺核糖,改善能量代谢保证细胞能量供应。选用靶向线粒体的抗氧化剂间接降低UPRmt的过度激活。借助载体在视网膜特定细胞中过表达UPRmt标志分子,实现在眼病治疗中精确控制分子表达的水平 and 时机。而在年龄相关性眼病的晚期阶段,UPRmt持续激活转向促凋亡。应选取抑制剂如ISRIB抑制过度激活的UPRmt,保护视网膜神经元^[70]。或者开发能阻断CHOP过度转录活性的小分子药物,实现高选择性药物治疗。此外,UPRmt与内质网应激、自噬、炎症、代谢等多条通路的紧密相互作用,提供了联合治疗的思路。例如UPRmt调节剂与抗炎药、神经营养因子、代谢调节剂联用对眼部疾病进行调控。相信随着这些研究的深入,UPRmt调控有望成为眼科精准医疗的重要组成部分,为众多视力受损患者带来新的曙光。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 顾颀论文选题与修改,初稿撰写;李鹏飞文献检索,论文修改;管怀进论文修改;季敏选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Narendra DP, Youle RJ. The role of PINK1-Parkin in mitochondrial quality control. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(10):1639-1651.
- [2] Borcherding N, Brestoff JR. The power and potential of mitochondria transfer. *Nature*, 2023, 623(7986):283-291.

- [3] Torres AK, Fleischhart V, Inestrosa NC. Mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}): what we know thus far. *Front Cell Dev Biol*, 2024,12:1405393.
- [4] Wu J, Wu J, Chen T, et al. Protein aggregation and its affecting mechanisms in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*, 2024, 180:105880.
- [5] Kim S, Ramalho TR, Haynes CM. Regulation of proteostasis and innate immunity via mitochondria-nuclear communication. *J Cell Biol*, 2024,223(3):e202310005.
- [6] Pellegrino MW, Nargund AM, Kirienko NV, et al. Mitochondrial UPR-regulated innate immunity provides resistance to pathogen infection. *Nature*, 2014,516(7531):414-417.
- [7] Nargund AM, Pellegrino MW, Fiorese CJ, et al. Mitochondrial import efficiency of ATFS-1 regulates mitochondrial UPR activation. *Science*, 2012,337(6094):587-590.
- [8] Kang ZF, Chen F, Wu WH, et al. UPR^{mt} and coordinated UPR^{ER} in type 2 diabetes. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:974083.
- [9] 张媛, 文立, 丁树哲. 运动干预 NAFLD 的分子机制研究述评——基于 ROS 调节 UPR^{mt} 的线粒体毒性兴奋效应. *体育科学*, 2022,42(7):74-84.
- [10] Lee HY, Nga HT, Tian JW, et al. Mitochondrial metabolic signatures in hepatocellular carcinoma. *Cells*, 2021,10(8):1901.
- [11] Inigo JR, Chandra D. The mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}): shielding against toxicity to mitochondria in cancer. *J Hematol Oncol*, 2022,15(1):98.
- [12] 庄周道, 吴颖, 马志明, 等. 整合应激反应在肿瘤发生和治疗中作用的研究进展. *中国实验诊断学*, 2022,26(4):613-615.
- [13] Anderson NS, Haynes CM. Folding the mitochondrial UPR into the integrated stress response. *Trends Cell Biol*, 2020,30(6):428-439.
- [14] Zhao JC, Yang P, Lu LI, et al. A study on expression of GRP78 and CHOP in neutrophil endoplasmic reticulum and their relationship with neutrophil apoptosis in the development of sepsis. *J Biosci*, 2024, 49:49.
- [15] 唐小曲, 傅小云, 付豹, 等. 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. *中华危重病急救医学*, 2021,33(8):1007-1010.
- [16] Phua CZJ, Zhao X, Turcios-Hernandez L, et al. Genetic perturbation of mitochondrial function reveals functional role for specific mitonuclear genes, metabolites, and pathways that regulate lifespan. *Geroscience*, 2023,45(4):2161-2178.
- [17] Cong WS, Wang YJ, Yuan CH, et al. Dietary cobalt oxide nanoparticles alleviate aging through activation of mitochondrial UPR in *Caenorhabditis elegans*. *Theranostics*, 2023,13(10):3276-3289.
- [18] Liu YF, Zhang L, Zhang SM, et al. ATF5 regulates tubulointerstitial injury in diabetic kidney disease via mitochondrial unfolded protein response. *Mol Med*, 2023,29(1):57.
- [19] An H, Zhou B, Hayakawa K, et al. ATF5-Mediated Mitochondrial Unfolded Protein Response (UPR (mt)) Protects Neurons Against Oxygen-Glucose Deprivation and Cerebral Ischemia. *Stroke*, 2024, 55(7):1904-1913.
- [20] Zhou Z, Fan Y, Zong R, et al. The mitochondrial unfolded protein response: a multitasking giant in the fight against human diseases. *Ageing Res Rev*, 2022,81:101702.
- [21] Lin S, Wu B, Hu X, et al. Sirtuin 4 (Sirt4) downregulation contributes to chondrocyte senescence and osteoarthritis via mediating mitochondrial dysfunction. *Int J Biol Sci*, 2024,20(4):1256-1278.
- [22] Miao SS, Mu TM, Li R, et al. Coated sodium butyrate ameliorates high-energy and low-protein diet induced hepatic dysfunction via modulating mitochondrial dynamics, autophagy and apoptosis in laying hens. *J Anim Sci Biotechnol*, 2024,15(1):15.
- [23] Zhang Q, Jiang Y, Deng C, et al. Effects and potential mechanisms of exercise and physical activity on eye health and ocular diseases. *Front Med (Lausanne)*, 2024,11:1353624.
- [24] Sutandy FXR, Gößner I, Tascher G, et al. A cytosolic surveillance mechanism activates the mitochondrial UPR. *Nature*, 2023,618(7966):849-854.
- [25] Bagchi M, Besser D, Reddy TR, et al. Effect of thermal stress on early and late passaged mouse lens epithelial cells. *J Cell Biochem*, 2007,102(4):1036-1042.
- [26] 李莹, 王玉清, 曹丽辉, 等. 热休克蛋白 70 在老年性白内障晶状体上皮细胞中的表达及意义. *黑龙江医药科学*, 2006, 4:45-46.
- [27] 陈喜慧, 苏胜, 刘平. HSP60 在眼部疾病中作用的研究进展. *国际眼科杂志*, 2015,15(10):1723-1726.
- [28] Banh A, Deschamps PA, Vijayan MM, et al. The role of Hsp70 and Hsp90 in TGF-beta-induced epithelial-to-mesenchymal transition in rat lens epithelial explants. *Mol Vis*, 2007,13:2248-2262.
- [29] Fu JL, Zheng SY, Wang Y, et al. HSP90β prevents aging-related cataract formation through regulation of the charged multivesicular body protein (CHMP4B) and p53. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023,120(31):e2221522120.
- [30] Zhang W, Liu Z, Bao X, et al. CHIP knockdown reduced heat shock response and protein quality control capacity in lens epithelial cells. *Curr Mol Med*, 2015,15(7):652-662.
- [31] Lu TH, Chang JW, Jhou BY, et al. Preventative effects of Cordyceps cicadaemycelial extracts on the early-stage development of cataracts in UVB-induced mice cataract model. *Nutrients*, 2023, 15(14):3103.
- [32] Zanini G, Selleri V, Malerba M, et al. The Role of Lonp1 on Mitochondrial Functions during Cardiovascular and Muscular Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(3):598.
- [33] Xu ZS, Fu TT, Guo QQ, et al. Disuse-associated loss of the protease LONP1 in muscle impairs mitochondrial function and causes reduced skeletal muscle mass and strength. *Nat Commun*, 2022, 13(1):894.
- [34] Khan AO, AlBakri A. Clinical features of LONP1-related infantile cataract. *J AAPOS*, 2018,22(3):229-231.
- [35] Liu ZX, Qiang YL, Shan SL, et al. Aberrant mitochondrial aggregation of TDP-43 activated mitochondrial unfolded protein response and contributed to recovery of acetaminophen induced acute liver injury. *Toxicol Res (Camb)*, 2024,13(1):tfae008.
- [36] 石晶博, 马林慧, 李彬, 等. 线粒体与青光眼关系的研究进展. *中国中医眼科杂志*, 2024,34(2):186-190.
- [37] Yao F, Peng J, Zhang E, et al. Pathologically high intraocular pressure disturbs normal iron homeostasis and leads to retinal ganglion cell ferroptosis in glaucoma. *Cell Death Differ*, 2023,30(1):69-81.
- [38] Wax MB, Tezel G, Kawase K, et al. Serum autoantibodies to heat shock proteins in glaucoma patients from Japan and the United States. *Ophthalmology*, 2001,108(2):296-302.
- [39] Tsai T, Grotegut P, Reinehr S, et al. Role of heat shock proteins in glaucoma. *Int J Mol Sci*, 2019,20(20):5160.
- [40] 沙倩, 乔喜珍, 聂庆珠, 等. 大鼠急性高血压模型视网膜组织中 HSP60 的表达及功能. *国际眼科杂志*, 2009,9(3):458-461.
- [41] 曹阳, 魏厚仁, 张纛, 等. 转化生长因子-β₂对牛眼小梁细胞外基质合成的影响. *中华眼科杂志*, 2002,38(7):429-432.
- [42] Zhang HL, Tsui CK, Garcia G, et al. The extracellular matrix integrates mitochondrial homeostasis. *Cell*, 2024,187(16):4289-4304.

- [43] Piri N, Kwong JM, Gu L, et al. Heat shock proteins in the retina: focus on HSP70 and alpha crystallins in ganglion cell survival. *Prog Retin Eye Res*, 2016,52:22-46.
- [44] Ito YA, Goping IS, Berry F, et al. Dysfunction of the stress-responsive FOXO1 transcription factor contributes to the earlier-onset glaucoma observed in Axenfeld-Rieger syndrome patients. *Cell Death Dis*, 2014,5(2):e1069.
- [45] Kirchhoff SR, Gupta S, Knowlton AA. Cytosolic heat shock protein 70, apoptosis, and myocardial injury. *Circulation*, 2002,105(24):2899-2904.
- [46] Pandey P, Saleh A, Nakazawa A, et al. Negative regulation of cytochrome c-mediated oligomerization of Apaf-1 and activation of procaspase-9 by heat shock protein 90. *EMBO J*, 2000,19(16):4310-4322.
- [47] Ou-Yang Y, Liu ZL, Xu CL, et al. miR-223 induces retinal ganglion cells apoptosis and inflammation via decreasing HSP-70 *in vitro* and *in vivo*. *J Chem Neuroanat*, 2020,104:101747.
- [48] Lasseck J, Schröer U, Koenig S, et al. Regeneration of retinal ganglion cell axons in organ culture is increased in rats with hereditary buphthalmos. *Exp Eye Res*, 2007,85(1):90-104.
- [49] Zhang MX, Weng HX, Zheng JK. NAD⁺ repletion inhibits the endothelial-to-mesenchymal transition induced by TGF- β in endothelial cells through improving mitochondrial unfolded protein response. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019,117:105635.
- [50] Gallego BI, Salazar JJ, de Hoz R, et al. IOP induces upregulation of GFAP and MHC-II and microglia reactivity in mice retina contralateral to experimental glaucoma. *J Neuroinflammation*, 2012,9:92.
- [51] Tong Y, Wu Y, Ma J, et al. Comparative mechanistic study of RPE cell death induced by different oxidative stresses. *Redox Biol*, 2023,65:102840.
- [52] Osborne NN, Kamalden TA, Majid AS, et al. Light effects on mitochondrial photosensitizers in relation to retinal degeneration. *Neurochem Res*, 2010,35(12):2027-2034.
- [53] Chen HY, Swaroop M, Papal S, et al. Reserpine maintains photoreceptor survival in retinal ciliopathy by resolving proteostasis imbalance and ciliogenesis defects. *ELife*, 2023,12:e83205.
- [54] Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*, 2021,7(1):31.
- [55] Decanini A, Nordgaard CL, Feng X, et al. Changes in select redox proteins of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007,143(4):607-615.
- [56] Zhou BT, Fang LJ, Dong YL, et al. Mitochondrial quality control protects photoreceptors against oxidative stress in the H₂O₂-induced models of retinal degeneration diseases. *Cell Death Dis*, 2021,12(5):413.
- [57] Nashine S. Potential therapeutic candidates for age-related macular degeneration (AMD). *Cells*, 2021,10(9):2483.
- [58] Feng J, Chen X, Sun X, et al. Expression of endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and CHOP induced by oxidative stress in blue light-mediated damage of A2E-containing retinal pigment epithelium cells. *Ophthalmic Res*, 2014,52(4):224-233.
- [59] Kumar M, Sharma S, Mazumder S. Role of UPR^m and mitochondrial dynamics in host immunity: it takes two to tango. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023,13:1135203.
- [60] Chen QQ, Tang L, Zhang Y, et al. STING up-regulates VEGF expression in oxidative stress-induced senescence of retinal pigment epithelium via NF- κ B/HIF-1 α pathway. *Life Sci*, 2022,293:120089.
- [61] Xiao Liang K. Interplay of mitochondria and diabetes: Unveiling novel therapeutic strategies. *Mitochondrion*, 2024,75:101850.
- [62] Tien T, Zhang J, Muto T, et al. High glucose induces mitochondrial dysfunction in retinal Müller cells: implications for diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(7):2915-2921.
- [63] Bellini S, Barutta F, Mastrocola R, et al. Heat shock proteins in vascular diabetic complications: review and future perspective. *Int J Mol Sci*, 2017,18(12):2709.
- [64] Kowluru RA, Mohammad G, dos Santos JM, et al. Abrogation of MMP-9 gene protects against the development of retinopathy in diabetic mice by preventing mitochondrial damage. *Diabetes*, 2011,60(11):3023-3033.
- [65] Zhang SX, Ma JH, Bhatta M, et al. The unfolded protein response in retinal vascular diseases: implications and therapeutic potential beyond protein folding. *Prog Retin Eye Res*, 2015,45:111-131.
- [66] Santos JM, Kowluru RA. Role of mitochondria biogenesis in the metabolic memory associated with the continued progression of diabetic retinopathy and its regulation by lipoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(12):8791-8798.
- [67] 孙百川, 王艳艳, 米佳. 线粒体未折叠蛋白反应在糖尿病中的作用研究进展. *中国医药导报*, 2024,21(32):51-53,64.
- [68] Sharma D, Lau E, Qin Y, et al. VEGF inhibition increases expression of HIF-regulated angiogenic genes by the RPE limiting the response of wet AMD eyes to aflibercept. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024,121(46):e2322759121.
- [69] Sbardella D, Coletta A, Tundo GR, et al. Structural and functional evidence for citicoline binding and modulation of 20S proteasome activity: Novel insights into its pro-proteostatic effect. *Biochem Pharmacol*, 2020,177:113977.
- [70] Boretti A, Banik B. Maximizing ISRIB potential requires addressing specificity, long-term safety, and disease-specific considerations. *Curr Med Chem*, 2025,32(13):2482-2493.