



内质网应激下的内质网-线粒体互作

王立堃*

中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室, 北京 100101

* 联系人, E-mail: wanglikun@ibp.ac.cn

收稿日期: 2021-05-19; 接受日期: 2021-07-23; 网络版发表日期: 2021-10-08

摘要 内质网(endoplasmic reticulum, ER)在蛋白质质量控制体系中占据极其重要的地位. 当未折叠和错误折叠蛋白质在ER中累积, 会导致所谓“ER应激”, 进而启动未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)以恢复蛋白质稳态. 如果ER应激不能得到缓解, UPR也会启动凋亡途径, 清除累积大量错误折叠蛋白的细胞. 近年来, 随着对细胞器互作研究的深化, 人们发现ER应激所影响的细胞器并不仅限于ER本身, 而UPR的调控也不全依赖于ER这一细胞器, 而是与多种其他细胞器有着密切联系. 这其中, 线粒体因其与ER有着广泛而紧密的互作而受到广泛关注. 本文将介绍ER应激和UPR对ER-线粒体互作的调控以及这种互作如何影响UPR.

关键词 内质网应激, 未折叠蛋白响应, 线粒体应激, 内质网-线粒体互作, MAM

细胞的膜结构将细胞内不同部分分割为相对独立的区室, 由此产生的各细胞器可以保持各自独特的环境特征和功能. 但是, 细胞器之间也存在着紧密的相互作用, 这种互作既体现在相互间物质交换和信号传递, 也有物理上的直接接触或接近. 内质网(endoplasmic reticulum, ER)与线粒体之间存在动态的膜接触位点(ER-Mito contact sites), 也频繁发生着包括 Ca^{2+} 和脂质在内的物质交换. 此外, ER作为分泌蛋白和膜蛋白翻译后修饰和折叠的重要场所, 与负责为细胞提供能量来源的“动力工厂”线粒体, 都会因细胞遭受来自内、外界因素的影响而发生所谓“应激”, 即ER应激和线粒体应激, 并通过启动一系列下游信号通路对应激做出反应, 以维持自身稳态. 这些应答通路不仅影响了ER和线粒体自身, 也会通过调控ER-线粒体互作实现ER和线粒体的相互影响. 相对于线粒体应激及其应

答方式, 目前对于ER应激和下游信号通路的研究更为深入. 本文将立足于ER应激和细胞对此做出的反应, 对ER应激和UPR如何影响ER-线粒体互作和线粒体稳态以及ER-线粒体互作如何影响UPR做一介绍. 文中涉及的蛋白及信号通路示意图见图1.

1 ER应激与未折叠蛋白响应

1.1 ER稳态与ER应激

(1) ER功能和ER稳态. 分泌蛋白和膜蛋白在核糖体上翻译后要进入ER腔, 在这里经过信号肽去除、二硫键形成、糖基化等翻译后修饰, 并在分子伴侣和折叠酶的帮助下折叠, 获得正确构象后, 被运送到其目的地发挥功能^[1]. ER也是脂质合成的重要场所, 磷脂和胆固醇等膜脂成分在ER膜上合成后, 再转移到细胞

引用格式: 王立堃. 内质网应激下的内质网-线粒体互作. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 46–57

Wang L K. The endoplasmic reticulum-mitochondria interaction under endoplasmic reticulum stress (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 46–57, doi: 10.1360/SSV-2021-0146

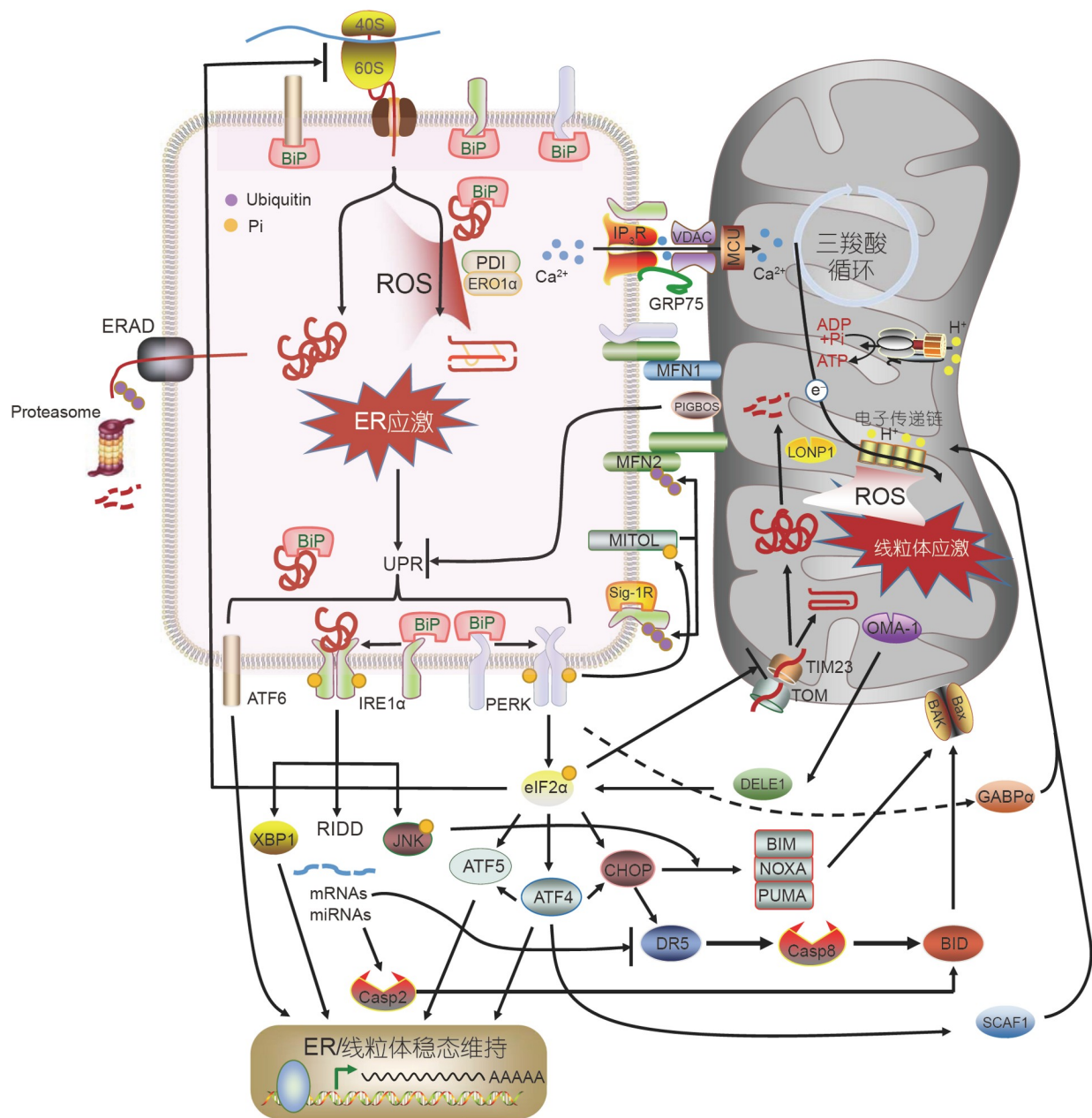


图 1 ER应激下的ER-线粒体互作。ER应激和线粒体应激能分别导致ER UPR和线粒体UPR(正文2, 3部分), 两者均能通过eIF2 α 磷酸化启动ISR, 维持ER/线粒体稳态(正文4.1部分)。ER UPR的IRE1和PERK通路还能引起内源性细胞凋亡(正文4.5部分)。此外, ER-线粒体接触位点在ER-线粒体互作中发挥着关键作用(正文4.1部分), 这里定位的蛋白既受到ER UPR调控(正文4.2部分), 也能调控ER UPR和ER稳态(正文6部分)

Figure 1 ER-mitochondria interaction under ER stress. ER stress and mitochondrial stress could induce the ER UPR and mitochondrial UPR, respectively (see sects. 2, 3 in the main text), both of which can initiate ISR via phosphorylation of eIF2 α so as to maintain the ER/mitochondrial homeostasis (see sect. 4.1). The IRE1 α and PERK branches of the ER UPR may also activate intrinsic apoptosis pathway (see sect. 4.5). Besides, ER-mitochondria contact sites play a pivotal role in ER-mitochondria interaction (see sect. 4.1). Proteins localized here are under regulation of the ER UPR (see sect. 4.2), and also mediate ER UPR and ER homeostasis (see sect. 6).

其他膜组分, 如高尔基体、溶酶体、线粒体、细胞质膜等^[2]。由于蛋白和脂质不断在ER上合成并转运到其

他细胞器, 很自然的, ER与其他细胞器及膜结构有着紧密的联系。

与其功能相适应的, ER有着独特的环境特征. ER腔内有显著高于胞浆的氧化还原电势, 为蛋白质氧化折叠提供了保障. ERO1 α -PDI(protein disulfide isomerase)催化蛋白质二硫键的形成, 将电子传递到氧气产生H₂O₂, 这是ER腔内活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的途径^[3]. ER内也存在清除H₂O₂的酶如PRDX4, GPX7和GPX8^[4,5]. 这些蛋白和小分子氧化还原缓冲对如还原型-氧化型谷胱甘肽, 一起维持着ER内的氧化还原稳态. 在大量生成二硫键的ER中, ROS的产生是不容忽视的, 这会在一定程度上影响ER功能, 甚至扩散并影响细胞其他组分; 同时, 二硫键也可能发生“错配”, 在ER腔氧化还原稳态失衡的情况下, 蛋白质的氧化折叠将面临严峻的考验.

ER还是细胞的“钙库”, 其内Ca²⁺浓度明显高于胞浆, 在钙信号的产生和调控中起着重要作用^[6]. ER内存在大量Ca²⁺结合蛋白, 如钙网蛋白(calreticulin, CALR)、钙联结蛋白(calnexin, CNX)、重链结合蛋白(binding-immunoglobulin protein, BiP)等, 它们大多是分子伴侣和折叠酶. 一方面, 这些Ca²⁺结合蛋白能作为ER腔Ca²⁺的缓冲剂; 另一方面, 它们的功能也是Ca²⁺浓度依赖的. 因此, ER内Ca²⁺稳态失调会影响蛋白质折叠^[7]. ER膜上存在多种Ca²⁺通道和Ca²⁺泵, 包括负责向ER内运输Ca²⁺的SERCA和STIM, 以及Ca²⁺外流的通道IP₃R, 它们的活性受到复杂的调控, 与ER腔内Ca²⁺结合蛋白共同维持着ER以及整个细胞的钙稳态^[8].

(2) ER应激. 很多内源性和外源性因素会干扰ER稳态. 作为蛋白质翻译后修饰和折叠的重要场所, ER稳态失衡会影响蛋白的正确折叠, 这可能进一步导致大量未折叠和错误折叠蛋白在ER腔累积, 即所谓“ER应激(ER stress)”^[9].

引起ER应激的内源性因素主要包括基因突变和蛋白质大量合成. 很多肿瘤的癌基因突变会导致蛋白翻译水平上升, 与神经退行性疾病、癌症、糖尿病等相关联的突变会影响蛋白质折叠, 而分泌细胞如胰岛 β 细胞、浆细胞等由于合成大量分泌蛋白, 都有可能增加ER内蛋白质折叠的负担, 导致ER应激. 外源性因素如肿瘤组织缺氧、细菌和病毒感染等条件下, 也会引起ER应激^[9,10]. 此外, 破坏ER氧化还原稳态的药物如还原剂二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)、破坏ER钙稳态的药物如SERCA抑制剂毒胡萝卜素(thapsigargin, Tg)、干扰蛋白质糖基化的药物如潮霉素(tunicamycin, Tm)等, 也能造成ER应激, 它们常被用于相关的科学研究.

mycin, Tm)等, 也能造成ER应激, 它们常被用于相关的科学研究.

1.2 未折叠蛋白响应

当ER应激发生时, 细胞会启动被称为“未折叠蛋白响应”(unfolded protein response, UPR)的信号通路, 以恢复和维持ER稳态. 目前已知有三条UPR通路, 分别为肌醇需求酶1 α (inositol-requiring enzyme 1, IRE1 α)、蛋白激酶RNA样ER激酶(PKR-like ER kinase, PERK)和激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)^[1]. 以上三种蛋白均为ER膜蛋白. 当ER腔内未折叠蛋白和错误折叠蛋白累积时, 它们接收该信号并通过不同方式将信号传递到细胞质和细胞核, 通过转录水平和翻译水平的调控来帮助蛋白质折叠, 恢复ER稳态. 其中, IRE1 α 具有蛋白激酶和RNA内切酶活性, 能特异性切割XBP1的mRNA, 启动XBP1 mRNA剪接, 导致具有转录因子活性的XBP1蛋白产生^[11-13]. PERK具有激酶活性, 通过磷酸化真核翻译起始因子2的 α 亚基(eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 alpha, eIF2 α), 抑制蛋白翻译水平, 减轻ER蛋白质折叠的负担; 与此同时, 一些特定蛋白如转录因子ATF4(activating transcription factor 4)的翻译水平上升^[14,15]. ATF6本身是转录因子, ER应激下转移到高尔基体上, 在这里被蛋白酶S1P和S2P水解, 产生的N端片段从高尔基体上脱落, 入核发挥转录因子功能^[16,17]. 可见, PERK通过磷酸化eIF2 α 从蛋白翻译水平应对ER应激, 而XBP1, ATF4和ATF6在转录水平调控蛋白质折叠、转运和降解, 也能调控脂质合成, 通过增大ER体积等方式恢复ER稳态^[1]. 其中, ER内错误折叠蛋白的降解是通过一种称为“ER相关的蛋白质降解”(ER-associated protein degradation, ERAD)途径实现的. ERAD相关蛋白将ER腔内错误折叠蛋白转运到胞浆, 再经由泛素-蛋白酶体系统降解^[18]. 在持续且不可逆的ER应激下, UPR还会诱发细胞凋亡^[19]. 此外, UPR也发挥一些与ER稳态调节没有直接关系的功能, 如炎症反应、细胞分化和去分化、糖脂代谢等功能^[1]. 本文中, “UPR”单独出现则表示IRE1 α /PERK/ATF6通路, 与下面出现的“线粒体UPR”相区别.

本综述将着重介绍ER应激和UPR对ER-线粒体互作的调控, 这种调控深刻影响了线粒体功能和稳态, 也会反过来影响ER功能和稳态. 在细胞器互作日益受到

研究者重视的今天, 探讨应激条件下ER-线粒体以及其他细胞器间互作关系, 显得尤为重要.

2 线粒体应激与线粒体稳态

线粒体是细胞的“能量工厂”, 是细胞通过三羧酸循环、氧化磷酸化合成ATP的场所. 线粒体有自己的基因组和核糖体, 能合成包括电子传递复合物在内的少量线粒体蛋白, 但这些蛋白对于线粒体功能的正常发挥至关重要. 其他线粒体蛋白在胞质合成后, 需要经定位在线粒体外膜和内膜上的转位酶(translocase of the outer membrane, TOM, 以及translocase of the inner membrane, TIM), 进入线粒体膜间隙和线粒体基质, 或定位到外膜和内膜上^[20]. 与ER类似, 线粒体蛋白质翻译和折叠异常, 或是蛋白转运受阻, 可能引起未折叠蛋白和错误折叠蛋白的累积. 此外, 引起线粒体功能和状态异常的因素还包括线粒体DNA突变和损伤, 这会导致错误折叠蛋白的产生; 呼吸链产生的ROS, 线粒体ROS的过度累积会损伤线粒体DNA, 影响蛋白合成和折叠; 氨基酸缺乏下蛋白质翻译受阻; 呼吸链受抑制造成线粒体膜电位异常等^[21]. 与ER稳态和ER应激对应, 本综述将把线粒体正常状态称为线粒体稳态, 而把包括线粒体蛋白折叠异常在内的上述各种线粒体状态和功能异常的情况统称为线粒体应激.

当线粒体应激发生时, 与ER应激下类似的, 细胞会通过一系列措施恢复和维持线粒体稳态. 其中一类应答被称为“线粒体UPR”. 在线虫(*Caenorhabditis elegans*)中, 这主要指转录因子ATFS-1(activating transcription factor associated with stress)对下游基因表达的调控, 这些基因表达包括线粒体分子伴侣和蛋白酶、ROS清除酶(ROS detoxification enzymes)、参与线粒体蛋白转运的蛋白质机器等在内的蛋白. ATFS-1具有线粒体定位序列, 进入线粒体的ATFS-1会被蛋白酶降解; 但在线粒体应激下, 当蛋白进入线粒体受阻时, ATFS-1会入核发挥转录因子功能. 在哺乳动物中, ATF4, ATF5(activating transcription factor 5)和CHOP(C/EBP-homologous protein)被认为参与了线粒体UPR的启动. 最近的研究发现, 线粒体应激会激活线粒体内的蛋白酶OMA1, 通过水解DELE1产生的片段转移至胞浆后, 结合并激活HRI蛋白, 后者导致eIF2 α 磷酸化, 上调ATF4的翻译^[22]. 有研究指出, 不同的线粒体应激

条件下, 线粒体应激的应答机制存在不同^[23]. 线粒体应激还会诱发线粒体自噬, 清除受损线粒体. 最后, 与ER应激类似的, 严重的线粒体应激可诱导细胞凋亡. 关于线粒体应激和线粒体UPR的更多介绍可参考近期其他综述^[21].

3 ER-线粒体互作: ER-线粒体接触位点

3.1 MAM简介

ER和线粒体间存在紧密的互作, MAM(mito associated membrane)是这一互作的直接体现. ER和线粒体间有着动态变化的膜接触, 即所谓ER-线粒体接触位点(ER-mitochondria contact sites), 此处的膜组分被称为MAM. MAM上存在多种蛋白, 在维持和调控ER-线粒体互作、脂质合成和转运、Ca²⁺流动、ER和线粒体稳态维持等方面发挥着重要作用. ER是脂质合成的重要场所, 包括磷脂和胆固醇在内的几乎全部膜脂都在ER上合成, 磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺在合成过程中需要在ER和线粒体膜间多次转运, 胆固醇在ER膜上合成并被运输到线粒体中进一步生成胆汁酸等固醇衍生物^[24]. 催化和介导上述反应的蛋白很多都在MAM上有分布, 因此MAM为脂质的合成及转运提供了必要条件^[25]. MAM上还存在着Ca²⁺通道, 如ER膜和线粒体外膜上各自的Ca²⁺通道蛋白IP₃R和VDAC在分子伴侣GRP75的帮助下在MAM上相互接近, 实现Ca²⁺从ER向线粒体的流动^[26]. 在维持和调控ER及线粒体稳态方面, 研究发现与线粒体自噬密切相关的PINK1(PTEN induced kinase 1)/PRKN(Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase)通路中的PINK1蛋白在线粒体自噬发生时定位到MAM, 并发挥维持ER-线粒体膜接触的作用^[27]. 也有研究表明MAM定位的蛋白能调节UPR(见第6部分). 很多MAM定位的蛋白被报道参与了ER-线粒体膜接触的维持, 如MFN1-MFN2(mitofusin 1-mitofusin 2)复合物、VAPB-PTPIP51复合物等, 这些蛋白与ER和线粒体功能及稳态维持也有很大关系^[28].

3.2 ER应激和UPR对ER-线粒体接触位点的调控

ER应激是否影响ER-线粒体膜接触水平? 有研究表明DTT处理下ER-线粒体接触位点减少, 在将DTT去掉后又逐渐恢复, 暗示ER应激对ER-线粒体膜接触有抑制效果^[29]. 但是, 也有工作发现, 在Tm诱导ER应

激的早期(几小时), ER-线粒体接触位点有所增加^[30], 我们未发表的工作也证实了这一点. 有可能不同的ER应激条件对ER-线粒体接触位点有着不同的调节形式, 或是这种调控随着时间会发生改变. 这个问题有待更加深入的研究.

UPR基因能调控ER-线粒体接触位点的形成. Sigma 1受体(Sigma 1 receptor, Sig-1R)是MAM定位的蛋白, 其缺失可造成ER-线粒体接触位点的破坏, 影响 Ca^{2+} 流和线粒体形态^[31,32]. 在ER应激下, Sig-1R表达水平上升, 且PERK-eIF2 α 磷酸化-ATF4通路在Sig-1R上调中发挥重要作用. ATF4能结合到Sig-1R基因的启动子区, 调控其转录^[33]. PERK还能与另一个MAM定位的蛋白LRRK2(leucine rich repeat kinase 2)共同调节E3泛素连接酶MITOL(又名MARCF5, membrane associated ring-CH-type finger 5), MULAN和PRKN的活性. 当LRRK2从这些蛋白上解离后, PERK能与后者结合, 磷酸化和激活这些蛋白, 导致ER-线粒体联结蛋白如MFN2的泛素化降解^[34]. 在以上两个例子中, PERK通过发挥其激酶活性, 在mRNA和蛋白水平分别促进和破坏ER-线粒体接触位点的形成.

有意思的是, UPR蛋白IRE1 α 和PERK也在MAM上有分布, 在这里它们甚至以不依赖于其经典UPR活性的方式调节ER-线粒体膜接触或是ER-线粒体物质交流. Verfaillie等人^[35]报道PERK定位于MAM, PERK敲除的细胞会造成ER-线粒体膜接触减少, 而这会影响线粒体形态和 Ca^{2+} 信号. 回补丧失激酶活性的PERK突变体能部分恢复ER-线粒体膜接触, 说明PERK以一种独立于其激酶活性的方式维持和稳定ER-线粒体接触位点. 无独有偶, IRE1 α 也被发现定位于MAM. 虽然IRE1 α 以二聚体和寡聚体形式发挥UPR功能, 但MAM上的IRE1 α 却以单体形式存在, 以一种不依赖于其激酶和RNA酶的方式促进IP₃R的 Ca^{2+} 通道活性^[36,37].

4 ER-线粒体互作: UPR调控线粒体稳态

4.1 UPR与线粒体UPR

ER-UPR三条通路中, PERK对线粒体蛋白质稳态调控起着极为关键的作用. 事实上, PERK-eIF2 α -ATF4通路属于整合应激响应(integrated stress response, ISR)的一支, 而线粒体应激可通过ISR引起eIF2 α 磷酸化, 抑

制蛋白翻译, 同时以一种依赖于上游可读框(upstream open reading frame, uORF)的方式上调ATF4, ATF5等蛋白翻译, 启动线粒体UPR, 恢复和维持线粒体蛋白质稳态^[21]. 可以说, ER应激下PERK-eIF2 α 磷酸化的激活, 理论上都可能参与线粒体UPR的调控.

与ER应激类似, 错误折叠和未折叠蛋白在线粒体腔中累积也会导致线粒体应激, 因此PERK-eIF2 α 磷酸化通过下调蛋白的整体翻译水平可减少进入线粒体的新生肽链数量, 缓解线粒体应激. 不仅如此, 线粒体内膜上负责蛋白转运进入线粒体的转位酶TIM23(translocase of the inner membrane 23), 其亚基TIM17A在PERK-eIF2 α 磷酸化激活时会被特异性降解, 进一步阻止肽链向线粒体腔的转运^[38]. 在线虫中, 蛋白进入线粒体通道受阻会导致原本可转移到线粒体的转录因子ATFS-1入核, 启动线粒体UPR, 因此TIM17A的降解也可能通过相似的机制启动线粒体UPR.

线粒体定位的分子伴侣和蛋白酶能帮助线粒体内蛋白质折叠和错误折叠蛋白的降解, 在缓解ER应激、维持蛋白质内稳态中发挥重要功能. PERK依赖的ATF4表达可诱导HSPA9(一种线粒体热激蛋白)高表达^[39]. LONP1(lon peptidase 1, mitochondrial)是线粒体定位的蛋白酶, 参与错误折叠蛋白降解、电子传递复合物组装、线粒体DNA转录和复制. 有报道称ER应激下LONP1的表达上调依赖于PERK通路, 而过表达LONP1可部分缓解ER应激下线粒体功能损伤^[40].

需要指出, PERK通路和线粒体UPR激活通路同属ISR, 它们下游都可引起ATF4, ATF5, CHOP等转录因子激活, 因此在考虑ER应激下线粒体蛋白质稳态维持机制时, 需要明确区分究竟是PERK还是线粒体UPR通路使然. 甚至在不同的线粒体损伤条件下ISR的激活机制也有所不同^[23]. 线粒体UPR的激活很可能是包括PERK在内的多条信号通路综合作用的结果.

4.2 UPR与线粒体能量代谢

葡萄糖缺乏会影响蛋白质折叠和糖基化, 是ER应激的诱因之一, 也会促使细胞能量代谢从糖酵解向线粒体氧化磷酸化转变. Balsa等人^[41]发现, 葡萄糖缺乏条件下细胞发生ER应激, 并启动PERK-eIF2 α -ATF4通路, 通过转录上调超复合物装配因子1(supercomplex assembly factor 1, SCAF1)的表达, 增强线粒体呼吸链超级复合物活性. 此外, PERK的激活还能部分缓解复

合物 I 突变(与人类线粒体疾病相关)造成的能量代谢缺陷, 暗示PERK可能是治疗线粒体疾病的潜在靶点. 在另一项工作中, PERK对棕色脂肪组织的线粒体能量代谢有促进作用. 在棕色脂肪细胞分化过程中, PERK以一种不依赖于ER应激的方式发生磷酸化, 并诱导GABP α (GA binding protein transcription factor subunit α)的转录, 而后者在线粒体内膜蛋白的生物合成中起到重要作用, 因而PERK-GABP α 通路对于棕色脂肪组织的线粒体产热不可或缺^[42].

ER应激也可能通过促进Ca²⁺从ER向线粒体的流动而提高线粒体能量合成. 如前所述, MAM为Ca²⁺从ER向线粒体流动提供了通道, 而Ca²⁺能增强三羧酸循环中丙酮酸脱氢酶、酮戊二酸脱氢酶和异柠檬酸脱氢酶活性, 也能促进电子传递, 上调ATP合酶活性, 增加线粒体ATP生成^[43]. 可见, ER应激可以通过Ca²⁺信号激活线粒体能量合成, 调控线粒体功能, 具有重要的生理意义.

4.3 UPR与线粒体动力学

线粒体具有高度动态的形态特征, 其融合和分裂(fusion and fission)是线粒体稳态维持的途径之一. 受损线粒体可以通过与正常线粒体融合, 通过共享功能蛋白如电子传递复合物、减轻氧化损伤等方式部分恢复功能. 另一方面, 线粒体也可通过分裂摒弃功能受损部分, 如线粒体膜发生去极化的部分, 后者可通过线粒体自噬被清除^[44]. 有研究表明UPR能调控线粒体融合和分裂. 当将酿酒酵母从无氧发酵转换到有氧代谢时, IRE1被激活, 同时观察到线粒体呼吸作用和长度的增加, 且这种形态改变是依赖于IRE1的. 但是IRE1的激活似乎不是因为未折叠蛋白在ER腔的累积, 而是因为ROS的产生^[45]. PERK也能调控线粒体动力学(mitochondrial dynamics). Lebeau等人^[46]发现, 在急性ER应激下, PERK-eIF2 α 磷酸化通路通过抑制蛋白质翻译, 启动应激诱导的线粒体过度融合(stress-induced mitochondrial hyperfusion, SIMH), 从而促进线粒体的电子传递链活性和ATP合成. 这一途径依赖于线粒体内膜上的一种蛋白酶YME1L(YME1 like 1 ATPase), 暗示YME1L可能通过降解某些线粒体蛋白造成SIMH. 作为ER稳态维持的一种方式, ERAD也能影响线粒体动力学. 在棕色脂肪细胞中, ERAD通路的关键蛋白SEL1-HRD1复合物对于MAM形成和SIMH都至关重要.

棕色脂肪细胞ERAD缺陷的小鼠发生线粒体功能损伤, 对冷刺激更加敏感^[47].

4.4 UPR与线粒体自噬

当线粒体受到不可逆的损伤时, 线粒体自噬可将其清除, 以维持细胞内线粒体的正常状态. 研究发现, ER应激可导致线粒体自噬的关键蛋白PRKN表达上升, ATF4作为转录因子可结合到 $prkn$ 基因的启动子区^[48,49]. 但是ATF4的上调是否依赖于PERK还不清楚.

4.5 UPR与内源性细胞凋亡

持久且不可逆的ER应激会造成细胞凋亡, 其中线粒体在内源性细胞凋亡中起到非常重要的作用. 在这一过程中, BCL-2家族的促凋亡蛋白BAX(BCL2 associated X, apoptosis regulator)和BAK(BCL2 antagonist/killer 1)在线粒体外膜聚合, 改变膜的通透性, 造成线粒体内促凋亡因子的释放, 启动凋亡^[50]. 研究发现, 同时敲除BAX和BAK的细胞和小鼠对ER应激下的凋亡表现出很强的抵抗性^[51]. 此外, BH3-only蛋白BID(BH3 interacting domain death agonist), BIM(Bcl-2 interacting mediator of cell death), PUMA和NOXA也被报道与ER应激下的线粒体凋亡途径激活有关, 这些BH3-only促凋亡蛋白能结合抗凋亡蛋白并解除后者对BAX/BAK的抑制^[52]. 以上研究均说明线粒体在ER应激导致的细胞凋亡中起着关键作用.

ER应激下, PERK和IRE1 α 通路激活均能导致线粒体膜通透性改变, 启动凋亡. PERK下游的ATF4能上调转录因子CHOP的表达. 一方面, CHOP的过表达会造成抗凋亡蛋白BCL2表达水平下降^[53]; 另一方面, CHOP能激活促凋亡因子BIM的转录^[54]. CHOP也能上调死亡受体5(death receptor 5, DR5)基因转录^[55]. 最近的研究发现ER应激下DR5并非在细胞膜上, 而是定位在ER-高尔基中间体(ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC), 且能与错误折叠蛋白结合并被激活, 导致Caspase 8激活和BID的活化^[53].

IRE1 α 除了能启动对XBP1 mRNA的剪接启动适应性UPR外, 在过度活化状态下也能降解一些微小RNA(microRNA, miRNA), 研究发现miR17的降解与细胞凋亡相关^[56]. miR17能抑制Caspase 2的表达. 过度激活的IRE1 α 降解miR17, 从而导致Caspase 2翻译水

平上升, 而Caspase 2能切割并活化BID, 激活BAX/BAK依赖的凋亡信号^[56,57]。IRE1 α 导致的mRNA降解(regulates IRE1 α -dependent decay, RIDD)也可能调控细胞凋亡, 但这方面研究目前还很不清楚。有报道称DR5 mRNA是RIDD底物, 在持续的ER应激下RIDD减弱, 导致DR5表达量上升, 促进凋亡^[55]; 但也有研究认为RIDD的发生与ER应激的强度和持续时间呈正相关。RIDD能导致一系列ER定位蛋白和分泌蛋白mRNA降解(因为这些mRNA在翻译过程中靠近ER膜, 容易被IRE1 α 捕获并降解), 减少ER腔中蛋白量以缓解ER应激, 或是造成分子伴侣如BiP含量下降以加剧ER应激, 从而促使细胞凋亡^[58,59]。RIDD如何影响细胞凋亡还需要进一步研究。此外, 在ER应激下, IRE1 α 能和TRAF2结合并激活凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)及其下游c-Jun NH2-terminal kinase (JNK), 从而导致细胞凋亡^[60,61]。

需要指出, 上述ER应激造成线粒体参与的细胞凋亡的各通路并非相互独立, 它们可能相互影响, 如IRE1 α 和PERK通路就存在相互拮抗的现象, 究竟两者谁在细胞凋亡的发生中起着关键作用可能与细胞类型、不同的应激条件和应激水平有关^[62,63]。

最后, IRE1 α 和PERK也能促进MAM的形成, 而这导致的ER-线粒体间信号传递也可能成为细胞凋亡的诱因。MAM上存在许多Ca²⁺通道以实现Ca²⁺从ER向线粒体的流动。虽然Ca²⁺能促进三羧酸循环和ATP合成, 但持续的高浓度Ca²⁺会改变膜通透性并引发凋亡^[28]。抗凋亡蛋白TMBIM-6和TMBIM3BAX均能缓解ER应激造成的细胞凋亡, 研究发现两者皆能减少ER腔内Ca²⁺释放^[64,65]。但是, 目前并没有明确的证据说明ER应激下Ca²⁺对线粒体的影响是导致凋亡的直接原因, 因为ER腔内Ca²⁺的减少也可能通过加剧ER应激、上调UPR来促进凋亡。ER应激下, 线粒体内Ca²⁺增加何时上调ATP生成、何时激活细胞凋亡是一个有趣的问题。

5 ER-线粒体互作: MAM调控ER稳态

UPR信号强度与细胞命运决定密切相关。一般认为, IRE1 α 的过度激活会造成细胞凋亡, 这与RIDD的发生相关^[56,59,66]。MAM定位的E3泛素连接酶MITOL能通过泛素化IRE1 α 来抑制其过度激活。MITOL缺失

造成ER应激下RIDD水平上升, 细胞凋亡程度增高, 而通过敲低维持MAM结构的蛋白PACS2可减少MITOL-IRE1 α 互作, 降低IRE1 α 泛素化水平^[67]。MAM在ER应激解除后的IRE1 α 信号衰减中似乎也发挥了作用。DTT处理导致ER-线粒体接触位点减少, 伴随着IRE1 α 激活; 当去掉DTT后, AKT-mTOR通路参与帮助ER-线粒体接触位点重新形成, 同时伴随着IRE1 α 信号衰减。在抑制AKT-mTOR活性的细胞中, IRE1 α 信号的衰减速率降低; 但人为增强ER-线粒体膜接触后, IRE1 α 的衰减速率恢复正常水平^[29]。此外, 一项研究鉴定到MAM定位的微蛋白(microprotein)PIGBOS能防止UPR过度激活。敲低PIGBOS造成ER应激下UPR通路激活水平普遍上升, 细胞凋亡水平加剧^[68]。

ER应激下UPR的时间动态性也是一个有趣的问题, 这似乎与细胞最终是否凋亡相关^[69-71]。在Tg诱导ER应激发生的早期, 分子伴侣Sig-1R在MAM上与单体形式的IRE1 α 结合, 提高IRE1 α 稳定性, 但是抑制了IRE1 α 的激活; 随着时间推移, Sig-1R的存在反而有利于IRE1 α -XBP1发挥活性。因此, Sig-1R可能通过提高IRE1 α 稳定性, 令后者行使对抗ER应激的功能^[37]。该工作提示我们, MAM可以调控UPR的时间动态性, 这与最近报道的ER腔内分子伴侣PDI调控IRE1 α 激活的时间动态性有异曲同工之妙^[72]。

PERK也可能受MAM调控。MAM定位蛋白MFN2缺失会增强ER应激诱导剂处理下UPR的激活水平, 但同时会缓解细胞凋亡的发生。抑制PERK表达可部分消除MFN2缺失导致的线粒体形态变化和ROS的产生等表型。此外, MFN2与PERK存在直接相互作用, 暗示MFN2可能是PERK的负调控因子^[73]。但是, MFN2也是ER膜定位蛋白, 敲除MFN2本身就会造成ER应激^[74], 所以究竟是MFN2直接抑制PERK活性还是MFN2缺失通过ER应激间接激活PERK还不清楚。

最后, 线粒体功能和线粒体UPR也能调控ER稳态及UPR。ATP合成受阻可能影响UPR活性^[75,76]。线粒体应激也能下调蛋白翻译水平, 这与PERK-eIF2 α 通路功能相似, 因此可以通过减少ER腔蛋白量来缓解ER应激^[21]。

6 总结与展望

随着对单个细胞器研究的不断深入, 得益于新技

术、新方法的应用, 细胞器互作研究日益受到研究者的重视. 细胞应激条件下, 细胞器的形态和功能都会发生变化, 自然也会影响细胞器互作. 从另一个角度看, 天然存在的细胞器互作使得各细胞器间发生着物质、能量和信号传递, 也必然使得应激条件下细胞器的稳态维持不会仅限于单个细胞器, 而会受到细胞器互作的调控. 本文对ER和线粒体的稳态维持与ER-线粒体互作的关系做了介绍, 从中可以窥见细胞应激状态下细胞器互作与细胞器稳态维持如何相互影响. ER应激和线粒体应激是目前研究相对较多的细胞器应激. 事实上所有细胞器都可能发生应激, 因为错误折叠蛋白聚集、膜损伤、离子强度改变和氧化损伤在各细胞器上都可能出现, 如高尔基体的蛋白质累积、溶酶体膜损伤等. 相信在今后的研究中, 细胞生物学家们会越来越关注应激条件下的细胞器互作.

ER与细胞的膜组有着紧密联系, 因此, ER应激和UPR也可能影响并受到包括细胞质膜、核膜等膜组分调控. ER-质膜互作与PERK的相互调控已有报道^[77]. UPR是否影响核膜、核孔复合物和核纤层? 是否影响细胞连接、细胞黏着和细胞外基质? 这些问题值得

探讨.

不仅如此, 无膜细胞器如应激颗粒(stress granule)和P-小体(P body)最近也被报道和ER存在动态接触^[78]. 这两类颗粒的产生本身就与ISR有关, 它们与ER的互作在ER稳态调控中也许发挥了某种作用.

更进一步, ER和线粒体稳态调控还可以跨细胞. 有关UPR和线粒体UPR信号的跨细胞传递、没有发生应激的细胞接收到胞外信号发生所谓“细胞非自主UPR(cell non-autonomous UPR)”的研究目前方兴未艾^[79,80]. 细胞器互作是否可以跨细胞发生? 这可以通过信号的传递实现, 如UPR下游信号传递到其他细胞调节线粒体稳态, 甚至也可通过细胞器在细胞间的转移而发生^[81]. 这些事情的发生并不违背目前已知的自然规律, 存在可能性.

最后, ER应激下的细胞器互作具有十分重要的生理意义. ER应激与很多正常生理活动和病理变化相关, 很多UPR相关蛋白和MAM定位蛋白的突变也与人类疾病关联. 研究ER应激和细胞器互作的关系, 对于理解相关疾病的发病机制、提出有效的防治策略也有积极意义.

参考文献

- 1 Hetz C, Zhang K, Kaufman R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 421–438
- 2 Fagone P, Jackowski S. Membrane phospholipid synthesis and endoplasmic reticulum function. *J Lipid Res*, 2009, 50: S311–S316
- 3 Hudson D A, Gannon S A, Thorpe C. Oxidative protein folding: from thiol-disulfide exchange reactions to the redox poise of the endoplasmic reticulum. *Free Radical Biol Med*, 2015, 80: 171–182
- 4 Zito E. PRDX4, an endoplasmic reticulum-localized peroxiredoxin at the crossroads between enzymatic oxidative protein folding and nonenzymatic protein oxidation. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 1666–1674
- 5 Nguyen V D, Saaranen M J, Karala A R, et al. Two endoplasmic reticulum PDI peroxidases increase the efficiency of the use of peroxide during disulfide bond formation. *J Mol Biol*, 2011, 406: 503–515
- 6 Bygrave F L, Benedetti A. What is the concentration of calcium ions in the endoplasmic reticulum? *Cell Calcium*, 1996, 19: 547–551
- 7 Coe H, Michalak M. Calcium binding chaperones of the endoplasmic reticulum. *Gen Physiol Biophys*, 2009, 28: F96–F103
- 8 Raffaello A, Mammucari C, Gherardi G, et al. Calcium at the center of cell signaling: interplay between endoplasmic reticulum, mitochondria, and lysosomes. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 1035–1049
- 9 Almanza A, Carlesso A, Chintha C, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling-from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J*, 2019, 286: 241–278
- 10 Oakes S A, Papa F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2015, 10: 173–194
- 11 Cox J S, Shamu C E, Walter P. Transcriptional induction of genes encoding endoplasmic reticulum resident proteins requires a transmembrane protein kinase. *Cell*, 1993, 73: 1197–1206
- 12 Morl K, Ma W, Gething M J, et al. A transmembrane protein with a cdc2+CDC28-related kinase activity is required for signaling from the ER to the nucleus. *Cell*, 1993, 74: 743–756

- 13 Tirasophon W, Welihinda A A, Kaufman R J. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. *Genes Dev*, 1998, 12: 1812–1824
- 14 Shi Y, Vattam K M, Sood R, et al. Identification and characterization of pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α -subunit kinase, PEK, involved in translational control. *Mol Cell Biol*, 1998, 18: 7499–7509
- 15 Harding H P, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature*, 1999, 397: 271–274
- 16 Tam A B, Roberts L S, Chandra V, et al. The UPR activator ATF6 responds to proteotoxic and lipotoxic stress by distinct mechanisms. *Dev Cell*, 2018, 46: 327–343.e7
- 17 Vattam K M, Wek R C. Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 11269–11274
- 18 Qi L, Tsai B, Arvan P. New insights into the physiological role of endoplasmic reticulum-associated degradation. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 430–440
- 19 Hetz C, Papa F R. The unfolded protein response and cell fate control. *Mol Cell*, 2018, 69: 169–181
- 20 Chacinska A, Koehler C M, Milenkovic D, et al. Importing mitochondrial proteins: machineries and mechanisms. *Cell*, 2009, 138: 628–644
- 21 Melber A, Haynes C M. UPRmt regulation and output: a stress response mediated by mitochondrial-nuclear communication. *Cell Res*, 2018, 28: 281–295
- 22 Guo X, Aviles G, Liu Y, et al. Mitochondrial stress is relayed to the cytosol by an OMA1-DELE1-HRI pathway. *Nature*, 2020, 579: 427–432
- 23 Mick E, Titov D V, Skinner O S, et al. Distinct mitochondrial defects trigger the integrated stress response depending on the metabolic state of the cell. *Elife*, 2020, 9
- 24 Szymański J, Janikiewicz J, Michalska B, et al. Interaction of mitochondria with the endoplasmic reticulum and plasma membrane in calcium homeostasis, lipid trafficking and mitochondrial structure. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1576
- 25 Vance J E. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Biol Lipids*, 2014, 1841: 595–609
- 26 Szabadkai G, Bianchi K, Varnai P, et al. Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca^{2+} channels. *J Cell Biol*, 2006, 175: 901–911
- 27 Gelmetti V, De Rosa P, Torosantucci L, et al. PINK1 and BECN1 relocate at mitochondria-associated membranes during mitophagy and promote ER-mitochondria tethering and autophagosome formation. *Autophagy*, 2017, 13: 654–669
- 28 Wang N, Wang C, Zhao H, et al. The MAMs structure and its role in cell death. *Cells*, 2021, 10: 657
- 29 Sanchez-Alvarez M, Del Pozo M A, Bakal C. AKT-mTOR signaling modulates the dynamics of IRE1 RNase activity by regulating ER-mitochondria contacts. *Sci Rep*, 2017, 7: 16497
- 30 Bravo R, Vicencio J M, Parra V, et al. Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress. *J Cell Sci*, 2011, 124: 2143–2152
- 31 Hayashi T, Su T P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival. *Cell*, 2007, 131: 596–610
- 32 Bernard-Marissal N, Médard J J, Azzedine H, et al. Dysfunction in endoplasmic reticulum-mitochondria crosstalk underlies SIGMAR1 loss of function mediated motor neuron degeneration. *Brain*, 2015, 138: 875–890
- 33 Mitsuda T, Omi T, Tanimukai H, et al. Sigma-1Rs are upregulated via PERK/eIF2 α /ATF4 pathway and execute protective function in ER stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415: 519–525
- 34 Toyofuku T, Okamoto Y, Ishikawa T, et al. LRRK2 regulates endoplasmic reticulum-mitochondrial tethering through the PERK-mediated ubiquitination pathway. *EMBO J*, 2020, 39: e100875
- 35 Verfaillie T, Rubio N, Garg A D, et al. PERK is required at the ER-mitochondrial contact sites to convey apoptosis after ROS-based ER stress. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 1880–1891
- 36 Carreras-Sureda A, Jana F, Urrea H, et al. Non-canonical function of IRE1 α determines mitochondria-associated endoplasmic reticulum composition to control calcium transfer and bioenergetics. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 755–767
- 37 Mori T, Hayashi T, Hayashi E, et al. Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PLoS ONE*, 2013, 8: e76941

- 38 Rainbolt T K, Atanassova N, Genereux J C, et al. Stress-regulated translational attenuation adapts mitochondrial protein import through Tim17A degradation. *Cell Metab*, 2013, 18: 908–919
- 39 Harding H P, Zhang Y, Zeng H, et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*, 2003, 11: 619–633
- 40 Hori O, Ichinoda F, Tamatani T, et al. Transmission of cell stress from endoplasmic reticulum to mitochondria. *J Cell Biol*, 2002, 157: 1151–1160
- 41 Balsa E, Soustek M S, Thomas A, et al. ER and nutrient stress promote assembly of respiratory chain supercomplexes through the PERK-eIF2 α axis. *Mol Cell*, 2019, 74: 877–890.e6
- 42 Kato H, Okabe K, Miyake M, et al. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. *Life Sci Alliance*, 2020, 3: e201900576
- 43 Rossi A, Pizzo P, Filadi R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: a functional triangle in bioenergetics. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Res*, 2019, 1866: 1068–1078
- 44 Youle R J, van der Bliek A M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*, 2012, 337: 1062–1065
- 45 Tran D M, Ishiwata-Kimata Y, Mai T C, et al. The unfolded protein response alongside the diauxic shift of yeast cells and its involvement in mitochondria enlargement. *Sci Rep*, 2019, 9: 12780
- 46 Lebeau J, Saunders J M, Moraes V W R, et al. The PERK arm of the unfolded protein response regulates mitochondrial morphology during acute endoplasmic reticulum stress. *Cell Rep*, 2018, 22: 2827–2836
- 47 Zhou Z, Torres M, Sha H, et al. Endoplasmic reticulum-associated degradation regulates mitochondrial dynamics in brown adipocytes. *Science*, 2020, 368: 54–60
- 48 Bouman L, Schlierf A, Lutz A K, et al. Parkin is transcriptionally regulated by ATF4: evidence for an interconnection between mitochondrial stress and ER stress. *Cell Death Differ*, 2011, 18: 769–782
- 49 Sun X, Liu J, Cray J F, et al. ATF4 protects against neuronal death in cellular Parkinson's disease models by maintaining levels of Parkin. *J Neurosci*, 2013, 33: 2398–2407
- 50 Wei M C, Zong W X, Cheng E H Y, et al. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science*, 2001, 292: 727–730
- 51 Hetz C, Bernasconi P, Fisher J, et al. Proapoptotic BAX and BAK modulate the unfolded protein response by a direct interaction with IRE1. *Science*, 2006, 312: 572–576
- 52 Pihán P, Carreras-Sureda A, Hetz C. BCL-2 family: integrating stress responses at the ER to control cell demise. *Cell Death Differ*, 2017, 24: 1478–1487
- 53 McCullough K D, Martindale J L, Klotz L O, et al. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 1249–1259
- 54 Reimertz C, Kogel D, Rami A, et al. Gene expression during ER stress-induced apoptosis in neurons. *J Cell Biol*, 2003, 162: 587–597
- 55 Lu M, Lawrence D A, Marsters S, et al. Opposing unfolded-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis. *Science*, 2014, 345: 98–101
- 56 Upton J P, Wang L, Han D, et al. IRE1 cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic caspase-2. *Science*, 2012, 338: 818–822
- 57 Puthalakath H, O'Reilly L A, Gunn P, et al. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell*, 2007, 129: 1337–1349
- 58 Hollien J, Weissman J S. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response. *Science*, 2006, 313: 104–107
- 59 Han D, Lerner A G, Vande Walle L, et al. IRE1 α kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates. *Cell*, 2009, 138: 562–575
- 60 Urano F, Wang X Z, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*, 2000, 287: 664–666
- 61 Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev*, 2002, 16: 1345–1355
- 62 Moore P C, Qi J Y, Thamsen M, et al. Parallel signaling through IRE1 α and PERK regulates pancreatic neuroendocrine tumor growth and survival. *Cancer Res*, 2019, 79: 6190–6203
- 63 Chang T K, Lawrence D A, Lu M, et al. Coordination between two branches of the unfolded protein response determines apoptotic cell fate. *Mol*

- [Cell](#), 2018, 71: 629–636.e5
- 64 Rojas-Rivera D, Armisen R, Colombo A, et al. TMBIM3/GRINA is a novel unfolded protein response (UPR) target gene that controls apoptosis through the modulation of ER calcium homeostasis. [Cell Death Differ](#), 2012, 19: 1013–1026
- 65 Chae H J, Kim H R, Xu C, et al. BI-1 regulates an apoptosis pathway linked to endoplasmic reticulum stress. [Mol Cell](#), 2004, 15: 355–366
- 66 Ghosh R, Wang L, Wang E S, et al. Allosteric inhibition of the IRE1 α RNase preserves cell viability and function during endoplasmic reticulum stress. [Cell](#), 2014, 158: 534–548
- 67 Takeda K, Nagashima S, Shiiba I, et al. MITOL prevents ER stress-induced apoptosis by IRE 1 α ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites. [EMBO J](#), 2019, 38: e100999
- 68 Chu Q, Martinez T F, Novak S W, et al. Regulation of the ER stress response by a mitochondrial microprotein. [Nat Commun](#), 2019, 10: 4883
- 69 Lin J H, Li H, Yasumura D, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. [Science](#), 2007, 318: 944–949
- 70 Walter F, Schmid J, Düssmann H, et al. Imaging of single cell responses to ER stress indicates that the relative dynamics of IRE1/XBP1 and PERK/ATF4 signalling rather than a switch between signalling branches determine cell survival. [Cell Death Differ](#), 2015, 22: 1502–1516
- 71 Preissler S, Ron D. Early events in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. [Cold Spring Harb Perspect Biol](#), 2019, 11: a033894
- 72 Yu J, Li T, Liu Y, et al. Phosphorylation switches protein disulfide isomerase activity to maintain proteostasis and attenuate ER stress. [EMBO J](#), 2020, 39: e103841
- 73 Muñoz J P, Ivanova S, Sánchez-Wandelmer J, et al. Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK. [EMBO J](#), 2013, 32: 2348–2361
- 74 Ngoh G A, Papanicolaou K N, Walsh K. Loss of mitofusin 2 promotes endoplasmic reticulum stress. [J Biol Chem](#), 2012, 287: 20321–20332
- 75 Burkart A, Shi X, Chouinard M, et al. Adenylate kinase 2 links mitochondrial energy metabolism to the induction of the unfolded protein response. [J Biol Chem](#), 2011, 286: 4081–4089
- 76 Tanimura A, Miyoshi K, Horiguchi T, et al. Mitochondrial activity and unfolded protein response are required for neutrophil differentiation. [Cell Physiol Biochem](#), 2018, 47: 1936–1950
- 77 van Vliet A R, Giordano F, Gerlo S, et al. The ER stress sensor PERK coordinates ER-plasma membrane contact site formation through interaction with filamin-A and F-actin remodeling. [Mol Cell](#), 2017, 65: 885–899.e6
- 78 Lee J E, Cathey P I, Wu H, et al. Endoplasmic reticulum contact sites regulate the dynamics of membraneless organelles. [Science](#), 2020, 367: eaay7108
- 79 O'Brien D, van Oosten-Hawle P. Regulation of cell-non-autonomous proteostasis in metazoans. [Essays Biochem](#), 2016, 60: 133–142
- 80 Zanetti M, Rodvold J J, Mahadevan N R. The evolving paradigm of cell-nonautonomous UPR-based regulation of immunity by cancer cells. [Oncogene](#), 2016, 35: 269–278
- 81 Torralba D, Baixauli F, Sánchez-Madrid F. Mitochondria know no boundaries: mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. [Front Cell Dev Biol](#), 2016, 4: 107

The endoplasmic reticulum-mitochondria interaction under endoplasmic reticulum stress

WANG LiKun

National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

The endoplasmic reticulum (ER) plays an important role in protein quality control. Unfolded and misfolded proteins accumulate in the ER to cause “ER stress”, which in turn triggers the unfolded protein response (UPR) to restore the protein homeostasis. Under irremediable ER stress, UPR may also lead to apoptosis to clean up cells filled with massive misfolded proteins. As discoveries are accumulating on the organelle interactions, it becomes apparent that the influence of ER stress goes beyond the ER, whereas the regulation of the UPR is not limited to ER, but largely related to other organelles, among which mitochondria have received much attention for its close interactions with ER. This review will introduce the regulation of ER-mitochondria interaction by ER stress and the UPR, as well as how such interaction modulates the UPR.

endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response, mitochondrial stress, endoplasmic reticulum-mitochondria interaction, MAM

doi: [10.1360/SSV-2021-0146](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0146)