

线粒体功能障碍引起的相关炎症性疾病及靶向治疗

马学虎 马莉花 苟妍 马燕芬

(宁夏大学农学院 宁夏回族自治区反刍动物分子细胞育种重点实验室, 银川 750021)

摘要: 作为真核细胞中必不可少的细胞器, 线粒体在能量代谢、维持氧化还原平衡和细胞凋亡调节中起着核心作用。线粒体功能障碍无论是由于线粒体自身受损、线粒体 DNA 基因突变或者是有缺陷的线粒体电子传递链、氧化应激, 还是异常基因和炎症信号传导引起, 都会对组织或器官造成一定的损伤或导致炎症的发生, 如肾脏、肝脏、乳腺等器官或组织。本文总结了线粒体中重要组分包括线粒体 DNA、细胞色素 c 和心磷脂的功能, 及线粒体功能障碍引起的炎症性疾病以及对线粒体功能障碍的治疗, 以期为主线粒体功能障碍与炎症性疾病及靶向治疗提供更多技术支持。

关键词: 线粒体功能障碍; 炎症性疾病; 靶向治疗

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022-1146

Related Inflammatory Diseases Caused by Mitochondrial Dysfunction and Targeted Therapy to Them

MA Xue-hu MA Li-hua GOU Yan MA Yan-fen

(School of Agriculture, Ningxia University, Key Laboratory of Ruminant Molecular Cell Breeding in Ningxia, Yinchuan 750021)

Abstract: As an essential organelle in eukaryotic cells, mitochondria play a central role in energy metabolism, maintenance of redox balance and regulation of apoptosis. Mitochondrial dysfunction, whether caused by mitochondrial damage, mitochondrial DNA gene mutation or defective mitochondrial electron transport chain, oxidative stress, or abnormal genes and inflammatory signal transduction, will cause certain damages to tissues or organs or lead to inflammation, such as kidney, liver, breast and other organs or tissues. This paper summarized the functions of important components in mitochondria, including mitochondrial DNA, cytochrome c and cardiolipin, and the inflammatory diseases caused by mitochondrial dysfunction, as well as the treatment of mitochondrial dysfunction, aiming to provide more technical support for mitochondrial dysfunction, inflammatory diseases and targeted therapy.

Key words: mitochondrial dysfunction; inflammatory diseases; targeted therapy

线粒体是多重任务细胞器, 参与能量供应、细胞死亡、存活信号传导、铁和钙缓冲、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 信号传导以及类固醇激素和血红素生物合成。在哺乳动物中, 除成熟红细胞外, 所有细胞都有线粒体, 线粒体缺陷可导致包括遗传和获得性疾病等各种类型的疾病。因此, 一套线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 体系可通过维持细胞器的动力学、生物发生、蛋白质

平衡和自噬等线粒体稳态而达到维护线粒体的完整性和功能。线粒体功能障碍通常表现为线粒体的损伤, 而线粒体损伤通常表现为钙和 ROS 增加、线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 降低以及线粒体形态学损伤^[1]。此外, MMP 降低、呼吸链活性降低以及 ROS 产生的同时发生可导致线粒体功能障碍^[2]。线粒体功能障碍最终会损害动物机体健康, 引起乳腺、肝脏、肾脏等部位产生炎症

收稿日期: 2022-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32060765), 宁夏自然科学基金 (2022AAC02006), 宁夏大学科研启动项目 (030900002154)

作者简介: 马学虎, 男, 硕士研究生, 研究方向: 动物分子营养调控与免疫; E-mail: mxh1814@163.com

通讯作者: 马燕芬, 女, 博士, 研究员, 研究方向: 动物分子营养调控与免疫; E-mail: mayf@nxu.edu.cn

反应,同时也对生产造成较大的经济损失。目前,线粒体功能障碍的治疗方法持续更新,旨在为缓解因线粒体功能障碍而导致的机体损伤和经济损失提供基础依据。

1 线粒体概述

线粒体是独特的双膜封闭细胞器,具有多种细胞功能。通过线粒体呼吸过程以三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的形式释放出细胞所需的大部分能量,其由电子传递链(electron transport chain, ETC)和氧化磷酸化系统组成。除了在ATP生产中的核心作用外,线粒体还参与各种稳态过程,包括钙处理、细胞周期和细胞生长的控制、细胞程序性死亡以及抗菌和免疫作用等。线粒体含有一个独立的基因组,2个核糖体RNA组分和22个tRNA,约有1 000种蛋白质位于线粒体中,除了由线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)编码的蛋白质外,所有这些蛋白质都被翻译成细胞质基质并导入线粒体^[3]。在沿呼吸链传输电子过程中,电子泄漏后经氧气还原而形成ROS,尽管生理水平的ROS可调节各种生物和生理过程,但过量的ROS会破坏多种细胞内大分子,如蛋白质、脂质和DNA,从而破坏细胞稳态并诱导线粒体功能障碍和线粒体活性的变化,如线粒体膜电位的变化^[4]。ROS清除系统的变化决定了线粒体ROS的产生。在应激反应下,线粒体中不断积累的ROS会导致氧化应激,核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)等促炎细胞因子被激活引起炎症的发生,ROS过度生成还可能引发线粒体通透性过渡孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的打开,影响线粒体动力学和线粒体自噬,并诱导程序性细胞死亡^[5]。炎症介质和ROS也可以反过来对线粒体结构和功能进行调节,从而产生功能失调的循环以促进疾病病理生理机制。因此,维持线粒体功能是至关重要的。

1.1 在炎症和先天免疫中的功能作用

线粒体在病原体引起的炎症和先天免疫反应中起到关键枢纽作用。事实上,机体损伤后,致病因子会被模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)检测到。PRRs主要识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),

如鞭毛蛋白、脂多糖、甘露糖、核酸、蛋白质以及来自受损细胞途径的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)触发机体先天免疫反应。PRRs家族由Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、核苷酸寡聚样受体(NOD-like receptors, NLR)、C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR)和视黄酸诱导基因I样受体(retinoic acid-inducible gene I like receptors, RLRs)共同组成。每种PRRs允许通过NF- κ B分泌I型干扰素和促炎细胞因子^[6]。PAMPs是保守的致病结构,如细菌DNA、细菌细胞壁成分和细菌N-甲酰胺。DAMPs是进化保守的内源性分子,通常不在循环中被发现,如线粒体DNA、线粒体N-甲酰胺、基底膜片段、组蛋白和热休克蛋白。PRRs通常会激活先天免疫系统如甲酰胺受体和TLRs,导致机体产生高水平的炎性因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素(interleukin, IL)等^[7],随着炎性细胞因子的增加,其他免疫细胞会被激活,进而调节整个生物体对特定攻击作出反应。

1.2 调节NLRP3炎症小体

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)由3部分组成:氨基末端吡喃结构域(pyrin domain, PYD)、中心核苷酸结合寡聚结构域(NOD)和C端富亮氨酸重复(leucine-rich repeats, LRR)结构域。在宿主免疫细菌、真菌和病毒防御感染中NLRP3炎症小体都发挥着关键作用。在正常情况下,炎症小体的激活有助于保持线粒体稳态。但在病理学情况下,各种慢性炎症性疾病如代谢紊乱、肿瘤发生和自身免疫性疾病都会随着炎症小体的持续激活表现出炎症症状^[8]。线粒体功能障碍或损伤时会导致如异常钙动员、细胞质水平降低、线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)增多、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)含量降低、钾外流以及细胞外ATP减少等,而这些线粒体相关变化已被证明与NLRP3炎症小体的激活有关^[9]。然而,线粒体功能障碍时NLRP3炎症小体的常见激活途径尚不清楚。此外,炎症小体激活的线粒体依赖性调节似

乎对 NLRP3 炎症小体具有特异性。其他类型的炎症小体如炎症小体 4 (nod like receptor C4, NLRC4)、炎症小体 1B (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat pyrin domain-containing 1B, NLRP1B) 等,并不依赖于线粒体。目前,尚不清楚线粒体是否只参与 NLRP3 炎症小体的调节,而不参与其他类型的炎症小体来调节,还需更深层次的研究^[9-10]。

2 线粒体调节炎症的重要物质

2.1 线粒体 DNA

线粒体 DNA (mitochondrial, mtDNA) 本身是双链 DNA 的环状分子,重链和轻链的转录产生转录本,这些转录本由脱氧核糖核酸酶处理以产生成熟的 mRNA、tRNA 和核糖体 RNA。在 DNA 合成中,新合成的单链 DNA 与线粒体单链 DNA 结合蛋白结合,以防止二级结构的形成和核酸酶的攻击。线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 作为 mtDNA 的主要包衣和包装蛋白在启动子区域特异性地与 mtDNA 结合以激活线粒体转录,并在整个线粒体基因组中非特异性地调节 DNA 相互作用。由于 TFAM 可直接调节 mtDNA 丰度,因此它在维持 mtDNA 稳定性、线粒体生物发生、细胞对能量需求的反应和信号通路对刺激的反应中起着至关重要的作用^[11-12]。TFAM 敲低会诱导 mtROS 的产生、mtDNA 类核样的异常包装以及电子传递链中的线粒体呼吸缺陷^[13]。ROS 过度产生可引发线粒体自噬,特别是可以触发脱氧核糖核酸酶 II 驱动的自溶酶体中氧化 mtDNA 的降解。此外,氧化损伤还可以使线粒体饱和,并导致氧化 mtDNA 的释放,其可能通过内溶酶体 TRL9 或核苷酸结合寡聚结构域样受体家族吡喃结构域 (含有 NLRP3) 炎症小体信号传导引起炎症。

2.2 细胞色素 c

细胞色素 c (cytochrome c, Cytc) 是线粒体代谢和控制氧化还原信号传导的关键蛋白质,是一种小的可溶性蛋白质 (约 12 kD, 104 个氨基酸),具有 4 个 α 螺旋和 1 个血红素基团,其由 2 个半胱氨酸残基 (Cys14 和 Cys17) 共价结合^[14]。在线粒体 ETC 中, Cytc 是复合物 III 到复合物 IV 的电子载体,复合物 IV 又被称为细胞色素 bc₁ 复合体和 Cytc 氧化酶 (Cytc

oxidase, COX), 故 ETC 的功能完全依赖于 Cytc 的存在。Cytc 在细胞凋亡中也起着关键作用,在细胞应激期间作为信号分子从线粒体释放到细胞质基质中。在细胞质基质中,它与凋亡激活因子 1 (apoptosis activating factor, Apaf-1) 相互作用,导致七聚体凋亡体的形成,从而激活下游半胱天冬酶并启动细胞死亡途径。此外,在细胞凋亡的早期, Cytc 作为心磷脂的过氧化物酶起作用,作用后 Cytc 结构发生转换,这种转换提高了 Cytc 在过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 存在下的心磷脂过氧化物酶活性,促进 Cytc 从线粒体内膜 (inner mitochondrial membrane, IMM) 的外叶片分离并释放到胞浆中,在胞浆中诱导细胞凋亡^[15]。除了细胞凋亡和呼吸外, Cytc 也是一种著名的活性氧清除剂,因为它具有快速吸收和送出电子的能力。Cytc 已被证明在大鼠心脏线粒体中充当 H₂O₂ 的清除剂,参与复合物 I 从琥珀酸到烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 的反向电子转移^[16]。

2.3 心磷脂

心磷脂 (cardiolipin, CL) 是一种独特的磷脂,首先在动物心脏组织中被发现,因此该家族被称为心磷脂。CL 是一种定位和合成于线粒体内膜的独特磷脂,有许多不同结构,其独特的圆锥形形状由双甘油磷酸主链和 4 个脂肪酰基侧链形成,而不是通常在磷脂结构中发现的规范的两个脂肪酰基侧链^[17]。线粒体的特征在于双膜系统,包括外线粒体膜 (outer mitochondrial membrane, OMM) 和 IMM。CL 占线粒体磷脂含量的 10%-15%,主要存在于 IMM,对维持膜完整和线粒体嵴形态性至关重要^[18]。在应激条件下,CL 外化于 OMM 上,作为信号分子促进线粒体自噬和凋亡信号通路^[19-20]。CL 在线粒体功能和脑稳态中发挥关键作用,当 CL 发生异常时会引发一系列的神经系统疾病^[21-22]。除了在膜结构中的作用外,CL 还参与许多的线粒体过程,包括蛋白质-蛋白质和蛋白质-膜相互作用地形成和维持。此外,CL 还是能量转导膜的标志性磷脂,越来越多的证据表明,CL 在线粒体呼吸和能量产生等几种线粒体代谢反应和过程中起核心作用^[23-24],最近在牛线粒体中进行的低温电子显微镜研究也表明,CL 与

复合物 V 的膜结构域紧密结合并稳定其与 IMM 的相互作用,从而控制质子泄漏并改善 ATP 的产生^[25]。

3 线粒体功能障碍与炎症疾病

3.1 肝脏疾病

肝脏是动物体最重要的器官,它是一种代谢极其活跃的器官,也是线粒体数量最丰富的器官之一。肝脏参与消化、能量代谢、解毒、内分泌功能、凝血和重要血浆蛋白的合成等过程,是整个机体稳态调节的中心。在肝细胞内,线粒体是最重要的细胞器,被认为是调节肝细胞稳态的代谢中枢。肝脏的线粒体是葡萄糖、脂质和蛋白质代谢和能量产生所必需的细胞器,其调节多种信号通路。此外,肝脏线粒体是营养传感器,其生物发生、动力学以及与其他细胞器的相互作用都是动态调节的,以适应肝脏的代谢,所有这些过程的改变都可能导致肝脏代谢疾病^[26-27]。研究发现,抗氧化剂米托蒽醌(mitoquinone, MitoQ)靶向线粒体治疗可抑制炎症因子 TNF- α 的产生,抑制凋亡级联反应的激活,减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/D-半乳糖(D-galactosamine, D-Gal)诱导的肝脏损伤^[28]。此外,线粒体及其成分的损伤或线粒体功能障碍可能会导致相关的肝脏毒性。禁食可导致功能性线粒体减少、最大呼吸能力和氧化磷酸化降低、膜电位和钙保留能力,说明禁食促进肝脏线粒体生物能量的生理转变,氧化磷酸化效率和能力整体下降,可能对肝脏能量代谢具有生理意义^[29]。线粒体功能下降可能导致线粒体胆固醇积累增加,这可能会导致脂肪变性进而发展成为脂肪性肝炎^[30]。此外,研究还发现肝纤维化期间肝星状细胞的活化与线粒体功能障碍有关^[31]。

3.2 肾脏疾病

肾脏疾病和并发症是当前全球关注的主要问题,因为肾脏在体内稳态中起着至关重要的作用。肾脏疾病可分为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)。AKI 的特征是肾功能快速下降,伴有电解质异常、液体超负荷、严重酸中毒、血液学异常(如贫血、尿毒症血小板功能障碍)以及可能的多器官衰竭。CKD 可能源于肾小球滤过装置的缺陷或慢性肾小管损伤,这可能导致心血管疾病、高血压、骨质流失和营养

不良等多种并发症。许多慢性和急性肾脏疾病主要由线粒体损伤和功能障碍引起^[32]。肾损伤会改变线粒体结构和功能,这种改变有许多方式,包括钙稳态、膜完整性、ROS 产生、线粒体转运、生物发生、线粒体动力学(融合/裂变)和自噬的改变^[33],肾损伤后,受损细胞释放的 ROS 和 mtDNA 片段等内源性 DAMPs 可以激活细胞受体,导致肾脏下游炎症^[34]。ROS 爆发已被证明会对线粒体蛋白和脂质造成直接氧化损伤,从而通过破坏 ETC 功能和增加线粒体膜通透性来损害线粒体生物能量^[35]。在 LPS 诱导的小鼠 AKI 中发现肾脏线粒体功能障碍、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) 及其线粒体靶基因表达减少均与 AKI 严重程度相关^[36]。此外,mtROS 还可以通过激活炎症信号如 TLR 和 NLRP3 炎症小体来诱导肾损伤^[37-38],综上所述,线粒体对肾脏功能至关重要,故防止线粒体损伤和功能障碍刻不容缓。

3.3 乳腺炎

乳腺炎是奶牛中最常见的疾病之一,乳腺炎也被认为是奶牛生产中最昂贵的炎症性疾病之一,乳腺炎的发生会直接损害奶牛的福利和食品安全。氧化应激可诱发奶牛乳腺炎,氧化应激产生的主因是 ROS 的过量产生,线粒体呼吸链是细胞内 ROS 形成的主要来源,氧化应激引起的牛乳腺炎通常表现为 ROS 水平升高、丙二醛(malondialdehyde, MDA)增加和总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)降低,导致线粒体介导的细胞凋亡和炎症^[39-40]。热应激引起的氧化应激抑制线粒体 ATP 合成并导致 ETC 功能障碍,同时控制线粒体动力学相关基因表达量改变,线粒体动力学稳态失衡,从而增加 ROS 的产生,引起氧化应激介导的乳腺细胞凋亡^[41]。此外,在许多细菌引起的乳腺炎中,线粒体依赖性凋亡途径已被公认为一种主要的致病过程,肺炎克雷伯菌感染在奶牛乳腺上皮细胞中引起严重的线粒体肿胀和损伤导致线粒体功能障碍,从而引起乳质改变和奶牛乳腺炎症的发生^[42];肠道致病性大肠杆菌毒力因子 Map 靶向线粒体并触发线粒体动力相关蛋白 1(dynamin-1, Drp-1)介导的牛乳腺线粒体分裂

和细胞凋亡后引起奶牛乳腺炎^[43]。目前线粒体功能障碍在乳腺炎症中的研究相对较少,许多机理问题需要不断地探究。

4 线粒体功能障碍靶向治疗

增强线粒体功能,作用于线粒体后促进线粒体脂肪酸氧化、改善线粒体生物发生,抑或是抑制发生线粒体功能障碍的细胞是线粒体靶向治疗的几种主要方式,包括 ROS 产生、炎症小体活化、细胞凋亡和线粒体自噬^[44-45]。目前,许多小分子物质、抗氧化剂及基因治疗技术等手段已被开发用于改善线粒体在各种疾病中的功能。

首先,对线粒体功能组分进行一定的干预会缓解线粒体功能障碍,如使用以线粒体为靶点的四肽可以达到稳定心磷脂的目的从而减少线粒体功能障碍的发生^[46]。白藜芦醇可靶向线粒体中的 Cyt c 并同时调节与线粒体功能障碍相关的因子如电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1)、沉默信息调节因子 2 同源蛋白 3 (silent mating type information regulation 2 homolog 3, SIRT3) 及沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 3, SIRT1)、PGC-1 α 等,从而改善了线粒体功能障碍,降低了炎症发生的概率^[47]。目前已经建立了一种具有高纯度和特异性基因组编辑策略,该技术可以潜在地纠正线粒体 DNA 上的致病突变,达到调节线粒体呼吸速率及氧化磷酸化变化的目的,从而对相关线粒体疾病进行治疗^[48]。

其次,线粒体抗氧化剂在线粒体疾病治疗中效果明显,二氢杨梅素通过抑制线粒体功能障碍减弱热应激诱导的奶牛乳腺上皮细胞凋亡^[41]。甘果酸通过抑制 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径中蛋白质的磷酸化来降低 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平,保持线粒体膜电位的稳定,并抑制 ROS 的过度产生,保护血乳屏障免受 LPS 诱导的损害,在乳腺炎治疗中发挥有益的作用^[49]。MitoQ 是一种强大的可成功靶向线粒体的抗氧化剂,MitoQ 在线粒体中过度积累将 H₂O₂ 转化为 H₂O 和 O₂,并减少自由基对线粒体的毒性攻击,从而保护神经元相关线粒体免受损伤^[50]。多酚类物

质如白藜芦醇、槲皮素、姜黄素等也具有改善线粒体功能、抗炎、抗氧化等特性,目前多酚类物质在线粒体功能障碍引起的疾病治疗方面有许多报道,如槲皮素通过激活与线粒体功能相关基因腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 来改善线粒体功能障碍,作用后从机体中分离的受损线粒体恢复率达到 50%-80%^[51]。姜黄素则通过上调大脑中 PGC-1 α 蛋白的表达,提升 MMP 和 ATP 水平,恢复线粒体融合,改善线粒体的相关损伤^[52]。目前,针对缓解或治疗线粒体功能障碍的技术和药物开发越来越多,期待更有效的技术及药物的问世。

5 总结

线粒体是细胞的“动力室”,线粒体网络通过影响与其他细胞器如内质网、细胞核、过氧化物酶体等进而影响许多细胞功能。线粒体功能障碍可能源于线粒体生物发生、生物能量学、动力学和基因突变的缺陷,可能导致呼吸链衍生的氧化应激、异常的超结构、对细胞凋亡的敏感性增加以及受损线粒体与不稳定线粒体 DNA 的积累。线粒体功能障碍可导致各个组织结构或器官受损(肾脏、肝脏和乳腺组织)并最终引起炎症的发生。目前与线粒体相关疾病的临床动物研究中不断有新的发现,但许多直接的因果机制仍然难以捉摸,未来还需不断探索。

参考文献

- [1] Gómez-Crisóstomo NP, López-Marure R, Zapata E, et al. Bax induces cytochrome c release by multiple mechanisms in mitochondria from MCF7 cells [J]. J Bioenerg Biomembr, 2013, 45 (5): 441-448.
- [2] Zhang K, Zhou XT, Wang JQ, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide triggers mitochondrial disorder to induce colon cancer cell death via ROS-AMPK-autophagy pathway [J]. Carbohydr Polym, 2021, 264: 118018.
- [3] Becker T, Guiard B, Thornton N, et al. Assembly of the mitochondrial protein import channel: role of Tom5 in two-stage interaction of Tom40 with the SAM complex [J]. Mol Biol Cell, 2010, 21 (18): 3106-3113.
- [4] Rizwan H, Pal S, Sabnam S, et al. High glucose augments ROS generation regulates mitochondrial dysfunction and apoptosis via stress signalling cascades in keratinocytes [J]. Life Sci, 2020,

- 241: 117148.
- [5] Chuang KC, Chang CR, Chang SH, et al. Imiquimod-induced ROS production disrupts the balance of mitochondrial dynamics and increases mitophagy in skin cancer cells [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98 (3) : 152-162.
- [6] Ke HZ, Lee S, Kim J, et al. Interaction of PIAS1 with PRRS virus nucleocapsid protein mediates NF- κ B activation and triggers proinflammatory mediators during viral infection [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 11042.
- [7] Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (6) : R237.
- [8] Wellington M, Koselny K, Sutterwala FS, et al. *Candida albicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages [J]. *Eukaryot Cell*, 2014, 13 (2) : 329-340.
- [9] Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21 (3) : 193-201.
- [10] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 157 (5) : 1013-1022.
- [11] Kukat C, Davies KM, Wurm CA, et al. Cross-strand binding of TFAM to a single mtDNA molecule forms the mitochondrial nucleoid [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (36) : 11288-11293.
- [12] Qi Y, Ye YD, Wang RX, et al. Mitochondrial dysfunction by TFAM depletion disrupts self-renewal and lineage differentiation of human PSCs by affecting cell proliferation and YAP response [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102248.
- [13] Zhao M, Wang YZ, Li L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (4) : 1845-1863.
- [14] Alvarez-Paggi D, Hannibal L, Castro MA, et al. Multifunctional cytochrome c: learning new tricks from an old dog [J]. *Chem Rev*, 2017, 117 (21) : 13382-13460.
- [15] Rajagopal BS, Edzuma AN, Hough MA, et al. The hydrogen-peroxide-induced radical behaviour in human cytochrome c-phospholipid complexes: implications for the enhanced pro-apoptotic activity of the G41S mutant [J]. *Biochem J*, 2013, 456 (3) : 441-452.
- [16] Wang ZB, Li M, Zhao YG, et al. Cytochrome C is a hydrogen peroxide scavenger in mitochondria [J]. *Protein Pept Lett*, 2003, 10 (3) : 247-253.
- [17] Schlame M, Haldar D. Cardiolipin is synthesized on the matrix side of the inner membrane in rat liver mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268 (1) : 74-79.
- [18] Tuller G, Nemec T, Hrastnik C, et al. Lipid composition of subcellular membranes of an FY1679-derived haploid yeast wild-type strain grown on different carbon sources [J]. *Yeast*, 1999, 15 (14) : 1555-1564.
- [19] Chu CT, Bayir H, Kagan VE. LC3 binds externalized cardiolipin on injured mitochondria to signal mitophagy in neurons: implications for Parkinson disease [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (2) : 376-378.
- [20] Kagan VE, Tyurin VA, Jiang JF, et al. Cytochrome c acts as a cardiolipin oxygenase required for release of proapoptotic factors [J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1 (4) : 223-232.
- [21] Chao HL, Anthony-muthu TS, Kenny EM, et al. Disentangling oxidation/hydrolysis reactions of brain mitochondrial cardiolipins in pathogenesis of traumatic injury [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (21) : e97677.
- [22] Phan K, He Y, Pickford R, et al. Uncovering pathophysiological changes in frontotemporal dementia using serum lipids [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 3640.
- [23] Dudek J. Role of cardiolipin in mitochondrial signaling pathways [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5: 90.
- [24] Musatov A, Sedláček E. Role of cardiolipin in stability of integral membrane proteins [J]. *Biochimie*, 2017, 142: 102-111.
- [25] Duncan AL, Robinson AJ, Walker JE. Cardiolipin binds selectively but transiently to conserved lysine residues in the rotor of metazoan ATP synthases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (31) : 8687-8692.
- [26] Garcia-Martinez I, Santoro N, Chen YL, et al. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9 [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (3) : 859-864.
- [27] Hao LY, Zhong W, Dong HB, et al. ATF4 activation promotes hepatic mitochondrial dysfunction by repressing NRF1-TFAM signalling in alcoholic steatohepatitis [J]. *Gut*, 2021, 70 (10) : 1933-1945.
- [28] Hu K, Xiao LD, Li LJ, et al. The mitochondria-targeting antioxidant MitoQ alleviated lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury in mice [J]. *Immunol Lett*, 2021, 240: 24-30.
- [29] Menezes-Filho SL, Amigo I, Luévano-Martínez LA, et al. Fasting promotes functional changes in liver mitochondria [J]. *Biochim*

- Biophys Acta Bioenerg, 2019, 1860 (2) : 129-135.
- [30] Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J] . Cell Mol Life Sci, 2018, 75 (18) : 3313-3327.
- [31] Li XY, Zhang W, Cao QT, et al. Mitochondrial dysfunction in fibrotic diseases [J] . Cell Death Discov, 2020, 6: 80.
- [32] Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, et al. Oxidant mechanisms in renal injury and disease [J] . Antioxid Redox Signal, 2016, 25(3) : 119-146.
- [33] Zhang XQ, Agborbesong E, Li XG. The role of mitochondria in acute kidney injury and chronic kidney disease and its therapeutic potential [J] . Int J Mol Sci, 2021, 22 (20) : 11253.
- [34] Kang I, Chu CT, Kaufman BA. The mitochondrial transcription factor TFAM in neurodegeneration: emerging evidence and mechanisms [J] . FEBS Lett, 2018, 592 (5) : 793-811.
- [35] Duann P, Lin PH. Mitochondria damage and kidney disease [J] . Adv Exp Med Biol, 2017, 982: 529-551.
- [36] Smith JA, Stallons LJ, Collier JB, et al. Suppression of mitochondrial biogenesis through toll-like receptor 4-dependent mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling in endotoxin-induced acute kidney injury [J] . J Pharmacol Exp Ther, 2015, 352 (2) : 346-357.
- [37] Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces *in vivo* and *in vitro* inflammatory responses [J] . J Leukoc Biol, 2004, 75 (6) : 995-1000.
- [38] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J] . Immunity, 2012, 36 (3) : 401-414.
- [39] Shahid M, Gao J, Zhou YN, et al. *Prototheca zopfii* isolated from bovine mastitis induced oxidative stress and apoptosis in bovine mammary epithelial cells [J] . Oncotarget, 2017, 8 (19) : 31938-31947.
- [40] Fu SC, Liu JM, Lee KN, et al. Cr (VI) induces ROS-mediated mitochondrial-dependent apoptosis in neuronal cells via the activation of Akt/ERK/AMPK signaling pathway [J] . Toxicol In Vitro, 2020, 65: 104795.
- [41] Wang HL, Xing GD, Qian Y, et al. Dihydromyricetin attenuates heat stress-induced apoptosis in dairy cow mammary epithelial cells through suppressing mitochondrial dysfunction [J] . Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 214: 112078.
- [42] Cheng J, Zhang J, Yang JY, et al. *Klebsiella pneumoniae* infection causes mitochondrial damage and dysfunction in bovine mammary epithelial cells [J] . Vet Res, 2021, 52 (1) : 17.
- [43] Li YN, Zhu YH, Chu BX, et al. Map of enteropathogenic *Escherichia coli* targets mitochondria and triggers DRP-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis in bovine mastitis [J] . Int J Mol Sci, 2022, 23 (9) : 4907.
- [44] Giordano C, Iommarini L, Giordano L, et al. Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy [J] . Brain, 2014, 137 (Pt 2) : 335-353.
- [45] Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis [J] . J Clin Invest, 2000, 105 (8) : 1067-1075.
- [46] Reid Thompson W, Hornby B, Manuel R, et al. A phase 2/3 randomized clinical trial followed by an open-label extension to evaluate the effectiveness of elamipretide in Barth syndrome, a genetic disorder of mitochondrial cardiolipin metabolism [J] . Genet Med, 2021, 23 (3) : 471-478.
- [47] Zhang Q, Zhang C, Ge J, et al. Ameliorative effects of resveratrol against cadmium-induced nephrotoxicity *via* modulating nuclear xenobiotic receptor response and PINK1/Parkin-mediated Mitophagy [J] . Food Funct, 2020, 11 (2) : 1856-1868.
- [48] Mok BY, de Moraes MH, Zeng J, et al. A bacterial cytidine deaminase toxin enables CRISPR-free mitochondrial base editing [J] . Nature, 2020, 583 (7817) : 631-637.
- [49] Tang X, Liu C, Li T, et al. Gambogic acid alleviates inflammation and apoptosis and protects the blood-milk barrier in mastitis induced by LPS [J] . Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106697.
- [50] Murphy MP, Smith RAJ. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations [J] . Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47: 629-656.
- [51] Qiu LN, Luo YJ, Chen XJ. Quercetin attenuates mitochondrial dysfunction and biogenesis via upregulated AMPK/SIRT1 signaling pathway in OA rats [J] . Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1585-1591.
- [52] Wang XJ, Shen K, Wang J, et al. Hypoxic preconditioning combined with curcumin promotes cell survival and mitochondrial quality of bone marrow mesenchymal stem cells, and accelerates cutaneous wound healing via PGC-1 α /SIRT3/HIF-1 α signaling [J] . Free Radic Biol Med, 2020, 159: 164-176.