



膜蛋白 ATAD3A 在线粒体质量控制中的作用*

张 舵¹⁾ 夏 志^{2,3)} 尚画雨^{1)**}⁽¹⁾ 成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 610041; ⁽²⁾ 温州大学体育与健康学院, 温州 325035; ⁽³⁾ 井冈山大学体育学院, 吉安 343009)

摘要 线粒体质量控制对于线粒体网络的稳态和线粒体功能的正常发挥具有重要意义。三磷酸腺苷酶家族蛋白 3A (ATAD3A) 是同时参与调节线粒体结构功能、线粒体动力学和线粒体自噬等重要生物学过程的线粒体膜蛋白之一。近期研究表明, ATAD3A 既可与 Mic60/Mitofilin 和线粒体转录因子 A (TFAM) 等因子相互作用以维持线粒体嵴的形态和氧化磷酸化功能, 又能与发动蛋白相关蛋白 1 (Drp1) 结合而正性/负性调节线粒体分裂, 还可作为线粒体外膜转位酶 (TOM) 复合物和线粒体内膜转位酶 (TIM) 复合物之间的桥接因子而介导 PTEN 诱导激酶 (PINK1) 输入线粒体进行加工, 显示出促自噬或抗自噬活性。本文对 ATAD3A 在调控线粒体质量控制中的作用及其机制进行了综述。

关键词 三磷酸腺苷酶家族蛋白 3A, 线粒体质量控制, 线粒体结构, 线粒体功能, 线粒体动力学, 自噬

中图分类号 Q731

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0125

线粒体参与细胞能量供应的同时会产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 其生成增加将诱发线粒体结构损伤、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变和蛋白质折叠紊乱等失稳态现象^[1]。线粒体稳态失调易引起细胞功能障碍, 从而成为衰老相关疾病的重要发病机制^[2]。因此, 线粒体被赋予多种质量控制系统, 通过调节线粒体形态、功能与质量而维持一定数量功能正常的线粒体以满足细胞代谢需求。线粒体质量控制系统可通过线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin1/2, Mfn1/2) 和发动蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 依赖线粒体融合分裂以修复或裂解受损线粒体, 并通过 PTEN 诱导激酶 (PTEN-induced putative kinase protein 1, PINK1) 介导线粒体自噬以清除损伤线粒体, 还能通过线粒体生物合成而产生新的线粒体, 共同维持线粒体稳态^[3-4]。

线粒体内膜蛋白三磷酸腺苷酶家族蛋白 3 (ATPase family AAA domain-containing protein 3, ATAD3) 最初发现于小鼠肝细胞线粒体膜^[5], 其家族成员 ATAD3A 具有特殊而复杂的结构, 与线粒体质量控制密切相关, 参与多个关键的生理和病理过程。例如, ATAD3A 参与维持线粒体嵴形态^[6]、内膜结构和呼吸功能^[7]。再如, 它可与

Drp1 相互作用, 通过形成寡聚体而正性调节 Drp1 依赖性线粒体分裂, 导致亨廷顿病患者多功能干细胞内线粒体断裂及 mtDNA 缺失^[8]。又如, 它可促使 PINK1 向线粒体输入以抑制 PINK1 在线粒体外膜上高表达和介导线粒体自噬, 从而提升造血干细胞存活率, 维持造血稳态^[9]。基于此, 本文对近年来 ATAD3A 蛋白的相关研究进行梳理, 并归纳其在线粒体质量控制方面的调控作用, 以期对 ATAD3A 相关疾病 (神经退行性疾病和癌症等) 的新药研发提供参考资料。

1 ATAD3A

ATAD3A 被认为是 ATAD3 家族最早的起源蛋白质, 由 586 个氨基酸组成, 在胚胎期至成年阶段的所有组织中广泛表达, 尤其是中枢神经系统中最为丰富。ATAD3A 蛋白高度保守, 其 N 端定位于线

* 国家自然科学基金 (31900842, 31960192), 四川省自然科学基金 (2023NSFSC1524), 江西省杰出青年科学基金 (20202ACBL216004), 浙江省自然科学基金 (LY23C110001), 温州市基础科学研究项目 (Y20220209) 和成都体育学院运动医学与健康研究所创新课题 (CX21A01) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 028-85090367, E-mail: santanasan@163.com

收稿日期: 2023-04-06, 接受日期: 2023-06-27

粒体内膜且与外膜相互作用, 参与调节蛋白质相互作用和ATAD3A寡聚体的形成, 包含1个富含脯氨酸残基的灵活区域 (proline-rich motif, PRM)、2个跨膜结构域 (trans-membrane domains, TM, 包含TM1与TM2子域) 和2个卷曲螺旋结构域 (coiled-coil domains, CC, 包含CC1与CC2子域),

其中CC结构域参与正性调节Drp1依赖性线粒体分裂^[8]。ATAD3A C端的ATP酶结构域 (AAA+ATPase domains, AAA+ATPase) 位于线粒体基质^[10], 参与负性调节Drp1介导的线粒体分裂, 且该结构域包含的Walker A和Walker B子域亦分别参与调节ATP的结合和水解^[11-12] (图1)。

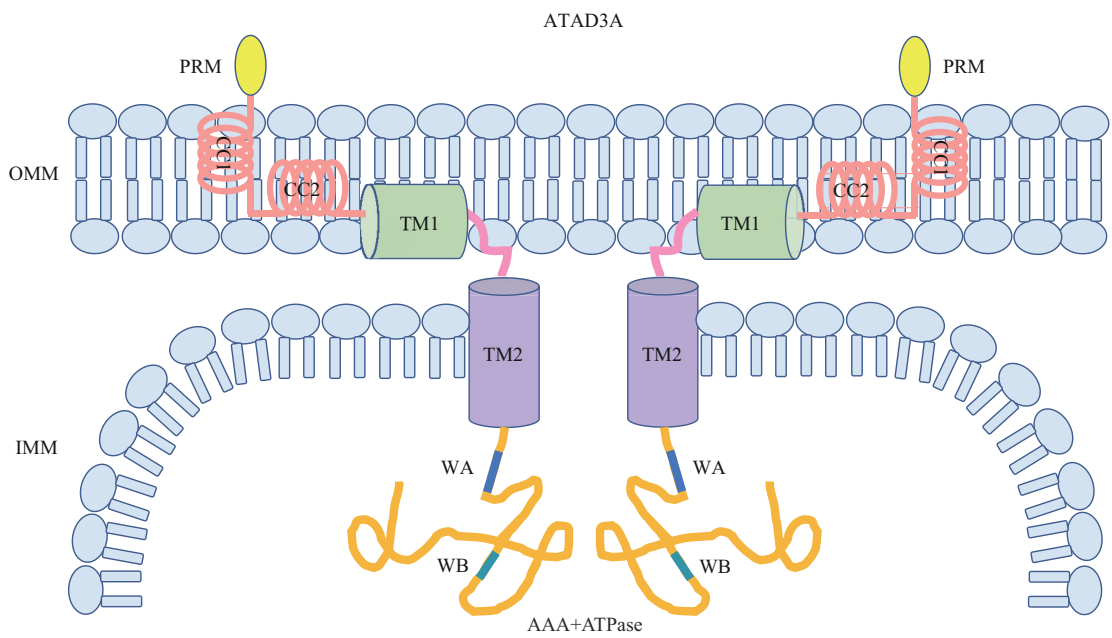


Fig. 1 Diagram of protein structure of ATAD3A
图1 ATAD3A蛋白结构图

OMM: 线粒体外膜 (outer mitochondrial membrane); IMM: 线粒体内膜 (inner mitochondrial membrane); PRM: 富含脯氨酸残基的灵活区域 (proline-rich motif); TM: 跨膜结构域 (trans-membrane domains); CC: 卷曲螺旋结构域 (coiled-coil domains); AAA+ATPase: ATP酶结构域 (AAA+ATPase domains); WA: Walker A子域; WB: Walker B子域。

目前已知ATAD3A是一个多结构域蛋白质, 从而可与线粒体嵴结构蛋白60 (MICOS subunit/Mitofilin, Mic60)^[6]、线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)^[13]、Drp1^[8, 14]、自噬/苄氯素1调节因子1 (autophagy/beclin-1 regulator 1, AMBRA1)^[15]、分子伴侣受体蛋白 (sigma-1 receptor, sig-1R)^[16]、PINK1^[9, 17]、脂质激酶 (acylglycerol kinase, AGK)^[18]、细胞色素C氧化酶亚基56^[19]、范可尼贫血互补群D2^[20]、亮氨酸拉链EF-hand结构域跨膜蛋白1^[7]、NIMA相关激酶10^[21]、神经胶质成熟因子 γ ^[22]、S100钙结合蛋白B^[23]、黏蛋白1^[24]、视神经萎缩蛋白1 (optic atrophy 1, OPA1)^[25]、脂滴包被蛋白2 (perilipin 2, PLIN2)^[26]、电压依赖性阴离子通道蛋白1 (voltage dependent anion channel 1,

VDAC1)^[27]等多种蛋白质之间产生相互作用。研究表明, ATAD3A还涉及多方面调节机制: 可通过负性调节凋亡诱导因子由线粒体向胞核转位, 从而抑制细胞凋亡^[25]; 可通过正性调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)-固醇调节元件结合蛋白1c/细胞周期蛋白D1信号通路, 从而促进牛乳生物合成和乳腺上皮细胞增殖^[28]; 亦可与家蚕核型多角体病毒 (Bombyx mori nucleopolyhedrovirus, BmNPV) 晚期表达因子 (late expression factor 11, LEF-11) 相互作用, 从而促进BmNPV病毒复制^[29]; 还可在线粒体外膜蛋白VDAC1依赖的情况下与细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 相互作用上调线粒体ERK1/2磷酸化表达, 从而促进头颈鳞状细胞癌细胞

增殖^[27]。

2 ATAD3A参与调节线粒体质量控制

2.1 ATAD3A参与调节线粒体结构

线粒体嵴是线粒体内电子传递和氧化磷酸化的主要场所,其形态变化与线粒体功能密切相关,从而直接影响细胞能量代谢。研究表明,ATAD3A可通过与Mic60等嵴结构蛋白相互作用而调节线粒体嵴结构。Hu等^[6]在ATAD3A基因敲除(ATAD3A knock-out, ATAD3A KO)的HeLa细胞内观察到嵴断裂、变短且嵴之间相互融合致使其数量明显减少,嵴形态调控蛋白Mic60、OPA1和YME1L(YME1 like 1 ATPase)蛋白表达显著降低,且免疫共沉淀实验结果显示ATAD3A可与Mic60相互作用,表明ATAD3A可能与Mic60等协同调节线粒体嵴的形态。

Peralta等^[30]报道指出,骨骼肌特异性ATAD3A KO小鼠在出生两个月后体重明显减轻,诱发肌肉质量、力量及功能减退的肌病,表现为骨骼肌线粒体嵴断裂、变短且与线粒体膜呈同心圆排列,线粒体和嵴表面积均明显变小,线粒体嵴形态调控蛋白Mic60与OPA1、呼吸链复合体I亚基泛醌氧化还原酶亚基B8(NADH ubiquinone oxidoreductase subunit B8, NDUFB8)和复合体V亚基ATP合成酶亚基 α (ATP synthase subunit alpha, ATP5A)蛋白表达以及mtDNA拷贝数、胆固醇转运至线粒体的水平(小鼠腓肠肌胆固醇酯/血浆游离胆固醇比值)均显著降低。以上结果提示,ATAD3A可能参与维持骨骼肌线粒体嵴结构稳态以保障线粒体功能的正常运行,从而在骨骼肌质量控制中发挥重要作用。随后,Peralta等^[31]在ATAD3A基因突变诱发的新生儿小脑发育不全患者成纤维细胞中亦证实线粒体嵴结构受损,同时ATAD3A蛋白质表达明显下调,而骨骼肌线粒体呼吸链复合体I~V亚基的蛋白质表达均无明显变化,这与其在骨骼肌特异性ATAD3A KO小鼠中的研究结果^[30]不一致,他们推测线粒体嵴被破坏时呼吸链复合体的稳定性可能存在物种或组织差异。上述研究结果表明,线粒体内膜蛋白ATAD3A是治疗骨骼肌病变和新生儿小脑发育不全的潜在靶点,其参与维持线粒体嵴结构稳态可能是通过与Mic60相互作用而实现,但ATAD3A基因缺失致使线粒体变小和嵴损伤的具体机制仍有待进一步研究阐明。

2.2 ATAD3A参与调节线粒体功能

研究证实,ATAD3A作为机体能量代谢所必需的组分,是调节线粒体功能的关键膜蛋白。最初Hoffmann等^[32]观察到,ATAD3基因敲除的秀丽隐杆线虫呈现出胚胎死亡、幼虫发育停滞和性腺功能障碍等异常现象,同时体壁肌线粒体呼吸链复合体I和柠檬酸合成酶活性以及肠内脂肪含量均明显降低,表明ATAD3参与维持秀丽隐杆线虫正常的线粒体功能和生长发育。Lee等^[33]近期的报道指出,小鼠原代颅盖骨成骨细胞中缺乏ATAD3A将导致脂滴含量和ROS水平明显上调,线粒体嵴密度、膜电位、mtDNA拷贝数和ATP生成量均显著下调,而ATAD3A过表达则可有效逆转上述反应。鉴于成骨细胞分化和成熟与其线粒体功能正性相关^[34],上述结果表明,ATAD3A可能通过维持线粒体稳态以正性调节成骨细胞分化与成熟。Arguello等^[7]在小鼠神经元中特异性敲除ATAD3A后发现,小鼠存活率和运动协调能力下降,神经元线粒体明显变小且嵴断裂,呼吸链复合体V亚基ATP5A蛋白表达、mtDNA和磷脂酰胆碱含量均明显减少,提示ATAD3A亦参与维持神经元线粒体结构与功能,从而对神经元细胞存活发挥关键作用,但具体机制仍有待后续研究予以确认。

此外,Cooper等^[35]报告了一例由ATAD3A突变导致遗传性痉挛性截瘫的患者,其皮肤成纤维细胞线粒体破碎并被明显拉长,呼吸链复合体II亚基琥珀酸脱氢酶复合铁硫亚基B(succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B, SDHB)、复合体IV亚基细胞色素C氧化酶1(mitochondrially encoded cytochrome C oxidase 1, MTCO1)、Drp1及mTOR下游p-S6蛋白表达均显著下调且p-mTOR蛋白表达亦呈现下降趋势,同时溶酶体数量明显增加,提示ATAD3A突变除引起线粒体氧化磷酸化功能障碍外,还可能通过抑制mTOR活化而促进溶酶体生成。Dorison等^[36]近期亦观察到,一对由ATAD3A突变引起的轴突感觉运动神经病变并伴有新生儿白内障的兄妹患者皮肤成纤维细胞中线粒体呼吸链复合体I亚基NDUFB8和复合体IV亚基MTCO2蛋白表达均显著下调,且骨骼肌线粒体肿胀、嵴排列紊乱。上述研究结果表明,ATAD3A参与调节线粒体正常形态和呼吸功能,这可能是其维持线粒体完整性以及细胞分化与成熟的关键所在。未来可进一步开展家族遗传性神经系统疾病研究,以明确ATAD3A在遗传性神经

病变中的作用机理及其与神经功能之间的关系。

2.3 ATAD3A参与调节线粒体动力学

线粒体是高度动态的细胞器, 在细胞内不断分裂、融合, 有利于线粒体实现物质交换和能量供应, 调节线粒体形态、功能、自噬及细胞凋亡。线粒体分裂主要调控蛋白为 Drp1, 定位于胞质中, 可被线粒体外膜上的受体蛋白线粒体分裂因子、49/51 ku 线粒体动力蛋白和 Drp1 募集至外膜以介导线粒体分裂。此外, 线粒体融合则由线粒体外膜融合蛋白 Mfn1 和 Mfn2 及内膜蛋白 OPA1 介导^[37]。目前研究结果表明, ATAD3A 参与正性/负性调节线粒体分裂与融合。

一方面, ATAD3A 可抑制 Drp1 介导的线粒体分裂。Fang 等^[10]最初观察到肺腺癌细胞 (H23、H226、H838、H1437、H2009、H2087、A549、SK-MES-1) 中 ATAD3A mRNA 和蛋白质表达明显上调, 且其顺铂敏感度随 ATAD3A 蛋白表达上调而显著下降, 而在肺腺癌细胞 A549 和 H838 中敲除 ATAD3A 后发现, 线粒体碎片化程度和顺铂敏感度均明显升高, 故推测 ATAD3A 可能参与抑制线粒体分裂和肺腺癌细胞凋亡, 但其抗凋亡活性和调节线粒体碎片化之间的联系尚不明确。Gilquin 等^[11]在 ATAD3A 的 C 端 AAA+ATPase 结构域突变的胶质瘤 U373 细胞中观察到线粒体分裂明显增加, 而敲低 Drp1 后线粒体分裂被抑制, 表明 ATAD3A 的 AAA+ATPase 结构域参与负性调节 Drp1 介导的线粒体分裂, 但 ATAD3A 对线粒体分裂的抑制作用是否影响 U373 癌细胞活性仍有待研究进一步确认。

另一方面, ATAD3A 亦能促进 Drp1 依赖性线粒体分裂。最近 Zhao 等^[8]在人胚肾 HEK293 和 HeLa 细胞内敲除 ATAD3A 的 CC 结构域后, 线粒体明显趋向拉长和融合, 且线粒体 Drp1 蛋白表达显著下调, 从而提示 ATAD3A 的 CC 结构域可能通过介导 Drp1 线粒体转位而促进线粒体分裂。此外, 在介导线粒体分裂过程中, Drp1 形成螺旋寡聚体包裹住线粒体外膜并诱导其分裂^[38], 而亨廷顿病的发生发展与 Drp1 过度激活形成寡聚体所致线粒体过度分裂密切相关^[39]。Zhao 等^[8]在亨廷顿病患者多能干细胞中观察到 ATAD3A 寡聚体明显增多且与 Drp1 存在相互作用, 而在亨廷顿病小鼠纹状体 HdhQ7 和 HdhQ111 细胞中敲除 ATAD3A 后, Drp1 寡聚体数量和线粒体 Drp1 蛋白表达明显下调。选取短肽抑制剂 DA1 处理亨廷顿病小鼠纹状体 HdhQ111 细胞, 结果显示, DA1 可与 ATAD3A 相

互作用, 同时 ATAD3A、Drp1 寡聚体的形成、线粒体 Drp1 蛋白表达及其分裂程度明显降低, 然而 DA1 对 Drp1 寡聚体形成的抑制作用在 ATAD3A 敲低后被消除, 表明 DA1 抑制 Drp1 活化需要 ATAD3A 的参与。以上结果提示, 短肽抑制剂 DA1 可能通过与 ATAD3A 相结合, 阻止 ATAD3A 与 Drp1 相互作用, 进而减少 ATAD3A 寡聚体数量以及线粒体 Drp1 蛋白表达, 最终抑制亨廷顿病模型下线粒体过度分裂。因此, ATAD3A 有望成为治疗亨廷顿病的关键因子。

另外, Watanabe 等^[16]采用免疫共沉淀技术在 HeLa 细胞内观察到线粒体相关内质网膜上的分子伴侣蛋白 sig-1R 与 ATAD3A 存在相互作用, 且在小鼠运动神经元与 HeLa 细胞内通过给予 sig-1R 敲除或过表达处理, 可分别上调和下调 ATAD3A 寡聚体数量及线粒体碎片化程度。然而, 在 ATAD3A 敲低的 HeLa 细胞中再次敲低或过表达 sig-1R 后发现, 线粒体形态均无明显变化。此外, 他们还在肌萎缩侧索硬化症小鼠的脊髓运动神经元中观察到 sig-1R 与 ATAD3A 共定位的量和 ATAD3A 蛋白表达显著减少, 而 ATAD3A 寡聚体数量和线粒体碎片化程度明显增加。如前所述, ATAD3A 寡聚体可介导 Drp1 依赖性线粒体分裂^[8], 上述结果表明, sig-1R 可通过与 ATAD3A 相互作用以抑制 ATAD3A 寡聚体的形成, 从而阻止线粒体分裂, 故 sig-1R 和/或 ATAD3A 的靶向促进可能是由线粒体异常分裂所致肌萎缩侧索硬化症治疗的有效方法, 但其具体作用及相关机制仍有待深入研究。

黄琴^[14]构建阻塞性睡眠呼吸暂停综合征大鼠模型, 成模大鼠呈现出烦躁不安、嗜睡、呼吸加深加快等病症, 其探索水迷宫平台时间、海马中 Drp1^{Ser616}磷酸化表达和神经元细胞凋亡明显增加, 而 Mfn1 和 Mfn2 蛋白表达显著减少。此外还发现, 海马特异性敲低 ATAD3A 的成模大鼠探索水迷宫平台时间、Drp1^{Ser616}磷酸化表达明显减少, 而穿越平台次数、Mfn1 和 Mfn2 蛋白含量则显著增多。以上结果提示, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征大鼠认知障碍可能是由于线粒体高度分裂所致, 而干扰海马 ATAD3A 表达可有效抑制线粒体分裂并促进受损线粒体的融合修复, 从而改善阻塞性睡眠呼吸暂停综合征大鼠认知障碍, 同时亦再次表明 ATAD3A 是治疗神经系统疾病的线粒体潜在靶点。

总体而言, 线粒体内膜蛋白 ATAD3A 参与负性调节线粒体融合, 其在线粒体分裂中的作用可能

具有细胞类型特异性,但其具体作用(促进或抑制)迄今仍不明确。因此,深入研究ATAD3A在癌细胞(如肺腺癌与胶质瘤)凋亡以及线粒体分裂/融合失衡引起的神经系统疾病(如亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征认知障碍)中的调控机制可能具有重要意义。

另有报道指出,线粒体拟核是由mtDNA与拟核相关蛋白(如TFAM)共同形成的核蛋白复合物,锚定于线粒体内膜^[40]。近期Ishihara等^[13, 41]通过免疫共沉淀试验在HeLa细胞内观察到ATAD3A的AAA+ATPase结构域与TFAM存在相互作用。另外,在Drp1敲低的HeLa细胞内发现线粒体趋向融合、拟核聚集在线粒体内膜,同时线粒体呼吸链复合体I亚基NDUFB8、复合体II亚基SDHB、复合体IV亚基MTCO1蛋白表达明显降低,复合体III亚基泛醇-细胞色素C还原酶核心蛋白2(ubiquinol-cytochrome C reductase core protein 2, UQCRC2)蛋白表达亦呈现下降趋势,然而在HeLa细胞内同时敲低Drp1与ATAD3A则可有效增加线粒体呼吸链复合体亚基NDUFB8、UQCRC2、MTCO1蛋白表达并减少拟核聚集。此外,在单独敲低ATAD3A的HeLa细胞内观察到线粒体拟核变小、数量增多,且移动速度显著减慢,而mtDNA拷贝数无明显变化。他们推测,在线粒体分裂受阻的情况下线粒体呼吸功能受损,此时拟核可能在线粒体内快速运动而逐渐变大并聚集,然而ATAD3A的靶向抑制则可有效提升线粒体呼吸功能并降低拟核移动速度,导致拟核变小且聚集减少。但是,迄今尚未明确ATAD3A作为TFAM相互作用蛋白是否参与调控mtDNA质量控制,亦不清楚其在线粒体呼吸功能、融合分裂以及拟核形态、分布变化等过程中的不同调节作用究竟如何整合至协调反应之中。

2.4 ATAD3A参与调节线粒体自噬

线粒体自噬作为线粒体质量控制的重要机制之一,能够及时降解清除细胞内受损/多余线粒体以维持细胞正常生命活动。线粒体自噬由多种途径介导,先前研究表明,帕金森病相关蛋白PINK1及其下游蛋白Parkin(Parkinson protein 2)协同介导哺乳动物细胞线粒体自噬:在正常线粒体中PINK1会被一些蛋白酶体所降解,当线粒体损伤时,蛋白酶体催化作用受阻,阻滞了PINK1向内膜转运,使PINK1大量聚集在线粒体外膜,随即磷酸化Parkin并将其招募到受损线粒体上,后者进而介导

线粒体自噬以清除损伤线粒体^[42-43]。近期研究证实,ATAD3A作为线粒体膜蛋白参与调节PINK1-Parkin介导的线粒体自噬。Jin等^[9]报道指出,与野生型小鼠相比,骨髓造血细胞ATAD3A KO的小鼠死亡率明显升高,其祖细胞和造血干细胞数量显著减少,同时线粒体中PINK1、Parkin、泛素(ubiquitin, Ub)和微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)蛋白表达以及线粒体外膜转位酶20(translocase of the outer mitochondrial membrane 20, TOM20)与溶酶体相关膜蛋白2共定位的量均明显增加,提示ATAD3A负性调节PINK1-Parkin介导的线粒体自噬。鉴于PINK1通常依赖于TOM复合物和线粒体内膜转位酶(translocase of the inner mitochondrial membrane, TIM)复合物以导入线粒体内膜而被裂解^[44-45], Jin等^[9]在ATAD3A KO的小鼠骨髓细胞中还观察到PINK1与TOM40、TIM23的相互作用均被显著抑制,提示ATAD3A是PINK1输入线粒体所必需的:ATAD3A作为TOM和TIM复合物之间的桥接因子,促进PINK1从线粒体外膜转运至内膜,再经线粒体加工蛋白酶和内膜菱形蛋白酶依次切割而被降解,从而抑制PINK1在线粒体外膜上累积及其对胞质Parkin的招募,最终阻止线粒体自噬。值得注意的是,在ATAD3A KO的小鼠骨髓造血细胞内进一步敲除PINK1后线粒体自噬水平显著下调,同时祖细胞和造血干细胞数量明显增加,这表明ATAD3A可能通过抑制PINK1依赖性线粒体自噬以维持造血稳态。未来可进一步开展骨髓造血细胞功能的离体研究,以明确ATAD3A在正性调节造血稳态中的作用机理以及PINK1介导的线粒体自噬与造血细胞功能之间的关系。

另有研究表明,AMBRA1是Unc-51样自噬活化激酶1和beclin-1依赖性细胞自噬^[46]以及PINK1-Parkin依赖性线粒体自噬的正性调控因子^[47],并可作为受体蛋白介导PINK1-Parkin非依赖性线粒体自噬^[48]。近期Di Rienzo等^[15]在线粒体解偶联剂羰基氰化物氯苯腈处理过的SH-SY5Y和HeLa细胞中观察到,AMBRA1分别与PINK1、TOM20及ATAD3A存在相互作用,且使用siRNA干扰AMBRA1表达后SH-SY5Y和HeLa细胞内LC3-II/LC3-I比值显著升高,线粒体PINK1和p-Ub^{Ser65}蛋白表达明显降低,在此基础上沉默ATAD3A基因表达反而显著上调AMBRA1和线粒

体PINK1蛋白表达。由此可见, ATAD3A既可在线粒体外膜之间介导PINK1的线粒体输入与降解, 又能与自噬受体AMBRA1相互作用并下调AMBRA1及线粒体PINK1蛋白表达, 从而负性调节PINK1介导的线粒体自噬, 以上研究结果均提示了ATAD3A参与线粒体自噬途径的可能机制, 但是ATAD3A能否抑制AMBRA1介导的线粒体自噬尚需进一步研究确认。

缺氧是实体瘤生长的重要条件, 而缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 可介导肿瘤细胞的血管生成以适应缺氧环境, 从而促进癌细胞存活、增殖和侵袭^[49]。晚期肝细胞性肝癌一线治疗药物索拉非尼可通过下调缺氧诱导因子HIF-1 α 的蛋白质表达, 抵抗肿瘤血管生成, 从而抑制肝细胞性肝癌的进展^[50]。Wu等^[51]在建立缺氧诱导的索拉非尼抗性肝细胞性肝癌细胞株(Huh7-h-SR和LM3-h-SR)后观察到细胞内HIF-1 α 和耐药相关基因*ABCB1*、*ABCG2*基因表达以及线粒体PINK1、Parkin、LC3-II蛋白表达均明显上调, 同时ATAD3A的mRNA和蛋白质表达均显著下调, 而敲低PINK1的Huh7-h-SR细胞对索拉非尼敏感性及凋亡指数明显升高。此外, 在ATAD3A KO的肝细胞性肝癌细胞内同样观察到线粒体PINK1、Parkin和LC3-II蛋白表达明显增加, 但细胞对索拉非尼敏感性以及凋亡指数明显降低。因此, 他们推测ATAD3A是缺氧诱导肝细胞性肝癌细胞线粒体自噬信号转导的关键介质: 缺氧诱导ATAD3A蛋白表达下调, 进而引起PINK1在线粒体累积及其介导自噬激活, 致使肝细胞性肝癌细胞对索拉非尼的敏感性降低。由此可见, ATAD3A可能是对抗索拉非尼耐药的有效靶点, 但其具体作用及相关机制仍有待深入研究。

与此类似, 吴齐^[18]观察到, T淋巴细胞特异性敲除ATAD3A的B16-F10黑色素瘤荷瘤小鼠胸腺明显缩小, 胸腺细胞总数、CD4⁺、CD8⁺和双阳性T细胞显著减少, 且肿瘤体积和重量及双阴性T细胞明显增加。此外还发现, ATAD3A和脂质激酶AGK在T细胞各亚群中mRNA表达变化趋势具有高度相似性, 而在ATAD3A KO的荷瘤小鼠T细胞和AGK敲低的细胞系中PINK1蛋白表达均明显增加且线粒体数量显著减少, 同时AGK可上调ATAD3A磷酸化水平, 故推测AGK可能通过磷酸化ATAD3A而抑制PINK1相关的线粒体自噬, 从而维持T细胞的正常发育和抗肿瘤免疫功能, 但

AGK磷酸化ATAD3A的作用机制有待进一步研究确认。上述Wu等^[51]和吴齐^[18]的研究结果表明, ATAD3A可抑制PINK1依赖性线粒体自噬, 且自噬可能是癌细胞的一种保护机制。

另外, 程序性死亡配体1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 可在癌细胞膜上积累, 进而通过与T细胞表面的免疫抑制因子程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1) 相结合以促进肿瘤免疫逃逸^[52], 故临床上常选取PD-1/PD-L1抗体联合一线化疗药物紫杉醇治疗以提升疗效, 但仍存在大部分患者对该疗法敏感性低的情况, 因而探究影响联合治疗效果的因素是亟待解决的关键问题^[53]。最近Xie等^[17]在PD-1/PD-L1抗体联合紫杉醇化疗无应答患者中, 以及经紫杉醇处理的人三阴性乳腺癌BT549和MB231细胞内, 均观察到受损线粒体(肿胀、嵴断裂)数量和ATAD3A蛋白表达明显增加, PINK1、线粒体PD-L1蛋白表达以及PD-L1与溶酶体相关膜蛋白1在线粒体上的共定位显著减少, 且联合治疗无应答患者无进展生存期和总生存期明显缩短。此外, 在BT549癌细胞内敲低ATAD3A后发现, 浸润性CD8⁺T细胞数量、PINK1和线粒体PD-L1蛋白表达明显上调, 肿瘤生长速率显著下调, 而再次恢复ATAD3A表达则可有效逆转上述反应。Xie等^[17]还观察到, 对ATAD3A敲低的BT549和MB231细胞施加蛋白合成抑制剂放线菌酮和自噬抑制剂巴佛洛霉素A1处理可分别下调和上调线粒体PD-L1蛋白表达, 同时在人胚肾HEK293细胞中发现PINK1可与PD-L1发生相互作用并正性调控线粒体PD-L1蛋白表达。上述结果表明, ATAD3A与PINK1协同介导PD-L1的线粒体转位和降解, 且ATAD3A的靶向抑制能促进PD-L1的线粒体易位和PINK1依赖性线粒体自噬, 这可能是提升PD-1/PD-L1抗体联合紫杉醇化疗效果的有效方法。

上述研究结果表明, 多种癌症的发生发展均伴随着ATAD3A基因和/或蛋白质表达的上调^[10, 17]或下调^[18], ATAD3A不仅是癌症发生^[10, 17-18, 27]和预后^[17]机制中不可或缺的关键环节, 还可通过与AMBRA1、PINK1、AGK等因子相互作用, 抑制自噬和(或)正性/负性调控多种化疗药物(如索拉非尼、紫杉醇、顺铂等)诱导的自噬或凋亡过程, 从而促进或抑制癌细胞存活、增殖和侵袭^[9-10, 15, 17-18]。由此可见, ATAD3A可能是维持癌细胞自噬和凋亡之间平衡的调节子: 一方面, 线粒

体自噬可能是癌细胞的一种保护机制，可降低化疗药物（如紫杉醇和顺铂）敏感性，导致癌细胞耐药，因而 ATAD3A 抑制 PINK1 依赖性线粒体自噬对癌细胞可能具有保护作用，是癌细胞耐药的潜在机制^[10, 17, 51]。另一方面，ATAD3A 亦可通过抑制 PINK1 介导的线粒体自噬以增强癌细胞对索拉非尼的敏感性，从而发挥抗癌作用^[51]。ATAD3A 的靶向促进或抑制可能是调控癌细胞化疗药物敏感性的有效方法，但其具体作用及相关机制仍有待深入研究。

游离胆固醇（free cholesterol, FC）过载会导致细胞内线粒体损伤，是非酒精性脂肪性肝病进展的关键因素^[54]。最近 Chen 等^[26] 利用胆固醇和酯酰辅酶 A-胆固醇酯转移酶抑制剂 58035 诱导人肝癌 Huh7 细胞体外脂质积累模型，在此基础上敲除 ATAD3A 后细胞内 FC 和甘油三酯（triglyceride, TG）水平、脂解负调节因子 PLIN2 以及自噬相关蛋白 COX IV、TOM20、p62/sequestosome-1、LC3-II 蛋白表达均明显上调，而 PINK1 蛋白表达显著下调，同时自噬体明显增多。相反，细胞内过表达 ATAD3A 则引起 p62 蛋白表达显著降低，LC3-II 蛋白表达无明显变化。由此可见，在 FC 过载的肝癌细胞中，ATAD3A 缺失可能一方面通过减少自噬流以阻止 PINK1 介导自噬体降解，致使受损线粒

体堆积，另一方面通过抑制脂解而加重 FC 和 TG 蓄积，从而诱导肝癌细胞功能障碍。以上离体实验结果提示靶向激活 ATAD3A 可能有助于预防非酒精性脂肪性肝病的发生发展。然而，Chen 等^[26] 的在体实验并未证实这一观点，他们在非酒精性脂肪性肝病患者和非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脏组织中均观察到 ATAD3A 蛋白表达显著上调，推测肝脂质代谢可能涉及到不同亚型肝细胞（如肝窦内皮细胞、肝星状细胞和枯否细胞）之间的相互作用，故目前仍需进一步开展在体研究以验证上述离体实验结果并探明 ATAD3A 促进脂解和线粒体自噬之间的关系。

总体而言，ATAD3A 参与正性/负性调控 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬，发挥促进或抑制癌细胞存活、增殖和侵袭以及介导脂解的作用，在正性调节造血功能稳态方面亦有重要贡献。在后续研究过程中，还需考虑采用 siRNA 干扰和/或敲除 ATAD3A 基因以探明其是否参与调控药物和/或运动诱导的线粒体自噬，并通过大规模随机试验对癌症/非酒精性脂肪性肝病被试实施标准化药物和/或运动干预，从线粒体质量控制（自噬、融合/分裂）角度探究可能的影响机制。综上所述，本文将 ATAD3A 与其相互作用蛋白的关系及其对线粒体质量控制的作用归纳于表 1。

Table 1 The relationship between ATAD3A and interacting proteins and its regulatory role in mitochondrial quality control

表1 ATAD3A与其相互作用蛋白的关系及其在线粒体质量控制中的作用

相互作用蛋白	相互关系	调控作用	参考文献
Mic60	上调Mic60蛋白表达	与Mic60相互作用以维持线粒体嵴的正常形态	[6]
TFAM	未明确	与TFAM（TFAM和mtDNA共同构成线粒体拟核）相互作用，但其作用效果未明确	[13]
Drp1	下调p-Drp1 ^{Ser616} 和线粒体Drp1蛋白表达	与Drp1相互作用以促进Drp1的线粒体转位及寡聚体形成，进而促进线粒体分裂	[8, 14]
sig-1R	下调ATAD3A寡聚体数量	与sig-1R相互作用以抑制ATAD3A寡聚体的形成，进而抑制线粒体分裂	[16]
AMBRA1	下调线粒体AMBRA1蛋白表达	与AMBRA1相互作用以抑制线粒体AMBRA1和PINK1活化，进而抑制线粒体自噬	[15]
PINK1	下调线粒体PINK1蛋白表达	与PINK1相互作用以促进PINK1转位线粒体内进行加工，从而减少PINK1的线粒体外膜异常积累和对Parkin的募集，进而抑制线粒体自噬	[9, 17]
AGK	上调ATAD3A磷酸化水平	与AGK相互作用，AGK磷酸化ATAD3A，从而抑制PINK1依赖的线粒体自噬	[18]

Mic60: 线粒体嵴结构蛋白60 (MICOS subunit/Mitofilin); TFAM: 线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A); mtDNA: 线粒体DNA (mitochondrial DNA); Drp1: 发动蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); sig-1R: 分子伴侣受体蛋白 (sigma-1 receptor); AMBRA1: 自噬/苯氯素1调节因子1 (autophagy/beclin-1 regulator 1); PINK1: PTEN诱导激酶 (PTEN-induced putative kinase protein 1); Parkin: 帕金森病相关蛋白 (Parkinson protein 2); AGK: 脂质激酶 (acylglycerol kinase)。

3 总结与展望

作为一种多功能蛋白，ATAD3A在多种信号通

路中均不可或缺。通过与 Drp1、Mic60、TFAM、Sig-1R、PINK1、AMBRA1 及 AGK 等因子相互作用，它不仅具有促凋亡或抗凋亡活性，且参与维持

- containing 3A is a novel anti-apoptotic factor in lung adenocarcinoma cells. *J Cell Sci*, 2010, **123**(Pt 7): 1171-1180
- [11] Gilquin B, Taillebourg E, Cherradi N, *et al*. The AAA+ ATPase ATAD3A controls mitochondrial dynamics at the interface of the inner and outer membranes. *Mol Cell Biol*, 2010, **30**(8): 1984-1996
- [12] Hubstenberger A, Merle N, Charton R, *et al*. Topological analysis of ATAD3A insertion in purified human mitochondria. *J Bioenerg Biomembr*, 2010, **42**(2): 143-150
- [13] Ishihara T, Ban-Ishihara R, Ota A, *et al*. Mitochondrial nucleoid trafficking regulated by the inner-membrane AAA-ATPase ATAD3A modulates respiratory complex formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(47): e2210730119
- [14] 黄琴. ATAD3A 调控线粒体分裂与融合在 OSAS 大鼠认知障碍中的作用研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020
- Huang Q. The Role of ATAD3A Regulated Mitochondrial Fission and Fusion in Cognitive Impairment of OSAS Rats[D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2020
- [15] Di Rienzo M, Romagnoli A, Ciccocanti F, *et al*. AMBRA1 regulates mitophagy by interacting with ATAD3A and promoting PINK1 stability. *Autophagy*, 2022, **18**(8): 1752-1762
- [16] Watanabe S, Horiuchi M, Murata Y, *et al*. Sigma-1 receptor maintains ATAD3A as a monomer to inhibit mitochondrial fragmentation at the mitochondria-associated membrane in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*, 2023, **179**: 106031
- [17] Xie X Q, Yang Y, Wang Q, *et al*. Targeting ATAD3A-PINK1-mitophagy axis overcomes chemioimmunotherapy resistance by redirecting PD-L1 to mitochondria. *Cell Res*, 2023, **33**(3): 215-228
- [18] 吴齐. 线粒体膜蛋白 Atad3a 在小鼠 T 细胞中的作用及机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020
- Wu Q. The Role and Mechanism of Mitochondrial Membrane Protein Atad3a in Mouse T Cells[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2020
- [19] Ban-Ishihara R, Tomohiro-Takamiya S, Tani M, *et al*. COX assembly factor ccdc56 regulates mitochondrial morphology by affecting mitochondrial recruitment of Drp1. *FEBS Lett*, 2015, **589**(20 Pt B): 3126-3132
- [20] Chatla S, Du W, Wilson A F, *et al*. Fancd2-deficient hematopoietic stem and progenitor cells depend on augmented mitochondrial translation for survival and proliferation. *Stem Cell Res*, 2019, **40**: 101550
- [21] Peres De Oliveira A, Basei F L, Slepicka P F, *et al*. NEK10 interactome and depletion reveal new roles in mitochondria. *Proteome Sci*, 2020, **18**: 4
- [22] Aerbajinai W, Ghosh M C, Liu J, *et al*. Glia maturation factor-gamma regulates murine macrophage iron metabolism and M2 polarization through mitochondrial ROS. *Blood Adv*, 2019, **3**(8): 1211-1225
- [23] Baudier J, Gentil B J. The S100B protein and partners in adipocyte response to cold stress and adaptive thermogenesis: facts, hypotheses, and perspectives. *Biomolecules*, 2020, **10**(6): 843
- [24] Li Q, Chu Y, Li S, *et al*. The oncoprotein MUC1 facilitates breast cancer progression by promoting Pink1-dependent mitophagy via ATAD3A destabilization. *Cell Death Dis*, 2022, **13**(10): 899
- [25] Chiang S F, Huang C Y, Lin T Y, *et al*. An alternative import pathway of AIF to the mitochondria. *Int J Mol Med*, 2012, **29**(3): 365-372
- [26] Chen L, Li Y, Sottas C, *et al*. Loss of mitochondrial ATPase ATAD3A contributes to nonalcoholic fatty liver disease through accumulation of lipids and damaged mitochondria. *J Biol Chem*, 2022, **298**(6): 102008
- [27] Lang L W, Loveless R, Dou J, *et al*. ATAD3A mediates activation of RAS-independent mitochondrial ERK1/2 signaling, favoring head and neck cancer development. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, **41**(1): 43
- [28] Chen D, Yuan X, Liu L, *et al*. Mitochondrial ATAD3A regulates milk biosynthesis and proliferation of mammary epithelial cells from dairy cow via the mTOR pathway. *Cell Biol Int*, 2018, **42**(5): 533-542
- [29] Dong Z Q, Hu N, Dong F F, *et al*. Baculovirus LEF-11 hijack host ATPase ATAD3A to promote virus multiplication in bombyx mori cells. *Sci Rep*, 2017, **7**: 46187
- [30] Peralta S, Goffart S, Williams S L, *et al*. ATAD3 controls mitochondrial cristae structure in mouse muscle, influencing mtDNA replication and cholesterol levels. *J Cell Sci*, 2018, **131**(13): jcs217075
- [31] Peralta S, Gonzalez-Quintana A, Ybarra M, *et al*. Novel ATAD3A recessive mutation associated to fatal cerebellar hypoplasia with multiorgan involvement and mitochondrial structural abnormalities. *Mol Genet Metab*, 2019, **128**(4): 452-462
- [32] Hoffmann M, Bellance N, Rossignol R, *et al*. *C. elegans* ATAD-3 is essential for mitochondrial activity and development. *PLoS One*, 2009, **4**(10): e7644
- [33] Lee H R, Kim D W. Deletion of ATAD3A inhibits osteogenesis by impairing mitochondria structure and function in pre-osteoblast. *Dev Dyn*, 2022, **251**(12): 1982-2000
- [34] Komarova S V, Ataulakhov F I, Globus R K. Bioenergetics and mitochondrial transmembrane potential during differentiation of cultured osteoblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, **279**(4): C1220-C1229
- [35] Cooper H M, Yang Y, Ylikallio E, *et al*. ATPase-deficient mitochondrial inner membrane protein ATAD3A disturbs mitochondrial dynamics in dominant hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet*, 2017, **26**(8): 1432-1443
- [36] Dorison N, Gaignard P, Bayot A, *et al*. Mitochondrial dysfunction caused by novel ATAD3A mutations. *Mol Genet Metab*, 2020, **131**(1-2): 107-113
- [37] Yapa N M B, Lisnyak V, Reljic B, *et al*. Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Lett*, 2021, **595**(8): 1184-1204
- [38] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, *et al*. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem*, 2018, **62**(3): 341-360
- [39] Song W J, Chen J, Petrilli A, *et al*. Mutant huntingtin binds the mitochondrial fission GTPase dynamin-related protein-1 and increases its enzymatic activity. *Nat Med*, 2011, **17**(3): 377-382

- [40] Kukat C, Davies K M, Wurm C A, *et al.* Cross-strand binding of TFAM to a single mtDNA molecule forms the mitochondrial nucleoid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(36): 11288-11293
- [41] Ban-Ishihara R, Ishihara T, Sasaki N, *et al.* Dynamics of nucleoid structure regulated by mitochondrial fission contributes to cristae reformation and release of cytochrome c. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(29): 11863-11868
- [42] Shang H Y, Xia Z, Bai S C, *et al.* Downhill running acutely elicits mitophagy in rat soleus muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, **51**(7): 1396-1403
- [43] 马穰桂, 夏志, 尚画雨. 线粒体自噬相关受体蛋白研究进展. *生理学报*, 2021, **73**(6): 1025-1034
Ma R G, Xia Z, Shang H Y. *Acta Physiologica Sinica*, 2021, **73**(6): 1025-1034
- [44] Greene A W, Grenier K, Aguilera M A, *et al.* Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment. *EMBO Rep*, 2012, **13**(4): 378-385
- [45] Jin S M, Lazarou M, Wang C X, *et al.* Mitochondrial membrane potential regulates PINK1 import and proteolytic destabilization by PARL. *J Cell Biol*, 2010, **191**(5): 933-942
- [46] Antonioli M, Di Rienzo M, Piacentini M, *et al.* Emerging mechanisms in initiating and terminating autophagy. *Trends Biochem Sci*, 2017, **42**(1): 28-41
- [47] Van Humbeeck C, Cornelissen T, Hofkens H, *et al.* Parkin interacts with Ambra1 to induce mitophagy. *J Neurosci*, 2011, **31**(28): 10249-10261
- [48] Strappazzon F, Nazio F, Corrado M, *et al.* AMBRA1 is able to induce mitophagy via LC3 binding, regardless of PARKIN and p62/SQSTM1. *Cell Death Differ*, 2015, **22**(3): 419-432
- [49] You L, Wu W, Wang X, *et al.* The role of hypoxia-inducible factor 1 in tumor immune evasion. *Med Res Rev*, 2021, **41**(3): 1622-1643
- [50] Mendez-Blanco C, Fondevila F, Garcia-Palomo A, *et al.* Sorafenib resistance in hepatocarcinoma: role of hypoxia-inducible factors. *Exp Mol Med*, 2018, **50**(10): 1-9
- [51] Wu H, Wang T, Liu Y, *et al.* Mitophagy promotes sorafenib resistance through hypoxia-inducible ATAD3A dependent axis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, **39**(1): 274
- [52] Yang Y, Hsu J M, Sun L L, *et al.* Palmitoylation stabilizes PD-L1 to promote breast tumor growth. *Cell Res*, 2019, **29**(1): 83-86
- [53] Schmid P, Rugo H S, Adams S, *et al.* Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020, **21**(1): 44-59
- [54] Horn C L, Morales A L, Savard C, *et al.* Role of cholesterol-associated steatohepatitis in the development of NASH. *Hepatol Commun*, 2022, **6**(1): 12-35

The Role of Membrane Protein ATAD3A in The Mitochondrial Quality Control*

ZHANG Duo¹⁾, XIA Zhi^{2,3)}, SHANG Hua-Yu^{1)**}

¹⁾School of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China;

²⁾College of Physical Education and Health, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China;

³⁾Physical Education College of Jinggangshan University, Ji'an 343009, China)

Abstract Mitochondrial quality control plays an important role in maintaining homeostasis of mitochondrial network and normal function of mitochondria. ATPase family AAA domain-containing protein 3A (ATAD3A) is one of the mitochondrial membrane proteins involved in the regulation of mitochondrial structure and function, mitochondrial dynamics, mitophagy and other important biological processes. Recent studies show that ATAD3A not only interacts with Mic60/Mitofilin and mitochondrial transcription factor A (TFAM) to maintain mitochondrial cristae morphology and oxidative phosphorylation, but also interacts with dynamin-related protein 1 (Drp1) to positively/negatively regulate mitochondrial fission. In addition, ATAD3A serves as a bridging factor between the translocase of the outer mitochondrial membrane (TOM) complex and translocase of the inner mitochondrial membrane (TIM) complex to facilitate the import of PTEN-induced putative kinase protein 1 (PINK1) into mitochondria and its processing displays a pro-autophagic or anti-autophagic activity. This article reviews the role and mechanism of ATAD3A in regulating mitochondrial quality control. Firstly, as an inner mitochondrial membrane protein, ATAD3A is involved in maintaining the stability of mitochondrial crista structure, and its gene deletion or mutation will cause the loss and breakage of crista. Secondly, ATAD3A is also involved in maintaining mitochondrial respiratory function and mitochondrial nucleoid homeostasis, and its gene deletion or mutation can reduce the activity of mitochondrial respiratory chain complex and enhance the size and movement of nucleoid. Thirdly, ATAD3A participates in the negative regulation of mitochondrial fusion, but its role in mitochondrial fission may dependent on specific cell types, as it can promote and/or inhibit the mitochondrial fission by increasing and/or decreasing phosphorylation or oligomerization of Drp1. Finally, ATAD3A can interact with mitophagy-related proteins (*e.g.* PINK1, autophagy/beclin-1 regulator 1 (AMBRA1), acylglycerol kinase (AGK)) to enhance/reduce PINK1-Parkin-dependent mitophagy.

Key words ATPase family AAA domain-containing protein 3A, mitochondrial quality control, mitochondrial structure, mitochondrial function, mitochondrial dynamics, mitophagy

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0125

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31900842, 31960192), the Sichuan Provincial Natural Science Foundation (2023NSFSC1524), the Jiangxi Provincial Science Fund for Distinguished Young Scholars (20202ACBL216004), the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LY23C110001), the Wenzhou Basic Science Research Project (Y20220209), and the Innovative Project of Institute of Sports Medicine and Health of Chengdu Sport University (CX21A01).

** Corresponding author.

Tel: 86-28-85090367, E-mail: santanasan@163.com

Received: April 6, 2023 Accepted: June 27, 2023