



线粒体自噬影响胰岛素抵抗的作用及机制*

陈玉华^{1,2)} 郑 标^{1,2)} 成 迪^{1,2)} 何玉林^{3)**} 莫中成^{1,2)**}⁽¹⁾ 桂林医学院基础医学院组织学与胚胎学教研室, 广西糖尿病系统医学重点实验室, 桂林 541199;⁽²⁾ 桂林医学院-明舜制药慢性病防治研究联合实验室, 邵东 422800; ⁽³⁾ 桂林医学院基础医学院微生物学教研室, 桂林 541199)

摘要 胰岛素抵抗 (IR) 是诱发许多代谢疾病的关键因素, 包括代谢综合征、非酒精性脂肪性肝病、动脉粥样硬化和 2 型糖尿病 (T2DM)。随着相关代谢疾病日益增多, 寻找新的治疗靶点迫在眉睫。线粒体自噬是一种选择性自噬, 其通过清除受损和功能失调的线粒体以维持正常线粒体功能和能量代谢。研究发现, 线粒体自噬在代谢疾病中有积极作用, 线粒体自噬受到各种信号通路及信号分子调控而改善代谢疾病, 如 AMPK/ULK1、PINK1/Parkin 信号通路以及 BNIP3/Nix 和 FUNDC1 等信号分子。本文阐述了线粒体自噬在胰岛素抵抗中的作用及调控机制, 综述了近年的相关研究进展。

关键词 胰岛素抵抗, 线粒体自噬, 细胞信号分子

中图分类号 R589

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0205

自噬是脂质代谢和能量调控等代谢稳态的关键调节机制。线粒体自噬作为选择性自噬, 其定义为: 自噬系统靶向受损的线粒体, 并将其递送到溶酶体进行降解的过程^[1]。线粒体自噬是通过特定的线粒体外膜 (outer mitochondrial membrane, OMM) 受体与泛素分子形成包裹线粒体的自噬体, 从而促进线粒体自噬^[2]。许多研究集中在 OMM 中, 但除了 OMM 受体以外, 线粒体内膜 (inner mitochondrial membranes, IMM) 中的蛋白质也可以作为关键的线粒体自噬受体, 参与靶向线粒体进行自噬降解^[3]。禁止素 2 (prohibitin 2, PHB2) 是一种 IMM 蛋白, 通过 LC3 相互作用区 (LC3-interacting region, LIR) 结合微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3), 从而导致线粒体自噬^[4]。此外, 心磷脂是一种线粒体内膜磷脂, 也可以重新定位到线粒体外膜, 在那里它作为神经元细胞线粒体自噬的受体^[5]。线粒体自噬介导的线粒体清除在许多过程中发挥着重要作用, 包括胚胎早期发育、细胞分化、炎症和细胞凋亡^[6]。异常的线粒体变化会引起线粒体自噬缺陷, 从而导致各种病理状况, 如神经变性、心力衰竭、癌症和衰老^[7]。证据表明, 线粒体自噬在调节胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和代谢稳

态中起着关键作用。研究发现, 运动、药物和天然产物可以通过介导线粒体自噬来治疗 IR^[8]。本文通过查阅近几年线粒体自噬与 IR 相关的文献, 从线粒体自噬和 IR 的联系、信号通路以及治疗策略, 综合阐述了线粒体自噬影响 IR 的作用和机制。

1 线粒体自噬与胰岛素抵抗

“自噬”一词来自希腊“自我吞噬”, 由诺贝尔奖获得者克里斯蒂安·德·杜夫于 1974 年首次使用^[9]。自噬对于真核细胞维持细胞能量稳态至关重要, 这是一个依赖于溶酶体的自我消化过程, 通过溶酶体可以降解过量的脂肪酸、受损的细胞结构和细胞器^[10]。根据包裹物质及运送方式的不同, 可分为巨自噬、微自噬和伴侣介导的自噬, 自噬也可以归类为选择性自噬和非选择性自噬^[11]。线粒体自噬是自噬选择性破坏线粒体的过程, 该机制不仅对活细胞去除不必要或功能失调的线粒体来维持线粒体稳定和体内平衡至关重要, 还可以防止细胞

* 国家自然科学基金 (82060091) 和湖南明舜制药有限公司横向合作项目 (2021GLHX01) 资助。

** 通讯联系人。

莫中成 Tel: 0773-3680835, E-mail: zhchmo@hotmail.com

何玉林 Tel: 18978330126, E-mail: 418497164@qq.com

收稿日期: 2023-05-24, 接受日期: 2023-08-01

凋亡并减轻有毒物质对细胞的损害^[8]。在线粒体出现营养饥饿和氧化应激时, 线粒体自噬由沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、NAD 依赖性组蛋白/蛋白质脱乙酰酶和 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的激活而发生, 随后又启动了两种信号通路, 包含 PTEN 诱导激酶 1/Parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶 (PTEN-induced kinase 1/Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, PINK1/Parkin) 和 BCL2 相互作用蛋白 3/Nip3 样蛋白 X (BCL2-interacting protein 3/Nip3-like protein X, BNIP3/Nix)^[12]。为响应受损线粒体 (例如: 膜电位低的线粒体), 这些信号传导过程在细胞中被激活, 从而导致自噬体的形成以及传递到溶酶体进行完全降解 (图 1)^[13]。

最近有很多研究探讨了线粒体自噬在心血管、肝脏、代谢、免疫和炎症性疾病和癌症中的作用^[14-18]。而 IR 作为代谢疾病的主要原因, 却没有普遍接受的理论解释 IR 的机制^[19]。其定义为: 需要大于正常量的胰岛素才能引起定量正常反应的状态。常见的 IR 与胰岛素信号传导缺陷有关, 包括特定脂质介质的积累、线粒体功能的异常特征以及 c-Jun-N 端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和炎症途径的增加^[20]。IR 在葡萄糖稳态受损、代谢综合征和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 中起着至关重要的作用^[21]。据报道, 在 IR 条件下, 线粒体功能会出现障碍, 包括线粒体含量和大小减少、线粒体呼吸受损、电子传递链活性降低, 以及参与线粒体氧化代谢基因的转录下调^[22]。线粒体功能障碍可能导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成过多、细胞大分子受损以及影响细胞功能和活力, 这被称为氧化应激^[23]。ROS 可以直接诱导线粒体 DNA、蛋白质和脂质的氧化损伤, 从而触发线粒体自噬, 氧化应激不仅干扰胰岛素信号转导途径并直接促进胰岛素抵抗, 而且还可以通过诱导线粒体损伤和线粒体自噬间接阻碍胰岛素信号传导^[24]。最后, 线粒体自噬通过自噬-溶酶体途径包裹受损的线粒体或功能失调的线粒体, 以去除过多的 ROS 和维持线粒体动力学, 从而改善 IR^[25]。

介导线粒体自噬的受体有多种, 包括: AMPK、PINK1/Parkin、BNIP3、FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 等。AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 由 α 、 β 和 γ 亚基组成的高度动态的三聚体, 在调节真核生物的细胞能量平衡中起着至关重要的作

用^[26]。受损线粒体可通过 AMPK 途径激活线粒体自噬^[27]。PINK1 是一种 Ser/Thr 激酶, 具有 N 端线粒体靶向序列、 α 螺旋跨膜结构域和保守的 Ser/Thr 结构域, 以及 C 端调控结构域。Parkin 是一种 E3 泛素连接酶, 由泛素样结构域、60 个氨基酸接头和锌指结构域组成^[28]。它通过募集自噬机制介导的特异性泛素化, 从而清除受损的线粒体^[29]。BNIP3 是一种 Bcl-2 家族蛋白, 在腺病毒 E1B-19 K 相互作用蛋白的筛选中被鉴定出来, 其促进细胞死亡, NIX 是 BNIP3 的同系物, 是一种位于 OMM 上的跨膜蛋白^[30]。BNIP3 含 LIR 基序, 可以 LC3 相互作用从而诱导线粒体自噬^[31]。FUNDC1 是位于 OMM 上的跨膜蛋白, 是一种哺乳动物线粒体自噬受体, 其具有 LIR, 其通过与 LC3 相互作用从而介导缺氧诱导的线粒体自噬^[32]。

脂肪特异性硫氧还蛋白 2 (thioredoxin 2, Trx2) 是一种线粒体抗氧化剂, 通过防止过多的 ROS 来维持线粒体的功能^[33]。He 等^[34]证实, 脂肪特异性 Trx2 敲除的小鼠会发生肝胰岛素抵抗和高血糖症, 过量的 ROS 导致 Trx2 缺乏并增加核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 依赖性自噬受体隔离体 1 (sequestosome-1, P62/SQSTM1) 的积累, 随后自噬靶向去除受损的线粒体。这表明脂肪线粒体自噬将 NF- κ B 与肝胰岛素抵抗和 T2DM 联系起来。细胞色素 P4502E1 (cytochrome P4502E1, CYP2E1) 是一种产生 ROS 的酶, 被证明与异丙肾上腺素诱导的心功能不全有关^[35]。Ren 等^[36]经小鼠模型发现, 通过抑制 CYP2E1 从而促进含有 NACHT、LRR 和 PYD 结构域的蛋白 3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, NLRP3) 介导的线粒体自噬并减轻 IR 小鼠模型中的心肌功能障碍。T2DM 是一种慢性代谢性疾病, 其特征是胰岛 β 细胞分泌胰岛素不足、IR 和代偿性胰岛素分泌反应不足^[37]。有研究表明, 二甲双胍治疗通过 AMPK 途径正向调节线粒体自噬和炎症小体活化, 并通过促进焦亡来消除“慢性活化”巨噬细胞, 从而减少慢性炎症和高血糖恶化^[38]。Guo 等^[39]用棕榈酸模拟 T2DM 中的 β 细胞损伤模型, 发现声动力学疗法 (sonodynamic therapy, SDT) 通过 PINK1/Parkin 通路能有效抑制脂毒性诱导的 β 细胞衰竭, 从而改善 T2DM。综上所述, 线粒体自噬对于改善 IR 所引发的代谢紊乱疾病是很有潜力的新方向。

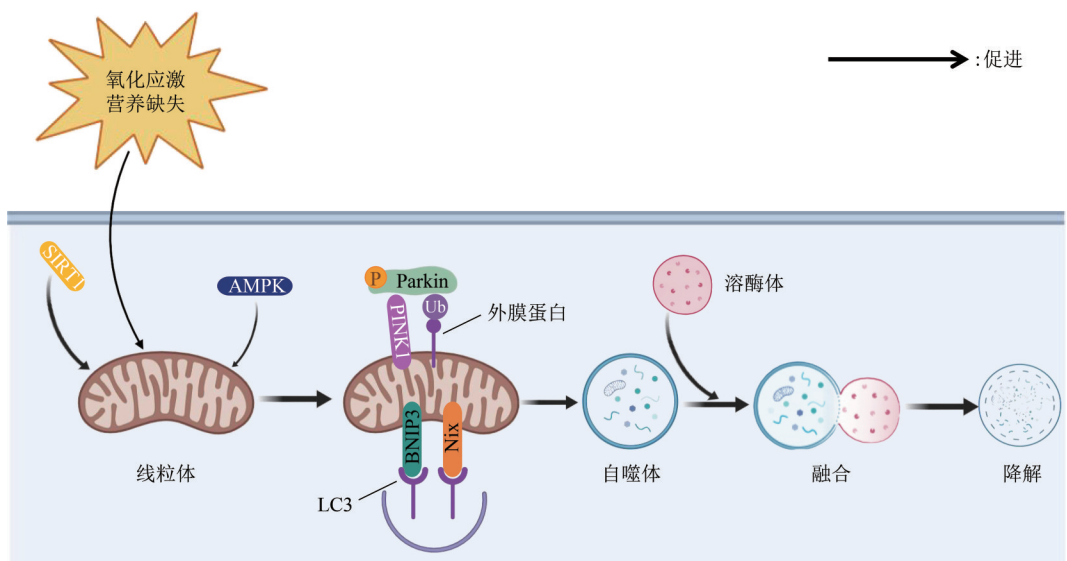


Fig. 1 Mitophagy mechanism
图1 线粒体自噬机制

AMPK: AMP活化蛋白激酶; SIRT1: 沉默信息调节因子1; PINK1: PTEN诱导激酶1; Parkin: Parkin RBR E3泛素蛋白连接酶; Ub: 泛素; BNIP3: BCL2相互作用蛋白3; NIX: Nip3样蛋白X; LC3: 微管相关蛋白轻链3。

2 线粒体自噬介导的信号通路改善胰岛素抵抗

线粒体自噬是自噬体选择性靶向线粒体并降解

的过程。已经发现几种蛋白质参与线粒体自噬过程，包括 AMPK、PINK1/Parkin、BNIP3L/Nix、FUNDC1 等（表1）^[40]。

Table 1 Mitophagy mediated signaling pathways and diseases
表1 线粒体自噬介导的信号通路与疾病

信号分子	性质	定位	诱导因素	疾病	参考文献
AMPK	非泛素依赖性蛋白受体	—	营养缺少	代谢性疾病、心血管疾病等	[27, 41-42]
PINK1/Parkin	泛素依赖性蛋白受体	OMM	氧化应激	神经系统疾病、心血管疾病、代谢性疾病等	[43-47]
BNIP3L/Nix	非泛素依赖性蛋白受体	OMM	缺氧	癌症、IR等	[30, 48-49]
FUNDC1	非泛素依赖性蛋白受体	OMM	缺氧	心血管疾病、代谢综合征、癌症和慢性阻塞性肺病	[32, 50-51]
FKBP8	非泛素依赖性蛋白受体	OMM	营养缺少	肿瘤	[52-53]
BCL2L13	非泛素依赖性蛋白受体	OMM	CCCP	癌症、细菌感染、心血管疾病和退行性疾病	[54-55]
NLRX1	非泛素依赖性蛋白受体	OMM/IMM	氧化应激、病毒感染	癌症、神经系统疾病和代谢疾病	[56]
PHB2	非泛素依赖性蛋白受体	IMM	CCCP/OA	肿瘤	[3, 57]

—: 不在线粒体定位; OMM: 线粒体外膜; IMM: 线粒体内膜; CCCP: 羰基氰化物间氯苯基脒; OA: 抗霉素A。

2.1 AMPK介导的信号通路激活线粒体自噬改善胰岛素抵抗

线粒体的损伤通常导致氧化磷酸化降低和ATP生成减少，由此导致的细胞AMP和ADP水平的增加、AMPK的激活及其下游靶点的磷酸化，从而导致合成代谢减少和分解代谢增加。AMPK通过3种不同的机制选择性地诱导线粒体自噬（图2），

包括 unc-51 样激酶 1（unc-51-like kinase 1, ULK1）、Atg16L 复合物的相互作用以及诱导线粒体裂变因子（mitochondrial fission factor, MFF）介导的线粒体分裂^[27]。

AMPK 可以通过 ULK1 诱导线粒体自噬，ULK1 是自噬途径最上游的激活剂，被 AMPK 广泛磷酸化^[58]。ULK1 复合物是自噬起始前复合物，

包括自噬相关蛋白 101 (autophagy-related protein 101, ATG101)、自噬相关蛋白 13 (autophagy-related protein13, ATG13) 和 200 kDa 黏附激酶家族相互作用蛋白 (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa, FIP200) 以及 ULK1, 这些成分都是 ULK1 激酶的底物^[29]。在营养丰富的条件下, mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 与 ULK1 激酶复合物结合, mTORC1 通过磷酸化 ULK1 和 Atg13 来抑制自噬, 当细胞饥饿或能量耗尽时, mTORC1 从复合物中解离, ULK1 自磷酸化增加, ULK1 可以与 AMPK 结合并被 AMPK 磷酸化, 从而诱导自噬发生^[30]。

AMPK 可以通过 Atg16 诱导线粒体自噬, 这是一种核心自噬蛋白, 在自噬体生物发生期间与 Atg12 和 Atg5 形成复合物^[59]。Atg12-Atg5 表现出 E3 样连接酶活性, 其负责磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 与 LC3 偶联。Atg16 的主要功能是将 Atg12-Atg5 复合物带到吞噬体形成位点后, 以启动线粒体自噬^[60]。最后,

AMPK 通过磷酸化 MFF 促进裂变, 从而清除受损线粒体。这种裂变过程是隔离受损线粒体所必需的, 研究清楚地表明, 在骨骼肌中, AMPK 激活可能通过诱导线粒体裂变和募集溶酶体来促进线粒体自噬^[61]。

Wang 等^[62] 发现高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 喂养的肝脏特异性敲除 AMPK α 1/2 亚基小鼠表现出更高的血糖水平, 二甲双胍通过 AMPK 发挥作用, 促进线粒体裂变, 抑制糖异生途径和脂肪酸合成中限速酶基因的表达, 同时通过增加线粒体呼吸和脂肪酸氧化, 从而提高胰岛素敏感性。虾青素 (astaxanthin, AX) 是一种天然抗氧化剂^[63]。研究发现, AX 通过调节小鼠骨骼肌中的 AMPK 激活、线粒体生物发生以及增强运动耐力和脂肪酸代谢显着改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良^[64]。以上研究说明 AMPK 信号通路激活线粒体自噬改善 IR, 因此, AMPK 是改善糖代谢紊乱和脂质代谢紊乱的有效靶点。

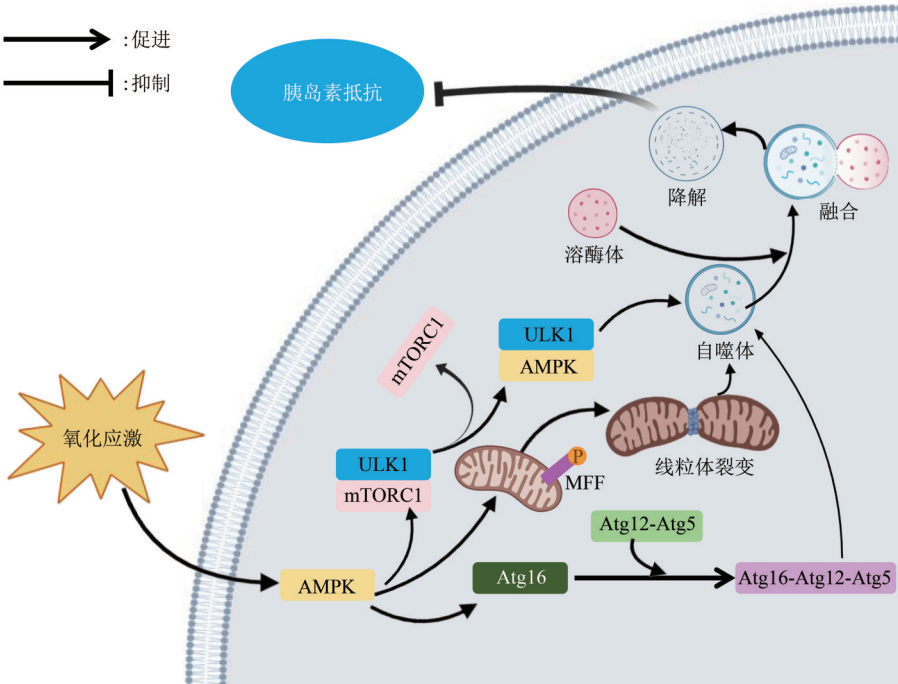


Fig. 2 Schematic diagram of AMPK pathway improving insulin resistance

图2 AMPK通路改善胰岛素抵抗示意图

AMPK: AMP活化蛋白激酶; ULK1: unc-51样激酶1; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1; Atg16: 自噬相关蛋白16; Atg12: 自噬相关蛋白12; Atg5: 自噬相关蛋白5; MFF: 线粒体裂变因子。

2.2 PINK1/Parkin介导的线粒体自噬减轻胰岛素抵抗

PINK1/Parkin 通路在线粒体自噬研究中最多^[65]。在没有线粒体损伤的情况下, PINK1 易位到 OMM, 在那里它被早老素相关的菱形样蛋白酶 (presenilin associated rhomboid like, PARL) 切割, 然后释放到细胞质中进行降解^[27]。当线粒体出现损伤时, PINK1 不再被切割和降解, 其积聚在 OMM 上^[43]。随后其磷酸化泛素, 这将导致 Parkin 募集以及高亲和力结合磷酸泛素。Parkin 因具有调节性 N 端泛素样 (Ubl) 结构域和催化 C 端结构域。然后 PINK1 在位于 Parkin 的泛素样结构域内的高度保守的残基 Ser65 位点处直接磷酸化 Parkin, 导致 Parkin 的活化, 而活化的 Parkin 可以泛素化多种 OMM 上的蛋白质, 包括: 线粒体融合蛋白 1/2 (mitochondrial fusion proteins mitofusin 1/2, MFN1/2)、己糖激酶 1 (hexokinase 1, HK1)、RAS 同系物家族成员 T1 (ras homolog family member T1, RHOT1/MIRO1)、MitoNEET/CDGSH 含铁硫结构域蛋白 1 (MitoNEET/CDGSH iron-sulfur domain-containing protein 1, CISD1)、电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channels, VDAC1)、线粒体膜外转位酶 20 (TOM20) 等^[44], 然后与视神经磷酸酶 OPTN 和 NDP52 以及某些系统中的 p62/Sqstm1 相互作用以启动线粒体自噬 (图3)^[53]。

最近提出了另一种 PINK1 的机制, 昆虫 PINK1 的结构分析表明, PINK1 自身激活是通过对称二聚体发生的, 该对称二聚物由 PINK1 同源物中经典的双叶激酶折叠中的插入物 2 介导。PINK1 自磷酸化稳定并定位在插入物 3 区, 使 PINK1 能够与 Ub 和 Parkin-Ubl 结构域结合, 并在 Ser65 位点处磷酸化它们^[45]。值得注意的是, OMM 蛋白一旦被 Parkin 泛素化, Mfn1 和 Mfn2 就会被蛋白酶体降解, 导致线粒体碎裂。线粒体碎裂不仅有助于受损线粒体与健康线粒体的分离, 而且还有助于线粒体自噬的启动, 因为较小的线粒体更容易被自噬体吞噬^[66]。

含溴结构域的蛋白质 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 属于溴结构域和末端外结构域 (BET) 蛋白质家族, JQ1 是 BRD4 抑制剂之一^[67-68]。一项研究证明, 糖尿病小鼠心脏中 BRD4 的上调抑制了 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 导致受损线粒体的积累以及随后的心脏结构和

功能受损, 用 JQ1 抑制 BRD4 可恢复 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬, 并预防 HFD 诱导的糖尿病心肌病^[69]。另一项研究表明, 甲磺酸米托醌 (mitoquinone mesylate, MitoQ) 可以在 T2DM 中通过 PINK1/Parkin 通路, 上调线粒体自噬, 从而在给予心肌缺血再灌注后的心脏保护^[70]。有研究报道, PINK1/Parkin 的表达在可能在患有 IR 的糖尿病前期患者中显著增加^[71]。因此, PINK1/Parkin 通路参与线粒体自噬中, 这为治疗 IR 提供了新的想法。

有趣的是, 持续和强烈的损伤将触发线粒体自噬, 而更局部的损伤将触发自噬非依赖机制, 如线粒体衍生的囊泡 (mitochondrial-derived vesicles, MDV), 它们都将受损的蛋白质货物携带到溶酶体进行降解^[72]。有研究证明, 在 HeLa 细胞中, 大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 诱导的 Parkin 激活, 导致自噬体募集和线粒体自噬, 但它也提高了 MDV 的产生^[73]。这说明了 MDV 能参与线粒体自噬, 但在 IR 中是否参与线粒体自噬以及参与的机制还有待研究。

在 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬中, 除了 Parkin, 还有其他几种泛素 E3 连接酶, 如 Gp78、SMURF1、SIAH1、MUL1 和 ARIH1, 也在线粒体自噬调节中起作用^[74]。虽然 PINK1/Parkin 通路已在 IR 中得到了确定, 但其他几种泛素连接酶还未在 IR 中验证。

2.3 BNIP3/Nix介导的线粒体自噬改善胰岛素抵抗

BNIP3 的磷酸化是诱导线粒体自噬的重要过程。磷酸化的 BNIP3 与 LC3II 更好的结合, LC3II 是一种对自噬体形成至关重要的分子, 并且 BNIP3 在 Ser24 位点的磷酸化可以进一步促进亲和力。NIX 可以直接与 LC3 结合, LC3 可以与 γ 氨基丁酸受体相关蛋白 (γ -aminobutyric acid receptor-associated protein, GABARAP) 结合, 形成 LC3-GABARAP 复合物, 促进自噬体向受损线粒体的动员^[10]。BNIP3L/Nix 参与脂肪毒性导致的肌肉线粒体功能障碍和 IR, 一项研究发现, BNIP3L 的累积在 HF 饮食的大鼠中触发线粒体去极化、DNM1L/DRP1 的钙依赖性激活和线粒体自噬, 通过 PRKA/PKA 途径直接磷酸化 BNIP3L, 可以改善 BNIP3L 诱导的线粒体自噬和葡萄糖摄取受损^[49]。这项研究说明, 不是所有的线粒体自噬都能改善 IR, 也有可能成为促进 IR 的因素。Gong 等^[75] 证明, 木通皂苷 D (Akebia Saponin D, ASD) 在 BRL 细胞中增加 Bnip3 表达并降低 LC3-II/LC3-I 比值, 而抑

制 AMPK 可以逆转这些结果, 导致 NAFLD 发展的肝脂肪变性。而 Yao 等^[76] 发现细胞周期蛋白依赖性激酶 9 (cyclin dependent kinase 9, CDK9) 抑制剂通过灭活 SIRT1-FOXO3-BNIP3 轴来阻断 PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬, 从而增强肝细胞癌的治疗效果。这两项研究都说明了不同途径的线粒体自噬在 IR 中可能存在相互作用。

2.4 线粒体自噬通过FUNDCl影响胰岛素抵抗

正常条件下, FUNDC1 的活性分别被蛋白激酶 Src 和酪蛋白激酶 2 (casein kinase 2, CK2) 在 Tyr18 和 Ser13 位点上的磷酸化所抑制, 缺氧条件下, ULK1 在 Ser17 位点的磷酸化和磷酸甘油酸变位酶家族成员 5 (phosphoglycerate mutase family member 5, PGAM5) 在 Ser13 位点的去磷酸化刺激 FUNDC1 的活性^[77]。为应对线粒体损伤, PGAM5 对 FUNDC1 的去磷酸化相互作用, 最终诱导线粒

体自噬^[78]。FUNDC1 也可以与视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 和动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 相互作用, 当线粒体自噬发生时, FUNDC1 与 OPA1 解离, 随后与 Drp1 结合, 从而导致线粒体裂变和线粒体自噬^[79]。

Wu 等^[80] 研究表明, 在 HFD 喂养的 FUNDC1 敲除型小鼠, FUNDC1 的缺陷通过 MAPK 信号传导和炎症反应导致线粒体质量控制失调并加重饮食诱导的肥胖, IR 和代谢综合征。他们认为, FUNDC1 可能调节线粒体质量控制, 从而影响胰岛素传导信号和炎症。另一项研究说明, 在胰腺 MIN6 细胞中, FUNDC1 缺乏会加重棕榈酸酯诱导的线粒体功能障碍, 导致细胞死亡和胰岛素不敏感, 而 FUNDC1 过表达能改善这些负面影响^[81]。因此, FUNDC1 介导的线粒体自噬可以通过调控代谢紊乱从而改善 IR。

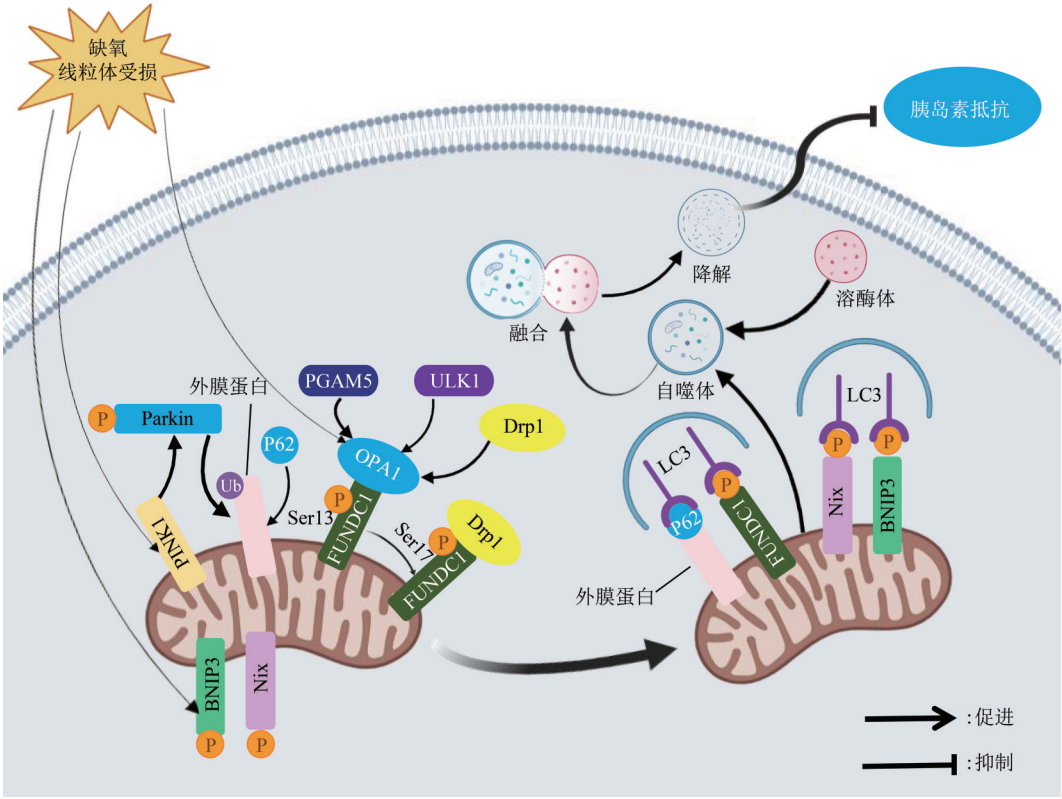


Fig. 3 The related signaling pathways of mitophagy improving insulin resistance
图3 线粒体自噬改善胰岛素抵抗的相关信号通路

PINK1: PTEN诱导激酶1; Parkin: Parkin RBR E3泛素蛋白连接酶; 外膜蛋白: outer membrane protein; P62: 隔离体1; Ub: 泛素化; BNIP3: BCL2相互作用蛋白3; NIX: Nip3样蛋白X; FUNDC1: FUN14结构域蛋白1; OPA1: 视神经萎缩蛋白1; PGAM5: 磷酸甘油酸变位酶家族成员5; Drp1: 动力蛋白相关蛋白1; LC3: 微管相关蛋白轻链3。

除了上述的BNIP3/Nix、FUNDC1线粒体自噬受体蛋白,还有FKBP8、Bcl-2样蛋白13(BCL2 like 13, BCL2L13/BCL-RAMBO)、NLRX1、PHB2等。FKBP8可以通过以下方式之一促进自噬,首先通过抑制上游mTORC1活性,其次通过募集内质网/线粒体膜的核心自噬成分,还能通过招募Atg8家族蛋白^[52]。据报道,Bcl2L13是酵母Atg32的哺乳动物同系物,其通过与自噬体膜的LC3-II结合促进线粒体自噬和线粒体碎裂^[54]。另一项研究说明,BCL2L13依赖于ULK1复合物来驱动线粒体自噬^[82]。最近研究发现^[57, 83],NLRX1与PHB2都通过LIR与LC3直接结合以诱导线粒体自噬。但是关于它们的研究在IR方面知之甚少,因此,在未来可能会成为研究热点之一。

3 调控线粒体自噬改善胰岛素抵抗的治疗策略

运动、药物以及一些天然产物可以通过调控线粒体自噬从而改善IR(表2)。

3.1 运动通过上调线粒体自噬缓解胰岛素抵抗

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将运动视为预防或缓解各种慢性疾病的有效干预措施,广泛的研究表明,无论强度和持续时间如何,运动训练都会增加骨骼肌中的线粒体质量、mtDNA含量、全身脂肪酸氧化和线粒体体积密度,而且运动后还对线粒体自噬进行上调,以确保受损线粒体充分清除,这取决于AMPK-ULK1信号传导^[84]。

AMPK是糖脂代谢,蛋白质合成和自噬的核心关键信号分子。在运动状态下,通过上游效应器钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶(calmodulin-dependent protein kinase kinase, CaMKK)和肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)激活AMPK,活化的AMPK影响了大量蛋白质,以引发多种下游效应^[85]。它激活各种分解代谢、能量产生途径,如葡萄糖和脂质代谢、线粒体生物发生和自噬^[86]。有研究证明,在HFD喂养的小鼠中,运动后诱导骨骼肌产生流星样蛋白(meteorin-like protein, METRNL),后者通过AMPK或过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ , PPAR δ)依赖性信号诱导脂肪酸氧化,从而减轻骨骼肌脂质介导的炎症和IR的影响^[87]。Zhang等^[88]的动物实验证明,晨练在增强胰岛素敏感性和葡萄糖转运方面优于夜间运动,但夜间运

动可以通过肝脏中的分子钟-线粒体自噬-细胞凋亡改善脂质浸润和线粒体异常,从而下调葡萄糖和脂质紊乱。最近,运动被证明可以刺激线粒体自噬并增加啮齿类动物和人类骨骼肌中的Parkin表达^[89-90]。另外,运动活跃的老年人在肌肉活检制备的线粒体部分中表现出更高的Parkin表达。身体活动对老年人肌肉和线粒体健康的有益影响可能涉及线粒体自噬的上调^[91]。因此,运动可以增加线粒体自噬表达从而改善IR。

3.2 药物通过促进线粒体自噬减轻胰岛素抵抗

虽然运动能改善IR,但是其效果有限且周期漫长。药物治疗就成为了很好的选择,因其胰岛素传导信号缺陷在IR的发病机制中是较为常见,所以降糖药物被广泛应用于治疗IR中。

有研究报道^[92],T2DM患者的线粒体自噬发生了改变,PINK1和Parkin的水平、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator, PGC1 α)的水平以及AMPK的活性均会下降,TNF- α 和IL-2水平升高,而二甲双胍能改善这些现象。这表明二甲双胍在治疗T2DM中具有有益的临床意义。吡格列酮通过刺激PPAR γ 导致细胞内脂肪氧化增强,骨骼肌和动脉平滑肌脂肪含量减少,从而提高胰岛素敏感性,减少炎症细胞因子和ROS生成,并抑制动脉粥样硬化形成,预防动脉粥样硬化性心血管并发症^[93]。西他列汀是二肽基肽酶4(dipeptidyl-peptidase 4, DPP-4)抑制剂之一,其通过AMPK途径增强自噬,从而有效改善肥胖诱导的IR和肝脏脂肪变性的进展^[94]。这些药物通过线粒体自噬改善线粒体功能以及提高胰岛素敏感性,在IR治疗中提供了新的思路。

3.3 天然产物诱导线粒体自噬缓解胰岛素抵抗

自然界中发现的一些产物也可以诱导线粒体自噬,从而改善IR^[95]。Xiang等^[96]用人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)建立糖尿病模型,发现丹参酸B(salvianolic acid B, Sal B)通过上调Pink1, Parkin和Beclin1的表达显著改善糖尿病诱导的内皮和线粒体功能障碍。多酚是一组天然产物,通过调节几种途径(包括AMPK、Sirt1和NRF-1靶标)来改善线粒体功能和线粒体生物发生,可用于预防和治疗几种代谢疾病,如T2DM^[97]。安石榴甙(punicalagin, PU)是石榴多酚的主要成分,具有抗氧化、抗炎、脂质代谢调节等多种生物活性^[98]。

Zhang 等^[99] 研究发现, 安石榴甙在糖尿病肝损伤小鼠中可以通过上调线粒体自噬和抗氧化酶的活性从而降低肝脏中的氧化应激水平, 对糖尿病肝损伤具有一定的保护作用。白藜芦醇和聚藜芦醇是一种具有强抗氧化作用的白藜芦醇糖苷, 白藜芦醇是一种在葡萄皮和红葡萄酒中发现的多酚^[100]。研究发现, 在高胰岛素诱导的骨骼肌细胞 IR 中, 白藜芦醇能通过激活 AMPK 和易位 GLUT4 改善 IR^[101]。以上研究都表明, 天然产物通过促进线粒体自噬来缓解 IR, 在治疗 IR 上有着巨大潜力。

Table 2 Strategies for regulating mitophagy to improve insulin resistance
表2 调控线粒体自噬改善胰岛素抵抗的策略

分组	方法	实验模型	信号通路	参考文献
物理组	运动	经过8周中等训练的男性骨骼肌	AMPK-ULK1	[90]
药物组	二甲双胍	T2DM患者经二甲双胍治疗后的PBMC	AMPK、PINK1/Parkin	[92]
	吡格列酮	T2DM患者经吡格列酮和营养治疗后的骨骼肌	AMPK	[102]
	西他列汀	五周龄雄性瘦素缺乏纯合子ob/ob T2DM肥胖小鼠	AMPK/ULK1	[94]
天然产物	丹参酸B	HG和CCCP诱导的HUVEC	PINK1/Parkin	[96]
		7周龄雄性糖尿病C57BL/KsJ db/db小鼠		
	安石榴甙	HFD喂养雄性C57BL/6小鼠; HG诱导的HepG2细胞	PINK1/Parkin	[99]
	白藜芦醇	GLUT4myc过表达L6大鼠骨骼肌细胞	AMPK	[101]

HG: 高葡萄糖; PBMC: 外周血单核细胞; CCCP: 羰基氰化物间氯苯基脒; HUVEC: 人脐静脉内皮细胞。

4 总结与展望

线粒体是细胞转换能量的中心枢纽, 在各种细胞进程中起着关键作用。当细胞从常氧转移到缺氧时, 通过线粒体自噬去减少线粒体数量, 从而使细胞代谢适应厌氧条件^[6]。有缺陷和过度的线粒体自噬都被认为会导致疾病, 如帕金森病和阿尔茨海默病、代谢疾病、糖尿病的血管并发症、心肌损伤、肌肉萎缩症和肝脏疾病等^[103]。IR 是许多代谢疾病的诱发因素, 例如代谢综合征、T2DM以及动脉粥样硬化^[104]。随着对 IR 机制的深入探究, 在 IR 存在的条件下, 会出现线粒体功能障碍以及氧化应激, 而线粒体自噬通过清除受损线粒体从而缓解 IR。

线粒体自噬通过清除受损线粒体从而改善能量代谢, 如: AMPK、PINK1/Parkin、BNIP3/Nix 以及 FUNDC1。除了上述列举的线粒体自噬介导的信号通路或信号分子能改善 IR 外, 还有其他受体蛋白能介导线粒体自噬, 如: FKBP8、BCL2L13、NLRX1、PHB2 等。它们均能介导线粒体自噬, 但它们的研究领域集中在各类癌症, 因此在 IR 相关的疾病中, 它们是否参与线粒体自噬还有待探究。

运动、药物 (如二甲双胍、吡格列酮和西格列汀等) 以及一些天然产物 (丹参酸 B、多酚、安石榴甙、白藜芦醇和聚藜芦醇等) 介导的线粒体自噬信号通路可以改善 IR。除了运动、药物以及天然

产物外, 还强调了饮食和微生物组可以改善 IR^[105-106], 但是目前仍然不知道饮食与肠道微生物是否能通过线粒体自噬改善 IR。

综上所述, 无论是运动、药物还是天然产物都是通过多种途径诱导或干预线粒体自噬去改善 IR。因此, 线粒体自噬为 IR 治疗和药物开发提供新的靶点和新思路。

参 考 文 献

[1] Pickles S, Vigié P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*, 2018, **28**(4): R170-R185

[2] Chu C T. Multiple pathways for mitophagy: a neurodegenerative conundrum for Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2019, **697**: 66-71

[3] Wei Y, Chiang W C, Sumpter R, *et al.* Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor. *Cell*, 2017, **168**(1-2): 224-238.e10

[4] Su L, Zhang J, Gomez H, *et al.* Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury. *Autophagy*, 2023, **19**(2): 401-414

[5] Chu C T, Ji J, Dagda R K, *et al.* Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(10): 1197-1205

[6] Onishi M, Yamano K, Sato M, *et al.* Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J*, 2021, **40**(3): e104705

[7] Pradeepkiran JA, Reddy PH. Defective mitophagy in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2020, **64**: 101191

[8] Ning P, Jiang X, Yang J, *et al.* Mitophagy: a potential therapeutic

- target for insulin resistance. *Front Physiol*, 2022, **13**: 957968
- [9] Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in adipose tissue physiology and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*, 2019, **31**(6): 487-501
- [10] Su Z, Nie Y, Huang X, *et al.* Mitophagy in hepatic insulin resistance: therapeutic potential and concerns. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 1193
- [11] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, *et al.* Autophagy in major human diseases. *EMBO J*, 2021, **40**(19): e108863
- [12] Bakula D, Scheibye-Knudsen M. Mitophaging: mitophagy in aging and disease. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 239
- [13] Belosludtsev K N, Belosludtseva N V, Dubinin M V. Diabetes mellitus, mitochondrial dysfunction and Ca(2+)-dependent permeability transition pore. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(18): 6559
- [14] Killackey SA, Philpott DJ, Girardin SE. Mitophagy pathways in health and disease. *J Cell Biol*, 2020, **219**(11): e202004029
- [15] Chourasia AH, Boland ML, Macleod KF. Mitophagy and cancer. *Cancer Metab*, 2015, **3**: 4
- [16] Zhao Y, Huang S, Liu J, *et al.* Mitophagy contributes to the pathogenesis of inflammatory diseases. *Inflammation*, 2018, **41**(5): 1590-1600
- [17] Ke P Y. Mitophagy in the pathogenesis of liver diseases. *Cells*, 2020, **9**(4): 831
- [18] Morciano G, Patergnani S, Bonora M, *et al.* Mitophagy in cardiovascular diseases. *J Clin Med*, 2020, **9**(3): 892
- [19] Lee S H, Park S Y, Choi C S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J*, 2022, **46**(1): 15-37
- [20] Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*, 2021, **125**: 154892
- [21] Marusic M, Paic M, Knobloch M, *et al.* NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, **2021**: 6613827
- [22] Kruse R, Sahebkhitiari N, Højlund K. The mitochondrial proteomic signatures of human skeletal muscle linked to insulin resistance. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(15): 5374
- [23] Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, **1866**(10): 165838
- [24] Sergi D, Naumovski N, Heilbronn L K, *et al.* Mitochondrial (dys) function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Front Physiol*, 2019, **10**: 532
- [25] Shan Z, Fa W H, Tian C R, *et al.* Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment. *Aging (Albany NY)*, 2022, **14**(6): 2902-2919
- [26] Wang S, Li H, Yuan M, *et al.* Role of AMPK in autophagy. *Front Physiol*, 2022, **13**: 1015500
- [27] Diao R Y, Gustafsson A B. Mitochondrial quality surveillance: mitophagy in cardiovascular health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, **322**(2): C218-C230
- [28] Shao R, Li J, Qu T, *et al.* Mitophagy: a potential target for pressure overload-induced cardiac remodelling. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 2849985
- [29] Iorio R, Celenza G, Petricca S. Mitophagy: molecular mechanisms, new concepts on Parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis. *Cells*, 2021, **11**(1): 30
- [30] Zheng H, Zhu H, Liu X, *et al.* Mitophagy in diabetic cardiomyopathy: roles and mechanisms. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 750382
- [31] Zhang T, Liu Q, Gao W, *et al.* The multifaceted regulation of mitophagy by endogenous metabolites. *Autophagy*, 2022, **18**(6): 1216-1239
- [32] Cai Y, Yang E, Yao X, *et al.* FUNDC1-dependent mitophagy induced by tPA protects neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury. *Redox Biol*, 2021, **38**: 101792
- [33] Huang Q, Zhou H J, Zhang H, *et al.* Thioredoxin-2 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis stress kinase-1 activity to maintain cardiac function. *Circulation*, 2015, **131**(12): 1082-1097
- [34] He F, Huang Y, Song Z, *et al.* Mitophagy-mediated adipose inflammation contributes to type 2 diabetes with hepatic insulin resistance. *J Exp Med*, 2021, **218**(3): e20201416
- [35] Wang J, Zhai T, Chen Y. Effects of honokiol on CYP450 activity and transporter mRNA expression in type 2 diabetic rats. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(3): 815
- [36] Ren J, Pei Z, Chen X, *et al.* Inhibition of CYP2E1 attenuates myocardial dysfunction in a murine model of insulin resistance through NLRP3-mediated regulation of mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, **1865**(1): 206-217
- [37] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebara S, *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(17): 6275
- [38] Bhansali S, Bhansali A, Dutta P, *et al.* Metformin upregulates mitophagy in patients with T2DM: a randomized placebo-controlled study. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(5): 2832-2846
- [39] Guo T, Liu T, Sun Y, *et al.* Sonodynamic therapy inhibits palmitate-induced beta cell dysfunction via PINK1/Parkin-dependent mitophagy. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(6): 457
- [40] Song C, Pan S, Zhang J, *et al.* Mitophagy: a novel perspective for insighting into cancer and cancer treatment. *Cell Prolif*, 2022, **55**(12): e13327
- [41] Desjardins E M, Steinberg G R. Emerging role of AMPK in brown and beige adipose tissue (BAT): implications for obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2018, **18**(10): 80
- [42] Wu S, Zou M H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(14): 4987
- [43] Lin Q, Chen J, Gu L, *et al.* New insights into mitophagy and stem cells. *Stem Cell Res Ther*, 2021, **12**(1): 452
- [44] Trempe J F, Gehring K. Structural mechanisms of mitochondrial quality control mediated by PINK1 and Parkin. *J Mol Biol*, 2023, **435**(12): 168090
- [45] Goodall E A, Kraus F, Harper J W. Mechanisms underlying ubiquitin-driven selective mitochondrial and bacterial autophagy. *Mol Cell*, 2022, **82**(8): 1501-1513
- [46] Miller S, Muqit M M K. Therapeutic approaches to enhance

- PINK1/Parkin mediated mitophagy for the treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2019, **705**: 7-13
- [47] Wu Y, Jiang T, Hua J, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: from pathogenesis to novel therapy. *Int J Cardiol*, 2022, **361**: 61-69
- [48] Panigrahi D P, Praharaj P P, Bhol C S, *et al.* The emerging, multifaceted role of mitophagy in cancer and cancer therapeutics. *Semin Cancer Biol*, 2020, **66**: 45-58
- [49] Da Silva Rosa S C, Martens M D, Field J T, *et al.* BNIP3L/Nix-induced mitochondrial fission, mitophagy, and impaired myocyte glucose uptake are abrogated by PRKA/PKA phosphorylation. *Autophagy*, 2021, **17**(9): 2257-2272
- [50] Li G, Li J, Shao R, *et al.* FUNDC1: a promising mitophagy regulator at the mitochondria-associated membrane for cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 788634
- [51] Liu H, Zang C, Yuan F, *et al.* The role of FUNDC1 in mitophagy, mitochondrial dynamics and human diseases. *Biochem Pharmacol*, 2022, **197**: 114891
- [52] Terešák P, Lapao A, Subic N, *et al.* Regulation of PRKN-independent mitophagy. *Autophagy*, 2022, **18**(1): 24-39
- [53] Poole L P, Macleod K F. Mitophagy in tumorigenesis and metastasis. *Cell Mol Life Sci*, 2021, **78**(8): 3817-3851
- [54] Fujiwara M, Tian L, Le P T, *et al.* The mitophagy receptor Bcl-2-like protein 13 stimulates adipogenesis by regulating mitochondrial oxidative phosphorylation and apoptosis in mice. *J Biol Chem*, 2019, **294**(34): 12683-12694
- [55] Meng F, Sun N, Liu D, *et al.* BCL2L13: physiological and pathological meanings. *Cell Mol Life Sci*, 2021, **78**(6): 2419-2428
- [56] Liu M, Liu K, Cheng D, *et al.* The regulatory role of NLRX1 in innate immunity and human disease. *Cytokine*, 2022, **160**: 156055
- [57] Yan C, Gong L, Chen L, *et al.* PHB2 (prohibitin 2) promotes PINK1-PRKN/Parkin-dependent mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 axis. *Autophagy*, 2020, **16**(3): 419-434
- [58] Kundu M, Lindsten T, Yang C Y, *et al.* Ulk1 plays a critical role in the autophagic clearance of mitochondria and ribosomes during reticulocyte maturation. *Blood*, 2008, **112**(4): 1493-1502
- [59] Kuma A, Mizushima N, Ishihara N, *et al.* Formation of the approximately 350-kDa Apg12-Apg5-Apg16 multimeric complex, mediated by Apg16 oligomerization, is essential for autophagy in yeast. *J Biol Chem*, 2002, **277**(21): 18619-18625
- [60] Mizushima N, Noda T, Ohsumi Y. Apg16p is required for the function of the Apg12p-Apg5p conjugate in the yeast autophagy pathway. *EMBO J*, 1999, **18**(14): 3888-3896
- [61] Seabright A P, Fine N H F, Barlow J P, *et al.* AMPK activation induces mitophagy and promotes mitochondrial fission while activating TBK1 in a PINK1-Parkin independent manner. *FASEB J*, 2020, **34**(5): 6284-6301
- [62] Wang Y, An H, Liu T, *et al.* Metformin improves mitochondrial respiratory activity through activation of AMPK. *Cell Rep*, 2019, **29**(6): 1511-1523. e5
- [63] Preuss H G, Echard B, Yamashita E, *et al.* High dose astaxanthin lowers blood pressure and increases insulin sensitivity in rats: are these effects interdependent?. *Int J Med Sci*, 2011, **8**(2): 126-138
- [64] Nishida Y, Nawaz A, Kado T, *et al.* Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle *via* activation of AMPK pathway. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, **11**(1): 241-258
- [65] Masaldan S, Callegari S, Dewson G. Therapeutic targeting of mitophagy in Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*, 2022, **50**(2): 783-797
- [66] Ma X, McKeen T, Zhang J, *et al.* Role and mechanisms of mitophagy in liver diseases. *Cells*, 2020, **9**(4): 837
- [67] Shi J, Vakoc C R. The mechanisms behind the therapeutic activity of BET bromodomain inhibition. *Mol Cell*, 2014, **54**(5): 728-736
- [68] Korb E, Herre M, Zucker-Scharff I, *et al.* BET protein Brd4 activates transcription in neurons and BET inhibitor Jq1 blocks memory in mice. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(10): 1464-1473
- [69] Mu J, Zhang D, Tian Y, *et al.* BRD4 inhibition by JQ1 prevents high-fat diet-induced diabetic cardiomyopathy by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy *in vivo*. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, **149**: 1-14
- [70] Ji Y, Leng Y, Lei S, *et al.* The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing PINK1/Parkin-mediated mitophagy in type 2 diabetic rats. *Cell Stress Chaperones*, 2022, **27**(4): 353-367
- [71] Frank M, Duvezin-Caubet S, Koob S, *et al.* Mitophagy is triggered by mild oxidative stress in a mitochondrial fission dependent manner. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1823**(12): 2297-2310
- [72] Mclelland G L, Lee S A, McBride H M, *et al.* Syntaxin-17 delivers PINK1/Parkin-dependent mitochondrial vesicles to the endolysosomal system. *J Cell Biol*, 2016, **214**(3): 275-291
- [73] Ramirez A, Old W, Selwood D L, *et al.* Cannabidiol activates PINK1-Parkin-dependent mitophagy and mitochondrial-derived vesicles. *Eur J Cell Biol*, 2022, **101**(1): 151185
- [74] Wang D K, Zheng H L, Zhou W S, *et al.* Mitochondrial dysfunction in oxidative stress-mediated intervertebral disc degeneration. *Orthop Surg*, 2022, **14**(8): 1569-1582
- [75] Gong L L, Yang S, Zhang W, *et al.* Akebia Saponin D alleviates hepatic steatosis through BNIP3 induced mitophagy. *J Pharmacol Sci*, 2018, **136**(4): 189-195
- [76] Yao J, Wang J, Xu Y, *et al.* CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma. *Autophagy*, 2022, **18**(8): 1879-1897
- [77] Liu L, Feng D, Chen G, *et al.* Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nat Cell Biol*, 2012, **14**(2): 177-185
- [78] Chen G, Han Z, Feng D, *et al.* A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy. *Mol Cell*, 2014, **54**(3): 362-377
- [79] Liu L, Li Y, Chen Q. The emerging role of FUNDC1-mediated mitophagy in cardiovascular diseases. *Front Physiol*, 2021, **12**: 807654

- [80] Wu H, Wang Y, Li W, *et al.* Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome. *Autophagy*, 2019, **15**(11): 1882-1898
- [81] Tong B, Zhang Z, Li X, *et al.* FUNDC1 modulates mitochondrial defects and pancreatic β -cell dysfunction under lipotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, **672**: 54-64
- [82] Murakawa T, Okamoto K, Omiya S, *et al.* A mammalian mitophagy receptor, Bcl2-L-13, recruits the ULK1 complex to induce mitophagy. *Cell Rep*, 2019, **26**(2): 338-345.e6
- [83] Zhang Y, Yao Y, Qiu X, *et al.* Listeria hijacks host mitophagy through a novel mitophagy receptor to evade killing. *Nat Immunol*, 2019, **20**(4): 433-446
- [84] Pang B P S, Chan W S, Chan C B. Mitochondria homeostasis and oxidant/antioxidant balance in skeletal muscle-do myokines play a role?. *Antioxidants (Basel)*, 2021, **10**(2): 179
- [85] Long Y C, Zierath J R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*, 2006, **116**(7): 1776-1783
- [86] Ahsan M, Garneau L, Aguer C. The bidirectional relationship between AMPK pathway activation and myokine secretion in skeletal muscle: how it affects energy metabolism. *Front Physiol*, 2022, **13**: 1040809
- [87] Jung T W, Lee S H, Kim H C, *et al.* METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance *via* AMPK or PPARdelta-dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med*, 2018, **50**(9): 122
- [88] Zhang Z, Li X, Zhang J, *et al.* Chrono-aerobic exercise optimizes metabolic state in db/db mice through clock-mitophagy-apoptosis. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(16): 9308
- [89] Chen C C W, Erlich A T, Hood D A. Role of Parkin and endurance training on mitochondrial turnover in skeletal muscle. *Skeletal Muscle*, 2018, **8**(1): 10
- [90] Brandt N, Gunnarsson T P, Bangsbo J, *et al.* Exercise and exercise training-induced increase in autophagy markers in human skeletal muscle. *Physiol Rep*, 2018, **6**(7): e13651
- [91] Leduc-Gaudet J P, Hussain S N A, Barreiro E, *et al.* Mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle health and aging. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(15): 8179
- [92] De Maranon A M, Diaz-Pozo P, Canet F, *et al.* Metformin modulates mitochondrial function and mitophagy in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Redox Biol*, 2022, **53**: 102342
- [93] Di Pino A, Defronzo R A. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr Rev*, 2019, **40**(6): 1447-1467
- [94] Zheng W, Zhou J, Song S, *et al.* Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor sitagliptin ameliorates hepatic insulin resistance by modulating inflammation and autophagy in ob/ob mice. *Int J Endocrinol*, 2018, **2018**: 8309723
- [95] Zhu Z, Jiang T, Suo H, *et al.* Metformin potentiates the effects of anlotinib in NSCLC *via* AMPK/mTOR and ROS-mediated signaling pathways. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 712181
- [96] Xiang J, Zhang C, Di T, *et al.* Salvianolic acid B alleviates diabetic endothelial and mitochondrial dysfunction by down-regulating apoptosis and mitophagy of endothelial cells. *Bioengineered*, 2022, **13**(2): 3486-3502
- [97] Garcia-Aguilar A, Guillen C. Targeting pancreatic beta cell death in type 2 diabetes by polyphenols. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, **13**: 1052317
- [98] Venusova E, Kolesarova A, Horky P, *et al.* Physiological and immune functions of punicalagin. *Nutrients*, 2021, **13**(7): 2150
- [99] Zhang Y, Tan X, Cao Y, *et al.* Punicalagin protects against diabetic liver injury by upregulating mitophagy and antioxidant enzyme activities. *Nutrients*, 2022, **14**(14): 2782
- [100] Barber T M, Kabisch S, Randeve H S, *et al.* Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: a state-of-the-art review. *Nutrients*, 2022, **14**(14): 2870
- [101] Vlacheski F, Den Hartogh D J, Giacca A, *et al.* Amelioration of high-insulin-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and restoration of GLUT4 translocation. *Nutrients*, 2020, **12**(4): 914
- [102] Coletta D K, Sriwijitkamol A, Wajsborg E, *et al.* Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial. *Diabetologia*, 2009, **52**(4): 723-732
- [103] Doblado L, Lueck C, Rey C, *et al.* Mitophagy in human diseases. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(8): 3903
- [104] Galizzi G, Di Carlo M. Insulin and its key role for mitochondrial function/dysfunction and quality control: a shared link between dysmetabolism and neurodegeneration. *Biology (Basel)*, 2022, **11**(6): 943
- [105] Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Non-pharmacological treatments for insulin resistance: effective intervention of plant-based diets-a critical review. *Nutrients*, 2022, **14**(7): 1400
- [106] Mo X, Sun Y, Liang X, *et al.* Insoluble yeast β -glucan attenuates high-fat diet-induced obesity by regulating gut microbiota and its metabolites. *Carbohydr Polym*, 2022, **281**: 119046

The Effect and Mechanism of Mitophagy on Insulin Resistance*

CHEN Yu-Hua^{1,2)}, ZHENG Biao^{1,2)}, CHENG Di^{1,2)}, HE Yu-Lin^{3)**}, MO Zhong-Cheng^{1,2)**}

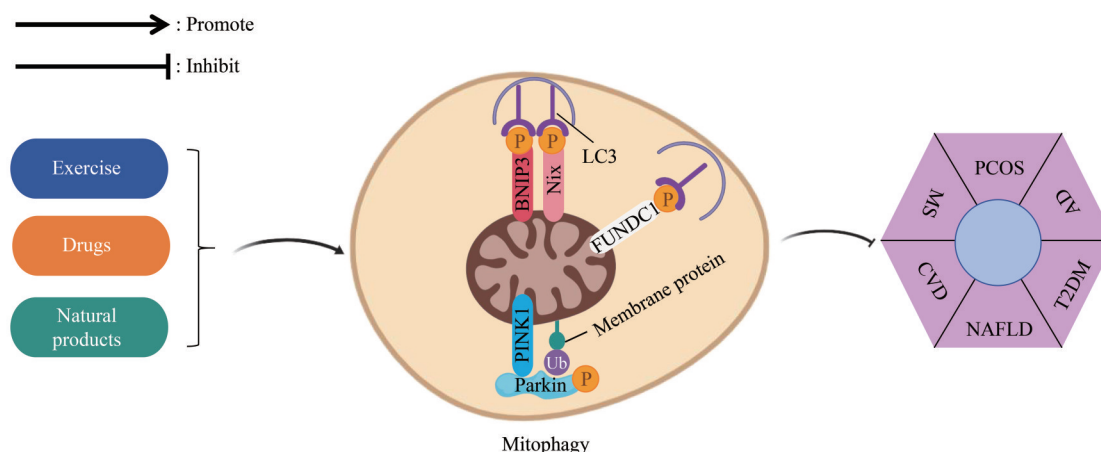
⁽¹⁾Department of Histology and Embryology, Institute of Basic Medical Sciences,

Guilin Medical University, Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Guilin 541199, China;

²⁾Joint Laboratory of Chronic Disease Prevention and Research in Guilin Medical University & Hunan Mingshun Pharmaceutical Co., Ltd, Shaodong 422800, China;

³⁾Microbiological Department, Basic Medical College, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Graphical abstract



Abstract Mitophagy, a highly precise form of autophagy, plays a pivotal role in maintaining cellular homeostasis by selectively targeting and eliminating damaged mitochondria through a process known as mitophagy. Within this tightly regulated mechanism, dysfunctional mitochondria are specifically delivered to lysosomes for degradation. Disruptions in mitophagy have been implicated in a diverse range of pathological conditions, spanning diseases of the nervous system, cardiovascular system, cancer, aging, and metabolic syndrome. The elucidation of mitophagy's impact on cardiovascular disorders, liver diseases, metabolic syndromes, immune dysfunctions, inflammatory conditions, and cancer has significantly advanced our understanding of the complex pathogenesis underlying these conditions. These studies have shed light on the intricate connections between dysfunctional mitophagy and disease progression. Among the disorders associated with mitochondrial dysfunction, insulin resistance (IR) stands out as a prominent condition linked to metabolic

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82060091) and Horizontal Cooperation Project with Hunan Mingshun Pharmaceutical Co., Ltd. (2021GLHX01).

** Corresponding author.

MO Zhong-Cheng. Tel: 86-773-3680835, E-mail: zhchmo@hotmail.com

HE Yu-Lin. Tel: 86-18978330126, E-mail: 418497164@qq.com

Received: May 24, 2023 Accepted: August 1, 2023

disorders. IR is characterized by a diminished response to normal levels of insulin, necessitating higher insulin levels to trigger a typical physiological reaction. Hyperinsulinemia and metabolic disturbances often coexist with IR, primarily due to defects in insulin signal transduction. Oxidative stress, stemming from mitochondrial dysfunction, exerts dual effects in the context of IR. Initially, it disrupts insulin signaling pathways and subtly contributes to the development of IR. Additionally, by inducing mitochondrial damage and autophagy, oxidative stress indirectly impedes insulin signaling pathways. Consequently, mitophagy acts as a protective mechanism, encapsulating damaged or dysfunctional mitochondria through the autophagy-lysosome pathway. This efficient process eliminates excessive oxidative stress reactive. The intricate interplay between mitochondrial function, oxidative stress, mitophagy, and IR represents a captivating field of investigation in the realm of metabolic disorders. By unraveling the underlying complexities and comprehending the intricate relationships between these intertwined processes, researchers strive toward uncovering novel therapeutic strategies. With a particular focus on mitochondrial quality control and the maintenance of redox homeostasis, these interventions hold tremendous potential in mitigating IR and enhancing overall metabolic health. Emerging evidence from a myriad of studies has shed light on the active involvement of mitophagy in the pathogenesis of metabolic disorders. Notably, interventions such as exercise, drug therapies, and natural products have been documented to induce mitophagy, thereby exerting beneficial effects on metabolic health through the activation of diverse signaling pathways. Several pivotal signaling molecules, including AMPK, PINK1/Parkin, BNIP3/Nix, and FUNDC1, have been identified as key regulators of mitophagy and have been implicated in the favorable outcomes observed in metabolic disorders. Of particular interest is the unique role of PINK1/Parkin in mitophagy compared to other proteins involved in this process. PINK1/Parkin exerts influence on mitophagy through the ubiquitination of outer mitochondrial membrane proteins. Conversely, BNIP3/Nix and FUNDC1 modulate mitophagy through their interaction with LC3, while also displaying certain interrelationships with each other. In this comprehensive review, our objective is to investigate the intricate interplay between mitophagy and IR, elucidating the relevant signaling pathways and exploring the treatment strategies that have garnered attention in recent years. By assimilating and integrating these findings, we aim to establish a comprehensive understanding of the multifaceted roles and intricate mechanisms by which mitophagy influences IR. This endeavor, in turn, seeks to provide novel insights and serve as a catalyst for further research in the pursuit of innovative treatments targeting IR.

Key words insulin resistance, mitophagy, cellular signaling molecules

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0205