



线粒体质量控制在糖脂代谢和代谢性疾病中的作用*

冯佳佳 郭 蒙 欧阳铮 吕 斌**

(南华大学衡阳医学院, 基础医学院, 细胞生物学与遗传学教研室, 衡阳 421001)

摘要 肝脏、骨骼肌、脂肪是机体中主要的能量代谢器官, 是体内重要的胰岛素敏感性组织, 在维持葡萄糖稳态中发挥重要作用。线粒体在细胞能量代谢过程中起核心作用, 是胰岛素分泌的主要调节器, 负责脂肪酸的氧化磷酸化和 β 氧化, 对糖类、脂肪代谢以及ATP的合成至关重要。线粒体质量控制系统是维持线粒体稳态的重要环节, 主要机制包括蛋白质稳态、线粒体动力学、线粒体自噬和线粒体生物合成等。功能失调的线粒体可能在胰岛素抵抗和肝脏脂肪异位储存中发挥重要作用, 从而支持了线粒体功能障碍与肥胖、2型糖尿病和非酒精性脂肪性肝病的发展密切相关的新观点。本文主要阐述在3种主要的胰岛素敏感器官(肝脏、骨骼肌、脂肪)中线粒体质量控制失衡从而导致代谢性相关疾病的机制。在肝脏中, 线粒体功能障碍会导致糖代谢和脂质代谢的紊乱, 从而引发胰岛素抵抗和脂肪堆积, 这是酒精性脂肪性肝病发生的重要因素之一。在骨骼肌中, 线粒体功能下降会减少ATP的产生, 削弱肌肉对葡萄糖的摄取能力, 进而加重胰岛素抵抗。而在脂肪组织中, 线粒体功能障碍会影响脂肪细胞的正常功能, 导致脂毒性和炎症反应, 进一步促进胰岛素抵抗和代谢综合征的发生。这3个器官间的相互作用对整体代谢稳态至关重要。例如, 肝脏的糖异生作用和骨骼肌的葡萄糖利用均受到线粒体健康状况的影响; 而脂肪组织的脂质储存能力则依赖于正常的线粒体功能, 以防止脂肪在其他器官中异位积累。本文强调了线粒体质量控制在维持肝脏、骨骼肌和脂肪组织代谢稳态中的关键作用, 揭示了线粒体功能障碍在这3个器官中引发代谢性疾病的具体机制, 为进一步研究和开发针对线粒体功能障碍的治疗方法提供了理论依据。

关键词 线粒体质量控制, 胰岛素抵抗, 糖脂代谢, 肥胖, 非酒精性脂肪肝病, 2型糖尿病

中图分类号 Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0451

CSTR: 32369.14.pibb.20240451

现代饮食结构及生活方式的改变导致肥胖人群日益增多。全球肥胖的成年人数量超过8.8亿, 并持续快速增长。在中国, 肥胖人群数量目前已攀升至全球首位^[1-2]。常见的代谢性疾病包括2型糖尿病(type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)、肥胖(obesity)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、高脂血症等, 其病因与遗传、饮食、运动、衰老和环境等众多因素相关, 其病程发展缓慢、不易察觉且发病后难以治愈, 已经成为全球主要的公共卫生问题。

这些疾病相互关联且有着复杂的发病机制, 而线粒体功能障碍在其中发挥重要作用。线粒体作为细胞内的能量工厂, 不仅参与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的合成, 还在细胞代谢、信号转导、活性氧生成和凋亡调控等多种生

理过程中发挥重要作用。为了维持其正常功能, 细胞进化出了一套精细的线粒体质量控制系统, 涵盖线粒体生物合成、线粒体动力学、线粒体蛋白质量控制和线粒体自噬等多个环节。它们的正常运作或失调都对线粒体功能产生深远影响, 进而与肥胖、非酒精性脂肪肝病和T2DM等代谢性疾病的发病机制密切相关。

最新研究表明, 高脂饮食会导致白色脂肪细胞的线粒体碎裂, 严重损害线粒体代谢功能, 进而促进能量存储在白色脂肪中无法消耗, 导致肥胖的发生^[3]。对于NAFLD, 线粒体生物合成的减少、动

* 国家自然科学基金(32370741)项目资助。

** 通讯联系人。

Tel: 13626557471, E-mail: lubinmito@usc.edu.cn

收稿日期: 2024-10-30, 接受日期: 2025-03-10

力学失衡以及自噬功能障碍可能使肝细胞内脂质代谢失衡,促进脂质的过度积累和炎症反应^[4]。在T2DM中,线粒体质量控制关键蛋白的异常表达或功能失调会影响胰岛素分泌细胞的功能和胰岛素敏感性,破坏血糖平衡^[5]。因此,深入探索线粒体质量控制关键蛋白在这些代谢性疾病中的作用机制,将为理解这些疾病发生的本质提供新的视角,有望发现新的诊断标志物和治疗靶点。

本文简要概述了不同的线粒体质量控制机制如何影响肝脏、骨骼肌、脂肪组织中的糖脂代谢及其在胰岛素抵抗和代谢性疾病中的变化。同时也总结了最新的靶向线粒体质量控制关键蛋白的小分子药物,希望能为常见的几种代谢性疾病的治疗提供新的见解。

1 线粒体质量控制系统的组成及功能

线粒体质量控制系统主要由线粒体生物合成、线粒体动力学、线粒体蛋白水解与线粒体自噬组成。线粒体蛋白质质量控制系统可以在保留细胞器完整的同时选择性去除错误折叠、多余或受损的蛋白质,维持线粒体蛋白稳态,为线粒体的正常运作奠定基础。线粒体分裂和融合是线粒体质量动态控制与修复的关键环节,而线粒体自噬与线粒体生物合成可以促进线粒体的降解与更新,实现维持细胞正常功能的线粒体数量与质量的双重调控,为细胞的持续健康运行提供双重保障(图1)。

1.1 线粒体生物合成

线粒体生物合成由线粒体基因(mtDNA)和核基因(nDNA)共同调控。过氧化物酶体增殖物激活受体共激活剂1(peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC1 α)是线粒体生物合成的主要调节因子,依赖cAMP反应元件结合蛋白来激活其启动子,然后通过翻译后修饰或增加转录激活^[6]。活化的PGC1 α 易位至细胞核,激活下游靶点核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF1)和核呼吸因子2(nuclear respiratory factor 2, NRF2),NRF1和TFAM共同调节mtDNA的复制和转录,随后TFAM通过增加mtDNA的表达、氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和细胞内ATP含量来诱导线粒体的生物合成,为细胞提供持续的能量供应,以满足细胞在不同生理状态下的需求^[7]。

1.2 线粒体动力学

线粒体是高度动态的细胞器,不断发生分裂和融合,此过程称为线粒体动力学。线粒体分裂与融合过程主要由大分子动力蛋白超家族的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶介导完成^[8]。线粒体融合的关键蛋白包括位于外膜的线粒体融合蛋白(Mitofusin, Mfn)Mfn1/2和位于内膜上的视神经萎缩相关蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)。GTP水解诱导Mfn构象变化,驱动线粒体外膜对接并增加接触表面积来形成同源或异源二聚体介导线粒体外膜融合^[9]。OPA1由两种蛋白酶(ATP依赖的Yme1L1和Oma1)介导其裂解成长型或短型(L-OPA1和S-OPA1),介导线粒体内膜的融合^[10]。

与线粒体融合不同,线粒体分裂仅涉及线粒体外膜分裂调控因子,其核心蛋白质包括动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)、线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)和线粒体裂变蛋白1(mitochondrial fission protein 1, FIS1)等^[11]。当接受到特定的刺激,如细胞内钙离子浓度升高、活性氧的产生增加、能量状态的改变时,DRP1被MFF和FIS1募集到线粒体的外膜上,在线粒体外膜上多聚化并且形成环,通过水解GTP的能量,呈螺旋状收缩切断内膜和外膜导致线粒体的裂变^[12-14]。线粒体通过融合和分裂交换遗传物质、修复损伤并重新分布其功能成分,从而维持线粒体的稳态和功能。维持线粒体动力学平衡有助于细胞在应激状态下快速调整线粒体布局,优化能量分配,维持细胞功能正常。

1.3 线粒体蛋白水解

线粒体蛋白含有约1500种蛋白质,仅14个蛋白质由线粒体基因编码,其他线粒体蛋白主要由细胞核基因编码,随后转运到线粒体内^[15-17]。协调有序的反应顺序以及细胞器与细胞间的紧密结合是维持线粒体蛋白质稳态的必要条件^[18]。线粒体蛋白质质量控制由一系列蛋白质组成,主要的组成部分包括ATP依赖性蛋白酶和蛋白质折叠辅助因子两大部分组成。其中位于线粒体基质的ATP依赖的蛋白酶Lon蛋白酶1(Lon protease 1, LONP1)和ClpXP蛋白酶,负责降解未折叠、错误折叠的蛋白质^[19],防止其堆积引发线粒体功能紊乱及细胞毒性。蛋白质折叠辅助因子主要有热休克蛋白(heat shock protein)60/10复合体和Hsp70家族蛋白,它们参与了蛋白质重新折叠,并可以促进受损蛋白质的降解^[20],这些蛋白质协同作用,负责维持线粒

体的结构、功能和稳态。

1.4 线粒体自噬

线粒体自噬是一种选择性的自噬,是将功能失调或者多余的线粒体在溶酶体内进行降解,在线粒体质量控制中具有重要作用。线粒体自噬的相关通路主要分为两大类:泛素依赖途径和非泛素依赖途径^[21]。

PINK1/Parkin通路是目前研究最广泛的泛素依赖途径。当线粒体受损,膜电位去极化时,磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的假定激酶1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 通过外膜反式定位酶积聚在线粒体外膜从而导致PINK1降解减少^[22],募集的PINK1发生自磷酸化,并使丝氨酸65 (Ser65) 上的泛素也发生磷酸化,从而招募帕金森病蛋白2, E3 泛素蛋白连接酶 (Parkinson protein 2, E3 ubiquitin protein ligase, Parkin)。线粒体膜上的Parkin被PINK1磷酸化激活,并泛素化线粒体外膜蛋白^[23],通过LC3接头蛋白将自噬体

靶向线粒体,诱导线粒体自噬的发生。

非泛素依赖途径不依赖于线粒体表面蛋白的泛素化,而是通过其他机制启动线粒体自噬。例如,受体介导的线粒体自噬,一些特定的受体蛋白如FUN14 结构域包含蛋白1 (FUN14 domain containing protein 1, FUNDC1)、Bcl2/腺病毒E1B 19kD 相互作用蛋白3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3) 和NIP3样蛋白X (NIP3-like protein X, NIX) 等,可以直接与微管相关蛋白1轻链3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 结合,将受损的线粒体靶向自噬体进行降解^[24]。这些受体蛋白通常在低氧、营养缺乏等特定的应激条件下被激活,从而启动线粒体自噬。线粒体自噬有助于清除损伤的线粒体对细胞造成进一步的伤害,如引发细胞凋亡或促进炎症反应。通过精确调控线粒体的更新和替换,线粒体自噬在维持细胞能量供应、促进细胞生存和提升功能适应性中发挥着关键作用。

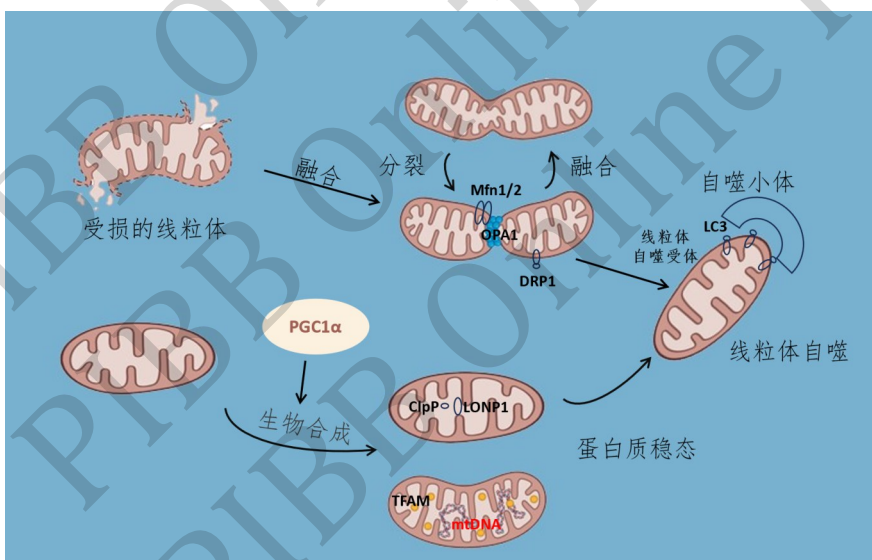


Fig. 1 Schematic diagram mitochondrial quality control system

图1 线粒体质量控制系统的示意图

PGC1 α : 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- α); OPA1: 视神经萎缩蛋白1 (optic atrophy 1); DRP1: 动力相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); TFAM: 线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A); LONP1: Lon蛋白酶1 (Lon protease 1); ClpP: 线粒体酪蛋白酶解基质肽酶蛋白水解亚基 (caseinolytic mitochondrial matrix peptidase proteolytic subunit); mtDNA: 线粒体DNA (mitochondrial DNA); LC3: 微管相关蛋白1轻链3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3)。

2 线粒体质量控制在代谢稳态中的作用

线粒体是细胞中葡萄糖和脂质代谢中的核心细

胞器。线粒体功能障碍是引发糖脂代谢稳态失衡,导致代谢相关疾病发生的重要原因^[25-26]。

2.1 线粒体质量控制在糖代谢中的作用

线粒体质量控制的关键蛋白影响机体的糖代谢水平。OXPHOS是糖代谢的关键环节,它通过电子传递链将氧化过程中释放的能量转移到氧气,生成ATP。研究发现,在白色脂肪细胞中过表达PGC1 α 能够促进细胞色素c氧化酶亚基4(cytochrome c oxidase subunit 4, Cox4)和细胞色素c氧化酶亚基2(cytochrome c oxidase subunit 2, Cox2) mRNA的表达^[27]。骨骼肌中敲除*Drp1*会降低线粒体复合物II的功能从而调节葡萄糖稳态^[28]。而ClpP过度激活导致线粒体复合物I和II活性受损,最后导致急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞因呼吸功能丧失而死^[29]。心肌细胞特异性敲除*Lonp1*导致线粒体呼吸链酶复合物含量和酶活性显著下降,并且细胞通过代谢重编程显著增加糖原合成相关基因^[30]。干扰*Opal*基因的表达影响线粒体融合从而导致小鼠胚胎成纤维细胞的线粒体呼吸能力降低^[31]。在人类分化的神经母细胞瘤敲除中*Pink1*会导致线粒体膜电位降低并严重损伤OXPHOS功能^[32]。

胰岛素是葡萄糖、脂质和蛋白质代谢的主要调节剂,主要来源于胰岛 β 细胞。线粒体动力学直接影响胰岛素的分泌^[33],在 β 细胞中,mtDNA和线粒体呼吸功能为葡萄糖刺激的胰岛素分泌所必需^[34-35],而Mfn1和Mfn2则可以通过调节mtDNA含量调控葡萄糖稳态,缺乏Mfn1和Mfn2会导致严重的葡萄糖不耐受和葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少^[36]。当机体胰岛素水平过高时,胰岛素可通过蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)或蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)直接磷酸化AMP激活的蛋白激酶 α 亚基(AMP-activated protein kinase α , AMPK α)的S496位点来下调线粒体分裂,从而导致线粒体动力学受损和活性下降^[37],进而抑制胰岛素的分泌。同时BNIP3表达的增加则可以诱导线粒体分裂和线粒体自噬并导致胰岛素信号传导受损^[38]。PGC1 α 可增加骨骼肌细胞葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter type 4, GLUT4)的表达,从而增强葡萄糖的转运使血糖快速下降^[39]。

由此可见,线粒体质量控制与糖代谢之间存在密切联系。一方面,线粒体质量控制体系中的关键蛋白、基因的变化直接影响OXPHOS功能,进而改变细胞糖代谢水平;另一方面,其关键蛋白可直接调控葡萄糖的摄取、利用和胰岛素分泌。而胰岛素水平异常也可能通过信号通路反向调控线粒体功

能,形成复杂的反馈环路。值得注意的是,不同组织中线粒体质量控制对糖代谢的调控机制存在显著异质性,这可能是代谢性疾病中器官特异性损伤的基础。

2.2 线粒体质量控制在脂代谢中的作用

PGC1 α 在脂代谢中同样具有关键的调节作用。PGC1 α 可以激活脂肪酸氧化的限速酶肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)的转录从而促进线粒体脂肪酸的 β 氧化,并且可以激活PPAR α 的表达从而促进脂肪酸的摄取、利用和分解代谢^[40-42];PGC1 α 也通过肝X受体 α (liver X receptor α , LXR α)依赖性激活脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)启动子和增加FAS活性来增强骨骼肌中的脂肪生成^[43]。

OPA1活性降低会损害棕色脂肪细胞的 β 氧化,敲降OPA1的原代棕色脂肪细胞相比于对照脂肪细胞,其棕榈酸氧化率降低约25%^[44],用过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的激动剂罗格列酮刺激3T3-L1或C3H/10T1/2细胞分化为脂肪细胞后,观察到*Opal*、*Pgc1 β* 的mRNA水平升高^[45]。此外,最新研究表明,骨骼肌中敲除*Drp1*会抑制肌肉细胞对脂肪酸的氧化利用^[28]。可见,线粒体动力学相关蛋白也是调节脂代谢的关键因子。

线粒体自噬可促进脂肪酸氧化,进而支持能量供应和代谢平衡。Parkin通过对分化簇36(cluster of differentiation 36, CD36)进行泛素化修饰,导致蛋白稳定性增加并促使其转位至质膜,从而增加脂肪摄取以此来调节全身性脂质代谢^[46]。脂肪细胞中敲低*Bnip3*导致脂肪酸 β 氧化相关的线粒体活性氧产生增加,并引起胰岛素抵抗和三酰甘油储存减少^[47]。

线粒体蛋白水解关键酶ClpXP蛋白酶也能够调节脂质代谢。有研究显示,在酪蛋白酶P(caseinolytic protease P, ClpP)缺失的情况下,人极长链酰基辅酶A脱氢酶在线粒体中积累,导致CPT2的代偿性下调,从而降低肝脏、骨骼肌甚至棕色脂肪中的脂肪酸氧化速率^[48]。另一项研究则表明抑制酪蛋白酶X(caseinolytic protease X, ClpX)的表达会增加人肝癌细胞系G2(human hepatocellular carcinoma cell line G2, HepG2)和未经过胰高血糖素处理的原代人肝细胞的 β 氧化的活性^[49]。

综上所述,线粒体通过多维度调控网络参与脂

代谢稳态维持。无论是通过激活脂肪酸氧化途径, 还是通过影响脂肪酸的摄取和合成, 线粒体及其调控因子都在维持机体能量平衡和代谢稳态中发挥着不可或缺的作用。这些研究不仅加深了我们对脂代谢机制的理解, 也为开发针对代谢性疾病的新疗法提供了潜在的靶点。

3 线粒体质量控制在代谢性疾病中的作用

线粒体功能障碍与非酒精性脂肪肝病、T2DM 和肥胖有关, 肥胖引起脂肪肝时, 肝脏线粒体超微结构会发生变化, 而这种变化与线粒体氧化能力和质量控制的改变有关^[44]。在不同细胞或者组织敲除线粒体质量控制关键蛋白所导致的现象见表1。

3.1 非酒精性脂肪肝病

研究发现在 NAFLD 模型中, *Pgc1 α* 、*Nrf1*、*Tfam* mRNA 及蛋白表达均下调, 同时 mtDNA 的复制和转录降低^[50-52], 提示线粒体生物合成障碍与 NAFLD 间存在密切关系。细胞在线粒体受损后, 会通过线粒体生物合成维持线粒体数量以恢复能量稳态。

研究证明, 在 NAFLD 模型中 ClpP 表达下调^[53]。肝脏和肌肉特异性敲除 *Clpp* 的不会影响胰岛素敏感性和葡萄糖耐量^[48]。但 ClpP 的全身性缺失可通过活化 AMPK 并促进 GLUT4 转位到质膜来增强葡萄糖摄取从而增强全身性葡萄糖代谢^[48]。另外一项研究表明肝脏条件性敲除 *Clpp* 加重高热量饮食诱导的脂肪性肝炎^[54]。

线粒体融合可以促进线粒体 ATP 合成效率, 以节省营养物质。相反, 线粒体分裂可以增加营养物质的输入并耗散部分线粒体膜电位, 导致呼吸增加和 ATP 合成效率降低。研究发现, NAFLD 患者肝细胞中线粒体形态高度异常, 表现为线粒体肿胀、嵴消失, 并且含有大量包涵体^[44, 55]。在 NAFLD 发生时, 肝脏组织内促分裂蛋白 DRP1、FIS1 表达上升, 而促融合蛋白 OPA1、Mfn2 表达下降, 表明线粒体动力学在 NAFLD 进展中发挥重要作用^[56-57]。DRP1 和 MFF 介导的线粒体片段化会加剧肝脏胰岛素抵抗、脂肪性肝炎^[58-59]。肝脏条件性敲除 *Mff* 的小鼠在高脂饮食喂养过程中表现出严重的内质网应激从而加重 NAFLD^[59], 而 *Drp1* 缺陷引起内质网应激, 并促进成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 在肝脏中的表达, 从而调节葡萄糖和脂质稳态, 进而表现出抗肥胖和抗糖尿病的表型^[60]。Hernández-Alvarez

等^[61]发现小鼠肝脏 *Mfn2* 的缺失可导致磷脂酰丝氨酸从内质网向线粒体的转移和磷脂合成减少, 从而引起内质网应激, 促进 NAFLD 的发生。

研究表明, 在 NAFLD 小鼠模型中线粒体自噬减少, 在高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型中, 线粒体自噬标志物 LC3BII、Parkin、FUNDC1 和 BNIP3 的水平降低, 同时整合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1, 又名 p62) 蛋白水平升高^[62]。Yamada 等^[63]发现 NAFLD 小鼠中 p62、泛素和 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 聚集在线粒体中, 并且肝细胞 OPA1 的缺失降低了线粒体的大小, 可以清除线粒体自噬中间体, 改善肝脏损伤。同时缺失 *Akt2* 和 *AMPK α 2* 的小鼠可能通过维持 Parkin 介导的线粒体自噬和脂质代谢抵御高脂饮食引起的肥胖和肝脂肪变性^[62]。沉默调节蛋白 3 (Sirtuin 3, Sirt3) 过表达可通过促进 BNIP3 所需的线粒体自噬保护肝细胞免受线粒体凋亡^[64]。可见线粒体自噬在 NAFLD 中是有益的, 恢复线粒体大小可能是 NAFLD 的潜在治疗方法。

由此可见, NAFLD 的发生与线粒体功能障碍密切相关, 但现有研究仍存在若干关键问题需要解决, 比如不同质量控制机制是否存在层级调控? 未来研究或许可以通过多组学整合分析, 解析不同病理阶段线粒体稳态关键节点的动态变化, 有望为 NAFLD 的治疗提供理论依据。

3.2 2型糖尿病 (T2DM)

β 细胞正常合成和分泌胰岛素是机体调节血糖能力的重要保障, 而 T2DM 患者中的胰岛表现为葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损 (Glucose stimulated insulin secretion, GSIS)^[65]。其中线粒体质量控制参与维持胰岛 β 细胞完整性和葡萄糖稳态。研究发现, 在 β 细胞特异性敲除 *Pgc1 α* 的小鼠胰岛素分泌减少^[66], 而 β 细胞缺失 *Tfam* 会导致 mtDNA 快速缺失、胰岛素分泌不足和葡萄糖不耐受^[35]。用高葡萄糖处理和游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 刺激 β 细胞后 DRP1 蛋白表达上调, 并且促进高糖和 FFA 诱导的 β 细胞凋亡, 而抑制 *Drp1* 可以防止 β 细胞发生凋亡^[67]。相反, 敲除 β 细胞中的 *Opal* 基因导致电子传递链复合物 IV 的数量和活性显著降低, 从而导致 GSIS 并发生高血糖^[68]。Schultz 等^[69]研究表明, 在 β 细胞中敲降 *Fis1* 可破坏其线粒体稳态, 进而抑制其对葡萄糖刺激的反应性。

线粒体自噬也是维持 β 细胞正常生理所必需

的,研究表明,氧化应激会造成p53蛋白在 β 细胞胞浆内聚积,进而与Parkin发生相互作用抑制 β 细胞线粒体自噬的水平,抑制其胰岛素分泌,导致糖耐量的降低和糖尿病发生^[70]。而病理应激条件下,Parkin介导的线粒体自噬的丧失会进一步诱导 β 细胞衰竭^[70]。这些结果表明,线粒体动力学与线粒体自噬稳态与胰岛 β 细胞功能衰竭存在密切关系,线粒体质量控制失衡可以直接影响线粒体功能,破坏 β 细胞功能,诱发糖尿病。

研究显示T2DM患者经常会出现骨骼肌功能障碍和肌肉质量丢失的情况,这与线粒体质量控制受损密切相关^[71-72]。在T2DM的小鼠模型中,肝脏和骨骼肌中PGC1 α 表达显著降低^[73]。同时也观察到肌肉中Mfn2表达降低并且线粒体变小^[74]。肌肉特异性过表达PGC1 α 的小鼠骨骼肌中胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少从而也更容易发生胰岛素抵抗^[75]。而肌肉特异性过度表达TFAM可减弱高脂饮食诱导的小鼠脂肪积累和胰岛素抵抗,同时增加能量消耗并减少对氧化应激的敏感性^[76]。在饮食诱导的肥胖小鼠中,骨骼肌中Drp1基因的部分缺失提升了全身葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[77]。总之,线粒体质量控制在代谢调控中发挥关键作用,也是糖尿病重要的治疗靶点。

线粒体质量控制系统通过差异性调控机制维持胰岛 β 细胞和骨骼肌的糖代谢稳态。在 β 细胞中,线粒体动力学与自噬精密协调,保障葡萄糖刺激的胰岛素分泌并抑制凋亡;而骨骼肌中PGC1 α -TFAM轴和Mfn2通过调节线粒体生物合成与网络完整性优化能量代谢。值得注意的是,DRP1在两类组织中呈现功能悖论: β 细胞中其过度激活加剧凋亡,而骨骼肌部分缺失可改善胰岛素敏感性,提示干预需遵循组织特异性原则。线粒体自噬的“阈值效应”(适度激活维持稳态,过度清除引发功能障碍)及跨组织通讯机制是未来研究重点。

3.3 肥胖

在肥胖人群中,白色脂肪组织的含量通常显著增加,而棕色脂肪组织在成人中相对较少。研究表明,增加棕色脂肪的活性或促进白色脂肪向棕色脂

肪转化可以显著提高代谢率,减少脂肪储存,帮助预防和治疗肥胖^[78-79]。线粒体形态与脂肪分化密切相关,白色脂肪细胞线粒体形状更管状,而棕色脂肪细胞线粒体更加碎片化和圆形^[80]。抑制DRP1 Ser637磷酸化可导致棕色脂肪细胞中的线粒体碎片化,从而损害产热^[3]。增加OPA1表达可以促进白色脂肪棕色化^[81],而在棕色脂肪细胞特异性敲除Opa1会导致棕色脂肪细胞白色化^[82]。在脂肪细胞中敲低Mfn2会导致葡萄糖不耐受、线粒体形态改变和白色脂肪组织细胞体积减小^[83]。

在白色脂肪细胞分化过程中脂肪细胞能通过线粒体自噬减少线粒体数目,限制脂肪酸的氧化从而促进脂肪细胞中脂滴的形成;同样,在米色脂肪细胞白色化的过程中线粒体自噬被激活,米色脂肪细胞通过线粒体自噬清除胞内多余的线粒体,从而完成从米色脂肪细胞向白色脂肪细胞转变的过程^[84-85]。研究表明,脂肪细胞分化过程中,Parkin、BNIP3可以通过调控线粒体自噬从而影响白色脂肪细胞向米色脂肪细胞的转化^[47]。在小鼠中敲除Parkin可以激活棕色脂肪组织产生更多热量,增加能量消耗从而抵抗高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗^[86-87]。另外,有研究表明,LONP1通过调节琥珀酸脱氢酶复合体B亚基(succinate dehydrogenase complex, subunit B, SDHB)的降解,来确保足够量的胞内琥珀酸水平,从而保障白色脂肪细胞向米色脂肪细胞的命运转变^[88]。

在脂肪细胞特异性过表达PGC1 α 可通过促进白色脂肪棕色化、改善氧气利用效率并增加脂联素水平从而改善了高脂喂养小鼠的代谢功能障碍^[89]。研究显示,在肥胖小鼠模型的白色脂肪组织中,mtDNA拷贝数、线粒体质量和线粒体活性均下降^[90]。运用Adiponectin-Cre小鼠模型敲除Tfam,导致白色脂肪细胞死亡和炎症增加,棕色脂肪组织白化和脂肪营养不良^[91]。这些研究证据都表明脂肪生成和线粒体生物合成之间存在着紧密的联系,而这些过程对于健康的脂肪细胞功能和全身能量代谢是必不可少的。线粒体质量控制的关键蛋白影响不同类型的脂肪细胞的转换见图2。

表1 在不同细胞或者组织敲除线粒体质量控制关键蛋白所导致的现象

Table 1 The phenomenons caused by knocking out mitochondrial quality control key proteins in different cells or tissue

基因	细胞	导致的现象	文献
	β 细胞中敲除Pgc1 α	小鼠胰岛素分泌减少	[66]
Pgc1 α	肌肉细胞过表达	导致线粒体密度和ATP合成速率增加,更易发生胰岛素抵抗	[75]
	Pgc1 α		

续表			
基因	细胞	导致的现象	文献
	脂肪细胞过表达 <i>Pgc1α</i>	诱导UCP1在白色脂肪细胞中的表达, 促进白色脂肪分化为棕色脂肪细胞, 改善高脂喂养小鼠的代谢功能障碍	[89]
	β细胞敲除 <i>Tfam</i>	导致mtDNA缺失、胰岛素分泌不足和葡萄糖不耐受	[35]
<i>Tfam</i>	肌肉细胞中过表达 <i>Tfam</i>	可减弱高脂饮食诱导的小鼠脂肪积累和胰岛素抵抗	[76]
	脂肪细胞敲除 <i>Tfam</i>	复合物I、III和IV含量和酶活性降低, 并导致WAT中细胞死亡和炎症增加, BAT白化, 并引起脂肪营养不良、全身胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性	[91]
<i>Mfn2</i>	肝细胞中敲低 <i>Mfn2</i>	导致线粒体呼吸受损, 葡萄糖不耐受和肝脏胰岛素抵抗	[61]
	脂肪细胞敲低 <i>Mfn2</i>	导致食物摄入量增加、葡萄糖不耐受、线粒体形态改变和WAT细胞体积减小	[83]
	β细胞中敲除 <i>Mfn1/2</i>	mtDNA含量减少, 损害线粒体形态, 最终导致严重的葡萄糖不耐受	[36]
<i>Drp1</i>	肌肉细胞中敲低 <i>Drp1</i>	提升了全身葡萄糖耐量和胰岛素敏感性	[77]
	β细胞敲低 <i>Drp1</i>	可以防止2型糖尿病的β细胞发生凋亡	[67]
<i>Opa1</i>	肝细胞敲除 <i>Opa1</i>	可以清除线粒体自噬中间体, 改善肝脏损伤	[63]
	β细胞中敲除 <i>Opa1</i>	电子传递链复合物IV的数量和活性显著降低, 从而导致糖代谢产生的ATP减少和胰岛素分泌受损	[68]
	脂肪细胞中过表达 <i>Opa1</i>	有利于高脂饮食下小鼠白色脂肪组织的扩张和棕色化, 最终改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性	[81]
	棕色脂肪细胞敲除 <i>Opa1</i>	导致线粒体碎片化和嵴结构紊乱, 棕色脂肪细胞白色化, 同时白色脂肪组织棕色化代偿性增加	[82]
<i>Mff</i>	肝细胞敲除 <i>Mff</i>	导致内质网应激, 从而导致肝细胞的凋亡、炎症和纤维化	[59]
<i>Fis1</i>	INS1-832/13细胞系中 敲除 <i>Fis1</i>	可打破其线粒体稳态, 进而抑制其对葡萄糖刺激的反应性	[69]
<i>Lonp1</i>	脂肪细胞中敲除 <i>Lonp1</i>	调节SDHB的降解来维持胞内琥珀酸水平, 从而保障白色脂肪细胞向米色脂肪细胞分化	[88]
<i>Clpp</i>	全敲	显著增强全身性葡萄糖代谢, 胰岛素刺激下葡萄糖利用增加和血糖水平降低	[48]
	肝细胞敲除 <i>Clpp</i>	加重高热量饮食诱导的脂肪性肝炎	[54]
<i>Parkin</i>	全敲	激活棕色脂肪组织促进产热, 增加能量消耗从而抵抗高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗	[87]
<i>Bnip3</i>	脂肪细胞敲低 <i>Bnip3</i>	可以抑制线粒体自噬, 促进白色脂肪棕色化	[47]

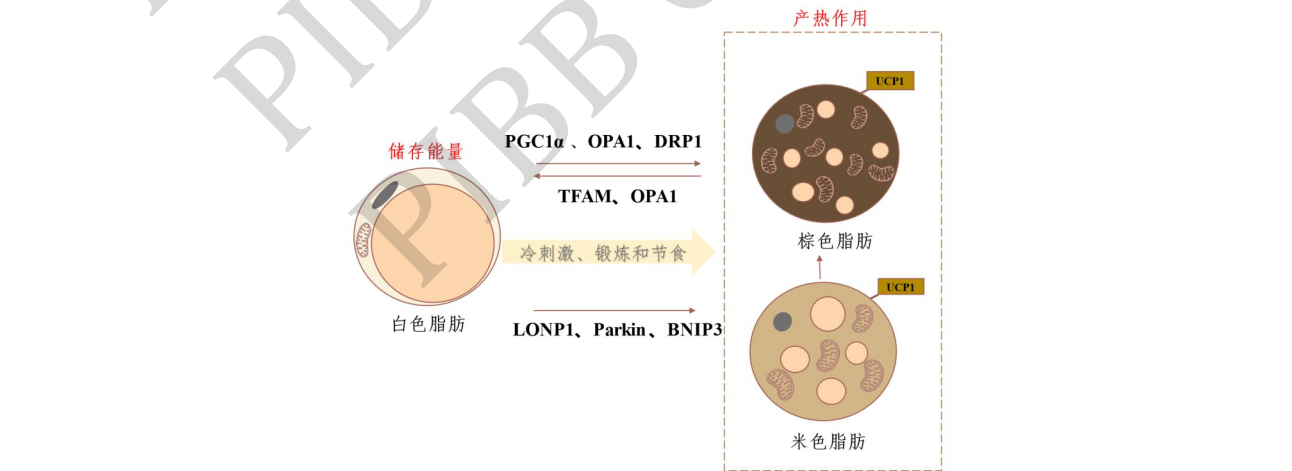


Fig. 2 Mitochondrial quality control key proteins impact adipocyte differentiation
图2 线粒体质量控制关键蛋白影响脂肪细胞分化

PGC1α: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha); OPA1: 视神经萎缩蛋白1 (optic atrophy 1); DRP1: 动力相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); TFAM: 线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A); LONP1: Lon蛋白酶1 (Lon protease 1); Parkin: 帕金森病蛋白2, E3泛素蛋白连接酶 (Parkinson protein 2, E3 ubiquitin protein ligase); BNIP3: BCL2/腺病毒 E1B 19kDa结合蛋白3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3)。

4 靶向线粒体质量控制治疗策略

目前,国内外推荐的治疗代谢性疾病的方式包括生活干预、药物治疗和手术治疗。生活方式的干预包括膳食控制和运动疗法。药物治疗主要包括胰岛素增敏剂、降脂和减肥药、中药方剂等。目前,越来越多的药物治疗已被研究报道通过靶向线粒体质量控制的关键蛋白,改善线粒体功能障碍从而达到防治肥胖引起的胰岛素抵抗、NAFLD和糖尿病的目的。

4.1 靶向线粒体生物合成治疗

线粒体生物合成是线粒体损伤修复的重要过程,通过增加线粒体生物合成改善线粒体功能是减轻NAFLD的重要途径。人工合成的PGC1 α 激动剂ZLN005可上调PGC1 α 显著缓解肥胖小鼠代谢紊乱及胰岛素抵抗^[92]。一些天然化合物如小檗碱^[93]、二氢杨梅素^[94]、橙皮苷^[95]、雷公藤红素^[96]、山奈酚^[97]等可以通过上调PGC1 α 的表达,促进线粒体生物合成,从而改善NAFLD或者T2DM。研究表明荷叶碱可通过直接与维甲酸X受体 α (retinoid X receptor alpha, RXRA)结合诱导PGC1 α 表达,激活褐色脂肪组织防止肥胖^[98]。苦参碱依赖HSF1/PGC-1 α 轴诱导脂肪产热抵抗小鼠肥胖^[99]。而中药方剂健脾生清化浊方可促进PGC1 α 、NRF1和TFAM等关键蛋白改善高脂饮食引起的肝脏中线粒体数目减少^[100]。值得注意的是,最新策略采用线粒体转录抑制剂靶向抑制肝脏线粒体DNA转录来治疗肥胖和肥胖相关疾病^[101]。目前,靶向线粒体的纳米材料如三苯基膦(TPP)、多肽修饰和生物素等对于实现线粒体在重大疾病治疗中的精准靶向至关重要^[102]。这些材料能够与线粒体特异性结合,可能通过影响线粒体功能创造更有效的治疗方法。

4.2 靶向线粒体动力学和线粒体自噬治疗

运动和一些食物可以改善线粒体形态和动力学从而达到改善疾病的作用^[103-104]。研究表明,在小鼠的饮食中添加苦瓜可以恢复高脂饮食导致的DRP1的升高,调节线粒体活性改善脂肪肝^[105]。

科学家们也发现了一些靶向线粒体动力学关键蛋白的小分子药物和天然产物。如小分子药物Mdivi-1、P110和dynasore靶向DRP1蛋白,有良好的治疗潜力^[106]。例如Mdivi-1可改善小鼠肝脏和人肝细胞中的脂滴沉积从而缓解脂肪肝和肝纤维化^[57, 107]。天然产物羟基酪醇和钩枝藤提取物可以

通过靶向DRP1从而预防高脂饮食诱导的小鼠肥胖和胰岛素抵抗^[108-109]。二甲双胍处理降低了长型OPA1,增加了MFF的磷酸化和DRP1对MFF的募集并通过线粒体自噬清除受损的线粒体,从而维持线粒体稳态^[110]。在高脂饮食的大鼠中,注射胰高血糖素样肽1受体激动剂艾塞那肽可增加白色脂肪中*Opal*等线粒体动力基因的表达从而改善脂肪肝^[111]。此外,达格列净治疗后可通过上调线粒体动力学和线粒体自噬的关键调节因子,改善线粒体质量控制,最终改善小鼠的胰岛素抵抗^[112]。由此可见,在NAFLD等代谢性疾病治疗中,通过靶向线粒体动力学和线粒体自噬的关键蛋白调控线粒体稳态已经成为极具前景的治疗方法之一。

5 总结和展望

本文讨论了几种常见代谢性疾病与线粒体质量控制的关系。在NAFLD、T2DM等代谢性疾病中,线粒体功能障碍往往被认为是主要的病理基础,这些疾病的共同特征在于糖脂代谢的失调,而线粒体质量控制系统的失衡则是导致线粒体功能下降、代谢失衡的核心原因。然而,线粒体质量失衡的具体表现和潜在的病理机制在不同疾病中存在差异。因此,了解线粒体质量失衡在不同疾病类型中的具体影响为疾病进展提供了深刻的见解。

尽管现有研究已揭示了线粒体质量控制在NAFLD、肥胖和T2DM中的关键作用,但仍存在一些科学问题和技术挑战。首先是其复杂的调控网络,在不同的代谢性疾病和组织类型中,线粒体质量控制中关键蛋白的功能和调控机制可能存在差异。其次,目前仍难以确定线粒体功能障碍是代谢性疾病的原因还是结果。最后,靶向线粒体质量控制的治疗方案在选择性调节方面存在较大难度。过度或错误地激活线粒体生物合成或自噬可能带来副作用。

未来,靶向线粒体质量控制将成为治疗NAFLD、肥胖和T2DM的新途径。在这个过程中,纳米药物的靶向递送技术展现出巨大潜力。纳米药物可凭借其独特优势,将有效成分精准递送至线粒体相关靶点。通过调控线粒体的动力学、自噬和生物合成等过程,有望改善细胞能量代谢、减轻氧化应激,从而达到改善疾病的目的。此外,将线粒体质量控制调节与运动、饮食等综合治疗手段相结合,也将进一步增强疗效,降低代谢性疾病的发病风险。这一领域的进展有望带来代谢性健康问题的

突破性改善,造福广大患者。

参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 2024, **403**(10431): 1027-1050
- [2] Chen K, Shen Z, Gu W, *et al.* Prevalence of obesity and associated complications in China: a cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults. *Diabetes Obes Metab*, 2023, **25**(11): 3390-3399
- [3] Xia W, Veeragandham P, Cao Y, *et al.* Obesity causes mitochondrial fragmentation and dysfunction in white adipocytes due to RalA activation. *Nat Metab*, 2024, **6**(2): 273-289
- [4] Ramanathan R, Ali A H, Ibdah J A. Mitochondrial dysfunction plays central role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(13): 7280
- [5] Sivitz W I, Yorek M A. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2010, **12**(4): 537-577
- [6] Vercauteren K, Pasko R A, Gleyzer N, *et al.* PGC-1-related coactivator: immediate early expression and characterization of a CREB/NRF-1 binding domain associated with cytochrome c promoter occupancy and respiratory growth. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(20): 7409-7419
- [7] Qian L, Zhu Y, Deng C, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) family in physiological and pathophysiological process and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 50
- [8] Quintana-Cabrera R, Scorrano L. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics. *Mol Cell*, 2023, **83**(6): 857-876
- [9] Chandhok G, Lazarou M, Neumann B. Structure, function, and regulation of mitofusin-2 in health and disease. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2018, **93**(2): 933-949
- [10] Rivera-Mejias P, Narbona-Pérez Á J, Hasberg L, *et al.* The mitochondrial protease OMA1 acts as a metabolic safeguard upon nuclear DNA damage. *Cell Rep*, 2023, **42**(4): 112332
- [11] Tábara L C, Segawa M, Prudent J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **26**(2): 123-146
- [12] Kleele T, Rey T, Winter J, *et al.* Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis. *Nature*, 2021, **593**(7859): 435-439
- [13] Rios L, Pokhrel S, Li S J, *et al.* Targeting an allosteric site in dynamin-related protein 1 to inhibit Fis1-mediated mitochondrial dysfunction. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 4356
- [14] Ingberman E, Perkins E M, Marino M, *et al.* Dnm1 forms spirals that are structurally tailored to fit mitochondria. *J Cell Biol*, 2005, **170**(7): 1021-1027
- [15] Pagliarini D J, Calvo S E, Chang B, *et al.* A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell*, 2008, **134**(1): 112-123
- [16] Mercer T R, Neph S, Dinger M E, *et al.* The human mitochondrial transcriptome. *Cell*, 2011, **146**(4): 645-658
- [17] Liu H, Zhen C, Xie J, *et al.* TFAM is an autophagy receptor that limits inflammation by binding to cytoplasmic mitochondrial DNA. *Nat Cell Biol*, 2024, **26**(6): 878-891
- [18] Sohn J H, Mutlu B, Latorre-Muro P, *et al.* Liver mitochondrial cristae organizing protein MIC19 promotes energy expenditure and pedestrian locomotion by altering nucleotide metabolism. *Cell Metab*, 2023, **35**(8): 1356-1372.e5
- [19] 郑斌娇, 张煜, 杨佳钰, 等. 线粒体蛋白酶与人类疾病. *中国科学: 生命科学*, 2023, **53**(10): 1345-1360
- [19] Zheng B J, Zhang Y, Yang J Y, *et al.* *Sci Sin Vitae*, 2023, **53**(10): 1345-1360
- [20] Szczepanowska K, Trifunovic A. Mitochondrial matrix proteases: quality control and beyond. *FEBS J*, 2022, **289**(22): 7128-7146
- [21] Pickles S, Vigie P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*, 2018, **28**(4): R170-R185
- [22] Xue R, Wu Q, Guo L, *et al.* Pyridostigmine attenuated high-fat-diet induced liver injury by the reduction of mitochondrial damage and oxidative stress via $\alpha 7$ nAChR and M3AChR. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, **38**(3): e23671
- [23] Nguyen T N, Padman B S, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/parkin mitophagy. *Trends Cell Biol*, 2016, **26**(10): 733-744
- [24] Li Y, Xue Y, Xu X, *et al.* A mitochondrial FUNDC1/HSC70 interaction organizes the proteostatic stress response at the risk of cell morbidity. *EMBO J*, 2019, **38**(3): e98786
- [25] Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, *et al.* Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications. *Redox Biol*, 2017, **11**: 637-645
- [26] Gibellini L, De Gaetano A, Mandrioli M, *et al.* The biology of Lonp1: more than a mitochondrial protease. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, **354**: 1-61
- [27] Wu Z, Puigserver P, Andersson U, *et al.* Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*, 1999, **98**(1): 115-124
- [28] Zhou Z, Ma A, Moore T M, *et al.* Drp1 controls complex II assembly and skeletal muscle metabolism by Sdhaf2 action on mitochondria. *Sci Adv*, 2024, **10**(14): ead10389
- [29] Ishizawa J, Zarabi S F, Eric Davis R, *et al.* Mitochondrial ClpP-mediated proteolysis induces selective cancer cell lethality. *Cancer Cell*, 2019, **35**(5): 721-737.e9
- [30] Li Y, Huang D, Jia L, *et al.* LonP1 links mitochondria-ER interaction to regulate heart function. *Research (Wash D C)*, 2023, **6**: 0175
- [31] Chen H, Chomyn A, Chan D C. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem*, 2005, **280**(28): 26185-26192
- [32] Corona J C, de Souza S C, Duchon M R. PPAR γ activation rescues mitochondrial function from inhibition of complex I and loss of PINK1. *Exp Neurol*, 2014, **253**: 16-27

- [33] Del Campo A, Parra V, Vásquez-Trincado C, *et al.* Mitochondrial fragmentation impairs insulin-dependent glucose uptake by modulating Akt activity through mitochondrial Ca^{2+} uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, **306**(1): E1-E13
- [34] Soejima A, Inoue K, Takai D, *et al.* Mitochondrial DNA is required for regulation of glucose-stimulated insulin secretion in a mouse pancreatic beta cell line, MIN6. *J Biol Chem*, 1996, **271**(42): 26194-26199
- [35] Silva J P, Köhler M, Graff C, *et al.* Impaired insulin secretion and β -cell loss in tissue-specific knockout mice with mitochondrial diabetes. *Nat Genet*, 2000, **26**(3): 336-340
- [36] Sidalara V, Zhu J, Levi-D'Ancona E, *et al.* Mitofusin 1 and 2 regulation of mitochondrial DNA content is a critical determinant of glucose homeostasis. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 2340
- [37] Pearah A, Ramachandirin B, Liu T, *et al.* Blocking AMPK α S496 phosphorylation improves mitochondrial dynamics and hyperglycemia in aging and obesity. *Cell Chem Biol*, 2023, **30**(12): 1585-1600.e6
- [38] 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
- [39] Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, *et al.* Insulin: the master regulator of glucose metabolism. *Metabolism*, 2022, **129**: 155142
- [40] Fan S, Gao Y, Zhao P, *et al.* Fenofibrate-promoted hepatomegaly and liver regeneration are PPAR α -dependent and partially related to the YAP pathway. *Acta Pharm Sin B*, 2024, **14**(7): 2992-3008
- [41] Vega R B, Huss J M, Kelly D P. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor α in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes. *Mol Cell Biol*, 2000, **20**(5): 1868-1876
- [42] Rong J X, Qiu Y, Hansen M K, *et al.* Adipose mitochondrial biogenesis is suppressed in db/db and high-fat diet-fed mice and improved by rosiglitazone. *Diabetes*, 2007, **56**(7): 1751-1760
- [43] Summermatter S, Baum O, Santos G, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) promotes skeletal muscle lipid refueling *in vivo* by activating *de novo* lipogenesis and the pentose phosphate pathway. *J Biol Chem*, 2010, **285**(43): 32793-32800
- [44] Sarabhai T, Kahl S, Gancheva S, *et al.* Loss of mitochondrial adaptation associates with deterioration of mitochondrial turnover and structure in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Metabolism*, 2024, **151**: 155762
- [45] Rong J X, Klein J D, Qiu Y, *et al.* Rosiglitazone induces mitochondrial biogenesis in differentiated murine 3T3-L1 and C3H/10T1/2 adipocytes. *PPAR Res*, 2011, **2011**: 179454
- [46] Kim K Y, Stevens M V, Hasina Akter M, *et al.* Parkin is a lipid-responsive regulator of fat uptake in mice and mutant human cells. *J Clin Invest*, 2011, **121**(9): 3701-3712
- [47] Tol M J, Ottenhoff R, van Eijk M, *et al.* A PPAR γ -Bnip3 axis couples adipose mitochondrial fusion-fission balance to systemic insulin sensitivity. *Diabetes*, 2016, **65**(9): 2591-2605
- [48] Becker C, Kukat A, Szczepanowska K, *et al.* CLPP deficiency protects against metabolic syndrome but hinders adaptive thermogenesis. *EMBO Rep*, 2018, **19**(5): e45126
- [49] Suzuki K, Kubota Y, Kaneko K, *et al.* CLPX regulates mitochondrial fatty acid β -oxidation in liver cells. *J Biol Chem*, 2023, **299**(10): 105210
- [50] Lei P, Tian S, Teng C, *et al.* Sulforaphane improves lipid metabolism by enhancing mitochondrial function and biogenesis *in vivo* and *in vitro*. *Mol Nutr Food Res*, 2021, **65**(11): e2170023
- [51] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, *et al.* Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab*, 2015, **21**(5): 739-746
- [52] Krishnasamy Y, Gooz M, Li L, *et al.* Role of mitochondrial depolarization and disrupted mitochondrial homeostasis in non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2019, **11**(5): 190-204
- [53] Longhitano L, Distefano A, Musso N, *et al.* (+) -Lipoic acid reduces mitochondrial unfolded protein response and attenuates oxidative stress and aging in an *in vitro* model of non-alcoholic fatty liver disease. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 82
- [54] Choi S E, Hwang Y, Lee S J, *et al.* Mitochondrial protease ClpP supplementation ameliorates diet-induced NASH in mice. *J Hepatol*, 2022, **77**(3): 735-747
- [55] Legaki A I, Moustakas I I, Sikorska M, *et al.* Hepatocyte mitochondrial dynamics and bioenergetics in obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Obes Rep*, 2022, **11**(3): 126-143
- [56] Dong J, Chen L, Ye F, *et al.* Mic19 depletion impairs endoplasmic reticulum-mitochondrial contacts and mitochondrial lipid metabolism and triggers liver disease. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 168
- [57] Zhang L, Xie X, Tao J, *et al.* Mystery of bisphenol F-induced nonalcoholic fatty liver disease-like changes: Roles of Drp1-mediated abnormal mitochondrial fission in lipid droplet deposition. *Sci Total Environ*, 2023, **904**: 166831
- [58] Steffen J, Ngo J, Wang S P, *et al.* The mitochondrial fission protein Drp1 in liver is required to mitigate NASH and prevents the activation of the mitochondrial ISR. *Mol Metab*, 2022, **64**: 101566
- [59] Hammerschmidt P, Ostkotte D, Nolte H, *et al.* CerS6-derived sphingolipids interact with mff and promote mitochondrial fragmentation in obesity. *Cell*, 2019, **177**(6): 1536-1552.e23
- [60] Wang L, Ishihara T, Ibayashi Y, *et al.* Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration. *Diabetologia*, 2015, **58**(10): 2371-2380
- [61] Hernández-Alvarez M I, Sebastián D, Vives S, *et al.* Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease. *Cell*, 2019, **177**(4): 881-895.e17
- [62] Wang S, Tao J, Chen H, *et al.* Ablation of Akt2 and AMPK α 2 rescues high fat diet-induced obesity and hepatic steatosis through Parkin-mediated mitophagy. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(11): 3508-3526
- [63] Yamada T, Murata D, Adachi Y, *et al.* Mitochondrial stasis reveals

- p62-mediated ubiquitination in parkin-independent mitophagy and mitigates nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*, 2018, **28**(4): 588-604.e5
- [64] Li R, Xin T, Li D, *et al.* Therapeutic effect of Sirtuin 3 on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease: the role of the ERK-CREB pathway and Bnip3-mediated mitophagy. *Redox Biol*, 2018, **18**: 229-243
- [65] 吕承安, 王若然, 孟卓贤. 2型糖尿病进程中胰岛 β 细胞功能变化的分子机制. *遗传*, 2022, **44**(10): 840-852.
Lü C A, Wang R R, Meng Z X. *Hereditas: Beijing*, 2022, **44**(10): 840-852
- [66] Oropeza D, Jouvet N, Bouyakdan K, *et al.* PGC-1 coactivators in β -cells regulate lipid metabolism and are essential for insulin secretion coupled to fatty acids. *Mol Metab*, 2015, **4**(11): 811-822
- [67] Peng L, Men X, Zhang W, *et al.* Involvement of dynamin-related protein 1 in free fatty acid-induced INS-1-derived cell apoptosis. *PLoS One*, 2012, **7**(11): e49258
- [68] Zhang Z, Wakabayashi N, Wakabayashi J, *et al.* The dynamin-related GTPase Opa1 is required for glucose-stimulated ATP production in pancreatic beta cells. *Mol Biol Cell*, 2011, **22**(13): 2235-2245
- [69] Schultz J, Waterstradt R, Kantowski T, *et al.* Precise expression of Fis1 is important for glucose responsiveness of beta cells. *J Endocrinol*, 2016, **230**(1): 81-91
- [70] Hoshino A, Ariyoshi M, Okawa Y, *et al.* Inhibition of p53 preserves Parkin-mediated mitophagy and pancreatic β -cell function in diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(8): 3116-3121
- [71] Suliman H B, Piantadosi C A. Mitochondrial quality control as a therapeutic target. *Pharmacol Rev*, 2016, **68**(1): 20-48
- [72] Xu Z, Fu T, Guo Q, *et al.* Disuse-associated loss of the protease LONP1 in muscle impairs mitochondrial function and causes reduced skeletal muscle mass and strength. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 894
- [73] Xu D Q, Li C J, Jiang Z Z, *et al.* The hypoglycemic mechanism of catalpol involves increased AMPK-mediated mitochondrial biogenesis. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, **41**(6): 791-799
- [74] Bach D, Pich S, Soriano F X, *et al.* Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity. *J Biol Chem*, 2003, **278**(19): 17190-17197
- [75] Choi C S, Befroy D E, Codella R, *et al.* Paradoxical effects of increased expression of PGC-1 α on muscle mitochondrial function and insulin-stimulated muscle glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(50): 19926-19931
- [76] Koh J H, Johnson M L, Dasari S, *et al.* TFAM enhances fat oxidation and attenuates high-fat diet-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Diabetes*, 2019, **68**(8): 1552-1564
- [77] Kugler B A, Lourie J, Berger N, *et al.* Partial skeletal muscle-specific Drp1 knockout enhances insulin sensitivity in diet-induced obese mice, but not in lean mice. *Mol Metab*, 2023, **77**: 101802
- [78] Cypess A M, Chen Y C, Sze C, *et al.* Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(25): 10001-10005
- [79] Berbée J F P, Boon M R, Khedoe P P S J, *et al.* Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun*, 2015, **6**: 6356
- [80] Hu D, Tan M, Lu D, *et al.* TMEM135 links peroxisomes to the regulation of brown fat mitochondrial fission and energy homeostasis. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 6099
- [81] Bean C, Audano M, Varanita T, *et al.* The mitochondrial protein Opa1 promotes adipocyte browning that is dependent on urea cycle metabolites. *Nat Metab*, 2021, **3**(12): 1633-1647
- [82] Pereira R O, Marti A, Olvera A C, *et al.* OPA1 deletion in brown adipose tissue improves thermoregulation and systemic metabolism via FGF21. *eLife*, 2021, **10**: e66519
- [83] Mancini G, Pirruccio K, Yang X, *et al.* Mitofusin 2 in mature adipocytes controls adiposity and body weight. *Cell Rep*, 2019, **27**(2): 648
- [84] Lu X, Altshuler-Keylin S, Wang Q, *et al.* Mitophagy controls beige adipocyte maintenance through a Parkin-dependent and UCP1-independent mechanism. *Sci Signal*, 2018, **11**(527): eaap8526
- [85] Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, *et al.* Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy-induced mitochondrial clearance. *Cell Metab*, 2016, **24**(3): 402-419
- [86] Cairó M, Campderrós L, Gavalda-Navarro A, *et al.* Parkin controls brown adipose tissue plasticity in response to adaptive thermogenesis. *EMBO Rep*, 2019, **20**(5): e46832
- [87] Moore T M, Cheng L, Wolf D M, *et al.* Parkin regulates adiposity by coordinating mitophagy with mitochondrial biogenesis in white adipocytes. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 6661
- [88] Fu T, Sun W, Xue J, *et al.* Proteolytic rewiring of mitochondria by LONP1 directs cell identity switching of adipocytes. *Nat Cell Biol*, 2023, **25**(6): 848-864
- [89] Shen S H, Singh S P, Raffaele M, *et al.* Adipocyte-specific expression of PGC1 α promotes adipocyte browning and alleviates obesity-induced metabolic dysfunction in an HO-1-dependent fashion. *Antioxidants (Basel)*, 2022, **11**(6): 1147
- [90] Choo H J, Kim J H, Kwon O B, *et al.* Mitochondria are impaired in the adipocytes of type 2 diabetic mice. *Diabetologia*, 2006, **49**(4): 784-791
- [91] Vernochet C, Damilano F, Mourier A, *et al.* Adipose tissue mitochondrial dysfunction triggers a lipodystrophic syndrome with insulin resistance, hepatosteatosis, and cardiovascular complications. *FASEB J*, 2014, **28**(10): 4408-4419
- [92] Zhang L N, Zhou H Y, Fu Y Y, *et al.* Novel small-molecule PGC-1 α transcriptional regulator with beneficial effects on diabetic db/db mice. *Diabetes*, 2013, **62**(4): 1297-1307
- [93] Yao S, Yuan Y, Zhang H, *et al.* Berberine attenuates the abnormal ectopic lipid deposition in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*, 2020, **159**: 66-75
- [94] Yang Y, Qiu W, Xiao J, *et al.* Dihydromyricetin ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance via AMPK/PGC-1 α and PPAR α -mediated autophagy pathway. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 309

- [95] Nie T, Wang X, Li A, *et al.* The promotion of fatty acid β -oxidation by hesperidin *via* activating SIRT1/PGC1 α to improve NAFLD induced by a high-fat diet. *Food Funct*, 2024, **15**(1): 372-386
- [96] Xue J, Liu Y, Liu B, *et al.* *Celastrus orbiculatus* Thunb. extracts and celastrol alleviate NAFLD by preserving mitochondrial function through activating the FGF21/AMPK/PGC-1 α pathway. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1444117
- [97] Li N, Yin L, Shang J, *et al.* Kaempferol attenuates nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic mice *via* the Sirt1/AMPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2023, **165**: 115113
- [98] Yan C, Zhan Y, Yuan S, *et al.* Nuciferine prevents obesity by activating brown adipose tissue. *Food Funct*, 2024, **15**(2): 967-976
- [99] Li C, Xu Y H, Hu Y T, *et al.* Matrine counteracts obesity in mice *via* inducing adipose thermogenesis by activating HSF1/PGC-1 α axis. *Pharmacol Res*, 2022, **177**: 106136
- [100] Wang W, Chen S, Xu S, *et al.* Jianpi Shengqing Huazhuo Formula improves abnormal glucose and lipid metabolism in obesity by regulating mitochondrial biogenesis. *J Ethnopharmacol*, 2024, **319** (Pt 1): 117102
- [101] Jiang S, Yuan T, Rosenberger F A, *et al.* Inhibition of mammalian mtDNA transcription acts paradoxically to reverse diet-induced hepatosteatosis and obesity. *Nat Metab*, 2024, **6**(6): 1024-1035
- [102] 瞿俊, 晏霜, 雷龙天洋, 等. 纳米递送系统线粒体靶向策略在肿瘤诊疗中的应用. *生物化学与生物物理进展*, 2024, **51**(1): 70-81
Qu J, Yan S, Lei L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2024, **51**(1): 70-81
- [103] Zou Y Y, Tang X B, Chen Z L, *et al.* Exercise intervention improves mitochondrial quality in non-alcoholic fatty liver disease zebrafish. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2023, **14**: 1162485
- [104] Wang Y, Guo Y, Xu Y, *et al.* HIIT ameliorates inflammation and lipid metabolism by regulating macrophage polarization and mitochondrial dynamics in the liver of type 2 diabetes mellitus mice. *Metabolites*, 2022, **13**(1): 14
- [105] Xu J, Cao K, Li Y, *et al.* Bitter melon inhibits the development of obesity-associated fatty liver in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutr*, 2014, **144**(4): 475-483
- [106] Hong W L, Huang H, Zeng X, *et al.* Targeting mitochondrial quality control: new therapeutic strategies for major diseases. *Mil Med Res*, 2024, **11**(1): 59
- [107] Elbadawy M, Tanabe K, Yamamoto H, *et al.* Evaluation of the efficacy of mitochondrial fission inhibitor (Mdivi-1) using non-alcoholic steatohepatitis (NASH) liver organoids. *Front Pharmacol*, 2023, **14**: 1243258
- [108] Cao K, Xu J, Zou X, *et al.* Hydroxytyrosol prevents diet-induced metabolic syndrome and attenuates mitochondrial abnormalities in obese mice. *Free Radic Biol Med*, 2014, **67**: 396-407
- [109] Kim M, Paik J H, Lee H, *et al.* *Ancistrocladus tectorius* extract inhibits obesity by promoting thermogenesis and mitochondrial dynamics in high-fat diet-fed mice. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(7): 3743
- [110] 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
- [111] Tanaka K, Masaki Y, Tanaka M, *et al.* Exenatide improves hepatic steatosis by enhancing lipid use in adipose tissue in nondiabetic rats. *World J Gastroenterol*, 2014, **20**(10): 2653-2663
- [112] Zhang L, Lin H, Yang X, *et al.* Effects of dapagliflozin monotherapy and combined aerobic exercise on skeletal muscle mitochondrial quality control and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats. *Biomed Pharmacother*, 2023, **169**: 115852

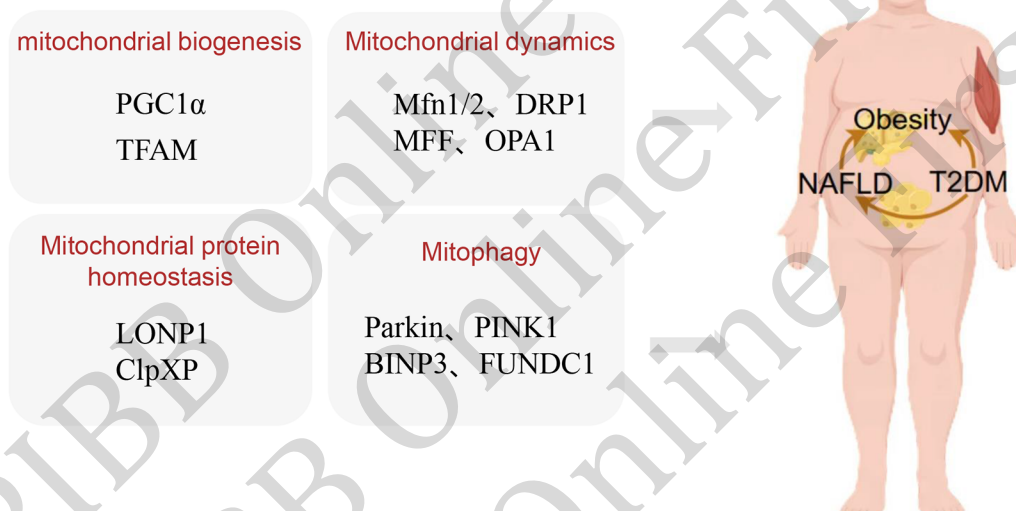
The Role of Mitochondrial Quality Control in Glycolipid Metabolism and Metabolic Diseases*

FENG Jia-Jia, GUO Meng, OU YANG Zheng, LÜ Bin**

(Department of Cell Biology and Genetics, School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical School,
University of South China, Hengyang 421001, China)

Graphical abstract

Mitochondrial quality control system



Abstract The liver, skeletal muscle, and adipose tissue are central energy-metabolizing organs and insulin-sensitive tissues, playing a crucial role in maintaining glucose homeostasis. As the powerhouse of the cell, mitochondria not only regulate insulin secretion but also oversee the oxidative phosphorylation and β -oxidation of fatty acids, processes vital for the metabolism of carbohydrates and fats, as well as the synthesis of ATP. The mitochondrial quality control system is of paramount importance for sustaining mitochondrial homeostasis, achieved through mechanisms such as protein homeostasis, mitochondrial dynamics, mitophagy, and biogenesis. Evidence suggests that dysfunctional mitochondria may significantly contribute to insulin resistance and ectopic fat storage in the liver, offering new insights into the strong correlation between mitochondrial dysfunction and the development of obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This manuscript aims to delve into the precise mechanisms by which imbalances in mitochondrial quality control lead to metabolic disorders in the liver, skeletal muscle, and adipose tissue, the 3 major insulin-sensitive organs. In the liver, mitochondrial dysfunction can lead to disturbances in glucose and lipid metabolism, resulting in insulin resistance and fat accumulation—a key factor in the development of NAFLD. In skeletal muscle, reduced mitochondrial function can decrease ATP production, weakening the muscle's ability to uptake glucose, thereby exacerbating insulin resistance. In adipose tissue, mitochondrial dysfunction can impair adipocyte function, leading to lipotoxicity and inflammatory responses, which further contribute to insulin resistance and the onset of

metabolic syndrome. Moreover, the interorgan crosstalk among these 3 tissues is essential for overall metabolic homeostasis. For instance, hepatic gluconeogenesis and glucose utilization in skeletal muscle are both influenced by the health status of their respective mitochondrial populations. The conversion between different types of adipose tissue and the ability to store lipids depend on normal mitochondrial function to avert ectopic fat accumulation in other organs. In summary, this manuscript emphasizes the critical role of mitochondrial quality control in maintaining the metabolic stability of the liver, skeletal muscle, and adipose tissue. It elucidates the specific mechanisms by which mitochondrial dysfunction in these organs contributes to the development of metabolic diseases, providing a foundation for future research and the development of therapeutic strategies targeting mitochondrial dysfunction.

Key words mitochondrial quality control, insulin resistance, glycolipid metabolism, obesity, NAFLD, T2DM

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0451

CSTR: 32369.14.pibb.20240451

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (32370741).

** Corresponding author.

Tel: 86-13626557471, E-mail: lubinmito@usc.edu.cn

Received: October 30, 2024 Accepted: March 10, 2025