



线粒体-细胞核逆行信号的通讯作用*

张雯龙 权 磊 赵云罡**

(天津体育学院运动健康学院, 天津市运动生理学与运动医学重点实验室, 天津 301617)

摘要 线粒体是细胞的主要能量生产者,也是细胞的信号中枢,还参与许多生理病理过程,包括细胞凋亡、炎症、氧化应激、神经元病变、肿瘤发生发展等。线粒体是半自主的细胞器,其功能的发挥依赖于细胞核的支持,线粒体的生物发生和线粒体稳态的维持受到核基因组的严格控制,两者形成信号相互作用网络,通过通讯交流来调节细胞的能量代谢、基因表达以及功能状态。线粒体损伤或出现功能障碍时,会将信号传递到细胞核,从而激活适应性的转录,调控多种核转录因子,影响核内基因的表达,调节细胞的代谢状态。这种由线粒体向细胞核传递的信号被称为“线粒体-细胞核逆行信号”。由于线粒体相关疾病具有高度的异质性,但终究会造成能量的缺损,这种缺损的后果首先反映在肌肉、神经等高能耗部位。因此,线粒体功能障碍导致的疾病往往是肌病、神经退行性疾病、代谢性疾病和肿瘤。线粒体效率较低,出现功能障碍、表观遗传修饰、线粒体代谢中间产物、线粒体DNA的释放和识别激活cGAS-STING信号通路等,都会促进肿瘤发生发展。通过研究线粒体向细胞核发送逆行信号的触发因素、主要分子途径以及调控网络,不仅可以加深对细胞内信号传递的理解,还可以揭示肿瘤、神经退行性疾病和2型糖尿病等多种疾病的发病新机制。本文综述了线粒体和细胞核之间已知的逆行信号通路,其通讯功能作用及通讯失调后的病理后果,通过靶向调控线粒体逆行信号所涉及的主要分子和蛋白质,可能为这些疾病的治疗提供新策略。

关键词 线粒体通讯,线粒体逆行信号,线粒体疾病

中图分类号 Q5, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0525

CSTR: 32369.14.pibb.20240525

现有证据支持线粒体从一个独立的 α 变形菌被阿斯加德古菌内吞后形成,保留了双膜、有氧合成三磷酸腺苷(adenosine Triphosphate, ATP)的能力并拥有自己的脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)特征^[1]。然而,在进化过程中,线粒体失去了自主性,对宿主细胞产生了依赖,绝大部分线粒体编码基因转移至核基因组,线粒体的生物发生和功能受细胞核控制^[1-2]。线粒体虽然保留了部分自身基因组,能进行DNA的复制、转录和翻译等遗传信息传递过程,并使用自身编码的核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)、转运核糖核酸(transfer RNA, tRNA)来完成蛋白质合成,但这些过程所需的酶类均由细胞核编码。同时,线粒体自身只编码电子传递链的13个亚单位,大多数线粒体蛋白由核DNA编码并在细胞质中合成后转移进入线粒体^[3]。线粒体功能的发挥依赖于核基因组转录和翻译的正常进行^[4-5]。

线粒体是高度动态变化的细胞器,其数量和功能必须与细胞需求和能量需求相协调。线粒体功能发挥依赖于核基因组强力支持的同时,也会向细胞核发出信息以通知或要求核基因组对线粒体的需求做出应答,之后细胞核响应线粒体的状态和需求,从而调节与线粒体功能相关的基因表达。在细胞中,线粒体的功能状态,如DNA的完整性、呼吸链的活性、氧化磷酸化的水平等,都可能影响细胞核中基因的表达。当线粒体功能受损时,细胞可以通过逆行信号传递这一信息到细胞核,从而激活一系列应对线粒体应激的基因表达程序^[6]。这些程序可能涉及提高线粒体生物合成、增强抗氧化防御、调节细胞周期和凋亡等。这种分子和信号的双

* 国家自然科学基金(31971100)和天津市自然科学基金(24JCYBJC00380)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 022-68261908, E-mail: yungang.zhao@tj.us.edu.cn

收稿日期: 2024-12-23, 接受日期: 2025-03-21

向传递确保了线粒体总是处于最佳功能状态,使线粒体代谢适应机体不断变化的需求和对环境刺激的反应。这种适应机制在电子传递链和ATP合成酶的多亚基复合物形成过程,以及线粒体核糖体生物发生过程中尤为重要^[7]。

无论是能量的产生还是信号的传递,都是生命体赖以生存的必备条件。线粒体的健康十分重要,一旦线粒体自身不再“健康”,将会直接启动细胞的死亡。线粒体呼吸链各复合体蛋白的表达、超大复合体的装配、自身蛋白质的更新与维护、形态的动态变化以及与功能的匹配性、新生与自噬等,都是为整个细胞乃至整个机体服务的,它与细胞核必然存在着各类千丝万缕的联系。保证这些“顺行”和“逆行”信号的联系,是机体健康的基础保证。一旦线粒体与细胞核的信号传递发生问题,就会导致疾病的发生,诸如代谢性疾病、神经退行性疾病、肿瘤等。因此,探究线粒体逆行信号调控,也可能为一些严重的慢性进行性疾病治疗提出新的策略。

1 线粒体与细胞核之间的相互作用

线粒体既作为单独的细胞器存在,也作为高度连接的网络存在^[7],通过融合和裂变不断转化,维持线粒体和细胞的健康稳态^[8]。线粒体基因突变、呼吸链缺陷、氧化磷酸化失调和线粒体膜电位改变等因素均会造成线粒体功能障碍,从而导致病变^[9]。线粒体的生物发生和线粒体稳态需要核基因的表达及线粒体-细胞核“交流对话”来进行调控,两者的相互作用对于维持细胞稳态至关重要。

1.1 线粒体通过内质网与细胞核连接

线粒体外膜和内质网膜之间存在着在结构上高度重叠的特殊物理连接,被称为线粒体内质网相关膜(mitochondria associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs)^[10]。细胞核有两个包膜,一个内核膜,一个外核膜,由核孔复合物周期性地连接在一起^[11]。从结构上说,外核膜与内质网具有一定程度的连续性,部分区域外核膜上也会有核糖体的结合^[11]。因此,特定部位的内质网膜可以作为线粒体膜与外核膜相互作用的中介物而存在。这种相互连接在细胞内许多基本过程中扮演着核心角色,包括钙信号传递、凋亡、自噬和脂质生物合成等等。

MAMs是线粒体和内质网的接合界面,大小约10~25 nm²的区域。该连接界面的形成依赖于诸多

蛋白质之间的相互作用,是一个极其稳定的物理结构。这些蛋白质构成了内质网和线粒体膜之间的分子桥,使两者之间形成密切的物理和功能连接,并保持稳定的膜间距,不发生膜融合^[12]。但当细胞微环境发生变化、线粒体转运和形态发生改变时,MAMs的空间结构和功能会受到影响,更多信号转导分子在MAMs“募集”或“组合”,通过细胞器之间相互调控,维持细胞稳态^[13-14]。有研究表明,MAMs区域的交换与内质网应激引发的心房颤动密切相关^[15]。内质网应激使内质网和线粒体外膜间距离缩小,有利于Ca²⁺通过内质网向线粒体转运,造成线粒体钙超载,继而诱导心肌细胞凋亡^[15]。下调复合体相关蛋白GRP75,从上游拮抗线粒体钙超载和氧化应激,可以改善线粒体功能,从而改善糖尿病心房重构^[15]。而在肝细胞的脂毒发生过程中,同样涉及到线粒体-脂滴-内质网-核的相互联通失衡^[16]。线粒体-内质网-核的相互联通失衡在很多疾病中都发挥着重要的作用。

1.2 线粒体与细胞核直接接触

除了被内质网膜介导之外,细胞核外核膜和线粒体外膜之间也有直接的物理接触^[17]。研究表明,线粒体的功能状态与其在细胞中的空间分布密切相关,靠近细胞核的线粒体可能更倾向于参与细胞保护性反应如通过调节局部活性氧类(reactive oxygen species, ROS)水平,影响核基因表达和信号传递^[18],而位于细胞边缘的线粒体可能更倾向于参与能量代谢,尤其是在高能量需求的情况下(如癌细胞)^[19-20]。Prachar^[17]用透射电子显微镜观察了人类白血病患者血液中的白血病细胞及小鼠白血病细胞系细胞,证明了线粒体与核膜的密切接触并不是偶然情况,两者的接触点很有可能是能量和信号传递的关键通道,允许线粒体产生的ATP直接供给核质运输和其他核功能。其意义在于,这个物理连接可以作为mRNA和蛋白质运输的能量库,将能量从起源地(线粒体)直接流向消耗地(细胞质),使得能量传递的距离最短,大大提升了利用效率。事实上,几乎在所有代谢活跃的细胞中都可以发现靠近核膜的线粒体^[17]。细胞核和细胞质之间的物质交换依赖于细胞的代谢状态,线粒体聚集在细胞核周围,不仅减少了ATP传递的距离,更可以将线粒体和细胞核整合为一个完整的高能磷酸化传递网络,以满足能量的快速需要^[21]。因此,线粒体氧化磷酸化和催化磷酸化转移在提供能量和维持适当的核苷酸比例以支持主动核运输方面都是必

不可少的^[21]。在大部分细胞中,尤其在肌细胞中,能看到近核线粒体和远核线粒体在形态上的不同,也需要理解它们的代谢类型和功用上的区分。线粒体本身就是由若干形态和功能完全不同的亚群形成。近期的研究显示,负责产生ATP的线粒体(能量生产型)和负责合成氨基酸及脂质的线粒体(生产细胞建筑材料型)的形态完全不同^[22]。

2 线粒体逆行信号调控因素及转导途径

2.1 线粒体逆行信号的发现

线粒体逆行信号的概念是由Parikh等^[23]于1988年首次提出的。他们在对出芽酵母的研究中发现,线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的损耗或缺失导致核基因表达的适应性变化,以响应线粒体功能的改变。他们将这种线粒体因为自身需求而向细胞核发出的信号称为“线粒体逆行信号”^[24]。随后,在哺乳动物、鸟类和线虫细胞中也大量报道了线粒体逆行信号的存在^[25]。细胞核接收到这些逆行信号后,通过激活参与代谢重编程或应激防御的核基因的表达来防止线粒体发生功能障碍,调节各种细胞和生物体活动^[26]。

因此,线粒体逆行信号从根本上来说是线粒体为了维护自身健康而向细胞核提出的“请求”,其发生的本源在于线粒体的半自主性。虽然线粒体拥有自己的基因组,但其基因组的“残缺性”决定了它无法进行自身调节。这种基因的“残缺性”使线粒体能够感知和响应细胞和环境压力源以及产生各种信号,来调节包括细胞核在内的其他细胞器的功能。因此,这种将基因转移到细胞核的进化力使得线粒体通过线粒体-核通讯来控制细胞核。当线粒体自身发生“错误”,或者外界环境的变化导致线粒体无法满足细胞的需求,会在调节自身表达的基础上,向细胞核发送信号而获得支持^[27-28]。

2.2 线粒体逆行信号调控因素

线粒体基因突变、呼吸链缺陷、氧化磷酸化失调和线粒体膜的改变等因素均会造成线粒体功能障碍,从而导致病变。线粒体逆行信号转导涉及不同的细胞过程:感知、整合和信号转导。逆行信号是由线粒体发出的一些具有信号功能的、可以穿透核膜进入细胞核或者作用于核膜的分子,它们包括ROS、钙离子、代谢信号、线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPRmt)、非编码RNA和整合应激反应等,将线粒体异常以及细胞代谢变化信号呈递给细胞核,细胞核通过动

员一系列核转录因子引起重要信号通路的激活,调节细胞的状态(图1)。

2.2.1 活性氧类(ROS)

ROS是指具有高度化学反应活性的含氧化合物,它由一系列含氧小分子构成。在细胞中,ROS主要包括超氧阴离子(superoxide anion, $O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)和羟自由基(hydroxyl radical, $HO\cdot$)^[29]。线粒体是活动性细胞产生ROS的主要源头,常常是由于呼吸链电子漏引起^[30]。其中, H_2O_2 在线粒体逆行信号中占据十分重要的角色。由于它的分子质量小、稳定性相对高、无电荷的特性,可以作为信号分子穿梭于不同膜系之间^[31]。

ROS对细胞而言是一把双刃剑,既有其生理功能也能产生病理效应^[32]。一定程度的(或称为可控的)ROS水平对于细胞凋亡、转录因子激活、细胞分化和衰老等过程均十分重要,而超量的(或称为不可控的)ROS则带来严重的细胞氧化损伤。

线粒体源的ROS对于细胞的效应是剂量依赖的,较低水平线粒体源的ROS可能通过升高胞内 Ca^{2+} 浓度激活钙调神经磷酸酶通路,而较高水平的ROS可通过抑制脯氨酰羟化酶稳定低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α ,从而模拟或增强缺氧信号反应。同时,ROS对细胞的走向也有不同的导向,既可以是促进细胞生存的,也可以是激活细胞凋亡途径的。ROS最普遍的逆行信号效应是促进细胞核对缺氧的反应。哺乳动物中,HIF-1 α 通路的激活依赖于线粒体ROS,如果将Hep3B细胞的mtDNA敲除,即使在缺氧条件下也无法激活HIF-1 α ^[33]。在这条通路上,ROS主要源于电子传递链的复合物III,其泛醇氧化位点(quinone oxidation site, Qo)的ROS生成是稳定HIF-1 α 蛋白必需的^[33]。

c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)可以被氧化还原凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)激活,而线粒体ROS是可以激活ASK1的。B淋巴细胞瘤2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)是Bcl-2家族中的抗凋亡蛋白,通常通过与促凋亡蛋白结合,阻止它们在线粒体上形成孔道,从而抑制细胞色素c的释放和凋亡。JNK磷酸化Bcl-2会抑制其抗凋亡功能。磷酸化的Bcl-2失去与促凋亡蛋白结合的能力,导致Bax/Bak被释放并在线粒体上形成孔道,从而启动凋亡^[34-35]。在Bax/Bak复合突变型成纤维细胞

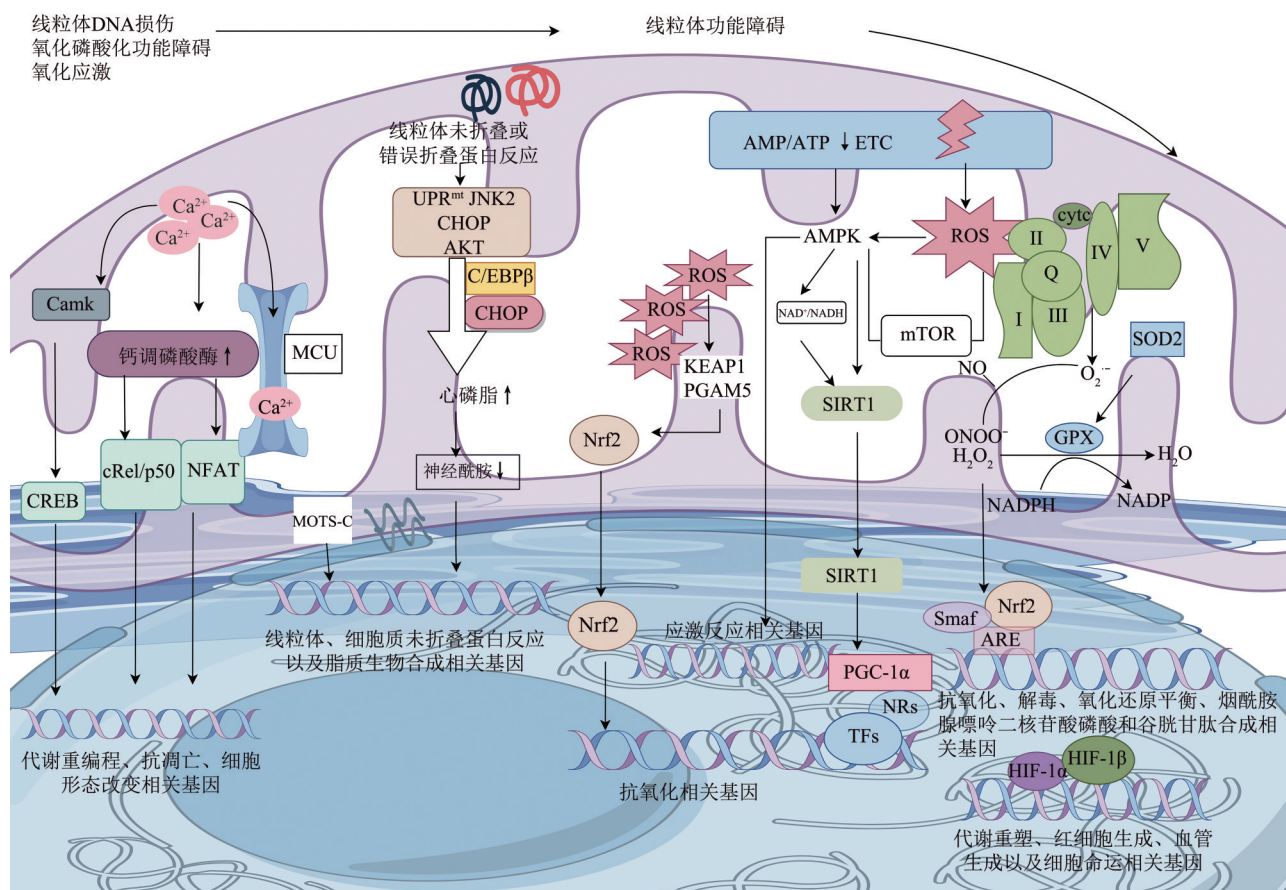


Fig. 1 Diagram of the mechanism by which retrograde mitochondrial signaling regulates intracellular gene expression

图1 线粒体逆行信号调控核内基因表达机制图

线粒体基因突变、呼吸链损伤、氧化磷酸化失调和线粒体膜电位的改变以及氧化应激等因素均会造成线粒体功能障碍，从而触发一系列逆行信号。线粒体-细胞核逆行信号主要由钙离子、线粒体DNA、ROS、腺苷酸活化蛋白激酶等信号分子介导，不同的线粒体信号引起不同的反应，调控细胞核内一系列转录因子的表达。Camk：钙调蛋白依赖性蛋白激酶（ Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase）；CREB：环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein）；cRel/p50：与NF- κ B信号通路相关的两个蛋白质亚基的组合，cRel是NF- κ B家族中的一个成员，属于Rel蛋白家族，p50是NF- κ B1的成熟产物，由前体蛋白p105加工而成；NFAT：活化的T细胞核内因子（nuclear factors of activated T cells）；MCU：线粒体钙离子单向转运蛋白（mitochondrial calcium uniporter）；MOTS-C：一种线粒体衍生肽（mitochondrial-derived peptide）；UPR^{mt}：线粒体未折叠蛋白反应（mitochondrial unfolded protein response）；JNK2：c-Jun氨基末端激酶2（c-Jun N-terminal kinase 2）；CHOP：C/EBP同源蛋白（C/EBP homologous protein）；AKT：蛋白激酶B（protein kinase B）；C/EBP β ：CCAAT增强子结合蛋白 β （CCAAT/enhancer-binding protein beta）；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）；KEAP1：Kelch样ECH相关蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1）；PGAM5：磷酸甘油酸变位酶家族成员5（phosphoglycerate mutase family member 5）；NRF2：核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2）；AMP：腺苷酸（adenosine monophosphate）；ATP：腺苷三磷酸（adenosine triphosphate）；ETC：电子传递链（electron transport chain）；AMPK：腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase）； NAD^+/NADH ：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide）；NADH：还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide）；SIRT1：沉默信息调节因子1（silent information regulator 1）；PGC-1 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-alpha）；NRs：核受体（nuclear receptors）；TFs：转录因子（transcription factors）；I、II、III、IV、V：分别代表线粒体复合物I、II、III、IV、V；cytc：细胞色素c（cytochrome c）；Q：辅酶Q（coenzyme Q）；SOD2：超氧化物歧化酶2（superoxide dismutase 2）；NO：一氧化氮； O_2^- ：超氧阴离子； H_2O_2 ：过氧化氢；GPX：谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase）； ONOO^- ：氧亚硝基阴离子；NADP：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate）；NADPH：还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form)）；ARE：抗氧化应激元件（antioxidant response element）；Smaf：小Maf蛋白（small Maf proteins）；HIF：低氧诱导因子（hypoxia-inducible factor）。

中, 活化的 JNK 不能引起线粒体细胞色素 c 的释放和细胞凋亡, 证实了促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 的关键作用^[34]。另外, JNK 的长时间激活可使其转移到线粒体, 导致线粒体超氧化物产生增加, 并通过与 Bcl-2 家族的相互作用促进促凋亡激活^[36]。

2.2.2 钙离子

线粒体 Ca^{2+} 内流增加是细胞凋亡^[37]、坏死^[38]和线粒体自噬^[38]的强效启动因素。 Ca^{2+} 是一把双刃剑, 在许多信号通路中, Ca^{2+} 都可以作为重要的第二信使调节转录因子的激活, 从而调节基因的表达^[39]。Biswas 等^[40-42]的研究提示, 在成肌细胞中 Ca^{2+} 可以作为一种逆行信号以响应线粒体遗传和代谢应激。他们以秀丽隐杆线虫为模型, 使用溴化吡丙啶处理减少 mtDNA 含量以模拟遗传压力, 使用线粒体代谢抑制剂 (如碳酰氰基对氯苯腙、抗霉素 A 和叠氮化物) 来模拟代谢应激。随着应激的出现, 线粒体发生功能障碍, 成肌细胞细胞质中游离的 Ca^{2+} 随之升高, 同时肌浆网膜上的 Ryanodine 受体 1 的表达增强, 进一步增强 Ca^{2+} 释放反应。这说明应激造成的高水平细胞质 Ca^{2+} 来源于线粒体 Ca^{2+} 和内质网 Ca^{2+} 的双重释放。另外, 线粒体膜电位的丢失也是逆行信号的主要触发因素, 不同的线粒体应激源如 mtDNA 的丢失 (或突变)、电子传递链 (electron transport chain, ETC) 的破坏、离子载体的处理, 都会触发线粒体膜电位的丢失。当线粒体膜电位下降时, 线粒体对 Ca^{2+} 的摄取能力受损, 也会导致细胞质中游离 Ca^{2+} 的浓度升高。高浓度的细胞质 Ca^{2+} 提高了钙响应因子 calcineurin、calcineurin 依赖的核因子活化 T 细胞 (nuclear factors of activated T cells, NFATc) 和 JNK 依赖的激活转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 的水平, 降低了转录因子核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 的水平, 增强了细胞色素氧化酶 *Ib* 基因的转录, 对修复线粒体功能障碍提供支撑。这不仅能够影响 Ca^{2+} 代谢、胰岛素信号传导、葡萄糖代谢和细胞增殖的多效性, 还能影响核内基因的表达反应^[40-42]。

线粒体应激通过改变细胞质钙离子信号逆行向细胞核传递信息, 并随之形成新的细胞器间交流模式, 影响多种细胞过程。这对于理解线粒体功能障碍相关疾病具有重要意义^[42]。根据 Amuthan 等^[43]的研究, 在肺癌 A549 细胞中, 缺氧条件下导致线粒体应激触发钙信号, 钙敏感受体的活化通过 Gq 蛋白偶联的磷脂酶 C 肌醇 1, 4, 5-三磷酸

(phospholipase C-inositol 1, 4, 5-trisphosphate, Gq-PLC-IP3) 信号通路介导 A549 细胞的增殖, 说明线粒体应激诱导的钙信号在细胞增殖和存活中也发挥着重要作用, 并且可能成为癌症治疗的潜在靶点。

Mallilankaraman 等^[44]揭示了线粒体蛋白 MICU1 在维持基础条件下正常线粒体钙离子浓度 Ca^{2+} 中的关键作用。通过使用 RNA 干扰或 CRISPR/Cas9 基因编辑技术, 在 HeLa、HEK293T 等细胞中敲除或敲低 *MICU1* 基因, 以模拟 MICU1 功能缺失状态, 观察线粒体 Ca^{2+} 超载、ROS 过量产生及凋亡敏感性增加等表型。实验结果表明, 在 MICU1 缺失的情况下, 线粒体会大量加载钙离子, 从而引发 ROS 的过量产生, 并对凋亡应激产生敏感性。MICU1 与线粒体钙离子单向转运蛋白 MCU 的孔形成亚基相互作用, 为钙离子摄取设定了阈值, 且不会不影响其动力学特性^[44]。

因此, MICU1 可以被视为 MCU 介导钙离子摄取的“开关”。在缺乏钙离子的情况下, MICU1 的缺失导致线粒体基质中的钙离子浓度异常升高, 这种钙离子超载可能会破坏电子传递链复合物, 损害基础代谢, 并使细胞对凋亡应激更加敏感, 这对于调节细胞生存和死亡至关重要, 并为理解线粒体如何响应和调节细胞内的钙离子动态提供了重要的分子机制, 可能对开发针对线粒体功能障碍相关疾病的治疗策略具有重要意义^[44]。

2.2.3 代谢信号

a. AMPK 信号

在运动和热量限制期间, ATP 合成的减少提高了 AMP/ATP 的比率, 激活了 AMP 活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 并作为分解代谢途径产生 ATP 的开关, 通过促进分解代谢和抑制合成代谢来恢复能量平衡。AMPK 是一个由 α 、 β 和 γ 亚基组成的异源三聚体复合物。它通过直接结合腺嘌呤核苷酸来感知细胞能量状态的变化并在能量不足时通过变构机制激活抑制 ATP 依赖的生物合成途径以保留细胞 ATP。AMPK 通过调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)、脂质代谢、糖酵解和线粒体稳态。AMPK 在参与线粒体稳态方面发挥重要功能, 包括促进线粒体生物合成, 以及线粒体分裂、线粒体动力学、线粒体网络的形状调节方面, 并通过线粒体自噬进行线粒体质量控制^[45-47]。

b. mTOR

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，它可以整合多种细胞外信号和细胞内线索来驱动生长和增殖。在哺乳动物中，mTOR 通过刺激合成包括线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)、线粒体核糖体蛋白、线粒体复合体亚基等核编码线粒体相关蛋白，协调能量消耗和线粒体能量产生^[48]。在饥饿条件下，AMPK 通过直接激活 UNC-51 样激酶 1 (Unc-51 like kinase 1, Ulk1) 的 Ser317 和 Ser777 位点来促进自噬。而在能量充足的情况下，mTORC1 活性通过磷酸化 Ulk1 的 Ser757 位点并破坏 Ulk1 与 AMPK 之间的相互作用来阻止 Ulk1 的激活。这揭示了 Ulk1 调控和自噬诱导响应能量信号的传导机制，对 Ulk1 在自噬诱导中的作用至关重要^[47]。

此外，mTORC1 通过调节线粒体翻译和代谢影响 UPRmt^[49]。mTORC1 能够通过磷酸化真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein, 4E-BP) 使其从真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 上解离，进而促进 eIF4E 与其他翻译因子结合，形成翻译起始复合物，从而提高与线粒体功能相关的 mRNA 的翻译效率，使得细胞在能量需求增加时能够有效地调节线粒体的功能，进而提升 ATP 的合成能力^[50]。另外一项研究，叉头框 (forkhead box, FOX) K1 和 FOXK2 是先前未被识别的胰岛素作用靶标，FOXK1 的激活依赖于 mTOR 和糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 途径。胰岛素刺激后，FOXK1 和 FOXK2 的激活涉及多点位磷酸化，通过 AKT、GSK3 和 mTOR 的作用，导致 FOXK1/K2 从细胞质转移到细胞核。而敲除 FOXK1 和 FOXK2 在小鼠肝细胞系中会导致与脂质代谢和线粒体功能相关的基因转录发生显著变化。在 FOXK1 和 FOXK2 的双重敲除细胞中，与线粒体代谢相关的基因表达下调，而与凋亡途径相关的基因上调^[51]。这些发现建立了一个将 mRNA 翻译与氧化磷酸化联系起来的“前馈信号”，从而提供了一个将异常 mTOR 信号传导与异常细胞能量代谢 (如肿瘤和胰岛素抵抗) 联系起来的关键机制^[50]。

c. Sirtuin

线粒体中的沉默信息调节因子 (silent information regulator, Sirtuin) 家族蛋白 (SIRT3、SIRT4 和 SIRT5) 是 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶和 ADP-

核糖转移酶，在应激反应中起非常重要的作用^[52]。

在健康的线粒体中，SIRT3 与 ATP 合成酶外周茎亚基 OSCP (ATP synthase peripheral stalk subunit OSCP, ATP5O) 结合；在细胞应激条件下，SIRT3 与 ATP5O 的相互作用会减弱，导致 SIRT3 重新分布到其他潜在的底物上，从而调控线粒体的乙酰化状态和代谢，在维持线粒体膜电位稳态中起着调节作用^[52]。另外，SIRT3 是线粒体中的主要去乙酰化酶，其缺乏会导致线粒体蛋白高乙酰化，进而影响线粒体功能。高乙酰化的线粒体蛋白会降低目标蛋白质的功能，这是一个关键的调控机制。SIRT3 缺乏会导致氧化磷酸化、脂肪酸氧化、三羧酸循环和抗氧化防御等四大代谢途径中关键线粒体蛋白的下调，还会影响 mtDNA 编码基因的表达和超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 活性^[53]。SIRT4 蛋白在调节细胞能量平衡和 ATP 稳态中也发挥着的作用，它通过影响腺嘌呤核苷酸转位酶 2 (adenine nucleotide translocase 2, ANT2) 来调节线粒体解偶联。SIRT4 的缺失会导致细胞内 ATP 水平下降激活 AMPK 和 PGC-1 α 的线粒体逆行信号，而 SIRT4 的过表达则与 ATP 水平上升相关^[54]。因此，它是 β 氧化和线粒体呼吸机制的关键调节因子，在调节 ATP 水平、线粒体功能和代谢输入与能量稳态之间的平衡中起着关键作用。此外，SIRT4 还可通过抑制线粒体中谷氨酰胺向 α 酮戊二酸的转化来控制 mTORC1 信号通路，增强 TORC1 信号从而影响细胞的合成代谢、自噬和细胞增殖^[50, 55]。这些发现表明，SIRT4 整合了营养输入与线粒体的逆行信号，以维持合成代谢和分解代谢途径之间的平衡^[55]。

d. FOXO

在细胞中，FOXO 能增强线粒体分裂和自噬、降低 ROS 水平、协调 UPRmt，诱导表达特定基因集来调节多种细胞过程以维持线粒体功能状态^[56]。FOXO3 通过激活 PTEN 诱导的假定激酶 1/帕金森蛋白 RBR 型 E3 泛素蛋白连接酶 (PTEN-induced putative kinase 1/Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PINK1/Parkin) 通路，增强线粒体分裂和自噬对心肌产生保护作用^[57]。线粒体在 ROS 产生后易受氧化损伤，FOXO3 可通过多种抗氧化途径清除 ROS。FOXO 因子通过促进抗氧化基因的表达，降低 ROS 水平，进一步抑制心肌细胞肥大^[58]。FOXO3 还能够调节其下游凋亡抑制蛋白即带有 caspase 募集结构域的凋亡抑制蛋白 (apoptosis

repressor with caspase recruitment domain, ARC) 的表达, 降低肌浆网钙离子的释放, 抑制氧化应激引起的心肌细胞质及线粒体内钙的升高^[59]。FOXO 因子还参与调节 UPRmt, 帮助细胞应对蛋白质折叠压力和损伤^[60]。此外, FOXO 还通过诱导表达特定基因集来调节多种细胞过程, 包括调节与线粒体功能相关的基因, 如 BNIP3/DCT1 信号通路, 以及参与线粒体凋亡、自噬和心肌萎缩的适应不良基因^[60]。因此, FOXO 因子作为线粒体和细胞核之间交流的重要分子信使, 通过保护、修复或重塑应激线粒体来维持细胞和生物体的稳态^[61]。

2.2.4 非编码RNA

线粒体和细胞核之间的相互作用不仅涉及蛋白质, 还涉及非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 如微 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)^[8]。ncRNA 包括多种类型, 如 rRNA、tRNA、小核 RNA (small nuclear RNA, snRNA)、小核仁 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA)、核糖核酸酶 P RNA (ribonuclease P RNA, RNase P RNA)、线粒体 RNA 加工 RNA (mitochondrial RNA processing RNA, MRP RNA) 和端粒酶 RNA (telomerase RNA component, TERC RNA) 等, 在蛋白质合成、基因表达调控等方面发挥着重要作用。这些 ncRNA 部分也参与线粒体逆行信号, 直接影响线粒体蛋白质组的稳态^[8]。

a. 细胞质定位的 miRNA 与线粒体逆行信号

Kim 等^[61]提供了 miRNA 控制逆行信号的第一个证据, 使用亲本细胞系、缺乏 mtDNA ρ^0 细胞系和恢复 mtDNA 的 ρ^0 细胞系的 RNA 进行了 miRNA 微阵列分析, 发现 miR-663 在缺乏线粒体 DNA 的 ρ^0 细胞系中下调。而 mtDNA 的恢复使该 miRNA 逆转至亲本水平, 这表明 miR-663 可能受到逆行信号的表观遗传调控。此外, 甲基化特异性 PCR 和亚硫酸氢盐测序证明, miR-663 启动子不仅在遗传上受到表观遗传调控, 还受到氧化磷酸化破坏的影响。N-乙酰半胱氨酸恢复呼吸链复合物 I 抑制剂诱导的 miR-663 表达, 表明 ROS 在 miR-663 的表观遗传调控中起关键作用^[62]。这些发现揭示了 miR-663 在调控线粒体功能和细胞应激反应中的作用, 以及其在细胞中的表达是如何受到线粒体状态的影响。miR-663 在调节核编码呼吸链亚基的表达以及复合物装配因子的表达方面起着重要作用。此外, miR-663 还直接调节 UQC22, 抗 miR-663 (即 miR-

663 的抑制剂) 降低了氧化磷酸化复合物的活性并增加了体外细胞增殖, 并促进了小鼠体内肿瘤的发展^[62]。

另有研究者发现, 通过在 H9c2 心肌细胞中建立缺氧/复氧 (H/R) 模型, miR-878 能够靶向结合莫洛尼鼠白血病病毒原病毒整合位点 1 (proviral integration site in Moloney murine leukemia virus 1, Pim1) mRNA 的 3'非翻译区 (3'-UTR), 抑制 Pim1 的表达, 促进动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 介导的线粒体过度分裂, 导致线粒体 ROS 增加和心肌细胞损伤, 而下调 Pim1 表达能够逆转 miR-878 抑制剂对细胞损伤的保护作用^[63]。这为理解 miRNA 在线粒体逆行信号中的通讯作用和肿瘤发生中的作用提供了新的理论基础。

b. 线粒体非编码 RNA 与逆行信号

与核 mRNA 不同, 线粒体 mRNA 缺乏常规的 5'-UTR 和 3'-UTR、Shine-Dalgarno 序列, 不包含内含子, 缺乏 5'-7 甲基鸟苷帽和碱基修饰^[64]。线粒体基因组编码的小 RNA (sRNAs) 和 lncRNAs 在细胞中扮演着重要的角色, 其中包括 tRNA 基因衍生的 sRNAs 和 lncRNAs, 它们可能在 mRNA 的稳定性和翻译中发挥作用。另外, 一些 miRNA 可能进入线粒体内部, 影响线粒体基因的表达和功能^[65-66]。

小鼠和人类线粒体基因组编码了数千种小型非编码 RNA, 被命名为线粒体基因组编码的小 RNA (mitosRNAs)^[67]。在小鼠和人类中, 大多数 mitosRNAs 被映射到线粒体基因组的重链 (H 链), 少数来自轻链 (L 链)。这些 mitosRNAs 在组织和物种间表现出不同的表达模式^[67]。过表达 mitosRNAs 在体外增强了宿主基因的表达水平, 而 mitosRNAs 表达的失调通常与体内线粒体基因表达的异常相关。这表明, 除了已知的 37 个线粒体基因外, 哺乳动物线粒体基因组还编码了丰富的 mitosRNAs, 并可能通过多种机制影响线粒体功能, 包括直接调节线粒体基因表达、影响线粒体蛋白质的合成和功能, 以及参与线粒体与细胞核之间的信号传递^[8, 67]。

Blumental-Perry 等^[66]证明了线粒体非编码 RNAmito-ncR-805 在小鼠肺泡上皮 II 型细胞 (AETII) 中的作用。该 RNA 由线粒体基因组的控制区域 (D-loop region) 产生。在小鼠肺暴露于烟草烟雾压力后, AETII 细胞中 mito-ncR-805 的水平

增加。mito-ncR-805的保护效果与线粒体呼吸的正向调节相关。它不涉及线粒体基因组的稳定状态转录或复制,而是在烟草烟雾暴露下从线粒体重新分布到细胞核,与核编码的线粒体功能相关基因表达增加相关,这揭示了一种新的与线粒体应激相关的逆行信号: mito-ncR-805作为一种线粒体应激反应的分子机制,可能代表了一种新的小ncRNA亚型,它们以细胞类型特异的方式被调节,以保护细胞免受生理应激的影响。这项研究为理解线粒体功能在健康和疾病中的调节提供了新的视角,并可能对治疗与线粒体功能失调导致逆行信号中断相关的疾病具有重要意义。

c. tRNA片段与线粒体逆行信号

tRNA片段(tRNA-derived fragments, trf)是由成熟tRNA或前体tRNA在不同位点的特定切割产生。这些片段在各种生物过程中发挥着重要作用,包括作为应激激活的信号分子和基因表达的协调者^[68]。trf有5种类型——50片段、30片段、50半、30半和内部trf^[68]。与核编码的tRNA类似,mt-tRNAs的特定剪切和产生mt-tRFs可能与氧化应激有关,这种应激主要影响mtDNA的完整性^[68-69]。

mt-tRNA点突变会影响产生的mt-tRFs,线粒体功能障碍会激活从线粒体到细胞核的逆行信号。该研究利用携带线粒体tRNA Leu (UUR)基因m.3243A>G突变的工程细胞模型,通过比较不同mtDNA含量的细胞群体,开展了系统性基因表达分析。结果发现,具有突变的细胞显示出降低的线粒体功能,激活线粒体逆行信号通路。通过分析具有突变tRNA Leu的细胞中的基因表达谱以及识别差异调节基因的转录因子,鉴定了72个可能与线粒体逆行信号有关的转录因子,并验证了mt3243突变诱导了逆向信号传导途径,涉及类视黄醇X受体 α (retinoid X receptor alpha, RXRA)、ROS、激酶JNK和转录共激活因子PGC-1 α 。该途径有助于减少核基因组中编码的氧化磷酸化酶的mRNA丰度,从而加剧线粒体编码的氧化磷酸化酶的丰度降低,导致氧化磷酸化功能障碍^[70]。

mt-tRNAs的修饰、核糖核酸酶和修饰因子在mt-tRFs的生物合成中发挥着关键作用,它们不仅影响mt-tRNAs的结构和功能,还与线粒体疾病的发生密切相关^[69]。mt-tRFs可能是线粒体与细胞核之间通讯的新组分,它们的下调可能是癌症发生发展的重要步骤。因此,探索mt-tRFs的生物合成和转录后修饰对于揭示新的RNA介导的核-线粒体通

路至关重要。

d. 线粒体通过转运、加工ncRNA触发线粒体逆行信号

研究显示,TERC RNA能够被导入到线粒体中,这一过程受到线粒体膜间腔蛋白多核苷酸磷酸化酶(polynucleotide phosphorylase, PNPASE)的调节。在线粒体内,TERC RNA被加工成一个更短的形式,称为TERC-53^[71]。这一加工过程由线粒体定位的核糖核酸酶T2 (ribonuclease T2, RNASET2)蛋白控制,表明线粒体能够识别并转运特定的ncRNA分子,加工后的TERC-53能够从线粒体输出到细胞质中。证实线粒体与细胞质之间存在活跃的RNA运输途径,并且细胞质中的TERC-53水平受到线粒体功能状态的影响^[71]。当线粒体功能受到损伤时,会导致细胞质中TERC-53水平的增加。因此,TERC-53可能作为一种信号分子,传递线粒体的应激状态到细胞的其他部分。尽管TERC-53能够响应线粒体功能的变化,但并没有发现其对线粒体功能有直接的反向调控作用,TERC-53可能主要参与线粒体与细胞其他部分之间的信号传递,而不是直接参与线粒体的代谢活动^[72]。

e. ncmtRNA的核定位在逆行信号中的转导作用

在正常人肾和鼠睾丸中,正义链线粒体ncRNA (SncmtRNA)和反义链线粒体ncRNA (ASncmtRNA)被发现在线粒体外,特别是在与异染色质相关的部位。这些线粒体转录本在细胞核中的定位表明它们在线粒体-细胞核逆行信号发挥重要作用。正常增殖的细胞表达两种反义链线粒体ncRNA (ASncmtRNA-1和ASncmtRNA-2),而在癌细胞中这两种ASncmtRNA表达通常下调^[73-74]。Borgna等^[75]研究发现,在体外敲低小鼠ASncmtRNAs可以诱导肾腺癌RenCa细胞的凋亡,正常小鼠肾上皮细胞没有影响。而在体内模型中,这种敲低可以延迟甚至逆转肿瘤生长,并抑制肿瘤的转移。研究结果显示,ASncmtRNAs在肿瘤细胞中的表达下调,而在正常增殖细胞中表达正常,ASncmtRNAs可能是开发新治疗方法的有力靶标。这些发现揭示了线粒体非编码RNA,特别是SncmtRNA和ASncmtRNA,在细胞核中的定位和功能,具有潜在应用的重要信息,为未来的研究和治疗策略提供了新的方向。

2.2.5 线粒体衍生肽

线粒体衍生肽 (mitochondria-derived peptide, MDP) 是在 mtDNA 的小开放阅读框内编码的肽。目前报道了3种类型, MOTS-c、Humanin 和 shlp, 它们被认为在代谢、衰老和细胞存活中发挥作用^[76]。自发现以来, MDP在衰老发挥的作用得到了广泛的研究^[77]。多项研究不断提出 Humanin 和 MOTS-c 是各种与年龄相关的疾病的生物标志物, 例如 humanin102 和 MOTS-c103, 具有应激反应的特性。线粒体应激激活 MOTS-c 有助于应激的适应性并通过线粒体逆行信号恢复体内平衡^[78]。

2001 年, Hashimoto 等^[77] 发现了 Humanin, 这是一种由 mtDNA 16S 核糖体 RNA 区域编码的 24 个氨基酸的肽。Humanin 是从线粒体到细胞核的一种新的逆行信号通路的组成部分, 它可以与类胰岛素生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3) 相互作用, 抑制 Bax 的转位, 从而阻止细胞色素 c 从线粒体释放, 进而减少细胞凋亡的发生^[79-80]。此外, Humanin 还可以通过激活詹纳斯激酶/信号转导和转录激活因子 (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT) 信号通路, 增强细胞的生存能力^[76]。

MOTS-c 在代谢应激后易位到细胞核并以 AMPK 依赖的方式调节核基因表达。在细胞核中, MOTS-c 在葡萄糖限制反应中调控广泛的基因, 包括抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE), 并与 ARE 调节应激反应转录因子相互作用, 如核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)^[78]。MOTS-c 作为一种线粒体编码的肽, 通过转移到细胞核并调节核基因表达, 在细胞代谢和应激反应中发挥着重要作用。

2.2.6 整合应激反应

整合应激反应 (integrated stress response, ISR) 是一个进化上保守的细胞内信号网络, 帮助细胞、组织和生物体适应多变的环境并维持健康。ISR 是一种逆行信号通路, 它整合来自许多细胞器的不同刺激, 包括线粒体、内质网和细胞质, 使得细胞器之间的通讯有助于调节细胞功能状态^[81]。ISR 结合了多种压力, 包括线粒体和细胞间扰动, ISR 通过重新编程基因表达来维持稳态, 响应蛋白质稳态缺陷、能量缺乏、病毒感染、氧化应激和线粒体功能障碍等不同环境和病理条件^[82]。ISR 的

核心调控枢纽在于 eIF2-eIF2B 复合体, 它控制着 eIF2•GTP•甲硫氨酸-tRNA 三元复合体的形成, 这是启动新蛋白质合成的先决条件^[83]。ISR 的激活与线粒体功能障碍相关联, 但触发 ISR 的具体机制尚不清楚。ISR 的失调与认知障碍、神经退行性疾病、糖尿病和代谢性疾病在内的复杂疾病的发病机制有关。以下简要讨论其中的一些触发因素。

a. 线粒体未折叠蛋白反应 (UPRmt)

当线粒体因氧化损伤、能量代谢异常 (如电子传递链功能障碍) 或环境压力导致蛋白质错误折叠时, 其基质中未折叠蛋白 (如受损的酶或结构蛋白) 异常累积, 导致应激触发的保护性反应, 包括未折叠或错误折叠蛋白的积累和线粒体功能障碍^[84]。

应激条件下, 线粒体膜电位 ($\Delta\Psi_m$) 降低或线粒体外膜转位酶/线粒体内膜转位酶复合体功能受损, 导致线粒体蛋白输入效率降低, 未折叠蛋白在线粒体膜间隙或胞质中滞留。这一途径在秀丽隐杆线虫中得到了阐明, 但在哺乳动物细胞中可能有所不同^[85]。在秀丽隐杆线虫中, 应激相关激活转录因子 1 (activating transcription factor associated with stress-1, ATFS-1) 是 UPRmt 调控过程中的核心转录因子, 它同时拥有 N 端线粒体定位序列 (MTS) 和 C 端核定位序列 (NLS)。在正常条件下, ATFS-1 进入线粒体后会被线粒体 Lon 蛋白酶降解。当出现线粒体功能障碍时, 线粒体导入效率降低, 使得 ATFS-1 定位于细胞核, ATFS-1 在核内结合靶基因启动子 (如 Hsp6、Hsp60), 激活伴侣蛋白和蛋白酶的表达, 从而调控下游基因的表达, 修复线粒体功能, 帮助线粒体抵抗外界环境干扰并恢复稳态^[86-87]。在哺乳动物中存在替代机制, 线粒体应激通过整合应激反应激活激酶 (如 PERK、HRI), 导致真核生物起始因子 2 (eukaryotic initiation factor 2, eIF2 α) 磷酸化, 选择性翻译 ATF4/ATF5, 进而诱导 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 等转录因子调控 UPRmt 相关基因^[88]。两者的核心差异在于: 线虫的核心转录因子为 ATFS-1, 信号触发机制是通过 MTS/NLS 依赖的 ATFS-1 核逃逸, 协同通路包括 DAF-16/FOXO、SKN-1/Nrf2, 与自噬的耦合较弱。哺乳动物的核心转录因子 ATF4/ATF5/CHOP, 信号触发机制是 ISR 通路, 协同通路包括 Nrf2、NF- κ B、HIF-1 α , 与 PINK1/Parkin 通路交叉, 当线粒体损伤不可逆时, 启动自噬清除受损线粒体, 与

自噬的耦合作用较强。

ATFS-1 通过转移和激活作用维持线粒体功能和细胞内稳态, 同时通过监测线粒体的蛋白质输入效率来调控保护性转录反应, 识别和对抗线粒体功能障碍, 促进线粒体功能的恢复, 以维持生物体的健康。线粒体逆行信号载体是否存在多样性? 除 ATFS-1 外, 是否存在其他线粒体源性信号分子 (如 mtDNA 片段、代谢物) 直接调控核基因组? 线粒体应激是否通过染色质修饰 (如组蛋白乙酰化) 影响 UPRmt 基因的长期表达? 在未来能否通过增强 UPRmt (如激活 ATF5) 治疗线粒体疾病, 或抑制其过度激活以克服肿瘤耐药性? 这是未来需要进一步探究的问题。

b. 线粒体功能障碍和氧化应激

线粒体功能障碍和氧化应激是同时发生且相互影响的, 因此很难只讨论其中一个而不讨论另一个。线粒体结构或功能缺陷会根据细胞的代谢状态触发综合应激反应, 但潜在的触发因素尚不清楚^[89]。

线粒体功能障碍会导致氧化磷酸化系统的缺陷, 进而影响细胞的能量代谢和氧化还原平衡^[90]。研究人员对 5 种关键因子 (*Twinkle*、*Tfam*、*Polrmt*、*Lrrpprc* 和 *Mterf4*) 敲除的小鼠模型进行了线粒体蛋白质组学、细胞转录组学和靶向代谢组学的比较分析, 均表现出氧化磷酸化功能障碍的特征^[91]。转录组的特征主要表现在核心合成酶基因, 辅酶 Q2 同源物 (coenzyme Q2 homolog, COQ2)、辅酶 Q4 同源物 (coenzyme Q4 homolog, COQ4)、辅酶 Q6 同源物 (coenzyme Q6 homolog, COQ6) 等转录水平显著降低, 导致 CoQ 的苯醌环修饰与侧链延伸受阻。同时, PPAR γ /PGC-1 α 信号抑制导致 PGC-1 α 活性降低, 减少对 CoQ 基因的转录激活。线粒体-细胞核逆行信号失调, UPRmt 激活 ATF4, 但其驱动的适应性基因 (如分子伴侣 Hsp60) 无法恢复 CoQ 合成。蛋白质组的特征主要是合成酶缺失与氧化损伤, 由于酶丰度下降, CoQ 合成相关的甲基转移酶、C 甲基转移酶、CoQ 合成相关的羟化酶等蛋白质表达减少导致 CoQ 合成酶复合体解体, 同时甲羟戊酸通路关键酶减少, 导致异戊烯基焦磷酸供应不足, 限制 CoQ 侧链合成。复合物 I (NDUF 亚基)、复合物 III 的蛋白质羧基化增加, 加剧电子泄漏与 ROS 生成, 出现氧化损伤等现象^[91]。

线粒体功能障碍通过转录抑制 CoQ 基因、蛋

白质合成减少及氧化损伤导致继发性 CoQ 缺乏, 形成“能量危机-氧化应激-合成抑制”的恶性循环。目前主要采用的治疗策略是通过纳米载体靶向脂质体或线粒体靶向肽 (如 SS-31) 来增强 CoQ10 线粒体递送效率, 以及合成通路激活和抗氧化协同治疗。多组学整合分析揭示了这一过程的动态调控网络, 为开发靶向 CoQ 通路的治疗方法 (如前所述基因调控、代谢补充与抗氧化联合策略) 提供了理论依据。未来需进一步探索组织特异性调控机制及临床转化路径, 以应对遗传性与获得性线粒体疾病治疗的挑战。

c. 线粒体表观遗传修饰

在哺乳动物的线粒体中发现了 DNA 甲基化和 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5hm) 这两种重要的表观遗传修饰, 这些修饰在调控基因表达、基因组稳定性以及应对环境变化中发挥重要作用^[92]。线粒体中的 DNA 甲基化主要发生在 CpG 二核苷酸序列中, 通过 DNA 甲基转移酶将甲基基团转移到胞嘧啶上, 形成 5-甲基胞嘧啶, 这种修饰可以影响基因的表达和稳定性。5hmC 是 DNA 甲基化过程中的一个中间产物, 由 TET 家族的双加氧酶催化 5mC 氧化而来。5hmC 在 mtDNA 中的分布较广, 能够反馈影响去甲基化酶 (TETs) 的活性, 参与调控基因表达和 DNA 去甲基化过程。DNA 甲基转移酶 1 (DNA cytosine-5 methyltransferase 1, DNMT1) 是一种核编码的 DNA 甲基转移酶, 它能够转移到线粒体中, 通过其靶向序列驱动。DNMT1 在线粒体中的表达受到 NRF1 和 PGC-1 α 的上调影响, 这些转录因子在缺氧反应下激活核编码线粒体基因的表达。DNMT1 的缺失可能影响线粒体基因的表达和线粒体功能。衰老过程中, mtDNA 的 5hmC 水平下降, 可能影响线粒体基因的表达和功能, 线粒体表观遗传修饰参与调控不同时期的机体生理和病理进程。mtDNA 的甲基化暗示了这种表观遗传因素可能是线粒体与核相互控制的额外工具和靶标^[92-93]。

3 线粒体逆行信号与疾病

过去 30 年, 随着线粒体生物学和临床研究的长足进步, 线粒体已成为常见疾病的有希望的治疗靶点。线粒体逆行信号的主要目的是为了维护细胞稳态和线粒体健康, 但其启动因素是线粒体结构异常或功能失调。而线粒体功能障碍又与诸多疾病密切相关, 如神经退行性疾病、代谢性疾病、肿瘤

等。从遗传的角度看, 线粒体功能障碍相关疾病可以分为线粒体病和线粒体遗传病。前者是由于与线粒体相关的核基因发生突变造成的, 后者则是线粒体基因组自身突变或者缺失造成的。线粒体相关疾病具有高度的异质性, 但归根结底都会造成能量的缺损, 这种缺损的后果首先反映在肌肉、神经等高能耗部位。因此, 线粒体功能障碍导致的疾病往往是肌病、神经退行性疾病、代谢性疾病和肿瘤。在这其中, 线粒体逆行信号的变化会导致一系列增殖、代谢相关的反应, 从而显示出一定的病理效应。

3.1 肿瘤

当线粒体发生数量不足、形态异常、电子传递链功能障碍、ROS 积累、mtDNA 突变增加、大分子氧化损伤等诸多情况后, 会导致线粒体功能障碍, 改变细胞能量代谢状态, 从而促进肿瘤的发生和发展。发生了线粒体功能障碍的肿瘤细胞会增加糖酵解, 减少氧化磷酸化, 降低对凋亡刺激的反应, 并增加对放疗的抵抗力。

3.1.1 线粒体效率降低会加速肿瘤细胞的生存和增殖

肿瘤细胞的主要目标不是产生 ATP, 而是制造下一个肿瘤细胞。因此, 它们需要更多地将葡萄糖等底物转化为构成新细胞所需的脂质、氨基酸和核苷酸。也就是说, 它与以产能为目的的氧化磷酸化争夺有限的资源。肿瘤细胞将多个糖酵解中间产物转入其他代谢途径, 如磷酸戊糖途径, 以生成核苷酸合成所需的核糖和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氢 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH)。研究发现, 肿瘤细胞, 特别是 oncocytic 肿瘤细胞 (具有丰富嗜酸性胞质的细胞), 会主动选择效率较低的线粒体而不是高效地产生 ATP, 这种代谢适应性是肿瘤细胞生存和增殖的关键^[94]。Gatenby 等^[95]从进化适应性和微环境调控的角度诠释了 Warburg 效应, 也就是说肿瘤细胞即使在有氧条件下仍优先利用糖酵解供能, 并提出这一现象是肿瘤细胞在恶劣微环境中获得生存优势的主动策略。Faubert 等^[96]的研究使用同位素示踪技术 (比如 ¹³C 标记的葡萄糖或谷氨酰胺) 来追踪代谢通量, 在体内和体外模型中分析肿瘤细胞的代谢适应, 发现某些肿瘤亚群仍依赖氧化磷酸化 (如白血病干细胞、胰腺癌), 提示 Warburg 效应并非普遍适用。这揭示了肿瘤代谢的高度动态性和异质性, 挑战了传统上对 Warburg 效应, 即糖酵解主

导的单一化认知, 提出肿瘤细胞能够根据微环境条件灵活调整代谢模式, 从而适应压力、促进生存并逃逸治疗。在未来, 可以探究通过结合单细胞技术解析肿瘤内代谢异质性、开发实时监测微环境酸化的成像技术、设计针对代谢可塑性的多层次联合疗法。

线粒体复合体 II 是由 4 个亚基构成的复合体, 参与线粒体呼吸作用及代谢重编程的调控过程。它的突变与肿瘤的发生密切相关。有研究人员采用复合体 II 的特异性抑制剂 2-噻吩甲酰三氟乙酸或敲除复合体 II 的琥珀酸脱氢酶铁硫亚基使其功能缺失。结果发现, 复合体 II 的功能缺失显著引起线粒体形态的片段化进而发生线粒体自噬, 导致线粒体蛋白水平减少, 抑制 ATP 生成, 由于线粒体功能受到抑制, 细胞葡萄糖消耗及乳酸产生水平增加, 并显著抑制细胞的增殖。因此, 复合体 II 功能缺失可能通过调控线粒体自噬而影响细胞增殖, 从而在肿瘤发生中起重要作用^[97]。线粒体三羧酸循环的中间产物, 如琥珀酸、延胡索酸、D-2-羟基戊二酸、乙酰辅酶 A 和 NADPH 等, 已被证实实在肿瘤中发挥非代谢功能, 参与细胞的恶性转化^[98]。因此, 当线粒体效率较低出现功能障碍时会加速肿瘤细胞的生存和增殖。

3.1.2 通过 ncRNA 产物促进肿瘤进展

如前所述, 正常细胞中 miR-663 介导线粒体至细胞核的逆行信号。通过亚硫酸氢盐测序 (bisulfite sequencing) 和甲基化特异性 PCR 分析正常细胞与肿瘤细胞中 miR-663 启动子甲基化水平。使用线粒体毒素 (如鱼藤酮、抗霉素 A) 或 mtDNA 缺失的 ρ^0 细胞系诱导线粒体功能障碍, 检测甲基化变化。结果发现, 在线粒体功能异常的细胞中, miR-663 启动子甲基化水平显著升高, 伴随 miR-663 表达下调。而使用甲基转移酶抑制剂 (如 5-氮杂胞苷) 可逆转甲基化并恢复 miR-663 表达。通过 DCFH-DA 或 MitoSOX 荧光探针检测线粒体 ROS 水平。在正常细胞中施加外源性 ROS (如 H_2O_2) 或抗氧化剂 (如 N-乙酰半胱氨酸), 检测 DNA 甲基转移酶活性和 miR-663 启动子甲基化状态。结果显示, 高 ROS 条件下, 酶联免疫吸附分析或荧光底物法测定的 DNA 甲基转移酶活性增加 2~3 倍, miR-663 启动子超甲基化, 这些共同促进了肿瘤的发生。此外, 通过构建 miR-663 敲除或过表达的细胞系, 检测增殖、迁移和体内成瘤能力。发现 miR-663 敲除的细胞系增殖和迁移能力增强,

裸鼠成瘤体积增大。因此,肿瘤组织中miR-663低表达与氧化磷酸化基因下调、ROS水平升高及患者生存期缩短显著相关^[62]。miR-663是作为控制线粒体至细胞核逆行信号调控细胞癌变发展的关键。

3.1.3 线粒体DNA (mtDNA) 的释放和识别激活cGAS-STING信号通路

在细胞凋亡过程中,线粒体通过BAK/BAX孔道释放细胞色素c的同时,一些线粒体成分如mtDNA也会被释放到细胞质中。mtDNA的释放可以激活cGAS-STING信号通路。环状GMP-AMP合成酶(cyclicGMP-AMP synthase, cGAS)在识别到细胞质中的mtDNA后,激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)^[99]。STING的激活促进其从内质网通过高尔基体转移到核周膜上,进而激活TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1),导致干扰素调节因子3的磷酸化和核转位,最终诱导包括I型干扰素在内的细胞因子的转录。cGAS-STING信号通路的激活在肿瘤发展中具有双重作用^[100]。一方面,它可以促进细胞衰老和I型干扰素的产生,从而抑制肿瘤发展;另一方面,肿瘤衍生的DNA激活树突状细胞中的cGAS-STING途径,产生I型干扰素,调节CD8⁺T细胞的交叉启动,增强抗肿瘤免疫。因此,可以利用合成的cGAS DNA触发STING激活,用于癌症治疗。瞿俊等^[101]通过采用纳米递送系统线粒体靶向策略来抗肿瘤,利用肿瘤组织特性,设计被动或主动靶向肿瘤细胞的纳米粒,使正常细胞对纳米粒的摄取减少,主要从抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤复发与转移、诱导细胞自噬等方面减少正常细胞损伤。另外,cGAS-STING途径的激活还可以增强免疫检查点抑制剂、放射治疗和化疗的抗肿瘤效果^[99, 102]。mtDNA的突变可以通过线粒体移植来实现增加健康线粒体异位基因表达或mtDNA编辑酶,将健康的线粒体引入受损细胞来恢复线粒体功能^[103-105]。

综上所述,线粒体产能效率的降低、表观遗传修饰、线粒体代谢中间产物、mtDNA的释放和识别激活cGAS-STING信号通路都会促进肿瘤进展。深入研究线粒体-细胞核逆行信号的机制和调控网络对理解细胞内信号传递和肿瘤进展的机制具有重要意义,也有助于探索新的肿瘤预防和治疗策略。

3.2 神经系统疾病

线粒体逆行信号通路已在周期内细胞中被表征,但直到近十年才在神经元中被描述^[106-107]。线

粒体功能障碍会导致原发性线粒体疾病,并可能促成包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在内的神经退行性疾病。目前,对于靶向线粒体治疗神经系统疾病的5种主要策略主要包括抗氧化应激、抑制线粒体分裂、增加线粒体生物发生、线粒体保护及胰岛素增敏剂等等^[108]。线粒体功能失调也出现在神经发育障碍,如结节性硬化症和自闭症谱系障碍中。下面简要描述线粒体逆行信号在神经退行性疾病中的作用。

3.2.1 阿尔茨海默病(AD)

AD是一种以记忆缺陷和认知能力下降为特征的进行性神经退行性疾病,主要特征是 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)斑块和神经原纤维缠结的积累。局部低代谢状态在AD中很常见,提示线粒体功能缺陷^[109]。线粒体级联假说认为,线粒体相关内质网膜和线粒体通透性转换孔的改变是AD病理的关键因素,结合环境和生活方式因素,一旦达到线粒体功能障碍的阈值,就会触发A β 聚集、tau磷酸化、突触丢失和变性^[110]。

神经元细胞更容易受到能量代谢降低或代谢减慢的影响^[111]。研究发现,线粒体功能障碍和线粒体基因组的改变不仅与AD的发病机制密切相关,还会加重患者自身病情的严重程度^[112]。代谢减慢和大脑某些区域的血液供应减少导致ATP耗竭,同时伴有线粒体膜电位改变、氧化应激和离子泵失调,这将进一步加剧线粒体功能障碍和A β 过量产生^[113]。APP/A β 与线粒体膜的直接接触会影响相关的离子通道并抑制电子传递链复合物,导致H₂O₂大量积累,而H₂O₂是氧化应激和线粒体功能障碍的关键因素^[114]。研究还发现参与线粒体生物合成的几种蛋白质的异常表达,包括线粒体分裂蛋白1(fission, mitochondrial 1, Fis1)、Drp1以及线粒体融合蛋白1和2(mitofusin 1/2, Mfn1/2)^[115]。另外,AD中的tau病理也与线粒体异常有关^[116]。过度表达tau的转基因小鼠会表现出氧化应激、电子传递链活性降低和抗氧化酶失调^[117]。tau基因敲除小鼠表现出线粒体生物能学的缺陷、ATP生成减少、线粒体膜电位显著下降,扰乱了细胞的氧化还原平衡,并改变了线粒体网络的形态和分布形态向更碎片化的状态转变,伴随着向核周聚集,突出了tau对线粒体健康的作用^[118]。线粒体功能障碍也与tau蛋白的磷酸化水平增加有关,导致神经纤维缠结的形成。

在AD患者中可以观察到线粒体形态的改变和线粒体酶的缺陷,如丙酮酸脱氢酶和 α 酮戊二酸脱氢酶的活性降低。另有部分AD患者的血小板和大脑中细胞色素氧化酶活性降低,导致线粒体功能下降。其活性与线粒体功能密切相关。研究者采用胞质杂种技术来模拟AD患者的线粒体功能^[109]。他们将AD患者的mtDNA转移到去核的细胞中,这些杂种细胞表现出细胞色素氧化酶活性降低、自由基产生增加、氧化应激标志物升高、钙稳态改变、应激信号通路激活、线粒体膜电位降低、凋亡途径激活等线粒体相关事件,同时A β 42水平增加。另外,有研究表明AD中的A β 聚集体、PD中的 α 突触核蛋白聚集体使小胶质细胞的线粒体因受损释放mtDNA激活cGAS-STING通路,进而会诱发反应性小胶质细胞转录状态,使神经变性和认知能力下降^[119]。靶向cGAS-STING这条通路可能诞生治疗AD等神经退行性疾病的药物,从基础研究到临床应用还有很远的距离,但这一领域的研究不仅有助于我们更好地理解这些疾病的分子机制,还可能指导未来的治疗策略开发。

在AD的发生发展进程中,线粒体动力学也会产生一定影响,从而影响线粒体的形态和功能,进而影响细胞的健康状态。在使用AdipoRon改善AD的研究中,AMPK/SIRT3信号通路参与了恢复线粒体动力学^[120]。在AD患者的大脑和外周组织中可以观察到AD患者大脑中胰岛素信号传导出现缺陷,特别是胰岛素信号通路磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase, PI3K/AKT)受损,导致GSK3 β 的异常激活,影响淀粉样前体蛋白的代谢,加速AD病理过程,还观察到葡萄糖代谢异常,AD脑中A β 和磷酸化tau的积累与异常葡萄糖代谢相关,常常标志着线粒体功能下降。以上因素可能导致AD患者出现体重下降、肌肉质量和骨密度减少等系统性变化,这与大脑萎缩和认知功能下降相关,表现出全身性的线粒体功能障碍^[121]。另外,神经元细胞内钙处理的损伤可能有助于AD的发展。线粒体钙(mitochondrial Ca²⁺, mCa²⁺)信号是参与调节细胞的代谢过程的重要因子。在AD中,mCa²⁺信号的失衡可能导致这种代谢功能障碍。mCa²⁺信号还参与调节细胞死亡信号,其信号的异常可能导致超氧化物的生成增加及进行性神经元丢失,这些都是导致AD发生发展的关键因素^[122]。

3.2.2 帕金森病(PD)

PD是世界上最常见的运动障碍,也是第二常见的神经退行性疾病,它以多巴胺能神经元的进行性变性和死亡为特征,目前尚无法治愈。多巴胺水平降低,导致黑质神经元内路易小体(由纤维状 α 突触核蛋白形成的包涵体)的形成。多巴胺的缺失更导致基底神经节回路失调,产生典型的运动迟缓、僵硬和静息性震颤症状。鉴于线粒体是能量代谢、钙稳态和膜兴奋性控制的关键,线粒体功能障碍被怀疑是PD病理的触发因素。在罕见的青少年发病PD中,可以检测到一些线粒体相关基因发生突变。

研究表明,PD的一个标志是黑质多巴胺能神经元中线粒体复合体I(mitochondrial respiratory chain complex I, MCI)功能的丧失^[123]。研究人员通过交配遗传学方法在小鼠多巴胺能神经元中破坏MCI的功能。MCI的破坏引起了一种类似Warburg效应的代谢转变,这种转变使神经元得以存活,但触发了多巴胺能表型的逐渐丧失,最初在黑质纹状体轴突中显现。这种轴突缺陷伴随着运动学习和精细运动缺陷,但并未出现明显的左旋多巴反应性PD,这种情况仅在后来黑质多巴胺释放丧失后才出现。因此,MCI功能障碍本身足以引起进行性的、类似于人类的PD,其中黑质多巴胺释放的丧失对运动功能障碍起到了关键作用,这与当前的PD范式相反^[124]。另外,在PD患者的血小板和骨骼肌中发现MCI活性降低,尸检分析也证实其黑质中存在MCI缺损现象^[125]。在将PD患者的mtDNA转染到正常细胞并评估线粒体功能的实验中,受体细胞的MCI活性降低,线粒体膜电位降低,钙稳态改变^[126]。MCI功能障碍在体内模型也进行了研究。对用鱼藤酮处理24 h的小鼠皮质神经元进行的微阵列分析显示,参与线粒体生物发生、氧化还原调节、Ca²⁺信号、细胞质蛋白酶抑制和自噬等过程的基因表达发生了变化^[127]。

这些发现表明,MCI功能障碍会导致PD的发生发展,这为针对MCI的治疗提供了新的治疗靶点。并且在过往的研究使用PINK1相关的PD模型在果蝇中揭示了通过维生素K2或近红外光刺激氧化磷酸化可以改善表现型,这进一步支持了MCI缺陷型PD可以通过刺激氧化磷酸化来治疗的假设。PD的发病机制无疑是多因素的,但有几条证据指向了线粒体功能障碍的重要性。例如,帕金森病蛋白(Parkinson's disease protein, PARK) 7、

PARK6和PARK2基因的功能性突变,所有这些编码参与维持线粒体健康的蛋白质几乎会导致早发性PD。这对于开发针对PD和其他线粒体功能障碍起关键作用的疾病的新疗法具有重要意义。

3.2.3 肌萎缩性侧索硬化症

肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种进行性神经退行性疾病,其特征是大脑和脊髓的运动神经元变性,大约90%的病例是散发的,而只有10%是家族性的^[128]。生物能量衰竭、氧化应激和线粒体形态的改变是常见的病理特征^[129]。

Walczak等^[130]发现,在散发性或家族性ALS患者的原代成纤维细胞中,线粒体功能障碍和适应过程存在差异。对于线粒体膜电位、耗氧率、呼吸链复合物活性、ATP水平、ROS和Ca²⁺浓度等线粒体参数的评估表明,散发性ALS、家族性ALS和对照组线粒体的生物能量特性不同。在Cu/Zn超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 的G93A突变型小鼠中,观察到C/EBP同源蛋白 (C/EBP Homologous Protein, CHOP)、Hsp60和线粒体丝氨酸蛋白酶Omi的表达随年龄增加并存在性别差异^[131]。在HEK293细胞或果蝇中表达反式激活反应元件DNA结合蛋白43 (TAR DNA-binding protein 43, TDP-43) A315T突变型或p525L突变体FUS可使Hsp60、mtHsp70和LonP mRNA水平升高^[132-133]。而这些增加在HEK293细胞中,与激活转录因子5 (activating transcription factor 5, ATF5) 的上调有关。TDP-43和FUS蛋白的异常表达可以激活UPRmt,导致线粒体功能障碍和神经退行性表型。在表达FUS的果蝇中,敲低眼部各种UPRmt基因可以减轻TDP-43诱导的线粒体损伤和视网膜变性,这表明UPRmt的激活会导致ALS病理的发生和发展^[133]。这些研究揭示了UPRmt在TDP-43和FUS相关疾病中的双重作用:一方面通过降解异常蛋白质发挥保护作用,另一方面其过度激活可能导致细胞功能障碍和病理进展。同时,线粒体生物能量特性分析能够区分家族性和散发性ALS,对线粒体应激反应的差异可能反映在成纤维细胞和ALS患者的其他细胞类型中发生的不同细胞适应过程中^[130]。对线粒体特性进行深入分析可能是一种很好的ALS分类方法 (散发性或家族性),在疾病的早期阶段,也就是在神经退行性症状出现之前,线粒体也有可能成为治疗这种疾病的治疗靶点^[130]。最后,确定这些在神经退行性疾病

中激活的信号机制是否是对线粒体功能障碍的直接反应及其作为治疗靶点的潜力是未来的挑战。

3.3 代谢性疾病

常见的代谢性疾病包括糖代谢异常 (糖尿病、低血糖等)、脂代谢异常 (肥胖、脂肪肝、高脂血症等)、钙磷代谢异常、骨代谢异常、嘌呤代谢异常、高血压、代谢综合征等。线粒体逆行信号在胰岛素抵抗、肥胖和2型糖尿病等代谢性疾病中也发挥着调控作用。目前,提高胰岛素敏感性和干预生活方式的临床措施都是基于促进线粒体生物发生和氧化代谢进行治疗^[134]。

在糖尿病心肌病大鼠心肌组织中,线粒体分裂蛋白Drp1表达显著升高,而Mfn1/2降低,这提示糖尿病心肌病存在线粒体动力学紊乱,分裂增加、融合减低的现象^[135]。在非酒精性脂肪肝中也会检测到Drp1表达增加,体外研究中,用棕榈酸处理肝细胞会导致线粒体碎片化,降低跨膜电压,增加细胞色素c的释放和ROS水平,并观察到Drp1蛋白水平增加及肝细胞脂解增加^[136]。

线粒体功能异常,如脂肪酸氧化和氧化磷酸化受损,会导致氧化应激,被确定为人类脂肪肝的重要特征^[137]。线粒体拓扑异构酶I (DNA topoisomerase I mitochondrial, Top1MT) 仅在线粒体中存在,研究表明,在高脂饮食16周后,敲除Top1MT的小鼠容易发展为严重的代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH),其特征是肝脂肪变性、小叶炎症和肝细胞损伤,还观察到了线粒体异常,包括线粒体与脂滴接触的数量增加、线粒体总数的变化、线粒体周长增加、mtDNA拷贝数的变化、细胞ATP含量、还原型谷胱甘肽水平、叶酸循环的代谢组学变化以及丙二醛 (MDA) 水平的变化,并伴有肝脏炎症和纤维化,上述结果提示了Top1MT在维持肝细胞功能和抑制MASH方面的重要性^[138]。此外,最近的临床研究评估了饮食或减肥手术对肝线粒体的影响,肝线粒体也正在成为非酒精性脂肪肝疾病的一个有趣的治疗靶点。

MOTS-c作为一种线粒体衍生肽与运动干预发挥协同作用,通过AMPK信号通路调节PGC-1 α 表达,减轻胰岛素抵抗并增强小鼠的葡萄糖代谢^[139]。在切除肥胖小鼠卵巢后,雌激素缺乏可增加小鼠的脂肪负荷,破坏脂肪的正常功能,从而发生胰岛素抵抗、脂肪量过载。而给予去卵巢小鼠MOTS-c后,脂质氧化相关基因的表达水平升高,

脂质生成相关基因的表达水平降低, 循环游离脂肪酸水平降低, 肝脏三酰甘油水平降低, 脂肪生成相关基因水平降低^[140]。MOTS-c 还可以通过 AKT 通路、氧化应激通路及炎症相关通路, 对糖代谢、脂代谢及骨代谢等多种重要的代谢过程发挥调控作用, 影响相关代谢性疾病的发生发展。

4 总结与展望

线粒体可能已经“衍生”出一种与宿主细胞其余部分(包括细胞核)的复杂通信系统。在这种以线粒体为中心的通信中, 线粒体利用不同的信使或信号在不断变化的细胞环境中恢复和维持线粒体及细胞功能状态。线粒体在细胞中作为信号中枢, 通过物理连接的直接接触作用和信号通路的转导与细胞核相互作用。两者之间的通讯交流对细胞稳态至关重要, 影响能量产生、代谢、细胞增殖等。本文介绍了从线粒体到细胞核的逆行信号的各种分子和途径, 通过此途径将线粒体异常以及细胞代谢变化信号呈递给细胞核, 细胞核再通过动员一系列核转录因子引起重要信号通路的激活、线粒体转录及线粒体生物合成等过程。线粒体综合应激反应如何被感知以及如何导致线粒体内容物释放到细胞中, mtDNA 和 mtRNA 以何种形式释放, 以及所涉及的细胞反应, 有望在未来几年内阐明。近些年的分子生物学研究证据将越来越多地将一些看似不可能有关联的两者联系起来, 例如线粒体衍生的肽、开放阅读框、线粒体-细胞核的逆行信号和线粒体应激。如前所述, 线粒体功能障碍作为线粒体逆行信号通路的关键启动信号之一, 与多种疾病的发生发展关系密切, 线粒体功能障碍治疗的未来方向可能在于个性化医疗, 其中基因和代谢分析可以根据个体患者的需求量身定制干预措施, 从而提高疗效和安全性。随着线粒体功能障碍治疗前景的不断成熟, 饮食、药理学和预防策略的整合有望成为一种更全面、更有效的方法来管理这些复杂的疾病。将这些进展转化为临床实践需要多学科的努力, 弥合分子机制研究和治疗创新之间的差距, 以开辟一条改善线粒体功能障碍相关疾病患者的预后。除了以上所提到的神经退行性疾病、代谢性疾病和肿瘤外, 线粒体-细胞核逆行信号的通讯作用还与心血管疾病等有关。深入研究线粒体-细胞核逆行信号的转导机制和调控网络对理解细胞内信号传递和肿瘤及神经疾病进展的关系具有重要意义, 也有助于探索新的肿瘤预防和治疗策略, 通过了解所涉及的主要分

子和蛋白质, 可以设计治疗方法来靶向激活途径并减少疾病表型, 线粒体逆行信号可能为多种疾病的治疗提供新策略。

参 考 文 献

- [1] Dyall S D, Brown M T, Johnson P J. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles. *Science*, 2004, **304**(5668): 253-257
- [2] 杨福愉. 线粒体的发生和起源. *生物化学与生物物理进展*, 1974, **1**(1): 16-24
Yang F Y. *Prog Biochem Biophys*, 1974, **1**(1): 16-24
- [3] Wills E J. The powerhouse of the cell. *Ultrastruct Pathol*, 1992, **16**(3): iii-ivi
- [4] Picard M, Shirihai O S. Mitochondrial signal transduction. *Cell Metab*, 2022, **34**(11): 1620-1653
- [5] Monzel A S, Enríquez J A, Picard M. Multifaceted mitochondria: moving mitochondrial science beyond function and dysfunction. *Nat Metab*, 2023, **5**(4): 546-562
- [6] Ryan M T, Hoogenraad N J. Mitochondrial-nuclear communications. *Annu Rev Biochem*, 2007, **76**: 701-722
- [7] Giegé P, Sweetlove L J, Cognat V, *et al.* Coordination of nuclear and mitochondrial genome expression during mitochondrial biogenesis in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2005, **17**(5): 1497-1512
- [8] Ro S, Ma H Y, Park C, *et al.* The mitochondrial genome encodes abundant small noncoding RNAs. *Cell Res*, 2013, **23**(6): 759-774
- [9] Pernas L, Scorrano L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function. *Annu Rev Physiol*, 2016, **78**: 505-531
- [10] Giacomello M, Pellegrini L. The coming of age of the mitochondria-ER contact: a matter of thickness. *Cell Death Differ*, 2016, **23**(9): 1417-1427
- [11] Annunziata I, Sano R, D'Azzo A. Mitochondria-associated ER membranes (MAMs) and lysosomal storage diseases. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(3): 328
- [12] Li C, Li L, Yang M, *et al.* PACS-2: a key regulator of mitochondria-associated membranes (MAMs). *Pharmacol Res*, 2020, **160**: 105080
- [13] Veeresh P, Kaur H, Sarmah D, *et al.* Endoplasmic reticulum-mitochondria crosstalk: from junction to function across neurological disorders. *Ann NY Acad Sci*, 2019, **1457**(1): 41-60
- [14] Vance J E. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1841**(4): 595-609
- [15] Yuan M, Gong M, He J, *et al.* IP3R1/GRP75/VDAC1 complex mediates endoplasmic reticulum stress-mitochondrial oxidative stress in diabetic atrial remodeling. *Redox Biol*, 2022, **52**: 102289
- [16] Beaulant A, Dia M, Pillot B, *et al.* Endoplasmic reticulum-mitochondria miscommunication is an early and causal trigger of hepatic insulin resistance and steatosis. *J Hepatol*, 2022, **77**(3): 710-722
- [17] Prachar J. Intimate contacts of mitochondria with nuclear envelope as a potential energy gateway for nucleo-cytoplasmic

- mRNA transport. *Gen Physiol Biophys*, 2003, **22**(4): 525-534
- [18] Stewart J B, Chinnery P F. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nat Rev Genet*, 2015, **16**(9): 530-542
- [19] Gomes L C, Di Benedetto G, Scorrano L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat Cell Biol*, 2011, **13**(5): 589-598
- [20] Rossignol R, Gilkerson R, Aggeler R, *et al.* Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Res*, 2004, **64**(3): 985-993
- [21] Dzeja P P, Bortolon R, Perez-Terzic C, *et al.* Energetic communication between mitochondria and nucleus directed by catalyzed phosphotransfer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(15): 10156-10161
- [22] Ryu K W, Fung T S, Baker D C, *et al.* Cellular ATP demand creates metabolically distinct subpopulations of mitochondria. *Nature*, 2024, **635**(8039): 746-754
- [23] Butow R A, Docherty R, Parikh V S. A path from mitochondria to the yeast nucleus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1988, **319**(1193): 127-133
- [24] Liao X, Butow R A. *RTG1* and *RTG2* two yeast genes required for a novel path of communication from mitochondria to the nucleus. *Cell*, 1993, **72**(1): 61-71
- [25] Vögtle F N. Open questions on the mitochondrial unfolded protein response. *FEBS J*, 2021, **288**(9): 2856-2869
- [26] Cardamone M D, Tanasa B, Cederquist C T, *et al.* Mitochondrial retrograde signaling in mammals is mediated by the transcriptional cofactor GPS2 *via* direct mitochondria-to-nucleus translocation. *Mol Cell*, 2018, **69**(5): 757-772.e7
- [27] Quirós P M, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, **17**(4): 213-226
- [28] Michal Jazwinski S, Kriete A. The yeast retrograde response as a model of intracellular signaling of mitochondrial dysfunction. *Front Physiol*, 2012, **3**: 139
- [29] Chandel N S, Maltepe E, Goldwasser E, *et al.* Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(20): 11715-11720
- [30] Murphy M P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*, 2009, **417**(1): 1-13
- [31] Sies H, Jones D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(7): 363-383
- [32] Sena L A, Chandel N S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell*, 2012, **48**(2): 158-167
- [33] Bell E L, Klimova T A, Eisenbart J, *et al.* The Qo site of the mitochondrial complex III is required for the transduction of hypoxic signaling *via* reactive oxygen species production. *J Cell Biol*, 2007, **177**(6): 1029-1036
- [34] Weston C R, Davis R J. The JNK signal transduction pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, **19**(2): 142-149
- [35] Wei Y, Pattingre S, Sinha S, *et al.* JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy. *Mol Cell*, 2008, **30**(6): 678-688
- [36] Tournier C, Hess P, Yang D D, *et al.* Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway. *Science*, 2000, **288**(5467): 870-874
- [37] Giorgi C, Baldassari F, Bononi A, *et al.* Mitochondrial Ca²⁺ and apoptosis. *Cell Calcium*, 2012, **52**(1): 36-43
- [38] Danese A, Patergnani S, Bonora M, *et al.* Calcium regulates cell death in cancer: roles of the mitochondria and mitochondria-associated membranes (MAMs). *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, **1858**(8): 615-627
- [39] Clapham D E. Calcium signaling. *Cell*, 2007, **131**(6): 1047-1058
- [40] Srinivasan S, Guha M, Dong D W, *et al.* Disruption of cytochrome c oxidase function induces the Warburg effect and metabolic reprogramming. *Oncogene*, 2016, **35**(12): 1585-1595
- [41] Biswas G, Anandatheerthavarada H K, Zaidi M, *et al.* Mitochondria to nucleus stress signaling: a distinctive mechanism of NFκB/Rel activation through calcineurin-mediated inactivation of IκBβ. *J Cell Biol*, 2003, **161**(3): 507-519
- [42] Biswas G, Adebajo O A, Freedman B D, *et al.* Retrograde Ca²⁺ signaling in C2C12 skeletal myocytes in response to mitochondrial genetic and metabolic stress: a novel mode of inter-organelle crosstalk. *EMBO J*, 1999, **18**(3): 522-533
- [43] Amuthan G, Biswas G, Anandatheerthavarada H K, *et al.* Mitochondrial stress-induced calcium signaling, phenotypic changes and invasive behavior in human lung carcinoma A549 cells. *Oncogene*, 2002, **21**(51): 7839-7849
- [44] Mallilankaraman K, Doonan P, Cárdenas C, *et al.* MICU1 is an essential gatekeeper for MCU-mediated mitochondrial Ca²⁺ uptake that regulates cell survival. *Cell*, 2012, **151**(3): 630-644
- [45] Kahn B B, Alquier T, Carling D, *et al.* AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*, 2005, **1**(1): 15-25
- [46] Egan D F, Shackelford D B, Mihaylova M M, *et al.* Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science*, 2011, **331**(6016): 456-461
- [47] Kim J, Kundu M, Viollet B, *et al.* AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, **13**(2): 132-141
- [48] Morita M, Gravel S P, Hulea L, *et al.* mTOR coordinates protein synthesis, mitochondrial activity and proliferation. *Cell Cycle*, 2015, **14**(4): 473-480
- [49] Khan N A, Nikkanen J, Yatsuga S, *et al.* mTORC1 regulates mitochondrial integrated stress response and mitochondrial myopathy progression. *Cell Metab*, 2017, **26**(2): 419-428.e5
- [50] Morita M, Gravel S P, Chénard V, *et al.* mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation. *Cell Metab*, 2013, **18**(5): 698-711
- [51] Fujinuma S, Nakatsumi H, Shimizu H, *et al.* FOXK1 promotes nonalcoholic fatty liver disease by mediating mTORC1-dependent inhibition of hepatic fatty acid oxidation. *Cell Rep*, 2023, **42**(5):

- 112530
- [52] Yang W, Nagasawa K, Münch C, *et al.* Mitochondrial sirtuin network reveals dynamic SIRT3-dependent deacetylation in response to membrane depolarization. *Cell*, 2016, **167**(4): 985-1000.e21
- [53] Fan H, Le J W, Sun M, *et al.* Sirtuin 3 deficiency promotes acute kidney injury induced by sepsis *via* mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, **24**(5): 675-681
- [54] Ho L, Titus A S, Banerjee K K, *et al.* SIRT4 regulates ATP homeostasis and mediates a retrograde signaling *via* AMPK. *Aging (Albany NY)*, 2013, **5**(11): 835-849
- [55] Shaw E, Talwadekar M, Rashida Z, *et al.* Anabolic SIRT4 exerts retrograde control over TORC1 signaling by glutamine sparing in the mitochondria. *Mol Cell Biol*, 2020, **40**(2): e00212-19
- [56] Condon K J, Orozco J M, Adelmann C H, *et al.* Genome-wide CRISPR screens reveal multitiered mechanisms through which mTORC1 senses mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(4): e2022120118
- [57] Ferber E C, Peck B, Delpuech O, *et al.* FOXO3a regulates reactive oxygen metabolism by inhibiting mitochondrial gene expression. *Cell Death Differ*, 2012, **19**(6): 968-979
- [58] Tseng A H H, Shieh S S, Wang D L. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radic Biol Med*, 2013, **63**: 222-234
- [59] Lu D, Liu J, Jiao J, *et al.* Transcription factor Foxo3a prevents apoptosis by regulating calcium through the apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *J Biol Chem*, 2013, **288**(12): 8491-8504
- [60] Chaanine A H, Kohlbrenner E, Gamb S I, *et al.* FOXO3a regulates BNIP3 and modulates mitochondrial calcium, dynamics, and function in cardiac stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, **311**(6): H1540-H1559
- [61] Kim S, Koh H. Role of FOXO transcription factors in crosstalk between mitochondria and the nucleus. *J Bioenerg Biomembr*, 2017, **49**(4): 335-341
- [62] Carden T, Singh B, Mooga V, *et al.* Epigenetic modification of miR-663 controls mitochondria-to-nucleus retrograde signaling and tumor progression. *J Biol Chem*, 2017, **292**(50): 20694-20706
- [63] 胡淑文, 张晶晶, 白明, 等. miR-878 靶向调控 Pim1 促进线粒体分裂导致心肌细胞缺氧/复氧损伤. *生物化学与生物物理进展*, 2024, **51**(4): 912-923
- Hu S W, Zhang J J, Bai M, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2024, **51**(4): 912-923
- [64] Mercer T R, Neph S, Dinger M E, *et al.* The human mitochondrial transcriptome. *Cell*, 2011, **146**(4): 645-658
- [65] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*, 2011, **12**(12): 861-874
- [66] Blumental-Perry A, Jobava R, Bederman I, *et al.* Retrograde signaling by a mtDNA-encoded non-coding RNA preserves mitochondrial bioenergetics. *Commun Biol*, 2020, **3**(1): 626
- [67] Vendramin R, Marine J C, Leucci E. Non-coding RNAs: the dark side of nuclear-mitochondrial communication. *EMBO J*, 2017, **36**(9): 1123-1133
- [68] Loher P, Telonis A G, Rigoutsos I. MINTmap: fast and exhaustive profiling of nuclear and mitochondrial tRNA fragments from short RNA-seq data. *Sci Rep*, 2017, **7**: 41184
- [69] Shaukat A N, Kaliatsi E G, Stamatopoulou V, *et al.* Mitochondrial tRNA-derived fragments and their contribution to gene expression regulation. *Front Physiol*, 2021, **12**: 729452
- [70] Chae S, Ahn B Y, Byun K, *et al.* A systems approach for decoding mitochondrial retrograde signaling pathways. *Sci Signal*, 2013, **6**(264): rs4
- [71] Cheng Y, Liu P, Zheng Q, *et al.* Mitochondrial trafficking and processing of telomerase RNA TERC. *Cell Rep*, 2018, **24**(10): 2589-2595
- [72] Zheng Q, Liu P, Gao G, *et al.* Mitochondrion-processed TERC regulates senescence without affecting telomerase activities. *Protein Cell*, 2019, **10**(9): 631-648
- [73] Landerer E, Villegas J, Burzio V A, *et al.* Nuclear localization of the mitochondrial ncRNAs in normal and cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)*, 2011, **34**(4): 297-305
- [74] Burzio V A, Villota C, Villegas J, *et al.* Expression of a family of noncoding mitochondrial RNAs distinguishes normal from cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(23): 9430-9434
- [75] Borgna V, Villegas J, Burzio V A, *et al.* Mitochondrial ASncmtRNA-1 and ASncmtRNA-2 as potent targets to inhibit tumor growth and metastasis in the RenCa murine renal adenocarcinoma model. *Oncotarget*, 2017, **8**(27): 43692-43708
- [76] Cobb L J, Lee C, Xiao J, *et al.* Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging (Albany NY)*, 2016, **8**(4): 796-809
- [77] Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, *et al.* A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Aβ. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(11): 6336-6341
- [78] Kim K H, Son J M, Benayoun B A, *et al.* The mitochondrial-encoded peptide MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression in response to metabolic stress. *Cell Metab*, 2018, **28**(3): 516-524.e7
- [79] Zapala B, Staszal T, Kieć-Wilk B, *et al.* Humanin and its derivatives as peptides with potential antiapoptotic and confirmed neuroprotective activities. *Przegl Lek*, 2011, **68**(7): 372-377
- [80] Ikonen M, Liu B, Hashimoto Y, *et al.* Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(22): 13042-13047
- [81] Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease. *Science*, 2020, **368**(6489): eaat5314
- [82] Kim K H, Lee C B. Socialized mitochondria: mitonuclear crosstalk in stress. *Exp Mol Med*, 2024, **56**(5): 1033-1042
- [83] Telonis A G, Loher P, Magee R, *et al.* tRNA fragments show intertwining with mRNAs of specific repeat content and have links to disparities. *Cancer Res*, 2019, **79**(12): 3034-3049

- [84] Melber A, Haynes C M. UPR^{mt} regulation and output: a stress response mediated by mitochondrial-nuclear communication. *Cell Res*, 2018, **28**(3): 281-295
- [85] Tran H C, Van Aken O. Mitochondrial unfolded protein-related responses across Kingdoms: similar problems, different regulators. *Mitochondrion*, 2020, **53**: 166-177
- [86] Nargund A M, Pellegrino M W, Fiorese C J, *et al.* Mitochondrial import efficiency of ATFS-1 regulates mitochondrial UPR activation. *Science*, 2012, **337**(6094): 587-590
- [87] Nargund A M, Fiorese C J, Pellegrino M W, *et al.* Mitochondrial and nuclear accumulation of the transcription factor ATFS-1 promotes OXPHOS recovery during the UPR(mt). *Mol Cell*, 2015, **58**(1): 123-133
- [88] Wek R C, Jiang H Y, Anthony T G. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans*, 2006, **34**(Pt 1): 7-11
- [89] Mick E, Titov D V, Skinner O S, *et al.* Distinct mitochondrial defects trigger the integrated stress response depending on the metabolic state of the cell. *eLife*, 2020, **9**: e49178
- [90] Genin E C, Madji Hounoum B, Bannwarth S, *et al.* Mitochondrial defect in muscle precedes neuromuscular junction degeneration and motor neuron death in CHCHD10^{S59L/+} mouse. *Acta Neuropathol*, 2019, **138**(1): 123-145
- [91] Kühl I, Miranda M, Atanassov I, *et al.* Transcriptomic and proteomic landscape of mitochondrial dysfunction reveals secondary coenzyme Q deficiency in mammals. *Elife*, 2017, **6**: e30952
- [92] Shock L S, Thakkar P V, Peterson E J, *et al.* DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(9): 3630-3635
- [93] Castegna A, Iacobazzi V, Infantino V. The mitochondrial side of epigenetics. *Physiol Genomics*, 2015, **47**(8): 299-307
- [94] Gasparre G, Romeo G, Rugolo M, *et al.* Learning from oncogenic tumors: why choose inefficient mitochondria?. *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1807**(6): 633-642
- [95] Gatenby R A, Gillies R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis?. *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**(11): 891-899
- [96] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis R J. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 2020, **368**(6487): eaaw5473
- [97] 穆成龙, 贺丽群, 王家乐, 等. 抑制线粒体复合体II诱导线粒体自噬影响细胞增殖的研究. *生物化学与生物物理进展*, 2020, **47**(11): 1183-1190
- Mu C L, He L Q, Wang J L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2020, **47**(11): 1183-1190
- [98] Tomar M S, Kumar A, Shrivastava A. Mitochondrial metabolism as a dynamic regulatory hub to malignant transformation and anti-cancer drug resistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, **694**: 149382
- [99] Li Y X, Cui S F, Meng W, *et al.* Mitochondrial DNA and cGAS-STING innate immune signaling pathway: latest research progress. *J Sichuan Univ Med Sci Ed*, 2021, **52**(3): 387-395
- [100] 许小君, 廖达文, 王星琛, 等. 线粒体逆行信号在肿瘤进展中的研究现状. *中国癌症防治杂志*, 2023, **15**(6): 672-676
- Xu X J, Liao D W, Wang X C, *et al.* *Chin J Oncol Prev Treat*, 2023, **15**(6): 672-676
- [101] 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
- [102] 李永兴, 崔淑方, 孟卫, 等. 线粒体DNA与cGAS-STING固有免疫信号通路的研究前沿. *四川大学学报: 医学版*, 2021, **52**(3): 387-395
- Li Y X, Cui S F, Meng W, *et al.* *J Sichuan Univ Med Sci*, 2021, **52**(3): 387-395
- [103] Giannattasio S, Guaragnella N, Arbini A A, *et al.* Stress-related mitochondrial components and mitochondrial genome as targets of anticancer therapy. *Chem Biol Drug Des*, 2013, **81**(1): 102-112
- [104] Keerthiga R, Pei D S, Fu A. Mitochondrial dysfunction, UPR^{mt} signaling, and targeted therapy in metastasis tumor. *Cell Biosci*, 2021, **11**(1): 186
- [105] 杨世峰, 孙超, 王玉佩, 等. 线粒体移植在治疗线粒体缺陷疾病中的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2018, **45**(3): 297-304
- Yang S F, Sun C, Wang Y P, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2018, **45**(3): 297-304
- [106] Chandel N S. Evolution of mitochondria as signaling organelles. *Cell Metab*, 2015, **22**(2): 204-206
- [107] Duncan O F, Bateman J M. Mitochondrial retrograde signaling in the *Drosophila* nervous system and beyond. *Fly (Austin)*, 2016, **10**(1): 19-24
- [108] 郑倩雯, 杨雁灵, 王亚云. 线粒体移植治疗神经系统疾病的策略及机制. *生物化学与生物物理进展*, 2023, **50**(12): 2925-2938
- Zheng Q W, Yang Y L, Wang Y Y. *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(12): 2925-2938
- [109] Perez Ortiz J M, Swerdlow R H. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*, 2019, **176**(18): 3489-3507
- [110] Norat P, Soldozy S, Sokolowski J D, *et al.* Mitochondrial dysfunction in neurological disorders: exploring mitochondrial transplantation. *NPJ Regen Med*, 2020, **5**(1): 22
- [111] Wang W, Zhao F, Ma X, *et al.* Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*, 2020, **15**(1): 30
- [112] Giulivi C, Zhang K, Arakawa H. Recent advances and new perspectives in mitochondrial dysfunction. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 7977
- [113] de Torre J C. Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 2008, **5**(3/4): 126-132
- [114] Hemachandra Reddy P. Amyloid beta, mitochondrial structural and functional dynamics in Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 2009, **218**(2): 286-292
- [115] Hemachandra Reddy P, Reddy T P, Manczak M, *et al.* Dynamin-

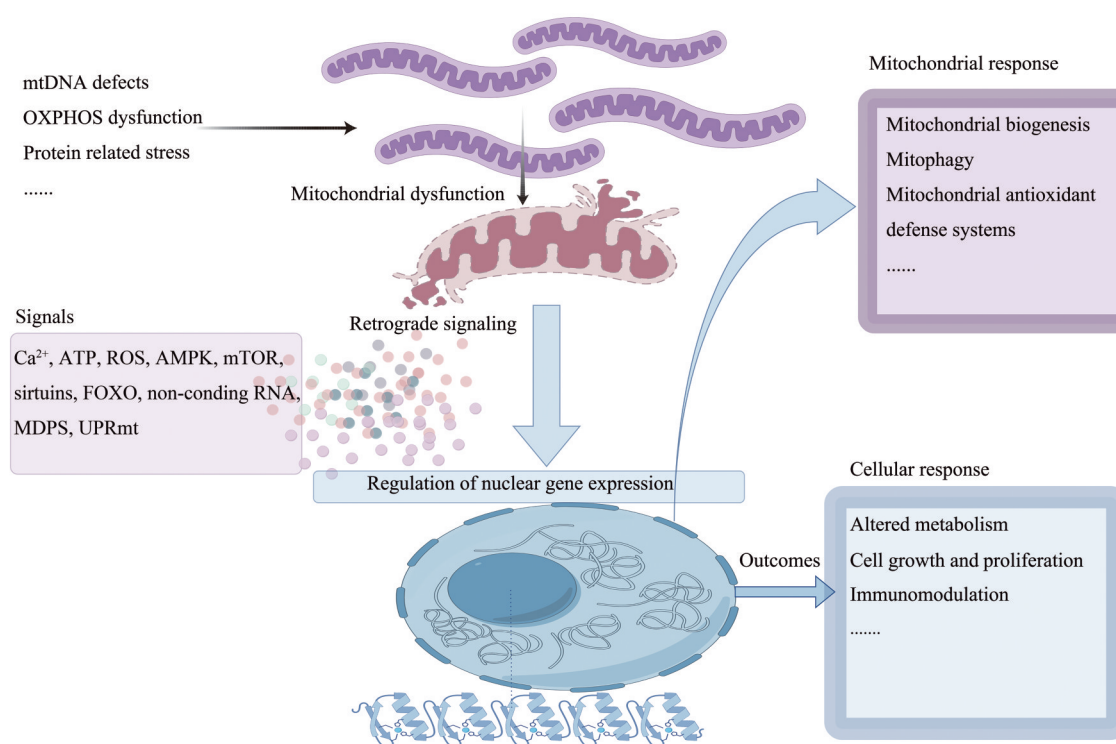
- related protein 1 and mitochondrial fragmentation in neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*, 2011, **67**(1/2): 103-118
- [116] Kopeikina K J, Carlson G A, Pitstick R, *et al.* Tau accumulation causes mitochondrial distribution deficits in neurons in a mouse model of tauopathy and in human Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol*, 2011, **179**(4): 2071-2082
- [117] David D C, Hauptmann S, Scherping I, *et al.* Proteomic and functional analyses reveal a mitochondrial dysfunction in P301L tau transgenic mice. *J Biol Chem*, 2005, **280**(25): 23802-23814
- [118] Szabo L, Grimm A, García-León J A, *et al.* Genetically engineered triple *MAPT*-mutant human-induced pluripotent stem cells (N279K, P301L, and E10+16 mutations) exhibit impairments in mitochondrial bioenergetics and dynamics. *Cells*, 2023, **12**(10): 1385
- [119] Gulen M F, Samson N, Keller A, *et al.* cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration. *Nature*, 2023, **620**(7973): 374-380
- [120] Wang C, Chang Y, Zhu J, *et al.* AdipoRon mitigates tau pathology and restores mitochondrial dynamics *via* AMPK-related pathway in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 2023, **363**: 114355
- [121] Swerdlow R H, Burns J M, Khan S M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 2010, **20**(Suppl 2): S265-S279
- [122] Jadia P, Kolmetzky D W, Tomar D, *et al.* Impaired mitochondrial calcium efflux contributes to disease progression in models of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 3885
- [123] Tysnes O B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, **124**(8): 901-905
- [124] González-Rodríguez P, Zampese E, Stout K A, *et al.* Disruption of mitochondrial complex I induces progressive Parkinsonism. *Nature*, 2021, **599**(7886): 650-656
- [125] Winkler-Stuck K, Kirches E, Mawrin C, *et al.* Re-evaluation of the dysfunction of mitochondrial respiratory chain in skeletal muscle of patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 2005, **112**(4): 499-518
- [126] Gu M, Cooper J M, Taanman J W, *et al.* Mitochondrial DNA transmission of the mitochondrial defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1998, **44**(2): 177-186
- [127] Yap Y W, Chen M J, Peng Z F, *et al.* Gene expression profiling of rotenone-mediated cortical neuronal death: evidence for inhibition of ubiquitin-proteasome system and autophagy-lysosomal pathway, and dysfunction of mitochondrial and calcium signaling. *Neurochem Int*, 2013, **62**(5): 653-663
- [128] Granat L, Hunt R J, Bateman J M. Mitochondrial retrograde signalling in neurological disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2020, **375**(1801): 20190415
- [129] Smith E F, Shaw P J, De Vos K J. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*, 2019, **710**: 132933
- [130] Walczak J, Dębska-Vielhaber G, Vielhaber S, *et al.* Distinction of sporadic and familial forms of ALS based on mitochondrial characteristics. *FASEB J*, 2019, **33**(3): 4388-4403
- [131] Riar A K, Burstein S R, Palomo G M, *et al.* Sex specific activation of the ER α axis of the mitochondrial UPR (UPR_{mt}) in the G93A-SOD1 mouse model of familial ALS. *Hum Mol Genet*, 2017, **26**(7): 1318-1327
- [132] Wang P, Deng J, Dong J, *et al.* TDP-43 induces mitochondrial damage and activates the mitochondrial unfolded protein response. *PLoS Genet*, 2019, **15**(5): e1007947
- [133] Deng J, Wang P, Chen X, *et al.* FUS interacts with ATP synthase beta subunit and induces mitochondrial unfolded protein response in cellular and animal models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(41): E9678-E9686
- [134] 姜瑜, 王守宝, 杜冠华. 线粒体逆行信号——治疗相关疾病的新途径. *药学报*, 2021, **56**(3): 661-668
Jiang Y, Wang S B, Du G H. *Acta Pharm Sin*, 2021, **56**(3): 661-668
- [135] Hu L, Ding M, Tang D, *et al.* Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics*, 2019, **9**(13): 3687-3706
- [136] 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
- [137] Fromenty B, Roden M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol*, 2023, **78**(2): 415-429
- [138] Baechler S A, Saha L K, Factor V M, *et al.* Mitochondrial topoisomerase I (Top1MT) prevents the onset of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) in mice. *bioRxiv*, **2024**: 2024.09.05.611454
- [139] Yang B, Yu Q, Chang B, *et al.* MOTS-c interacts synergistically with exercise intervention to regulate PGC-1 α expression, attenuate insulin resistance and enhance glucose metabolism in mice *via* AMPK signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, **1867**(6): 166126
- [140] Lu H, Wei M, Zhai Y, *et al.* MOTS-c peptide regulates adipose homeostasis to prevent ovariectomy-induced metabolic dysfunction. *J Mol Med (Berl)*, 2019, **97**(4): 473-485

Communication Between Mitochondria and Nucleus With Retrograde Signals*

ZHANG Wen-Long, QUAN Lei, ZHAO Yun-Gang**

(Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Institute of Sport, Exercise & Health,
Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China)

Graphical abstract



Abstract Mitochondria, the primary energy-producing organelles of the cell, also serve as signaling hubs and participate in diverse physiological and pathological processes, including apoptosis, inflammation, oxidative stress, neurodegeneration, and tumorigenesis. As semi-autonomous organelles, mitochondrial functionality relies on nuclear support, with mitochondrial biogenesis and homeostasis being stringently regulated by the nuclear genome. This interdependency forms a bidirectional signaling network that coordinates cellular energy metabolism, gene expression, and functional states. During mitochondrial damage or dysfunction, retrograde signals are transmitted to the nucleus, activating adaptive transcriptional programs that modulate nuclear transcription factors, reshape nuclear gene expression, and reprogram cellular metabolism. This mitochondrion-to-nucleus communication, termed “mitochondrial retrograde signaling”, fundamentally represents a mitochondrial “request” to the nucleus to maintain organellar health, rooted in the semi-autonomous nature of mitochondria. Despite possessing their own genome, the “fragmented” mitochondrial genome necessitates reliance on nuclear regulation. This genomic incompleteness enables mitochondria to sense and respond to cellular and environmental

* The work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31971100) and Tianjin Natural Science Foundation (24JCYBJC00380).

** Corresponding author.

Tel: 86-22-68261908, E-mail: yungang.zhao@tjus.edu.cn

Received: December 23, 2024 Accepted: March 21, 2025

stressors, generating signals that modulate the functions of other organelles, including the nucleus. Evolutionary transfer of mitochondrial genes to the nuclear genome has established mitochondrial control over nuclear activities *via* retrograde communication. When mitochondrial dysfunction or environmental stress compromises cellular demands, mitochondria issue retrograde signals to solicit nuclear support. Studies demonstrate that mitochondrial retrograde signaling pathways operate in pathological contexts such as oxidative stress, electron transport chain (ETC) impairment, apoptosis, autophagy, vascular tension, and inflammatory responses. Mitochondria-related diseases exhibit marked heterogeneity but invariably result in energy deficits, preferentially affecting high-energy-demand tissues like muscles and the nervous system. Consequently, mitochondrial dysfunction underlies myopathies, neurodegenerative disorders, metabolic diseases, and malignancies. Dysregulated retrograde signaling triggers proliferative and metabolic reprogramming, driving pathological cascades. Mitochondrial retrograde signaling critically influences tumorigenesis and progression. Tumor cells with mitochondrial dysfunction exhibit compensatory upregulation of mitochondrial biogenesis, excessive superoxide production, and ETC overload, collectively promoting metastatic tumor development. Recent studies reveal that mitochondrial retrograde signaling—mediated by altered metabolite levels or stress signals—induces epigenetic modifications and is intricately linked to tumor initiation, malignant progression, and therapeutic resistance. For instance, mitochondrial dysfunction promotes oncogenesis through mechanisms such as epigenetic dysregulation, accumulation of mitochondrial metabolic intermediates, and mitochondrial DNA (mtDNA) release, which activates the cytosolic cGAS-STING signaling pathway. In normal cells, miR-663 mediates mitochondrion-to-nucleus retrograde signaling under reactive oxygen species (ROS) regulation. Mitochondria modulate miR-663 promoter methylation, which governs the expression and supercomplex stability of nuclear-encoded oxidative phosphorylation (OXPHOS) subunits and assembly factors. However, dysfunctional mitochondria induce oxidative stress, elevate methyltransferase activity, and cause miR-663 promoter hypermethylation, suppressing miR-663 expression. Mitochondrial dysfunction also triggers retrograde signaling in primary mitochondrial diseases and contributes to neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD). Current therapeutic strategies targeting mitochondria in neurological diseases focus on 5 main approaches: alleviating oxidative stress, inhibiting mitochondrial fission, enhancing mitochondrial biogenesis, mitochondrial protection, and insulin sensitization. In AD patients, mitochondrial morphological abnormalities and enzymatic defects, such as reduced pyruvate dehydrogenase and α -ketoglutarate dehydrogenase activity, are observed. Platelets and brains of AD patients exhibit diminished cytochrome c oxidase (COX) activity, correlating with mitochondrial dysfunction. To model AD-associated mitochondrial pathology, researchers employ cybrid technology, transferring mtDNA from AD patients into enucleated cells. These cybrids recapitulate AD-related mitochondrial phenotypes, including reduced COX activity, elevated ROS production, oxidative stress markers, disrupted calcium homeostasis, activated stress signaling pathways, diminished mitochondrial membrane potential, apoptotic pathway activation, and increased A β 42 levels. Furthermore, studies indicate that A β aggregates in AD and α -synuclein aggregates in PD trigger mtDNA release from damaged microglial mitochondria, activating the cGAS-STING pathway. This induces a reactive microglial transcriptional state, exacerbating neurodegeneration and cognitive decline. Targeting the cGAS-STING pathway may yield novel therapeutics for neurodegenerative diseases like AD, though translation from bench to bedside remains challenging. Such research not only deepens our understanding of disease mechanisms but also informs future therapeutic strategies. Investigating the triggers, core molecular pathways, and regulatory networks of mitochondrial retrograde signaling advances our comprehension of intracellular communication and unveils novel pathogenic mechanisms underlying malignancies, neurodegenerative diseases, and type 2 diabetes mellitus. This review summarizes established mitochondrial-nuclear retrograde signaling axes, their roles in interorganellar crosstalk, and pathological consequences of dysregulated communication. Targeted modulation of key molecules and proteins within these signaling networks may provide innovative therapeutic avenues for these diseases.

Key words mitochondrial communication, mitochondrial retrograde signaling, mitochondrial diseases

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0525

CSTR: 32369.14.pibb.20240525