

线粒体维持骨骼肌稳态研究进展

高佩娴, 韩雪奇, 赵瑾宜, 赵鹏翔, 郑百卉, 刘梦昱*

北京工业大学化学与生命科学学院, 北京 100124

摘要: 骨骼肌稳态对于肌肉健康至关重要,其失调会导致骨骼肌萎缩并降低生活质量,现已成为公认的全球健康问题。研究表明,线粒体在维持骨骼肌稳态与健康中发挥重要作用,其功能障碍可导致骨骼肌萎缩,然而其发生分子机制较为复杂,目前尚未完全阐明,阻碍了骨骼肌萎缩治疗药物的开发。综述归纳了线粒体维持肌肉稳态涉及的分子机制,阐述了线粒体生物发生、线粒体动力学以及线粒体自噬等过程在骨骼肌健康中的关键作用,讨论了线粒体功能障碍对骨骼肌结构与功能的影响,总结了靶向调节线粒体功能治疗骨骼肌萎缩的方法,以期为后续研发治疗骨骼肌萎缩的线粒体靶向药物提供理论基础和启发。

关键词: 线粒体;肌肉稳态;骨骼肌萎缩;线粒体动力学

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2025.0007

中图分类号:Q445, R685 文献标志码:A

Research Progress on Mitochondria Maintaining Skeletal Muscle Homeostasis

GAO Peixian, HAN Xueqi, ZHAO Jinyi, ZHAO Pengxiang, ZHENG Baihui, LIU Mengyu*

College of Chemistry and Life Sciences, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

Abstract: Skeletal muscle homeostasis is essential for muscle health, and its dysregulation can lead to skeletal muscle atrophy and reduce quality of life. It has become a recognized global health problem. Studies have shown that mitochondria plays an important role in maintaining skeletal muscle homeostasis and health, and mitochondrial dysfunction can lead to skeletal muscle atrophy. However, its molecular mechanism is complex and has not been fully elucidated, which hinders the development of therapeutic drugs for skeletal muscle atrophy. This article reviewed the molecular mechanisms of mitochondria maintaining muscle homeostasis, expounded in detail the key roles of mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, mitochondrial autophagy and other processes in skeletal muscle health, discussed the impact of mitochondrial dysfunction on skeletal muscle structure and function, and further summarized the methods of targeted regulation of mitochondrial function to treat skeletal muscle atrophy. It is helpful to understand the role of mitochondria in skeletal muscle as a whole, and provide theoretical basis and inspiration for the subsequent development of mitochondria-targeted drugs for the treatment of skeletal muscle atrophy.

Keywords: mitochondria; muscle homeostasis; skeletal muscle atrophy; mitochondrial dynamics

骨骼肌占身体总质量的40%以上,是人体的蛋白质储库,具有一定的适应性和可塑性,也是体内糖脂代谢稳态的重要调节器。因此,肌肉质量的生长或降低会影响新陈代谢、运动、进食和呼吸^[1]。肌肉功能的正常维持主要依赖于蛋白质合成与降解之间的动态平衡以及细胞内蛋白质质量控制体系对细胞器功能的调控。在众多细胞器

中,线粒体的完整性对于肌肉健康尤为关键。线粒体是三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)产生的场所,且在细胞的诸多重要过程中扮演着核心角色,例如为细胞提供能量,维持Ca²⁺稳态,参与逆向信号传导,调控细胞死亡及其他过程。线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)是细胞内源性保护程序,对于维持线粒体

收稿日期:2025-01-20; 接受日期:2025-03-10

基金项目:军委后勤保障部开放研究重点项目(BHJ17L08)。

联系方式:高佩娴 E-mail: gaopeixian0104@163.com; *通信作者 刘梦昱 E-mail: mengyu@bjut.edu.cn

的稳态和功能至关重要。MQC通过协调生物发生、线粒体分裂和融合、线粒体蛋白水解及线粒体自噬降解等多种过程来调控维持线粒体稳态^[2]。线粒体缺陷或失调在衰老、肌萎缩、癌症和神经退行性疾病的细胞病理学机制中发挥关键作用^[3-4]。在肌肉萎缩期间,由于线粒体的降解,线粒体数量和质量显著降低,这一过程主要受线粒体自噬以及线粒体融合和分裂动力学的调控^[5]。此外,线粒体的功能障碍也会触发分解代谢信号通路,并将其反馈到细胞核,促进肌肉萎缩基因的表达^[6]。目前,已有多项研究表明,线粒体功能障碍影响骨骼肌的萎缩。例如,在顺铂诱导的肌肉萎缩中,线粒体质量、膜电位和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平异常^[7]。在小鼠后肢去神经支配诱导的废用型肌萎缩中,肌肉萎缩加剧了特异性敲除 p53 肌肉组织的线粒体失调。这些结果表明, p53 通过调节线粒体质量控制过程实现对肌肉萎缩期间的器官维护^[8]。此外,一项临床试验显示,体弱老年人(>60岁)的线粒体功能受损,诱导线粒体呼吸复合蛋白水平和活性显著降低^[9]。

线粒体功能障碍是骨骼肌萎缩的重要标志,但其具体的分子机制尚不清楚。因此,以线粒体为靶点探寻肌肉萎缩的治疗方案并为其提供实验证据是目前一项紧迫的任务。综述总结了线粒体在骨骼肌中的作用以及线粒体功能障碍对骨骼肌萎缩的影响,以期为靶向调节线粒体功能的骨骼肌萎缩的预防和治疗提供新的可行思路。

1 线粒体维持骨骼肌稳态的分子机制

1.1 线粒体生物发生

线粒体的生物发生是一个在细胞面临压力或应激环境时触发的动态过程,通过新线粒体的生成来保持线粒体的结构完整性、数量平衡和功能正常,这一过程受到一系列关键线粒体调节蛋白的精确调控。线粒体的正常组装主要由核编码蛋白质实现。因此,需要核基因组和线粒体基因组的协调来维持线粒体的完整性。细胞核中的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)家族最初被认为是过氧化物酶体生物合成的调节剂^[10],而核受体超家族的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1(peroxisome proliferators-activated receptors

γ coactivator-1, PGC-1)被认为是最重要的线粒体生物发生调节因子,也是连接营养物质与能量代谢的枢纽,可通过调节线粒体氧化磷酸化影响骨骼肌和脂肪的新陈代谢^[11]。PGC-1家族包含3个成员,分别为PGC-1 α 、PGC-1 β 和PGC-1相关因子(PGC-1-related coactivator, PRC)^[12]。PGC-1 α 作为一种感知营养信号分子,在身体的能量代谢过程中扮演着关键角色^[13];PGC-1 β 在调节脂质代谢和脂肪细胞的分化中具有特定的功能^[14];而PRC主要参与线粒体生物合成和细胞增殖过程。在正常肌肉中,肌纤维的收缩伴随着ATP水解为二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)与单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP),磷酸化的AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)因子又作用于沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1),使得PGC-1 α 等能量代谢相关基因去乙酰化被激活。骨骼肌中PGC-1 α 过表达诱导由快到慢的纤维类型转变,并通过激活参与底物代谢的靶基因来增加线粒体含量和氧化代谢^[15]。

1.2 线粒体动力学

骨骼肌的可塑性取决于线粒体网络具有根据特定功能要求调整其内容、分布、形状和互连的能力。由于功能失调的线粒体不能通过有丝分裂过程被清除,因此线粒体网络的完整性依赖于线粒体不断进行融合和裂变的连续网络重塑,从而使线粒体形态适应生物体内能量供给需求,这一过程被称为线粒体动力学^[16]。在骨骼肌中,线粒体由线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)、线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)和可溶性基质组成。外膜具有双重作用,它既是完美的屏障,又是物质交换的平台,其选择透过性可阻止小分子扩散,保护细胞免受有害线粒体产物的损伤,如ROS、免疫原性线粒体DNA和凋亡信号的侵扰^[17]。线粒体内膜相较于外膜具有更低的通透性,在某些区域内膜收缩为直径20~50 nm的开口,并向内折叠成嵴。线粒体动力学涉及到嵴的重塑、融合和分裂过程,仅有20%的线粒体接触后会发生相互融合,其发生的频率约为每个线粒体5~20 min $\cdot$ 次⁻¹^[18]。在哺乳动物中,线粒体外膜融合由位于外膜的线粒体融合蛋白1(mitofusin-1, MFN1)和MFN2介导的融合、贴靠和合并三步组成。近年来有研究者提出了以

三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)结合-水解循环为主, GTP酶结构域介导的拴连模型。具体而言,即在GTP水解过程中,来源于不同线粒体的MFN蛋白通过GTP酶结构域形成反式二聚体,诱导其他结构域发生进一步位移相对运动,最终使线粒体外膜相互融合。在外膜融合后,内膜也会迅速合并,完成整个线粒体的融合与线粒体DNA及蛋白的交换。这个过程主要由视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)编码的一个具有8种不同异构体和3个切割位点^[19]的复合蛋白介导,其可被线粒体中的金属蛋白酶切割产生位于线粒体嵴中的保留N端跨膜结构域的长型(long-optic atrophy 1, L-OPA1)和膜间隙中的短可溶性形式蛋白(short-optic atrophy 1, S-OPA1)。内膜锚定的L-OPA1分子通过募集可溶性S-OPA1快速聚合成包裹线粒体内膜的结构来启动膜重塑^[20-21]。OPA1二聚体插入到含心磷脂的膜中,促进GTP水解和膜上柔性OPA1晶格的螺旋组装来驱动内膜弯曲,从而完成线粒体融合^[21]。

线粒体分裂主要由GTP酶动力相关蛋白1(dynamin-related protein, DRP1)介导。其中,线粒体片段化过程也涉及到许多线粒体外膜蛋白,如裂变蛋白1(mitochondrial fission protein 1, FIS1)、线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体动态蛋白49和51(mitochondrial dynamics proteins of 49 and 51 kD, MiD49和MiD51)。线粒体收缩发生在内质网与线粒体的接触界面上,内质网定位的反向福尔明蛋白2(inverted formin 2, INF2)与肌球蛋白在此募集肌动蛋白以便标记分裂位点^[17]。在哺乳动物中,已鉴定出线粒体定位衔接蛋白MiD49与MiD51,它们定位在线粒体外膜上并招募DRP1。MiD51的敲除诱导线粒体延伸^[22]和断裂^[23],而过表达会诱导簇形成^[23]

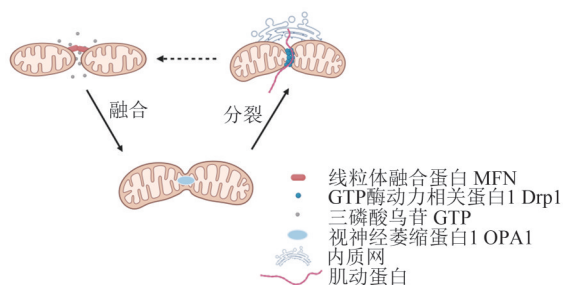


图1 线粒体融合与分裂

Fig. 1 Mitochondrial fusion and division

和非活性DRP1募集到线粒体^[24]使外膜进行分裂。目前,尚不清楚是否存在专门的线粒体内膜质量控制机制,但部分学者认为一种作用于DRP1上游的促分裂因子线粒体裂变过程1(mitochondrial fission process 1, MTFP1)发挥重要作用,它通过负调控抑制线粒体融合,并将分裂过程与多种关键通路耦合在一起。

1.3 线粒体自噬

骨骼肌受损后的修复与重塑过程中涉及一系列复杂的细胞内事件。激活和分化处于静止状态的卫星细胞是重建与形成肌纤维的关键步骤。线粒体自噬在这个过程中扮演着重要角色,它确保了受损线粒体得以清除,同时促进正常线粒体生成。在未受损伤的状态下,卫星细胞作为骨骼肌的储备前体细胞,位于肌肉纤维的基膜和肌膜之间处于不分化的静止状态。当肌肉受到损伤后,静止的卫星细胞通过线粒体自噬作用经过线粒体网络重塑产生活化的卫星细胞,即成肌细胞。在成肌细胞分化和成熟过程中,它们通过线粒体的分裂和自噬进一步调整其代谢特性。最终,这些分化的成肌细胞与受损的肌纤维融合,恢复肌纤维的结构和功能,或者结合形成肌管,这些肌管随后成熟为新的骨骼肌纤维。

线粒体自噬是一种选择性的自噬过程,与线粒体的动态分裂紧密结合,受损部位首先在DRP1的协助下分裂,再通过与溶酶体的相互作用,特异性移除细胞内受损或功能失效的线粒体。在这个过程中,受损的线粒体由于其结构的破裂和膜电位降低,被识别并包裹起来运送至溶酶体进行降解,进而从健康的骨骼肌细胞中降解清除。线粒体自噬主要涉及PINK-1/Parkin依赖的自噬途径与受体介导的自噬两种途径^[25]。在功能正常的健康线粒体中,线粒体膜电位维持在一个较高水平。当受到外界刺激(如ROS等)时,线粒体受损,膜电位降低,带正电荷的N-末端不能将PTEN诱导蛋白激酶(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)带入线粒体中,大量的PINK1聚集在外膜上。随后,位于第228位和402位的丝氨酸被磷酸化,进而募集泛素连接酶E3(Parkinson's disease gene 2, Parkin)^[26],激活使其磷酸化。激活的Parkin标记线粒体外膜,构建多聚泛素链,泛素化线粒体蛋白,并使其被视神经素(optineurin, OPTN)、自噬受体蛋白(nuclear dot protein 52,

NDP52)与P62识别^[27]。这些受体识别蛋白一方面通过泛素结合结构域识别泛素化的线粒体,另一方面通过LIR基序锚定于自噬囊泡上,形成线粒体自噬体并启动自噬途径。除了激活Parkin招募自噬受体外,PINK1还可以通过泛素磷酸化直接募集OPTN和NDP52,将受损线粒体带入溶酶体最终被降解^[28]。

另一种则是由位于线粒体外膜上的受体介导的自噬途径,通常被饥饿与缺氧所激活。如线粒体自噬受体FUN14结构域1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1), BCL-2相互作用蛋白3(BCL2/Adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3, BNIP3)和BCL2相互作用蛋白3样(BNIP3-like, BNIP3L/NIX),它们均为公认的缺氧诱导蛋白。首先,这些蛋白与促凋亡蛋白作用,改变线粒

体膜的通透性,使其去极化并激活凋亡级联反应,增加自噬复合体的生成。其次,这些蛋白直接和参与自噬过程的微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, MAP1LC3、LC3)或 γ -氨基丁酸A受体相关蛋白(GABA type A receptor-associated protein, GABARAP)相互作用,以清除受损的线粒体。虽然FUNDC1不直接与PINK-1/Parkin相互作用,但Parkin对NIX和BNIP3受体的泛素化表明受体介导的自噬和PINK-1/Parkin依赖自噬途径之间存在不可否认的关系。BNIP3曾被报道与线粒体定位的PINK1相互作用,从而增强PINK-1/Parkin介导的线粒体自噬^[25]。这些受体通过分解释放OPA1并将DRP1募集到线粒体表面来促进受损线粒体的分裂,合力进行自噬清除受损细胞器。

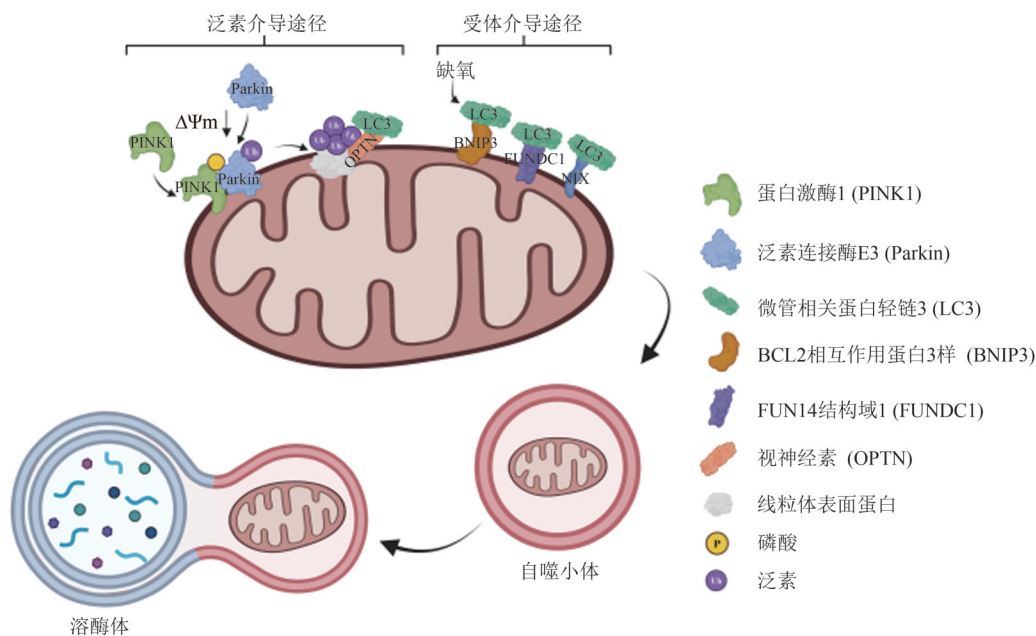


图2 泛素与受体介导的线粒体自噬

Fig. 2 Ubiquitin and receptor-mediated mitochondrial autophagy

2 线粒体功能障碍对骨骼肌的影响

与线粒体功能障碍导致的骨骼肌异常相关的疾病包括线粒体肌病、杜氏肌营养不良、恶病质和肌减少症。线粒体肌病的主要特征是肌肉疲劳、虚弱和运动耐受性下降、肌肉细胞内线粒体结构异常,如线粒体的破碎和异常增大等,这些改变可能导致线粒体功能障碍,从而影响肌肉细胞的能

量代谢和功能。

2.1 线粒体动力学失衡使骨骼肌代谢受损

线粒体动力学的改变由过量的ROS、Ca²⁺稳态失衡引起,并可作为线粒体自噬^[29]和凋亡过程的一部分。线粒体融合和分裂的不平衡可能导致骨骼肌疾病。融合蛋白(如MFN2)和分裂蛋白(如DRP1)的异常表达可能导致线粒体形态与功能的改变,进而影响线粒体的功能和肌肉健康。

研究表明,每个融合基因的敲除对于胚胎都是致命的。其中,MFN1和MFN2具有高度的同源性,但功能却不尽相同。*MFN1*基因缺失相较于MFN2来说将导致更为严重的线粒体片段化^[30],而抑制MFN2的表达又增加了ROS的产生和活化B细胞信号中丝裂原活化蛋白激酶8(mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)与核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)的表达,导致胰岛素信号和葡萄糖摄取减少^[31]。此外,减肥手术后,肌细胞中MFN2 mRNA水平和胰岛素表达增加,从而改变葡萄糖氧化的代谢效率^[32],这提示MFN2可能通过调节线粒体形态变化进一步影响线粒体内生物发生及代谢改变,使得能量供应不足导致骨骼肌疾病产生。*OPA1*突变则更多地影响了嵴形成或膜稳定,从而间接破坏内膜融合。Peng等^[33]发现,在高脂喂养24周的C57BL/6J小鼠中,线粒体融合调节因子MFN2和*OPA1*在多个器官中呈现持续下调的趋势。目前,*OPA1*及其调节剂已被提议作为治疗骨骼肌萎缩和心力衰竭的新靶点。值得关注的是,首例报道的人类*OPA1*基因隐性纯合突变为两姐妹,她们分别于第2个月与第10个月因肌肉疾病、脑病及心肌病死亡^[34],肌肉检测显示她们体内*OPA1*蛋白减少50%,所有呼吸链复合物活性均降低,线粒体DNA含量减少80%。因此,肌肉特异性敲除*OPA1*会产生严重的线粒体功能障碍、肌肉质量减少和过早死亡。

然而,过度的线粒体分裂也与骨骼肌的代谢功能障碍有关。负责线粒体分裂的DRP1的异常表达导致神经酰胺诱导的过氧化氢产生和线粒体生物能学受损。Dulac等^[35]实验证明随着肌肉的发育,DRP1与磷酸化的蛋白水平显著增加。对成年小鼠骨骼肌内注射腺病毒(adeno-associated virus, AAV)并敲低DRP1,4个月后小鼠产生非常严重的肌肉萎缩(45%~50%),参与萎缩基因调节的叉头框蛋白O3(forkhead box O3, FOXO3)水平增加,同时与肌肉质量损失有关的肌肉萎缩特异性泛素连接酶1(muscle atrophy specific ubiquitin ligase 1, Musa1)表达量升高。在敲除*DRP1*基因的C2C12细胞分化的肌管中,DRP1缺失导致快速收缩纤维基因表达显著减少^[36]。编码快肌纤维的肌球蛋白重链1(myosin heavy chain 1, Myh1)与Myh4的表达又可通过在敲除DRP1的细胞中外源

性再表达DRP1后得到恢复,这表明DRP1对快肌纤维中肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)基因表达至关重要。此外,DRP1缺陷使线粒体在形态学上变得更大且功能异常,这些线粒体向细胞核发出信号,诱导泛素-蛋白酶体系统和未折叠蛋白反应^[37],同时线粒体体积的变化导致线粒体Ca²⁺摄取增加和肌纤维死亡。由此可见,*DRP1*基因在维持线粒体功能中非常重要,其敲低除了造成线粒体分裂受阻,还导致ADP刺激的呼吸减少、肌肉发育与再生、纤维化、氧化应激和自噬损伤标志物的增加。当位于线粒体膜的FIS1缺失时,线粒体分裂异常,出现线粒体肿胀和过度融合,启动线粒体自噬。FIS1下调,泛素化蛋白在肌肉中积累增加,这些蛋白通过与LC3蛋白结合,诱导异常的线粒体自噬并导致肌肉萎缩和退化^[38-39]。

2.2 线粒体自噬异常导致骨骼肌损伤

线粒体自噬在受损或老化线粒体的降解和再循环中起着至关重要的作用。由线粒体自噬受阻引起的线粒体功能障碍通常被认为是导致骨骼肌肉萎缩的主要因素之一^[40]。基于此,越来越多的研究集中于肌肉萎缩过程中的线粒体自噬机制。Parkin在维持骨骼肌收缩和健康的线粒体功能方面发挥重要作用^[41]。在几乎所有类型的骨骼肌萎缩里,当Parkin表达降低或肌肉内部线粒体减少时,骨骼肌萎缩程度显著提高。Ito等^[42]针对慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)导致肌肉质量减少的不良预后患者进行研究,发现这些相关肌减少症的患者均表现出Parkin显著减少,肌肉特异性环指蛋白1(muscle RING-finger protein-1, MuRF-1)水平增加。通过对体外分化肌管与沉默*Parkin*基因的小鼠造模,发现COPD相关的肌减少症可归因于Parkin介导的线粒体自噬减弱与线粒体ROS增加,进而活化*MuRF-1*基因导致肌肉萎缩。一直以来,脓毒症诱导的肌肉萎缩被认为与受损线粒体积累和线粒体功能被抑制密切相关。Leduc-Gaudet等^[43]采用小鼠脓毒症模型对Parkin功能进行探究,发现过表达Parkin后线粒体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶与细胞色素C氧化酶单位含量降低,线粒体聚积减弱,减轻脓毒症诱导的肌纤维萎缩。这些结果提示,Parkin可能作为一个潜在的治疗靶点来减轻肌肉萎缩并改善骨骼肌健康。

近年来的研究表明,除了PINK1/Parkin通路

外,受体依赖性线粒体自噬通路也是影响肌肉健康的重要因素。例如,小鼠骨骼肌中自噬 Beclin 1 调节因子 1(activating molecule in Beclin 1-regulated autophagy protein 1,AMBRA1)的特异性敲除可严重损害骨骼肌质量和线粒体自噬^[44]。FUNDC1 在控制肌肉线粒体质量以及代谢稳态方面同样起着至关重要的作用。FUNDC1 不仅促进自噬,还参与线粒体分裂、维持线粒体机制中铁离子和蛋白质稳态。在小鼠的骨骼肌中,FUNDC1 特异性缺失导致 LC3 介导的线粒体缺陷,从而使线粒体能量代谢受损,降低运动过程中肌肉脂肪利用率和耐力^[45]。

2.3 生物发生减弱使骨骼肌质量降低

PGC-1 α 是生物合成中一个重要的调控因子,能够调节包括糖异生、葡萄糖转运、脂肪酸氧化、氧化磷酸化和肌纤维类型转化等多种生理生化过程。通常是以配体依赖的方式直接相互作用并辅助激活多个核受体,增加多种细胞类型中的氧化代谢和线粒体生物发生^[12,46]。在高表达 PGC-1 α 小鼠中,线粒体生物发生反应增强、I 型和氧化型 II a 纤维显著增加,抗疲劳程度升高^[47]。与之相反,肌肉中 PGC-1 α 和 PGC-1 β 的缺失会导致线粒体呼吸、电子传递链与氧化磷酸化相关基因的表达和运动能力显著降低^[48]。PGC-1 α 的表达和氧化能力显著下降伴随着患者与动物骨骼肌萎缩,表明 PGC-1 α 参与了肌肉质量的调节^[49]。研究表明,顺铂诱导的 PGC-1 α 表达下调可能导致线粒体质量控制网络的稳态失调,进而引发肌肉萎缩与肌无力^[50]。近年来,对能量代谢 AMPK/SIRT1/PGC-1 通路与靶向 PGC-1 治疗肌病受到广泛关注。Garcia 等^[51]在老龄小鼠骨骼肌中过表达 PGC-1 α ,以确定转录变化是否与年轻小鼠肌肉中的表达情况一致,研究结果显示,与年龄相关的线粒体 DNA 缺失并未因 PGC-1 α 在线粒体生物合成中的促进作用得到缓解。同时,肌肉分化因子(paired box 7,Pax7)以及多个自噬标记物均呈现上升趋势。PGC-1 α 转基因小鼠中过表达的几个基因在年轻鼠中的表达水平更高。该实验证实了 PGC-1 基因治疗能够改善能量代谢与肌肉完整性和再生能力。Kim 等^[52]利用 PGC-1 α 诱导剂筛选出一种非甾体抗炎药——吲哚美辛,对老年小鼠和肌肉萎缩小鼠模型与细胞模型进行检测,发现吲哚美辛激活蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)/

核糖体蛋白 S6 激酶(ribosomal protein S6 kinase,S6K)途径以及 PGC-1 α 能够促进肌肉蛋白质合成并抑制蛋白质降解,从而增加了老年小鼠和肌肉萎缩模型的肌肉质量。这些结果表明,PGC-1 靶向治疗可能通过增加肌肉质量,维持肌肉完整性并抵抗肌肉萎缩,具有巨大的应用潜力。

3 展望

目前,骨骼肌萎缩患病率和死亡率的显著增加,证明其仍是一个严重的全球健康问题。骨骼肌中的线粒体作为高度适应性的细胞器,需要持续动态变化以保持结构和功能的完整性。线粒体网络的不断重塑与功能的调节,包括线粒体生物发生、蛋白水解、线粒体分裂融合与自噬。线粒体动力学通过持续的融合和分裂维持正常的形态和数量,线粒体吞噬通过自噬途径降解受损的线粒体,而生物发生帮助新线粒体产生,确保线粒体网络的健康。这些机制共同构成了一个互联的线粒体质量控制系统^[6]。

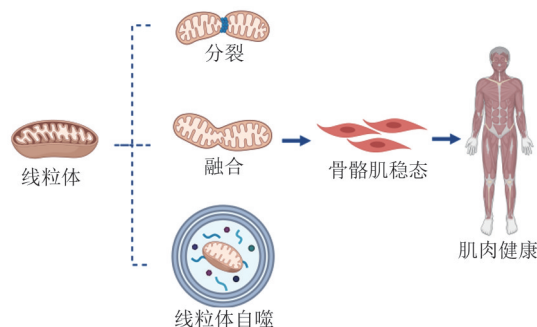


图3 线粒体质量控制维持骨骼肌健康

Fig. 3 Mitochondrial quality control to maintain skeletal muscle health

在正常生理情况下,线粒体动力学需要不断进行融合和裂变来维持复杂线粒体网络的微妙平衡。这种动态过程确保了机体的能量合成需求。掌握线粒体质量控制系统的实时研究进展有助于深入理解线粒体稳态维持与疾病发生发展的关系。近年来,对抗肌肉萎缩主要有运动缓解与药物治疗两种方法。运动后线粒体融合的增加,一般通过 MFN1、MFN2 和/或 OPA1 表达的增加或是线粒体分裂调节因子活性的降低实现^[44,53]。在药物治疗中,靶向线粒体治疗已经成为一种有效的

策略,其优势在于可以直接调节线粒体,提高骨骼肌萎缩的治疗效率。同时,直接靶向线粒体也能够治疗时对正常组织产生更少的不良反应,主要包括以下三种方式:线粒体功能激活剂^[54]、基于纳米载体的低利用度或低溶解度药物传递系统^[55]以及靶向线粒体的基因治疗(如过表达PGC-1 α 、Parkin、SIRT1等)^[56]。靶向治疗具有良好的生物医学前景,未来针对线粒体的治疗策略可能是预防或治疗不同类型骨骼肌萎缩的关键措施,如果能够开发出相应的联合治疗策略或增加线粒体移植的可行性,肌肉萎缩患者的生活质量将会得到大大改善。

参 考 文 献

- [1] SARTORI R, ROMANELLO V, SANDRI M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease[J/OL]. Nat. Commun., 2021, 12(1): 330[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20123-1>.
- [2] LEDUC-GAUDET J P, HUSSAIN S N A, BARREIRO E, *et al.* Mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle health and aging[J/OL]. Int. J. Mol. Sci., 2021, 22(15): 8179 [2025-02-27]. <https://doi.org/10.3390/ijms22158179>.
- [3] YAN Y, LI M, LIN J, *et al.* Adenosine monophosphate activated protein kinase contributes to skeletal muscle health through the control of mitochondrial function[J/OL]. Front. Pharmacol., 2022, 13: 947387[2025-02-27]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.947387>.
- [4] JAVADOV S, KOZLOV A V, CAMARA A K S. Mitochondria in health and diseases[J/OL]. Cells, 2020, 9(5): 1177[2025-02-27]. <https://doi.org/10.3390/cells9051177>.
- [5] SAKELLARIOU G K, PEARSON T, LIGHTFOOT A P, *et al.* Mitochondrial ROS regulate oxidative damage and mitophagy but not age-related muscle fiber atrophy[J/OL]. Sci. Rep., 2016, 6: 33944[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1038/srep33944>.
- [6] ROMANELLO V, SANDRI M. The connection between the dynamic remodeling of the mitochondrial network and the regulation of muscle mass[J]. Cell. Mol. Life Sci., 2021, 78(4): 1305-1328.
- [7] MATSUMOTO C, SEKINE H, NAHATA M, *et al.* Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of cisplatin-induced myotube atrophy[J]. Biol. Pharm. Bull., 2022, 45(6): 780-792.
- [8] MEMME J M, OLIVEIRA A N, HOOD D A. P53 regulates skeletal muscle mitophagy and mitochondrial quality control following denervation-induced muscle disuse[J/OL]. J. Biol. Chem., 2022, 298(2): 101540[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101540>.
- [9] ANDREUX P A, VAN DIEMEN M P J, HEEZEN M R, *et al.* Publisher correction: mitochondrial function is impaired in the skeletal muscle of pre-frail elderly[J/OL]. Sci. Rep., 2019, 9(1): 17821[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54822-7>.
- [10] ISSEMAN I, GREEN S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators[J]. Nature, 1990, 347(6294): 645-650.
- [11] KONG S, CAI B, NIE Q. PGC-1 α affects skeletal muscle and adipose tissue development by regulating mitochondrial biogenesis[J]. Mol. Genet. Genom., 2022, 297(3): 621-633.
- [12] 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[J/OL]. Signal Transduct Target Ther., 2024, 9(1): 50[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01756-w>.
- [13] LIU C, LIN J D. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism[J]. Acta Biochim. Biophys. Sin., 2011, 43(4): 248-257.
- [14] CHEN S D, LIN T K, LIN J W, *et al.* Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α signaling pathway protects against neuronal injury and promotes mitochondrial biogenesis in the hippocampal CA1 subfield after transient global ischemia[J]. J. Neurosci. Res., 2010, 88(14): 3144-3154.
- [15] ISLAM H, EDGETT B A, GURD B J. Coordination of mitochondrial biogenesis by PGC-1 α in human skeletal muscle: a re-evaluation[J]. Metabolism, 2018, 79: 42-51.
- [16] FEALY C E, GREVENDONK L, HOEKS J, *et al.* Skeletal muscle mitochondrial network dynamics in metabolic disorders and aging[J]. Trends Mol. Med., 2021, 27(11): 1033-1044.
- [17] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function[J]. Annu. Rev. Physiol., 2016, 78: 505-531.
- [18] TWIG G, ELORZA A, MOLINA A J, *et al.* Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy[J]. Embo J., 2008, 27(2): 433-446.
- [19] OLICHON A, ELACHOURI G, BARICAULT L, *et al.* OPA1 alternate splicing uncouples an evolutionary conserved function in mitochondrial fusion from a vertebrate restricted function in apoptosis[J]. Cell Death Differ., 2007, 14(4): 682-692.
- [20] ZHANG D, ZHANG Y, MA J, *et al.* Cryo-EM structures of S-OPA1 reveal its interactions with membrane and changes upon nucleotide binding[J/OL]. eLife, 2020, 9: e50294[2025-02-27]. <https://doi.org/10.7554/elife.50294>.
- [21] VON DER MALSBERG A, SAPP G M, ZUCCARO K E, *et al.* Structural mechanism of mitochondrial membrane remodelling by human OPA1[J]. Nature, 2023, 620(7976): 1101-1108.
- [22] PALMER C S, OSELLAME L D, LAINE D, *et al.* MiD49 and MiD51, new components of the mitochondrial fission machinery[J]. Embo Rep., 2011, 12(6): 565-573.
- [23] ZHAO J, LIU T, JIN S, *et al.* Human MIEF1 recruits Drp1 to

- mitochondrial outer membranes and promotes mitochondrial fusion rather than fission[J]. *Embo J.*, 2011, 30(14): 2762-2778.
- [24] LOSÓN O C, SONG Z, CHEN H, *et al.* Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission[J]. *Mol. Biol. Cell*, 2013, 24(5): 659-667.
- [25] CHATZINIKITA E, MARIDAKI M, PALIKARAS K, *et al.* The role of mitophagy in skeletal muscle damage and regeneration[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(5): 716[2025-02-27]. <https://doi.org/10.3390/cells12050716>.
- [26] RILEY B E, LOUGHEED J C, CALLAWAY K, *et al.* Structure and function of Parkin E3 ubiquitin ligase reveals aspects of RING and HECT ligases[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2013, 4: 1982[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1038/ncomms2982>.
- [27] GEISLER S, HOLMSTRÖM K M, SKUJAT D, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1[J]. *Nat. Cell Biol.*, 2010, 12(2): 119-131.
- [28] LAZAROU M, SLITER D A, KANE L A, *et al.* The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314.
- [29] WU W, LIN C, WU K, *et al.* FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions[J]. *Embo J.*, 2016, 35(13): 1368-1384.
- [30] CHEN H, DETMER S A, EWALD A J, *et al.* Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development[J]. *J. Cell Biol.*, 2003, 160(2): 189-200.
- [31] 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]. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278(19): 17190-17197.
- [32] HOUZELLE A, JÖRGENSEN J A, SCHAART G, *et al.* Human skeletal muscle mitochondrial dynamics in relation to oxidative capacity and insulin sensitivity[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(2): 424-436.
- [33] ZHENG P, MA W, GU Y, *et al.* High-fat diet causes mitochondrial damage and downregulation of mitofusin-2 and optic atrophy-1 in multiple organs[J]. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2023, 73(1): 61-76.
- [34] SPIEGEL R, SAADA A, FLANNERY P J, *et al.* Fatal infantile mitochondrial encephalomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy and optic atrophy associated with a homozygous OPA1 mutation[J]. *J. Med. Genet.*, 2016, 53(2): 127-131.
- [35] DULAC M, PLEDUC G J, REYNAUD O, *et al.* Drp1 knock-down induces severe muscle atrophy and remodelling, mitochondrial dysfunction, autophagy impairment and denervation[J]. *J. Physiol.*, 2020, 598(17): 3691-3710.
- [36] YASUDA T, ISHIHARA T, ICHIMURA A, *et al.* Mitochondrial dynamics define muscle fiber type by modulating cellular metabolic pathways[J/OL]. *Cell Rep.*, 2023, 42(5): 112434 [2025-02-27]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112434>.
- [37] FAVARO G, ROMANELLO V, VARANITA T, *et al.* DRP1-mediated mitochondrial shape controls calcium homeostasis and muscle mass[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2019, 10(1): 2576 [2025-02-27]. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10226-9>.
- [38] LEE T T, CHEN P L, SU M P, *et al.* Loss of Fis1 impairs proteostasis during skeletal muscle aging in *Drosophila*[J/OL]. *Aging Cell*, 2021, 20(6): e13379[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1111/ace1.13379>.
- [39] ZHANG Z, SLITER D A, BLECK C K E, *et al.* Fis1 deficiencies differentially affect mitochondrial quality in skeletal muscle[J]. *Mitochondrion*, 2019, 49: 217-226.
- [40] PEKER N, DONIPADI V, SHARMA M, *et al.* Loss of Parkin impairs mitochondrial function and leads to muscle atrophy[J]. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2018, 315(2): 164-185.
- [41] GOUSPILOU G, GODIN R, PIQUEREAU J, *et al.* Protective role of Parkin in skeletal muscle contractile and mitochondrial function[J]. *J. Physiol.*, 2018, 596(13): 2565-2579.
- [42] ITO A, HASHIMOTO M, TANIHATA J, *et al.* Involvement of Parkin-mediated mitophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease-related sarcopenia[J]. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(3): 1864-1882.
- [43] LEDUC-GAUDET J P, MAYAKID, REYNAUDO, *et al.* Parkin overexpression attenuates sepsis-induced muscle wasting[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(6): 1454[2025-02-27]. <https://doi.org/10.3390/cells9061454>.
- [44] AXELROD C L, FEALY C E, MULYA A, *et al.* Exercise training remodels human skeletal muscle mitochondrial fission and fusion machinery towards a pro-elongation phenotype[J/OL]. *Acta Physiol.*, 2019, 225(4): e13216[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1111/apha.13216>.
- [45] FU T, XU Z, LIU L, *et al.* Mitophagy directs muscle-adipose crosstalk to alleviate dietary obesity[J]. *Cell Rep.*, 2018, 23(5): 1357-1372.
- [46] SUNTAR I, SUREDA A, BELWAL T, *et al.* Natural products, PGC-1 α , and Duchenne muscular dystrophy[J]. *Acta Pharm. Sin. B*, 2020, 10(5): 734-745.
- [47] LIN J, WU H, TARR P T, *et al.* Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres[J]. *Nature*, 2002, 418(6899): 797-801.
- [48] ROWE G C, PATTEN I S, ZSENGELLER Z K, *et al.* Disconnecting mitochondrial content from respiratory chain capacity in PGC-1-deficient skeletal muscle[J]. *Cell Rep.*, 2013, 3(5): 1449-1456.
- [49] ROBERTS-WILSON T K, REDDY R N, BAILEY J L, *et al.* Calcineurin signaling and PGC-1 α expression are suppressed during muscle atrophy due to diabetes[J]. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, 1803(8): 960-967.
- [50] SATO K, SATOSHI Y, MIYAUCHI Y, *et al.* Downregulation of PGC-1 α during cisplatin-induced muscle atrophy in murine

- skeletal muscle[J/OL]. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2024, 1870(1): 166877[2025-02-27]. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166877>.
- [51] GARCIA S, NISSANKA N, MARECO E A, *et al.*. Overexpression of PGC-1 α in aging muscle enhances a subset of young-like molecular patterns[J/OL]. *Aging Cell*, 2018, 17(2): e12707 [2025-02-27]. <https://doi.org/10.1111/accel.12707>.
- [52] KIM H, CHO S C, JEONG H J, *et al.*. Indoprofen prevents muscle wasting in aged mice through activation of PDK1/AKT pathway[J]. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(4): 1070-1088.
- [53] BALAN E, SCHWALM C, NASLAIN D, *et al.*. Regular endurance exercise promotes fission, mitophagy, and oxidative phosphorylation in human skeletal muscle independently of age[J/OL]. *Physiol*, 2019, 10: 1088[2025-02-27]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01088>.
- [54] MUSCI R V, ANDRIE K M, WALSH M A, *et al.*. Phytochemical compound PB125 attenuates skeletal muscle mitochondrial dysfunction and impaired proteostasis in a model of musculoskeletal decline[J]. *J. Physiol.*, 2023, 601(11): 2189-2216.
- [55] HUANG D, YUE F, QIU J, *et al.*. Polymeric nanoparticles functionalized with muscle-homing peptides for targeted delivery of phosphatase and tensin homolog inhibitor to skeletal muscle[J]. *Acta Biomater.*, 2020, 118: 196-206.
- [56] THEILEN N T, JEREMIC N, WEBER G J, *et al.*. TFAM overexpression diminishes skeletal muscle atrophy after hindlimb suspension in mice[J]. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2019, 666: 138-147.