



刘兴国, 博士、教授、博士生导师, 国家杰出青年基金获得者、国家重点研发项目首席科学家。现任中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员、PI, 亚洲线粒体学会常务理事, 中国生物物理学会常务理事, 中国生物医学工程学会干细胞工程技术分会副主任委员, *Science Bulletin*编委。2007年获清华大学生物学博士学位。2007年至2010年, 在美国Thomas Jefferson大学从事线粒体研究工作。2010年回国工作。获得广东省自然科学一等奖(第一完成人), 树兰医学青年奖, 丁颖科技奖, 干细胞青年研究员奖, 国际生物物理学会“*Young Bioenergeticist Award*”。主要研究方向: 线粒体调控细胞命运。以通讯作者身份在*Cell Metab*、*Nat Metab*、*Nat Struct Mol Biol*等杂志上发表论文40多篇。3篇获得F1000推荐, 9篇为封面论文。

线粒体与细胞命运调控

杜赐杰^{1,2,3} 陈宝丹^{1,2,3} 王孟飞^{1,2,3} 郭璟祎⁴ 刘兴国^{1,2,5*}

(¹中国科学院再生生物学重点实验室, 联合生命科学学院, 中国科学院广州生物医药与健康研究院, 广州医科大学, 广州 510000; ²广东省干细胞与再生医学重点实验室, 中新生物医药与健康联合实验室, 香港中文大学-GIBH干细胞与再生医学联合研究实验室, 中国科学院广州生物医药与健康研究院, 广州 510000; ³中国科学院大学, 北京 100049; ⁴广州医科大学附属第五医院, 广州 510799; ⁵中国科学院香港科学创新研究院再生医学与健康中心, 香港 999077)

摘要 线粒体是真核生物维持能量、调控细胞代谢和维持细胞稳态的重要细胞器, 是决定细胞命运的重要枢纽。除了细胞核基因组外, 线粒体还拥有一套独立于细胞核的基因组, 参与维持线粒体的功能。该文从能量代谢、干细胞命运调控、细胞死亡、衰老与疾病五个方面阐述线粒体发挥的作用, 重点围绕线粒体DNA、线粒体动力学和线粒体功能障碍与治疗等方面进行详细阐述。

关键词 线粒体; 能量代谢; 细胞死亡; 干细胞; 细胞衰老; 线粒体疾病

Mitochondria and Cell Fate Regulation

DU Cijie^{1,2,3}, CHEN Baodan^{1,2,3}, WANG Mengfei^{1,2,3}, GUO Jingyi⁴, LIU Xingguo^{1,2,5*}

(¹CAS Key Laboratory of Regenerative Biology, Joint School of Life Sciences, Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China; ²Guangdong Provincial Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Medicine, China-New Zealand Joint Laboratory on Biomedicine and Health, CUHK-GIBH Joint Research Laboratory on Stem Cells and Regenerative Medicine, Institute for Stem Cell and Regeneration, Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510000, China; ³University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; ⁴the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510799, China; ⁵Centre for Regenerative Medicine and Health, Hong Kong Institute of Science & Innovation, Chinese Academy of Sciences, Hong Kong 999077, China)

收稿日期: 2023-11-02 接受日期: 2023-12-26

国家自然科学基金(批准号: 92157202、32025010、32241002、32261160376)和国家重点研发项目(批准号: 2022YFA1103800、2023YFE0210100)资助的课题

*通信作者。Tel: 020-32015225, E-mail: liu_xingguo@gibh.ac.cn

Received: November 2, 2023 Accepted: December 26, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.92157202, 32025010, 32241002, 32261160376) and the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022YFA1103800, 2023YFE0210100)

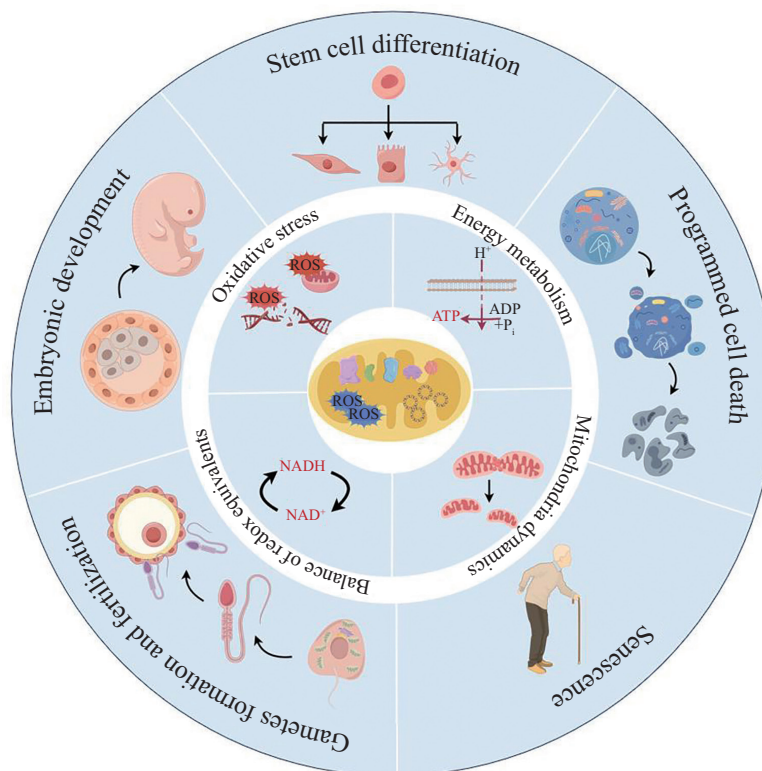
*Corresponding author. Tel: +86-20-32015225, E-mail: liu_xingguo@gibh.ac.cn

Abstract Mitochondria as the central organelle to maintain cell energy production, metabolites regulation and cellular homeostasis regulation which function as the center of cell fate. Besides the nuclear genome, mitochondria possess circular genome called mtDNA (mitochondrial DNA) which participates in the multiple function of mitochondria. This review summarized the function of mitochondria energy production, cell fate regulation stem cells, cell death, cell senescence and disease. Mitochondrial DNA, mitochondrial dynamics, mitochondrial disorder and treatment of mitochondrial disease are mainly elaborated.

Keywords mitochondria; energy production; cell death; stem cell; cell senescence; mitochondrial disease

线粒体作为真核细胞中重要的细胞器,参与细胞能量、代谢物和细胞命运的调控(图1)。作为一个半自主细胞器,线粒体拥有自身遗传物质,即线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),能够编码2个rRNA、22个tRNA以及13个电子传递链复合物相关蛋白,并自主完成mtDNA的复制,同时线粒体功能的发挥也受核基因的调控^[1]。细胞器膜在维持细胞器稳态中发挥重要作用,线粒体由双层膜包裹而

成,其中线粒体外膜将线粒体和外界环境分隔开,内膜向内折叠延伸成嵴。作为细胞的“动力工厂”以及氧化磷酸化的关键场所,线粒体能够高效地将有机物中储存的能量转化为生命活动的直接能源三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),以维持细胞的基本生命活动。在细胞代谢的过程中,有机物被分解为葡萄糖或脂肪酸后,经过糖酵解等一系列酶促反应生成乙酰辅酶A(coenzyme A, CoA),CoA进入三



线粒体作为细胞的“动力工厂”通过能量代谢、线粒体动力学改变、氧化应激、平衡氧化还原当量等方式调控细胞命运,并参与配子发生受精、胚胎发育、干细胞分化、细胞凋亡和衰老等重要生理过程。

As the “power factory” of cells, mitochondria regulates cell fate through energy metabolism, mitochondrial dynamic changes, oxidative stress, and balance of redox equivalents, and participates in important physiological processes such as gametogenesis and fertilization, embryonic development, stem cell differentiation, apoptosis, and senescence.

图1 线粒体与细胞命运调控(本图由Figdraw绘制)

Fig.1 Mitochondria and cell fate regulation (by Figdraw)

羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle), 产生的高能电子通过电子传递链(electron transport chain, ETC)进一步生成ATP^[2]。

除了在能量代谢中发挥重要作用外, 线粒体还通过调控不同的信号分子的释放起到对细胞命运和功能的调控。其中, CoAs作为重要的代谢中间产物, 主要以组蛋白赖氨酸酰基化底物的方式参与染色质重塑^[3], TCA循环中的代谢物同时可以作为组蛋白修饰酶的底物, 通过组蛋白修饰来调控基因表达^[2]。钙离子作为细胞内的第二信使也受到线粒体的调控^[4], 线粒体通过调节来自细胞质膜和内质网的钙离子通量, 调控钙离子在细胞内的时空分布^[5]。同时作为细胞死亡和炎症调控的枢纽, 线粒体调控细胞色素c(cytochrome complex, cyt c)的释放, 从而启动caspase依赖的细胞死亡和炎症相关的级联反应^[6]。细胞内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会破坏蛋白质、脂质和DNA, 线粒体的电子传递链作为产生ROS的主要场所, 也参与到细胞衰老、心血管疾病和神经退行性疾病的发生发展中^[7-8]。尽管作为代谢过程中的副产物, 过高的ROS水平会对细胞造成损害, 细胞内的ROS也参与到干细胞命运转变过程中, 胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)通过维持低水平的内源性ROS来维持基因组的完整性, 而ROS的适度增加是干细胞向不同谱系分化的必要条件^[9]。

1 线粒体与细胞能量代谢

线粒体作为细胞能量代谢的关键细胞器, 主要通过糖酵解、三羧酸循环和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)参与能量的调控。在细胞质基质中, 磷酸化的葡萄糖底物经过糖酵解生成丙酮酸, 丙酮酸进一步被氧化脱羧为乙酰辅酶A进入三羧酸循环。糖酵解和三羧酸循环产生电子载体还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH), NADH在脱氢酶的催化下分解出高能电子进入线粒体内膜ETC, ETC通过连续的氧化还原反应发生构象变化, 消耗氧气并传递质子, 形成线粒体膜间隙和基质之间的质子梯度, 从而驱动ATP的合成^[10]。当细胞处于缺氧状态时, 细胞主要通过无氧呼吸产生能量, 此时糖酵解产生的丙酮酸不进入线粒体的三羧酸循环反应, 而是直接被酶

分解为不彻底的氧化产物, 最终被还原为乳酸^[10]。

1.1 AMPK和Sirt1对线粒体能量代谢的调控

为了满足不同状态下细胞对能量的需求, 线粒体主要通过增加线粒体的生物合成水平, 提高能量代谢来满足机体对ATP的需求。研究表明, 耐力运动训练会引起线粒体质量的提高, 而转录因子激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)和丝氨酸/苏氨酸激酶AMP-激活蛋白激酶复合物(AMP-activated protein kinase, AMPK)在调控线粒体适应性变化过程中起到主要作用^[11]。其中线粒体主要通过感知一些信号分子(包括NAD⁺/NADH、AMP/ATP和CoA)的变化实现细胞能量的调控, 而AMPK和NAD⁺依赖的脱乙酰化酶(Sirt1)作为该过程中关键调控蛋白对线粒体的生物合成起到调控作用^[12]。其中, AMPK能直接调控线粒体的生物发生, 从而增加机体耐力, 对久坐不动的小鼠喂食活性AMPK激动剂AICAR能够增加其跑步耐力^[13]。在长期激活条件下, 小鼠肌肉细胞可以通过激活核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF-1)从而促进线粒体的生物合成和电子传递链蛋白的表达^[14]。AMPK也能够磷酸化激活下游的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂1 α [peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) co-activator 1 α , PGC1 α], PGC1 α 与PPAR γ 或雌激素相关受体(estrogen-related receptors, ERRs)结合从而激活线粒体生物发生的相关基因, 促进线粒体生物合成以适应细胞能量需求^[15]。NAD⁺是细胞能量代谢状态的重要信号分子, Sirt1蛋白的活性受其底物NAD⁺的细胞水平的严格调控^[16]。与AMPK类似, Sirt1通过激活下游信号分子PGC1 α , 协同线粒体质量控制来适应细胞对能量的特殊需求^[12]。

1.2 线粒体ROS对干细胞命运转变的调控

值得注意的是, 干细胞主要依赖糖酵解产生能量, 其功能和命运转变伴随着线粒体能量代谢的变化^[17]。ESCs和iPSCs的维持需要低内源性的ROS, 而适度增加ROS水平有利于干细胞向不同谱系细胞分化。通过抑制线粒体电子传递链或线粒体膜电位去极化从而减少ROS的产生, 可抑制多能干细胞的分化, 并有助于其多能性的维持^[18]。线粒体DNA突变导致了线粒体ROS增多, 降低了iPSCs的重编程效率和自我更新能力, 而加入线粒体抗氧化剂MitoQ减少了线粒体ROS的产生, 这在一定程度上提高了重

编程效率^[19]。在成体干细胞(adult stem cells, AdSCs)中,线粒体ROS是细胞静止、激活、增殖、分化和衰竭的关键调控因子^[20]。AdSCs处于低氧的环境中时,FOXO家族转录因子通过激活抗氧化基因的表达到维持细胞中较低的ROS水平。其中,FOXO3基因敲除的小鼠神经干细胞(neural stem cells, NSCs)自我更新能力下降,分化为不同谱系的神经元能力受损,表明FOXO3在防止神经干细胞的过早衰竭中发挥一定作用^[21]。总之,线粒体ROS水平影响干细胞自我更新以及干细胞分化^[20]。

2 线粒体对干细胞命运的调控

干细胞具有自我更新和向多谱系细胞分化的能力。干细胞的多能性维持和组织特异性分化的平衡依赖于细胞命运决定,转录因子、染色质修饰和细胞外刺激是调节干细胞命运和功能的关键因素。研究发现,线粒体代谢也在干细胞命运和功能决定中发挥重要作用^[22-24],其中线粒体代谢产物、线粒体自噬和线粒体动力学变化是干细胞命运决定的关键信号和调节因子。早期研究发现线粒体OXPHOS活性与细胞多能性维持的相关性,线粒体代谢产物参与调控干细胞多能性的退出^[25]。线粒体代谢中间产物在染色质修饰中作为底物和关键的辅助因子^[26]。不仅如此,ROS作为线粒体的代谢物可造成核DNA的损伤,影响核DNA的修复,相反,NAD⁺和柠檬酸盐可以促进核DNA损伤的修复,线粒体还能通过调节自噬和凋亡来参与DNA损伤从而决定细胞命运^[27]。在神经干细胞中,线粒体动力学(融合和裂变)通过协调核转录程序来调节NSC的增殖和命运^[22]。线粒体的代谢与细胞的多能性相关,通过阻断线粒体的糖酵解能够降低重编程效率,而且产生不同水平ATP的iPSC也表现出不同程度的多能性,有研究通过构建一种携带mtDNA突变而不影响基因组DNA的ESC模型,验证了mtDNA突变可通过调节代谢活性损害胚胎干细胞的多能性^[28-29]。通过对小鼠E8.5天的胚胎进行单细胞转录组分析,发现存在核编码线粒体转录本的异质表达模式,在发育早期出现细胞系特异性线粒体基因表达,表明器官发生完成前胚胎就已建立核-线粒体串扰来调控细胞命运^[30]。通过调节线粒体功能或改善其质量控制来探究线粒体在干细胞命运调控中发挥的关键作用,可为干细胞抗衰老过程和再生医学提供新思路。

2.1 重编程和细胞分化过程中线粒体结构和代谢变化

相比于胚胎干细胞中线粒体结构,成体细胞中线粒体具有更发达的嵴、高密度的基质以及更复杂的细长结构,而胚胎干细胞的线粒体表现为较低密度的基质和少量发育不良的嵴,线粒体呈圆形的不成熟的形态分布在细胞核周围^[18,31-33]。在体细胞如成纤维细胞重编程为iPSC的过程中,线粒体的形态、超微结构和分布发生可逆变化。此外线粒体的代谢过程也发生转变,在干细胞中细胞主要依赖于糖酵解获得能量并生成大量乳酸,分化后的细胞主要通过氧化磷酸化获取能量,细胞糖酵解速率降低,而耗氧速率和ATP含量都有所增加^[32],抑制或促进糖酵解可抑制或促进体细胞的重编程。最近的研究发现,线粒体分裂或形成“甜甜圈”状的形态,分泌到细胞外的骨基质中,能促进成骨祖细胞的分化成熟,加速骨再生^[34]。在干细胞分化的不同阶段,线粒体的结构和代谢偏好也不同,小鼠的上胚层干细胞(epiblast-derived stem cells, EpiSCs)相比于ESCs的糖酵解水平更低,并且有着更发达的内嵴^[35]。线粒体的功能同样影响干细胞的干性维持和分化。利用抗霉素A来抑制线粒体呼吸作用,可促进多能性标志物的表达并降低胚胎干细胞分化基因的丰度;SNAP作为刺激线粒体生成的化合物,在人胚胎干细胞中抑制了多能性标志物的表达并且促进了细胞分化为心肌细胞。抑制线粒体功能,可促进干细胞的多能性并阻止其分化,而促进线粒体生物发生可降低干细胞多能性并促进干细胞的分化^[18,31]。在骨髓中,造血干细胞长期处于缺氧环境中并依赖糖酵解维持非增殖静息状态,抑制自噬或降低线粒体自噬能力导致线粒体的积累,进而导致OXPHOS的增加,从而使造血干细胞失去自我更新和再生能力^[36]。

2.2 线粒体动力学调控干细胞分化

干细胞的多能性受到包括线粒体融合分裂在内的线粒体动力学调控,线粒体的融合与分裂是协同进行的,且高度保守,线粒体发挥正常功能的过程,需要在多种蛋白质的精确调控下完成。线粒体的融合与分裂同样影响线粒体的代谢,线粒体融合提高氧化磷酸化的水平,有利于膜电势的传递、线粒体DNA的损伤修复和遗传物质的交换,而线粒体分裂能够产生不同形态的线粒体,对于调节细胞

内线粒体的数量、调控线粒体的自噬与凋亡、维持细胞代谢等活动起关键作用。线粒体融合主要受MFN1/2和OPA1蛋白的调节, 分裂主要受DLP1、FIS1、MFF、MiD49和MiD51五种蛋白的调控。KHACHO团队^[37]首次揭示了线粒体融合蛋白OPA1能够调节成体肌肉干细胞的休眠状态, 并且OPA1的下降和线粒体动力学的受损会导致年龄相关的成体肌肉干细胞功能障碍。在间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)中, 融合或分裂的相关蛋白的敲除导致细胞延迟分化或完全丧失分化能力, 线粒体动力学的改变影响间充质干细胞的分化能力^[38]。在不对称的上皮干细胞样细胞分裂期间, 子干细胞以不对称的方式分配线粒体以避免mtDNA突变的积累, 与仅含突变mtDNA的iPSCs相比, 仅含WT mtDNA的患者体细胞产生的iPSCs代谢功能更正常^[39]。

3 线粒体与细胞死亡

细胞死亡是维持机体稳态的重要调控方式, 线粒体除了通过调控细胞色素c的释放和caspase家族蛋白的激活参与经典的细胞凋亡外, 还参与到细胞坏死、细胞焦亡和铁死亡等多种细胞死亡方式中。异常的细胞死亡调控是神经退行性疾病和自身免疫病发生的重要原因, 线粒体通过对细胞死亡方式的调控, 参与到多种疾病的发生发展过程中。

3.1 细胞凋亡

细胞凋亡是机体为维持内环境稳态, 通过基因调控细胞主动死亡的程序性死亡方式, 凋亡的细胞最终被巨噬细胞清除。细胞凋亡包括内源性途径介导和外源性途径介导两种方式, 内源性途径又分为线粒体介导和内质网介导的凋亡途径^[40]。线粒体凋亡途径是由细胞内部凋亡刺激(如DNA损伤、缺乏生长因子和有丝分裂停止等)诱导的, 这些刺激导致B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2, BCL-2)蛋白家族的激活, 该蛋白家族同时包含抗凋亡蛋白BCL-2和促凋亡的蛋白, 包括仅含有BH3结构域的BH3-only促凋亡蛋白家族成员(Bid、Bik、Bad、Bim等)以及促凋亡蛋白Bax和Bak。Bax和Bak可使外膜通透性增加, 导致线粒体内促凋亡因子(如Cyt C、AIF、ENDO G、SMAC/DIABLO、HTRA2/OMI)释放到胞质中^[41]。细胞色素c释放到胞质后, 在ATP和dATP的协助下, 与凋亡肽酶激活因子1(apoptotic peptidase

activating factor 1, APAF1)相互作用形成凋亡复合物, 凋亡复合物招募并激活caspase 9, caspase 9进一步激活caspase 3和caspase 7启动caspase级联反应, 最终导致细胞凋亡的发生^[42]。线粒体外膜通透导致的细胞因子释放在细胞凋亡过程中也发挥作用, AIF和ENDO G被转运到细胞核引起染色体凝聚和片段化, SMAC/DIABLO、HTRA2/OMI等物质释放到胞质中与凋亡抑制蛋白XIAP结合, 解除XIAPs抑制作用, 进一步促进细胞凋亡^[43-44]。

3.2 细胞坏死性凋亡

尽管细胞凋亡是细胞内重要的细胞死亡方式, 然而抑制细胞凋亡不能完全阻止细胞死亡, 而促进了另一种细胞形态与坏死相似的死亡方式的发现, 其被称为细胞坏死性凋亡。坏死性凋亡的细胞表现出坏死表型, 包括细胞器肿胀和细胞膜破裂, 并释放细胞损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)、促炎症细胞因子和趋化因子^[45]。细胞坏死性凋亡主要表现为混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain like pseudokinase, MLKL)的磷酸化激活和膜易位。研究发现, 当caspase 8的功能被抑制时, TNF α 与细胞膜上的死亡受体(包括TNFR1、Fas/CD95等)结合^[46], 受体被激活后与衔接蛋白TRADD和TRAF2结合, 从而介导受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)向TNF易位, 激活RIPK1和RIPK3组成坏死复合物并磷酸化激活MLKL^[47]。激活的MLKL易位到细胞质膜, 通过与磷脂酰肌醇相互作用引起膜通透性增加, 导致Ca²⁺内流和细胞被破坏^[48]。线粒体ROS同时也在坏死性凋亡的正反馈回路中发挥作用, 通过增加RIPK1丝氨酸的自磷酸化程度诱导坏死复合物的形成, 从而促进细胞坏死^[49]。此外, RIPK1和RIPK3会促进线粒体能量代谢, 使线粒体ROS升高从而促进坏死复合物的组装并提高其稳定性^[50]。RIPK3也能通过磷酸化激活丙酮酸脱氢酶复合物, 从而促进有氧呼吸和线粒体ROS的产生, 进一步促进细胞坏死性凋亡^[51]。

3.3 细胞焦亡

细胞焦亡是由炎症小体引发的细胞程序性死亡, 主要响应病原体入侵和氧化应激的先天免疫反应。区别于凋亡和坏死性凋亡, 细胞焦亡主要表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂, 细胞内容物释放进而引起强烈的炎症反应。细胞焦亡的发生依赖

caspase家族和GSDMs家族蛋白的激活。当细胞识别出与病原体相关的分子模式时,炎症小体被激活并招募caspase 1前体。caspase 1被激活后切割GSDMD蛋白使其释放出N-端结构域,进而引起细胞质膜和线粒体外膜通透性增加,前炎症细胞因子包括IL-1 β 和IL-18的释放,最终导致细胞渗透压改变导致细胞肿胀甚至破裂以及焦亡的发生^[52]。caspase家族其他蛋白参与到焦亡的调控中,其中caspase 4和caspase 5能直接与细胞内脂多糖相互作用,调节IL-1 β 和IL-18的成熟和释放,或直接切割GSDMD诱导NLRP3炎症小体的组装,最终导致细胞焦亡^[53]。另外,NLRP3的激活需要Ca²⁺转导,而Ca²⁺过载导致线粒体损伤,进而释放过量的ROS激活NLRP3炎症小体^[54]。此外,炎症小体通过切割和激活仅含有BH3蛋白结构域的蛋白BID增加线粒体外膜通透性,导致下游caspase 3的激活,从而导致钾离子通道开放和钾离子释放,促进炎症小体的组装^[55]。

3.4 铁死亡

铁死亡是一种依赖铁离子的脂质过氧化积累导致的细胞死亡^[56]。细胞通过内源性的谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)将脂质过氧化物转化为脂质醇从而抵抗铁死亡的发生,在这个过程中,谷胱甘肽(glutathione, GSH)转变为氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)。作为抵抗铁死亡的关键蛋白,GPX4敲除直接导致小鼠细胞中脂质过氧化发生,诱发细胞铁死亡^[57]。GSH作为GPX4发挥作用的辅助因子,其合成需要半胱氨酸。半胱氨酸主要通过细胞膜表面胱氨酸/谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate transporter, System X_c⁻)进入细胞, System X_c⁻由SLC7A11和SLC3A2两种蛋白质组成,其中SLC7A11高度特异摄取细胞外胱氨酸并释放谷氨酸,SLC7A11表达量升高能够促进GSH的合成,从而增强细胞对铁死亡的抵抗能力^[58]。因此,通过细胞外高浓度的谷氨酸来抑制System X_c⁻可以诱导细胞铁死亡。除了响应氨基酸水平的变化外,SLC7A11同时也受到细胞内源的调控,抑癌基因P53作为细胞内代谢的调控基因,可以通过下调SLC7A11的表达抑制细胞对胱氨酸的摄取,导致GPX4活性降低,降低细胞抵抗铁死亡的能力^[59]。

铁离子是发生铁死亡的重要条件,线粒体作为铁利用、催化和合成代谢的主要细胞器,在铁稳态和铁死亡中起着关键作用。在病理或应激条件下,

OXPHOS过程生成的过量ROS与亚铁离子反应促进脂质过氧化物的产生,破坏细胞氧化还原平衡^[60]。尽管线粒体在抑制GPX4诱导的铁死亡中不起作用,但在半胱氨酸缺乏诱导的铁死亡中发挥着关键作用^[61]。半胱氨酸的缺乏会导致脂质过氧化物的积累,促进谷氨酰胺的分解,从而刺激三羧酸循环加速线粒体呼吸,导致线粒体超极化和ROS生成增多,加速脂质过氧化和铁死亡。

4 线粒体与衰老

衰老主要表现为正常生理功能逐渐丧失,进而导致组织器官的功能损伤和对疾病(例如癌症、糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病)的易感性增加。在细胞层面,衰老的主要特征表现为基因组失稳、端粒损耗、表观遗传学改变、蛋白质稳态丧失、营养素感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭和细胞间通讯改变^[62]。

4.1 线粒体ROS与衰老

线粒体功能障碍与衰老密切相关,细胞内ROS的水平是决定寿命的主要因素,线粒体作为细胞内ROS主要产生细胞器,其ROS可以攻击线粒体的各个组分,导致mtDNA突变的增加以及相关呼吸链酶的氧化损伤,呼吸链酶的损伤进一步促进ROS的产生,导致线粒体功能损伤以及细胞衰老和器官功能下降^[63]。过氧化物酶在细胞抗氧化防御中发挥重要作用,相比于野生型小鼠,敲除过氧化氢酶的小鼠表现出更快的衰老表型,且线粒体的过氧化物酶过表达能够延长小鼠18%的寿命,过氧化氢酶表达水平的降低加速ROS的产生从而加速衰老^[64-65]。同时,过表达过氧化氢酶可以降低小鼠心脏衰老带来的影响,与年轻小鼠相比,老年小鼠心脏中的线粒体氧化损伤更多,并且线粒体DNA缺失和突变频率增加^[66]。

在正常衰老过程中,受损的线粒体积累导致哺乳动物的线粒体自噬水平显著下降,主要表现为衰老组织和器官的功能缺陷。通过敲除自噬相关基因来模拟线粒体自噬水平下降,发现功能障碍的线粒体逐渐累积,自噬被破坏后ROS水平显著上升^[67-68]。增加线粒体自噬能够起到延长寿命的作用,在果蝇中,通过过表达parkin提高线粒体自噬水平可以延长寿命。此外,一些化合物如多胺亚精胺也可以起到促进线粒体自噬的作用,从而延长寿命^[69]。

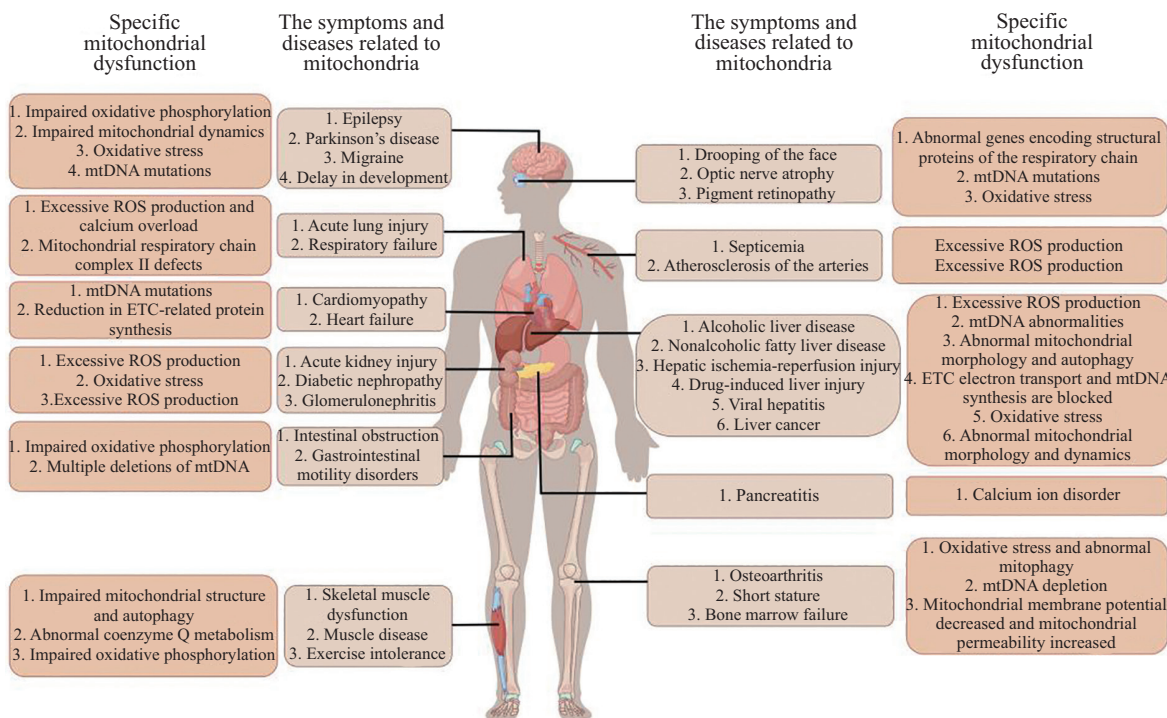
4.2 线粒体DNA突变与衰老

mtDNA的突变也影响个体和细胞的衰老, 随着年龄的增长mtDNA的突变也随之增加, 在老化的结肠隐窝中能观察到大量的mtDNA点突变积累^[70], 线粒体聚合酶 γ (DNA polymerase subunit gamma, POLG)作为mtDNA合成过程中的修复酶能够降低mtDNA的突变率, POLG突变损害了其校正能力从而导致mtDNA的突变增加, POLG突变的小鼠除了表现为寿命减短以外还有脱发、脊柱后凸、贫血以及行动迟缓等早衰表型^[65,71]。线粒体功能障碍是细胞衰老的表型之一。最近, 研究人员在衰老细胞中发现与细胞死亡相关的线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)^[72]。在细胞衰老过程中, 少数线粒体发生外膜通透化(minority MOMP, miMOMP), 导致mtDNA通过BAX和BAK孔释放到细胞质中, 激活cGAS-STING信号通路, 从而促进衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。

而体内抑制 miMOMP可降低衰老相关炎症因子水平, 提高衰老小鼠代谢稳态^[72]。

5 线粒体与疾病

线粒体疾病(图2)是医学上的一大重要挑战, 自1962年报道了第一例线粒体疾病患者, 表现出代谢亢进、甲状腺功能正常的症状以来^[73], 线粒体疾病引发了广泛的关注。线粒体功能障碍会引起广泛的细胞病理变化, 包括活性氧产生过多、钙稳态异常、细胞凋亡失调、各器官能量生成不足等, 从而导致神经性退行性病变和代谢性疾病等一系列疾病的发生。大脑作为能量需求最高的器官之一, 线粒体的缺陷导致能量生成不足会对神经元造成严重损害, 例如mtDNA的突变或核编码的线粒体蛋白突变会导致癫痫。病人在癫痫的发作过程中, 机会会进一步促进ROS的释放、Ca²⁺的流入和其他神经递质的失衡, 从而导致线粒体的功能进一步遭到破坏^[74], 这种恶性循环使得线粒体疾病所致的癫痫难以治疗。阿



该图介绍了大脑神经、眼部组织、肺部、血管、心脏、肝脏、肾脏、胰腺、胃肠道、骨骼、肌肉等组织器官与线粒体相关的症状与疾病, 并且表明了这是由特定的线粒体功能障碍所导致的。

This picture introduces the symptoms and diseases related to mitochondria in multiple tissues and organs including brain nerve, eye tissue, lung, blood vessel, heart, liver, kidney, pancreas, gastrointestinal tract, bone, muscle and other tissues and organs, and shows that it is caused by specific mitochondrial dysfunction.

图2 线粒体相关症状与疾病(本图由Figdraw绘制)

Fig.2 Mitochondria-related symptoms and diseases (by Figdraw)

尔茨海默病长期以来一直威胁着我国老年人群的健康,当线粒体功能出现障碍时,异常线粒体在神经元内聚集,导致了ATP生成减少和ROS的大量产生,促进了 β -淀粉样蛋白的生成和Tau蛋白的磷酸化,加剧了阿尔茨海默病的症状。线粒体自噬是一种依赖于溶酶体的降解途径,当细胞内存在异常线粒体时,线粒体会通过自噬机制清除它们来维持细胞内环境的稳定,而在阿尔茨海默病患者的脑细胞中,由于溶酶体的功能受损,线粒体自噬的过程受影响导致无法及时清除异常线粒体,在小鼠中发现提高PINK和Parkin的表达水平以增加线粒体自噬水平能够促进异常线粒体的清除^[75-76]。星形胶质细胞提供关键的神经元支持,而大脑十分依赖星形胶质细胞氧化磷酸化降解脂肪酸的功能以此来维持稳态,星形胶质细胞出现线粒体功能障碍会诱发神经炎症和神经退行性病变^[77]。败血症与异常线粒体代谢和线粒体ROS水平密切相关,在败血症中许多器官的线粒体ETC受损,导致氧化磷酸化和ATP的生成受到影响^[78]。败血症还会影响钙离子水平,钙离子水平的增加会引发心肌并发症,有研究发现相较于心脏线粒体钙水平较高的动物,心脏线粒体钙水平较低动物死亡率更低^[78-79]。线粒体融合蛋白MFN2突变引起的腓骨肌萎缩症是一种常染色体显性周围神经病变,患者会出现远端肢体的感觉和运动缺陷^[80]。由于线粒体动力学稳态失衡和氧化损伤,线粒体在各种人类疾病中表现出了不同的显微结构,通过对不同线粒体损伤的结构特征进行分类可为线粒体疾病的诊断和临床治疗提供更多的指标。

通过保护线粒体受损或者恢复受损的线粒体也许能够使细胞恢复正常功能并延缓病情进展,然而过去许多研究通过抗氧化剂来治疗线粒体疾病的尝试并未取得明显的疗效,最主要的原因是抗氧化剂无法靶向定位到细胞特异位置从而作用于线粒体,并且线粒体的双层膜结构阻碍药物的穿过。因此,为促进抗氧化剂在线粒体中的积累和增强其作用,对其进行化学修饰极为重要,线粒体基质相比于细胞质或胞外环境具有负电位,所以阳离子能选择性地停留在线粒体基质中,再结合亲脂性侧链促进分子穿过线粒体膜,与亲脂性阳离子结合后的抗氧化剂在线粒体中高度富集^[81]。基于这种方法开发的药物已用于在败血症中缓解肝、肾的损伤以及心脏的收缩功能障碍^[82]。由于线粒体的临床疾

病具有多样性,目前还未有有效的治疗方案^[83]。改善线粒体功能、减弱线粒体氧化应激和调节线粒体生物发生的途径最近已成为预防年龄相关性心血管疾病发展的潜在治疗手段,白藜芦醇作为一种有效的Sirt1激活剂可以促进线粒体生物合成,增强氧化代谢能力,除了被证明可预防心血管疾病外,其还能在代谢综合征和肌肉疾病中起保护作用^[84]。最近一篇报道首次提出了利用吡格列酮和氧化铁纳米颗粒在间充质干细胞中联用的策略,诱导线粒体生物合成以及增加线粒体转移速率,在小鼠肺纤维化模型中取得治疗效果,证实了线粒体补充疗法的潜力^[85]。近年来线粒体传递和移植的方法也被运用于线粒体疾病的治疗当中,将细胞器作为药物的治疗方法目前在动物模型和临床试验中已得到了初步验证,在未来线粒体治疗也许能被更广泛地研究并得到进一步的应用及推广。

6 总结与展望

线粒体作为细胞内的能量工厂,在维持细胞正常运作中发挥重要作用,此外线粒体通过对其动力学的调控、细胞代谢产物的调控以及细胞命运的调控广泛地参与到各种生理和病理过程中。线粒体的功能障碍导致多种疾病(包括自身免疫病、神经退行性疾病和癌症等)的发生。随着对线粒体功能深入的了解,线粒体功能的复杂性以及功能缺陷带来的紊乱仍是亟需解决的问题,在分子水平上揭示新的线粒体功能,以及构建线粒体疾病的动物模型显得至关重要。

参考文献 (References)

- [1] VALERO T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(35): 5507-9.
- [2] MARTINEZ-REYES I AND CHANDEL N S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 102.
- [3] TREFELY S, LOVELL C D, SNYDER N W, et al. Compartmentalised acyl-CoA metabolism and roles in chromatin regulation [J]. *Mol Metab*, 2020, 38: 100941.
- [4] RAFFAELLO A, MAMMUCARI C, GHERARDI G, et al. Calcium at the center of cell signaling: interplay between endoplasmic reticulum, mitochondria, and lysosomes [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1035-49.
- [5] DE STEFANI D, RAFFAELLO A, TEARDO E, et al. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter [J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 336-40.
- [6] LIU X, KIM C N, YANG J, et al. Induction of apoptotic program

- in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c [J]. *Cell*, 1996, 86(1): 147-57.
- [7] MADREITER-SOKOLOWSKI C T, THOMAS C, RISTOW M. Interrelation between ROS and Ca²⁺ in aging and age-related diseases [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101678.
- [8] TAN B L, NORHAIZAN M E, LIEW W P, et al. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1162.
- [9] TAN D Q, SUDA T. Reactive oxygen species and mitochondrial homeostasis as regulators of stem cell fate and function [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(2): 149-68.
- [10] VAN DER BLIKE A M, SEDENSKY M M and MORGAN P G. Cell biology of the mitochondrion [J]. *Genetics*, 2018, 208(4): 1673.
- [11] HOPPELER H, FLUCK M. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35(1): 95-104.
- [12] NUNNARI J, SUOMALAINEN A. Mitochondria: in sickness and in health [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1145-59.
- [13] NARKAR V A, DOWNES M, YU R T, et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics [J]. *Cell*, 2008, 134(3): 405-15.
- [14] BERGERON R, REN J M, CADMAN K S, et al. Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281(6): E1340-6.
- [15] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-35.
- [16] LI X. SIRT1 and energy metabolism [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2013, 45(1): 51-60.
- [17] ITO K and SUDA T. Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(4): 243-56.
- [18] MANDAL S, LINDGREN A G, SRIVASTAVA A S, et al. Mitochondrial function controls proliferation and early differentiation potential of embryonic stem cells [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(3): 486-95.
- [19] HAMALAINEN R H, AHLQVIST K J, ELLONEN P, et al. mtDNA Mutagenesis disrupts pluripotent stem cell function by altering redox signaling [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(10): 1614-24.
- [20] CHAKRABARTY R P, CHANDEL N S. Mitochondria as signaling organelles control mammalian stem cell fate [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(3): 394-408.
- [21] RENAULT V M, RAFALSKI V A, MORGAN A A, et al. FoxO3 regulates neural stem cell homeostasis [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(5): 527-39.
- [22] KHACHO M, CLARK A, SVOBODA D S, et al. Mitochondrial dynamics impacts stem cell identity and fate decisions by regulating a nuclear transcriptional program [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2): 232-47.
- [23] JIN G, XU C, ZHANG X, et al. Atad3a suppresses Pink1-dependent mitophagy to maintain homeostasis of hematopoietic progenitor cells [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(1): 29-40.
- [24] MATHIEU J and RUOHOLA-BAKER H. Metabolic remodeling during the loss and acquisition of pluripotency [J]. *Development*, 2017, 144(4): 541-51.
- [25] RAFALSKI V A, MANCINI E, BRUNET A. Energy metabolism and energy-sensing pathways in mammalian embryonic and adult stem cell fate [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 23): 5597-608.
- [26] MATILAINEN O, QUIROS P M, AUWERX J. Mitochondria and epigenetics-crosstalk in homeostasis and stress [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(6): 453-63.
- [27] ZHAO X, CHEN B, WU L, et al. Role of mitochondria in nuclear DNA damage response [J]. *GIAD*, 2022, 3(6): 10.
- [28] LIU Y, RUAN Z, LIU Z, et al. Organelle remodeling in somatic cell reprogramming [J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(10): 747-51.
- [29] QI J, LONG Q, YUAN Y, et al. Mitochondrial DNA mutation affects the pluripotency of embryonic stem cells with metabolism modulation [J]. *GIAD*, 2023, 4(1): 9.
- [30] BURR S P, KLIMM F, GLYNOS A, et al. Cell lineage-specific mitochondrial resilience during mammalian organogenesis [J]. *Cell*, 2023, 186(6): 1212-29, e21.
- [31] PROWSE A B, CHONG F, ELLIOTT D A, et al. Analysis of mitochondrial function and localisation during human embryonic stem cell differentiation *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52214.
- [32] VARUM S, RODRIGUES A S, MOURA M B, et al. Energy metabolism in human pluripotent stem cells and their differentiated counterparts [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20914.
- [33] PRIGIONE A, FAULER B, LURZ R, et al. The senescence-related mitochondrial/oxidative stress pathway is repressed in human induced pluripotent stem cells [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(4): 721-33.
- [34] SUH J, KIM N K, SHIM W, et al. Mitochondrial fragmentation and donut formation enhance mitochondrial secretion to promote osteogenesis [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(2): 345-60, e7.
- [35] CHOI H W, KIM J H, CHUNG M K, et al. Mitochondrial and metabolic remodeling during reprogramming and differentiation of the reprogrammed cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(11): 1366-73.
- [36] ITO K, TURCOTTE R, CUI J, et al. Self-renewal of a purified Tie²⁺ hematopoietic stem cell population relies on mitochondrial clearance [J]. *Science*, 2016, 354(6316): 1156-60.
- [37] BAKER N, WADE S, TRIOLO M, et al. The mitochondrial protein OPA1 regulates the quiescent state of adult muscle stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(9): 1315-32, e9.
- [38] FORNI M F, PELOGGIA J, TRUDEAU K, et al. Murine mesenchymal stem cell commitment to differentiation is regulated by mitochondrial dynamics [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3): 743-55.
- [39] KATAJISTO P, DOHLA J, CHAFFER C L, et al. Stem cells. Asymmetric apportioning of aged mitochondria between daughter cells is required for stemness [J]. *Science*, 2015, 348(6232): 340-3.
- [40] GREEN D R, KROEMER G. The pathophysiology of mitochondrial cell death [J]. *Science*, 2004, 305(5684): 626-9.
- [41] HARRIS M H, THOMPSON C B. The role of the Bcl-2 family in the regulation of outer mitochondrial membrane permeability [J]. *Cell Death Differ*, 2000, 7(12): 1182-91.
- [42] BALIGA B, KUMAR S. Apaf-1/cytochrome c apoptosome: an essential initiator of caspase activation or just a sideshow [J]? *Cell Death Differ*, 2003, 10(1): 16-8.
- [43] HEGDE R, SRINIVASULA S M, ZHANG Z, et al. Identification of Omi/HtrA2 as a mitochondrial apoptotic serine protease that

- disrupts inhibitor of apoptosis protein-caspase interaction [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(1): 432-8.
- [44] DU C, FANG M, LI Y, et al. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition [J]. *Cell*, 2000, 102(1): 33-42.
- [45] SEO J, NAM Y W, KIM S, et al. Necroptosis molecular mechanisms: recent findings regarding novel necroptosis regulators [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(6): 1007-17.
- [46] VERCAMMEN D, BEYAERT R, DENECKER G, et al. Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor [J]. *J Exp Med*, 1998, 187(9): 1477-85.
- [47] CHO Y S, CHALLA S, MOQUIN D, et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation [J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1112-23.
- [48] GALLUZZI L, KEPP O, CHAN F K, et al. Necroptosis: mechanisms and relevance to disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 103-30.
- [49] ZHANG Y, SU S S, ZHAO S, et al. RIP1 autophosphorylation is promoted by mitochondrial ROS and is essential for RIP3 recruitment into necrosome [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14329.
- [50] SCHENK B, FULDA S. Reactive oxygen species regulate Smac mimetic/TNF α -induced necroptotic signaling and cell death [J]. *Oncogene*, 2015, 34(47): 5796-806.
- [51] YANG Z, WANG Y, ZHANG Y, et al. RIP3 targets pyruvate dehydrogenase complex to increase aerobic respiration in TNF-induced necroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(2): 186-97.
- [52] BROZ P, DIXIT V M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407-20.
- [53] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-73.
- [54] ZHANG W, LI G, LUO R, et al. Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING-NLRP3 axis-dependent nucleus pulposus cell pyroptosis [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 129-42.
- [55] TSUCHIYA K, NAKAJIMA S, HOSAJIMA S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2091.
- [56] GUO J, ZHOU Y, LIU D, et al. Mitochondria as multifaceted regulators of ferroptosis [J]. *Life Metabolism*, 2022, 1(2): 134-48.
- [57] FRIEDMANN ANGELI J P, SCHNEIDER M, PRONETH B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-91.
- [58] LIN W, WANG C, LIU G, et al. SLC7A11/xCT in cancer: biological functions and therapeutic implications [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(10): 3106-26.
- [59] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 317-31.
- [60] HAN C, LIU Y, DAI R, et al. Ferroptosis and its potential role in human diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 239.
- [61] GAO M, YI J, ZHU J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(2): 354-63.e3.
- [62] LOPEZ-OTIN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-217.
- [63] BALABAN R S, NEMOTO S, FINKEL T. Mitochondria, oxidants, and aging [J]. *Cell*, 2005, 120(4): 483-95.
- [64] DUTTA R K, LEE J N, MAHARJAN Y, et al. Catalase-deficient mice induce aging faster through lysosomal dysfunction [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 192.
- [65] TRIFUNOVIC A, WREDENBERG A, FALKENBERG M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase [J]. *Nature*, 2004, 429(6990): 417-23.
- [66] DAI D F, SANTANA L F, VERMULST M, et al. Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac aging [J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2789-97.
- [67] WU J J, QUIJANO C, CHEN E, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress mediate the physiological impairment induced by the disruption of autophagy [J]. *Aging*, 2009, 1(4): 425-37.
- [68] GARCIA-PRAT L, MARTINEZ-VICENTE M, PERDIGUERO E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence [J]. *Nature*, 2016, 529(7584): 37-42.
- [69] JANG J Y, BLUM A, LIU J, et al. The role of mitochondria in aging [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3662-70.
- [70] TAYLOR R W, BARRON M J, BORTHWICK G M, et al. Mitochondrial DNA mutations in human colonic crypt stem cells [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9): 1351-60.
- [71] VERMULST M, WANAGAT J, KUJOTH G C, et al. DNA deletions and clonal mutations drive premature aging in mitochondrial mutator mice [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(4): 392-4.
- [72] VICTORELLI S, SALMONOWICZ H, CHAPMAN J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP [J]. *Nature*, 2023, 622(7983): 627-36.
- [73] KOVACS G G, ALAFUZOFF I. *Handbook of clinical neurology* [M]. Netherlands: Elsevier, 2017.
- [74] ANNESLEY S J, FISHER P R. Mitochondria in health and disease [J]. *Cells*, 2019, 8(7): 680.
- [75] MARTIN-MAESTRO P, GARGINI R, PERRY G, et al. PARK2 enhancement is able to compensate mitophagy alterations found in sporadic Alzheimer's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(4): 792-806.
- [76] DU F, YU Q, YAN S, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2017, 140(12): 3233-51.
- [77] MI Y, QI G, VITALI F, et al. Loss of fatty acid degradation by astrocytic mitochondria triggers neuroinflammation and neurodegeneration [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(3): 445-65.
- [78] BREALEY D, BRAND M, HARGREAVES I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock [J]. *Lancet*, 2002, 360(9328): 219-23.
- [79] PINTO B B, DYSON A, UMBRELLO M, et al. Improved survival in a long-term rat model of sepsis is associated with reduced mitochondrial calcium uptake despite increased energetic demand [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(8): e840-e8.
- [80] STUPPIA G, RIZZO F, RIBOLDI G, et al. MFN2-related neuropathies: clinical features, molecular pathogenesis and therapeutic perspectives [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 356(1/2): 7-18.
- [81] SUPINSKI G S, SCHRODER E A, CALLAHAN L A. Mitochondria and critical illness [J]. *Chest*, 2020, 157(2): 310-22.

- [82] LOWES D A, THOTTAKAM B M, WEBSTER N R, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ protects against organ damage in a lipopolysaccharide-peptidoglycan model of sepsis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(11): 1559-65.
- [83] GANIE S A, DAR T A, BHAT A H, et al. Melatonin: a potential anti-oxidant therapeutic agent for mitochondrial dysfunctions and related disorders [J]. *Rejuvenation Res*, 2016, 19(1): 21-40.
- [84] SUN A Y, WANG Q, SIMONYI A, et al. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2/3): 375-83.
- [85] HUANG T, LIN R, SU Y, et al. Efficient intervention for pulmonary fibrosis via mitochondrial transfer promoted by mitochondrial biogenesis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5781.