

# 跨组织线粒体应激信号交流调控机体衰老研究进展

张茜<sup>1</sup>, 王子豪<sup>1,2</sup>, 田焱<sup>1,2</sup>

1. 中国科学院遗传与发育生物学研究所, 分子发育生物学国家重点实验室, 北京 100101

2. 中国科学院大学, 北京 100093

**摘要:** 线粒体内蛋白质稳态的平衡对于细胞正常的生理功能非常关键。线粒体蛋白稳态失衡时, 细胞会启动应激反应机制, 即线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPR<sup>mt</sup>), 修复线粒体功能, 平衡细胞内稳态。尽管线粒体的严重损伤对机体是有害的, 但在线虫(*Caenorhabditis elegans*)、果蝇(*Drosophila melanogaster*)及小鼠(*Mus musculus*)中都有研究表明线粒体的轻微损伤可以通过激活 UPR<sup>mt</sup>, 促进寿命延长。有趣的是, 在没有直接经历线粒体损伤的细胞或组织中, UPR<sup>mt</sup> 也能以非自主方式被诱导。不同组织间可以通过名为“mitokine”的细胞因子进行 UPR<sup>mt</sup> 的跨组织调控, 系统性地协调机体整体的压力适应能力和抗衰老能力。该调控机制与衰老相关神经退行性疾病、癌症等多种疾病密切相关, 近年来有关研究与日俱增。本文系统总结了线粒体应激及其组织间通讯的机制, 并介绍了跨组织线粒体应激交流信号“mitokine”调控衰老进程的最新研究进展, 以期跨组织信号调控和机体衰老等研究提供参考。

**关键词:** 线粒体未折叠蛋白反应; 蛋白稳态; 跨组织调控; 衰老

## Inter-tissue communication of mitochondrial stress in aging

Qian Zhang<sup>1</sup>, Zihao Wang<sup>1,2</sup>, Ye Tian<sup>1,2</sup>

1. State Key Laboratory of Molecular Developmental Biology, Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100093, China

**Abstract:** The protein homeostasis in mitochondria is critical for the normal physiological function of cells. To cope with mitochondrial stress, cells elicit specific stress response named mitochondrial unfolded protein response (UPR<sup>mt</sup>), to maintain mitochondrial homeostasis and repair mitochondrial function. Although severe damage to mitochondria is detrimental, studies in worms, flies, and mice have shown that mild mitochondrial damage promotes longevity by activating UPR<sup>mt</sup>. Interestingly, UPR<sup>mt</sup> can also be induced in a cell non-autonomous manner in cells or tissues which are not directly experiencing mitochondrial stress. The secreted molecules called “mitokine” are responsible for the mitochondrial stress communication between different tissues. This inter-tissue regulation of mitochondrial stress response systematically coordinates the adaptation ability which is closely associated with aging and a variety of diseases such as neurodegeneration and cancer. In this review, we

收稿日期: 2022-12-21; 修回日期: 2023-01-30; 网络发布日期: 2023-02-24

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(编号: 32200624), 博士后创新人才支持计划(编号: BX2021356)和博士后面项目(编号: 2021M703474)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 32200624), the China National Postdoctoral Program for Innovative Talents (No. BX2021356) and the China Postdoctoral Science Foundation Funded Project (No. 2021M703474)]

**作者简介:** 张茜, 博士, 研究方向: 线粒体未折叠蛋白反应的跨组织调控。E-mail:

[zhangqian@genetics.ac.cn](mailto:zhangqian@genetics.ac.cn)

王子豪, 在读博士研究生, 研究方向: 细胞非自主性线粒体未折叠蛋白反应的调控机制。

E-mail: [wangzihao@genetics.ac.cn](mailto:wangzihao@genetics.ac.cn)

张茜和王子豪并列第一作者。

**通讯作者:** 田焱, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 线粒体应激反应和衰老。E-mail: [ytian@genetics.ac.cn](mailto:ytian@genetics.ac.cn)

summarize recent advances about inter-tissue mitochondrial stress communications, and introduce the current knowledge about the "mitokine" and its regulation on aging for further studies.

**Keywords:** mitochondrial unfolded protein response; protein homeostasis; inter-tissue regulation; aging

线粒体被认为是好氧细菌寄生在原始真核细胞中共同进化形成的一种细胞器,在真核细胞中广泛存在,并参与多种生物学过程。众所周知,线粒体是细胞的能量中心,通过氧化磷酸化产生细胞所需的大部分能量<sup>[1]</sup>。除了作为细胞的能量工厂以外,线粒体还参与氨基酸和核苷酸的合成、铁硫簇的生物生成、钙稳态维持以及参与调节细胞程序性死亡和先天免疫等<sup>[2~4]</sup>。鉴于线粒体的重要性,细胞内存在多种质量控制机制来维持线粒体的稳态。当线粒体内发生蛋白稳态失衡时,细胞会启动应激反应机制,即线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPR<sup>mt</sup>),线粒体释放出的信号被细胞核感知,通过诱导线粒体分子伴侣,蛋白酶等相关基因的转录,修复线粒体损伤,维持细胞稳态平衡<sup>[5]</sup>。当线粒体受损严重无法修复时,细胞会通过线粒体自噬将受损严重的线粒体进行降解,以清除功能无法被挽救的线粒体<sup>[6]</sup>。当线粒体感知到的胁迫更加严重时,受损伤的线粒体可以释放信号,启动或者促进不同形式的细胞死亡,包括凋亡、坏死、铁死亡和细胞焦亡等<sup>[7]</sup>。严重的线粒体损伤对机体是有害的;然而,轻度的线粒体应激却可以通过激活 UPR<sup>mt</sup> 来延长寿命<sup>[8~12]</sup>。

近年来,越来越多的研究发现,UPR<sup>mt</sup> 也可能发生在没有直接经历线粒体损伤的细胞中。即某一个组织发生线粒体损伤时,分泌一种线粒体应激信号“mitokine”,这一分泌信号被释放到另一个组织中,激活受体细胞中的应激反应。该现象最早在秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*, 简称线虫)中被发现<sup>[13]</sup>,随后在哺乳动物中广泛被观察到<sup>[14,15]</sup>。跨组织的 UPR<sup>mt</sup> 在维持组织间蛋白稳态和调节衰老进程中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。深入了解组织间 UPR<sup>mt</sup> 的调控机制,可以为研究衰老的发生发展以及预防衰老相关疾病提供理论基础。

## 1. 线粒体应激反应

线粒体内的蛋白质大部分都由核基因组编码,在细胞质核糖体上合成,通过跨膜转运进入线粒体内,在线粒体分子伴侣、蛋白酶等作用下折叠组装,形成有功能的蛋白。线粒体功能的正常运转需要线粒体和细胞核中基因表达的互相协调以及有效的蛋白质转运<sup>[17]</sup>。因此,线粒体与细胞核的交流对于维持细胞内蛋白稳态和正常生命活动十分重要<sup>[18,19]</sup>。在线虫中,细胞通过诱导 UPR<sup>mt</sup> 来进行线粒体和细胞核的信号交流,以响应线粒体胁迫<sup>[20]</sup>。在哺乳动物细胞中,线粒体胁迫则会激活整合应激反应(integrated stress response, ISR),抑制细胞内整体的蛋白翻译过程,同时上调一些线粒体胁迫相关转录因子,如 CHOP、ATF4 和 ATF5 等

[21]。

## 1.1 线粒体未折叠蛋白反应

虽然 UPR<sup>m</sup> 最初是在对哺乳动物细胞的研究中发现的<sup>[22,23]</sup>,但主要的机制研究是在模式动物线虫中进行的<sup>[24-36]</sup>。UPR<sup>m</sup> 是指当线粒体发生功能障碍时,诱导线粒体到细胞核通讯的转录调控通路。线粒体功能障碍泛指一系列缺陷,包括线粒体基质中未折叠蛋白的积累、氧化磷酸化活性的降低(如基因毒性应激和化学抑制剂)、诱导活性氧的产生、打破线粒体呼吸链上线粒体 DNA 编码蛋白和细胞核 DNA 编码蛋白的平衡等<sup>[27-30]</sup>。近年来,UPR<sup>m</sup> 通路逐步在线虫中通过 RNAi 筛选和遗传筛选的手段被研究得比较清楚<sup>[24-26]</sup>。目前,参与 UPR<sup>m</sup> 的因子包括转录因子 ATFS-1<sup>[24]</sup>和 DVE-1<sup>[31]</sup>、bZIP 蛋白 ZIP-3<sup>[32]</sup>、去 SUMO 化酶 ULP-4、泛素类似蛋白 UBL-5<sup>[33]</sup>、线粒体基质肽酶 CLPP-1<sup>[24]</sup>和 LONP-1<sup>[25]</sup>以及表观因子 LIN-65<sup>[31]</sup>、组蛋白甲基转移酶 MET-2<sup>[31]</sup>、组蛋白去甲基化酶 JMJD-1.2 和 JMJD-3.1<sup>[34]</sup>、核小体重塑和组蛋白去乙酰化酶 NuRD 复合物<sup>[35]</sup>、乙酰转移酶 CBP-1<sup>[36]</sup>等。

在线虫中,转录因子 ATFS-1 作为核心因子参与调控 UPR<sup>m</sup><sup>[24]</sup>。ATFS-1 含有 N 端的线粒体靶向序列 (mitochondrial targeting sequence, MTS) 和 C 端的核靶向序列(nuclear targeting sequence, NTS)。在正常情况下,ATFS-1 在 MTS 的作用下进入线粒体后,继而被 LON 蛋白酶降解<sup>[37]</sup>。当线粒体在压力应激状态下,线粒体跨膜运输效率降低,ATFS-1 进入线粒体的效率也随之降低,在 NTS 的引导下转运至细胞核内,激活相关伴侣蛋白、蛋白酶基因表达,促进线粒体蛋白质稳态恢复。ATFS-1 在细胞核内的活性可以被一种 bZIP 蛋白 ZIP-3 拮抗<sup>[32]</sup>。抑制 ZIP-3 会导致 UPR<sup>m</sup> 的激活;通过阻止 ZIP-3 的泛素化来稳定 ZIP-3 可以抑制线粒体胁迫下 UPR<sup>m</sup> 的激活。ATFS-1 可以促进 ZIP-3 的转录,因此 ZIP-3 可能通过负反馈调节机制来终止或者限制 UPR<sup>m</sup><sup>[32]</sup>。

在线粒体应激状态下,表观调控因子 LIN-65 和组蛋白甲基转移酶 MET-2 诱导染色质重塑,转录因子 DVE-1 和其共同作用因子 UBL-5 进入细胞核,最终与转录因子 ATFS-1 共同作用调控 UPR<sup>m</sup> 相关基因的表达<sup>[24,25,31,33,34]</sup>。线粒体损伤可以通过表观遗传因子 LIN-65 和 MET-2 调控的 H3K9me2 组蛋白修饰,参与重塑肠道细胞内细胞核染色质的结构,使得部分染色质结构紧缩;而另一部分结构松散的区域,可以被 UPR<sup>m</sup> 下游的效应转录因子 DVE-1 识别,进而促进线粒体应激通路下游基因表达,延缓衰老<sup>[31]</sup>。同时,另一类调控 H3K27me3 的表观调控因子 JMJD-3.1 和 JMJD-1.2 也参与线粒体应激诱导的长寿<sup>[34]</sup>,乙酰转移酶 CBP-1 也可以调控 UPR<sup>m</sup>,并且作用于 JMJDs 的下游<sup>[36]</sup>。此外,最近的一些研究表明,核小体重塑和组蛋白去乙酰化酶 NuRD 复合物可以通过感知线粒体胁迫导致的乙酰辅酶 A 水平下降

来调控染色质重塑和 UPR<sup>mt</sup>[35,38]。因此,线粒体应激可以通过表观遗传因子诱导染色质重塑,长久地调节基因表达,诱导 UPR<sup>mt</sup>。

虽然研究 UPR<sup>mt</sup>时,人们主要关注于线粒体分子伴侣的表达水平变化,但是 RNA 测序结果表明这些 UPR<sup>mt</sup> 的转录因子可以调控广泛的转录组变化,包括厌氧代谢相关的酶、细胞蛋白质质量控制因子、抗菌肽和先天免疫反应等[32,34,37,39-41]。因此,UPR<sup>mt</sup> 不仅可以通过上调保护线粒体稳态平衡的基因转录水平如分子伴侣和蛋白酶等来保障线粒体的蛋白质稳态平衡,还可以通过调节参与糖酵解和氧化磷酸化的基因的表达量来调节代谢状态,共同调节细胞水平和机体水平上对于线粒体胁迫的适应。

## 1.2 线粒体整合应激反应

在哺乳动物细胞中的许多研究表明,整合应激反应是细胞应对线粒体胁迫的一个核心途径[42,43]。整合应激反应是由细胞内蛋白稳态失衡所诱导的,由 4 个不同的激酶调控的适应性信号通路。不同的胁迫会激活不同的激酶,最终都会导致真核生物翻译起始因子复合物的  $\alpha$  亚基(eIF2 $\alpha$ )上丝氨酸位点的磷酸化[21],进而导致整体的翻译水平下降,同时选择性地上调参与适应应激的蛋白,如 CHOP、ATF4 和 ATF5 等。

线粒体整合应激反应依赖于 eIF2 $\alpha$  的磷酸化,eIF2 $\alpha$  磷酸化会导致 eIF2B 的抑制,进而导致整体翻译水平的下降,从而减少线粒体胁迫条件下线粒体内分子伴侣和蛋白酶所需要处理的底物。eIF2 $\alpha$  的磷酸化除了会导致整体的翻译水平下降之外,还会导致一些具有上游开放阅读框的 mRNA 被选择性翻译[44]。转录因子 ATF4、ATF5 和 CHOP 都具有上游开放阅读框,并且它们都可以参与内质网和线粒体应激[21]。

PKR、PERK、GCN2 和 HRI 四种激酶可以磷酸化 eIF2 $\alpha$ 。最近,两个不同的研究组通过独立的全基因组筛选参与调控线粒体胁迫诱导整合应激反应的调控因子,同时发现线粒体整合应激反应的诱导需要 HRI、线粒体蛋白酶 OMA1 和一个功能相对未知的线粒体蛋白 DELE1[45,46]。这两项研究中遗传和生化结果显示,线粒体胁迫会诱导 DELE1 被 OMA1 剪切,剪切后较短形式的 DELE1 会进入细胞质,结合并激活 HRI。在没有线粒体胁迫的情况下仅仅表达剪切形式的 DELE1 就足以激活 HRI 依赖的 eIF2 $\alpha$  的磷酸化。因此,线粒体胁迫会通过 OMA 介导的 DELE1 的剪切来激活 HRI,进而磷酸化 eIF2 $\alpha$ ,激活线粒体整合应激反应[45,46]。PERK 是一个定位于内质网上并且可以响应内质网未折叠蛋白累积的激酶,然而有研究表明 PERK 也可以参与调控线粒体功能,特别是在活性氧胁迫条件下。甲萘醌处理可以刺激线粒体内活性氧的产生,导致 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平上升,而用 PERK 的抑制剂可以抑制这一表型[47]。PKR 是一个可以被双链 RNA 结合并激活的激酶,有研究报道 PKR 可以和来自

线粒体的 RNA 结合<sup>[48]</sup>。在小鼠(*Mus musculus*)小肠上皮细胞系中过表达一个错误折叠的线粒体蛋白会导致 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平的上升,而敲降 PKR 可以抑制该表型。在小鼠肠炎模型中,线粒体分子伴侣 HSP60 水平会上升,而在 PKR 敲除小鼠中 HSP60 水平和肠道炎症水平都会得到抑制,说明 PKR 介导的 UPR<sup>m</sup> 可以促进炎症的发生<sup>[49]</sup>。GCN2 与核糖体相关,在氨基酸限制条件下可以磷酸化 eIF2 $\alpha$ 。有研究表明,线粒体翻译的抑制剂多西环素处理可以诱导 eIF2 $\alpha$  的磷酸化,而敲降 GCN2 可以抑制这一表型<sup>[50]</sup>。

## 2. 细胞非自主性的线粒体未折叠蛋白反应

除了通过细胞内的从线粒体到细胞核的信息交流,线粒体功能障碍还可以通过组织间的信息交流诱导其他组织的 UPR<sup>m</sup>,从而系统性调节机体整体的应激状态,使得机体内多个组织和器官共同应对环境、衰老等因素的胁迫<sup>[51]</sup>。这种调控方式叫做细胞非自主性 UPR<sup>m</sup>,与代谢、神经退行性疾病以及衰老紧密相关。

2011 年 Dillin 实验室首次在 *Cell* 杂志上报道了特异地在线虫神经细胞中用 RNAi 的方法敲低电子传递链的组分 *cco-1*,不仅会在神经组织内引起 UPR<sup>m</sup>,同时也上调了远端组织(肠道细胞)中线粒体特异分子伴侣的表达,还诱导了寿命的延长<sup>[13]</sup>。果蝇(*Drosophila melanogaster*)中也发现了类似的现象:用 RNAi 的方式敲降编码线粒体呼吸链复合体 I、III、IV 和 V 的 5 个基因都可以导致果蝇寿命延长<sup>[8]</sup>,并且仅在神经元<sup>[8]</sup>或肌肉组织<sup>[52]</sup>中敲降线粒体呼吸链复合体 I 基因就足以延长果蝇的寿命。神经细胞由于其较高的能量需求,可能对于线粒体胁迫更加敏感。在神经细胞中,许多种类的线粒体胁迫都可以诱导细胞非自主性 UPR<sup>m</sup>。这说明可能有一种信号分子从神经细胞传递到了远端组织,这种信号被命名为“mitokine”。到目前为止,已经鉴定出多种“mitokine”,包括神经递质、神经肽和 Wnt/EGL-20 等<sup>[14,53-57]</sup>(图 1)。

### 2.1 神经递质 5-羟色胺

多聚谷氨酰胺(polyglutamine, PolyQ)中连续的谷氨酰胺大于一定的长度时易发生聚集,影响神经细胞的正常功能,与亨廷顿病等神经退行性疾病相关。在线虫中,神经元表达的 PolyQ40 会定位到线粒体上,影响线粒体的功能,并可以诱导细胞非自主性的 UPR<sup>m</sup><sup>[53]</sup>。5-羟色胺(serotonin, 5-HT)合成酶 TPH-1 缺陷体内非自主性的 UPR<sup>m</sup> 信号受阻,而通过给线虫喂食的方式补充外源的 5-HT 可以恢复细胞非自主性的 UPR<sup>m</sup>,该现象说明远端组织 UPR<sup>m</sup> 的诱导需要神经细胞所分泌出来的神经递质 5-HT 来传递信号<sup>[53]</sup>。5-HT 是一种单胺类神经递质。在哺乳动物中,5-HT 参与多种调节过程,如情绪、奖励、学习、记忆和睡眠等。在线虫中,5-HT 控制与食物相关的行为和脂肪调节<sup>[58]</sup>。虽然 5-HT 的合成对于组织间 UPR<sup>m</sup>

的诱导是必需的，但是外源补充 5-HT 并不能直接激活肠道中的  $UPR^{mt}$ <sup>[53]</sup>。这些结果表明，细胞非自主性线粒体应激信号传导还有其他的信号分子参与其中。此外，5-HT 的受体和跨组织线粒体应激沟通所需的下游信号通路仍有待发现。

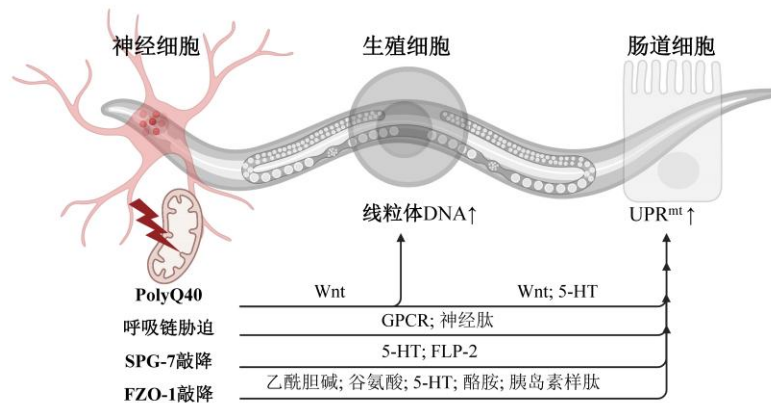


图 1 线虫细胞非自主性  $UPR^{mt}$  调控示意图

Fig.1 Cell non-autonomous  $UPR^{mt}$  signaling from neuronal mitochondrial stress in *C. elegans*

根据参考文献[77]修改绘制。

## 2.2 神经肽 FLP-2

有研究报道，神经肽 FLP-2 可以参与调节线虫的运动<sup>[59]</sup>。研究发现，中间神经元 AIA 释放的神经肽 FLP-2 参与调节神经细胞敲除线粒体特异的分子伴侣 *spg-7* 诱导的细胞非自主性  $UPR^{mt}$ 。在没有线粒体胁迫的情况下，在神经细胞中过表达 FLP-2 足以诱导细胞非自主性  $UPR^{mt}$ ，但是并不能够诱导机体的寿命延长，说明可能仍然存在着其他的信号分子负责参与神经敲除 *spg-7* 诱导的寿命延长<sup>[54]</sup>。

## 2.3 $\beta$ -内啡肽

下丘脑是负责调节人体多种生理代谢过程的核心，下丘脑弓状核的 POMC (proopiomelanocortin) 神经元在能量平衡的调节过程中发挥关键作用<sup>[60]</sup>。最近的一项研究发现，POMC 神经元中高水平的线粒体核糖体应激会导致小鼠表现出明显的体重增加、胰岛素抵抗和高血糖症状。然而当低水平的线粒体应激出现时，线粒体 DNA 编码肽 MOTS-c 的表达显著增加，并与转录因子 STAT3 协同上调 *Pomc* 转录水平，特异性地增加了 POMC 神经元中  $\beta$ -内啡肽的水平，进而通过交感神经系统诱导远端脂肪组织中的  $UPR^{mt}$ 。低应激水平的小鼠表现出更高的食物摄入量、夜间能量消耗、整体运动活性和产热能力，并能够在体

重、葡萄糖耐量和胰岛素敏感性等方面维持正常<sup>[14]</sup>。该研究在哺乳动物中证明了线虫中发现的神经细胞的线粒体损伤诱导细胞非自主性 UPR<sup>m</sup> 的保守性，即下丘脑 POMC 神经元内线粒体损伤信号可以通过“mitokine” $\beta$ -内啡肽影响全身代谢状态和线粒体稳态。

## 2.4 其他的神经递质和神经肽

线粒体是高度动态的细胞器，线粒体分裂和融合之间的平衡对于线粒体稳态至关重要。最近的研究表明，神经元线粒体融合分裂的异常可以非自主地诱导别的组织的 UPR<sup>m</sup> 和线粒体自噬。神经元 FZO-1(线虫中唯一的介导线粒体融合蛋白)缺失诱导的非自主性 UPR<sup>m</sup> 需要多种神经递质和神经肽来传递信号，包括乙酰胆碱、酪胺、谷氨酸、5-HT 和两种胰岛素样肽 INS-27 和 INS-35<sup>[56]</sup>。值得注意的是，在神经元 PolyQ40 模型中，这些信号分子之一——酪胺并不是肠道 UPR<sup>m</sup> 诱导所必需的<sup>[56]</sup>，这证明了不同的神经元线粒体胁迫可能通过不同的神经元分泌出的不同的信号被传递给周边组织。

## 2.5 Wnt 信号通路

Wnt 是一种分泌型形态发生蛋白。Wnt 信号转导在胚胎发育过程中发挥着重要作用，包括细胞命运决定、细胞迁移、体轴形成和器官发生等，并且在脊椎动物和无脊椎动物中都十分保守<sup>[61-63]</sup>。Wnt 在果蝇的体节极性突变体中首次被鉴定发现，参与果蝇体节发育时前后极性的建立<sup>[64,65]</sup>。

最近的一项研究发现，对神经细胞中表达 PolyQ40 诱导的细胞非自主性 UPR<sup>m</sup> 的模型进行遗传筛选时，负责介导由内体向反式高尔基网络逆行转运的 Retromer 复合物对于组织间 UPR<sup>m</sup> 的信号传递是必需的。Retromer 介导了 Wnt 分泌受体 MIG-14 的回收过程。通过进一步筛选线虫中的 5 个 Wnt 配体，发现其中一个可以长距离传递信号的 EGL-20 参与神经到肠道的细胞非自主性 UPR<sup>m</sup>。经典的 Wnt 信号通路是由 Wnt 配体与其 Frizzled 受体结合并激活下游的转录因子 TCF/POP-1 及其辅因子  $\beta$ -catenin/BAR-1 来完成的。通过对线虫中几个 Frizzled 受体的筛选发现，其中 MIG-1 负责参与细胞非自主性 UPR<sup>m</sup>，此外转录因子 POP-1 及其辅因子 BAR-1 也参与神经到肠道的细胞非自主性 UPR<sup>m</sup>。并且，在神经细胞中特异性过表达 Wnt 配体 EGL-20 就足以诱导肠道细胞中的 UPR<sup>m</sup> 以及机体的寿命延长，这使得 Wnt 配体 EGL-20 成为“mitokine”的有力候选因子<sup>[55]</sup>。

Wnt 蛋白的成熟需要在内质网中进行折叠，其保守的半胱氨酸形成二硫键，这对 Wnt 蛋白的结构和活性至关重要<sup>[66]</sup>。最近的一项研究发现，蛋白质二硫键异构酶 *pdi-6* 介导的 Wnt/EGL-20 分泌对于 UPR<sup>m</sup> 的组织间通讯是必需的<sup>[67]</sup>。在神经元线粒体应激下，Wnt/EGL-20 的 mRNA 水平没有显著变化，而 PDI-6 的 mRNA 和蛋白水平显著升高<sup>[55,67]</sup>。

上调的 PDI-6 可能会提高功能性 Wnt/EGL-20 的水平，从而促进全身 UPR<sup>mt</sup>。PDI-6 的神经元过表达足以激活肠道中的细胞非自主性 UPR<sup>mt</sup>，并延长线虫的寿命<sup>[67]</sup>。该研究进一步佐证了 Wnt 配体 EGL-20 是一个“mitokine”的有力候选。但是，其具体的信号传递机制以及是否仍然存在着其他的线粒体细胞因子仍然值得进一步研究。

有趣的是，生殖细胞也参与协调全身性 UPR<sup>mt</sup>。神经元线粒体应激信号可以通过 Wnt 信号通路，诱导生殖细胞内线粒体 DNA 拷贝数的增加，进而引起 UPR<sup>mt</sup>，并诱导多代跨代遗传的系统性 UPR<sup>mt</sup><sup>[68,69]</sup>。生殖细胞内蛋白稳态失衡会诱导体细胞线粒体片断化和体细胞(包括神经元、肠道和肌肉)中的蛋白质聚集<sup>[70]</sup>。此外，生殖细胞特异性敲低细胞色素 c 基因 *cyc-2.1* 可激活细胞非自主性 UPR<sup>mt</sup> 和 AMPK<sup>[71]</sup>。今后进行线粒体应激的跨组织系统性调节相关的研究时，需要考虑是否存在体细胞和生殖细胞之间的通信，这决定了此种全身性的应激能否遗传给后代，进而形成群体对环境的适应性进化。

## 2.6 FGF21

FGF21 是成纤维细胞因子家族中的成员之一，在肝脏组织中高度表达。最初的研究认为，FGF21 是脂肪细胞中调控葡萄糖摄取的关键因子，是肝脏响应饥饿刺激时所分泌的一种蛋白质<sup>[72,73]</sup>。而后续的研究发现，当小鼠肌肉组织中的线粒体功能存在障碍时，FGF21 的表达会以 ATF4（整合应激反应的主要调节因子）依赖的方式发生上调，并伴随着脂肪酸氧化的增加以及白色脂肪组织的褐变。FGF21 表达量的增加，非自主地调节了小鼠不同组织之间的代谢状态<sup>[74,75]</sup>。FGF21 也被应用到了人类线粒体疾病的识别中。在一项回顾性研究中发现，线粒体疾病患者的血清中 FGF21 浓度高于健康对照组 10~20 倍；同时，以 FGF21 为生物标志物也能够以极高的正确率识别个体的线粒体疾病<sup>[76]</sup>。由于 FGF21 是在经历线粒体应激的组织中产生，随后被释放、传播到另一个组织，被目标组织所感知，因此 FGF21 可以作为哺乳动物组织间传递线粒体应激信号的“mitokine”候选。此外，还有几种线粒体来源的肽在组织间 UPR<sup>mt</sup> 的信号交流中发挥作用，包括生长分化因子 15(GDF15)、MOTS-c、Humanin、小类人肽(SHLP)、肾上腺髓质素 2(ADM2)和血管生成素样蛋白 6(ANGPTL6)<sup>[77]</sup>。

## 2.7 G 蛋白偶联受体信号通路

G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)蛋白作为最大的一类细胞膜表面受体蛋白，在检测细胞外的分子并激活细胞反应中发挥重要作用。GPCRs 是一类重要的药物靶点，在美国 FDA 批准的所有药物中，靶向该家族的药物占约 34%<sup>[78]</sup>。GPCR 可以通过将与 G 蛋白结合的 GDP 交换为 GTP 来激活相关的 G 蛋白。G 蛋白的  $\alpha$  亚基与结合的 GTP 可以



与  $\beta$  和  $\gamma$  亚基分离, 进而直接影响细胞内信号蛋白或目标功能蛋白, 具体取决于  $\alpha$  亚基类型 ( $G_{\alpha s}$ 、 $G_{\alpha i/o}$ 、 $G_{\alpha q/11}$  和  $G_{\alpha 12/13}$ )<sup>[79]</sup>。最近的一项研究发现, ADL 神经元中的 GPCR 信号通路介导跨组织线粒体应激的信号传递<sup>[57]</sup>。神经细胞线粒体胁迫发生时, G 蛋白偶联受体 SRZ-75 通过  $G_{\alpha}$  亚基中的  $G_{\alpha q}$  及下游的 Trio Rho 鸟苷酸交换因子信号通路调控神经肽释放, 诱导下游肠道细胞的 UPR<sup>m</sup><sup>[57]</sup>。值得一提的是, 之前的研究发现参与跨组织线粒体应激信号传递的神经递质 5-HT 并不参与 ADL 神经元中 SRZ-75- $G_{\alpha q}$  介导的跨组织线粒体应激的诱导, 也说明了不同神经元中的线粒体应激可能通过多种不同的机制调控周边组织的线粒体稳态。

### 3. 结语与展望

线粒体稳态与衰老密切相关。值得注意的是, 线粒体应激不仅可以影响损伤发生的组织, 还可以以非自主的方式协调全身的应激反应。这种跨组织的线粒体稳态调控使得不同的组织可以作为一个整体, 去应对衰老和疾病带来的挑战, 对于多细胞动物来说, 是一个普遍存在的保守的调控方式, 但又是一个新兴的研究领域。因此, 进一步寻找参与细胞非自主性 UPR<sup>m</sup> 调控的信号分子“mitokine”和相应的调控机制, 在高等动物中建立更复杂的系统进行研究, 将为人们治疗衰老以及相关的代谢、神经退行性疾病提供新的思路和靶点。

#### 参考文献(References):

- [1]. Van Der Blik AM, Sedensky MM, Morgan PG. Cell biology of the mitochondrion. *Genetics*, 2017, 207(3): 843–871.
- [2]. Pellegrino MW, Nargund AM, Kirienko N V., Gillis R, Fiorese CJ, Haynes CM. Mitochondrial UPR-regulated innate immunity provides resistance to pathogen infection. *Nature*, 2014, 516(7531): 414–417.
- [3]. Kurland CG, Andersson SGE. Origin and evolution of the mitochondrial proteome. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000, 64(4): 786–820.
- [4]. Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*, 2014, 505(7483): 335-343.
- [5]. Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing. *Nat Rev Mol*, 2018, 19(2): 109-120.
- [6]. Pickles S, Vigi éP, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [7]. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.

- [8]. Copeland JM, Cho J, Lo Jr T, Hur JH, Bahadorani S, Arabyan T, Rabie J, Soh J, Walker DW. Extension of *Drosophila* life span by RNAi of the mitochondrial respiratory chain. *Curr Biol*, 2009, 19(19): 1591–1598.
- [9]. Dillin A, Hsu AL, Arantes-Oliveira N, Lehrer-Graiwer J, Hsin H, Fraser AG, Kamath RS, Ahringer J, Kenyon C. Rates of behavior and aging specified by mitochondrial function during development. *Science*, 2002, 298(5602): 2398–2401.
- [10]. Zhu D, Li XY, Tian Y. Mitochondrial-to-nuclear communication in aging : an epigenetic perspective. *Trends Biochem Sci*, 2022, 47(8): 645-659.
- [11]. Liu XX, Jiang N, Hughes B, Bigras E, Shoubridge E, Hekimi S. Evolutionary conservation of the clk-1-dependent mechanism of longevity: Loss of mclk1 increases cellular fitness and lifespan in mice. *Genes Dev*, 2005, 19(20): 2424–2434.
- [12]. Feng J, Bussi ère F, Hekimi S. Mitochondrial electron transport is a key determinant of life span in *Caenorhabditis elegans*. *Dev Cell*, 2001, 1(5): 633–644.
- [13]. Durieux J, Wolff S, Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell*, 2011, 144(1): 79–91.
- [14]. Kang GM, Min SH, Lee CH, Kim JY, Lim HS, Choi MJ, Jung SB, Park JW, Kim S, Park CB, Dugu H, Choi JH, Jang WH, Park SE, Cho YM, Kim JG, Kim KG, Choi CS, Kim YB, Lee C, Shong M, Kim MS. Mitohormesis in hypothalamic POMC neurons mediates regular exercise-induced high-turnover metabolism. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 334-349.e6.
- [15]. Gómez-Valadés AG, Pozo M, Varela L, Boudjadja MB, Ramírez S, Chivite I, Eyre E, Haddad-Tóvelli R, Obri A, Milà-Guasch M, Altirriba J, Schneeberger M, Imbernón M, Garcia-Rendueles AR, Gama-Perez P, Rojo-Ruiz J, Rácz B, Alonso MT, Gomis R, Zorzano A, D'Agostino G, Alvarez CV, Nogueiras R, Garcia-Roves PM, Horvath TL, Claret M. Mitochondrial cristae-remodeling protein OPA1 in POMC neurons couples Ca<sup>2+</sup> homeostasis with adipose tissue lipolysis. *Cell Metab*, 2021, 33(9): 1820-1835.e9.
- [16]. Su B, Wang XL, Zheng L, Perry G, Smith MA, Zhu XW. Abnormal mitochondrial dynamics and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(1): 135–142.
- [17]. Dunham-Snary KJ, Ballinger SW. GENETICS. Mitochondrial-nuclear DNA mismatch matters. *Science*, 2015, 349(6255): 1449–1450.
- [18]. Matilainen O, Quirós PM, Auwerx J. Mitochondria and epigenetics – crosstalk in homeostasis and stress. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(6): 453-463.
- [19]. Saki M, Prakash A. DNA damage related crosstalk between the nucleus and mitochondria. *Free Radic Biol*

- Med*, 2017, 107: 216–227.
- [20]. Hetz C, Zhang KZ, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438.
- [21]. Anderson NS, Haynes CM. Folding the mitochondrial UPR into the integrated stress response. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 428-439.
- [22]. Martinus RD, Garth GP, Webster TL, Cartwright P, Naylor DJ, Høj PB, Hoogenraad NJ. Selective induction of mitochondrial chaperones in response to loss of the mitochondrial genome. *Eur J Biochem*, 1996, 240(1): 98–103.
- [23]. Zhao Q, Wang JH, Levichkin IV., Stasinopoulos S, Ryan MT, Hoogenraad NJ. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *EMBO J*, 2002, 21(17): 4411–4419.
- [24]. Haynes CM, Petrova K, Benedetti C, Yang Y, Ron D. ClpP mediates activation of a mitochondrial unfolded protein response in *C. elegans*. *Dev Cell*, 2007, 13(4): 467–480.
- [25]. Haynes CM, Yang Y, Blais SP, Neubert TA, Ron D. The matrix peptide exporter HAF-1 signals a mitochondrial UPR by activating the transcription factor ZC376.7 in *C. elegans*. *Mol Cell*, 2010, 37(4): 529–540.
- [26]. Yoneda T, Benedetti C, Urano F, Clark SG, Harding HP, Ron D. Compartment-specific perturbation of protein handling activates genes encoding mitochondrial chaperones. *J Cell Sci*, 2004, 117 (Pt 18): 4055–4066.
- [27]. Houtkooper RH, Mouchiroud L, Ryu D, Moullan N, Katsyuba E, Knott G, Williams RW, Auwerx J. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism. *Nature*, 2013, 497(7450): 451–457.
- [28]. Lee SJ, Hwang AB, Kenyon C. Inhibition of respiration extends *C. elegans* life span via reactive oxygen species that increase HIF-1 activity. *Curr Biol*, 2010, 20(23): 2131–2136.
- [29]. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Moullan N, Katsyuba E, Ryu D, Cantó C, Mottis A, Jo YS, Viswanathan M, Schoonjans K, Guarente L, Auwerx J. The NAD<sup>+</sup>/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling. *Cell*, 2013, 154(2): 430-441
- [30]. Van Raamsdonk JM, Hekimi S. Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase sod-2 extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*, 2009, 5(2): e1000361.
- [31]. Tian Y, Garcia G, Bian Q, Steffen KK, Joe L, Wolff S, Meyer BJ, Dillin A. Mitochondrial stress induces chromatin reorganization to promote longevity and UPR<sup>mt</sup>. *Cell*, 2016, 165(5): 1197–1208.
- [32]. Deng P, Naresh NU, Du YG, Lamech LT, Yu J, Zhu LJ, Pukkila-Worley R, Haynes CM. Mitochondrial

- UPR repression during *Pseudomonas aeruginosa* infection requires the bZIP protein ZIP-3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(13): 6146–6151.
- [33]. Benedetti C, Haynes CM, Yang Y, Harding HP, Ron D. Ubiquitin-like protein 5 positively regulates chaperone gene expression in the mitochondrial unfolded protein response. *Genetics*, 2006, 174(1): 229–239.
- [34]. Merkwirth C, Jovaisaite V, Durieux J, Matilainen O, Jordan SD, Quiros PM, Steffen KK, Williams EG, Mouchiroud L, Tronnes SU, Murillo V, Wolff SC, Shaw RJ, Auwerx J, Dillin A. Two conserved histone demethylases regulate mitochondrial stress-induced longevity. *Cell Genetics*, 2016, 165(5): 1209–1223.
- [35]. Zhu D, Wu XY, Zhou J, Li XY, Huang XH, Li JS, Wu JB, Bian Q, Wang YC, Tian Y. NuRD mediates mitochondrial stress-induced longevity via chromatin remodeling in response to acetyl-CoA level. *Sci Adv*, 2020, 6(31): eabb2529.
- [36]. Li TY, Sleiman MB, Li H, Gao AW, Mottis A, Bachmann AM, El Alam G, Li X, Goeminne LJE, Schoonjans K, Auwerx J. The transcriptional coactivator CBP/p300 is an evolutionarily conserved node that promotes longevity in response to mitochondrial stress. *Nat Aging*, 2021, 1(2): 165–178.
- [37]. Nargund AM, Pellegrino MW, Fiorese CJ, Baker BM, Haynes CM. Mitochondrial import efficiency of ATFS-1 regulates mitochondrial UPR activation. *Science*, 2012, 337(6094): 587–590.
- [38]. Shao L-W, Peng Q, Dong MY, Gao KY, Li YM, Li Y, Li CY, Liu Y. Histone deacetylase HDA-1 modulates mitochondrial stress response and longevity. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4639.
- [39]. Nargund AM, Fiorese CJ, Pellegrino MW, Deng P, Haynes CM. Mitochondrial and nuclear accumulation of the transcription factor ATFS-1 promotes OXPHOS recovery during the UPRmt. *Mol Cell*, 2015, 58(1): 123–133.
- [40]. Liu Y, Samuel BS, Breen PC, Ruvkun G. *Caenorhabditis elegans* pathways that surveil and defend mitochondria. *Nature*, 2014, 508(7496): 406–410.
- [41]. Estes KA, Dunbar TL, Powell JR, Ausubel FM, Troemel ER. bZIP transcription factor zip-2 mediates an early response to *Pseudomonas aeruginosa* infection in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(5):2153-2158.
- [42]. Fiorese CJ, Schulz AM, Lin YF, Rosin N, Pellegrino MW, Haynes CM. The transcription factor ATF5 mediates a mammalian mitochondrial UPR. *Curr Biol*, 2016, 26(15): 2037–2043.
- [43]. Münch C, Harper JW. Mitochondrial unfolded protein response controls matrix pre-RNA processing and translation. *Nature*, 2016, 534(7609): 710–713.
- [44]. Hinnebusch AG, Ivanov IP, Sonenberg N. Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science*, 2016, 352(6292): 1413–1416.

- [45]. Fessler E, Eckl E-M, Schmitt S, Mancilla IA, Meyer-Bender MF, Hanf M, Philippou-Massier J, Krebs S, Zischka H, Jae LT. A pathway coordinated by DELE1 relays mitochondrial stress to the cytosol. *Nature*, 2020, 579(7799): 433-437.
- [46]. Guo XY, Aviles G, Liu Y, Tian RL, Unger BA, Lin Y-HT, Wiita AP, Xu K, Correia MA, Kampmann M. Mitochondrial stress is relayed to the cytosol by an OMA1-DELE1-HRI pathway. *Nature*, 2020, 579(7799): 427-432.
- [47]. Samluk L, Urbanska M, Kisielewska K, Mohanraj K, Kim MJ, Machnicka K, Liszewska E, Jaworski J, Chacinska A. Cytosolic translational responses differ under conditions of severe short-term and long-term mitochondrial stress. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(15): 1864–1877.
- [48]. Kim Y, Park J, Kim S, Kim MA, Kang MG, Kwak C, Kang M, Kim B, Rhee HW, Kim VN. PKR senses nuclear and mitochondrial signals by interacting with endogenous double-stranded RNAs. *Mol Cell*, 2018, 71(6): 1051-1063.e6.
- [49]. Rath E, Berger E, Messlik A, Nunes T, Liu B, Kim SC, Hoogenraad N, Sans M, Sartor RB, Haller D. Induction of dsRNA-activated protein kinase links mitochondrial unfolded protein response to the pathogenesis of intestinal inflammation. *Gut*, 2012, 61(9): 1269–1278.
- [50]. Michel S, Canonne M, Arnould T, Renard P. Inhibition of mitochondrial genome expression triggers the activation of CHOP-10 by a cell signaling dependent on the integrated stress response but not the mitochondrial unfolded protein response. *Mitochondrion*, 2015, 21: 58–68.
- [51]. Naresh NU, Haynes CM. Signaling and regulation of the mitochondrial unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(6): a033944.
- [52]. Owusu-Ansah E, Song W, Perrimon N. Muscle mitohormesis promotes longevity via systemic repression of insulin signaling. *Cell*, 2013, 155(3): 699-712.
- [53]. Berendzen KM, Durieux J, Shao LW, Tian Y, Kim HE, Wolff S, Liu Y, Dillin A. Neuroendocrine coordination of mitochondrial stress signaling and proteostasis. *Cell*, 2016, 166(6): 1553-1563.e10.
- [54]. Shao LW, Niu R, Liu YW. Neuropeptide signals cell non-autonomous mitochondrial unfolded protein response. *Cell Res*, 2016, 26(11): 1182–1196.
- [55]. Zhang Q, Wu XY, Chen P, Liu LM, Xin N, Tian Y, Dillin A. The mitochondrial unfolded protein response is mediated cell-non-autonomously by retromer-dependent Wnt signaling. *Cell*, 2018, 174(4): 870-883.e17.
- [56]. Chen LT, Lin CT, Lin LY, Hsu JM, Wu YC, Pan CL. Neuronal mitochondrial dynamics coordinate systemic mitochondrial morphology and stress response to confer pathogen resistance in *C. elegans*. *Dev Cell*, 2021,

56(12): 1770-1785.e12.

- [57]. Liu YL, Zhou J, Zhang N, Wu XY, Zhang Q, Zhang WF, Li XY, Tian Y. Two sensory neurons coordinate the systemic mitochondrial stress response via GPCR signaling in *C. elegans*. *Dev Cell*, 2022, 57(21): 2469-2482.e5.
- [58]. Srinivasan S, Sadegh L, Elle IC, Christensen AGL, Faergeman NJ, Ashrafi K. Serotonin regulates *C. elegans* fat and feeding through independent molecular mechanisms. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 533-544.
- [59]. Chen D, Taylor KP, Hall Q, Kaplan JM. The neuropeptides FLP-2 and PDF-1 act in concert to arouse *Caenorhabditis elegans* locomotion. *Genetics*, 2016, 204(3): 1151-1159.
- [60]. Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal regulation of energy homeostasis: beyond the hypothalamus and feeding. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 962-970.
- [61]. Nusse R, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [62]. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*, 2013, 19(2):179-192.
- [63]. Shang S, Hua F, Hu ZW. The regulation of  $\beta$ -catenin activity and function in cancer: therapeutic opportunities. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33972-33989.
- [64]. Bänziger C, Soldini D, Schütt C, Zipperlen P, Hausmann G, Basler K. Wntless, a conserved membrane protein dedicated to the secretion of Wnt proteins from signaling cells. *Cell*, 2006, 125(3): 509-522.
- [65]. Christiane N-V, Eric W. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature*, 1980, 287(5785): 795-801.
- [66]. Feige MJ, Hendershot LM. Disulfide bonds in ER protein folding and homeostasis. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(2): 167-175.
- [67]. Li XY, Li JS, Zhu D, Zhang N, Hao XS, Zhang WF, Zhang Q, Liu YL, Wu XY, Tian Y. Protein disulfide isomerase PDI-6 regulates Wnt secretion to coordinate inter-tissue UPRmt activation and lifespan extension in *C. elegans*. *Cell Rep*, 2022, 39(10): 110931.
- [68]. Zhang Q, Wang ZH, Zhang WF, Wen QB, Li XY, Zhou J, Wu XY, Guo YQ, Liu YL, Wei CS, Qian WF, Tian Y. The memory of neuronal mitochondrial stress is inherited transgenerationally via elevated mitochondrial DNA levels. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(8): 870-880.
- [69]. Zhang Q, Tian Y. Molecular insights into the transgenerational inheritance of stress memory. *J Genet Genomics*, 2021, 49(2): 89-95.

- [70]. Calcutti G, Lee HJ, Shen K, Pham U, Herholz M, Trifunovic A, Dillin A, Vilchez D. Systemic regulation of mitochondria by germline proteostasis prevents protein aggregation in the soma of *C. elegans*. *Sci Adv*, 2021, 7(26): eabg3012.
- [71]. Lan JF, Rollins JA, Zang X, Wu D, Zou LN, Wang Z, Ye C, Wu ZX, Kapahi P, Rogers AN, Chen D. Translational regulation of non-autonomous mitochondrial stress response promotes longevity. *Cell Rep*, 2019, 28(4): 1050-1062.e6.
- [72]. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1627–1635.
- [73]. Inagaki T, Dutchak P, Zhao GX, Ding XS, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR $\alpha$ -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*, 2007, 5(6): 415–425.
- [74]. Kim KH, Jeong YT, Oh H, Kim SH, Cho JM, Kim YN, Kim SS, Kim DH, Hur KY, Kim HK, Ko T, Han J, Kim HL, Kim J, Back SH, Komatsu M, Chen H, Chan DC, Konishi M, Itoh N, Choi CS, Lee MS. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med*, 2013, 19(1): 83–92.
- [75]. Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, Coate KC, He TT, Katafuchi T, Xiao GH, Potthoff MJ, Wei W, Wan YH, Yu RT, Evans RM, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. *Elife*, 2012, 1: e00065.
- [76]. Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH, Hakonen AH, Sevastianova K, Korpela M, Isohanni P, Marjawaara SK, Tyni T, Kiuru-Enari S, Pihko H, Darin N, Öunap K, Kluijtmans LA, Paetau A, Buzkova J, Bindoff LA, Annunen-Rasila J, Uusimaa J, Rissanen A, Yki-Järvinen H, Hirano M, Tulinius M, Smeitink J, Tynjismaa H. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 806–818.
- [77]. Li JS, Cui JM, Tian Y. Neuron-periphery mitochondrial stress communication in aging and diseases. *Life Med*, 2022,1(2): 168-178.
- [78]. Hauser AS, Chavali S, Masuho I, Jahn LJ, Martemyanov KA, Gloriam DE, Babu MM. Pharmacogenomics of GPCR drug targets. *Cell*, 2018, 172(1-2): 41-54.e19.

[79]. Wettschureck N, Offermanns S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev*, 2005, 85(4): 1159–1204.

（责任编辑：宋质银）