
Advanced Biology

线粒体：破解衰老与再生密码的能量枢纽

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/41533.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

Advanced Biology 线粒体：破解衰老与再生密码的能量枢纽。



WILEY

ADVANCED BIOLOGY

Review | Full Access

The Changes of Mitochondria during Aging and Regeneration

Anqi Li, Yuan Qin, Guohua Gong

First published: 09 July 2024 | <https://doi.org/10.1002/adbi.202300445> | Citations: 3

文章概述

为什么涡虫能再生完整身体，人类心脏损伤后却只留疤痕？为什么同是60岁，有人精神矍铄，有人却深陷阿尔茨海默病阴影？温州医科大学的研究团队在Advanced Biology发表的最新综述揭示了衰老与再生的关键调控枢纽——线粒体稳态。本文系统梳理了线粒体在衰老与再生这两个对立过程中的调控模式：衰老伴随线粒体稳态的系统性失衡，而再生则依赖线粒体稳态的重建。这一总结首次阐明了不同生理病理状态下线粒体稳态的差异化调控模式，为理解线粒体在衰老与再生中的双重角色提供了新视角，也为开发延缓衰老、促进组织修复的线粒体靶向策略奠定了理论基础。

研究内容

一、背景：为何要关注线粒体在衰老与再生中的作用？

衰老与再生是生命科学研究中的两个核心命题。衰老以DNA损伤累积、端粒缩短、细胞凋亡增加和组织修复能力下降为特征；而再生则依赖干细胞的增殖与分化，实现受损组织的功能性替换。流行病学数据显示，随着全球人口老龄化进程加速，神经退行性疾病、心血管疾病、2型糖尿病等衰老相关疾病的发病率呈显著上升趋势，而哺乳动物组织的再生能力却随个体发育逐渐丧失，这一现象背后的分子机制尚未完全阐明。

线粒体作为真核细胞的核心代谢枢纽，不仅通过氧化磷酸化提供细胞所需的90%以上ATP，还是活性氧（ROS）的主要产生部位。线粒体稳态的维持依赖于多个质量控制系统的协同作用，包括线粒体动力学、线粒体自噬、线粒体生物合成以及线粒体转运。大量研究证实，线粒体功能障碍和形态异常是多种衰老相关疾病的共同病理学特征。然而，关于线粒体在衰老与再生这两个生物学意义相反的过程中如何发挥调控作用，目前仍缺乏系统性的比较研究。

二、线粒体稳态的维持机制

线粒体稳态的维持依赖于四大核心机制的精密协作（图1）。线粒体动力学通过融合与分裂调节线粒体形态，其中Drp1介导线粒体分裂，而Mfn1/Mfn2和OPA1则分别调控外膜和内膜的融合，轻度损伤的线粒体可通过融合修复，严重损伤的则被分裂隔离。线粒体自噬以PINK1/Parkin通路为经典途径：当线粒体去极化时，PINK1在外膜上积累并招募Parkin进行泛素化修饰，标记的线粒体随后被自噬体吞噬降解。线粒体生物合成由PGC-1 α 主导，通过激活NRF1、NRF2等核转录因子，驱动mtDNA复制和线粒体蛋白表达，从而补充线粒体池。线粒体转运则负责线粒体的空间分布，健康线粒体沿微管和肌动蛋白纤维向前运输储存，损伤线粒体则逆行运输至融合位点进行修复或降解。这四大机制协同作用，共同维持线粒体网络的动态平衡和功能完整性。

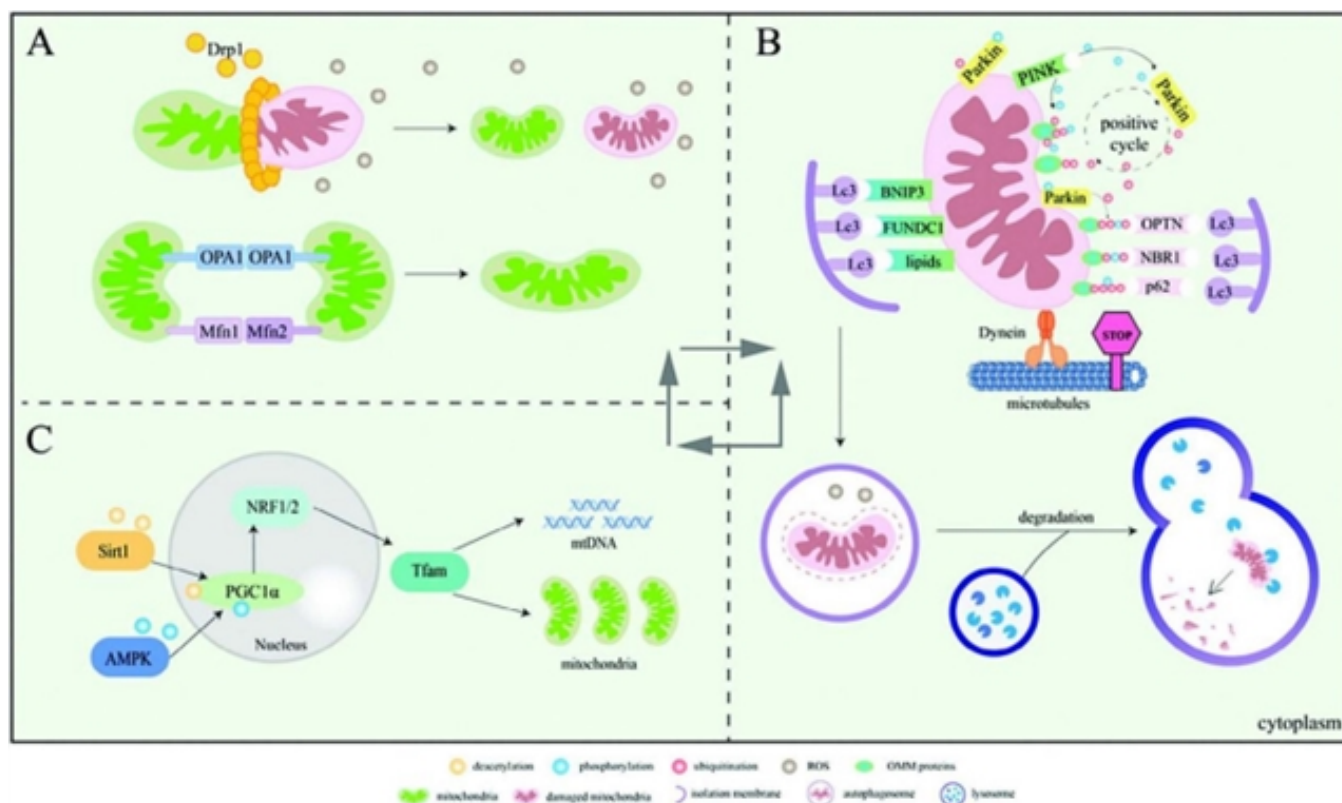


图1.线粒体稳态的调控机制

三、ROS：连接线粒体稳态与衰老/再生的关键信号

线粒体呼吸链是细胞内ROS的主要来源。在电子传递链（ETC）中，电子经复合体I-IV传递，同时质子梯度驱动复合体V合成ATP。然而，电子在复合体I和III处会泄漏并与氧气结合，产生超氧阴离子（ O_2^- ），随后被SOD转化为 H_2O_2 。因此，线粒体在产生ATP的同时，也不可避免地产生ROS（图2）。

ROS在衰老与再生中扮演截然不同的角色。在衰老中，过量ROS导致氧化应激，损伤DNA、蛋白质和脂质，衰老组织中ROS水平显著升高且ATP生成下降。而在再生中，适量ROS作为信号分子，激活MAPK、Nrf2、HIF等通路，促进细胞增殖和干细胞分化。这其中的关键差异在于线粒体功能状态：衰老中的ROS来自功能障碍的线粒体；再生中的ROS则源于呼吸旺盛的新生线粒体（图3）。融合的线粒体ATP生成能力更高，碎片化的线粒体则产生更多ROS，这揭示了线粒体稳态在决定ROS生物学效应中的核心地位。

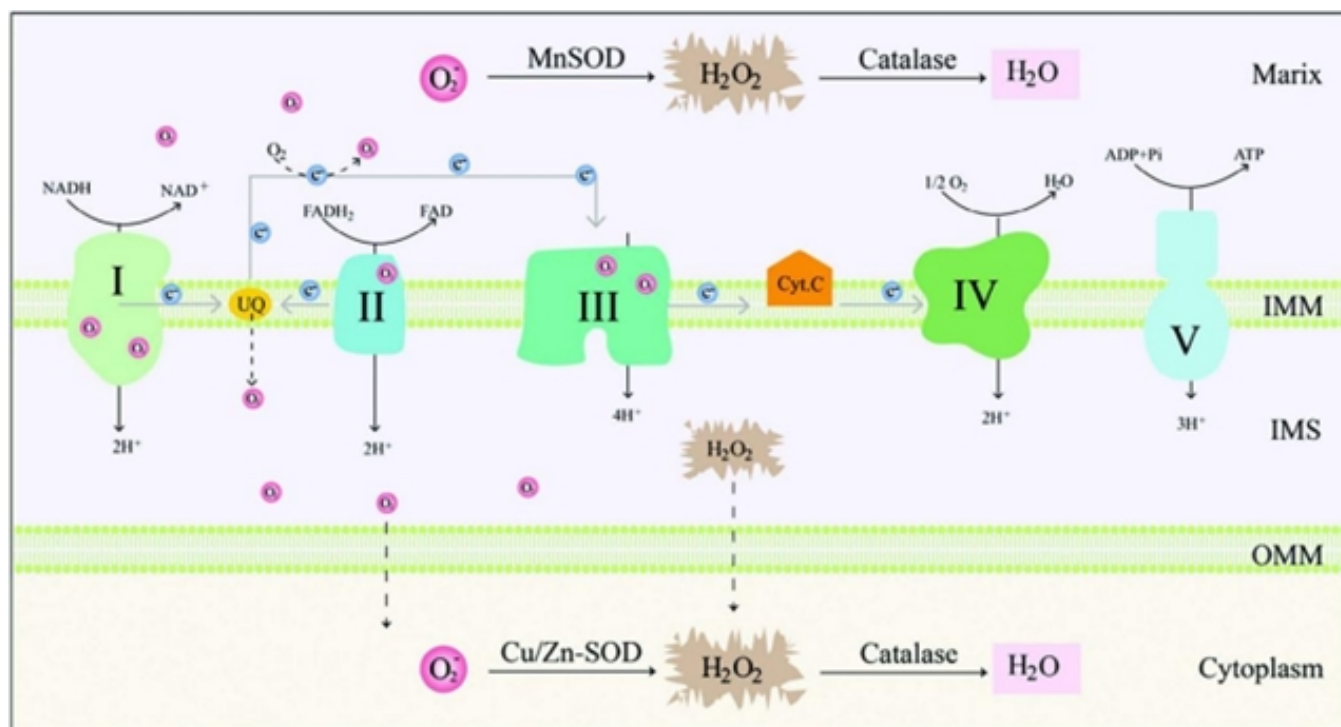


图2.电子传递链中ROS的产生机制

图3. ATP、ROS与线粒体动力学的相互调控

四、线粒体动力学在衰老与再生中的差异

线粒体动力学通过融合与分裂调控线粒体形态和功能。研究团队系统比较了衰老相关疾病与再生过程中线粒体动力学的变化模式，发现两者呈现截然相反的调控特征。在衰老相关疾病中，线粒体倾向于过度分裂或融合障碍：神经退行性疾病中Drp1活性升高导致线粒体过度碎片化；肌肉衰减症中Mfn2和OPA1表达下降；2型糖尿病患者骨骼肌中Mfn2减少致线粒体呈碎片状。

而在组织再生中，线粒体动力学呈现精细的动态调控：神经干细胞分化时线粒体分裂增强；iPSCs分化为心肌细胞时Mfn2上调、Drp1下调使线粒体延长融合；肌肉再生时早期分裂蛋白上调、后期融合蛋白上调。这提示线粒体融合可使不同线粒体的mtDNA、蛋白质等物质相互混合，从而稀释损伤组分、维持线粒体完整性、抵御氧化损伤，而过度分裂或融合障碍是衰老相关疾病的共同病理特征。

五、线粒体自噬与生物合成：清除与补充的平衡

线粒体自噬负责清除受损线粒体，而线粒体生物合成负责补充新生线粒体，两者共同维持线粒体池的数量和质量。在衰老相关疾病中，这两个过程均呈现功能障碍。一方面，线粒体自噬受阻导致受损线粒体累积：帕金森病患者中 α -突触核蛋白异常积累阻碍线粒体转运接头蛋白Miro的清除,延迟线粒体自噬启动；肥胖和糖尿病患者的线粒体自噬水平显著下降。另一方面，线粒体生

物合成同步受损：PGC-1 α 表达降低导致mtDNA复制和线粒体蛋白合成减少。这种"清除受阻、补充不足"的双重缺陷形成恶性循环，加剧线粒体功能衰退。

相反，在组织再生过程中，线粒体自噬与生物合成均显著上调，实现线粒体池的更新换代。干细胞分化时，线粒体自噬增强以清除糖酵解型线粒体，同时PGC-1 α 上调驱动mtDNA复制和线粒体蛋白表达，合成大量氧化磷酸化型线粒体。例如，iPSCs向心肌细胞分化过程中，PGC-1 α 表达急剧上升，mtDNA含量增加，ATP生成和氧化磷酸化水平显著提升，标志着从糖酵解向氧化磷酸化的代谢转换。这提示线粒体自噬与生物合成的协同上调是维持组织再生能力的关键，而两者的同步失调则是衰老相关疾病的共同特征。

研究结论

这篇综述清晰地展示了线粒体稳态调控在衰老与再生中的关键作用（图4）。衰老的核心可能并非线粒体功能的简单下降，而是稳态调控能力的丧失——自噬不足、生物合成受限、动力学紊乱，使受损线粒体不断累积；而再生的关键，则在于恢复这种稳态，通过清除旧线粒体、生成新线粒体、优化融合过程来重建功能平衡。

这让我们不禁思考：细胞能否重新启动线粒体稳态调控，可能决定了衰老与再生的分界。哪怕是老化的细胞，只要获得合适的信号，也许仍有机会重启这一修复程序。因此，比起简单地增强线粒体功能，找到促使稳态重建的关键调控点，也许才是延缓衰老、促进再生的真正突破口。

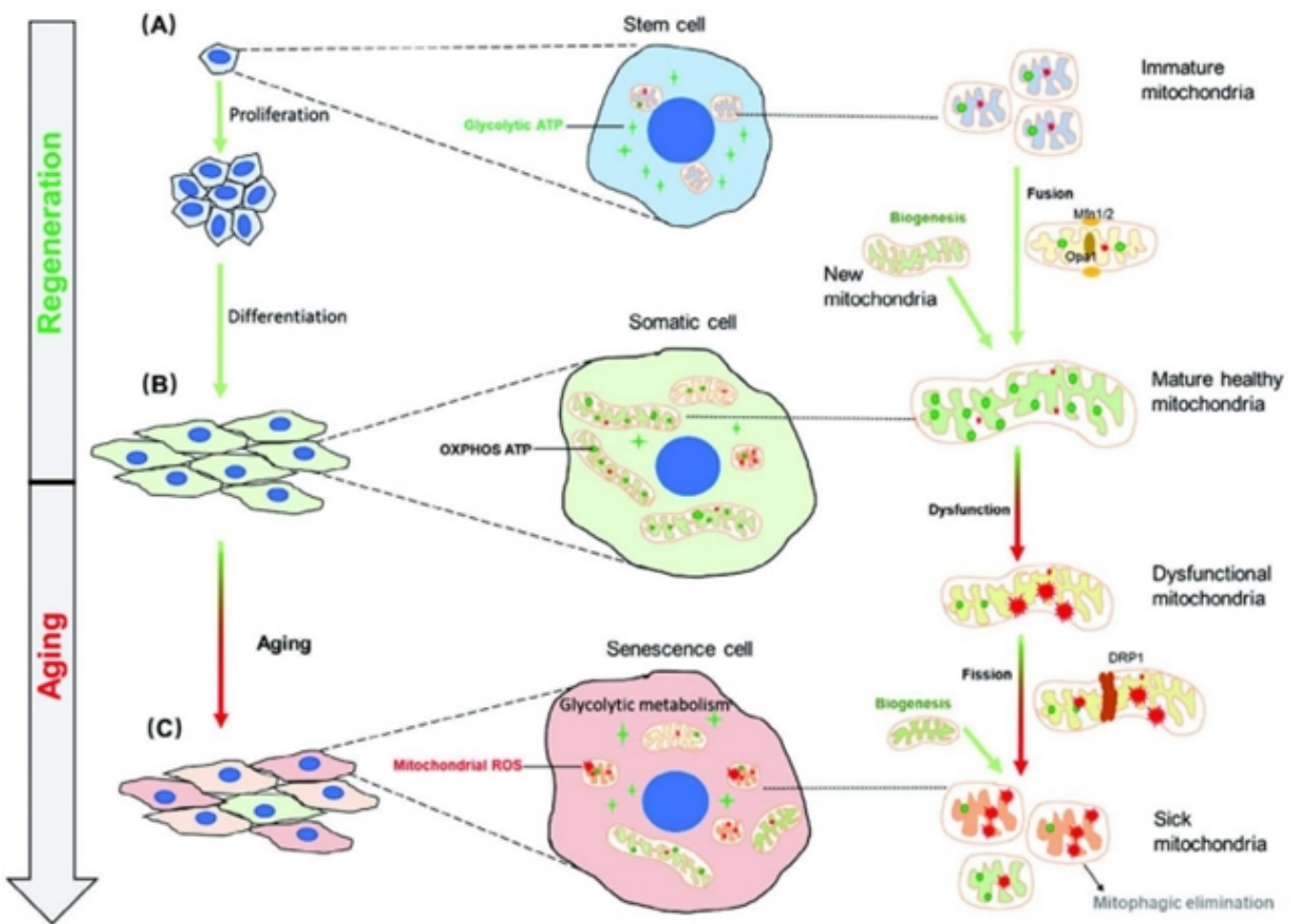


图4. 细胞再生与衰老过程中线粒体稳态的变化

论文信息

The Changes of Mitochondria during Aging and Regeneration

Anqi Li, Yuan Qin, Guohua Gong*

Advanced Biology

DOI:10.1002/adbi.202300445

原文链接：

<https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adbi.202300445>

期刊介绍

Advanced Biology是Wiley出版社旗下Advanced 系列期刊之一。Advanced系列是Wiley倾力打造的自主旗舰品牌，涵盖了各学科领域的优秀期刊。作为Advanced系列的第一本生命科学类期刊，Advanced Biology (IF:2.6) 创刊于2017年，旨在成为生命科学领域具有国际影响力的原创成果发表平台，涵盖从分子到整个生命体以及更高尺度的生命科学研究。期刊致力于报道重要新颖具有广泛生物学意义的基础及应用研究，包括但不限于以下领域：细胞与分子生物学、系统生物学、合成生物学、组织工程与再生医药、生物技术与生物工程、免疫学、微生物学、结构生物学、神经生物学、癌症研究、发育生物学、遗传学与表观遗传学、生态系统与进化生物学等。作为Hybrid期刊，Advanced Biology为作者提供Gold Open Access发表选项。



来源：Advanced Biology

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发