

· 综述 ·

MOTS-c 与代谢相关性疾病的关系及作用机理

叶缪敏 夏寅 李倩

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)内分泌科,南京 210006

通信作者:李倩,Email:shygu@njmu.edu.cn

【摘要】 MOTS-c 是线粒体 DNA (mtDNA) 短开放阅读框 (sORF) 编码的小分子多肽,由线粒体 12S rRNA 编码,作为最新被发现的线粒体衍生肽 (MDPs),是目前研究的热点,其可以改善胰岛素抵抗 (IR) 预防 2 型糖尿病 (T2DM);增加棕色脂肪 (BAT) 产热,促进白色脂肪 (WAT) 棕色化,以适应寒冷;防止肥胖和脂质代谢紊乱;降低非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发生率;保护血管内皮细胞,预防冠心病,延缓骨质疏松 (OP)。MOTS-c 对改善多种代谢相关性疾病的不良结局发挥着积极作用,本文主要围绕 MOTS-c 与代谢相关性疾病的关系及其作用机理展开综述。

【关键词】 MOTS-c;糖尿病;脂质代谢紊乱;非酒精性脂肪性肝病;骨质疏松

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221211-12027

Function and mechanism of MOTS-c in metabolic-related diseases Ye Miaomin, Xia Yin, Li Qian.

Department of Endocrinology, The Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China

Corresponding author: Li Qian, Email: shygu@njmu.edu.cn

【Abstract】 MOTS-c is a small peptide encoded by the short open reading frame (sORF) within mitochondrial DNA (mtDNA), which is encoded by the mitochondrial 12S rRNA. As one of the newly discovered mitochondrial-derived peptides (MDPs), it has emerged as a focal point in research endeavors. MOTS-c has been shown to improve insulin resistance (IR) and prevent type 2 diabetes mellitus (T2DM). Moreover, MOTS-c elicits an augmentation in brown adipose tissue (BAT) thermogenesis and fosters the browning of white adipose tissue (WAT), thereby enabling adaptation to cold environments. It can also prevent obesity and lipid metabolism disorders, reduce the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), protect endothelial cells, prevent coronary heart disease, and delay the progression of osteoporosis (OP). MOTS-c plays a positive role in improving the adverse outcome of a variety of metabolic diseases. This paper mainly reviews the function and mechanism of MOTS-c in metabolic-related diseases.

【Keywords】 MOTS-c; Diabetes; Dyslipidemia; Non-alcoholic fatty liver disease; Osteoporosis

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20221211-12027

线粒体是细胞能量代谢的中心,它拥有独立于核 DNA 之外的完整的双链环状 DNA (mtDNA)、独特的遗传密码和半自主的遗传系统。目前已知发挥编码作用的 mtDNA 有 37 个:编码 22 个 tRNA,2 个 rRNA 和 13 个 mRNA。线粒体衍生肽 (mitochondrial-derived peptides, MDPs) 是指由 mtDNA 中的短开放阅读框 (short open reading frame, sORF) 编码的具有生物活性的小分子多肽。目前已知的有:Humanin (HN)、small humanin like peptides (SHLPs) 和 MOTS-c。其中 HN 和 SHLPs 由 16S rRNA 编码,仅 MOTS-c 由 12S rRNA 编码^[1]。这些 MDPs 都被证实与细胞或代谢保护作用紧密相关。

1 MOTS-c 概述

MOTS-c 是由 16 个氨基酸组成的多肽,在肾脏、心肌、骨骼肌等多种器官组织中均有表达。MOTS-c 主要靶向叶酸-甲硫氨酸循环,导致 5-甲基-四氢叶酸和蛋氨酸水平下降,同型半胱氨酸水平升高,使得一碳单位形成受阻,从而影响嘌呤的从头合成过程,引起 5-氨基咪唑-4-羧酰胺核糖核苷酸 (AICAR) 水平升高^[1]。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 是营养代谢的关键调节器,可通过激活如沉默信息调节剂 T1 (SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1- α (PGC-1 α)、p53、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC)、叉形头转录因子 O 亚家族 (FOXO)、葡萄糖

转运蛋白 (GLUT) 家族、哺乳动物雷帕霉素复合体 (mTORC) 靶点和核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子 (NF- κ B) 系统等调节代谢^[2]。AICAR 是 AMPK 的强激活剂^[1], 因此, MOTS-c 可以通过作用于 AMPK 调节糖脂代谢, 改善血管内皮, 缓解骨质疏松, 延缓机体老化。

2 MOTS-c 与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及糖尿病

2.1 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清 MOTS-c 水平的变化及与血糖、糖化血红蛋白的关系 研究发现 T2DM 患者血清 MOTS-c 显著降低, 与糖化血红蛋白、血糖水平呈负相关^[3]。Lee 等^[1] 给小鼠腹腔注射 MOTS-c 7 d 后, 对其进行葡萄糖耐量试验, 发现葡萄糖清除率显著增强, 随后进行高胰岛素-正糖钳夹, 发现在胰岛素刺激期间维持正血糖所需的外源性葡萄糖输注速率增加了约 30%, 表明 MOTS-c 可以改善患者的胰岛素敏感性, 提高患者的糖代谢水平。

2.2 MOTS-c 与 IR 及胰岛 β 细胞功能的关系及其机制 MOTS-c 可以改善高脂饮食 (high fat diet, HFD) 及衰老诱导的 IR, 延缓 T2DM 的发生。Kim 等^[4] 选取接受 HFD 的小鼠 14 只, 同等条件下饲养 6 d 后分 2 组进行干预: 分别每天 2 次腹腔注射 MOTS-c (试验组) 和水 (对照组), 连续 3 d。每天测量体重, 干预开始和结束时测血糖。发现试验组的胰岛素及血糖均呈下降趋势, IR 明显改善, 而两组之间的体重变化没有差异。Lee 等^[1] 发现小鼠循环和骨骼肌中的 MOTS-c 会随衰老而下降, 12 月龄小鼠的肌肉 IR 比 3 月龄小鼠更严重, 而经过 7 d 的 MOTS-c 治疗后, 12 月龄小鼠的胰岛素敏感性恢复到与 3 月龄小鼠相当的水平。

胰岛素刺激 70%~85% 的葡萄糖释放到胰岛素敏感的骨骼肌中, 骨骼肌葡萄糖的吸收是通过动员 GLUT-4 易位到细胞膜上实现的, 此过程需 CAP-Cbl 复合物的形成及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 (PDK)、蛋白激酶 C (PKC) 和蛋白激酶 B (Akt) 的激活^[5]。HFD 通过抑制 CAP-Cbl 复合物的形成, 抑制骨骼肌 GLUT-4 易位, 影响葡萄糖的摄取^[6]。MOTS-c 的作用靶点主要位于骨骼肌, 导致 AMPK 激活^[1], 而 AMPK 是 GLUT-4 的强激活剂, 可以代偿 HFD 引起的 GLUT-4 激活减少, 使骨骼肌葡萄糖摄取增加, 从而缓解 IR, 降低血糖。

除了预防 T2DM, MOTS-c 还可以保护胰岛 β 细胞以预防 1 型糖尿病 (T1DM)。Kong 等^[7] 发现

T1DM 患者血清 MOTS-c 水平低于正常人, MOTS-c 可以通过调节 T 细胞受体 (TCR)/mTORC1 信号传导来调节 T 细胞表型和功能, 减少 T 细胞异常活化所致的自身免疫性胰岛 β 细胞破坏, 防止 T1DM 的发生。

2.3 MOTS-c 治疗糖尿病的相关临床或临床前研究 综上, MOTS-c 可改善衰老及 HFD 诱导的 IR, 减少自身免疫性胰岛细胞破坏从而预防糖尿病。将 MOTS-c 用于糖尿病的防治是未来的重要研究方向, 目前相关研究较少, 主要是对鼠类等啮齿类动物的研究, 仍未有临床试验, 且给药方式单一, 主要为腹腔注射。未来可以利用合成生物学技术将 MOTS-c 基因引入益生菌中, 通过基因工程菌实现其准确可控的表达。除了基因工程菌, 胞外囊泡, 特别是外分泌体也可作为输送载体^[8], 还需进一步进行临床试验, 使 MOTS-c 早日应用于临床成为可能。

3 MOTS-c 与脂代谢紊乱及非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

脂肪组织分为棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)、白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 以及介于两者之间的米色脂肪组织。BAT 主要分布在肩胛骨间、颈背等处, 富含线粒体和多房脂滴, 能够快速燃烧并通过解偶联蛋白-1 (UCP-1) 介导的产热耗散产生热量。WAT 含有典型的单房脂滴, 以三酰甘油的形式储存多余的能量, 主要分布在皮下或者内脏表面, IR 时会发生异位沉积, 表现为实质脏器脂肪浸润, 如浸润于肝脏发生 NAFLD 等。米色脂肪组织, 具有多房形态, 表达 UCP-1, 具有与 BAT 相似的产热功能^[9]。MOTS-c 对 3 种脂肪组织的代谢均有影响。

3.1 MOTS-c 与产热及脂质代谢紊乱 MOTS-c 通过激活细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路增加 BAT 产热, 促进 WAT 棕色化, 以适应寒冷。Lu 等^[10] 发现 MOTS-c 促进了急性冷暴露之后更多的多室脂滴的出现, 表明 MOTS-c 增加了 WAT 的“褐变”。用 MOTS-c 处理血管基质组分细胞诱导的成熟脂肪细胞发现磷酸化 ERK (P-ERK)、及产热基因 *PGC-1 α* 、*UCP-1* 和 *Dio2* 的 mRNA 和蛋白水平均升高。在 MOTS-c 存在的情况下, 使用 ERK 抑制剂处理脂肪细胞, 发现上述变化均被阻断, 而 ERK 总蛋白量没有减少。这表明 MOTS-c 诱导的生热程序是通过激活 ERK 信号通路介导的。

MOTS-c 可以防止由雌激素缺乏及 HFD 诱导的肥胖和脂质代谢紊乱。Lu 等^[11] 用卵巢切除术 (ovariectomy, OVX) 来模拟绝经状态, 发现单位食物摄

入量相同的情况下 OVX 组体重明显增加,而 MOTS-c 处理能显著抑制体重增长,降低血浆甘油三酯及游离脂肪酸。Lee 等^[1]发现虽然 MOTS-c 对正常喂养的小鼠体重没有影响,但可以显著降低 HFD 小鼠的肥胖发生率。MOTS-c 通过 AICAR 激活 AMPK,进而抑制 ACC1、ACC2 及磷酸化 β -还原酶来抑制脂质和甾醇合成,这是胆固醇合成中的限速步骤。由 ACC1 和 ACC2 生成的丙二酰辅酶 A 是肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1) 的有效抑制剂。AMPK 通过抑制 ACC,降低丙二酰辅酶 A 的表达,从而减少对 CPT-1 的抑制,增强脂肪酸的 β 氧化^[12],防止脂质代谢紊乱的发生。

3.2 MOTS-c 与 NAFLD NAFLD 是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积。肥胖、IR、T2DM、高脂血症等代谢综合征均可导致其发生。研究发现用 MOTS-c 分别处理 HFD、雌激素缺乏及 D-半乳糖诱导的 NAFLD 小鼠后,其肝脏脂滴富集均明显减轻^[1,11,13],可见 MOTS-c 可以减轻 NAFLD,延缓其进展。

胰岛素能促进脂肪合成,抑制脂肪组织分解,当发生 IR 时,脂肪组织分解增多,脂肪酸主要通过血液输送到肝脏并在其中累积,最终导致 NAFLD。MOTS-c 可以改善由于 HFD 等诱导的 IR,增强胰岛素敏感性,减少脂肪组织分解。此外,MOTS-c 增加 BAT 产热,而能量底物在活跃的肌肉和 BAT 中的消耗也能促进脂肪细胞向肝外组织的转移,可见 MOTS-c 通过上述途径延缓 NAFLD 的进展^[14]。

4 MOTS-c 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)

研究发现随着患者冠状动脉病变程度的加重,其血清中的 MOTS-c 进行性下降^[15]。Qin 等^[16]对小鼠的主动脉环进行研究,发现尽管 MOTS-c 不能起到直接扩张血管的作用,但可通过增强血管内皮对乙酰胆碱的反应而间接扩张血管。

MOTS-c 具有细胞保护作用,通过上调 PI3K/Akt/一氧化氮合成酶 (eNOS) 通路,抑制炎症反应而减少血管内皮损伤,预防冠心病。内皮细胞中 eNOS 合成的 NO 在血管舒张中起着关键作用,PI3K 和 Akt 是 eNOS 上游调控因子。MOTS-c 导致 AMPK 激活增加,进而上调 PI3K/AKT/eNOS 通路,使 NO 合成增加,扩张血管,抑制炎症细胞聚集,保护血管内皮^[16]。此外,MOTS-c 可通过与核 DNA 的转录因子和调节元件相互作用,直接调节核 DNA 表达。受到氧化应激刺激时,细胞核外的 MOTS-c 可通过 AMPK 途径向细胞核动态转移,通过与核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 靶基因启动子区域相互作用,

对多种抗氧化应激酶类的表达发挥调控作用,增加细胞抗性,起到细胞保护的作用^[17]。

冠心病血管内皮损伤的主要原因是 AS,是动脉壁进行性增厚的慢性炎症过程。促炎细胞因子如白细胞介素 (IL)-1 β 或肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及 IL-6 在 AS 病变进展的所有阶段均发挥着重要作用^[18]。研究发现 MOTS-c 通过抑制巨噬细胞中 NF- κ B 转录激活及有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 的磷酸化,上调芳基羟受体 (AhR) 和信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 的水平从而降低脓毒症模型小鼠血浆中 IL-1 β 、TNF- α 及 IL-6 等的水平^[19-20]。这种机制在预防血管内皮损伤中也发挥着重要作用。

此外,如前所述,MOTS-c 能降低血浆甘油三酯及游离脂肪酸,抑制胆固醇的合成,防止脂质代谢紊乱的发生,因此还有减慢斑块积累、稳定斑块的作用,从而延缓 AS 的病情,防止冠心病及心血管事件的发生。

5 MOTS-c 与骨质疏松 (osteoporosis, OP)

OP 主要是由骨形成和吸收之间的不平衡引起的。破骨细胞起源于单核-巨噬细胞谱系的造血祖细胞,是唯一具有骨吸收能力的细胞。祖细胞向破骨细胞的分化需要两种关键的细胞因子,包括 NF- κ B 配体受体激活因子 (RANKL) 和巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)^[21]。Ming 等^[22]发现 MOTS-c 大大降低了破骨细胞分化的成功率,已有证据表明 AMPK 是 RANKL 诱导破骨细胞分化的负反馈调节因子,AMPK 还能刺激成骨细胞的增殖、分化和矿化,抑制成骨细胞的凋亡,因此 MOTS-c 能防止 OP 的发生。

此外,在 OP 的发生过程中,骨无机矿物质与有机基质 (尤其是 I 型胶原蛋白) 形成和吸收的不平衡也很关键。I 型胶原蛋白约占骨有机物的 80%~90%,由两条 α 1 链和一条 α 2 链组成,是骨细胞外基质的主要成分。转化生长因子- β (TGF- β) 是促进 I 型胶原合成和代谢的最直接的细胞因子。SMAD 蛋白家族是细胞质 TGF- β 通路中的经典转导分子。用 MOTS-c 处理人胎儿成骨细胞系 1.19 (hFOB 1.19) 细胞,结果显示, TGF- β 、SMAD、COL1A1 (α 1-I 型胶原) 和 COL1A2 (α 2-I 型胶原) 的 mRNA 表达量呈剂量依赖性增加^[23],说明 MOTS-c 可通过激活 TGF- β /SMAD 通路促进成骨细胞 I 型胶原相关基因的表达,从而防止和减轻 OP。

6 总结与展望

MOTS-c 是由 mtDNA 的 sORF 编码的小生物活

性肽,是 MDPs 中的一种,是一种具有巨大研究前景的肽类物质,为研究线粒体与疾病和健康的关系提供了新思路。此外, MOTS-c 广泛分布于各种组织和血浆中,通过自分泌和旁分泌在细胞水平和机体水平发挥作用。在细胞水平它是一个穿梭在细胞核和线粒体之间的信号分子,在应激状态下可以增加细胞抗性;在机体水平,它分布在血液循环中,发挥“激素”样作用,调节糖脂代谢和炎症反应、改善血管内皮功能、抗骨质疏松等^[1]。MOTS-c 在多个系统多种疾病中都有巨大的研究价值及应用前景。然而作为最新被发现的 MDP,目前我们仍对 MOTS-c 的功能和作用机制知之甚少,涉及的调控通路也存在交互影响的现象,仍需要进一步进行广泛而深入地研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lee C, Zeng J, Drew BG, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (3) : 443-454. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.009.
- [2] Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: a pre-clinical and clinical investigation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112563. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112563.
- [3] Ramanjaneya M, Bettahi I, Jerobin J, et al. Mitochondrial-derived peptides are down regulated in diabetes subjects[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 331. DOI: 10.3389/fendo.2019.00331.
- [4] Kim SJ, Miller B, Mehta HH, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c is a regulator of plasma metabolites and enhances insulin sensitivity [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7 (13) : e14171. DOI: 10.14814/phy2.14171.
- [5] Blake R, Trounce IA. Mitochondrial dysfunction and complications associated with diabetes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(4): 1404-1412. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.11.007.
- [6] Bernard JR, Reeder DW, Herr HJ, et al. High-fat feeding effects on components of the CAP/Cbl signaling cascade in Sprague-Dawley rat skeletal muscle[J]. *Metabolism*, 2006, 55 (2) : 203-212. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.08.013.
- [7] Kong BS, Min SH, Lee C, et al. Mitochondrial-encoded MOTS-c prevents pancreatic islet destruction in autoimmune diabetes[J]. *Cell Rep*, 2021, 36 (4) : 109447. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109447.
- [8] Zheng Y, Wei Z, Wang T. MOTS-c: a promising mitochondrial-derived peptide for therapeutic exploitation [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1120533. DOI: 10.3389/fendo.2023.1120533.
- [9] Ziqubu K, Dlodla PV, Mthembu SXH, et al. An insight into brown/beige adipose tissue whitening, a metabolic complication of obesity with the multifactorial origin[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1114767. DOI: 10.3389/fendo.2023.1114767.
- [10] Lu H, Tang S, Xue C, et al. Mitochondrial-derived peptide MOTS-c increases adipose thermogenic activation to promote cold adaptation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (10) : 2456. DOI: 10.3390/ijms20102456.
- [11] Lu H, Wei M, Zhai Y, et al. MOTS-c peptide regulates adipose homeostasis to prevent ovariectomy-induced metabolic dysfunction [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97 (4) : 473-485. DOI: 10.1007/s00109-018-01738-w.
- [12] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19 (2) : 121-135. DOI: 10.1038/nrm.2017.95.
- [13] Li Q, Lu H, Hu G, et al. Earlier changes in mice after D-galactose treatment were improved by mitochondria derived small peptide MOTS-c [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513 (2) : 439-445. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.194.
- [14] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (7) : 908-922. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9.
- [15] 孟祥祺, 苑姗姗, 戴红艳, 等. 冠心病患者血清中 MOTS-c 水平及其与冠状动脉病变严重程度的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36 (3) : 228-232. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.008.
- [16] Qin Q, Delrio S, Wan J, et al. Downregulation of circulating MOTS-c levels in patients with coronary endothelial dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 23-27. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.001.
- [17] Kim KH, Son JM, Benayoun BA, et al. The mitochondrial-encoded peptide MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression in response to metabolic stress [J]. *Cell Metab*, 2018, 28 (3) : 516-524. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.06.008.
- [18] Montarello NJ, Nguyen MT, Wong DTL, et al. Inflammation in coronary atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36 (2) : 347-362. DOI: 10.1007/s10557-020-07106-6.
- [19] 崔敏萱, 王文文, 向安, 等. 线粒体来源肽 MOTS-c 通过抑制促炎因子分泌改善脓毒症小鼠生存率 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19 (15) : 2839-2844. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.15.008.
- [20] Wan W, Zhang L, Lin Y, et al. Mitochondria-derived peptide MOTS-c: effects and mechanisms related to stress, metabolism and aging [J]. *J Transl Med*, 2023, 21 (1) : 36. DOI: 10.1186/s12967-023-03885-2.
- [21] Yahara Y, Nguyen T, Ishikawa K, et al. The origins and roles of osteoclasts in bone development, homeostasis and repair [J]. *Development*, 2022, 149 (8) : dev199908. DOI: 10.1242/dev.199908.
- [22] Ming W, Lu G, Xin S, et al. Mitochondria related peptide MOTS-c suppresses ovariectomy-induced bone loss via AMPK activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476 (4) : 412-419. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.135.
- [23] Che N, Qiu W, Wang JK, et al. MOTS-c improves osteoporosis by promoting the synthesis of type I collagen in osteoblasts via TGF- β /SMAD signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (8) : 3183-3189. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17676.

(收稿日期: 2022-12-11)