

## · 综述 ·

## 线粒体衍生肽 MOTS-c 与代谢性疾病

蒋芬 肖新华

南华大学附属第一医院内分泌代谢科, 衡阳 421001

通信作者: 肖新华, Email: xinhua0102@163.com

**【摘要】** MOTS-c 是线粒体衍生肽家族成员之一, 可促进脂肪酸氧化、促进白色脂肪棕色化、提高葡萄糖利用率、改善胰岛素抵抗、促进成骨、抑制破骨。它与肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和代谢性骨病密切相关。尽管 MOTS-c 在啮齿类动物中有较多研究, 但其对人的影响尚不明确。从病理生理学的角度分析 MOTS-c, 有望使其成为治疗一系列代谢性疾病的新靶点。

**【关键词】** 代谢性疾病; 线粒体衍生肽; MOTS-c

**基金项目:** 国家自然科学基金(81870595)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.012

**Mitochondrial-derived peptide MOTS-c and metabolic diseases** Jiang Fen, Xiao Xinhua. Department of Metabolism and Endocrinology, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China

Corresponding author: Xiao Xinhua, Email: xinhua0102@163.com

**【Abstract】** MOTS-c is one of the mitochondrial-derived peptide. MOTS-c can promote fatty acid oxidation, promote white fat browning, enhance glucose utilization, improve insulin resistance, promote osteogenesis and inhibit osteoclast. It is closely related to obesity, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and metabolic osteopathy. Although MOTS-c has been studied more in rodents, its impact on human is still unclear. From the perspective of pathophysiology, MOTS-c is expected to be a novel target for the treatment of metabolic diseases.

**【Key words】** Metabolic disease; Mitochondrial-derived peptide; MOTS-c

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81870595)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.012

MOTS-c 是一种新型的线粒体衍生肽, Lee 等<sup>[1]</sup>于 2015 年首次发现。目前研究表明, MOTS-c 在肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、代谢性骨病等领域发挥重要作用。本文就 MOTS-c 与代谢性疾病的研究进展作一综述。

## 1 MOTS-c 概述

线粒体衍生肽 MOTS-c 是线粒体 12S rRNA 开放阅读框编码的多肽, 由 16 个氨基酸组成。MOTS-c 在啮齿类动物和人类的各种组织(大脑、心脏、肝脏、肌肉、睾丸、肾脏、肠道、血浆)中都有表达, 它既具有细胞自主作用, 又具有激素作用。禁食可以降低 MOTS-c 在小鼠某些代谢旺盛和线粒体丰富的组织(骨骼肌、睾丸、血浆)中的内源性表达, 而代谢相对比较缓慢和线粒体相对较少的组织(大脑、心脏)中 MOTS-c 的表达无明显变化。小鼠骨骼肌和循环

中 MOTS-c 的水平随着年龄的增长而下降<sup>[1]</sup>。与健康对照相比, 未控制的 2 型糖尿病患者血清 MOTS-c 水平显著降低<sup>[2]</sup>。目前研究认为, MOTS-c 是细胞核中的一种基因表达调节因子, 当细胞处在代谢应激状态下时, MOTS-c 能与细胞核 DNA 结合, 并与转录因子相互作用, 从而增加细胞的抵抗力, 这一功能可能对机体应对代谢压力有重要意义<sup>[3-5]</sup>。

## 2 MOTS-c 与肥胖的关系

**2.1 MOTS-c 与脂肪酸氧化** 肥胖是一种多因素引起的以体内脂肪细胞的体积和数量增加为主要表现的慢性代谢性疾病, 外周胰岛素抵抗、高胰岛素血症是肥胖的内分泌学特征。Lee 等<sup>[1]</sup>在细胞研究中发现, 过表达 MOTS-c 以及外源性 MOTS-c 处理的 HEK 293 细胞与对照组相比,  $\beta$  氧化中间体水平增加, 细胞内必需脂肪酸和非必需脂肪酸的含量降低,

脂肪利用率提高。外源性 MOTS-c 能导致内源性 5-氨基咪唑 4-羧基酰胺核苷酸 (AICAR) 在细胞中的累积,而 AICAR 的一个重要作用是通过磷酸化诱导的乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的失活来激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 和刺激脂肪酸氧化,可以间接得出 MOTS-c 能增加脂肪酸氧化的结论。动物研究发现,对饲以正常饮食的雄性小鼠腹腔注射 MOTS-c,与对照组相比,小鼠体重、摄食量和血糖水平平均略有下降,与肥胖和胰岛素抵抗相关的炎症因子白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 明显降低。虽然 MOTS-c 治疗对喂食正常饮食的小鼠体重没有明显影响,但给喂食高脂饮食的小鼠使用 MOTS-c 可预防肥胖<sup>[1]</sup>。人群研究发现,肥胖儿童和青少年与非肥胖同龄儿童和青少年对照组相比, MOTS-c 水平显著降低。按性别分类后,肥胖男性和青少年的 MOTS-c 水平明显低于同龄非肥胖男性和青少年,而肥胖女性和健康女性的 MOTS-c 水平相当<sup>[6]</sup>。综上, MOTS-c 与肥胖密切相关,它可增加脂肪酸氧化,具有潜在的减轻肥胖的作用。

**2.2 MOTS-c 与白色脂肪组织棕色化** 众所周知,白色脂肪组织储存能量,棕色脂肪组织以热能的形式消耗能量。最近的研究表明,白色脂肪组织中的一部分细胞在某些环境或激素因子诱导时表现出“棕色化”的表型,具有潜在的抗肥胖和抗糖尿病作用<sup>[7]</sup>。Lu 等<sup>[8]</sup>发现, MOTS-c 处理卵巢切除导致的肥胖和胰岛素抵抗的小鼠之后,小鼠棕色脂肪的活化增加,去卵巢诱导的脂肪在白色脂肪组织中的积累和炎症浸润减少,从而导致血清和肝脏中脂肪酸水平降低,其作用与激活 AMPK 通路有关。魏明<sup>[9]</sup>发现, MOTS-c 能改善卵巢切除小鼠脂代谢紊乱,增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,其作用与激活 AMPK 和蛋白激酶 B 密切相关。Lu 等<sup>[10]</sup>发现 MOTS-c 能通过细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 途径显著上调棕色脂肪组织相关基因的表达,增加白色脂肪棕色化和脂肪产热,从而抵御寒冷应激。

### 3 MOTS-c 与糖尿病的关系

细胞实验发现,外源性 MOTS-c 处理 HEK293 细胞能导致细胞培养基中葡萄糖清除率和乳酸积累量增加,细胞内葡萄糖清除和乳酸积累减少,同时细胞内葡萄糖水平以及糖酵解中间体水平下降。稳定过表达 MOTS-c 的大鼠心肌细胞,与对照组相比,表现出葡萄糖清除速度加快、最大糖酵解率增强,表明 MOTS-c 能刺激葡萄糖的利用,具有潜在的治疗 2 型

糖尿病的价值<sup>[11]</sup>。动物实验发现,腹腔注射 MOTS-c 7 d 后,小鼠葡萄糖耐量改善,其机制是 MOTS-c 能增加骨骼肌对胰岛素的敏感性。此外,随着年龄的增大,小鼠胰岛素抵抗增加,腹腔注射 MOTS-c 7 d 后,能逆转这种年龄依赖性胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。在高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠模型中, MOTS-c 可预防饮食诱导的肥胖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗,并显示 AMPK 的活性增强,其下游的葡萄糖转运蛋白在骨骼肌中的表达也增强<sup>[11]</sup>。说明 MOTS-c 能够通过增加葡萄糖的利用,从而抑制糖尿病的发生、发展。人群研究发现,尽管血浆 MOTS-c 的浓度在瘦和肥胖个体中是相似的,但 MOTS-c 与胰岛素敏感性的关联只存在于瘦个体,且 MOTS-c 与瘦个体的胰岛素抵抗呈正相关<sup>[12]</sup>。此外,在男性儿童和青少年人群中, MOTS-c 水平与体重指数、体重指数标准差评分、腰围、腰臀比、空腹胰岛素水平、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数和 HbA1c 呈负相关<sup>[6]</sup>。综上, MOTS-c 与胰岛素抵抗密切相关,它能提高葡萄糖利用率、降低血糖、改善糖耐量,有潜在的治疗糖尿病的作用。

### 4 MOTS-c 与骨质疏松的关系

Hu 和 Chen<sup>[13]</sup>分离并培养大鼠骨髓间充质干细胞,发现应用 MOTS-c 处理可明显刺激骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,并使转化生长因子 (TGF)- $\beta$ /Smad 通路相关基因显著上调,而敲除 TGF- $\beta$ 1 基因可逆转 MOTS-c 的促进成骨的作用。故认为 MOTS-c 通过 TGF- $\beta$ /Smad 途径,促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化。另有研究发现,用 MOTS-c 处理的人胚永生化成骨细胞 hFOB 1.19 细胞活力增强,并且 hFOB 1.19 细胞中 TGF- $\beta$ 、Smad 7 和 I 型胶原相关基因的合成增加,运用 TGF- $\beta$  抑制剂或者 Smad 7 抑制剂都可逆转 I 型胶原相关基因表达的增加,从而证明 MOTS-c 可以通过 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,促进成骨细胞 I 型胶原合成,改善骨质疏松症<sup>[14]</sup>。魏明<sup>[9]</sup>发现, MOTS-c 能减少卵巢切除小鼠的骨丢失,这与 MOTS-c 抑制破骨细胞分化的作用有关,并阐明 MOTS-c 抑制骨髓来源的巨噬细胞向破骨细胞分化,与激活 AMPK、减少破骨细胞分化中氧化应激产物的产生有关。同样在小鼠去卵巢模型中, MOTS-c 治疗能明显减轻去卵巢之后导致的骨丢失,并且 MOTS-c 对核因子- $\kappa$ B 受体激活物配体诱导的破骨细胞分化有明显的抑制作用,其作用与 AMP 活化蛋白激酶有关<sup>[15]</sup>。Yan 等<sup>[16]</sup>证明,在超高分子量聚乙烯颗粒诱导的骨溶解小鼠模型中, MOTS-c 可以减轻骨

侵蚀和炎症反应,机制是MOTS-c能增加骨保护素/核因子受体激活剂  $\kappa$ B 配体在骨细胞中的比例,抑制破骨细胞的生成。以上研究说明,MOTS-c可以促进成骨、抑制破骨,有望成为治疗骨质疏松的新靶点。

## 5 MOTS-c 与非酒精性脂肪性肝病的关系

研究发现,MOTS-c 处理卵巢切除的肥胖和胰岛素抵抗小鼠后,棕色脂肪的活化增加,去卵巢诱导的脂肪在白色脂肪组织中的积累和炎症浸润减少,从而导致血清和肝脏中脂肪酸水平降低<sup>[9]</sup>。MOTS-c 在高脂饮食诱导的小鼠肥胖过程中显著抑制了体重的增加,并防止肝脏中脂肪的积累<sup>[1]</sup>。进一步研究表明,MOTS-c能显著减少高脂饮食诱导的内脏脂肪和肝脂肪变性,但尚不清楚这是脂肪生成减少或脂解增加的结果<sup>[17]</sup>。目前关于MOTS-c与非酒精性脂肪性肝病的研究尚不足,相关机制有待进一步研究。

综上所述,MOTS-c对多种代谢性疾病均有影响,包括减轻肥胖、改善胰岛素抵抗、降低血糖、减少肝脏脂质沉积及预防骨质疏松,但是具体机制的研究还不够深入,因此探讨其参与代谢性相关疾病发生、发展的机制和开发新的干预措施有积极的意义。

## 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] 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.
- [3] Mangalhara KC, Shadel GS. A mitochondrial-derived peptide exercises the nuclear option [J]. *Cell Metab*, 2018, 28 (3): 330-331. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.017.
- [4] 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.
- [5] Quirós PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17 (4): 213-226. DOI: 10.1038/nrm.2016.23.
- [6] Du C, Zhang C, Wu W, et al. Circulating MOTS-c levels are decreased in obese male children and adolescents and associated with insulin resistance[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/pedi.12685.
- [7] Chondronikola M, Volpi E, Børshiem E, et al. Brown adipose tissue activation is linked to distinct systemic effects on lipid metabolism in humans[J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (6): 1200-1206. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.029.
- [8] 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.
- [9] 魏明. MOTS-c 对 OVX 小鼠脂代谢异常和骨丢失的保护效能与机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- [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): pii: E2456. DOI: 10.3390/ijms20102456.
- [11] 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.
- [12] Cataldo LR, Fernández-Verdejo R, Santos JL, et al. Plasma MOTS-c levels are associated with insulin sensitivity in lean but not in obese individuals[J]. *J Invest Med*, 2018, 66 (6): 1019-1022. DOI: 10.1136/jim-2017-000681.
- [13] Hu BT, Chen WZ. MOTS-c improves osteoporosis by promoting osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via TGF- $\beta$ /Smad pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (21): 7156-7163. DOI: 10.26355/eurrev\_201811\_16247.
- [14] Che N, Qiu W, Wang JK, et al. MOTS-c improves osteoporosis by promoting the synthesis of type I collagen in osteoblasts via TGF- $\beta$ /SMAD signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (8): 3183-3189. DOI: 10.26355/eurrev\_201904\_17676.
- [15] Ming W, Lu G, Xin S, et al. Mitochondrial 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.
- [16] Yan Z, Zhu S, Wang H, et al. MOTS-c inhibits osteolysis in the mouse calvaria by affecting osteocyte-osteoclast crosstalk and inhibiting inflammation[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104381. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104381.
- [17] Lee C, Kim KH, Cohen P. MOTS-c: a novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100: 182-187. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.015.

(收稿日期: 2019-06-22)

(本文编辑: 饶颖)