

文章编号 1672-6634(2023)06-0094-08

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2023070002

氨基酸代谢物与线粒体自噬

王梦妍¹, 褚秀玲², 王琪琳¹

(1. 聊城大学 生命科学学院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城大学 农学与农业工程学院 山东 聊城 252059)

摘要 线粒体自噬是线粒体质量控制的主要机制之一, 自噬体选择性地吞噬功能失调或多余的线粒体, 并在溶酶体中降解。氨基酸作为蛋白质合成的基本单位, 不仅为生命体提供所必需的营养物质, 而且在各种生命活动中扮演着至关重要的角色。线粒体自噬对某些氨基酸代谢物的动态变化高度敏感, 包括谷氨酸、精氨酸、色氨酸及含硫氨基酸的相关代谢物。本文就氨基酸相关代谢物对线粒体自噬的关键调控作用进行了综述, 阐明了线粒体自噬和细胞代谢之间的双向相互作用, 目的是为进一步研究氨基酸代谢物调控线粒体自噬的机制提供一定的视角。

关键词 氨基酸代谢物; 线粒体自噬; PINK1-PRKN; mTOR 信号通路; 亚精胺

中图分类号 Q28

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Amino Acid Metabolites and Mitochondrial Autophagy

WANG Mengyan¹, CHU Xiuling², WANG Qilin¹

(1. School of Life Science, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. Agricultural Science and Engineering School, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Mitochondrial autophagy (mitophagy) is one of the main mechanisms of mitochondrial quality control, in which the autophagosome selectively engulfs dysfunctional or redundant mitochondria and degrades them in lysosomes. Amino acids, as the basic units of proteins, not only provide essential nutrients for life, but also play a vital role in various life activities. Mitochondrial autophagy is highly sensitive to the dynamic changes of metabolites of certain amino acids, including glutamic acid, arginine, tryptophan and sulfur-containing amino acids. In this review, the key regulatory roles of amino acid-related metabolites on mitochondrial autophagy were summarized, and also the bidirectional interactions between mitochondrial autophagy and cell metabolism were elucidated. It aims to provide a perspective for further study on the mechanism of amino acid metabolites modulating mitochondrial autophagy.

Key words amino acid metabolites; mitophagy; PINK1-PRKN; mTOR signal channel; spermidine

收稿日期: 2023-07-01

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32172901); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MC066)资助

通讯作者: 王琪琳, 女, 汉族, 博士, 教授, 研究方向: 肿瘤细胞代谢、凋亡信号转导及抗肿瘤药物筛选, E-mail: wql@lcu.edu.cn;
褚秀玲, 女, 汉族, 博士, 教授, 研究方向: 中兽医药, E-mail: chuxiuling@lcu.edu.cn.

1 引言

在活性氧(ROS)胁迫、营养缺乏、有毒化学物质以及细胞衰老等外界条件的刺激下,线粒体DNA(mtDNA)突变会逐渐累积,细胞内线粒体的膜电位会降低乃至去极化而受损。为了维持线粒体和细胞稳态,防止受损线粒体损伤细胞,损伤的线粒体被特异性标记并被特异性包裹进自噬体中,然后与溶酶体融合,从而在溶酶体中完成降解过程(见图1)。线粒体自噬是一种通过特异性清除细胞质中功能失调的线粒体从而维持线粒体功能完整性和细胞稳态的选择性自噬。线粒体自噬广泛存在于哺乳动物中,对于维持细胞内的线粒体平衡、线粒体质量控制具有重要作用,因此调节线粒体自噬或许能成为治疗某些疾病的一个新方向。

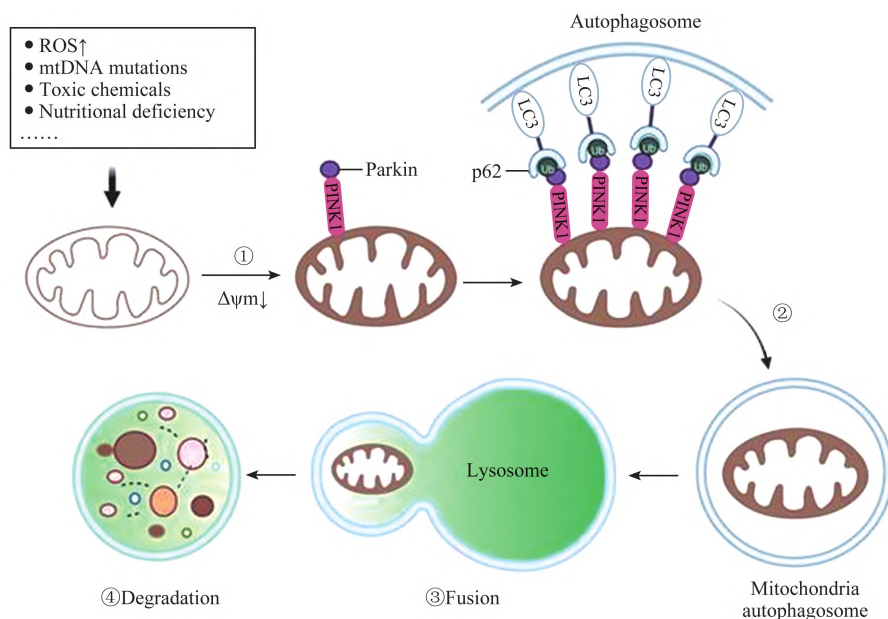


图1 线粒体自噬的主要过程(引自 Lu Y, et al. 2023)

氨基酸是蛋白质合成的基本单位,它们也可以作为碳源为细胞提供生物能源;另外,某些氨基酸可以作为信号分子参与信号转导,比如氨基酸能被相应的传感器感知,导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的激活和自噬通量的抑制^[1]。一些氨基酸相关代谢物在相应条件下,可作为线粒体自噬的调节因子。线粒体自噬缺陷会导致受损线粒体的积累,这与多种疾病的发病机制有关。本文重点介绍了谷氨酰胺(氨)、 γ -氨基丁酸、一氧化氮、亚精胺、褪黑素、半胱氨酸以及谷胱甘肽等氨基酸代谢物对线粒体自噬调控机制的研究进展,为进一步研究氨基酸代谢物调控线粒体自噬机制提供一定的理论基础。

2 谷氨酸代谢物与线粒体自噬

2.1 谷氨酰胺与线粒体自噬

谷氨酰胺作为最丰富的氨基酸,是核苷酸、氨基酸和六胺生物合成的氮源,也是谷氨酰胺分解为三羧酸循环中间物提供生物能的碳源,还可以参与线粒体自噬^[2]。在谷氨酰胺分解过程中,谷氨酰胺通过氨基酸转运蛋白ASCT2/SLC1A5进入细胞,并在线粒体中被谷氨酰胺酶(GLS)催化转化为谷氨酸,谷氨酸再被谷氨酸脱氢酶或丙氨酸或天冬氨酸转氨酶转化为三羧酸循环的中间物 α -酮戊二酸和氨。谷氨酰胺对自噬的调控较为复杂:一方面,谷氨酰胺生成的氨可以促进线粒体自噬,通过产生的氨来调节溶酶体的pH值,从而调控溶酶体内的降解过程以满足细胞活动的需要^[3];另一方面,谷氨酰胺可以间接激活mTOR,抑制自噬。氨以前被认为是癌细胞中可扩散的自噬诱导分子。研究发现,添加氨可增加哺乳动物细胞中BNIP3(Bcl2相互作用蛋白3)、PINK1(PTEN诱导的激酶1)和PRKN(Parkin RBR E3泛素蛋白连接酶)的表达,导致线粒体自噬的增加。抑制GLS活性和谷氨酰胺戒断可降低细胞BNIP3的表达^[4]。在常氧条件下,氨暴露促进缺氧诱导因子HIF1A的稳定,并提高靶基因(包括Bnip3)的转录^[5]。谷氨酸可以促进PRKN易位到线粒体上进行泛素化标记;过量的谷氨酸也可以触发 Ca^{2+} 进入线粒体, Ca^{2+} 与RHOT1(Ras homolog family member T1)结合,导致线粒体迁移受阻和PRKN募集到线粒体上,从而启动线粒体自噬^[6, 7]。

2.2 γ -氨基丁酸与线粒体自噬

γ -氨基丁酸(GABA)是谷氨酸在谷氨酸脱羧酶(GAD)的催化下合成的一种四碳非蛋白质氨基酸,是大脑中重要的一种抑制性神经递质。除了作为神经递质, γ -氨基丁酸还是神经发生及神经修复中的重要营养因子,参与调节氧化还原电位。 γ -氨基丁酸与谷氨酸共同维持神经兴奋的平衡,这对避免情绪障碍的发生至关重要。 γ -氨基丁酸(GABA)代谢紊乱在多种人类神经系统疾病中均有表现^[8,9]。在抑郁症发病机制中,其中兴奋性神经递质谷氨酸浓度升高,抑制性神经递质 γ -氨基丁酸浓度降低,可引起兴奋的失调。此外, γ -氨基丁酸功能障碍导致兴奋/抑制失衡也是诱发阿尔茨海默病(AD)的潜在因素,AD患者大脑中神经递质失衡,兴奋性神经递质谷氨酸、天冬氨酸浓度降低,抑制性神经递质甘氨酸浓度降低,GABA浓度升高^[10]。 β -淀粉样蛋白(A β)及其合成的相关物质可与G蛋白偶联受体结合而抑制GABA的释放,还可切割其它底物调控GABA的功能^[11]。

内源性GABA水平的升高,可以抑制酵母过氧化物酶体自噬和线粒体自噬,但对其他自噬相关通路没有抑制作用。这种过氧化物酶体自噬和线粒体自噬的缺陷可以通过补充雷帕霉素来修复,这表明GABA通过mTOR激活依赖的方式抑制过氧化物酶体自噬和线粒体自噬。此外,补充GABA或者对乙醛脱氢酶5A1(aldehyde dehydrogenase 5 family member A1, ALDH5A1)进行基因消融,会导致哺乳动物细胞内形态异常线粒体的积累和有缺陷的线粒体自噬。因此GABA对线粒体自噬的抑制活性,可能与GABA紊乱相关疾病的发病机制有关^[12]。

3 精氨酸代谢物与线粒体自噬

3.1 一氧化氮与线粒体自噬

一氧化氮(NO)是由一氧化氮合酶(NOS)催化精氨酸形成的一种亲脂性、高扩散性和短寿命的代谢物。NO可作为一种信号分子,在正常生理和疾病发生中都发挥着多种调控作用。比如,NO调控靶底物的S-亚硝基化,并参与翻译后的调控和信号转导^[13]。过量的NO被转化为有毒的活性氮,与电子传递链组分结合,会导致线粒体功能的破坏^[14]。NO可以启动PINK1-PRKN介导的线粒体自噬,即使在PINK1耗尽的细胞中,NO供体的暴露也会触发PRKN易位到线粒体上。原因可能是PRKN在Cys₃₂₃位点上的S-亚硝基化增强了E3泛素连接酶的活性,促进了线粒体自噬^[15,16]。这种NO诱导的线粒体自噬可以促进PINK1缺失的多巴胺能神经元细胞从线粒体损伤中恢复。然而,其他研究报道PINK1或PRKN的S-亚硝基化,导致PRKN向线粒体的易位显著减少^[17,18]。研究表明,NO可能通过不同的机制干扰自噬小体的形成^[19]。NO调控线粒体自噬似乎更为复杂,需要对其调控机制进一步深入研究。

3.2 亚精胺与线粒体自噬

亚精胺是另一种由精氨酸衍生的多胺代谢物。对于哺乳动物,可以通过膳食补充、肠道微生物合成以及以精氨酸为前体的自主合成来获取亚精胺。研究已经发现,亚精胺是一种自噬依赖的抗衰老分子^[20-22]。亚精胺可刺激小鼠心肌细胞的线粒体自噬,维持线粒体功能,延缓心脏衰老^[23,24]。因此,亚精胺具有高度的心脏保护作用。暴露于亚精胺,肌肉干细胞也会重新建立线粒体自噬功能,并导致肌肉干细胞衰老的逆转^[25]。

3.2.1 ATM调控亚精胺诱导的线粒体自噬。毛细血管扩张性共济失调(ataxia telangiectasia mutated, ATM)蛋白通过启动线粒体自噬,在线粒体功能障碍的反应中发挥关键作用。有研究表明,亚精胺通过诱导线粒体去极化来诱导线粒体自噬,从而引发线粒体自噬体和线粒体溶酶体的形成,从而促进PINK1在线粒体上的积累和PARKIN由胞质向受损线粒体的易位,最终导致细胞线粒体质量的降低,即发生线粒体自噬^[26]。然而在ATM蛋白激酶抑制剂KU55933预处理的细胞中,PINK1的积累和PARKIN的易位受到抑制,PARKIN与自噬标志蛋白LC3或PINK1的共定位也受到显著影响。ATM蛋白激活了亚精胺诱导的线粒体自噬的级联反应,在线粒体自噬过程中发挥重要的调控作用,通过调节PINK1的积累和PARKIN的易位来控制线粒体自噬的正常进行。亚精胺诱导的线粒体自噬与ATM蛋白激酶依赖的PINK1-PRKN通路的激活有关^[26]。在大多数哺乳动物细胞中,线粒体对选择性自噬识别的启动主要是由PTEN诱导的PINK1/PARKIN信号通路介导的。作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶,PINK1选择性地稳定在有缺陷线粒体的外膜上,来诱导线粒体自噬。积累的PINK1将胞质中E3泛素连接酶PARKIN引入线粒体,随后PARKIN

泛素化线粒体表面的某些蛋白质,最终导致有缺陷线粒体的分离和降解^[26]。然而 PINK1/PARKIN 信号级联是如何启动的还有待进一步研究。

3.2.2 亚精胺通过 mTOR 信号通路诱导线粒体自噬。亚精胺还能提高自噬和线粒体自噬相关成分,包括 BECN1、MAP1LC3、PINK1、PRKN、ULK1 和 ATG 蛋白,并促进 AMPK(腺苷酸活化蛋白激酶)的激活和 mTOR 的抑制^[27]。AMPK/mTOR 信号通路在激活自噬中发挥至关重要的作用。有关大鼠的研究表明,亚精胺可显著增加 AMPK 的磷酸化,降低 mTOR 的磷酸化,自噬体数量增加,从而促进线粒体自噬;而用 AMPK 抑制剂处理后,p-AMPK 和 p-mTOR 的表达水平则与上述研究结果相反,表明线粒体自噬被抑制^[28]。因此,亚精胺可通过 AMPK/mTOR 信号通路增强自噬通量。mTOR 是线粒体自噬的关键调控因子,可磷酸化 ATG13 和 ULK(Unc-51-like kinase),且对 ULK 活性具有抑制作用,阻止线粒体自噬体的形成。由此可见,亚精胺可抑制 mTOR 磷酸化,并激活 AMPK 的磷酸化,AMPK 在功能水平上抑制 mTOR,可以进一步促进亚精胺诱导的线粒体自噬。然而,这些研究主要以外源性亚精胺作为模型,而内源性亚精胺在线粒体自噬中的确切功能和机制尚不清楚。

4 色氨酸代谢物与线粒体自噬

4.1 褪黑素与线粒体自噬

N-乙酰基-5-甲氧基色胺(褪黑素)是一种色氨酸来源的仅在松果体中合成的多效内源性激素,主要参与日常和季节节律的最佳协调。褪黑素具有显著的线粒体保护特性,可以改善线粒体的完整性,并对多种心血管和神经退行性疾病具有预防作用。褪黑素能清除活性氧 ROS 毒性,抑制 ROS 介导的胎盘滋养细胞 EIF2AK4/GCN2(真核翻译起始因子 2 α 激酶 4)-ATF4(转录激活因子 4)-BNIP3 依赖的线粒体自噬,缓解镉诱导的胎儿生长受限^[29]。此外,褪黑素通过 PPARG(过氧化物酶体增殖物激活受体 γ)-FUNDC1(线粒体自噬受体)拮抗血小板的线粒体自噬,从而抑制线粒体能量的产生,抑制血小板过度活跃,减轻心肌缺血-再灌注损伤^[30]。然而,PPARG 信号通路如何调控 FUNDC1 依赖的线粒体自噬尚不清楚。褪黑素还通过抑制线粒体膜复合物(VDAC1-HK2-mPTP)拮抗心脏微血管中的线粒体自噬。褪黑素激活 AMPK,促进 DNML1(dynamin 1 like)在 Ser37 位点的磷酸化,但在 Ser616 位点去磷酸化,钝化 DNML1 依赖的线粒体分裂。线粒体结构的维持可恢复 VDAC1-HK2 的相互作用,阻止 mPTP 开放和 PINK1-PRKN 激活,最终阻断线粒体自噬,减轻缺血-再灌注诱导的心脏损伤^[31]。褪黑素激活阿尔茨海默病小鼠模型的 ALDH2(乙醛脱氢酶 2)-CGAS(环 GMP-AMP 合酶)-STING1(干扰素反应刺激因子 cGAMP 相互作用因子 1)-TBK1(TANK 结合激酶 1)信号转导轴,并恢复心肌细胞的线粒体自噬^[32]。在非酒精性脂肪肝发病过程中,褪黑素可抑制 NR4A1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1)的表达,从而阻断 DNA 激活的蛋白激酶催化亚基 PRKDC 和 TP53 的活化,导致 BNIP3 上调,线粒体自噬重建,改善肝细胞线粒体功能^[33]。因此,褪黑素对线粒体自噬的影响是复杂的,且与环境有关。

4.2 犬尿氨酸与线粒体自噬

除了参与褪黑素的生物合成之外,色氨酸还可以参与犬尿氨酸途径,犬尿氨酸途径是关于 NAD⁺ 从头合成的唯一代谢途径。犬尿氨酸通路的紊乱是许多衰老疾病的潜在致病因素。随着衰老和线粒体功能障碍,参与这一途径的酶逐渐失活。犬尿氨酸代谢的终点产物犬尿烯酸和 NAD⁺ 以及代谢分支中的几种中间代谢产物,是这些疾病的潜在干预靶点^[34,35]。NAD⁺ 作为一种有效的线粒体自噬诱导因子,通过犬尿氨酸途径的从头合成对于维持线粒体完整性至关重要。通过补充色氨酸或增加代谢通量进而增加 NAD⁺ 的产生,可增强秀丽隐杆线虫的线粒体功能,寿命延长和病理延迟^[36],而犬尿氨酸途径相关的关键酶的功能丧失则会导致先天性器官畸形^[37]。此外,犬尿氨酸途径也可以独立于代谢产物调节线粒体的完整性。KMO(犬尿氨酸 3-单加氧酶)是犬尿氨酸途径中的限速酶之一,定位于线粒体外膜^[38]。全基因组 RNAi 筛选发现 KMO 是线粒体形态学和 PRKN 依赖的线粒体自噬的调节因子。在 *cn/KMO* 缺陷果蝇中,线粒体质量增加但呼吸能力下降,支持了 KMO 可能调节线粒体自噬的观点。果蝇的研究表明,*cn/KMO* 与 *pink1*、*park* 和 *Drp1/DNM1L* 在基因上相互作用,且不依赖于犬尿氨酸的代谢^[39]。然而,其潜在的机制尚不清楚。

5 含硫氨基酸与线粒体自噬

5.1 半胱氨酸与线粒体自噬

半胱氨酸和甲硫氨酸是主要的含硫氨基酸,主要通过清除自由基和活性氧来维持细胞的氧化还原稳态^[40]。因此,半胱氨酸和甲硫氨酸都能影响线粒体自噬活性并不意外。硫化氢(H_2S)是一种重要的气体递质,在调节心血管功能中起着重要作用,它是由半胱氨酸经胱硫醚 γ -裂解酶(CSE)和胱硫醚 β -合成酶(CBS)转化而成的^[41]。CSE 可以利用半胱氨酸或同型半胱氨酸在其辅助因子 5-磷酸吡哆醛(PLP)的存在下产生 H_2S 。CBS 不单单从半胱氨酸中产生 H_2S ,也可以通过半胱氨酸和同型半胱氨酸结合产生 H_2S 。 H_2S 水平在细胞中受到严格控制,因为气体信号分子的过剩或缺乏都是有害的。线粒体在 H_2S 分解代谢中起核心作用,参与调节 H_2S 的稳态水平。低浓度的 H_2S 对机体健康有益,但高浓度的 H_2S 具有毒性,特别是通过干扰某些线粒体蛋白的氧化磷酸化或巯基化而对线粒体产生毒性^[42]。已有研究表明, H_2S 可以通过调控线粒体自噬来保护心脏。 H_2S 与蛋白质反应,将蛋白质上氨基酸的巯基(-SH)修饰为 SSH,进而激活蛋白质发挥生物功能^[43]。

表 1 氨基酸相关代谢物对线粒体自噬的调控

代谢物名称(缩写)	代谢物前体	对线粒体自噬的效应
氨(NH_4^+)	氨基酸(氧化脱氨)	氨促进 BNIP3、PINK1 和 PRKN 的表达,从而促进线粒体自噬
谷氨酸(Glu)	谷氨酰胺(谷氨酰胺分解)	谷氨酰胺诱导 Ca^{2+} 进入线粒体,导致 RHOT1-依赖的 PRKN 易位和线粒体自噬
γ -氨基丁酸(GABA)	谷氨酸(谷氨酸脱羧)	γ -氨基丁酸激活 mTOR 并抑制线粒体自噬
一氧化氮(NO)	精氨酸(一氧化氮合酶 NOS)催化合成	NO 触发 PRKN 的 S-亚硝基化和 PRKN 易位,从而启动线粒体自噬 PINK1 和 PRKN 的 S-亚硝基化可损害线粒体自噬 NO 干扰吞噬泡的形成,从而抑制线粒体自噬
亚精胺	精氨酸	亚精胺激活 ATM 激酶依赖的 PINK1-PRKN 通路 亚精胺诱导 BECN1、MAP1LC3、PINK1、PRKN、ULK1、ATGs 的表达、AMPK 的激活和 mTOR 的抑制
褪黑素	色氨酸	褪黑素抑制 ROS 介导的 EIF2AK4-ATF4-BNIP3 轴依赖的线粒体自噬 褪黑素通过 PPARG-FUNDC1 轴拮抗血小板中的线粒体自噬,减轻心肌缺血再灌注损伤 褪黑素通过抑制心脏微血管系统中的线粒体膜 VDAC1-HK2-mPTP 复合物来拮抗线粒体自噬 褪黑素通过激活 ALDH2-CGAS-STING1-TBK1 信号通路,恢复阿尔茨海默病小鼠心肌细胞的线粒体自噬 褪黑素通过 NR4A1-PRKDC-TP53-BNIP3 轴激活线粒体自噬,改善非酒精性脂肪肝细胞的线粒体质量
硫化氢(H_2S)	半胱氨酸	硫化氢通过 PRKN 和 USP8 的巯基化促进 PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬
谷胱甘肽(GSH)	谷氨酸 半胱氨酸 甘氨酸	GSH 通过抑制酵母中的 Atg32 来抑制线粒体自噬

外源性 H_2S 可以抑制脑缺血损伤造成的氧化应激,改善神经元线粒体功能从而起到保护神经元的作用。有研究认为,当线粒体自噬在某些疾病的发病机制中发挥正面作用时,外源性 H_2S 处理可上调线粒体自噬;当自噬发挥负面作用时,外源性 H_2S 则通过下调线粒体自噬发挥保护作用。外源性 H_2S 促进 PRKN 募集到线粒体上并增强 PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬^[44]。 H_2S 介导的 PRKN 和线粒体自噬相关的泛素化酶 USP8 的巯基化增强了相应的酶活性,促进了 PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬^[45,46]。外源性 H_2S 可保护缺血再灌注导致的神经元线粒体功能损伤,降低神经元的线粒体自噬程度,从而对神经元进行保护,Akt/mTOR 通路在其中起调控作用。在同型半胱氨酸存在的条件下,CBS、CSE 和 3MST(3-巯基丙酮酸巯基转移酶)的三重基因治疗的体外肾动脉培养会产生更多的 H_2S 。

5.2 甲硫氨酸与线粒体自噬

除了半胱氨酸,甲硫氨酸是另一种含硫氨基酸。蛋白质中的甲硫氨酸残基易被氧化,因此甲硫氨酸构成了抗氧化防御机制的一种重要成份,并对细胞氧化还原稳态有重要贡献^[48]。限制含甲硫氨酸的饮食可以显

著延长酵母、果蝇、小鼠等各种模式生物的健康寿命。线粒体自噬是延长寿命所必需的^[49]。实验发现,在甲硫氨酸限制期间,PRKN 和磷酸化泛素显著增加,表明 PINK1-PRKN 参与了这种线粒体自噬^[50]。来自甲硫氨酸代谢的 S-腺苷甲硫氨酸是重要的甲基供体,它能促进 PPP2/PP2A(蛋白磷酸酶 2)催化亚基的甲基化,导致自噬和选择性线粒体自噬的不足^[51]。S-腺苷甲硫氨酸也可以作为信号分子,通过 mTOR 信号通路抑制线粒体自噬。已有研究表明,线粒体自噬受营养敏感的靶标 TORC1 的调控。然而营养成分调控 TORC1 通路的具体机制还不是很清楚。

5.3 谷胱甘肽与线粒体自噬

谷胱甘肽(GSH), γ -L-谷氨酰-L-半胱氨酰-甘氨酸三肽,是细胞内氧化还原稳态的关键决定因子,由谷氨酰半胱氨酸连接酶(GCL)连接半胱氨酸和谷氨酸生成 γ -谷氨酰半胱氨酸,然后由谷胱甘肽合成酶(GSS)催化 γ -谷氨酰半胱氨酸和甘氨酸生成 GSH。线粒体谷胱甘肽在许多过程中发挥重要作用,包括铁硫簇的生物合成、过氧化氢解毒以及神经疾病的发生^[52]。GSH 通过 GSH 依赖的过氧化物酶参与氧化应激反应并被转化为氧化型 GSH(GSSG)。虽然 GSH 在线粒体中不是从头合成的,但有证据表明多种线粒体相关的 GSH 载体蛋白可以介导细胞内 GSH 的线粒体转运,并决定线粒体内的氧化还原稳态^[53]。在酵母中,化学或基因操作诱导的内源性 GSH 减少启动选择性线粒体自噬,但不启动一般性自噬,这种线粒体自噬可以通过补充细胞通透性的 GSH 或抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸来抑制,以使细胞 GSH 丰度正常化^[54]。另外, GSH 抑制 ATG32(一种线粒体锚定蛋白,对线粒体自噬至关重要)的表达,会导致线粒体自噬缺陷^[55]。酵母的线粒体自噬与磷脂生物合成途径有关,磷脂酰乙醇胺通过两个甲基转移酶(Cho2 和 Opi3)转化为磷脂酰胆碱。在线粒体自噬诱导条件下,缺乏甲基转移酶 Opi3 的细胞表现出 Cho2 抑制的延迟,导致谷胱甘肽水平异常增加和 ATG32 的抑制^[56]。然而,GSH 是否能调节哺乳动物细胞中的线粒体自噬,目前尚不清楚。

6 结语

氨基酸作为生物生命活动的重要营养物质之一,在提高机体的免疫力、增强机体的抗应激能力以及维持碳平衡、氮平衡等方面发挥着至关重要的作用。营养缺乏,尤其是氨基酸缺乏,会诱导细胞发生线粒体自噬,在短时间内使细胞在特殊生理状态下维持合成代谢与分解代谢的平衡。氨基酸相关代谢物作为线粒体自噬的调节物,在线粒体自噬中的作用和机制是不相同的(见表 1),也是非常复杂的。不同氨基酸代谢物对不同细胞线粒体自噬的调控机制存在差异,目前大多数氨基酸代谢物调控线粒体自噬的深层次机制尚不清楚。

线粒体是一种高度动态的细胞器,具有不断的融合、分裂、迁移、生物发生和去除的特性。这些线粒体行为相互协调,以维持正常的线粒体质量和数量。不同的途径通过感知不同的线粒体应激来协调线粒体自噬以用于线粒体质量控制,这表明维持适当的线粒体自噬活性来维持细胞内稳态是非常必要的。以往的一些研究,旨在探索内源性代谢物在线粒体自噬中的生理相关性,主要依赖于这些代谢物或代谢前体的外源性管理。在某些情况下,这些外源性补充量可能大大超过了内源性水平。因此,内源性代谢物在线粒体自噬调控中确切的生理作用有待进一步深入研究。研究已经证明,氨基酸代谢物的优化调控可以驱动适当水平的线粒体自噬,为相关疾病的干预提供理想的营养设计。因此利用现代分子生物学方法,研究不同氨基酸代谢物对不同细胞线粒体自噬的调控机制,对进一步揭示氨基酸代谢物对生命体新陈代谢及生长发育的机制具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] JEWELL J L, RUSSELL R C, GUAN K L. Amino acid signalling upstream of mTOR[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(3): 133-139.
- [2] WANG S, SUN H, WANG S, et al. α -Mangostin exhibits a therapeutic effect on spinal cystic echinococcosis by affecting glutamine metabolism[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(6): e0009823.
- [3] XIONG J, LUU T T T, VENKATACHALAM K, et al. Glutamine produces ammonium to tune lysosomal pH and regulate lysosomal function[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 80.
- [4] POLLETTA L, VERNUCCI E, CARNEVALE I, et al. SIRT5 regulation of ammonia-induced autophagy and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 253-270.

- [5] KAPPLER M, PABST U, ROT S, et al. Normoxic accumulation of HIF1 α is associated with glutaminolysis[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2017, 21(1): 211-224.
- [6] SAFIULINA D, KUUM M, CHOUBEY V, et al. Miro proteins prime mitochondria for Parkin translocation and mitophagy[J]. *Embo Journal*, 2019, 38(2): e99384.
- [7] VAN LAAR VS, ROY N, LIU A, et al. Glutamate excitotoxicity in neurons triggers mitochondrial and endoplasmic reticulum accumulation of Parkin, and, in the presence of N-acetyl cysteine, mitophagy[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 74: 180-193.
- [8] WONG CG, BOTTIGLIERI T, SNEAD OC. GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease[J]. *Annal of Neurology*, 2003, 54 Suppl 6: S3-S12.
- [9] XU Y, ZHAO M, HAN Y, et al. GABAergic inhibitory interneuron deficits in alzheimer's disease: implications for treatment[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 660.
- [10] 廖继武, 王丝丝, 杨海华, 等. 双相障碍抑郁发作与抑郁症患者血清谷氨酸、 γ -氨基丁酸水平对比分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(23): 1800-1804.
- [11] SINGH B, PORT JD, VOORT JLV, et al. A preliminary study of the association of increased anterior cingulate gamma-aminobutyric acid with remission of depression after ketamine administration[J]. *Psychiatry RES*, 2021, 301: 113953.
- [12] LAKHANI R, VOGEL KR, TILL A, et al. Defects in GABA metabolism affect selective autophagy pathways and are alleviated by mTOR inhibition[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2014, 6(4): 551-566.
- [13] SALIMIAN RIZI B, ACHREJA A, NAGRATH D. Nitric oxide: the forgotten child of tumor metabolism[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(9): 659-672.
- [14] GHASEMI M, MAYASI Y, HANNOUN A, et al. Nitric oxide and mitochondrial function in neurological diseases[J]. *Neuroscience*, 2018, 376: 48-71.
- [15] HAN JY, KANG MJ, KIM KH, et al. Nitric oxide induction of Parkin translocation in PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) deficiency: functional role of neuronal nitric oxide synthase during mitophagy[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(16): 10325-10335.
- [16] OZAWA K, KOMATSUBARA AT, NISHIMURA Y, et al. S-nitrosylation regulates mitochondrial quality control via activation of parkin[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 2202.
- [17] OH CK, SULTAN A, PLATZER J, et al. S-nitrosylation of PINK1 attenuates PINK1/Parkin-dependent mitophagy in hiPSC-Based parkinson's disease models[J]. *Cell Reports*, 2017, 21(8): 2171-2182.
- [18] RIZZA S, CARDACI S, MONTAGNA C, et al. S-nitrosylation drives cell senescence and aging in mammals by controlling mitochondrial dynamics and mitophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(15): E3388-E3397.
- [19] SARKAR S, KOROLCHUK VI, RENNA M, et al. Complex inhibitory effects of nitric oxide on autophagy[J]. *Molecular Cell*, 2011, 43(1): 19-32.
- [20] MADEO F, EISENBERG T, PIETROCOLA F, et al. Spermidine in health and disease[J]. *Science*, 2018, 359(6374): ean2788.
- [21] EISENBERG T, KNAUER H, SCHAUER A, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity[J]. *Nature Cell Biology*, 2009, 11(11): 1305-1314.
- [22] YANG X, ZHANG M, DAI Y, et al. Spermidine inhibits neurodegeneration and delays aging via the PINK1-PDR1-dependent mitophagy pathway in *C. elegans* [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(17): 16852-16866.
- [23] EISENBERG T, ABDELLATIF M, SCHROEDER S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine [J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(12): 1428-1438.
- [24] TYRRELL DJ, BLIN MG, SONG J, et al. Age-Associated mitochondrial dysfunction accelerates atherogenesis[J]. *Circulation Research*, 2020, 126(3): 298-314.
- [25] GARCÍA-PRAT L, MARTÍNEZ-VICENTE M, PERDIGUERO E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence[J]. *Nature*, 2016, 529(7584): 37-42.
- [26] QI Y, QIU Q, GU X, et al. ATM mediates spermidine-induced mitophagy via PINK1 and Parkin regulation in human fibroblasts[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 24700.
- [27] VARGHESE N, WERNER S, GRIMM A, et al. Dietary mitophagy enhancer: a strategy for healthy brain aging? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10): 932.
- [28] YAN J, YAN JY, WANG YX, et al. Spermidine-enhanced autophagic flux improves cardiac dysfunction following myocardial infarction by targeting the AMPK/mTOR signalling pathway[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2019, 176(17): 3126-3142.
- [29] ZHU HL, SHI XT, XU XF, et al. Melatonin protects against environmental stress-induced fetal growth restriction via suppressing ROS-mediated GCN2/ATF4/BNIP3-dependent mitophagy in placental trophoblasts[J]. *Redox Biology*, 2021, 40: 101854.
- [30] ZHOU H, LI D, ZHU P, et al. Melatonin suppresses platelet activation and function against cardiac ischemia/reperfusion injury via PPAR γ /FUNDCl/mitophagy pathways[J]. *Journal of Pineal Research*, 2017, 63(4): 12438.
- [31] ZHOU H, ZHANG Y, HU S, et al. Melatonin protects cardiac microvasculature against ischemia/reperfusion injury via suppression of

- mitochondrial fission-VDAC1-HK2-mPTP-mitophagy axis[J]. *Journal of Pineal Research*, 2017, 63(1): e12413.
- [32] WANG S, WANG L, QIN X, et al. ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-prompted cardiac abnormalities through cGAS-STING-TBK1-mediated regulation of mitophagy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 119-123.
- [33] ZHOU H, DU W, LI Y, et al. Effects of melatonin on fatty liver disease: The role of NR4A1/DNA-PKcs/p53 pathway, mitochondrial fission, and mitophagy[J]. *Journal of Pineal Research*, 2018, 64(1): 12450.
- [34] PLATTEN M, NOLLEN EAA, RÖHRIG UF, et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(5): 379-401.
- [35] CASTRO-PORTUGUEZ R, SUTPHIN GL. Kynurenine pathway, NAD⁺ synthesis, and mitochondrial function: targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan[J]. *Experimental Gerontology*, 2020, 132: 110841.
- [36] KATSYUBA E, MOTTIS A, ZIETAK M, et al. De novo NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health[J]. *Nature*, 2018, 63(7731): 354-359.
- [37] SHI H, ENRIQUEZ A, RAPADAS M, et al. NAD Deficiency, congenital malformations, and niacin supplementation[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(6): 544-552.
- [38] IVATT RM, SANCHEZ-MARTINEZ A, GODENA VK, et al. Genome-wide RNAi screen identifies the Parkinson disease GWAS risk locus SREBF1 as a regulator of mitophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(23): 8494-8499.
- [39] MADDISON DC, ALFONSO-NÚÑEZ M, SWAIH AM, et al. A novel role for kynurenine 3-monooxygenase in mitochondrial dynamics [J]. *PLoS Genetics*, 2020, 16(11): e1009129.
- [40] TOWNSEND DM, TEW KD, TAPIERO H. Sulfur containing amino acids and human disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(1): 47-55.
- [41] WANG R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed[J]. *Physiological Reviews*, 2012, 92(2): 791-896.
- [42] ZHOU M, ZHANG J, SHEN J, et al. Hydrogen sulfide-linked persulfidation of ABI4 controls ABA responses through the transactivation of MAPKKK18 in Arabidopsis[J]. *Mol Plant*, 2021, 14(6): 921-936.
- [43] PAUL BD, SNYDER SH, KASHFI K. Effects of hydrogen sulfide on mitochondrial function and cellular bioenergetics[J]. *Redox Biology*, 2021, 38: 101772.
- [44] LIU N, WU J, ZHANG L, et al. Hydrogen Sulphide modulating mitochondrial morphology to promote mitophagy in endothelial cells under high-glucose and high-palmitate[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(12): 3190-3203.
- [45] SUN Y, LU F, YU X, et al. Exogenous H₂S promoted USP8 sulfhydration to regulate mitophagy in the hearts of db/db mice[J]. *Aging and Disease*, 2020, 11(2): 269-285.
- [46] VANDIVER MS, PAUL BD, XU R, et al. Sulfhydration mediates neuroprotective actions of parkin[J]. *Nature Communications*, 2013, 4: 1626.
- [47] SEN U, SATHNUR PB, KUNDU S, et al. Increased endogenous H₂S generation by CBS, CSE, and 3MST gene therapy improves ex vivo renovascular relaxation in hyperhomocysteinemia[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2012, 303(1): C41-C51.
- [48] LEVINE RL, MOSONI L, BERLETT BS, et al. Methionine residues as endogenous antioxidants in proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(26): 15036-15040.
- [49] PLUMMER JD, JOHNSON JE. Extension of cellular lifespan by methionine restriction involves alterations in central carbon metabolism and is mitophagy-dependent[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2019, 7: 301-309.
- [50] SÉITÉ S, MOURIER A, CAMOUGRAND N, et al. Dietary methionine deficiency affects oxidative status, mitochondrial integrity and mitophagy in the liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 10151.
- [51] SUTTER BM, WU X, LAXMAN S, et al. Methionine inhibits autophagy and promotes growth by inducing the SAM-responsive methylation of PP2A[J]. *Cell*, 2013, 154(2): 403-415.
- [52] PRADHAN SS, THOTA SM, RAJARATNAM S, et al. Integrated multi-omics analysis of Huntington disease identifies pathways that modulate protein aggregation[J]. *Disease Models and Mechanisms*, 2022, 15(10): dmm049492.
- [53] CALABRESE G, MORGAN B, RIEMER J. Mitochondrial glutathione: regulation and functions[J]. *Antioxid and Redox Signaling*, 2017, 27(15): 1162-1177.
- [54] DEFFIEU M, BHATIA-KISSOVÁ I, SALIN B, et al. Glutathione participates in the regulation of mitophagy in yeast[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(22): 14828-14837.
- [55] SAKAKIBARA K, EIYAMA A, SUZUKI SW, et al. Phospholipid methylation controls Atg32-mediated mitophagy and Atg8 recycling [J]. *EMBO Journal*, 2015, 34(21): 2703-2719.

(责任编辑:刘庆松)