

线粒体自噬与衰老

刘征兆 (广东医科大学附属医院, 广东湛江 524001)



专家简介: 刘征兆, 博士, 副研究员, 广东省杰出青年基金获得者。主要研究方向为: (1) 线粒体自噬与衰老(线粒体自噬与慢性肾脏疾病的基础与临床研究); (2) 基于 PROTAC 技术靶向线粒体自噬的药物开发; (3) 遗传性肾病。在国际权威杂志《Cancer Cell》《eLife》《Autophagy》等发表 SCI 论文 40 余篇。主持国家自然科学基金项目 3 项。国家自然科学基金函评专家, 教育部学位论文评审专家, Autophagy 杂志审稿专家, 中南大学学报(医学版) 青年编委, 华大基因遗传咨询师, 中国遗传学会会员, 中国细胞生物学学会会员, 国际华人骨研学会终身会员。E-mail: liuzhengzhao@gdmu.edu.cn

摘 要: 线粒体是三羧酸循环的主要场所, 几乎是所有真核细胞的能量供应站。衰老伴随着线粒体功能的丧失和损伤线粒体的累积。线粒体自噬是细胞清除衰老损伤线粒体的主要机制。细胞内的线粒体自噬不足, 损伤线粒体的累积可以作为细胞衰老的标志物。因此, 研究线粒体自噬的机制、调控途径以及寻找干预线粒体自噬的策略, 对于延缓衰老具有重要意义。该文阐述了线粒体自噬与衰老相关的分子调控网络以及干预线粒体自噬延缓衰老的策略及研究方向, 旨在推进靶向线粒体自噬治疗衰老相关疾病的发展。

关键词: 线粒体自噬; 衰老; 自噬; 抗衰老; 信号通路

中图分类号: R 339.3⁺8

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 02-0121-07

Mitophagy and aging

LIU Zheng-zhao (Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Mitochondria is the central hub of the tricarboxylic acid cycle and plays a crucial role in generating cellular energy and as the primary energy providers for almost all eukaryotic cells. The aging process is characterized by a decline in mitochondrial function and the accumulation of damaged mitochondria. Mitophagy serves as the primary mechanism through which cells eliminate aging-related damaged mitochondria. Inadequate mitochondrial autophagy and the accumulation of damaged mitochondria can be indicative of the aging process. Therefore, investigating the mechanisms and regulatory pathways of mitophagy and identifying strategies to modulate this process are of paramount importance in delaying the aging process. This review provides a comprehensive overview of the molecular regulatory networks connecting mitophagy and aging, as well as discusses strategies to manipulate mitophagy for the purpose of delaying the aging process. Additionally, this review explores future prospects in this field. The aim is to advance the development of targeted mitochondrial autophagy for the treatment of age-related diseases.

Key words: mitophagy; aging; autophagy; anti-aging; signaling pathway

线粒体是几乎所有真核细胞的能量供应站, 进化的观点认为线粒体源于共生菌^[1]。线粒体作为三羧酸循环的主要场所, 为细胞供能。衰老伴随着线粒体功能的丧失和损伤线粒体的累积。衰老损伤的线粒体可以通过线粒体自噬来清除。细胞衰老导致线粒体膜电位降低, 线粒体 DNA (mtDNA) 释放, 细胞内活性氧

(ROS) 产生增加, 从而增强 DNA 损伤。细胞启动线粒体自噬过程, 以双层膜结构将线粒体包裹, 最后与溶酶体融合, 将损伤的线粒体降解和清除。衰老的十二大特征就包括了线粒体自噬不足和功能障碍^[2]。细胞内线粒体自噬不足, 损伤线粒体累积可作为细胞衰老标志。因此, 研究线粒体自噬机制、调控途径以及寻找干

收稿日期: 2024-02-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82172502, 81974127)

预线粒体自噬的策略,对于延缓衰老具有重要意义。

1 线粒体功能和衰老过程

线粒体是细胞中双层膜包裹的细胞器,通过氧化磷酸化为细胞供能。脂肪酸在胞质内形成脂酰辅酶a (CoA) 进入线粒体,氧化成乙酰 CoA 进入三羧酸循环;糖类在胞质中发生糖酵解生成丙酮酸进入线粒体,丙酮酸脱羧氧化形成乙酰 CoA 进入三羧酸循环。与原核生物三羧酸循环在胞质中进行不同,真核生物有线粒体,三羧酸循环在线粒体中进行。三羧酸循环是一个由一系列酶促反应构成的循环反应系统,首先由乙酰辅酶A (Acyl-CoA) 与草酰乙酸缩合生成柠檬酸,经过 4 次脱氢,1 次底物水平磷酸化,最终释放 2 分子 CO_2 ,生成 3 分子 $\text{NADH}+\text{H}^+$, 1 分子 FADH_2 和 1 分子 ATP,并且重新生成草酰乙酸的循环反应过程^[3]。生成的 NADH 和 FADH_2 经线粒体内膜上的电子呼吸链进行电子(e^-) 传递,同时呼吸链复合物将质子(H^+) 从线粒体基质泵出到线粒体内外膜间隙。电子呼吸链由线粒体内膜上的复合物 I、II、III、IV 组成,当电子传递时, H^+ 被电子呼吸链复合物 I、III、IV 泵出到线粒体内膜外侧形成质子电化学梯度,传递的电子被氧气接收形成水。线粒体内膜电子传递和耗氧的过程与 ATP 的形成过程是偶联的。在复合物 I、III、IV 作用形成的 H^+ 浓度梯度的驱动下, H^+ 返回线粒体基质,释放的自由能驱动 ATP 酶催化 ADP 生成 ATP。 $\text{NADH}+\text{H}^+$ 参与的递氢体系(复合物 I、III、IV) 生成分子 2.5 分子 ATP,而 FADH_2 参与的递氢体系(复合物 II、III、IV) 生成 1.5 分子 ATP,再加上底物磷酸化产生 1 分子 ATP,因此,1 分子 Acyl-CoA 参与三羧酸循环,经电子

呼吸链和 ATP 合酶共生成 10 分子 ATP。氧气分子如果不是在复合物 IV 获取两个电子生成水,而是在复合物 I、II、III 获取了自由电子,就会产生 ROS[包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由基($\cdot\text{OH}$)等],产生的自由基会肆意抢夺其他蛋白质、脂质和核酸的电子来保持自身的稳定性,引起细胞内的蛋白质、脂质和核酸损伤,进而对细胞膜、蛋白质和 DNA 结构造成破坏,促进细胞衰老^[4],详见图 1。

衰老表现为生理结构完整性的逐渐丧失,器官衰竭和死亡易感性增加。近年来,学术界提出了衰老的共同特征:慢性低度炎症即炎症性衰老、基因组不稳定性、端粒磨损、表观遗传改变、蛋白质平衡丧失、营养传感失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞衰竭以及细胞间通讯的改变^[2]。细胞衰老通常表现为细胞功能的下降、增加的细胞应激和氧化损伤的积累。线粒体在衰老过程中的损伤主要包括:氧化应激(ROS 生成)、膜电位丧失、线粒体外膜通透(MOMP)、线粒体通透性转换孔(mPTP)开放、胞内钙离子失衡、线粒体未折叠蛋白反应(mtUPR)缺失、线粒体膜破裂、mtDNA 释放等。这些缺陷将导致线粒体释放更多的自由基,引发炎症反应和细胞凋亡等。衰老过程中线粒体的损伤导致能量供应不足和代谢紊乱可能是导致器官衰竭的重要原因^[5]。

2 线粒体的自噬机制

衰老伴随着线粒体功能的丧失和损伤线粒体的累积。衰老损伤的线粒体可以通过以下方式清除:线粒体自噬^[6]、MDV 途径^[6-7]、细胞间转移传递^[8-11]、线粒体吞噬溶酶体的自我消化^[12](图 2)。

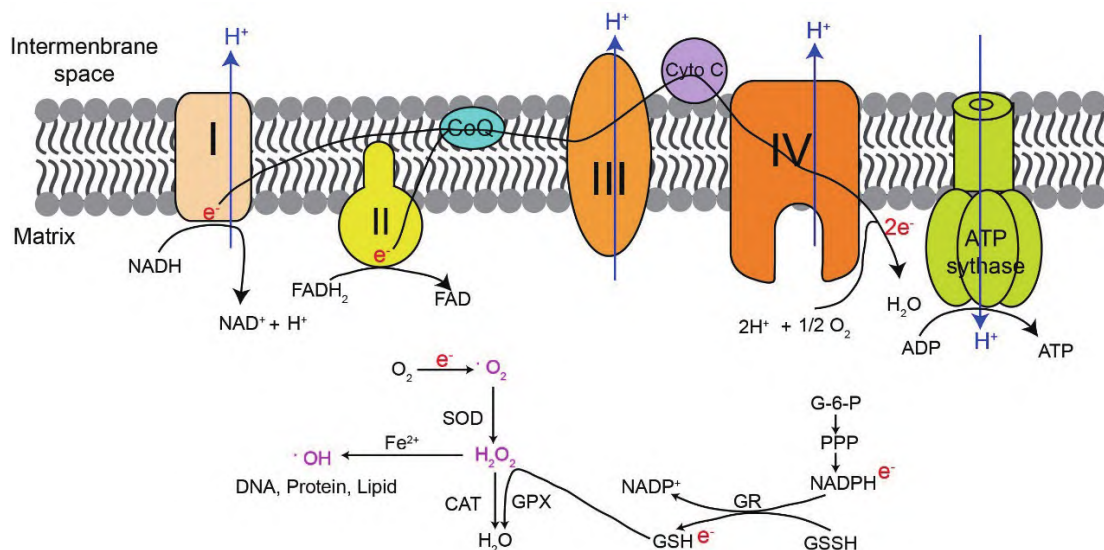
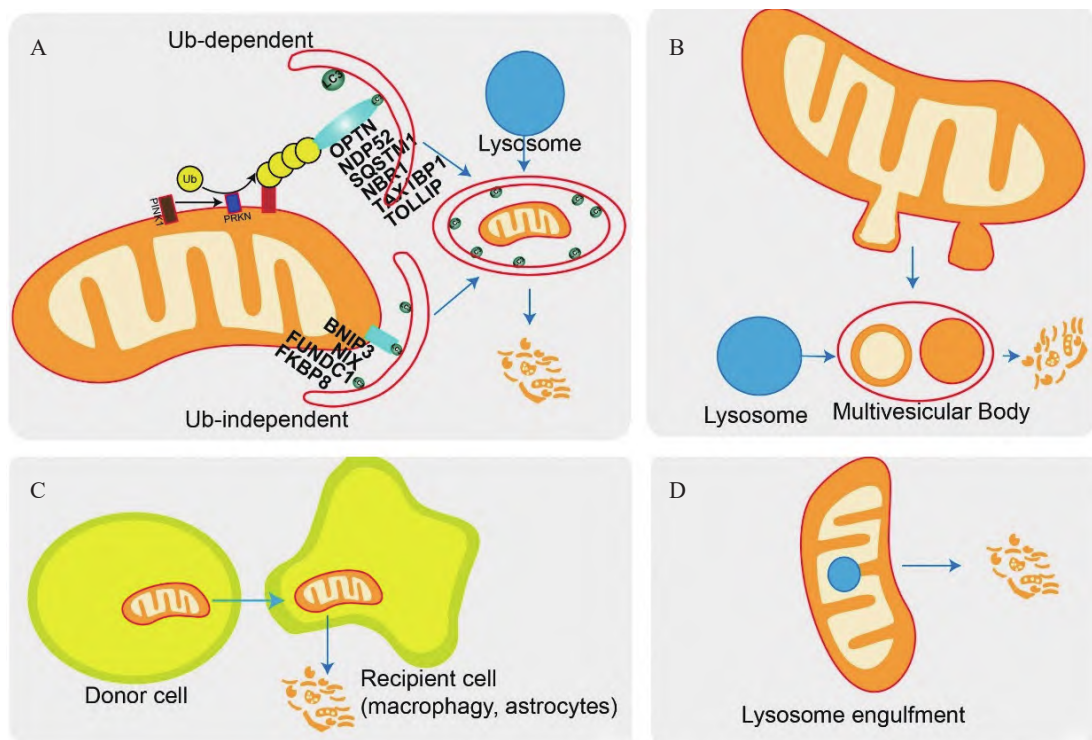


图1 电子呼吸链和线粒体ROS的产生

线粒体自噬在线粒体受损后启动,是衰老细胞清除损伤线粒体的主要机制。线粒体自噬在红细胞成熟过程中通过非泛素依赖的方式去除线粒体^[13-14],在受精卵中去除来自父亲精子的线粒体^[15-17](图3)。

线粒体自噬分为泛素依赖(Ub-dependent)和非泛素依赖(Ub-independent)两种方式^[18](图2、4),均需要先在细胞内触发和启动自噬体双层膜的形成。双层

膜形成起始于ULK complex (ULK1-ATG13-FIP200)的形成,激活下游VPS34 Complex (BECN-VPS15-VPS14-ATG14-AMBRA1)的形成,作用于内质网膜脂质,启动自噬双层膜结构的形成,同时通过ATG8 (LC3)-ATG12系统将LC3前体加工带上脂质结构定位到自噬双层膜。自噬双层膜结构经过延伸形成隔离膜,包裹损伤的线粒体,形成自噬小体,与溶酶体融



A. 线粒体自噬; B. MDV 途径; C. 细胞间转移传递; D. 线粒体吞噬溶酶体的自我消化

图2 损伤线粒体清除方式

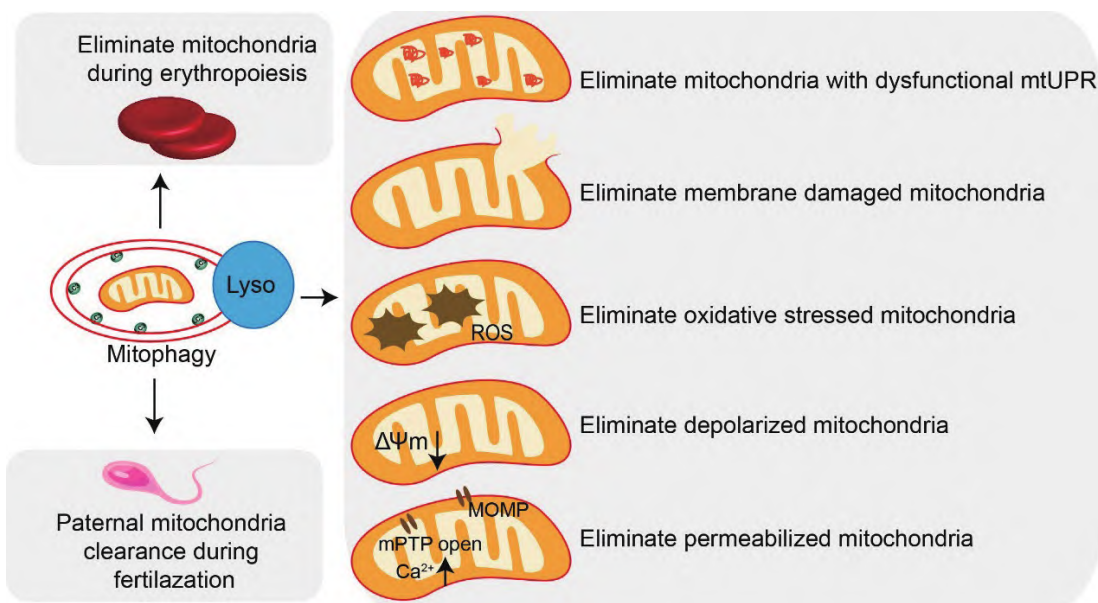


图3 线粒体自噬的功能

合,形成自噬溶酶体,最后在溶酶体水解酶的作用下被消化^[19]。损伤线粒体进行线粒体自噬的泛素依赖途径需要PINK1-PRKN先在线粒体外膜上聚集,通过PRKN泛素化受损线粒体上膜蛋白,泛素化的线粒体被自噬受体蛋白(OPTN、NDP52、SQSTM1、NBR1、TAX1BP1、TOLLIP)的泛素结合结构域识别,自噬受体蛋白通过LC3结合结构域(LIR)将受损的线粒体拉向自噬小体,介导线粒体自噬的发生。非泛素依赖的线粒体自噬由另外一类的定位在线粒体外膜的自噬受体蛋白(NIX、BNIP3、FUNDC1、FKBP8)介导,这类蛋白含有LC3结合结构域,其表达的上调可以将受损的线粒体直接拉向自噬小体,而不依赖线粒体的泛素化修饰^[20](图4)。研究发现定位在内膜上的自噬受体PHB2^[21],分子伴侣Chaperonin的蛋白亚基CCT2能够介导聚集体自噬^[22]。

3 调控线粒体自噬的信号通路

调控线粒体自噬的信号通路涉及多个分子和信号传导途径^[23],包括腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路^[24]、PI3K-AKT-mTOR信号通路、去乙酰化酶1(SIRT1)信号调控、线粒体未折叠蛋白反应(mtUPR)调控、PINK1-PRKN信号通路^[25]、cGAS-STING信号

通路^[26]、BCL2-BAX/BAK信号通路和钙离子浓度调节等。AMPK作为细胞内一个主要能量传感器,当细胞能量水平下降时,活性增加。热量限制、AMP/ATP增加、NAD⁺/NADH增加都能激活AMPK促进线粒体自噬的发生。能量充足的情况下,PI3K-AKT-mTOR信号通路激活,抑制线粒体自噬。当细胞遭受营养限制或雷帕霉素刺激,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活性下降,促进线粒体自噬的发生。AMPK还能激活长寿蛋白SIRT1, SIRT1可能是通过对线粒体质量控制实现抗衰老和延长寿命。SIRT1可以去乙酰化过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (PGC1 α)促进线粒体生物发生,通过PGC1 α -NRF2-FUNDC1促进线粒体自噬的发生,调控PGC1 α -NRF2-SOD1减轻线粒体的氧化应激。线粒体的蛋白质毒性和功能损伤可以启动线粒体的应激反应,称为mtUPR。mtUPR通过激活转录因子5(ATF5)、去乙酰化酶3(SIRT3,定位于线粒体的SIRT家族蛋白)和HSP660促进线粒体自噬过程,延缓衰老^[27]。PINK1-PRKN蛋白参与感知和泛素化标记受损的线粒体,促进线粒体自噬的发生。

SIRT3也能通过NRF2促进线粒体自噬和抑制线粒体的氧化应激。ROS可导致线粒体氧化应激和

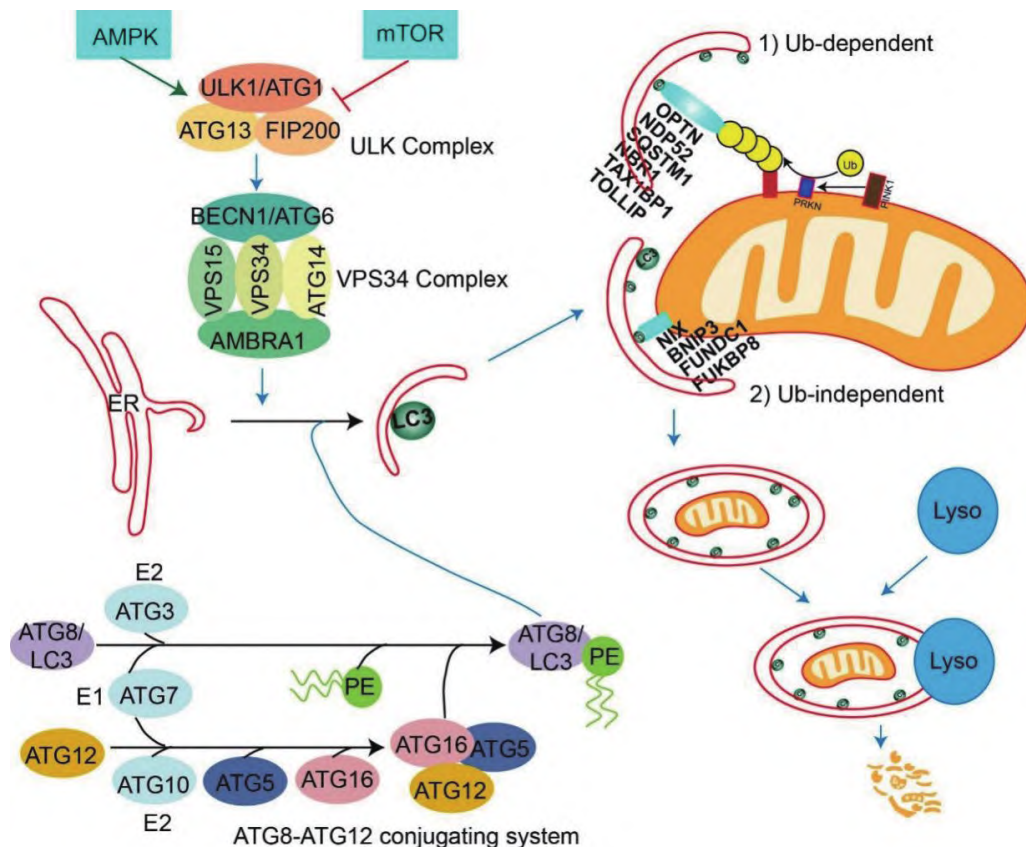


图4 线粒体自噬发生机制

线粒体损伤,也能通过NRF2启动线粒体的抗氧化反应,负反馈抑制ROS的生成。损伤线粒体释放的线粒体DNA(mtDNA)激活cGAS-STING信号通路,诱发SASP导致线粒体功能损伤^[17, 26, 28]。抗凋亡蛋白BCL2与BAX形成复合物定位于线粒体,抑制BAX作用,凋亡信号导致BCL2与BAX蛋白的解离,BAX促使线粒体外膜通透(MOMP),线粒体功能损伤。线粒体功能相关的氧化磷酸化解偶联剂(CCCP)是一种离子载体,结合H⁺,干扰线粒体内膜两侧质子梯度的形成,将电子传递和ATP合成过程解偶联,导致ATP的合成不受质子梯度形成的影响^[29]。CCCp一方面通过增加线粒体内Ca²⁺浓度,通过钙调神经磷酸酶(CaN)导致mPTP开放,使线粒体功能受损;另一方面可诱导PINK-PRKN通路,激活线粒体自噬的发生(图5)。

4 干预线粒体自噬以延缓衰老策略

衰老过程中SIRT1和SIRT3活性下降,NAD⁺减少,都会导致线粒体自噬活性的降低,衰老相关疾病如帕金森病中PINK-PRKN通路障碍,导致线粒体自噬受阻是疾病发生的重要原因^[30]。线粒体功能受损和线粒体自噬不足是衰老的标志性特征,靶向线粒体自噬对抗衰老将是抗衰老药物研究的新方向^[31]。针对线粒体自噬的药物和干预方法主要包括^[18, 20]:(1)运动和饮食调节,适度的运动和饮食调节也可以影响线粒体自噬。运动可以通过活化AMPK和抑制mTOR来促

进线粒体自噬。另外,一些饮食模式,如间歇性禁食和限制热量摄入,也被证明可以增强线粒体自噬和延缓衰老。(2)激活SIRT1和SIRT3。(3)NAD⁺增强剂,NMN是NAD的前体,通过激活线粒体自噬延缓衰老;PARP1是DNA修复的关键酶,消耗NAD⁺,抑制PARP1可以增加NAD⁺,激活SIRT1,促进线粒体自噬,线粒体生物发生,通过线粒体质量控制抵抗衰老^[32-33]。(4)PINK-PRKN激活剂激活线粒体自噬的发生。(5)AMPK激活剂,AMPK在能量不足时激活,促进线粒体自噬的启动。一些药物,如二甲双胍(Metformin)和AMPK激活剂AICAR,可以通过激活AMPK来增加线粒体自噬,并在动物实验中显示出抗衰老的效果。(6)靶向线粒体的抗氧化剂,氧化应激是衰老过程中线粒体功能退化的一个重要因素。使用抗氧化剂,如MitoQ(靶向CoQ)、MitoVitE、Elamipretide等,可以减少线粒体内的氧化应激,保护线粒体免受损害,并促进线粒体自噬。(7)mTOR(mammalian target of rapamycin)抑制剂,mTOR是一个细胞增殖和代谢调节蛋白,对线粒体自噬有抑制作用。抑制mTOR可以启动线粒体自噬,清除老化和损伤的线粒体。例如,雷帕霉素(Rapamycin)被广泛用于研究线粒体自噬和延缓衰老。(8)提高损伤线粒体清除效率,USP30是一种去泛素酶,能够导致线粒体的去泛素化,降低损伤线粒体通过泛素依赖的线粒体自噬途径降解效率。USP30的抑制剂能够提高损伤线粒体的清除效率^[19, 27]。

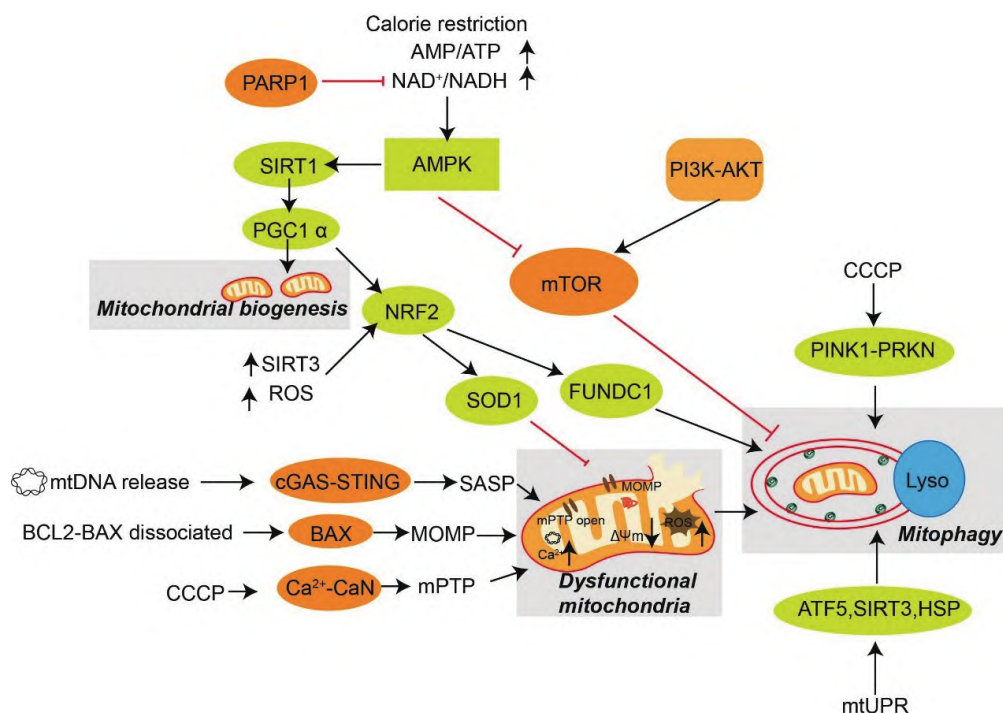


图5 影响线粒体自噬的信号分子和通路

(9)激活线粒体的自噬通路,如白藜芦醇(Resveratrol)、儿茶素(Catechin)、鞣花(Punicalagin)等能够激活线粒体的自噬对抗衰老的药物,详见表 1^[34]。

表 1 干预线粒体自噬通路对抗衰老的药物开发现状

衰老(线粒体自噬↓)	抗衰老策略	抗衰老药物
SIRT 活性↓	SIRT1 激活剂	SRT1720, SRT2104, Resveratrol
	SIRT3 激活剂	Ionidamine
NAD ⁺ /NADH↓	NAD ⁺ 前体	NMN, NR
	PARP1 抑制剂	AZD2281, BMN-673, MK-4827, AZD-5305, PJ34, AG-14361, BSI-201, NMS-P118
PINK1-PRKN 活性↓	PINK1-PRKN 激活剂	Urolithin A
	线粒体解偶联剂	DNP methylether, OPC-163493, CZ5, BAM15, HU6, NEN, 1, 3-bis(dichlorophenyl)urea
氧化损伤↑	线粒体靶向抗氧化剂	MitoQ, MitoVitE, Elamipretide
AMPK 活性↓	AMPK 激活剂	Metformin, Oleuropein, AICAR
mTOR 活性↑	mTOR 抑制剂	Rapamycin
损伤线粒体清除↓	USP30 抑制剂	MTX652
线粒体生物发生↓	线粒体生物发生促进剂	Resveratrol, Punicalagin, Epicatechin

5 小结与展望

线粒体自噬与衰老之间存在密切的关系。衰老伴随着线粒体的功能逐渐退化,导致能量产生减少、氧化应激增加等不良影响。而线粒体自噬是一种细胞内的自噬过程,通过清除和更新受损、老化或功能障碍的线粒体来维持细胞的健康。线粒体自噬功能的退化则与衰老和多种疾病的发生发展密切相关。研究表明 AMPK 和 mTOR 这两个细胞代谢调节蛋白被证实在线粒体自噬中起着重要的调控作用。另外,一些药物和物质,如 AMPK 激活剂、mTOR 抑制剂和 NAD⁺ 增强剂等已经被发现可以激活线粒体自噬并显示出抗衰老的潜力。此外,研究人员还发现运动和饮食因素对线粒体自噬的调控具有重要意义,适度的运动和特定的饮食模式可以促进线粒体自噬和延缓衰老的进程。

尽管已经取得了一些重要的发现,然而线粒体自噬与衰老的关系还有很多问题需要进一步研究。例如,如何精确调控线粒体自噬以实现最佳效果,以及线粒体自噬在不同组织和器官中的调控机制等。线粒体自噬在衰老过程中发挥重要作用。对线粒体自噬与衰老关系的深入研究有助于揭示衰老的机制,并为开发相关的治疗策略提供理论基础。在未来的线粒体自噬研究中,可能会有以下几个重点和方向:(1)分子机制和调控:进一步揭示线粒体自噬的分子机制和调控网络是未来研究的重要方向。这包括了线粒体自噬信号通路的激活、关键蛋白的功能和相互作用等方面的研究。通过深入了解其调控机制,可以为针对线粒体自噬的药物开发提供更加准确的靶点和策略。(2)与衰老相关的机制:进一步阐明线粒体自噬与衰老之间的关系是重要的研究方向。这可以包括线粒体自噬在不同寿

命的模型中的功能变化,以及与衰老相关的信号通路、蛋白质修饰、基因表达等的相互作用。深入理解衰老过程中线粒体自噬的改变有助于寻找新的治疗策略,延缓衰老和相关疾病的发展。(3)药物与干预策略:进一步研究和开发针对线粒体自噬的药物和干预策略是一个重要的研究方向。这可以包括寻找新的药物化合物,以及研究适度的运动和特定的饮食模式对线粒体自噬的调控效应。同时,还可以利用基因编辑技术和遗传模型来研究相关基因和蛋白质的功能和调控机制。(4)线粒体自噬与疾病关联:线粒体自噬的功能失调与多种疾病,如神经退行性疾病、心血管疾病和代谢性疾病等有关。将线粒体自噬作为潜在的治疗靶点,并探索相关疾病中线粒体自噬的异常表达和调控失调,有助于开发新的治疗和干预策略。

未来的线粒体自噬研究将聚焦于揭示其分子机制和调控、与衰老相关的机制、药物和干预策略的开发,以及线粒体自噬与各种疾病的关联。这些研究将进一步推动对线粒体自噬的理解,并为相关疾病的治疗提供新的思路和策略。

参考文献:

[1]YOULE R J . Mitochondria-Striking a balance between host and endosymbiont [J]. Science, 2019, 365 (6454): eaaw9855.

[2]LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe [J]. Cell, 2023, 186 (2): 243-278.

[3]ARNOLD P K , FINLEY L W S. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle [J]. J Biol Chem, 2023, 299 (2):102838.

[4]NAKAI K , TSURUTA D. What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? [J]. Int J

- Mol Sci, 2021, 22(19): 10799.
- [5] WILEY C D, CAMPISI J. The metabolic roots of senescence: Mechanisms and opportunities for intervention [J]. Nat Metab, 2021, 3(10): 1290-1301.
- [6] PICCA A, FAITG J, AUWERX J, et al. Mitophagy in human health, ageing and disease [J]. Nat Metab, 2023, 5(12): 2047-2061.
- [7] GUO Y, GUAN T, SHAFIQ K, et al. Mitochondrial dysfunction in aging [J]. Ageing Res Rev, 2023, 88: 101955.
- [8] PICCA A, GUERRA F, CALVANI R, et al. Generation and release of mitochondrial-derived vesicles in health, aging and disease [J]. J Clin Med, 2020, 9(5):1440.
- [9] NICOLÁS-ÁVILA J A, LECHUGA-VIECO A V, ESTEBAN-MARTÍNEZ L, et al. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart [J]. Cell, 2020, 183(1): 94-109.
- [10] LIANG W, SAGAR S, RAVINDRAN R, et al. Mitochondria are secreted in extracellular vesicles when lysosomal function is impaired [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5031.
- [11] ROSINA M, CECI V, TURCHI R, et al. Ejection of damaged mitochondria and their removal by macrophages ensure efficient thermogenesis in brown adipose tissue[J]. Cell Metab, 2022, 34(4): 533-548.
- [12] DAVIS C H, KIM K Y, BUSHONG E A, et al. Transcellular degradation of axonal mitochondria [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(26): 9633-9638.
- [13] HAO T, YU J, WU Z, et al. Hypoxia-reprogramed megamitochondrion contacts and engulfs lysosome to mediate mitochondrial self-digestion [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4105.
- [14] SANDOVAL H, THIAGARAJAN P, DASGUPTA S K, et al. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells [J]. Nature, 2008, 454(7201): 232-235.
- [15] CAIELLI S, CARDENAS J, DE JESUS A A, et al. Erythroid mitochondrial retention triggers myeloid-dependent type I interferon in human SLE [J]. Cell, 2021, 184(17): 4464-4479.
- [16] LEE W, ZAMUDIO-OCCHOA A, BUCHEL G, et al. Molecular basis for maternal inheritance of human mitochondrial DNA [J]. Nat Genet, 2023, 55(10): 1632-1639.
- [17] HIRATA S, HOSHI K, SHODA T, et al. Spermatozoon and mitochondrial DNA [J]. Reprod Med Biol, 2002, 1(2): 41-47.
- [18] MISHRA P, CHAN D C. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(10): 634-646.
- [19] MISHRA E, THAKUR M K. Mitophagy: A promising therapeutic target for neuroprotection during ageing and age-related diseases [J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(12): 1542-1561.
- [20] HARPER J W, ORDUREAU A, HEO J M. Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2): 93-108.
- [21] LOU G, PALIKARAS K, LAUTRUP S, et al. Mitophagy and neuroprotection [J]. Trends Mol Med, 2020, 26(1): 8-20.
- [22] WEI Y, CHIANG W C, SUMPTER R J R, et al. Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor [J]. Cell, 2017, 168(1-2): 224-238.
- [23] MA X, LU C, CHEN Y, et al. CCT2 is an aggrephagy receptor for clearance of solid protein aggregates [J]. Cell, 2022, 185(8): 1325-1345.
- [24] GREEN D R, GALLUZZI L, KROEMER G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging [J]. Science, 2011, 333(6046): 1109-1112.
- [25] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2): 121-135.
- [26] YOULE R J, NARENDRA D P. Mechanisms of mitophagy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(1): 9-14.
- [27] VICTORELLI S, SALMONOWICZ H, CHAPMAN J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP [J]. Nature, 2023, 622(7983): 627-636.
- [28] QUIRÓS P M, LANGER T, LÓPEZ-OTÍN C. New roles for mitochondrial proteases in health, ageing and disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2015, 16(6): 345-359.
- [29] KOTOVA E A, ANTONENKO Y N. Fifty years of research on protonophores: Mitochondrial uncoupling as a basis for therapeutic action [J]. Acta Naturae, 2022, 14(1): 4-13.
- [30] HAGBERG H, MALLARD C, ROUSSET C I, et al. Mitochondria: Hub of injury responses in the developing brain [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 217-232.
- [31] ANDREUX P A, HOUTKOOPER R H, AUWERX J. Pharmacological approaches to restore mitochondrial function [J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(6): 465-483.
- [32] FANG E F, SCHEIBYE-KNUDSEN M, CHUA K F, et al. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(5): 308-321.
- [33] FANG E F, SCHEIBYE-KNUDSEN M, BRACE L E, et al. Defective mitophagy in XPA via PARP-1 hyperactivation and NAD(+)/SIRT1 reduction [J]. Cell, 2014, 157(4): 882-896.
- [34] REN J, ZHANG Y. Targeting autophagy in aging and aging-related cardiovascular diseases [J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(12): 1064-1076.

(责任编辑: 林加西)