

## •综述•

## 线粒体转移与骨和软骨

周健 高俊杰 张长青

**摘要** 线粒体不但可以通过合成三磷酸腺苷 (ATP) 为细胞提供能量, 而且能够参与调控产生活性氧 (ROS)、传递细胞信号、诱导免疫反应等细胞生理过程。线粒体功能障碍会导致多种疾病发生。近年来, 学者们发现线粒体可以通过间隙连接等多种方式进行细胞间转移, 从而改善受体细胞的线粒体缺陷, 并恢复其生物学功能。多项研究均证实, 线粒体移植可用于多种疾病治疗。在骨关节系统疾病中, 骨关节炎等多种退行性病变均与线粒体功能障碍密切相关, 而线粒体移植有望成为治疗疾病的新方法。该文将对线粒体转移途径、线粒体转移效果及线粒体转移与骨和软骨的关系进行综述。

**关键词** 线粒体转移; 骨; 软骨

**DOI:** 10.3969/j. issn. 1673-7083. 2024. 02. 011

线粒体可以在能量代谢、信号转导、细胞凋亡等多个生理过程中发挥关键作用<sup>[1]</sup>, 因此线粒体功能障碍可导致细胞呼吸功能受损、细胞信号传递异常, 且可激活凋亡程序并最终导致细胞凋亡。骨质疏松、骨关节炎 (OA) 等骨退行性病变均与线粒体功能障碍有关。研究发现, 线粒体移植可以挽救细胞的线粒体功能, 从而在治疗多种疾病方面发挥作用<sup>[2-3]</sup>。

## 1 线粒体转移方式

### 1.1 间隙连接

间隙连接是相邻细胞间信息传递的通路, 由相邻细胞的 2 个半通道组成, 其中每个半通道均由 6 个连接蛋白在质膜上形成。该结构可以连接相邻细胞的细胞质, 从而允许细胞之间直接交换离子和小分子<sup>[4]</sup>。连接蛋白广泛分布于各种细胞中, 最常见的是连接蛋白 (Cx) 43。近期的研究表明, Cx43 是骨髓间充质干细胞 (BMSC) 线粒体转移的主要途径<sup>[5]</sup>。三维电子显微镜观察和 Cx43 免疫标记研究均证实, 线粒体和内体等全部细胞器均可掺入双膜囊泡中, 这些囊泡的形成是间隙连接内部化的结果<sup>[6]</sup>。

### 1.2 隧道纳米管

隧道纳米管 (TNT) 于 2004 年被首次发现<sup>[7]</sup>,

通常由肌动蛋白和微管蛋白构成, 在细胞之间形成连续的细胞质桥, 外面包绕质膜。TNT 根据直径不同可分为 2 种, 即薄 TNT 直径  $<0.7\ \mu\text{m}$ , 且较短 (100~200 nm), 仅含有 F- 肌动蛋白; 而厚 TNT 直径  $>0.7\ \mu\text{m}$ , 同时含有 F- 肌动蛋白和微管<sup>[8]</sup>。薄 TNT 仅允许细胞交换  $\text{Ca}^{2+}$ 、第二信使和小肽等较小的物质<sup>[9-10]</sup>; 而厚 TNT 因为含有微管, 运输能力更强、更稳定, 可以运送核酸、蛋白质、线粒体等<sup>[11-12]</sup>。研究证实, TNT 可以实现线粒体的细胞间转移。间充质干细胞 (MSC) 的线粒体可以通过 TNT 转移恢复神经元线粒体的功能, 并可抑制铁死亡<sup>[13]</sup>。健康细胞的线粒体也可以通过 TNT 转移到癌细胞中, 从而调节癌细胞的化疗耐药性<sup>[14]</sup>。MSC 还可以通过 TNT 将健康的线粒体转移到受损细胞中, 从而保护缺血性中风后的神经并促进神经恢复<sup>[15]</sup>。

### 1.3 细胞外囊泡

细胞外囊泡 (EV) 是细胞释放到细胞外基质的膜性小囊泡, 可参与细胞通讯、细胞迁移、血管新生和肿瘤细胞生长等过程。作为细胞间通讯的一种形式, EV 可以递送小分子、细胞器和膜蛋白等各种物质。EV 有外泌体 (直径 30~150 nm) 和微囊泡 (直径 200~1000 nm) 2 种类型<sup>[16]</sup>, 微囊泡可以包含整个线粒体。研究证实, 含线粒体的 MSC 来源的 EV 可以通过增强吞噬活性来调节巨噬细胞功能。神经干细胞则可以通过 EV 运输功能性线粒体<sup>[17]</sup>。在心肌受到应激性损伤期间, 通过 EV 转移到受体细胞的完整线粒体可以增强心肌梗死后心脏的功能<sup>[18]</sup>。

作者单位: 200233, 上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科、显微外科研究所

通信作者: 高俊杰 E-mail: colingjj@163.com

张长青 E-mail: zhangcq@sjtu.edu.cn

## 2 线粒体转移与骨

骨稳态的维持需要成骨细胞与破骨细胞的平衡。近期的研究表明,骨质疏松等多种骨骼疾病均与成骨细胞与破骨细胞之间的失衡有关<sup>[19]</sup>。

MSC 具有成骨、成软骨和成脂等多谱系分化能力和自我更新潜力<sup>[20]</sup>。未分化的 MSC 更依赖于糖酵解,而分化的 MSC 更依赖于氧化代谢<sup>[21]</sup>。对 MSC 进行成骨诱导后,其线粒体 DNA 拷贝数、呼吸酶蛋白亚基、耗氧率、细胞内三磷酸腺苷(ATP)含量均升高,提示线粒体有氧代谢上调<sup>[22]</sup>。基于线粒体在成骨分化中的重要作用,研究人员正在探索线粒体转移是否能促进成骨。巨噬细胞可以将线粒体递送至 MSC,从而促进 MSC 的成骨分化<sup>[23]</sup>。同时,成熟的成骨细胞分泌的线粒体以及线粒体衍生囊泡可以促进骨祖细胞分化,从而增强成骨<sup>[24]</sup>。

多项研究均证实,BMSC 也会发生线粒体转移。接受线粒体转移的 BMSC 在受到成骨诱导时,其增殖、迁移和成骨能力均显著增强<sup>[25]</sup>。而 BMSC 提供的线粒体对多种疾病均有治疗效果。BMSC 将线粒体转移到肺泡上皮可以增强细胞生物能量并改善急性肺损伤<sup>[26]</sup>。接受线粒体转移的脂肪变性细胞的氧化磷酸化活性明显增强,其 ATP 产生和线粒体膜电位明显增加,同时活性氧(ROS)水平降低,紊乱的葡萄糖和脂质代谢明显恢复<sup>[27]</sup>。TNT 介导的线粒体转移可以拯救髓核细胞(NPC)的线粒体功能障碍和细胞凋亡,具体表现为线粒体呼吸链恢复,线粒体膜电位增加,以及 ROS 水平和细胞凋亡率降低,有助于椎间盘再生<sup>[28]</sup>。从 BMSC 转移到受伤的运动神经元的线粒体可以改善运动神经元的功能<sup>[29]</sup>。衰老骨骼的骨细胞氧化代谢受损,可以导致核苷酸失衡和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)比率降低,线粒体出现肿胀<sup>[30]</sup>,而正常线粒体可以通过树突状网络转移到线粒体无功能的损伤骨细胞,以防止细胞过度损伤<sup>[31]</sup>。

## 3 线粒体转移与软骨

线粒体功能障碍会导致软骨损伤<sup>[32]</sup>。损伤的软骨细胞线粒体电子传递链活性增加,ROS 水平升高,可触发软骨细胞内自由基和代谢物的释放,从而促进软骨细胞凋亡和坏死<sup>[33]</sup>。而软骨缺乏血供,自我修复能力有限<sup>[34]</sup>,因此如何促进软骨细胞功能恢复成为治疗关键。MSC 移植可以缓解疼

痛和关节功能障碍等 OA 症状,并保护软骨健康,但具体机制尚不明确。有研究显示, MSC 可以通过转移线粒体恢复线粒体功能受损的细胞。对于暴露于机械损伤的软骨, MSC 可定位于基质损伤区域,并延伸到软骨基质的裂缝中,将线粒体输送到软骨细胞<sup>[35]</sup>。这一过程可通过 EV 或间隙连接进行<sup>[36]</sup>。软骨细胞接受线粒体后,其线粒体膜电位增加,线粒体呼吸链酶的活性升高,线粒体功能改善,可以有效促进细胞增殖并抑制软骨细胞凋亡<sup>[37]</sup>。同时,补充外源线粒体可以显著上调软骨细胞中 Pgc-1 $\alpha$  和 Tfam 的表达,下调 Mfn2 的表达,增加线粒体 DNA 的数量,提示线粒体移植不仅可以直接改善线粒体的功能,还可以促进软骨细胞中线粒体的生物发生<sup>[38]</sup>。随着对线粒体移植的了解逐渐深入,线粒体移植有望成为治疗软骨损伤的有效方法。

## 4 结语

线粒体作为细胞能量代谢的中心,可为细胞各项生理活动提供能量,也可参与各种信号分子的产生和传递。越来越多的研究表明,线粒体移植可以挽救细胞应激损伤并恢复受体细胞中线粒体的功能。线粒体移植作用广泛,可用于治疗心血管系统、神经系统、免疫系统等不同系统的疾病<sup>[39-42]</sup>。在骨关节系统中,线粒体移植有利于 MSC 的成骨分化,可促进成骨。同时,线粒体转移也可防止骨细胞的过度损伤,抑制软骨细胞的凋亡。在疾病治疗方面,线粒体移植已经显示出较大潜力,但仍存在一些问题。首先是线粒体的分离和储存,当线粒体以冷藏或冷冻状态储存时,会发生线粒体外膜和内膜损伤<sup>[43]</sup>。当线粒体膜结构受损时,线粒体氧化磷酸化、ATP 合成能力均降低,同时膜通透性改变,可导致各种配体、激酶、第二信使和脂质、蛋白质等从线粒体膜间隙释放,从而诱导细胞凋亡<sup>[44-45]</sup>。尽管有研究发现海藻糖或二甲基亚砷等可以延长线粒体冷冻保存的时间,但长久的线粒体储存条件尚不明确,这无疑会限制线粒体移植的普适性<sup>[46-47]</sup>。其次,因为只有少数线粒体可以进入目的细胞<sup>[48]</sup>,且不能保证线粒体的活性<sup>[49]</sup>,故体内线粒体移植需要大量的线粒体。此外,线粒体移植后的免疫反应也需要谨慎考虑。有研究发现,外源性线粒体可与血管内皮细胞产生相互作用,导致炎症因子和趋化因子产生<sup>[50]</sup>。但也有研究认为,线粒体移植可以减少促炎因子的释放,

从而调节炎症反应<sup>[51]</sup>。虽然线粒体移植还有很多问题需要解决,但其作用广泛,制备方式简单,具有广阔的应用前景。

#### 参 考 文 献

- [1] Chakrabarty RP, Chandel NS. Beyond ATP, new roles of mitochondria[J]. *Biochem (Lond)*, 2022, 44(4): 2-8.
- [2] van der Vlist M, Raouf R, Willemen HLD, et al. Macrophages transfer mitochondria to sensory neurons to resolve inflammatory pain[J]. *Neuron*, 2022, 110(4): 613-626.e9.
- [3] Mishra M, Raik S, Rattan V, et al. Mitochondria transfer as a potential therapeutic mechanism in Alzheimer's disease-like pathology[J]. *Brain Res*, 2023, 1819: 148544.
- [4] Lampe PD, Laird DW. Recent advances in connexin gap junction biology[J]. *Fac Rev*, 2022, 11: 14.
- [5] Yang J, Liu L, Oda Y, et al. Extracellular vesicles and Cx43-Gap junction channels are the main routes for mitochondrial transfer from ultra-purified mesenchymal stem cells, RECs[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10294.
- [6] Norris RP. Transfer of mitochondria and endosomes between cells by gap junction internalization[J]. *Traffic*, 2021, 22(6): 174-179.
- [7] Rustom A, Saffrich R, Markovic I, et al. Nanotubular highways for intercellular organelle transport[J]. *Science*, 2004, 303(5660): 1007-1010.
- [8] Taiarol L, Formicola B, Fagioli S, et al. The 3.0 cell communication: new insights in the usefulness of tunneling nanotubes for glioblastoma treatment[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4001.
- [9] Ariazi J, Benowitz A, De Biasi V, et al. Tunneling nanotubes and gap junctions-their role in long-range intercellular communication during development, health, and disease conditions[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 333.
- [10] Lock JT, Parker I, Smith IF. Communication of Ca<sup>2+</sup> signals via tunneling membrane nanotubes is mediated by transmission of inositol trisphosphate through gap junctions[J]. *Cell Calcium*, 2016, 60(4): 266-272.
- [11] Chakraborty R, Nonaka T, Hasegawa M, et al. Tunneling nanotubes between neuronal and microglial cells allow bi-directional transfer of  $\alpha$ -Synuclein and mitochondria[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5): 329.
- [12] Haimovich G, Dasgupta S, Gerst JE. RNA transfer through tunneling nanotubes[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(1): 145-160.
- [13] Yao S, Pang M, Wang Y, et al. Mesenchymal stem cell attenuates spinal cord injury by inhibiting mitochondrial quality control-associated neuronal ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102871.
- [14] Nakhle J, Khattar K, Özkan T, et al. Mitochondria transfer from mesenchymal stem cells confers chemoresistance to glioblastoma stem cells through metabolic rewiring[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(6): 1041-1056.
- [15] Lu M, Guo J, Wu B, et al. Mesenchymal stem cell-mediated mitochondrial transfer: a therapeutic approach for ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(2): 212-229.
- [16] Chang WH, Cerione RA, Antonyak MA. Extracellular vesicles and their roles in cancer progression[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2174: 143-170.
- [17] Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Willis CM, et al. Neural stem cells traffic functional mitochondria via extracellular vesicles[J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(4): e3001166.
- [18] Ikeda G, Santoso MR, Tada Y, et al. Mitochondria-rich extracellular vesicles from autologous stem cell-derived cardiomyocytes restore energetics of ischemic myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(8): 1073-1088.
- [19] Hou X, Tian F. STAT3-mediated osteogenesis and osteoclastogenesis in osteoporosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 112.
- [20] Singh AK, Prasad P, Cancelas JA. Mesenchymal stromal cells, metabolism, and mitochondrial transfer in bone marrow normal and malignant hematopoiesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1325291.
- [21] Ly CH, Lynch GS, Ryall JG. A metabolic roadmap for somatic stem cell fate[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6): 1052-1067.
- [22] Chen CT, Shih YR, Kuo TK, et al. Coordinated changes of mitochondrial biogenesis and antioxidant enzymes during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(4): 960-968.
- [23] Cai W, Zhang J, Yu Y, et al. Mitochondrial transfer regulates cell fate through metabolic remodeling in osteoporosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(4): e2204871.
- [24] Suh J, Kim NK, Shim W, et al. Mitochondrial fragmentation and donut formation enhance mitochondrial secretion to promote osteogenesis[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(2): 345-360.e7.
- [25] Guo Y, Chi X, Wang Y, et al. Mitochondria transfer enhances proliferation, migration, and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cell and promotes bone defect healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 245.
- [26] Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury[J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 759-765.
- [27] Bi Y, Guo X, Zhang M, et al. Bone marrow derived-mesenchymal stem cell improves diabetes-associated fatty liver via mitochondrial transformation in mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 602.
- [28] Yang F, Zhang Y, Liu S, et al. Tunneling nanotube-mediated mitochondrial transfer rescues nucleus pulposus cells from mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3613319.
- [29] Li H, Wang C, He T, et al. Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 2017-2035.
- [30] Shum LC, White NS, Nadtochiy SM, et al. Cyclophilin D knock-out mice show enhanced resistance to osteoporosis and to metabolic changes observed in aging bone[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155709.
- [31] Gao J, Qin A, Liu D, et al. Endoplasmic reticulum mediates mitochondrial transfer within the osteocyte dendritic network[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(11): eaaw7215.
- [32] Liu D, Cai ZJ, Yang YT, et al. Mitochondrial quality control in cartilage damage and osteoarthritis: new insights and potential therapeutic targets[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(3): 395-405.
- [33] Dilley JE, Bello MA, Roman N, et al. Post-traumatic osteoarthritis: a

- review of pathogenic mechanisms and novel targets for mitigation[J]. Bone Rep, 2023, 18: 101658.
- [34] Bačenková D, Trebuňová M, Demeterová J, et al. Human chondrocytes, metabolism of articular cartilage, and strategies for application to tissue engineering[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 17096.
- [35] Fahey M, Bennett M, Thomas M, et al. Mesenchymal stromal cells donate mitochondria to articular chondrocytes exposed to mitochondrial, environmental, and mechanical stress[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 21525.
- [36] Thomas MA, Fahey MJ, Pugliese BR, et al. Human mesenchymal stromal cells release functional mitochondria in extracellular vesicles[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 870193.
- [37] Wang R, Maimaitijuma T, Ma YY, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells to chondrocytes protects against cartilage degenerative mitochondrial dysfunction in rats chondrocytes[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 134(2): 212-218.
- [38] Yu M, Wang D, Chen X, et al. BMSCs-derived mitochondria improve osteoarthritis by ameliorating mitochondrial dysfunction and promoting mitochondrial biogenesis in chondrocytes[J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18(8): 3092-3111.
- [39] Chen J, Zhong J, Wang LL, et al. Mitochondrial transfer in cardiovascular disease: from mechanisms to therapeutic implications[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 771298.
- [40] Burtcher J, Millet GP, Place N, et al. The muscle-brain axis and neurodegenerative diseases: the key role of mitochondria in exercise-induced neuroprotection[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6479.
- [41] Mistry JJ, Marlein CR, Moore JA, et al. ROS-mediated PI3K activation drives mitochondrial transfer from stromal cells to hematopoietic stem cells in response to infection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(49): 24610-24619.
- [42] Huang T, Lin R, Su Y, et al. Efficient intervention for pulmonary fibrosis via mitochondrial transfer promoted by mitochondrial biogenesis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5781.
- [43] Yamada Y, Ito M, Arai M, et al. Challenges in promoting mitochondrial transplantation therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6365.
- [44] Urbani A, Prosdociimi E, Carrer A, et al. Mitochondrial ion channels of the inner membrane and their regulation in cell death signaling[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8: 620081.
- [45] Dadsena S, Jenner A, García-Sáez AJ. Mitochondrial outer membrane permeabilization at the single molecule level[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(8): 3777-3790.
- [46] Greiff D, Myers M. Effect of dimethyl sulphoxide on the cryo-tolerance of mitochondria[J]. Nature, 1961, 190: 1202-1204.
- [47] Yamaguchi R, Andreyev A, Murphy AN, et al. Mitochondria frozen with trehalose retain a number of biological functions and preserve outer membrane integrity[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(3): 616-624.
- [48] Ulger O, Kubat GB. Therapeutic applications of mitochondrial transplantation[J]. Biochimie, 2022, 195: 1-15.
- [49] Bertero E, O'Rourke B, Maack C. Mitochondria do not survive calcium overload during transplantation[J]. Circ Res, 2020, 126(6): 784-786.
- [50] Lin L, Xu H, Bishawi M, et al. Circulating mitochondria in organ donors promote allograft rejection[J]. Am J Transplant, 2019, 19(7): 1917-1929.
- [51] Giwa R, Brestoff JR. Mitochondria transfer to CD4+ T cells may alleviate rheumatoid arthritis by suppressing pro-inflammatory cytokine production[J]. Immunometabolism, 2022, 4(2): e220009.
- ( 收稿日期 : 2024-01-13 )  
( 本文编辑 : 富饶 )