

线粒体微囊泡作用的研究进展

Research progress of role of mitochondrial-derived vesicle

黎炳护¹, 刘良明^{2△}

LI Bing-hu, LIU Liang-ming

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)神经内科, 四川 成都 610072; 2. 陆军特色医学中心战伤休克与输血研究室, 重庆 400042

【摘要】 线粒体是人体的能量工厂,参与了糖类、脂肪和氨基酸等物质的代谢。在特定刺激条件下,线粒体可能通过芽生的方式产生微囊泡,即线粒体微囊泡(mitochondrial-derived vesicle, MDV)。MDV 具有独特的结构和特定的内容物,MDV 形成机制及作用意义是目前研究的热点和重点。本综述将首先概述 MDV 的形态、大小及特点;其次介绍 MDV 产生机制的研究进展,概述 Pink1/Parkin、Rab9 以及线粒体 Rho 激酶等蛋白分子在 MDV 产生中的可能作用;最后从 MDV 通过包裹 MAPL 靶向过氧化物酶调控线粒体分裂和生长、包裹氧化的蛋白靶向溶酶体降解调控线粒体质量、包裹线粒体抗原发挥抗原递呈作用、包裹超氧化物歧化酶 2 靶向吞噬体杀灭细菌等方面介绍 MDV 作用的最新研究进展。

【关键词】 线粒体;线粒体微囊泡;线粒体质量控制

【中图分类号】 R339.6

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0176-05

线粒体是一种存在于大多数细胞中双膜细胞器,是真核生物进行氧化代谢的部位,是糖类、脂肪和氨基酸最终氧化释放能量的场所,而线粒体功能障碍是很多疾病的主要病理基础。线粒体在细胞内处于持续的分裂、融合、自噬与生成的动态过程。线粒体通过分裂将母线粒体分裂成两个子线粒体,以满足细胞不断的增殖及能量需求,但当线粒体融合不足或分裂过度时会导致线粒体碎片化,后者被认为是启动凋亡过程的早期事件。线粒体自噬是将损害或失去功能的线粒体通过形成囊泡样的自噬体进而被溶酶体消化^[1]。除上述线粒体形态变化外,最近研究显示线粒体也可以分泌微囊泡—线粒体微囊泡(mitochondrial-derived vesicle, MDV),在特定刺激条件下包裹特定的线粒体物质并发挥相应的生理病理作用。随着研究的深入,越来越多研究显示 MDV 的产生有着精细的调控机制,其通过包裹不同的内容物发挥不同的生理病理学作用。目前,MDV 的产生机制和作用已成为研究的热点和难点。本文就 MDV 产生机制、包裹的内容物以及生理病理学作用的最新研究进展进行综述。

1 MDV 概述

顾名思义,MDV 是由线粒体分泌的包含特定线粒体内容物的膜性结构^[2]。MDV 有别于线粒体碎片和线粒体自噬体的是,前二者实际上为完整的线粒体,电镜下可观察到线粒体嵴等结构,而 MDV 非

完整线粒体,只是单层膜或双层膜性结构包裹特殊内容,且有以下三个特点:有特定大小、包含特定内容物和不需要动力相关蛋白 1(dynamin-related protein1, Drp1)介导的分裂机制。

1.1 有特定大小 线粒体碎片大小约 400 nm 左右,而 MDV 为 70 ~ 150 nm。由于共聚焦荧光显微镜的横向分辨率极限的原因,荧光显微镜下 MDV 的大小为 300 ~ 600 nm,300 nm 相当于实际大小的 50 nm。

1.2 包含特定内容物 线粒体碎片或者线粒体自噬体实际上就是线粒体本身,而 MDV 中则为选择性的包裹有内容物,可以为线粒体外膜,也可以为内膜和基质内容物^[3,4]。早在 2008 年,Neuspiel 等在研究一种新的线粒体外膜蛋白—线粒体锚定蛋白连接酶(mitochondria-anchored protein ligase, MAPL)时显示,该蛋白可以被线粒体分泌的囊泡包裹并向过氧化物酶体转运^[3];随后进一步的研究显示在不同的刺激下 MDV 可以包裹其他不同的物质,如在氧化磷酸化复合体 III 抑制剂抗霉素 A 和外源性活性氧源黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤(XO/X)的刺激下,MDV 可以包裹氧化磷酸化复合体 II 相关蛋白(Su30 kD)、III(core2)和 IV(Cox1)相关蛋白,而氧化磷酸化复合体 I(NAUFA6 和 NDUFS3)和 V(F1β)以及线粒体 DNA 则不会被包裹^[5];在热休克和脂多糖(liposaccharide, LPS)的刺激下,MDV 可以包裹线粒体基质蛋白 2-氧戊二酸脱氢酶(2-oxoglutarate dehydrogenase, OGDH)展示于细胞表面触发免疫反应^[6];在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSA)刺激下,MDV 可以将线粒体超氧化物歧化酶 2

【基金项目】 国家自然科学基金重点项目(编号:81830065);四川省自然科学基金资助项目(编号:2023NSFSC0582);四川省医学科研课题计划(编号:S22075)。

△通讯作者

(superoxide dismutase 2, Sod2)包裹并向吞噬体转运^[7];既往的研究显示缺氧刺激的心肌细胞含有 Bcl-2^[8]。最新一项研究利用梯度离心法从酵母细胞中分离所得 MDV 后分析显示,有一大类 MDV 富含 ATP 合酶亚基^[9]。一项利用小鼠脑组织线粒体产生的 MDV 进行质谱分析的研究显示,MDV 富含 70 多种蛋白,其中 31% 为 OXPHOS 蛋白^[10]。因此,线粒体内任何物质均有可能被 MDV 包裹,包括脂质及核酸。

1.3 不需要 Drp1 介导的分裂机制 研究显示不管是线粒体分裂、融合还是线粒体自噬均受 Drp1 介导的分裂机制的调控。Drp1 是调控线粒体分裂的 GTP 酶,它识别内质网-线粒体接触点,与线粒体分裂蛋白 1、线粒体分裂因子以及线粒体动力蛋白一起形成一个环状结构,环绕并收缩线粒体管状结构以诱导线粒体分裂。Neuspiel 等^[3]利用 COS7 和 HeLa 细胞抑制 Drp1 的表达后发现 MDV 的数量无明显变化,提示 MDV 的产生并不需要 Drp1 介导的分裂机制。

综上,MDV 在产生机制以及形态大小上是有别于线粒体碎片的囊性结构,而且不同的刺激下,MDV 包裹的物质会不一样,目前该问题是研究 MDV 的重点。此外,MDV 的形成不依赖于 Drp1 的切割,但引起 MDV 与母线粒体最终分离的机制尚不清楚。文献显示磷脂酰肌醇磷酸酯(phosphatidylinositol phosphate, PIP)相关的微结构可以募集有利于膜弯曲和囊泡生成的衔接蛋白于膜表面,那么调节 PIP 的酶可能会参与 MDV 与母线粒体的最终分离,但有待于进一步研究证实。

2 MDV 产生的机制

MDV 作为线粒体分泌的囊性结构,其形成机制目前尚未完全明确,但现有研究提示 MDV 与其他囊性结构一样,其产生需要线粒体膜弯曲包裹,随后与母线粒体分离形成 MDV,其中微管介导的薄膜样突起是 MDV 形成的关键环节。目前研究显示 Pink1/Parkin、Rab 蛋白以及线粒体 Rho 激酶可能参与了 MDV 的产生过程。

2.1 Pink1/Parkin Pink1/Parkin 信号通路在线粒体自噬中的作用已有大量研究。其中,Pink1 是由 581 个氨基酸组成的多肽,正常情况下会被转移至线粒体内膜并经线粒体内膜蛋白酶(presenilin-associated rhomboid-like protein, PARL)切割、降解和清除。当线粒体膜电位受损时,Pink1 便积聚在线粒体外膜,同时在丝氨酸 228 和丝氨酸 402 位点发生自体磷酸化从而募集 Parkin 至线粒体外膜,然后通过直接磷酸化或者通过磷酸化泛素蛋白使 Parkin 活化其受抑制的泛素连接酶功能从而发挥作用。

研究显示,Pink1/Parkin 也参与了 MDV 的发生。McLelland 等的研究显示在氧化应激刺激的线粒体中,Parkin 与 MDV 明显共定位,而抑制 Parkin 功能或者敲除 Pink1 后 MDV 的产生明显减少,提示 Pink1/Parkin 参与了氧化应激刺激下 MDV 的产生^[11]。而 Abuaita 等的研究显示在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌刺激能明显增加巨噬细胞中 MDV 的产生,但当敲除 Park2 基因后,MDV 的数量明显下降,提示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌诱导的 MDV 产生也是 Parkin 依赖性^[7]。在 HeLa 细胞中,大麻二酚刺激 Pink1 依赖性 Parkin 向线粒体募集,而 Pink1-Parkin 途径介导了 MDV 的产生^[12]。但 Pink1/Parkin 如何介导 MDV 的产生目前尚未明确,其发生机制可能类似于线粒体自噬的机制,在上述刺激下,线粒体基质中未被折叠或氧化的蛋白质在 Pink1 转入通道附近积聚,导致单个通道功能障碍,Pink1 为此在局部积聚,随后磷酸化 Parkin 的泛素样结构域,Parkin 的泛素化活性通过其他未知的蛋白质导致膜向外弯曲进而使得 MDV 产生^[11]。

Pink1 除了上述磷酸位点自磷酸化后继而激活 Parkin 外,也可以通过其他 E3 泛素连接酶,如 ARIH1/HHARI 诱导非 Parkin 依赖性的线粒体自噬发生^[13]。而针对 MDV 的研究也显示 MDV 的产生也存在非 Parkin 依赖性途径。如 Matheoud 等的研究^[6]显示在热休克或脂多糖刺激的巨噬细胞或树突状细胞中,OGDH⁺MDV 明显增多,过表达 Parkin 可以抑制 OGDH⁺MDV 的形成,而 Pink1 敲除则可以增加 OGDH⁺MDV 的形成。提示在热休克或脂多糖刺激的细胞中,MDV 的产生过程中并不依赖 Pink1/Parkin,Parkin 反而起到负性调控作用。

2.2 Rab9 Rab 蛋白是 Ras 超家族中成员最多的小 GTP 结合蛋白,存在于细胞质膜和细胞器膜中,参与了囊泡的生成、转运等过程,在人类细胞已鉴定出 70 多个成员。所有 Rab 蛋白都有未活化的 Rab-GDP 形式和活化的 Rab-GTP 形式,当 Rab 蛋白被激活处于 GTP 形式时,可以与质膜结合并且募集和激活其他效应分子;当回到 GDP 形式时,Rab 蛋白则与质膜分离^[14]。最近的研究^[6]显示,在热休克刺激的细胞中,热休克可以引起 Rab9 向线粒体募集,抑制 Rab9 的表达则可以抑制 MDV 的形成。

2.3 线粒体 Rho 激酶 (mitochondrial Rho GTPases, MIRO) MIRO 是线粒体外膜蛋白,是线粒体运输的关键调节因子。MIRO 具有靶向线粒体外膜的结构域以及两个感应 Ca²⁺ 的 GTP 酶结构域^[15]。既往研究显示 MIRO 也是帕金森病相关线粒体自噬途径的重要靶点,由 Pink1 和 Parkin 介导,共同作用以降解受损的线粒体。线粒体损伤后,

MIRO 迅速泛素化并耗尽以阻止微管依赖性受损线粒体的转运^[16, 17]。在哺乳动物中, MIRO 家族包括 MIRO1 和 MIRO2, 具有 60% 的序列相似性, 但关于它们在调节线粒体动力学中的具体作用知之甚少。最近一项研究利用蛋白组学的方法显示 MDV 富含 MIRO1 和 MIRO2; 高分辨率显微镜也显示 MDVs 上有 MIRO1/2 表达; 敲除 MIRO1 或 MIRO2 后明显减少 MDV 的产生。鉴于 MIRO1/2 与微管的相互作用, 该研究认为在 MDV 的生成是由 MIRO1 和 MIRO 依赖的微管介导的线粒体膜突起而形成^[18]。

综上, 不同刺激下 MDV 有不同的形成机制, 其产生过程仍然存在很多未解之谜, 比如 Pink1 是如何稳定在线粒体外膜以促进 MDV 形成, 是否存在与受损物质相关的特殊部位有助于 Pink1 累积, Pink1/Parkin 下游是否还有不同的信号分子参与了不同 MDV 产生的调控。最近磷酸化蛋白质组学分析^[19]表明 Rab8A、Rab8B 及 Rab13 是 Pink1 的间接基质, 这些分子是否也参与了 MDV 的形成有待于进一步研究揭示。

3 MDV 的作用

3.1 靶向过氧化物酶体调控其分裂和生长 过氧化物酶体是细胞内具有异质性的细胞器, 其与线粒体一起在胆汁酸合成及脂肪酸氧化等众多生化途径中发挥重要作用。而对于过氧化物酶体的生物发生过程, 研究显示其可从已有的细胞器生长和分裂而成, 也可以在细胞内从头合成。过氧化物酶体从头合成的生理调节机制仍不清楚, 但针对哺乳动物细胞和酵母细胞的研究显示过氧化物酶体可以来源于内质网, 而在缺乏过氧化物酶体的情况下, 许多完整的过氧化物酶体膜蛋白可被转入哺乳动物细胞的线粒体中, 包括 Pex3、Pex12、Pex13、Pex14、Pex26、PMP34 和 ALDP 等蛋白^[20, 21]。以上结果提示线粒体可能在过氧化物酶体发挥生物学作用及其生物过程中具有重要作用, 而其中 MDV 可能是其中重要的沟通桥梁。如 Neuspiel 等的研究^[3]利用 MAPL-YFP 转染 COS7 细胞显示, MAPL 可被包裹进直径 70 ~ 100 nm 的 MDV 中, 而该类型 MDV 为 Tom20 阴性; 进一步研究显示 MAPL⁺ 的 MDV 可以与过氧化物酶体融合, 而 Tom20⁺ 的 MDV 则不能与过氧化物酶体融合, 提示 MDV 包裹 MAPL 特异性地与过氧化物酶体融合。但 MDV 携带 MAPL 向过氧化物酶体转运有什么生理病理意义目前尚不清楚。研究显示 MAPL 的细胞器分裂机制也需要 Drp1 及其受体^[22], 而 MAPL 含有两个跨膜结构域的 SUMO E3 连接酶, 可促进 Drp1 的 SUMO 化并对 Drp1 的募集起到稳定作用^[3, 23], 因此可以推测 MDV 可能通过携带 MAPL 向“年轻”或新形成的

过氧化物酶体转运以促进新生过氧化物酶体的分裂。此外, 对于过氧化物酶体从头合成, 最近的研究进一步证实了 MDV 在其中的作用, 该研究显示在过氧化物酶体从头合成的过程中, 先是内质网分泌携有 Pex16 的囊泡, 而线粒体分泌携有 Pex3 的 MDV。这两个蛋白为过氧化物酶体生物合成的启动蛋白质, 能将过氧化物酶体膜蛋白 (peroxisomal membrane protein, PMP) 转入脂质双层结构中。PMP 的转入需要 Pex16⁺ 囊泡和 Pex3⁺ MDV 融合, 随后形成成熟的过氧化物酶体。

3.2 靶向溶酶体降解破坏蛋白 在面对破坏刺激的情况下, 线粒体可通过融合/裂变或通过称为线粒体未折叠蛋白反应 (mitochondrial unfolded protein reaction, UPRmt) 的质量控制机制保护自己免受轻微损害。UPRmt 的激活主要是通过增加线粒体伴侣蛋白和蛋白酶的转录来减轻线粒体应激、错误折叠或毒性蛋白质的积累以维持线粒体功能^[24]。如果损伤刺激继续存在, 线粒体膜电位会下降从而导致线粒体自噬的发生以清除整个破坏的线粒体。目前研究提示 MDV 可能是线粒体质量控制的又一途径。在复合体 III 抑制剂抗霉素 A 或黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤刺激 HeLa 细胞和 COS7 细胞中, 免疫荧光可以观察到有相当一部分 MDV 与溶酶体共定位, 而抑制溶酶体功能后 MDV 的数量明显增多^[4]。进一步细胞外研究显示在复合体 III 抑制剂抗霉素 A 或黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤刺激下, MDV 主要包裹氧化磷酸化复合体 II、III 和 IV 相关蛋白, 如 Su30kD、core2 和 Cox1, 而复合体 I 和 V 相关蛋白, 如 NDUFA6 和 F1 β 则不会被包裹^[5]。上述研究提示 MDV 是一种蛋白降解途径, 其可以携带特定的线粒体蛋白向溶酶体转运并被降解。对于作为线粒体质量控制一个途径来说, MDV 可能是线粒体的一线防御机制, 而且反应速度先于线粒体自噬。比如在心肌细胞的研究显示 MDV 在生理状态下即存在, 而阿霉素刺激 30 min 后 MDV 即可大量产生, 并且维持数小时^[25], 而线粒体自噬的产生一般在 12 ~ 24 小时^[11, 26]。在肿瘤细胞, 单纯敲除 Atg7 诱导线粒体自噬功能缺失, 可导致功能障碍的线粒体聚集和肿瘤细胞死亡, 但存活的肿瘤细胞中仍可见正常健康的线粒体, 同时可见大量 MDV 的存在, 这些 MDV 主要靶向溶酶体清除线粒体损害分子; 进一步敲除 SNX9 以抑制 MDV 的生成则可导致细胞凋亡增加^[27]。综上, MDV 可能是除线粒体蛋白酶体系、泛素介导的蛋白酶体降解系统以及线粒体自噬外线粒体质量控制的第四个途径, 并且先于线粒体自噬发挥作用。

3.3 靶向细胞外递呈抗原 抗原递呈是免疫细胞

(如树突细胞和巨噬细胞等)通过主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子将抗原肽递呈于细胞表面的过程。抗原递呈是一种复杂的蛋白水解过程,使细胞能够在其表面展示抗原,为免疫系统提供细胞生理状态的信息。这些抗原使 T 细胞能够将正常细胞与疾病期间产生的异常形式区分开来。目前研究显示有两条抗原递呈途径,即 MHC I 类分子递呈内源蛋白以及 MHC II 类分子递呈外源抗原。在巨噬细胞中,热休克和 LPS 刺激可导致 MDV 形成并包裹线粒体抗原,与 MHC I 类分子结合展示于细胞表面触发免疫反应。该研究利用线粒体报告抗原的方法对巨噬细胞进行病毒转染,证实线粒体抗原可以经囊泡性途径转运递呈于细胞表面;利用自噬抑制剂、敲低 Atg5 的表达和敲除 Drp1 证实该囊泡转运过程非线粒体自噬;利用电镜观察、免疫荧光等方法证实介导线粒体抗原转运的囊泡为 MDV;进一步体内体外研究显示内源性线粒体蛋白 OGDH 可通过 MDV 介导的抗原递呈作用展示于细胞表面触发免疫反应^[6]。但是,MDV 如何选择性地将 OGDH 进行抗原递呈以及除 OGDH 外还有哪些线粒体蛋白可被 MDV 包裹并抗原递呈等问题有待于进一步研究揭示。

3.4 靶向吞噬体杀灭细菌 吞噬体也称为吞噬小体,可对入侵机体的病原微生物进行杀灭和消化。最新研究^[7]显示 MRSA 感染引发的内质网应激可以诱导线粒体活性氧的产生;同时 MRSA 感染还诱导 Parkin 依赖性 MDV 的产生,MDV 可以将线粒体 Sod2 传递到含有细菌的吞噬体中产生线粒体性过氧化氢(mitochondrial hydrogen peroxide, mH_2O_2)从而发挥灭菌作用。但是,在 MRSA 刺激下,MDV 如何选择性地将 Sod2 靶向吞噬体·Sod1 也存在于线粒体膜间隙中,MDV 是否也可包裹 Sod1 并发挥类似作用有待于进一步研究揭示。

3.5 靶向细胞外环境传递信息 外泌体是由磷脂双层组成的细胞外囊泡,体内大多数细胞可分泌。外泌体可以把蛋白质、DNA 以及核酸等传递到各种靶细胞,是细胞间通讯的公认载体,无论是在局部微环境中还是在肿瘤和远处组织之间。目前研究显示外泌体具有重要的生理病理意义,在众多疾病中均有调节作用。根据目前研究结果,MDV 与外泌体有许多共同之处。一是 MDV 与外泌体两者均与多泡体有关;外泌体主要来源于细胞内溶酶体微粒内陷形成的多囊泡体,经多囊泡体外膜与细胞膜融合后形成外泌体释放到胞外基质中,而 MDV 形成后可以靶向多囊泡体^[11],因此后者可能是前者的来源。二是两者大小相近:外泌体的大小约 40 ~ 100 nm,而 MDV 为 70 ~ 150 nm 大小;三是既往研究显

示外泌体中包含的蛋白有高达 10% 为线粒体蛋白^[28, 29]。因此,可以推测 MDV 是一类富含线粒体蛋白的外泌体在细胞内的前体,一项利用脑组织匀浆离心分析的研究明确显示大脑中存在一类富含线粒体蛋白的微囊泡,这些微囊泡与神经变性疾病密切相关,不同疾病状态下(如 AD 和唐氏综合症)这些囊泡的质和量均不同于正常人群,而且与细胞内线粒体和内体功能密切相关^[30]。最近一项研究更直接地阐明了 MDV 与富含线粒体蛋白外泌体的关系:线粒体内容物可以在促炎条件下增强炎症,细胞会主动阻止促炎性、氧化性线粒体蛋白包裹进外泌体并作为 DAMP 促进炎症;而促炎性、氧化性线粒体蛋白是否包裹进外泌体取决于 MDV 的形成机制;其中视神经萎缩 1(optic atrophy 1, OPA1)和 Snx9 依赖的 MDV 促进炎性、氧化性线粒体蛋白包裹进 MDV,而 Parkin 则抑制这些蛋白向外分泌成外泌体。一项关于成骨诱导的研究显示成熟成骨细胞可分泌 MDV 致细胞外,这些 MDV 可以促进骨祖细胞的分化^[31]。

综上,不同的刺激下产生的 MDV 包裹不同的东西并有不同的靶向,从而发挥不同的作用下。实际上,有研究显示在正常情况下就有 MDV 产生,这些正常情况下产生的 MDV 有什么作用,有什么生理性意义仍有待于进一步研究揭示。另一个问题 MDV 靶向的特异性的具体机制仍不清楚,研究显示 Vps35 是介导富含 MAPL 的 MDV 向过氧化物酶体转运的关键分子^[32];在抗霉素 A 刺激下靶向溶酶体的 MDV 中,Stx17 是介导其靶向溶酶体的关键分子^[33],而在热休克刺激的细胞中,Rab7 是介导 MDV 靶向内涵体的关键分子^[6]。因此,在不同刺激下介导不同 MDV 靶向的分子机制仍有待于进一步研究揭示。

4 小结

MDV 的研究正处于起步阶段,其形成机制、内含物以及生理病理意义仍有待进一步研究揭示。目前研究显示 MDV 在神经退行性变、细菌感染等疾病中具有重要作用;我们既往研究显示外源性缺氧状态下 MDV 可能通过将 Bcl-2 递送至严重受损的线粒体而对心肌细胞发挥保护作用^[8];最新研究外源性 MDV 可以促进骨祖细胞的分化^[31];最新研究也显示低浓度一氧化碳预处理可以保护大脑和心脏免受缺氧和缺血性损伤,而该过程由 MDV 所介导^[34]。因此,针对 MDV 研究的深入将为人类疾病提供新的治疗靶点。

【参考文献】

[1] Shen X, Sun P, Zhang H, et al. Mitochondrial quality control in the

- brain: The physiological and pathological roles[J]. *Front Neurosci*, 2022,16;1075141.
- [2] Popov LD. Mitochondrial-derived vesicles: Recent insights[J]. *J Cell Mol Med*, 2022,26(12):3323-3328.
- [3] Neuspiel M, Schauss AC, Braschi E, et al. Cargo-selected transport from the mitochondria to peroxisomes is mediated by vesicular carriers[J]. *Curr Biol*, 2008,18(2):102-108.
- [4] Soubannier V, McLelland GL, Zunino R, et al. A vesicular transport pathway shuttles cargo from mitochondria to lysosomes[J]. *Curr Biol*, 2012,22(2):135-141.
- [5] Soubannier V, Rippstein P, Kaufman BA, et al. Reconstitution of mitochondria derived vesicle formation demonstrates selective enrichment of oxidized cargo [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e52830.
- [6] Matheoud D, Sugiura A, Bellemare-Pelletier A, et al. Parkinson's Disease-Related Proteins PINK1 and Parkin Repress Mitochondrial Antigen Presentation[J]. *Cell*, 2016,166(2):314-327.
- [7] Abuaita BH, Schultz TL, O'Riordan MX. Mitochondria-Derived Vesicles Deliver Antimicrobial Reactive Oxygen Species to Control Phagosome-Localized *Staphylococcus aureus* [J]. *Cell Host Microbe*, 2018,24(5):625-636.
- [8] Li B, Zhao H, Wu Y, et al. Mitochondrial-Derived Vesicles Protect Cardiomyocytes Against Hypoxic Damage[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8;214.
- [9] Hazan Ben-Menachem R, Lintzer D, Ziv T, et al. Mitochondrial-derived vesicles retain membrane potential and contain a functional ATP synthase[J]. *EMBO Rep*, 2023,24(5):e56114.
- [10] Roberts RF, Bayne AN, Goiran T, et al. Proteomic Profiling of Mitochondrial-Derived Vesicles in Brain Reveals Enrichment of Respiratory Complex Sub-assemblies and Small TIM Chaperones [J]. *J Proteome Res*, 2021,20(1):506-517.
- [11] McLelland GL, Soubannier V, Chen CX, et al. Parkin and PINK1 function in a vesicular trafficking pathway regulating mitochondrial quality control[J]. *EMBO J*, 2014,33(4):282-295.
- [12] Ramirez A, Old W, Selwood DL, et al. Cannabidiol activates PINK1-Parkin-dependent mitophagy and mitochondrial-derived vesicles[J]. *Eur J Cell Biol*, 2022,101(1):151185.
- [13] Villa E, Proics E, Rubio-Patiño C, et al. Parkin-Independent Mitophagy Controls Chemotherapeutic Response in Cancer Cells[J]. *Cell Rep*, 2017,20(12):2846-2859.
- [14] Zhang J, Jiang Z, Shi A. Rab GTPases: The principal players in crafting the regulatory landscape of endosomal trafficking [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022,20;4464-4472.
- [15] Devine MJ, Birsá N, Kittler JT. Miro sculpts mitochondrial dynamics in neuronal health and disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 90;27-34.
- [16] Wang X, Winter D, Ashrafi G, et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility[J]. *Cell*, 2011,147(4):893-906.
- [17] Birsá N, Norkett R, Wauer T, et al. Lysine 27 ubiquitination of the mitochondrial transport protein Miro is dependent on serine 65 of the Parkin ubiquitin ligase [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (21): 14569-14582.
- [18] König T, Nolte H, Aaltonen MJ, et al. MIROs and DRP1 drive mitochondrial-derived vesicle biogenesis and promote quality control [J]. *Nat Cell Biol*, 2021,23(12):1271-1286.
- [19] Lai YC, Kondapalli C, Lehneck R, et al. Phosphoproteomic screening identifies Rab GTPases as novel downstream targets of PINK1[J]. *EMBO J*, 2015,34(22):2840-2861.
- [20] Sacksteder KA, Jones JM, South ST, et al. PEX19 binds multiple peroxisomal membrane proteins, is predominantly cytoplasmic, and is required for peroxisome membrane synthesis [J]. *J Cell Biol*, 2000,148(5):931-944.
- [21] Aranovich A, Hua R, Rutenberg AD, et al. PEX16 contributes to peroxisome maintenance by constantly trafficking PEX3 via the ER [J]. *J Cell Sci*, 2014,127(Pt 17):3675-3686.
- [22] Gandre-Babbe S, van der Blik AM. The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2008,19(6):2402-2412.
- [23] Braschi E, Zunino R, McBride HM. MAPL is a new mitochondrial SUMO E3 ligase that regulates mitochondrial fission [J]. *EMBO Rep*, 2009,10(7):748-754.
- [24] Raffener M, Zhu S, González-Fuente M, et al. Interplay between autophagy and proteasome during protein turnover[J]. *Trends Plant Sci*, 2023,28(6):698-714.
- [25] Cadete VJ, Deschênes S, Cuillerier A, et al. Formation of mitochondrial-derived vesicles is an active and physiologically relevant mitochondrial quality control process in the cardiac system [J]. *J Physiol*, 2016,594(18):5343-5362.
- [26] Chan NC, Salazar AM, Pham AH, et al. Broad activation of the ubiquitin-proteasome system by Parkin is critical for mitophagy[J]. *Hum Mol Genet*, 2011,20(9):1726-1737.
- [27] Towers CG, Wodetzki DK, Thorburn J, et al. Mitochondrial-derived vesicles compensate for loss of LC3-mediated mitophagy[J]. *Dev Cell*, 2021,56(14):2029-2042.
- [28] Choi DS, Kim DK, Kim YK, et al. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes[J]. *Proteomics*, 2013, 13(10-11):1554-1571.
- [29] Burke M, Choksawangkarn W, Edwards N, et al. Exosomes from myeloid-derived suppressor cells carry biologically active proteins [J]. *J Proteome Res*, 2014,13(2):836-843.
- [30] D'Acunzo P, Pérez-González R, Kim Y, et al. Mitovesicles are a novel population of extracellular vesicles of mitochondrial origin altered in Down syndrome[J]. *Sci Adv*, 2021,7(7):5085.
- [31] 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.
- [32] Braschi E, Goyon V, Zunino R, et al. Vps35 mediates vesicle transport between the mitochondria and peroxisomes[J]. *Curr Biol*, 2010,20(14):1310-1315.
- [33] McLelland GL, Lee SA, McBride HM, et al. Syntaxin-17 delivers PINK1/parkin-dependent mitochondrial vesicles to the endolysosomal system[J]. *J Cell Biol*, 2016,214(3):275-291.
- [34] Guo Y, Guan T, Jiao X, et al. Carbon monoxide preconditioning is mediated via activation of mitochondrial-derived vesicles[J]. *Brain Res Bull*, 2023,195:99-108.

(收稿日期:2023-10-07;修回日期:2023-12-30)

(本文编辑:林 赞)