

# 骨髓间充质干细胞治疗组织损伤的线粒体转移机制

彭懿, 舒畅, 符州(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 重庆市 400014)

## 文章亮点:

1 此问题的已知信息: 间充质干细胞是成体干细胞的一种, 来源于发育早期的中胚层及外胚层, 可以从骨髓、牙髓、脐血、脂肪等组织中分离。骨髓间充质干细胞是间充质干细胞的一种, 具有自我复制、多向分化潜能, 免疫调控, 抗炎作用等。由于其来源广泛, 易于分离培养, 无伦理争议, 是目前研究最多, 应用最广泛的成体干细胞。骨髓间充质干细胞治疗疾病有多种机制, 包括分化代替、旁分泌及细胞内组分的转移, 其具体作用机制目前尚不完全清楚。

2 文章增加的新信息: 线粒体转移是近年来提出的新概念, 其具体作用机制及调控因素尚不明确。本文主要对线粒体转移现象进行综述, 提出细胞间主要通过形成连接通道进行线粒体转移, 并对其部分分子机制及可能调控机制进行了阐述。

3 临床应用的意义: 线粒体是细胞的能量工厂, 与细胞氧化磷酸化供能、信息传递、细胞分化、氧自由基形成及细胞凋亡等过程息息相关。研究表明很多疾病炎症反应早期都有线粒体结构和功能的改变, 线粒体结构和功能的异常可导致氧自由基增多、生物膜脂质过氧化及细胞凋亡通路激活等, 加重组织损伤。早期预防和干预线粒体损伤, 重塑其功能可能对包括急性肺损伤、哮喘在内的很多疾病具有治疗意义。骨髓间充质干细胞治疗组织损伤的线粒体转移机制使早期治疗这类疾病成为可能。

## 关键词:

干细胞; 骨髓干细胞; 线粒体转移; 骨髓间充质干细胞; 连接管道; Miro1; 急性肺损伤; 国家自然科学基金

## 主题词:

骨髓; 间质干细胞; 线粒体; 急性肺损伤

## 基金资助:

国家自然科学基金(30700915), 课题名称: KGF、SAP 定向诱导骨髓间充质干细胞分化改善高氧损伤肺纤维化研究

## 摘要

**背景:** 骨髓间充质干细胞对多种疾病具有治疗价值, 其治疗疾病的线粒体转移机制是近年来被提出的新概念, 具体作用机制及调控因素尚不明确。

**目的:** 对现有关于干细胞及线粒体转移相关文章进行综述, 并对其未来临床实际应用进行展望。

**方法:** 第一作者应用计算机检索 PubMed 数据、维普、万方数据库中所有关于干细胞与线粒体转移相关文章。中文检索词为“干细胞、胚胎干细胞、祖细胞、线粒体”, 英文检索词为“Stem Cell[s], Mother cell[s], Progenitor cell[s], Colony-Forming Unit[s], Colony Forming Unit[s], Mitochondria[] transfer”, 共检索到 13 篇文章, 结合引文追踪法共纳入 42 篇文章进行综述。

**结果与结论:** 骨髓间充质干细胞可以将具有正常功能的线粒体转移至损伤细胞, 重建其有氧呼吸功能。细胞间通过形成连接管道结构进行线粒体转移, 线粒体转移具有一定方向性。钙敏感性衔接蛋白 Miro1 对线粒体转移具有加速与引导作用。线粒体的成功转移可能伴随受体细胞内损伤线粒体的清除。早期防止线粒体损伤可能对包括急性肺损伤在内的很多疾病具有治疗意义。

彭懿, 舒畅, 符州. 骨髓间充质干细胞治疗组织损伤的线粒体转移机制[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(41):6708-6713.

## Mitochondrial transfer mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells for rescue of tissue injury

Peng Yi, Shu Chang, Fu Zhou (Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Bone marrow mesenchymal stem cells have beneficial effects on the treatment of various diseases. Mitochondria transfer is newly proposed and its specific mechanisms of action and control factors remain unclear.

**OBJECTIVE:** To review the studies about stem cells and mitochondrial transfer, then to discuss its value on clinical.

**METHODS:** The PubMed, VIP and Wanfang databases were searched for related articles concerning stem cells and mitochondrial transfer. Key words were “stem cell, embryonic stem cell, progenitor cell, mitochondria” in

彭懿, 女, 1989年生, 重庆市丰都县人, 汉族, 重庆医科大学在读硕士。

通讯作者: 符州, 博士, 主任医师, 教授, 重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 重庆市 400014

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.41.026

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)41-06708-06

稿件接受: 2014-09-07

Peng Yi, Studying for master's degree, Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Corresponding author: Fu Zhou, M.D., Chief physician, Professor, Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Accepted: 2014-09-07

Chinese and “Stem Cell[s], Mother cell[s], Progenitor cell[s], Colony-Forming Unit[s], Colony Forming Unit[s], Mitochondria[] transfer” in English. Thirteen articles were found initially, and using the citation tracking method, finally 42 articles were determined.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Studies have shown that mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells is associated with rescue of aerobic respiration and restoration of mitochondrial function in the injured somatic cells. Bone marrow mesenchymal stem cells and recipient cells form tunneling nanotubes for mitochondrial transfer. Movement of mitochondria between cells is regulated and directed by Miro1. The successful transfer of mitochondria may be accompanied with the clearance of damaged mitochondria. The rescue of mitochondrial function in early stages may provide a valuable therapeutic strategy for various diseases include acute lung injury.

**Subject headings:** bone marrow; mesenchymal stem cells; mitochondria; acute lung injury

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 30700915

Peng Y, Shu C, Fu Z. Mitochondrial transfer mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells for rescue of tissue injury. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(41):6708-6713.

## 0 引言 Introduction

1940年Lederberg and Tatum发现原核生物可以通过形成胞间连接, 单向转移一些在基本培养基上生存所必需的基因信息<sup>[1]</sup>。研究表明, 体外培养条件下成人干细胞来源的正常线粒体可以通过胞间连接转移到线粒体功能障碍的躯体细胞中<sup>[2]</sup>, 进而重建这些细胞的有氧呼吸功能, 使之继续存活。最近研究发现, 线粒体转移现象在活体内也可以发生。

Islam等<sup>[3]</sup>向小鼠气道内注入大肠杆菌内毒素建立了小鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)模型, 对照组以相同方式给予磷酸盐缓冲液, 随后经气道注入小鼠或者人骨髓间充质干细胞。研究者在注入小鼠骨髓间充质干细胞的肺泡上皮细胞内发现了小鼠骨髓间充质干细胞的线粒体, 在注入人骨髓间充质干细胞的小鼠肺中发现了人线粒体DNA, 证实线粒体转移现象存在。转移到局部肺泡细胞的线粒体增加了局部和邻近肺泡细胞的ATP含量和II型肺泡细胞表面活性物质的分泌, 显示出对损伤细胞的保护作用(明显减少支气管肺泡灌洗液中白细胞及白蛋白含量, 延长了小鼠存活时间)。该研究首次表明在活体内, 骨髓间充质干细胞可以通过线粒体转移修复肺泡生物功能进而保护受损细胞。

骨髓间充质干细胞对损伤细胞的保护作用同样存在于小鼠气道损伤和过敏性炎症模型及小鼠脐静脉内皮细胞的缺血再灌注模型<sup>[4-5]</sup>。进一步的研究表明, 线粒体转移现象广泛存在于骨髓间充质干细胞与心肌细胞、骨肉瘤细胞、癌细胞、血管平滑肌细胞等细胞的共同培养模型中<sup>[6-9]</sup>。

间充质干细胞治疗组织损伤的机制可能包括: ①分化代替缺失或受损细胞<sup>[10-11]</sup>。②旁分泌一些细胞因子, 包括免疫调节因子、抗凋亡因子、血管源性因子、抗氧化因子等<sup>[12]</sup>。③直接细胞接触或者通过微泡进行细胞内组分转移, 包括遗传物质的转移和线粒体等细胞器的转移<sup>[13]</sup>。本文主要就骨髓间充质干细胞治疗组织损伤的线粒体转移机制及其可能调控方式进行综述。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 纳入标准** 目前关于干细胞线粒体转移方面的研究较少, 纳入的文章内容需与干细胞及线粒体转移、连接管道相关, 同一领域的文献则选择近期发表或发表在权威杂志的文章。

**1.2 排除标准** 与线粒体DNA及RNA转移相关的文章及显微注射相关的文章。

**1.3 资料来源** 第一作者于2014年8月最后一次在PubMed数据库([Http: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed))、维普数据库(<http://www.cqvip.com/>)、万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)中检索所有与干细胞及线粒体转移相关的文章。中文检索词为“干细胞、胚胎干细胞、祖细胞、线粒体”, 英文检索词为“Stem Cell[s], Mother cell[s], Progenitor cell[s], Colony-Forming Unit[s], Colony Forming Unit[s], Mitochondria[] transfer”。

**1.4 检索结果及评价** 检索到13篇关于间充质干细胞及线粒体转移的文献, 再从引文中选出符合纳入标准的文献, 共42篇。所选文献相关性均较强, 且多发表于国外一些权威杂志, 具有代表性, 能及时准确反映和报道该选题的文章。

## 2 结果 Results

**2.1 线粒体转移的可能机制** 线粒体转移机制有以下几种假说: ①受体细胞被动吞噬间充质干细胞出芽产生的含线粒体的微泡。②细胞完整融合后选择性丢失供体细胞核。③通过转移线粒体DNA而非完整功能性线粒体。④在受体细胞及供体细胞间形成连接管道(tunnelling nanotubes, TNT)主动转运完整线粒体。

研究者向含有损伤细胞的培养基中添加人血小板(含功能性线粒体但不含细胞核)或者分离出的骨髓间充质干细胞源性线粒体<sup>[2, 5]</sup>, 两个实验都没有观察到线粒体进入损伤细胞中。此外, 有研究发现, 细胞外游离线粒体可以激活模式识别受体<sup>[14]</sup>, 加重组织损伤, 均提示被动吞噬微泡转移线粒体可能性不大。成人和胚胎干细

胞报道可以同完全分化的躯体细胞, 如心肌细胞、干细胞、神经元细胞相融合<sup>[15-18]</sup>, 但有意义的完整细胞融合继而选择性丢失供体细胞核的发生率很低, 不足以解释骨髓间充质干细胞灌注之后所达到的治疗效果。永久细胞融合可能使细胞含有特殊核型(双核异核体或者单核超倍体)<sup>[19]</sup>。研究者对受体细胞进行基因分析没有发现任何供体细胞核基因标记<sup>[2, 5, 7]</sup>, 基本除外线粒体通过细胞融合方式转移。此外, 线粒体DNA介导的损伤修复也不太可能<sup>[7]</sup>。多篇文章报道连接管道存在于不同细胞的培养模型中<sup>[20-24]</sup>, 通过染色标记与显微技术, 研究者在连接管道结构中直接观察到线粒体转移过程<sup>[6, 25]</sup>, 因此, 目前多数学者认为, 细胞间通过形成连接管道进行线粒体转移。

连接管道的形成可能通过以下两种方式<sup>[5, 26-27]</sup>: ①细胞间形成原始紧密连接之后再分离。②细胞间富含肌动蛋白微粒的扩展。Liu等<sup>[5]</sup>在实验中发现, 微粒先于连接管道形成且参与连接管道的早期形成, 因此他们提出, 损伤细胞与间充质干细胞产生和互相交换微粒, 是连接管道结构形成的重要机制。

以上研究表明, 细胞间通过形成连接管道进行线粒体转移。供体细胞与受体细胞间产生和互相交换肌动蛋白微粒, 是连接管道形成的重要机制(图1)。

## 2.2 线粒体转移的影响因素与调控机制

### 2.2.1 线粒体转移具有一定方向性

Plotnikov等<sup>[6]</sup>研究了大鼠心肌细胞和人骨髓间充质干细胞间的相互交流, 发现胞质可以通过连接管道或者紧密连接无方向地在细胞间转移, 而线粒体的转移则只能从骨髓间充质干细胞到心肌细胞而不可逆, 提出线粒体转移可能具有一定方向性。他们在连接管道结构内的微泡中观察到线粒体经典的亚显微结构, 在一些直径更小的微泡中发现了细胞骨架样结构, 提出细胞骨架微丝可能是引导微泡单向转运的重要元素。

Ahmad等<sup>[4]</sup>在骨髓间充质干细胞与气道上皮细胞的培养中, 也只观察到了从骨髓间充质干细胞到气道上皮细胞的线粒体转移, 而没有从气道上皮细胞到骨髓间充质干细胞的转移, 进一步说明了线粒体转移的方向性。此外, 当上皮细胞被特殊线粒体抑制剂或者炎症损伤后, 骨髓间充质干细胞源性线粒体的转移会增加, 而当骨髓间充质干细胞损伤时, 这种转移会减少, 骨髓间充质干细胞介导的受损上皮细胞的修复功能也消失。另一个研究也提出, 在躯体细胞损伤的情况下, 骨髓间充质干细胞的线粒体通过连接管道频繁和几乎单向的转移到受体细胞中, 提示受体细胞损伤可能促进从供体细胞到受体细胞的线粒体转移<sup>[5]</sup>。近期研究表明, 受损细胞表面表达的一些损伤或凋亡因子(如磷脂酰丝氨酸), 可以选择性聚集和引导连接管道形成<sup>[28]</sup>。这个过程与坏死细胞的吞噬作用呈现出相似性<sup>[5]</sup>, 被认为是细胞凋亡

早期的一种保护性机制。当这些因子被膜联蛋白V(Annexin V)遮盖时, 连接管道的形成被抑制, 从反面证实了细胞损伤可以促进线粒体转移, 其具体参与信号有待进一步研究。

在几个报道中, 线粒体的转移仅仅在靶细胞含有无功能性线粒体或者处于细菌内毒素作用下时才发生<sup>[2-3, 7, 29-30]</sup>, 而不能在携带致病性线粒体DNA突变(如A3243G突变或者4 977 bp缺失)的细胞中被观察到<sup>[7]</sup>, 提示线粒体转移可能仅发生在线粒体功能近乎缺失的情况下。

### 2.2.2 含有连接蛋白43(Cx43)的间隙连接通道的形成是线粒体转移的必备条件, 这个过程依赖Ca<sup>2+</sup>的浓集

Islam等<sup>[3]</sup>对已知的连接蛋白进行分析发现, 小鼠骨髓间充质干细胞只表达Cx43。同时在小鼠肺损伤模型中, 经气道灌注骨髓间充质干细胞倾向于聚集在Cx43高表达的肺泡上皮细胞区域, 通过形成以Cx43为基础的间隙连接通道黏附于损伤细胞, 随后在细胞间以Ca<sup>2+</sup>依赖的方式, 形成表达Cx43的连接管道并释放含有线粒体的微泡, 进行线粒体转移。对照试验中, 灌注Cx43缺乏或者含有突变的Cx43的骨髓间充质干细胞不能将线粒体转移到受损肺泡细胞中, 也不增加这些细胞的存活。此外, 在没有Ca<sup>2+</sup>浓集的情况下, 细胞之间可以黏附但是不能形成连接管道, 也没有观察到骨髓间充质干细胞释放微泡。当使用特异性连接管道阻断剂或者Cx43抑制剂阻断连接管道形成时<sup>[3, 31]</sup>, 细胞间染色剂交换消失, 从反面证实了含有Cx43的连接管道形成对线粒体成功转移是必不可少的。随后Otsu等<sup>[32]</sup>在骨髓间充质干细胞与大鼠肺微血管内皮细胞的共同培养中也观察到了细胞间以Cx43为基础的连接管道的形成及随后发生的线粒体转移现象。另外, Islam等<sup>[3]</sup>还发现, 细胞渗透性发动蛋白抑制剂Dynasore可以阻断线粒体转移, 提示线粒体转移是一个主动过程。

### 2.2.3 Miro1对线粒体在连接管道内的移动具有引导与加速作用(图2)

在最近一些针对神经元细胞的广泛研究中, 有学者发现Miro1(一种使线粒体附着于KIF5肌动蛋白的钙敏感性衔接蛋白), 可以在一系列辅助蛋白如Miro2, TRAK1, TRAK2和Myo19的帮助下, 协助线粒体沿着细胞内的微管移动<sup>[33-36]</sup>。

Ahmad等<sup>[4]</sup>观察了鱼藤酮处理前后骨髓间充质干细胞中一些已经报道过的胞间线粒体转运蛋白(如: Miro1, Miro2, TRAK1, KHC, Myo19)的表达图谱, 发现鱼藤酮损伤的治疗只与Miro1相关。实验还发现骨髓间充质干细胞中Miro1的过度表达(MSCmiro<sup>Hi</sup>)可以增加线粒体转移和对受损细胞的修复功能, 而Miro1含量极低的骨髓间充质干细胞(MSCmiro<sup>Lo</sup>)的治疗效能明显降低。在小鼠的气道损伤和过敏性炎症模型中, 与没有经过生物工程改造的骨髓间充质干细胞相比, MSCmiro<sup>Hi</sup>具有更好的线

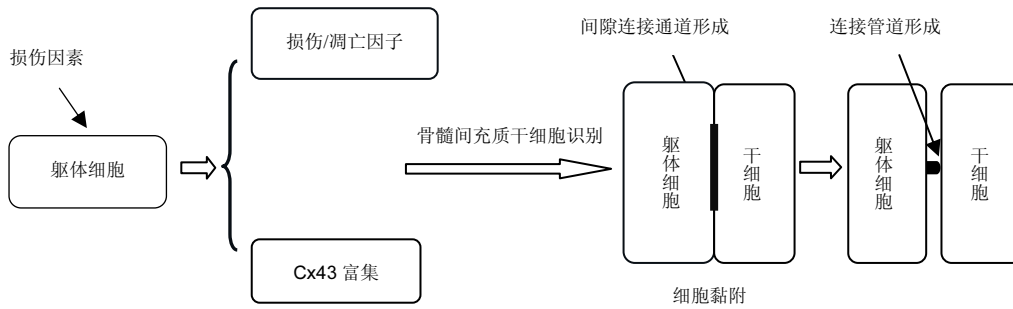


图1 连接通道形成过程示意图

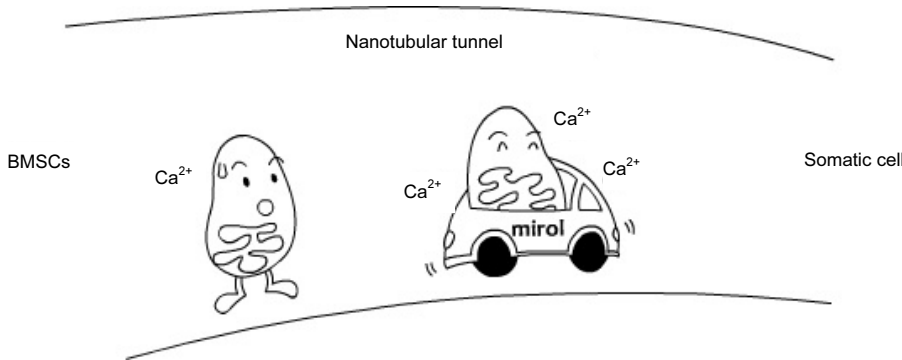


图2 Miro1 作用机制示意图

粒体供给能力及治疗效能。研究还发现,除了一些非特异性旁分泌效应外, Miro1修复受损上皮细胞线粒体功能障碍时并不影响骨髓间充质干细胞来源抗炎产物(如:一氧化氮、转化生长因子 $\beta$ 、白细胞介素10和前列腺素E2)的分泌和功能发挥,排除了分泌功能增加引起骨髓间充质干细胞疗效提升的可能性。进一步的研究表明, Miro1的缺失并不阻止连接管道形成,但是在很大程度上减缓了线粒体通过这些管道的移动。Chang等<sup>[35]</sup>在针对神经元轴突的研究中发现,线粒体 $Ca^{2+}$ 含量与线粒体移动速度相关, Miro1主要通过调节线粒体对 $Ca^{2+}$ 的摄取影响线粒体移动速度。

几乎所有的组织均含有干/祖细胞,研究发现,其他间质源性细胞也能将线粒体转移到损伤上皮细胞<sup>[4]</sup>,但这种转移仅相当于骨髓间充质干细胞源性线粒体转移的30%。这些细胞作为供体细胞产生的效能很低,达到的修复功能也很轻微。随后实验对骨髓间充质干细胞、肺上皮细胞、成纤维细胞中Miro1的表达进行了研究,发现相对于受体细胞(肺上皮细胞),供体细胞(骨髓间充质干细胞、成纤维细胞)具有更高的Miro1水平,支持细胞间线粒体转移是一个由Miro1驱动的过程。Miro1的发现使其他间质源性细胞成为线粒体转移合格供体细胞的设想成为可能<sup>[4]</sup>,怎样通过分子工程学改造这些细胞仍有待研究。

**2.2.4 线粒体的成功转移可能伴随受体细胞内损伤线粒体的清除** 线粒体是活性氧产生的源泉,也是其作用目标<sup>[37]</sup>。如果细胞中损伤线粒体没有清除,则可能释放

大量的活性氧类物质,诱导更多线粒体源性活性氧类物质的释放<sup>[5]</sup>,造成更大损伤。然而,在上述模型中,这种情况并未发生,因此,连接管道的形成可能与损伤线粒体的清除相关<sup>[5]</sup>。线粒体自噬作用是目前已知的细胞内线粒体降解的惟一机制,为溶酶体依赖的细胞降解过程。研究表明,真核细胞中溶酶体的pH可以调节线粒体功能和生长周期<sup>[38]</sup>。Yasuda等<sup>[28]</sup>发现,内皮祖细胞可以通过连接管道介导溶酶体交换,阻止过早衰老的内皮细胞凋亡。因此,有学者提出,骨髓间充质干细胞可能通过以下两种方式调节损伤细胞中线粒体的质量:①通过连接管道补充功能性线粒体。②通过连接管道调节溶酶体转移消灭毁损线粒体<sup>[5]</sup>。

**2.3 受体细胞对供体细胞的影响** 干细胞与损伤细胞的相互作用激活了干细胞对损伤细胞的保护功能,这个相互作用的过程对干细胞的生长与存在也具有一定调节作用。Plotnikov等<sup>[6]</sup>观察了大鼠心肌细胞和人骨髓间充质干细胞的共同培养过程,他们在胞间延伸结构中发现了无方向性转移的胞质和从骨髓间充质干细胞到心肌细胞的线粒体转移,随后发现与大鼠心肌细胞共同培养的人骨髓间充质干细胞表达了特异性的人肌球蛋白。且随着时间的推移,表达人肌球蛋白的干细胞逐渐增多,而单独培养的骨髓间充质干细胞没有观察到这个现象。因此他们猜测:从心肌细胞到骨髓间充质干细胞的胞质转运可能决定干细胞的分化方向。

另一个报道提出:骨髓间充质干细胞与其他类型细胞间的相互作用可能激发骨髓间充质干细胞的增殖

反应<sup>[9]</sup>。这种细胞增殖的上调依赖于骨髓间充质干细胞和血管平滑肌细胞的直接接触, 且呈时间依赖性。鉴于血管平滑肌细胞的增殖没有改变, 这种对细胞生长的影响是单向的。Vallabhaneni等<sup>[9]</sup>在实验中观察到了通过连接管道进行的线粒体交换, 当使用细胞松弛素和拉春库林阻断连接管道后骨髓间充质干细胞增殖的上调被终止, 由此得出, 从血管平滑肌细胞到骨髓间充质干细胞的线粒体交换对共同培养骨髓间充质干细胞增殖的调节可能是必须的, 其中的复杂机制仍有待进一步研究。

### 3 目前存在的问题及展望 Existing problems and prospects

在大部分疾病的动物模型中, 线粒体损伤是早期发生的事件<sup>[29]</sup>, 线粒体转移现象很好的解释了损伤细胞的功能改善, 然而目前仍存在一系列的问题。线粒体单向转移的具体调控机制尚不十分清楚。怎样更有效地动员间充质干细胞进入循环中或加入受损组织需进一步研究<sup>[9]</sup>。Miro1的发现拓宽了供体细胞的范畴, 是否有其他调节因子存在? 怎样通过分子工程学改造这些细胞使之成为合格的供体细胞也有待研究。有研究表明干细胞可以促进肺纤维化<sup>[39]</sup>, 干细胞的线粒体活性与肿瘤相关<sup>[40-42]</sup>, 且目前缺乏线粒体转移体内实验, 因此, 通过线粒体转移方式治疗疾病的有效性及其长期影响仍需进一步观察。再者, 骨髓间充质干细胞在修复组织损伤的过程中发挥多种功能是肯定的, 包括旁分泌、分化代替、线粒体转移, 这些不同作用方式及其在骨髓间充质干细胞修复损伤过程中各自所占的比例仍有待研究。鉴于有微量线粒体转移到未受损上皮细胞, 这些接受线粒体的未受损细胞对线粒体转移过程及作用的调节也需进一步研究。此外, 连接管道不仅可以介导细胞间胞内成分和信号分子的交流, 也能介导病原的传递<sup>[5]</sup>。因此, 怎样挑选或者通过细胞改造获得合适而高效的, 拥有足够数量和质量的供体细胞仍有待探索。

包括急性肺损伤在内的很多疾病炎症反应早期都有线粒体结构和功能的异常, 线粒体异常会引起活性氧产生增多及细胞凋亡路径激活, 加重损伤程度。间充质干细胞治疗组织损伤的线粒体转移机制为早期干预和治疗这类疾病带来了巨大前景, 怎样更好的理解和将之运用于临床是未来仍需努力的方向。

**作者贡献:** 彭懿综述, 舒畅、符州审校, 符州对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 未涉及伦理冲突的内容。

**学术术语:** 线粒体转移-是指供体细胞(间充质干细胞、成纤维细胞等)内完整的、具有正常功能的线粒体通过胞间连接进入到相邻受体细胞内的过程。本文主要指发生在骨髓间充质

干细胞与受损靶体细胞之间的线粒体传递过程。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

### 4 参考文献 References

- [1] Tatum EL, Lederberg J. Gene Recombination in the Bacterium *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1947;53(6):673-684.
- [2] Spees JL, Olson SD, Whitney MJ, et al. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(5):1283-1288.
- [3] Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*. 2012;18(5):759-765.
- [4] Ahmad T, Mukherjee S, Pattnaik B, et al. Miro1 regulates intercellular mitochondrial transport & enhances mesenchymal stem cell rescue efficacy. *EMBO J*. 2014;33(9):994-1010.
- [5] Liu K, Ji K, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an in vitro ischemia-reperfusion model via tunneling nanotube like structure-mediated mitochondrial transfer. *Microvasc Res*. 2014;92:10-18.
- [6] Plotnikov EY, Khryapenkova TG, Vasileva AK, et al. Cell-to-cell cross-talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in co-culture. *J Cell Mol Med*. 2008;12(5A):1622-1631.
- [7] Cho YM, Kim JH, Kim M, et al. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria to the cells with virtually no mitochondrial function but not with pathogenic mtDNA mutations. *PLoS One*. 2012;7(3):e32778.
- [8] Pasquier J, Guerrouahen BS, Al Thawadi H, et al. Preferential transfer of mitochondria from endothelial to cancer cells through tunneling nanotubes modulates chemoresistance. *J Transl Med*. 2013;11:94.
- [9] Vallabhaneni KC, Haller H, Dumler I. Vascular smooth muscle cells initiate proliferation of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer via tunneling nanotubes. *Stem Cells Dev*. 2012;21(17):3104-3113.
- [10] Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001;105(3):369-377.
- [11] Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8407-8411.
- [12] Liang X, Ding Y, Zhang Y, et al. Paracrine mechanisms of Mesenchymal Stem cell-based therapy: Current status and perspectives. *Cell Transplant*. 2013 May 14. [Epub ahead of print]
- [13] Maron-Gutierrez T, Laffey JG, Pelosi P, et al. Cell-based therapies for the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(1):122-131.
- [14] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104-107.
- [15] Alvarez-Dolado M, Pardo R, Garcia-Verdugo JM, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003;425(6961):968-973.

- [16] Ishikawa F, Shimazu H, Shultz LD, et al. Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion. *FASEB J.* 2006;20(7):950-952.
- [17] Terada N, Hamazaki T, Oka M, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature.* 2002;416(6880):542-545.
- [18] Ying QL, Nichols J, Evans EP, et al. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature.* 2002;416(6880):545-548.
- [19] Ogle BM, Cascalho M, Platt JL. Biological implications of cell fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(7):567-575.
- [20] Gurke S, Barroso JF, Gerdes HH. The art of cellular communication: tunneling nanotubes bridge the divide. *Histochem Cell Biol.* 2008;129(5):539-550.
- [21] Wang X, Veruki ML, Bukoreshtliev NV, et al. Animal cells connected by nanotubes can be electrically coupled through interposed gap-junction channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(40):17194-17199.
- [22] Acquistapace A, Bru T, Lesault PF, et al. Human mesenchymal stem cells reprogram adult cardiomyocytes toward a progenitor-like state through partial cell fusion and mitochondria transfer. *Stem Cells.* 2011;29(5):812-824.
- [23] Wang X, Gerdes HH. Long-distance electrical coupling via tunneling nanotubes. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1818(8):2082-2086.
- [24] Lou E, Fujisawa S, Morozov A, et al. Tunneling nanotubes provide a unique conduit for intercellular transfer of cellular contents in human malignant pleural mesothelioma. *PLoS One.* 2012;7(3):e33093.
- [25] Ma Z, Yang H, Liu H, et al. Mesenchymal stem cell-cardiomyocyte interactions under defined contact modes on laser-patterned biochips. *PLoS One.* 2013;8(2):e56554.
- [26] Chauveau A, Aucher A, Eissmann P, et al. Membrane nanotubes facilitate long-distance interactions between natural killer cells and target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(12):5545-5550.
- [27] Chhabra ES, Higgs HN. The many faces of actin: matching assembly factors with cellular structures. *Nat Cell Biol.* 2007;9(10):1110-1121.
- [28] Yasuda K, Khandare A, Burianovskyy L, et al. Tunneling nanotubes mediate rescue of prematurely senescent endothelial cells by endothelial progenitors: exchange of lysosomal pool. *Aging (Albany NY).* 2011;3(6):597-608.
- [29] Prockop DJ, Oh JY. Medical therapies with adult stem/progenitor cells (MSCs): a backward journey from dramatic results in vivo to the cellular and molecular explanations. *J Cell Biochem.* 2012;113(5):1460-1469.
- [30] Prockop DJ. Mitochondria to the rescue. *Nat Med.* 2012;18(5):653-654.
- [31] Bukoreshtliev NV, Wang X, Hodneland E, et al. Selective block of tunneling nanotube (TNT) formation inhibits intercellular organelle transfer between PC12 cells. *FEBS Lett.* 2009;583(9):1481-1488.
- [32] Otsu K, Das S, Houser SD, et al. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2009;113(18):4197-4205.
- [33] Quintero OA, DiVito MM, Adikes RC, et al. Human Myo19 is a novel myosin that associates with mitochondria. *Curr Biol.* 2009;19(23):2008-2013.
- [34] Brickley K, Stephenson FA. Trafficking kinesin protein (TRAK)-mediated transport of mitochondria in axons of hippocampal neurons. *J Biol Chem.* 2011;286(20):18079-18092.
- [35] Chang KT, Niescier RF, Min KT. Mitochondrial matrix Ca<sup>2+</sup> as an intrinsic signal regulating mitochondrial motility in axons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(37):15456-15461.
- [36] Las G, Shirihai OS. Miro1: new wheels for transferring mitochondria. *EMBO J.* 2014;33(9):939-941.
- [37] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009;417(1):1-13.
- [38] Hughes AL, Gottschling DE. An early age increase in vacuolar pH limits mitochondrial function and lifespan in yeast. *Nature.* 2012;492(7428):261-265.
- [39] McAnulty RJ. Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(4):666-671.
- [40] Schieke SM, Ma M, Cao L, et al. Mitochondrial metabolism modulates differentiation and teratoma formation capacity in mouse embryonic stem cells. *J Biol Chem.* 2008;283(42):28506-28512.
- [41] Rebbeck CA, Leroi AM, Burt A. Mitochondrial capture by a transmissible cancer. *Science.* 2011;331(6015):303.
- [42] Prockop DJ, Brenner M, Fibbe WE, et al. Defining the risks of mesenchymal stromal cell therapy. *Cytotherapy.* 2010;12(5):576-578.