
CLINIC TERRAIN

Wetenschappelijke monografie

MOTS-c: Een mitochondriaal afgeleid metabool signaalpeptide

Deze monografie onderscheidt de fysiologie van endogeen MOTS-c van de toediening van een exogeen MOTS-c-preparaat. Zij beschrijft mitochondriale codering, metabole stresssignalering, verplaatsing naar de celkern, dierfysiologie en het ontbreken van een toereikend programma voor therapeutische blootstelling bij mensen.

Versie 5.0

7 literatuurbronnen

Oorsprong in mitochondriale codering

Bewijs bijgewerkt tot 2026-08-23

www.clinicterrain.com/nl/onderzoek/peptiden/mots-c

Samenvatting

Deze monografie onderscheidt de fysiologie van endogeen MOTS-c van de toediening van een exogeen MOTS-c-preparaat. Zij beschrijft mitochondriale codering, metabole stresssignalering, verplaatsing naar de celkern, dierfysiologie en het ontbreken van een toereikend programma voor therapeutische blootstelling bij mensen.

Kernbevindingen

01 · Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

MOTS-c is een peptide van 16 aminozuren, gecodeerd binnen mitochondriaal 12S-rRNA. Endogeen MOTS-c en een toegediend preparaat betreffen verwante wetenschappelijke vragen, maar geen uitwisselbaar bewijs.

02 · Afsluitende toets bij mensen

Humane studies associëren circulerend MOTS-c met metabole status, PCOS, insulineresistentie, spierbiologie en inspanning. Die waarnemingen verduidelijken de endogene fysiologie, maar stellen geen therapeutische werkzaamheid vast.

03 · Tegenbewijs en causale grenzen

Op de bewijspeildatum was geen toereikende gerandomiseerde humane werkzaamheidsstudie van natief exogeen MOTS-c gevonden. Associatie en inspanningsrespons kunnen de blootstelling aan een toegediend product niet vervangen.

Inhoud

Wetenschappelijk uitgangspunt

Moleculair dossier

Causale bewijskracht en grenzen van de vertaling

Historisch en internationaal onderzoekscorpus

2015 · Een nieuw voorstel voor mitochondriale codering

Vanaf 2018 · Mitonucleaire signalering en humane associaties lopen uiteen

Mechanistische en biochemische redenering

BEGRENSD · Endogeen en toegediend MOTS-c zijn verschillende variabelen

GEMETEN · Purinestress biedt een samenhangende biochemische brug

GEMETEN · De richting van het mechanisme hangt af van het weefseldoel

Mitochondriale codering is het eerste onderscheid

Purinestress is verbonden met AMPK

Verplaatsing naar de celkern verandert de causale schaal

Metabole signalering is niet synoniem met herstel

Wat is vastgesteld

Wat nog onduidelijk is

Zeven bewijsniveaus

Toepassing van de identiteitsregel

Toepassing van de bereikbaarheidsregel

Toepassing van de regel voor causale bewijskracht

Toepassing van de regel voor beoordeling bij mensen

Toepassing van de vertaalregel

Toepassing van de falsificatieregels

Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

Biochemisch mechanisme en doelwitarchitectuur

In-vivofarmacologie en blootstelling

Geïntegreerde fysiologie en individuele uitgangssituatie

Afsluitende toets bij mensen

Tegenbewijs en causale grenzen

Wetenschappelijke conclusie

Mitochondriale codering en identiteit

Folaatcyclusstress, purinen en AMPK

Mitonucleaire communicatie

Inspanning en spierbiologie

Humane waarnemingen en de therapeutische kloof

Mechanistisch tegenbewijs

Methoden, dekking en traceerbaarheid

Wat zou de stelling kunnen weerleggen?

Onderzoeksagenda

Auteurschap en verantwoordelijkheid

Wetenschappelijk uitgangspunt

Deze monografie begint bij het molecuul en volgt de causale keten via biochemie, cellulaire mechanismen, blootstelling en geïntegreerde fysiologie. Populatiestudies komen pas bij de afsluitende toets aan bod: ze zijn bruikbaar voor de werkelijk onderzochte stelling, maar kunnen het molecuul niet definiëren of het causale model vervangen.

Identiteit bepaalt welke entiteit aanwezig is. Biochemie bepaalt wat kan reageren. Farmacologie bepaalt of die reactie bereikbaar is. Fysiologie bepaalt wat het systeem ermee doet. Statistische waarnemingen bij mensen komen als laatste en beoordelen alleen de daadwerkelijk onderzochte toedieningsweg, blootstelling, populatie en uitkomst.

Een populatiegemiddelde kan geen molecuul identificeren, mechanisme creëren of individuele reactie bepalen. Een aangetoond mechanisme blijft begrensd tot de bewezen causale stap. Een afsluitende studie kan de vertaling ervan onder vastgelegde omstandigheden bevestigen of weerleggen, maar nooit de onderliggende chemie herschrijven.

Moleculair dossier

Mitochondriaal afgeleid peptide van 16 residuen, gecodeerd binnen 12S-rRNA

Mitonucleair metabool signaalpeptide

Folaat-/purinestress · AICAR · AMPK · nucleaire stressresponsprogramma's

De endogene MOTS-c-concentratie, het genotype en synthetische exogene toediening zijn verschillende wetenschappelijke objecten. Associatiestudies kunnen de farmacokinetiek van een toegediend product niet leveren.

Causale bewijskracht en grenzen van de vertaling

MOTS-c verbindt mitochondriale codering met cellulaire nutriëntdetectie en kan bij metabole stress naar de celkern verplaatsen.

I-II sterk; III preklinisch voor toegediend peptide

Klasse D/E voor therapeutische toediening

Exogene blootstelling bij mensen, immunogeniciteit en een gevalideerde signatuur van doelwitaangrijping door het toegediende peptide.

Een inspanningsgerelateerd endogeen signaal bewijst niet dat injectie de aanpassing aan inspanning reproduceert of cellulaire regeneratie bevordert.

Deze kwalificatie geldt alleen voor de genoemde toedieningsweg, populatie en uitkomst. Ze rangschikt noch creëert de biochemische wetenschap van het molecuul.

Nut is een klinisch oordeel verderop in de keten. Het wetenschappelijke onderwerp is de werking zelf: wat verandert, bij welke blootstelling, in welke biologische toestand, en waar eindigt de gevolgtrekking?

Historisch en internationaal onderzoekscorpus

MOTS-c werd in 2015 geïdentificeerd. Die ontdekking is recent, hoewel zij behoort tot de oudere gebieden mitochondriale genetica, purinemetabolisme en AMPK-signalering.

De jonge leeftijd mag de chemische samenhang van de keten AICAR-AMPK-kernrespons niet verminderen; de mechanistische elegantie mag geen exogene humane farmacologie laten verzinnen.

2015 · Een nieuw voorstel voor mitochondriale codering

De identificatie van een peptide van 16 residuen, gecodeerd binnen mitochondriaal 12S-rRNA, veranderde het wetenschappelijke object: de mitochondriale sequentie kon een regulerend peptide leveren, naast de canonieke respiratoire eiwitten en RNA's. [1]

Vanaf 2018 · Mitonucleaire signalering en humane associaties lopen uiteen

Verplaatsing naar de celkern, stressgevoelige transcriptie, inspanningsgerelateerde circulerende concentraties en genotypestudies breidden het mechanisme uit. Geen daarvan meet de farmacokinetiek van een geïnjecteerd synthetisch preparaat. [2,3,4,5,6]

Mechanistische en biochemische redenering

Een biochemische stelling kan ook zonder klinische studie sterk zijn, maar de uitgangspunten, blootstelling en het toepassingsgebied moeten expliciet blijven. Elke onderstaande uitspraak is aangeduid volgens de redeneerstap waarop zij berust.

BEGRENSD · Endogeen en toegediend MOTS-c zijn verschillende variabelen

Endogene productie, meting in de circulatie, mitochondriaal genotype en exogene dosis hebben verschillende brontermen. Zij zijn in een causaal model niet onderling vervangbaar. [1,2,3]

GEMETEN · Purinestress biedt een samenhangende biochemische brug

Verstoring van het folaatmetabolisme en de de-novopurinesynthese, ophoping van AICAR en AMPK-activering verbinden peptideblootstelling via meetbare tussenproducten met een energiestressrespons. [1,4]

GEMETEN · De richting van het mechanisme hangt af van het weefseldoel

Een recent stromacelsysteem vertoonde metabole signalering samen met verminderd herstelgedrag. Dit weerlegt rechtstreeks het idee dat AMPK-aangrijping of mitochondriale oorsprong inherent regeneratief is. [7]

Mitochondriale codering is het eerste onderscheid

MOTS-c ontstaat uit een kort open leesraam binnen mitochondriaal 12S-rRNA. Deze identiteit plaatst het peptide binnen mitonucleaire communicatie, niet uitsluitend bij circulerende metabole hormonen. [1]

Purinestress is verbonden met AMPK

Experimenteel werk verbindt MOTS-c met verstoring van de folaatcyclus en de de-novopurinesynthese, ophoping van het tussenproduct AICAR en AMPK-activering. Dit creëert een chemisch samenhangende route van peptideblootstelling naar cellulaire energiestresssignaling. [1,4]

Verplaatsing naar de celkern verandert de causale schaal

Bij metabole stress kan MOTS-c de celkern binnengaan en interageren met stressgevoelige transcriptieprogramma's. Een transcriptie-effect kan aanpassing coördineren, maar de richting hangt af van de celtoestand, proliferatiebehoefte en duur. [4,7]

Metabole signalering is niet synoniem met herstel

Recent stromacelonderzoek koppelt veranderingen in AMPK aan verminderde proliferatie en verminderd herstelgedrag in de onderzochte omstandigheden. Dit tegenvoorbeeld toont dat een geldig mechanisme een ongewenste uitkomst kan geven voor een ander biologisch doel. [7]

Wat is vastgesteld

Oorsprong in mitochondriale codering

AMPK- en metabole stressbiologie

Humane endogene associaties

Wat nog onduidelijk is

Humane exogene farmacokinetiek

Immunogeniciteit

Gecontroleerde therapeutische werkzaamheid

Zeven bewijsniveaus

De niveaus I-V vormen het causale en translationele model. Waarnemingen bij mensen en gecontroleerde klinische studies toetsen vervolgens de volledige stelling bij de daadwerkelijk onderzochte toedieningsweg, blootstelling, populatie en uitkomst. Een studie is de afsluitende beoordeling, niet de bron van moleculaire waarheid.

I. Moleculaire identiteit en chemie: Welke exacte sequentie, eindgroepchemie, formulering en toedieningsweg zijn aanwezig?

II. Biochemie en doelwitarchitectuur: Welke reacties, bindingsgebeurtenissen en signaaltappen zijn fysiek mogelijk?

III. Cellen en ex-vivoweefsel: Wat verandert in de relevante cel of het geïsoleerde weefselsysteem?

IV. Diermodellen en in-vivofarmacologie: Bereikt de blootstelling het mechanisme in een geïntegreerd organisme?

V. Geïntegreerde fysiologie en vertaling: Hoe veranderen weefseltoestand, terugkoppeling, dosis en individuele fysiologische uitgangssituatie de respons?

VI. Humane farmacokinetiek en observationeel signaal: Is de entiteit bij mensen aanwezig, wordt ze verdragen en hangt ze samen met een signaal?

VII. Gecontroleerde klinische studies: Verandert het vastgelegde protocol een vooraf bepaalde patiëntrelevante uitkomst?

Toepassing van de identiteitsregel

De endogene MOTS-c-concentratie, het genotype en synthetische exogene toediening zijn verschillende wetenschappelijke objecten. Associatiestudies kunnen de farmacokinetiek van een toegediend product niet leveren.

Toepassing van de bereikbaarheidsregel

Exogene toediening verbetert bepaalde metabole en prestatie-uitkomsten in diermodellen. Humane farmacokinetiek, immunogeniciteit en doelwitaangrijping na toediening zijn nog onvoldoende gekarakteriseerd. De beslissende blootstellingsgrens voor MOTS-c blijft daarom specifiek voor molecuul, formulering en toedieningsroute.

Toepassing van de regel voor causale bewijskracht

MOTS-c verbindt mitochondriale codering met cellulaire nutriëntdetectie en kan bij metabole stress naar de celkern verplaatsen. Daarmee ligt de huidige causale diepte op i-ii sterk; iii preklinisch voor toegediend peptide. Die gradatie beschrijft welke schakels in het mechanisme zijn aangetoond; zij is geen consumentenbeoordeling en kan niet worden omgezet in een algemene belofte van voordeel.

Toepassing van de regel voor beoordeling bij mensen

Klasse D/E voor therapeutische toediening. Deze einddescriptor betreft alleen de werkelijk waargenomen populatie, route, blootstelling en uitkomst; hij verhoogt noch ontkracht een andere schakel in de causale keten van MOTS-c.

Toepassing van de vertaalregel

Exogene blootstelling bij mensen, immunogeniciteit en een gevalideerde signatuur van doelwitaangrijping door het toegediende peptide. Een inspanningsgerelateerd endogeen signaal bewijst niet dat injectie de aanpassing aan inspanning reproduceert of cellulaire regeneratie bevordert.

Toepassing van de falsificatieregel

De interpretatie moet veranderen als een beslissende stelling niet standhoudt. Voor MOTS-c zijn de vooraf vastgelegde toetsen: als geauthenticeerd peptide de purine-/AMPK-signaturen niet reproduceert, verzwakt dat het kernmechanisme. Het ontbreken van humane blootstelling of doelwitaangrijping na toediening blokkeert therapeutische vertaling. Verminderd herstel of verhoogde senescentiemarkers weerleggen een algemene regeneratieclaim, ook als metabole signalering optreedt. Dit zijn actieve grenzen aan de conclusie, geen onderzoeksvragen die achteraf aan een gunstig verhaal worden toegevoegd.

Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

MOTS-c is een peptide van 16 aminozuren, gecodeerd binnen mitochondriaal 12S-rRNA. Endogeen MOTS-c en een toegediend preparaat betreffen verwante wetenschappelijke vragen, maar geen uitwisselbaar bewijs.

Biochemisch mechanisme en doelwitarchitectuur

Experimenteel werk verbindt MOTS-c met folaatcyclusstress, de-novopurinesynthese, AMPK-activering, glucosegebruik en signalering van mitochondriën naar de celkern.

In-vivofarmacologie en blootstelling

Exogene toediening verbetert bepaalde metabole en prestatie-uitkomsten in diermodellen. Humane farmacokinetiek, immunogeniciteit en doelwitaangrijping na toediening zijn nog onvoldoende gekarakteriseerd.

Geïntegreerde fysiologie en individuele uitgangssituatie

De biologie van MOTS-c verbindt mitochondriale stressdetectie met cytosolisch purinemetabolisme, AMPK en nucleaire aanpassing. De richting van die respons hangt af van energietoestand, weefsel, leeftijd en proliferatiebehoefte: een energiebesparingsprogramma kan de metabole veerkracht verbeteren en tegelijk groei of herstel in een ander compartiment beperken. Endogene concentratie en geïnjecteerde blootstelling zijn afzonderlijke fysiologische vragen.

Afsluitende toets bij mensen

Humane studies associëren circulerend MOTS-c met metabole status, PCOS, insulineresistentie, spierbiologie en inspanning. Die waarnemingen verduidelijken de endogene fysiologie, maar stellen geen therapeutische werkzaamheid vast.

Tegenbewijs en causale grenzen

Op de bewijspeildatum was geen toereikende gerandomiseerde humane werkzaamheidsstudie van natief exogeen MOTS-c gevonden. Associatie en inspanningsrespons kunnen de blootstelling aan een toegediend product niet vervangen.

Wetenschappelijke conclusie

MOTS-c heeft een sterk mechanistisch onderzoeksprogramma en een onvolledige klinische vertaling. Een geloofwaardig humaan programma moet farmacokinetiek, immunogeniciteit en doelwitaangrijping verduidelijken voordat brede energie- of prestatie-uitkomsten worden onderzocht.

Mitochondriale codering en identiteit

MOTS-c is een peptide van 16 aminozuren, gecodeerd door een kort open leesraam binnen mitochondriaal 12S-rRNA. De ontdekking verbreedde het mitochondriale genoom van een passieve mal voor respiratoire eiwitten naar een bron van signaalpeptiden die het metabolisme van cellen en organismen kunnen coördineren. [1]

Endogeen peptide gemeten in plasma of weefsel en een toegediend synthetisch preparaat vormen niet hetzelfde experiment. Correlatie met ziekte, leeftijd of inspanning kan een fysiologische associatie aantonen zonder de farmacokinetiek of werkzaamheid van exogeen MOTS-c vast te stellen. [2,3,5]

Folaatcyclusstress, purinen en AMPK

Het oorspronkelijke mechanistische werk verbond MOTS-c met remming van de folaatcyclus en de de-novopurinesynthese, ophoping van het tussenproduct AICAR en AMPK-activering. Bij muizen verbeterde de behandeling de insulinegevoeligheid en ging zij dieetgeïnduceerde obesitas tegen onder de onderzochte omstandigheden. [1]

AMPK-activering is een centrale energiestressrespons, geen universeel eindpunt van voordeel. De richting van een effect verderop hangt af van celtype, nutriënttoestand, duur en concurrerende eisen aan groei of herstel. Doelwitaangrijping moet daarom met functie worden verbonden en mag die niet vervangen. [1,4,7]

Mitonucleaire communicatie

Bij metabole stress verplaatste MOTS-c zich op AMPK-afhankelijke wijze naar de celkern en interageerde het met stressgevoelige transcriptieprogramma's, waaronder de regulatie van antioxidantresponselementen. Dit biedt een directe moleculaire route waarlangs een mitochondriaal gecodeerd peptide nucleaire genexpressie kan veranderen. [4]

Verplaatsing naar de celkern verbreedt het causale model tot voorbij een circulerend metabool hormoon. Ook vergroot zij de noodzaak van contextspecifieke analyse: een transcriptierespons kan in de ene toestand aanpassing ondersteunen en in een andere proliferatie of herstel belemmeren. [4,7]

Inspanning en spierbiologie

Dieronderzoek vond verbeterde fysieke prestaties op verschillende leeftijden en een verhoogde fysieke capaciteit op hoge leeftijd bij muizen. De humane onderdelen van hetzelfde programma rapporteerden veranderingen van endogeen MOTS-c in spieren en circulatie bij inspanning. Dit ondersteunt een rol in inspanningsfysiologie, maar geen therapeutische gelijkwaardigheid. [6]

Een afzonderlijk humaan inspanningsexperiment vond modaliteitsafhankelijke veranderingen in circulerende mitochondriaal afgeleide peptiden. Kleine steekproef, meetgedrag van de test en acute meetmomenten beperken de interpretatie. Een inspanningsgevoelig endogeen signaal bewijst niet dat injectie de trainingsaanpassing reproduceert. [5]

Humane waarnemingen en de therapeutische kloof

Humane studies hebben circulerend MOTS-c gemeten bij PCOS, insulineresistentie en inspanning. Lipideninfusie verhoogde de circulerende waarden en insuline verzwakte die respons in een klein metabool experiment. Deze gegevens verduidelijken de regulatie van het endogene peptide. [2]

Op de bewijspeildatum waren toereikende humane farmacokinetiek, immunogeniciteit, dosis-blootstellingsmodellering en gecontroleerde werkzaamheidsgegevens voor natief exogeen MOTS-c niet vastgesteld. Dit is de belangrijkste vertaalkloof; dierprestaties of humane associatiestudies kunnen die niet vullen. [1,2,5,6]

Mechanistisch tegenbewijs

Recent werk in humane mesenchymale stromacellen rapporteerde AMPK-activering samen met verminderde proliferatie, verhoogde senescentiegeassocieerde genen en verminderde herstelfunctie in de onderzochte modellen. Dit is waardevol tegenbewijs: aangrijping op een metabool doelwit garandeerde geen celherstel. [7]

De bevinding ontkracht MOTS-c niet in zijn geheel. Zij toont dat celtoestand en gewenste uitkomst ertoe doen. Een programma gericht op metabole flexibiliteit kan geen identieke effecten aannemen bij weefselregeneratie, kankerbiologie of senescente celsystemen. [7]

Methoden, dekking en traceerbaarheid

Dit is een samengestelde mechanistische monografie op basis van geselecteerde primaire bronnen. Ze claimt niet de volledigheid van een systematisch literatuuroverzicht. Een niet teruggevonden resultaat is geen bewijs dat een effect afwezig is.

Primaire bronnen uit PubMed/MEDLINE, geïndexeerde Russischtalige samenvattingen en het volgen van referentieketens voor entiteitbepalende, historische en translationele studies. Taal, geografie, regelgevingsstatus en tijdschrifttrends zijn geen bewijsniveaus.

12 uitgebreide claim-eenheden, plus 2 historische vermeldingen en 3 mechanistische redeneringen; 7 geciteerde bronnen in het volledige corpus.

Identiteit → fysieke begrenzing → gemeten reactie of binding → bereikbare blootstelling → systeemrespons → uitkomst. Statistische significantie creëert geen mechanisme; mechanistische aannemelijkheid creëert geen patiëntuitkomst.

Referentienummers verwijzen rechtstreeks naar geïndexeerde bronnen. Dit corpus documenteert de hier gedane uitspraken en wordt niet gepresenteerd als een uitputtende systematische zoekactie. Opname in een index verhoogt de bewijsklasse van een studie niet.

Wat zou de stelling kunnen weerleggen?

Een wetenschappelijke monografie moet niet alleen uitleggen waarom een mechanisme kan kloppen, maar ook welke waarneming de gevolgtrekking zou verzwakken of weerleggen.

Als geauthenticeerd peptide de purine-/AMPK-signaturen niet reproduceert, verzwakt dat het kernmechanisme.

Het ontbreken van humane blootstelling of doelwitaangrijping na toediening blokkeert therapeutische vertaling.

Verminderd herstel of verhoogde senescentiemarkers weerleggen een algemene regeneratieclaim, ook als metabole signalering optreedt.

Onderzoeksagenda

Een bruikbare onderzoeksagenda pakt de zwakste schakel in de keten van identiteit tot uitkomst aan. Ze voegt niet alleen meer waarnemingen van hetzelfde type toe.

Eerste humane exogene farmacokinetiek en immunogeniciteit

Gevalideerde tests die endogeen en toegediend peptide onderscheiden

Humane biomarkers van doelwitaangrijping

Contextspecifieke effecten op senescentie en herstel

Gecontroleerde metabole en functionele uitkomsten

Effecten van sequentievarianten tussen mitochondriale haplogroepen

Auteurschap en verantwoordelijkheid

Valentine Wibowo, klinisch onderzoeker bij de Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, verzorgde de conceptvorming, bewijssynthese, wetenschappelijke interpretatie en tekst. dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH voerde de medische beoordeling uit en keurde de oorspronkelijke Engelse publicatie goed. De interne medische beoordeling wordt niet voorgesteld als onafhankelijke collegiale toetsing.

Er werden geen nieuwe patiëntgegevens verzameld en geen nieuwe onderzoeken bij mensen uitgevoerd. De auteur en beoordelaar verklaren geen persoonlijke financiële belangenconflicten te hebben. Clinic Terrain en Klinik Pratama Cepat Sehat verlenen klinische diensten; deze institutionele relatie wordt vermeld.

Literatuur

[1] Lee et al. Cell Metab. 2015;21:443-454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738459/>

[2] Ramanjaneya et al. Clin Endocrinol. 2019;91:278-287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066084/>

[3] Kumagai et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554779/>

[4] Kim et al. MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression under metabolic stress. Cell Metab. 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29983246/>

[5] D'Souza et al. Acute endurance exercise stimulates circulating mitochondrial-derived peptides in humans. J Appl Physiol. 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351816/>

[6] Reynolds et al. MOTS-c is an exercise-induced regulator of age-dependent physical decline. Nat Commun. 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33473109/>

[7] MOTS-c activates metabolic signalling but blunts reparative function in human mesenchymal stromal cells. Stem Cell Res Ther. 2026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42324588/>