

CLINIC TERRAIN

科学专论

MOTS-c：线粒体来源的代谢信号肽

本专论区分内源性MOTS-c的生理作用与外源性MOTS-c制剂的给药，梳理线粒体编码、代谢应激信号、核转位、动物生理学，以及缺乏充分人体治疗性暴露研究项目的现状。

版本 5.0

7 条参考文献

线粒体编码起源

证据截止日期 2026-08-23

www.clinicterrain.com/zh/yanjiu/tai-lei/mots-c

摘要

本专论区分内源性MOTS-c的生理作用与外源性MOTS-c制剂的给药，梳理线粒体编码、代谢应激信号、核转位、动物生理学，以及缺乏充分人体治疗性暴露研究项目的现状。

主要发现

01 • 分子身份与实体辨识

MOTS-c是由线粒体12S rRNA内部序列编码、含16个氨基酸的肽。内源性MOTS-c与给药制剂属于相关的科学问题，但证据不能互换。

02 • 人体末端检验

人体研究发现，循环MOTS-c与代谢状态、PCOS、胰岛素抵抗、肌肉生物学和运动相关。这些观察有助于理解内源性生理，但不能确立治疗效果。

03 • 反向证据与因果边界

截至证据截止日期，尚未发现针对天然序列外源性MOTS-c的充分人体随机疗效试验。关联和运动反应不能替代给药产品的暴露证据。

目录

科学立场

分子档案

因果证据强度与转化边界

历史与国际研究文献

2015 · 关于线粒体编码的新命题

2018年以来 · 线粒体与细胞核信号和人体关联研究走向不同方向

机制与生物化学推演

受约束 · 内源性给与药的MOTS-c是不同变量

已测量 · 嘌呤应激提供连贯的生化桥梁

已测量 · 机制作用方向取决于组织目标

线粒体编码是首要区别

嘌呤应激连接AMPK

核转位改变因果尺度

代谢信号不等同于修复

已经确定的内容

仍待解决的问题

七个证据层级

实体规则的应用

可达性规则的应用

因果强度规则的应用

人体裁定规则的应用

转化规则的应用

可证伪规则的应用

分子身份与实体辨识

生物化学机制与靶点架构

体内药理学与暴露

整合生理学与个体背景

人体末端检验

反向证据与因果边界

科学结论

线粒体编码与身份

叶酸循环应激、嘌呤与AMPK

线粒体与细胞核通信

运动与肌肉生物学

人体观察与治疗缺口

机制反证

方法、覆盖范围与可追溯性

什么观察可能使该命题不成立？

研究议程

作者职责与责任

科学立场

本专论从分子出发，沿着生物化学、细胞机制、体内暴露和整合生理学追踪因果链。人群研究仅在最终检验阶段进入分析：它们有助于判断实际受检验的命题，却不能定义分子，也不能取代因果模型。

分子身份确定研究对象是什么；生物化学确定什么能够发生反应；药理学确定能否达到触发反应的条件；生理学确定系统如何回应。对人类的统计观察置于最后，仅裁定实际研究的给药途径、暴露水平、人群和结局。

人群平均值不能识别分子、创造机制或决定个体反应。即使机制已被证实，其效力仍限于已经展示的因果步骤。末端研究可以在明确条件下确认或否定该机制的转化，却不能改写其基础化学。

分子档案

由12S rRNA内部序列编码、含16个残基的线粒体来源肽

线粒体与细胞核之间的代谢信号肽

叶酸/嘌呤代谢应激 • AICAR • AMPK • 核内应激反应程序

内源性MOTS-c浓度、基因型和合成肽的外源性给药是不同的科学研究对象。关联研究无法提供给药产品的药代动力学。

因果证据强度与转化边界

MOTS-c将线粒体编码与细胞营养感知相联系，并可在代谢应激下转位至细胞核。

I-II级证据强；给药肽的III级证据为临床前证据

治疗性给药属D/E类

人体外源性暴露、免疫原性，以及经过验证的给药肽靶点作用特征。

与运动相关的内源性信号不能证明注射可重现运动适应或有益于细胞再生。

这一描述仅适用于所指明的给药途径、人群及结局。它既不为分子的生物化学研究排序，也不创造其科学基础。

获益属于下游临床判断。科学研究首先关注作用本身：什么发生变化、在何种暴露下、处于何种生物状态，以及推论到哪里必须停止。

历史与国际研究文献

MOTS-c于2015年被鉴定。其发现时间确实较近，但属于历史更久的线粒体遗传学、嘌呤代谢和AMPK信号研究领域。

发现时间较短不应削弱AICAR-AMPK-核反应链条的化学连贯性，而机制的精巧也不应被用来虚构外源性人体药理学。

2015 • 关于线粒体编码的新命题

在12S线粒体rRNA内鉴定出含16个残基的编码肽，改变了科学研究对象：线粒体序列不仅可产生经典的呼吸相关蛋白和RNA，还可产生调节肽。[1]

2018年以来 • 线粒体与细胞核信号和人体关联研究走向不同方向

核转位、应激反应性转录、运动相关的循环水平及基因型研究拓展了机制。但这些研究均未测量注射合成制剂的药代动力学。[2,3,4,5,6]

机制与生物化学推演

生物化学命题即使没有临床试验，也可能具有很强的解释力，但其前提、暴露条件和适用范围必须明确。以下每项陈述均按支持它的推理方式标注。

受约束 • 内源性与给药的MOTS-c是不同变量

内源性生成、循环水平测量、线粒体基因型和外源性剂量具有不同的源项，在因果模型中不能互相替代。[1,2,3]

已测量 • 嘌呤应激提供连贯的生化桥梁

叶酸代谢和嘌呤从头合成受到扰动、AICAR积累以及AMPK激活，通过可测量的中间产物，将肽暴露与能量应激反应相联系。[1,4]

已测量 • 机制作用方向取决于组织目标

近期一个基质细胞系统显示，代谢信号伴随修复行为受损。这直接反驳了AMPK参与或线粒体来源必然具有再生作用的观点。 [7]

线粒体编码是首要区别

MOTS-c源自线粒体12S rRNA内的短开放阅读框。这一身份将其置于线粒体与细胞核通信体系，而不只是循环代谢激素之列。 [1]

嘌呤应激连接AMPK

实验研究将MOTS-c与叶酸循环和嘌呤从头合成扰动、中间产物AICAR积累及AMPK激活相联系，由此形成从肽暴露到细胞能量应激信号的化学上连贯的路径。 [1,4]

核转位改变因果尺度

代谢应激下，MOTS-c可进入细胞核，与应激反应性转录程序相互作用。转录效应可协调适应，但其方向取决于细胞状态、增殖需求和持续时间。 [4,7]

代谢信号不等同于修复

近期基质细胞研究在所考察情境中，将AMPK变化与增殖减少、修复行为受损相联系。这个反例说明，成立的机制也可能对另一生物学目标产生不良结果。 [7]

已经确定的内容

线粒体编码起源

AMPK与代谢应激生物学

人体内源性关联

仍待解决的问题

人体外源性药代动力学

免疫原性

受控研究中的治疗效果

七个证据层级

I-V层级构建因果与转化模型。随后，人体观察及对照临床试验在实际研究的给药途径、暴露、人群和结局条件下检验完整命题。试验属于最终裁定，而非分子真相的来源。

I. 分子身份与化学：实际存在的精确序列、末端化学、制剂及给药途径是什么？

II. 生物化学与靶点架构：哪些反应、结合事件和信号步骤在物理上可能发生？

III. 细胞与离体组织：相关细胞或分离组织系统中发生了什么变化？

IV. 动物与体内药理学：在完整生物体中，暴露能否达到机制发挥作用所需的条件？

V. 整合生理学与转化：组织状态、反馈、剂量和个体生理背景如何改变反应？

VI. 人体药代动力学与观察信号：该实体是否存在于人体、能否耐受，以及是否伴随某种信号？

VII. 对照临床试验：特定方案能否改变预先指定且与患者相关的结局？

实体规则的应用

内源性MOTS-c浓度、基因型和合成肽的外源性给药是不同的科学研究对象。关联研究无法提供给药产品的药代动力学。

可达性规则的应用

外源性给药在动物模型中改善了部分代谢和运动表现结局。人体给药后的药代动力学、免疫原性和靶点作用仍缺乏充分表征。因此，MOTS-c的关键暴露边界仍特定于分子、制剂和给药途径。

因果强度规则的应用

MOTS-c将线粒体编码与细胞营养感知相联系，并可在代谢应激下转位至细胞核。因此当前因果深度为i-ii级证据强；给药肽的iii级证据为临床前证据。该等级描述机制中的哪些环节已被证实；它不是消费者评分，不能转化为普遍获益的承诺。

人体裁定规则的应用

治疗性给药属D/E类。这一末端描述仅回答实际观察的人群、途径、暴露和结局，既不会提高也不会取消MOTS-c因果链中另一环节的证据。

转化规则的应用

人体外源性暴露、免疫原性，以及经过验证的给药肽靶点作用特征。与运动相关的内源性信号不能证明注射可重现运动适应或有益于细胞再生。

可证伪规则的应用

若任何关键命题不成立，解释必须改变。MOTS-c预先规定的检验为：经鉴定肽若不能重现嘌呤/AMPK特征，将削弱核心机制。给药后若缺乏人体暴露或靶点作用，将阻断治疗转化。即使出现代谢信号，修复受损或衰老标志物升高也会反驳泛化的再生主张。这些是主动约束结论的边界，而不是有利叙述之后附加的研究问题。

分子身份与实体辨识

MOTS-c是由线粒体12S rRNA内部序列编码、含16个氨基酸的肽。内源性MOTS-c与给药制剂属于相关的科学问题，但证据不能互换。

生物化学机制与靶点架构

实验研究将MOTS-c与叶酸循环应激、嘌呤从头合成、AMPK激活、葡萄糖利用以及线粒体向细胞核的信号传递相联系。

体内药理学与暴露

外源性给药在动物模型中改善了部分代谢和运动表现结局。人体给药后的药代动力学、免疫原性和靶点作用仍缺乏充分表征。

整合生理学与个体背景

MOTS-c生物学将线粒体应激感知与胞质嘌呤代谢、AMPK和细胞核适应相联系。反应方向取决于能量状态、组织、年龄和增殖需求：节能程序可提高代谢韧性，却可能限制另一细胞区室的生长或修复。内源性浓度与注射后暴露是不同的生理学问题。

人体末端检验

人体研究发现，循环MOTS-c与代谢状态、PCOS、胰岛素抵抗、肌肉生物学和运动相关。这些观察有助于理解内源性生理，但不能确立治疗效果。

反向证据与因果边界

截至证据截止日期，尚未发现针对天然序列外源性MOTS-c的充分人体随机疗效试验。关联和运动反应不能替代给药产品的暴露证据。

科学结论

MOTS-c具有扎实的机制研究项目，但临床转化尚未完成。可信的人体研究项目应先解决药代动力学、免疫原性和靶点作用问题，再考察广泛的能量或表现结局。

线粒体编码与身份

MOTS-c是由线粒体12S rRNA内短开放阅读框编码、含16个氨基酸的肽。其发现扩展了对线粒体基因组的认识：它不仅是呼吸相关蛋白的被动模板，也是能协调细胞和机体代谢的信号肽来源。[1]

在血浆或组织中测量内源性肽，与给予合成制剂并非同一种实验。与疾病、年龄或运动的相关性可确立生理关联，却不确立外源性MOTS-c的药代动力学或疗效。[2,3,5]

叶酸循环应激、嘌呤与AMPK

最初的机制研究将MOTS-c与叶酸循环及嘌呤从头合成受抑制、中间产物AICAR积累和AMPK激活相联系。在所研究条件下，处理提高了小鼠的胰岛素敏感性，并抵抗饮食诱导的肥胖。[1]

AMPK激活是能量应激的核心反应，而非普遍的获益终点。下游效应方向取决于细胞类型、营养状态、持续时间及相互竞争的生长或修复需求。因此，靶点作用必须与功能相联系，不能代替功能。[1,4,7]

线粒体与细胞核通信

在代谢应激下，MOTS-c以依赖AMPK的方式转位至细胞核，并与应激反应性转录程序相互作用，包括抗氧化反应元件的调控。这提供了线粒体编码肽改变核基因表达的直接分子途径。[4]

核转位将因果模型扩展至循环代谢激素之外，也更需要具体情境分析，因为转录反应可能在一种状态下支持适应，却在另一种状态下损害增殖或修复。[4,7]

运动与肌肉生物学

动物研究发现，不同年龄段的体能表现得到改善，小鼠晚年体能有所提升。同一项目的人体部分报告，运动伴随肌肉和循环中内源性MOTS-c变化，支持其在运动生理中的作用，但不证明治疗等效性。[6]

另一项人体运动实验发现，循环线粒体来源肽的变化依赖运动方式。样本量小、检测特性和急性测量时点限制了解释。对运动有反应的内源性信号，不能证明注射可重现训练适应。[5]

人体观察与治疗缺口

人体研究在PCOS、胰岛素抵抗和运动情境中测量了循环MOTS-c。在一项小规模代谢实验中，脂质输注提高循环水平，而胰岛素减弱这一反应。这些数据阐明了内源性肽的调控。[2]

截至证据截止日期，针对天然序列外源性MOTS-c，尚未确立充分的人体药代动力学、免疫原性、剂量与暴露建模和受控疗效数据。这是主要转化缺口，不能由动物表现或人体关联研究填补。[1,2,5,6]

机制反证

近期人间充质基质细胞研究报告，在所研究模型中，AMPK激活伴随增殖减少、衰老相关基因增加和修复功能受损。这是有价值的反证：代谢靶点作用并不保证细胞修复。[7]

这一发现并未全面否定MOTS-c，而是说明细胞状态和期望结局至关重要。以代谢灵活性为目标的项目，不能假设其在组织再生、癌症生物学或衰老细胞系统中具有相同作用。[7]

方法、覆盖范围与可追溯性

本专论是依据精选原始记录构建的机制性专论，不声称具有系统综述的完整性。未检索到某个结果，不等于证明某种效应不存在。

检索范围包括PubMed/MEDLINE原始记录、被索引的俄语摘要，以及通过参考文献链追踪确定实体身份、历史和转化研究。语言、地域、监管地位及期刊流行度不构成证据等级。

包含12个深入论述的命题单元、2条历史记录和3条机制推演记录；完整文献体系引用7条来源记录。

身份 → 物理约束 → 实测反应或结合 → 可达暴露 → 系统反应 → 结局。统计显著性不能制造机制；机制上的合理性不能制造患者结局。

参考文献编号直接对应被索引的记录。这套文献体系记录本专论提出的命题，不被表述为穷尽性的系统综述检索。能够通过索引访问，并不会提升研究的证据类别。

什么观察可能使该命题不成立？

科学专论不仅要说明机制为什么可能成立，还必须指出哪些观察会削弱或推翻推论。

经鉴定肽若不能重现嘌呤/AMPK特征，将削弱核心机制。

给药后若缺乏人体暴露或靶点作用，将阻断治疗转化。

即使出现代谢信号，修复受损或衰老标志物升高也会反驳泛化的再生主张。

研究议程

有价值的研究议程应解决从身份到结局这一链条中最薄弱的环节，而不只是增加更多同类型观察。

首次人体外源性药代动力学与免疫原性研究

区分内源性肽和给药肽的验证检测方法

人体靶点作用生物标志物

对衰老和修复的情境特异性影响

受控的代谢与功能结局

不同线粒体单倍群中序列变异的影响

作者职责与责任

Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit临床研究员Valentine Wibowo负责概念构建、证据综合、科学解释及撰稿。dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH完成医学审查并批准原始英文出版物。内部医学审查不被表述为独立同行评议。

本工作未采集新的患者数据，也未开展新的人体研究。作者及审查者声明不存在个人财务利益冲突。Clinic Terrain与Klinik Pratama Cepat Sehat提供临床服务；上述机构关系在此披露。

参考文献

- [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/>