

网络出版时间:2025-02-06 15:03:07 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250206.1140.024

◇ 综 述 ◇

线粒体质量控制与神经退行性疾病的研究进展

关璐^{1,2}, 格日力^{1,3,4} 综述 马爽^{1,3,4} 审校

(¹ 青海大学研究生院, 西宁 810001; ² 青海大学附属医院研究生管理部, 西宁 810001;

³ 青海大学医学院高原医学研究中心, 西宁 810001; ⁴ 青海省应用基础重点实验室, 西宁 810001)

摘要 神经退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩脊髓侧索硬化症等。神经退行性疾病的病因有许多, 致病机制并不完全明确, 目前多认为与线粒体有重要的关系。线粒体质量控制如线粒体的产生、融合、分裂及清除等出现异常会影响神经元和神经纤维的功能, 导致神经退行性疾病的发生。该文将线粒体与神经退行性疾病发病机制的关系进行阐述, 为神经退行性疾病的治疗提供依据。

关键词 线粒体; 质量控制; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 亨廷顿病; 肌萎缩脊髓侧索硬化症

中图分类号 Q 2; R 741

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)02-0357-09

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.02.025

线粒体质量控制主要包括线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬。诸多细胞因子, 如线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A,

TFAM)^[1]、核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor 1/2, Nr1/2)^[2] 等通过调控线粒体生物发生以维持线粒体稳态。线粒体的融合与分裂影响着线粒体呼吸、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mt DNA) 的合成及细胞凋亡。线粒体融合与分裂的紊乱、线粒体自噬发生异常将导致线粒体功能障碍和代谢水平的改变, 甚至引起氧化应激和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 导致能量代谢异常和神经元

2024-10-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (编号: 82130054)

作者简介: 关璐, 女, 博士研究生;

马爽, 女, 副教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: Shuang-cool@126.com

analyze the risk factors of poor prognosis in patients with HCM with PH. KM survival curves were plotted for the survival risk analysis of patients with HCM complicated with PH. **Results** The prevalence of pH in HCM patients was 22.73%. Compared with the control group, women (48.57%) and patients with arrhythmia (42.86%) accounted for a larger proportion in the case group ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis of the patients in the case group showed that female, moderate and severe valve regurgitation were positively correlated with the changes of PASP. Atrial diameter, LACI, left ventricular mass fraction and E/e' value all increased with the increase of PASP level ($P < 0.05$), and LVEF decreased with the increase of PASP level ($P < 0.001$). The incidence of adverse events in HCM patients was 25.97%. Log Rank test showed that there was a statistically significant difference in the cumulative survival rate between PH 1 group and PH 2 group ($P < 0.001$). Cox regression analysis showed that PASP ($HR = 1.123$, 95% $CI = 1.033 - 1.221$) and E/e' ($HR = 1.131$, 95% $CI = 1.054 - 1.213$) were independent risk factors for adverse events in HCM patients with PH within 2 years ($P < 0.05$). **Conclusion** Both PASP levels and E/e' values are independent risk factors for developing poor prognosis in patients of HCM with PH.

Key words hypertrophic cardiomyopathy; myocardial fibrosis; pulmonary hypertension; pulmonary artery systolic pressure; heart failure; adverse event

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81660695); The Tianshan Innovation Team Plan (No. 2020D14032)

Corresponding author Dilinuer Maimaitiyiming, E-mail: 2459720271@qq.com

变性,影响组织和器官的功能,引发神经退行性疾病。因此,明确线粒体的质量控制与神经退行性疾病的关系十分重要。

1 线粒体质量控制

1.1 线粒体生物发生 线粒体作为制造能量的亚细胞器,是有氧呼吸的重要场所,亦是真核细胞的立命之本。调控线粒体生物发生的关键因子有许多,如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)^[3]、PPAR γ 共激活因子-1 β (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 β , PGC-1 β)、TFAM、Nrf1/2 等^[4]。上调 PGC-1 α , 线粒体生物发生相关基因的含量有所增加^[5]。特异性敲低 PGC-1 α , 线粒体生物发生和功能受损、氧化应激增加和脂质代谢缺陷。选择性敲除 PGC-1 β 的小鼠糖酵解纤维产生增多,糖酵解增强,导致线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mt ROS) 产量增多,线粒体功能障碍,影响线粒体的增殖。在斑马鱼幼虫中,PGC-1 α 和 PGC-1 β 都可能通过雌激素相关受体 α 调节线粒体的基因表达。热休克蛋白通过正反馈调节 TFAM/Nrf1 途径,促进 mt DNA 和蛋白质的合成,最终导致新线粒体的生成^[6]。激活转录因子 4 (activation of transcription factor 4, ATF4) 与 TFAM 的启动子区结合,抑制了 TFAM 的关键调节因子核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1) 的转录活性,减弱了线粒体生物发生,导致线粒体功能障碍^[7]。缺乏核呼吸因子 2 (nuclear respiratory factor 2, NRF2), 线粒体生物发生和动力学相关基因表达水平降低,线粒体数量、含量、DNA 拷贝数均减少。线粒体生物发生被影响后,线粒体功能也会因此改变。

线粒体的含量受到多种因素的影响,如低氧、氧化应激、运动、营养状况、温度等,这些与分子调控有关。低氧抑制赖氨酸脱甲基酶 3A 的活性,并增强 PGC-1 α K224 的单甲基化修饰,使 PGC-1 α 对 TFAM、Nrf1 和 Nrf2 的转录活性降低,抑制线粒体生物发生。乙醇介导的小鼠体内内质网应激信号被激活,ATF4 表达增多,Nrf2 转录活性被抑制,线粒体功能障碍,线粒体生成减少,敲除 ATF4 后,Nrf2 表达增多,TFAM 水平升高,促进线粒体生物发生^[7]。对具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子进行敲除后^[8],TFAM 生成减少,骨骼肌中线粒体生物发

生^[9]、呼吸代谢和运动能力均降低。大鼠被喂养富含辛酸的饲料后,线粒体氧化纤维数量增多,AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-dependent protein kinases, AMPK) 途径被激活,PGC-1 α 表达增多,促进线粒体的生物发生^[10]。然而,热休克蛋白 22 通过 AMPK/PGC-1 α 途径促进线粒体生物发生、同时抑制线粒体过度分裂,对蛛网膜下腔出血导致的神经损伤、mt DNA 减少、线粒体凋亡有着保护作用^[6]。松节油还可以通过促进 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 的降解而激活 Nrf2,促进 PGC-1 α 与 Nrf2 的协同转录,进一步激活 Nrf2/抗氧化反应元件和 Nrf1,增强线粒体的抗氧化,调控线粒体的质量和数量^[11]。三碘甲状腺原氨酸通过使棕色脂肪组织线粒体的电子运输和 ATP 的合成解耦联来激活产热,促进线粒体呼吸和线粒体生物发生 (图 1)。线粒体生物发生在不同条件下因各种分子的表达水平而改变,线粒体生物发生增强后,线粒体含量增多,反之,线粒体含量减少。

1.2 线粒体动力学 线粒体动力学通常为线粒体的融合、分裂和降解,三者的动态平衡有利于线粒体形态的维持和功能的发挥。线粒体外膜融合受到线粒体融合蛋白 1 (mitochondrial fusion protein 1, MFN1) 和线粒体融合蛋白 2 (mitochondrial fusion protein 2, MFN2) 的影响,视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy protein 1, OPA1) 是线粒体内部一种 GTP 酶,线粒体外膜融合与 OPA1 密切相关^[12]。线粒体外膜转位酶是线粒体内膜和外膜膜间隙连接复合物的关键成分,线粒体外膜转位酶的消融导致线粒体外膜阳性结构形成,其形成依赖于弓形虫线粒体关联因子 1 的分泌,其大量分泌影响了线粒体蛋白的表达,诱导 MFN1 和 MFN2 降解,摄取脂肪酸后二者合成增多^[13]。

线粒体分裂也会受到诸多因素的影响,FUN14 结构域蛋白 2 的氨基末端区与 MFN1 的 GTP 酶结构域相互作用,抑制线粒体外膜融合,FUN14 结构域蛋白 2 的缺失会导致线粒体延长、线粒体呼吸减弱^[14]。慢病毒转染肝癌细胞系,敲除 OPA1 或 MFN1,线粒体发生断裂、线粒体长度缩短,融合受到抑制^[15]。缺乏 MFN1 或 MFN2 的小鼠容易在妊娠中期死亡,是由于胚胎成纤维细胞线粒体融合减少,线粒体碎片增多,而缺乏 MFN1 的巨噬细胞却是正常的。肺腺癌转移相关转录物 1 是一种长链非编码 RNA,可与 MFN1 结合而调节线粒体动力学,过表达 MFN1,抑制过量线粒体片段的产生和线粒体依赖性

细胞凋亡^[16]。给小鼠喂养精胺后,小鼠神经元中 MFN1、MFN2 的表达增多,线粒体稳态得到平衡^[17]。趋化因子受体 3 具有促炎作用,被敲除后 MFN1 表达增多,线粒体功能得以恢复。吸烟导致患者体内长 OPA1 亚型减少,线粒体融合减少,功能障碍,而使用线粒体融合启动子或激活剂后,长 OPA1 亚型增多,线粒体融合增加^[18]。聚苯乙烯微塑料通过抑制 AMPK/PGC-1 α 途径,进一步抑制 TFAM、OPA1、MFN1 及 MFN2 的表达,导致线粒体损伤^[19]。线粒体乙酰化修饰酶 Sirtuin 3 在调节线粒体动力学中发挥重要作用,敲除 Sirtuin 3,OPA1 和 MFN1 蛋白表达水平降低,肾小管上皮细胞线粒体断裂增加,融合减少^[20]。

线粒体内的动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 是一种介导线粒体分裂的动力蛋白相关 GTP 酶,与线粒体分裂增加和融合减少有关。DRP1 表达增多导致线粒体过度断裂、线粒

体融合减少,使用 DRP1 抑制剂后,DRP1 和线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, FIS1) 的水平均降低,线粒体分裂减少, MFN1、MFN2 和 OPA1 表达增多,融合增强,线粒体自噬变慢。DRP1 过表达或 MFN1 敲低导致线粒体分裂增多,主要是线粒体自噬增加,与肿瘤蛋白 p53 和 Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells 信号的串扰有关(图 2)。

线粒体动力学稳态主导线粒体发挥正常功能,以上各种分子的异常表达都会影响线粒体融合、分裂和降解,进而影响线粒体功能,最终导致细胞功能紊乱。

1.3 线粒体自噬 生理情况下,线粒体自噬具有清除损伤线粒体、维持线粒体数量和质量动态平衡的作用,对细胞有利。当受到氧化应激、药物、环境等各种刺激时,线粒体发生病理性自噬(图 3),对细胞造成损伤,并导致一系列疾病的发生。

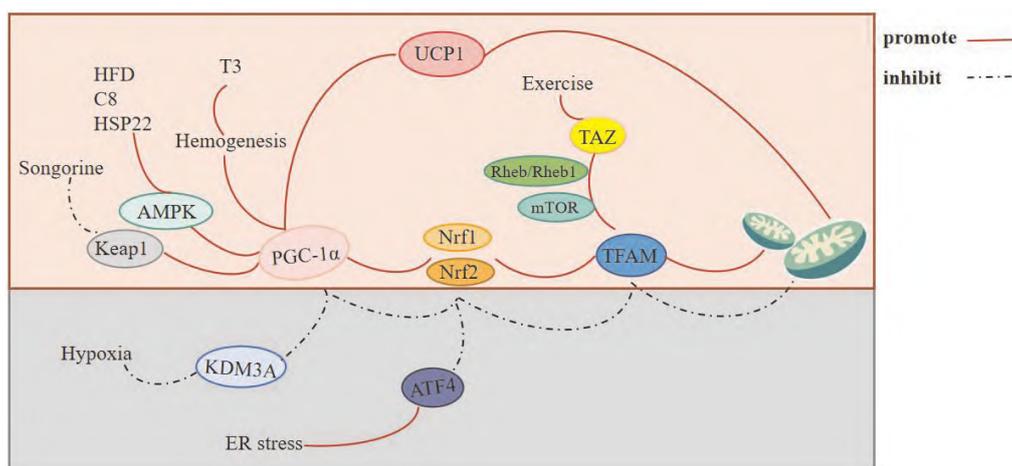


图 1 线粒体生物发生机制

Fig. 1 Mechanisms of mitochondrial biogenesis

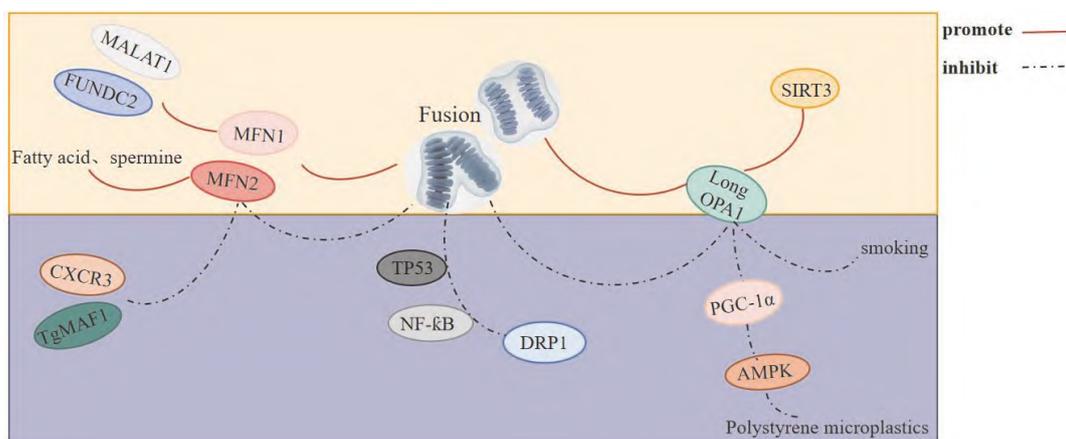


图 2 线粒体融合机制

Fig. 2 Mechanisms of mitochondrial fusion

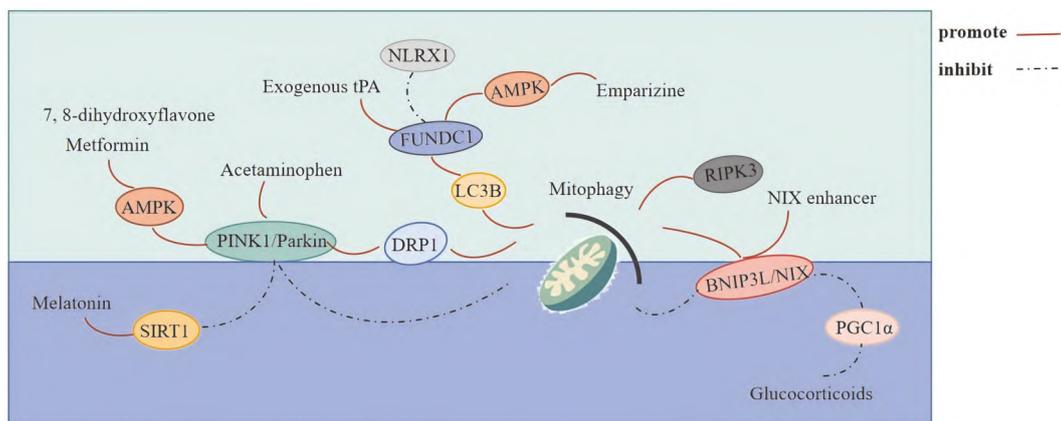


图3 线粒体自噬机制

Fig.3 Mechanisms of mitophagy

多囊卵巢综合征患者颗粒细胞内自噬体数量增加,自噬底物和自噬标记物表达增多,磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 和 E3 泛素连接酶 (E3 Ubiquitin Ligase, Parkin) 表达增多,使用褪黑素后, PINK1/Parkin 表达减少,线粒体自噬减少^[21]。沉默 PINK1 或 Parkin, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nod-like receptor pyrin domain-associated protein 3, NLRP3) 生成减少,线粒体自噬被消除,ROS 增多,线粒体损伤更严重。糖尿病小鼠肾组织中磷酸化 AMP 依赖的蛋白激酶 (phosphorylated AMP-dependent protein kinases, p-AMPK)、PINK1、Parkin 表达较低,使用二甲双胍后 p-AMPK、PINK1、Parkin 表达增多,是因为 p-AMPK 促进 PINK1 从向线粒体易位,激活了线粒体自噬,改善了肾脏氧化应激和肾小管间质纤维化^[22]。当细胞内 PINK1 被激活后,DRP1 S616 磷酸化增加,线粒体分裂增加,敲除 PINK1, DRP1 S616 的磷酸化受到抑制,线粒体分裂减少^[23],自噬受阻。

线粒体自噬过程被以下分子抑制, BCL2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (BCL2/ adenovirus E1B interacting protein 3, BNIP3) 又称 NIX, 是介导线粒体自噬的一个重要蛋白。BNIP3 水平升高与黑色素瘤患者的生存率降低有关, BNIP3 的耗竭使线粒体自噬停止^[24]。线粒体自噬以 BNIP3L/NIX 依赖的方式发生,线粒体外膜锚定的 NIX 蛋白独立的定位于过氧化物酶体并驱动线粒体自噬^[25]。线粒体自噬促进了成年祖细胞在分化过程中进行适当的线粒体网络重组,敲除 BNIP3L,线粒体自噬障碍,导致线粒体持续分裂和受损线粒体形成,抑制受体相互作用

蛋白激酶 3 的表达可以缓解线粒体自噬^[26]。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 通过蛋白激酶 AMP 激活的催化亚基 $\alpha 1$ /AMPK-PINK1-PRKN/Parkin 途径促进骨骼肌线粒体的分裂和清除,肌管中 BDNF 的表达抑制线粒体延长,减少了自噬, BDNF 激动剂——7,8-二羟基黄酮会促进自噬,敲除 BDNF,线粒体累积增多^[27]。糖皮质激素促进其受体与 PGC-1 α 启动子结合,下调 PGC-1 α 的表达, PGC-1 α 选择性降低了 NIX/BNIP3 依赖性的线粒体自噬,影响了线粒体的呼吸和突触密度,使用 NIX 增强剂后海马线粒体自噬得到改善,突触密度有所增加^[28]。因此,不同类型的线粒体自噬也会对细胞产生不同的影响。

在缺氧性肺动脉高压小鼠中, FUNDC1 结构域蛋白 1 (FUNDC1 domain protein 1, FUNDC1) 活性增强,且与微管相关蛋白 1B-轻链 3 的结合力增强,促进线粒体自噬,过表达 FUNDC1,线粒体自噬增强,敲低 FUNDC1 则抑制了线粒体自噬^[29]。组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, tPA) 具有神经保护作用,外源性 tPA 通过促进 AMPK 磷酸化来上调 FUNDC1 的表达,诱导线粒体自噬,抑制细胞凋亡、保护神经元,敲除 tPA,线粒体损伤、神经元细胞凋亡增加^[30]。恩帕列啶通过蛋白激酶 AMP 激活的催化亚基 $\alpha 1$ /UNC-51 样激酶 1 途径激活 FUNDC1 依赖性线粒体自噬和凋亡^[31]。NOD 样受体 X1 位于线粒体中,在肠道高表达,肠道缺氧-复氧损伤后 NOD 样受体 X1 明显减少,进而促进 FUNDC1 磷酸化,磷酸化的 FUNDC1 不能与损伤线粒体外膜上的线粒体自噬信号蛋白 Nipsnap 同源物 1 和 Nipsnap 同源物 2 相互作用,导致线粒体自噬被

抑制、损伤的线粒体大量积累^[32]。

线粒体自噬的双面性对线粒体极为重要,选择性清除损伤和异常的线粒体能够维持线粒体数目,有利于线粒体的能量代谢和促进细胞功能的稳定。异常因素阻击线粒体后,形态和结构正常的线粒体会被影响,导致不利于维持线粒体功能的线粒体自噬出现,这对线粒体乃至整个细胞来说,是一个巨大的挑战。

2 线粒体质量控制与神经退行性疾病

线粒体的质量控制不仅指维持线粒体形态,更体现在 mt DNA 的生成、ATP 合成和线粒体呼吸。脑组织神经元富含丰富的线粒体,线粒体动力学发生异常或线粒体自噬被异常激活,导致神经元和突触的损伤,最终导致神经疾病的发生。目前,线粒体功能障碍被认为是包括阿尔兹海默症(alzheimer's disease, AD)、帕金森病(parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(huntington's disease, HD)、肌萎缩脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等疾病在内的神经退行性疾病的共同通路。

2.1 AD AD 是神经退行性疾病的一种,主要表现为认知、语言、记忆等不可逆损伤并呈进行性发展^[33]。琥珀酰化是一种代谢相关的翻译后蛋白修饰,与 AD 的病理变化有关,淀粉样蛋白前体蛋白的琥珀酰化破坏了其正常的蛋白水解过程,促进了 β -淀粉样蛋白(β -amloid, A β)的积累,而 Tau 蛋白包涵体(Tau)的琥珀酰化促进了缠结的形成,同时影响了微管的组装^[34]。AD 患者的神经元会出现线粒体生物发生减少和能量生成异常,病理学特征为 A β 斑块清除障碍、Tau 发生过度磷酸化,从而加剧 A β 和 Tau 在神经元的积累,影响神经突触的功能,进一步影响早期认知和记忆。

AD 患者星形胶质细胞中 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 蛋白水平较高,NOX4 的过度表达通过减少线粒体电子传递链中的蛋白复合物来抑制线粒体呼吸和 ATP 的产生,从而加剧线粒体损伤,此外,高水平的 NOX4 通过 mt ROS 的产生、线粒体断裂和抑制抗氧化来诱导氧化应激^[35]。磷酸化 Tau 在海马的积累导致 DRP1 和 FIS1 水平升高, MFN1、MFN2 和 OPA1 水平降低,总 Tau 和 p-Tau 增多,线粒体数量显著增加、长度缩短,树突棘减少。

尿锂蛋白 A 降低了线粒体钙内流,显著减轻了 mt ROS 积累以及 A β 、Tau 磷酸化、 β -分泌酶-1 的表达,缓解了 A β 沉积和认知障碍^[36]。线粒体自噬增

强剂烟酰胺核糖是 AD 的潜在治疗药物,经烟酰胺核糖处理的细胞,线粒体分裂减少、融合增加、突触和线粒体自噬基因增多,线粒体呼吸恢复。此外,胆固醇也会促进线粒体 PINK1 的积累和 A β 触发的线粒体吞噬体的形成^[37]。接受剖腹手术的小鼠体内蛋白激酶 R/信号转导和转录激活因子 3 信号被激活,线粒体自噬增强,且线粒体中存在大量神经元凋亡和 Tau 磷酸化易位,长期服用戒烟辅助剂后,认知功能障碍、海马氧化应激以及线粒体自噬得到改善。通过应用线粒体靶向抗氧化剂 Mito-TEMPO 清除 ROS,可有效挽救线粒体呼吸功能,抑制皮层神经元中 Tau 寡聚物的积累^[38]。一般来说,线粒体质量控制的异常主要是线粒体生物发生和异常的线粒体代谢,影响了神经元功能,导致 AD。

2.2 PD PD 的病理特点是错误折叠和聚集的 α -突触核蛋白(alpha-synuclein, α -Syn) 积聚到被称为路易体的神经包涵体中,路易体的形成过程涉及细胞功能的破坏、线粒体损伤以及突触功能障碍^[39]。

小的磷酸化 α -Syn (phosphorylated α -Syn, p α -Syn) 聚集体定位于线粒体损伤区域和线粒体自噬小泡,在 p α -Syn/p-Tau 聚集体附近发现了许多磷酸化的线粒体活化蛋白激酶激酶 4、应激活化蛋白激酶、细胞外信号调节激酶和丝裂原活化蛋白激酶 p38,它们共同参与并诱导线粒体损伤。Tau 与 α -Syn 共同沉积在 PD 患者大脑中,与纯 α -Syn 原纤维沉积相比, Tau 修饰的 α -Syn 原纤维在体外活性增强,并诱导线粒体功能障碍和突触损伤,敲除 Tau, α -Syn 的传播受到抑制^[40]。缺乏 α -Syn 的小鼠表现出对线粒体毒素的抵抗力,过量 α -Syn 导致线粒体氧化片段进行偏向性的逆行运动,这与 α -Syn C 末端有关,而 DRP1 可挽救 α -Syn 导致的线粒体碎裂、氧化和逆行运动,过量的 PINK/Parkin 通过诱导线粒体选择性自噬来协调线粒体的周转,挽救了 α -Syn 介导的膜去极化、氧化应激和细胞死亡^[41]。内源性多巴胺(dopamine, DA)的氧化会产生 ROS 和高活性 DA 醌(dopamine quinone, DAQ),导致线粒体损伤、溶酶体功能障碍、蛋白酶体抑制,诱导 DA 相关毒性,茶多酚通过与 DAQ 结合抑制 DA 氧化、清除 ROS 以及调节 Nrf2-Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 和 PGC-1 α 等抗氧化信号通路来保护神经元。

升高的 α -Syn 会损害线粒体功能,产生神经退行性病变,过表达糖酵解酶和使用去铁胺治疗可以缓解线粒体损伤^[42]。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢

吡啶可以激活 PD 小鼠核苷酸结合寡聚结构域和 NLRP3, 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶的毒性代谢产物 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶离子可能是通过激活 NLRP3 导致 α -Syn 的积累, α -Syn 的升高可上调细胞外调节蛋白激酶-胞质 NADPH 氧化酶成分-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 轴, 诱导线粒体在核周聚集^[43]。慢性甲基苯丙胺暴露, 诱导线粒体和轴突中 α -Syn 的产生, 导致线粒体损伤、神经纤维髓鞘破坏和突触衰竭, 过量的 α -Syn 可能通过 Tau 激酶糖原合成酶 激酶-3 和细胞周期蛋白依赖性激酶-5 间接促进 Tau 磷酸化, 引发微管解聚, 最终导致自噬体和溶酶体融合缺陷^[44]。DL-3-正丁基邻苯二甲酸抑制 NLRP3 炎症小体的激活和 α -Syn 的聚集, 促进 α -Syn 水平的升高, 抑制了神经炎症, 改善了线粒体损伤, 拯救了受损的多巴胺能神经元^[45]。锰上调 α -Syn 表达水平, 促进 α -Syn 与线粒体相互作用, 导致线粒体损伤, 敲低 α -Syn 抑制了 α -Syn 和 PINK1 之间的相互作用, 导致磷酸化 Parkin 水平升高, 促进磷酸化 Parkin 向线粒体的募集^[46]。阻断 α -Syn 可以改善延迟神经认知恢复小鼠线粒体功能和线粒体依赖性神经元凋亡, 而暴露于脂多糖中, 海马神经元线粒体 α -Syn 过度积累和线粒体介导的凋亡增加, 神经毒性增强^[47]。PD 患者体内过量的 α -Syn 积累导致异常线粒体功能, 最终进一步加重 PD 症状。

2.3 HD HD 的致病机制并不清楚, 目前公认的致病机制是, 编码亨廷顿蛋白 (huntingtin protein, HTT) 的 IT15 基因的开放阅读框内 CAG 序列的重复扩增, 且该 CAG 重复序列被翻译成多聚谷氨酰胺, 在纹状体神经元中高表达, 细胞核和线粒体中含量很少, 这种异常定位扰乱了线粒体的正常功能, 导致基底节纹状体和大脑皮层不可逆地变性, 进而导致 HD 的发生。纹状体突触显示线粒体数量减少, 同时 ROS 产生增多, 抗氧化水平增加、氧化应激延长, 同时纹状体突触内线粒体质子漏显著增加, 表明突触线粒体受到应激^[48]。HTT 突变的细胞表现出 PDH 激酶 1 和 3 的蛋白水平升高, PDH 激酶抑制剂抑制了 PDH 激酶的表达, 从而促进线粒体呼吸, 减少突变细胞中 ROS 的产生, 使细胞活力和线粒体代谢得到恢复。突变型 HTT 促进 BCL2 相关 X 蛋白和 BNIP3 的激活, 触发线粒体去极化和断裂, 导致线粒体形态异常和细胞死亡, 敲除 BNIP3, BNIP3 的 C 端跨膜结构域缺失, 使细胞免受突变 HTT 诱导的线粒体损伤和细胞死亡。组织蛋白酶反应介质蛋白

2 (cathepsin response mediator protein 2, CRMP2) 与 DRP1 和线粒体 Rho GTP 酶 2 相互作用, 磷酸化的 CRMP2 可以抑制这种相互作用, HD 小鼠纹状体神经元中 CRMP2 被过度磷酸化, 使 CRMP2 与 DRP1 和线粒体 Rho GTP 酶 2 的相互作用减弱, 导致线粒体分裂增加^[49]。线粒体靶向热休克转录因子 1 通过激活 DRP1 S616 的磷酸化来促进线粒体分裂, 导致小鼠神经退行性变和 HD 样行为, 此外线粒体靶向热休克转录因子 1 也可通过抑制单链 DNA 结合蛋白 1 寡聚物的形成, 导致 mt DNA 缺失^[50]。线粒体未折叠蛋白反应标志物热休克蛋白 60 (Heat shock protein 60, HSP60) 缺失, 导致纹状体细胞内线粒体碎片化, 敲低 HSP60, DRP1 与线粒体结合增强, DRP1 S616 位点磷酸化和 DRP1 寡聚体水平升高, 此外, HSP60 会下调 ROS 的生成。

普多匹定是一种选择性 Sigma-1 受体 (sigma-1 receptor, S1R) 激动剂, S1R 是一种定位于线粒体相关内质网膜的伴侣蛋白, 普利匹定可防止线粒体内质网接触位点的破坏, 并改善肌醇 1,4,5-三磷酸受体及其伴侣 S1R 与线粒体的共定位, 从而增加 HD 小鼠线粒体活性和运动机能, 敲低 S1R, ROS 产生增加、抗氧化反应缺陷。

纹状体突触内线粒体数量的增多是导致 HD 发生主要原因, DRP1 磷酸化增强和数量的增多促进线粒体分裂, 进一步促进 HD 的进展。

2.4 ALS ALS 又称渐冻症, 主要由运动皮层和脊髓运动神经元的缺失以及脊髓中间神经元的死亡引起。研究^[51]发现, 约 95% 的 ALS 患者的神经肌肉接头中出现了以核 RNA/DNA 结合蛋白 (nuclear RNA/DNA binding proteins, TDP-43) 为主的累积, 在轴突中, TDP-43 被高度磷酸化, 并促进 G3BP1 阳性核糖核蛋白缩合物的组装, 从而抑制局部蛋白质合成, 导致细胞核编码的线粒体蛋白, 尤其是呼吸链复合物蛋白整体减少, 以及突触水平降低。TDP43 受到环磷酸鸟苷-AMP 合酶的驱动, 侵入线粒体激活环磷酸鸟苷-AMP 合酶及其下游信号干扰素基因刺激因子来释放 DNA^[52]。TDP-43 的表达诱导线粒体功能障碍, 包括线粒体膜电位降低和 ROS 产生增多, 也减少了线粒体 ATP 的合成, Lon 蛋白酶 1 是一种高度保守线粒体蛋白酶, 它的减少会提高线粒体 TDP-43 表达水平, 并加剧 TDP-43 诱导的线粒体损伤和神经退行性变。

9 号染色体开放阅读框 72 (chromosome 9 open reading frame 72, C9orf72) 是一种线粒体内膜相关蛋

白,能够特异性稳定线粒体内膜结构域含 1 的转座酶,C9orf72 通过抑制 ALS 患者神经元线粒体内膜结构域含 1 的降解,进一步影响氧化磷酸化复合物 I 的形成。C9orf72 中的六核苷酸重复序列扩增是 ALS 和痴呆症的最常见病因,突变 C9orf72 抑制了小鼠囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B-蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51 之间的相互作用和内质网线粒体的接触,囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B-蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51 的主要作用是调节 Ca^{2+} 从内质网到线粒体的传送。毒性聚谷氨酰胺通过 DRP1/FIS1 介导的线粒体过度分裂促进炎症小体的形成、ROS 产生和线粒体功能障碍,当吡嗪甲酰胺抑制线粒体的过度分裂时,小胶质细胞内所有标志物都显著性降低。

NU-9 作为大脑上运动神经元的新型靶点药物,能够改善线粒体和内质网的结构完整性、降低超氧化物歧化酶蛋白的水平,稳定退化的上运动神经元顶端树突,并消除超氧化物歧化酶蛋白毒性和 TDP-43 而导致的 ALS 等患者体内上运动神经元的持续退化。7,8-二羟基黄酮的前药通过激活 AMPK/PGC-1 α /Nrf1/TFAM 途径促进线粒体生物发生,改变了小鼠延髓和脊髓的线粒体蛋白表达谱,特别是促进了氧化磷酸化相关蛋白的表达,最终减轻了线粒体功能障碍。烟酰胺核糖核苷和哌替啶能够改善肿瘤坏死因子 α 诱导的氧化应激和运动神经元死亡,提高了小鼠的存活率并改善了 ALS 相关的神经元运动功能的丧失。

TDP-43 被高度磷酸化后,抑制线粒体呼吸复合体蛋白的产生,线粒体损伤,最终影响神经元功能,导致神经退行性变的发生。

3 展望

目前来说,神经退行性疾病的病因很多,致病机制并非完全明确,线粒体质量控制的每个环节受到影响都可能导致线粒体形态紊乱和功能异常,引发神经元和神经纤维变性,导致神经系统疾病的发生。线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬的改变在神经退行性疾病中的作用和机制还需要深入探索,线粒体功能改变会影响神经元的状态,线粒体的形态改变也会影响神经元功能。环境变化对线粒体在神经退行性疾病中的作用也需要进一步研究,未来还需要结合内质网、溶酶体等细胞器及肥大细胞、巨噬细胞等的作用与功能,以及更多的基础研究,探索神经退行性疾病的发生机制,以便更全面的认识

和诊治神经退行性疾病。

参考文献

- [1] Zhang X, Li R, Wang S, et al. TAFM: a recommendation algorithm based on text-attention factorization mechanism[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 1775496. doi:10.1155/2022/1775496.
- [2] Cui M, Atmanli A, Morales M G, et al. Nrf1 promotes heart regeneration and repair by regulating proteostasis and redox balance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5270. doi:10.1038/s41467-021-25653-w.
- [3] Kim D, Song J, Jin E J. BNIP3-dependent mitophagy *via* PGC1 α promotes cartilage degradation[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1839. doi:10.3390/cells10071839.
- [4] 关璐,刘川川,张瑞霞. UCPI 调控棕色脂肪组织能量代谢及线粒体稳态[J]. *生理科学进展*, 2022, 53(5): 342-6. doi:10.3969/j.issn.0559-7765.2022.05.006.
- [4] Guan L, Liu C C, Zhang R X. UCPI regulates energy metabolism and mitochondrial homeostasis in brown adipose tissue [J]. *Prog Physiol Sci*, 2022, 53(5): 342-6. doi:10.3969/j.issn.0559-7765.2022.05.006.
- [5] Kumar P R, Saad M, Hellmich C, et al. PGC-1 α induced mitochondrial biogenesis in stromal cells underpins mitochondrial transfer to melanoma [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(1): 69-78. doi:10.1038/s41416-022-01783-w.
- [6] Fan H, Ding R, Liu W, et al. Heat shock protein 22 modulates NRF1/TFAM-dependent mitochondrial biogenesis and DRP1-sparked mitochondrial apoptosis through AMPK-PGC1 α signaling pathway to alleviate the early brain injury of subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Redox Biol*, 2021, 40: 101856. doi:10.1016/j.redox.2021.101856.
- [7] Hao L, Zhong W, Dong H, et al. ATF4 activation promotes hepatic mitochondrial dysfunction by repressing NRF1-TFAM signaling in alcoholic steatohepatitis [J]. *Gut*, 2021, 70(10): 1933-45. doi:10.1136/gutjnl-2020-321548.
- [8] Hwang J H, Kim K M, Oh H T, et al. TAZ links exercise to mitochondrial biogenesis *via* mitochondrial transcription factor A [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 653. doi:10.1038/s41467-022-28247-2.
- [9] Nishida Y, Nawaz A, Kado T, et al. Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle *via* activation of AMPK pathway [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(1): 241-58. doi:10.1002/jcsm.12530.
- [10] Charlot A, Morel L, Bringolf A, et al. Octanoic acid-enrichment diet improves endurance capacity and reprograms mitochondrial biogenesis in skeletal muscle of mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2721. doi:10.3390/nu14132721.
- [11] Li Y, Feng Y F, Liu X T, et al. Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis *via* Nrf2 induction during sepsis [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101771. doi:10.1016/j.redox.2020.101771.
- [12] Chan D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235-59. doi:10.1146/ann-

- urev – pathmechdis – 012419 – 032711.
- [13] Li X, Straub J, Medeiros T C, et al. Mitochondria shed their outer membrane in response to infection-induced stress[J]. *Science*, 2022, 375(6577): eabi4343. doi:10.1126/science.abi4343.
- [14] Li S, Han S, Zhang Q, et al. FUNDC2 promotes liver tumorigenesis by inhibiting MFN1-mediated mitochondrial fusion[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3486. doi:10.1038/s41467-022-31187-6.
- [15] Li M, Wang L, Wang Y, et al. Mitochondrial fusion *via* OPA1 and MFN1 supports liver tumor cell metabolism and growth[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 121. doi:10.3390/cells9010121.
- [16] Chen Y, Li S, Zhang Y, et al. The lncRNA Malat1 regulates microvascular function after myocardial infarction in mice *via* miR-26b-5p/Mfn1 axis-mediated mitochondrial dynamics[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101910. doi:10.1016/j.redox.2021.101910.
- [17] Xu T T, Li H, Dai Z, et al. Spermidine and spermine delay brain aging by inducing autophagy in SAMP8 mice[J]. *Aging*, 2020, 12(7): 6401 – 14. doi:10.18632/aging.103035.
- [18] Maremanda K P, Sundar I K, Rahman I. Role of inner mitochondrial protein OPA1 in mitochondrial dysfunction by tobacco smoking and in the pathogenesis of COPD[J]. *Redox Biol*, 2021, 45: 102055. doi:10.1016/j.redox.2021.102055.
- [19] Zhang Y, Yin K, Wang D, et al. Polystyrene microplastics-induced cardiotoxicity in chickens *via* the ROS-driven NF- κ B-NLRP3-GSDMD and AMPK-PGC-1 α axes[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 840: 156727. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.156727.
- [20] Cheng L, Yang X, Jian Y, et al. SIRT3 deficiency exacerbates early-stage fibrosis after ischaemia-reperfusion-induced AKI[J]. *Cell Signal*, 2022, 93: 110284. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110284.
- [21] Yi S, Zheng B, Zhu Y, et al. Melatonin ameliorates excessive PINK1/Parkin-mediated mitophagy by enhancing SIRT1 expression in granulosa cells of PCOS[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(1): E91 – 101. doi:10.1152/ajpendo.00006.2020.
- [22] Han Y C, Tang S Q, Liu Y T, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis *via* activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 925. doi:10.1038/s41419-021-04184-8.
- [23] Han H, Tan J, Wang R, et al. PINK1 phosphorylates Drp1S616 to regulate mitophagy-independent mitochondrial dynamics[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(8): e48686. doi:10.15252/embr.201948686.
- [24] Vara-Pérez M, Rossi M, Van Den Haute C, et al. BNIP3 promotes HIF-1 α -driven melanoma growth by curbing intracellular iron homeostasis[J]. *EMBO J*, 2021, 40(10): e106214. doi:10.15252/emboj.2020106214.
- [25] Wilhelm L P, Zapata-Munoz J, Villarejo-Zori B, et al. BNIP3L/NIX regulates both mitophagy and pexophagy[J]. *EMBO J*, 2022, 41(24): e111115. doi:10.15252/emboj.2022111115.
- [26] Kodali S, Li M, Budai M M, et al. Protection of quiescence and longevity of IgG memory B cells by mitochondrial autophagy[J]. *J Immunol*, 2022, 208(5): 1085 – 98. doi:10.4049/jimmunol.2100969.
- [27] Ahuja P, Ng C F, Pang B P S, et al. Muscle-generated BDNF (brain derived neurotrophic factor) maintains mitochondrial quality control in female mice[J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1367 – 84. doi:10.1080/15548627.2021.1985257.
- [28] Choi G E, Lee H J, Chae C W, et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy protects against glucocorticoid-induced synapse defects[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 487. doi:10.1038/s41467-020-20679-y.
- [29] Liu R, Xu C, Zhang W, et al. FUNDC1-mediated mitophagy and HIF1 α activation drives pulmonary hypertension during hypoxia[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 634. doi:10.1038/s41419-022-05091-2.
- [30] Cai Y, Yang E, Yao X, et al. FUNDC1-dependent mitophagy induced by tPA protects neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101792. doi:10.1016/j.redox.2020.101792.
- [31] Cai C, Guo Z, Chang X, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPK α 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102288. doi:10.1016/j.redox.2022.102288.
- [32] Li S, Zhou Y, Gu X, et al. NLRX1/FUNDC1/NIPSNAP1-2 axis regulates mitophagy and alleviates intestinal ischaemia/reperfusion injury[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12986. doi:10.1111/cpr.12986.
- [33] Thoe E S, Fauzi A, Tang Y Q, et al. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2021, 276: 119129. doi:10.1016/j.lfs.2021.119129.
- [34] Yang Y, Tapias V, Acosta D, et al. Altered succinylation of mitochondrial proteins, APP and tau in Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 159. doi:10.1038/s41467-021-27572-2.
- [35] Park M W, Cha H W, Kim J, et al. NOX4 promotes ferroptosis of astrocytes by oxidative stress-induced lipid peroxidation *via* the impairment of mitochondrial metabolism in Alzheimer's diseases[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101947. doi:10.1016/j.redox.2021.101947.
- [36] Lee H J, Jung Y H, Choi G E, et al. Urolithin A suppresses high glucose-induced neuronal amyloidogenesis by modulating TGM2-dependent ER-mitochondria contacts and calcium homeostasis[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 184 – 202. doi:10.1038/s41418-020-0593-1.
- [37] Roca-Agüjetas V, Barbero-Camps E, De Dios C, et al. Cholesterol alters mitophagy by impairing optineurin recruitment and lysosomal clearance in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 15. doi:10.1186/s13024-021-00435-6.
- [38] Wang J, Zhu S, Lu W, et al. Varenicline improved laparotomy-induced cognitive impairment by restoring mitophagy in aged mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 916: 174524. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174524.
- [39] Du F, Yu Q, Kanaan N M, et al. Mitochondrial oxidative stress contributes to the pathological aggregation and accumulation of tau

- oligomers in Alzheimer's disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(15): 2498–507. doi:10.1093/hmg/ddab363.
- [40] Pan L, Li C, Meng L, et al. Tau accelerates α -synuclein aggregation and spreading in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(10): 3454–71. doi:10.1093/brain/awac171.
- [41] Krzystek T J, Banerjee R, Thurston L, et al. Differential mitochondrial roles for α -synuclein in DRP1-dependent fission and PINK1/Parkin-mediated oxidation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 796. doi:10.1038/s41419-021-04046-3.
- [42] Ren M, Yang Y, Heng K H Y, et al. MED13 and glycolysis are conserved modifiers of α -synuclein-associated neurodegeneration[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(12): 111852. doi:10.1016/j.celrep.2022.111852.
- [43] Yang X, Ma H, Yv Q, et al. Alpha-synuclein/MPP⁺ mediated activation of NLRP3 inflammasome through microtubule-driven mitochondrial perinuclear transport[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 594: 161–7. doi:10.1016/j.bbrc.2022.01.047.
- [44] Ding J, Hu S, Meng Y, et al. Alpha-Synuclein deficiency ameliorates chronic methamphetamine induced neurodegeneration in mice[J]. *Toxicology*, 2020, 438: 152461. doi: 10.1016/j.tox.2020.152461.
- [45] Que R, Zheng J, Chang Z, et al. DL-3-n-butylphthalide rescues dopaminergic neurons in Parkinson's disease models by inhibiting the NLRP3 inflammasome and ameliorating mitochondrial impairment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 794770. doi:10.3389/fimmu.2021.794770.
- [46] Liu Z Q, Liu K, Liu Z F, et al. Manganese-induced alpha-synuclein overexpression aggravates mitochondrial damage by repressing PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 152: 112213. doi:10.1016/j.fct.2021.112213.
- [47] Li Y, Yuan Y, Li Y, et al. Inhibition of α -synuclein accumulation improves neuronal apoptosis and delayed postoperative cognitive recovery in aged mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5572899. doi:10.1155/2021/5572899.
- [48] Petersen M H, Willert C W, Andersen J V, et al. Progressive mitochondrial dysfunction of striatal synapses in R6/2 mouse model of Huntington's disease[J]. *J Huntingtons Dis*, 2022, 11(2): 121–40. doi:10.3233/jhd-210518.
- [49] Brustovetsky T, Khanna R, Brustovetsky N. Involvement of CRMP2 in regulation of mitochondrial morphology and motility in Huntington's disease[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3172. doi:10.3390/cells10113172.
- [50] Liu C, Fu Z, Wu S, et al. Mitochondrial HSF1 triggers mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Huntington's disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(7): e15851. doi:10.15252/emmm.202215851.
- [51] Naia L, Ly P, Mota S I, et al. The sigma-1 receptor mediates prindopidine rescue of mitochondrial function in Huntington disease models[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2): 1017–38. doi: 10.1007/s13311-021-01022-9.
- [52] Altman T, Ionescu A, Ibraheem A, et al. Axonal TDP-43 condensates drive neuromuscular junction disruption through inhibition of local synthesis of nuclear encoded mitochondrial proteins[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6914. doi:10.1038/s41467-021-27221-8.

Research progress of mitochondrial quality control and neurodegenerative diseases

Guan Lu^{1,2}, Ge Rili^{1,3,4}, Ma Shuang^{1,3,4}

(¹Graduate School of Qinghai University, Xining 810001; ²Graduate Management Department of Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001; ³Plateau Medicine Research Center, Medical College of Qinghai University, Xining 810001; ⁴Key Laboratory of Qinghai Applied Basic Sciences, Xining 810001)

Abstract Neurodegenerative diseases include Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and other disease. There are many causes of neurodegenerative diseases, and the pathogenesis is not entirely clear. Currently, most scholars believe that the occurrence of diseases is closely related to mitochondria. Mitochondrial quality control includes the production, fusion, division, and clearance of mitochondria. Abnormal mitochondrial quality control affects the function of neurons and nerve fibers, leading to the occurrence of neurodegenerative diseases. The author elaborates on the relationship between mitochondria and the pathogenesis of neurodegenerative diseases, providing a basis for the treatment of neurodegenerative diseases.

Key words mitochondrion; quality control; neurodegenerative diseases; alzheimer's disease; parkinson's disease; huntington's disease; amyotrophic lateral sclerosis

Fund Program Key Project of The National Natural Science Foundation of China(No. 82130054)

Corresponding author Ma Shuang, E-mail: Shuang-cool@126.com