

线粒体功能障碍在神经退行性疾病中的角色及潜在治疗

贡觉曲达

西安思源学院, 陕西省西安市, 710038;

摘要: 神经退行性疾病广泛累及中枢神经系统多种功能区, 发病机制复杂、病程进展隐匿、干预手段有限, 患者的认知、运动、感知功能逐步丧失, 最终走向严重残障甚至死亡。线粒体靶向干预策略围绕抗氧化损伤、修复动力学紊乱、重建生物能量、基因与细胞治疗、联合多通路干预等多个层面展开, 结合线粒体独特生物学特征及其在神经元生理病理中的核心角色, 针对线粒体结构与功能的精准靶向干预, 有望为神经退行性疾病的早期预警、病程延缓与个体治疗提供全新策略。

关键词: 神经退行性疾病; 线粒体功能障碍; 线粒体自噬; 靶向治疗

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.046

引言

线粒体是双层膜套叠的封闭结构, 呈棒、粒状, 主要分为外膜、膜间隙、内膜和基质, 不同空间分布着不同的酶和生物因子。例如外膜上有抗凋亡的 Bcl-2 家族蛋白及离子通道蛋白, 膜间隙分布着细胞色素 C、凋亡诱导因子和 Procaspase 2、3、9; 内膜则是组成氧化呼吸链呼吸酶复合物的聚集部位; 基质内分布有三羧酸循环相关酶、线粒体基因组等。线粒体是一种半自主性的细胞器, 具有自己的遗传物质 mtDNA, 能够独立地复制、转录和翻译部分线粒体蛋白质。线粒体在真核细胞代谢旺盛、能量需求量大的区域分布更多。

神经退行性疾病指一类以神经元进行性丧失和神经网络不可逆损伤为主要特征的慢性致残性疾病, 包括阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿病等。近年研究发现, 线粒体功能障碍贯穿神经退行性病理过程始终, 且直接参与异常蛋白聚集、突触功能衰退、神经炎症扩散等关键病理环节, 提示线粒体损伤可能构成神经退行性疾病的潜在驱动因素之一。

1 线粒体功能障碍与神经退行性疾病的病理联系

1.1 线粒体的生理功能与神经元代谢需求

线粒体是真核细胞的细胞器, 承担三羧酸循环、 β 氧化、氧化磷酸化等关键代谢过程, 在神经元内, 线粒体不仅负责合成三磷酸腺苷, 同时对钙信号传递、氧化还原稳态维系、代谢中间产物生成、凋亡信号放大均具有重要调节作用。神经元结构特殊, 轴突及树突长度远超其他细胞类型, 突触活动高度依赖局部能量供应与钙信号调节, 线粒体需沿着微管主动运输至突触前后部位, 维持突触小泡循环、神经递质释放、突触后电位整合等

功能正常运行^[1]。神经元静息状态下能量消耗水平已经显著高于其他类型细胞, 突触活动进一步加剧对氧化磷酸化的依赖, 线粒体功能稍有异常即刻引发突触功能紊乱甚至神经元退变。

1.2 线粒体功能障碍的主要表现与机制

线粒体功能障碍是指线粒体结构、功能、动态变化、质量控制等多方面整体异常, 涵盖呼吸链复合体活性下降、线粒体膜电位消失、活性氧过量生成、线粒体自噬障碍、线粒体分裂融合失衡等多重病理改变。呼吸链复合体 I、III、IV 的酶活性下降直接影响电子传递效率, 氧化磷酸化偶联程度降低, 腺苷酸酰基转移酶活性受抑, 三磷酸腺苷生成量下降, 突触小泡再循环供能不足, 突触微环境能量危机逐渐累积^[2]。呼吸链电子泄漏导致线粒体基质氧化还原平衡破坏, 超氧化物阴离子、过氧化氢、羟自由基等强氧化活性物质生成速率显著提高, 抗氧化酶系统逐渐衰退, 线粒体 DNA、大分子蛋白、脂质膜等均遭受不可逆氧化损伤。线粒体分裂融合过程依赖线粒体动力相关蛋白 1、线粒体融合蛋白 1/2 等动态调控分子精准控制, 功能失调时线粒体过度分裂导致单位体积内功能线粒体数量锐减, 膜电位下降与代谢功能低下进一步促进功能线粒体数量缩减, 形成恶性循环。线粒体 DNA 编码关键呼吸链亚基蛋白, 开放环结构缺乏组蛋白保护且修复机制低效, 突变频率远超核 DNA, 点突变、大片段缺失、重排广泛存在, 编码产物翻译异常或功能丧失, 进一步加剧呼吸链功能损伤。

1.3 线粒体功能障碍在典型神经退行性疾病中的作用

阿尔茨海默病患者早期即出现线粒体结构与功能改变, 线粒体脊数量减少, 基质体积萎缩, 呼吸链复合体活性下降, 氧化磷酸化效率降低, 突触功能异常逐渐

累积。 β 淀粉样蛋白寡聚体直接插入线粒体外膜,线粒体膜孔通透性增高,线粒体跨膜电位消失,细胞色素c泄漏诱导线粒体途径凋亡信号放大; β 淀粉样蛋白还干扰线粒体与内质网钙信号传递,线粒体钙超载引发过早凋亡信号启动。 τ 蛋白过度磷酸化干扰微管运输,线粒体轴突分布异常,突触供能失衡进一步加剧突触功能障碍。

帕金森病患者黑质多巴胺能神经元线粒体功能障碍尤为显著,PINK1依赖性线粒体自噬受损,损伤线粒体积累引发多种应激信号放大。线粒体内 α -突触核蛋白异常聚集抑制呼吸链复合体I活性,氧化应激进一步放大,巯基氧化与硝基化广泛存在。黑质神经元富含铁元素,活性氧与 Fe^{2+} 反应生成羟自由基,加剧脂质过氧化与DNA氧化损伤,线粒体质量进一步下降。

肌萎缩侧索硬化症患者脊髓运动神经元线粒体早期功能异常,SOD1突变蛋白异常积聚在线粒体膜间隙,铜锌超氧化物歧化酶活性下降,抗氧化屏障失效,线粒体膜脂质过氧化与膜通透性增高同步加剧,线粒体肿胀破裂广泛存在^[3]。TDP-43异常聚集抑制呼吸链复合体I与III活性,线粒体氧化磷酸化效率进一步下降,轴突能量供需失衡逐渐加剧。

2 基于线粒体靶向的潜在治疗策略

2.1 线粒体抗氧化干预策略

线粒体内源性氧化还原稳态高度依赖呼吸链电子传递与抗氧化系统协同作用,神经退行性疾病患者神经元普遍存在呼吸链功能障碍、电子泄漏率上升、活性氧生成速率异常增加等病理改变。超氧化物阴离子与线粒体膜脂质双层、线粒体DNA、大分子蛋白质发生不可逆氧化损伤,线粒体基质内谷胱甘肽还原酶、硫氧还蛋白还原酶、超氧化物歧化酶等抗氧化酶活性呈现早期增强与晚期衰退的双相动态模式,氧化还原稳态逐渐破坏。线粒体抗氧化干预策略立足于阻断线粒体源性氧化损伤信号链条,恢复氧化还原平衡状态,维持线粒体结构与功能完整性。

传统抗氧化药物由于缺乏线粒体靶向性,分布体积庞大且生物利用度有限,难以有效进入线粒体基质发挥抗氧化效应。线粒体定向抗氧化剂在结构设计时结合阳离子偶联策略与脂溶性修饰手段,依托线粒体膜电位驱动高效跨膜积聚,选择性清除线粒体源性自由基,并维持抗氧化活性循环再生。三苯基膦基团(TPP^+)是经典线粒体靶向载体,广泛应用于MitoQ、SkQ1等抗氧化剂的结构设计,前者结构核心为辅酶Q衍生物,后者结构骨架为质体醌类似物。两种分子均可有效捕获线粒体膜间隙与基质内超氧化物阴离子,抑制自由基链式反应扩

展,同时不干扰正常氧化磷酸化偶联过程。

除小分子抗氧化剂外,抗氧化酶基因递送策略亦被视作线粒体抗氧化干预的另一潜在路径。腺相关病毒载体介导SOD2、GPX4、PRDX3等基因递送至靶向神经元,受体细胞线粒体抗氧化酶蛋白表达水平显著上调,线粒体源性氧化损伤程度显著下降。微小RNA调控策略亦显示一定潜力,miR-335、miR-146a等调控线粒体抗氧化基因表达水平的非编码RNA靶向干预,可有效改善神经元线粒体氧化应激水平并延缓神经退行性病理进程。

2.2 线粒体动力学与自噬功能调控

线粒体动力学调节网络由线粒体分裂、融合、位置转运、质量控制等多个动态过程共同构成,分裂融合失衡、线粒体运输阻滞、异常线粒体自噬清除效率下降共同参与神经退行性疾病早期发病机制与晚期病理加速进程。线粒体融合依赖外膜融合蛋白MFN1、MFN2与内膜融合蛋白OPA1协同调控,分裂过程则由细胞质动力相关蛋白DRP1募集并包裹线粒体完成收缩断裂。线粒体分裂与融合动态平衡直接关系线粒体网络完整性、线粒体基质内容物交换效率、线粒体功能单位均质化程度,神经退行性疾病患者神经元普遍表现为分裂活性异常增强、融合能力显著下降,功能线粒体占比逐渐降低。

线粒体自噬是线粒体质量控制核心环节,依赖PINK1/Parkin信号轴感知线粒体膜电位变化并触发泛素化标签递送过程,线粒体外膜泛素化后与自噬相关蛋白LC3结合形成自噬小体,最终融合至溶酶体完成降解清除。线粒体自噬选择性识别机制复杂,除PINK1/Parkin通路外,BNIP3/NIX介导受损线粒体直接招募LC3形成自噬小体,FUNDC1依赖的低氧诱导线粒体自噬途径亦参与特定病理条件下线粒体质量控制过程。神经退行性疾病患者神经元线粒体自噬普遍呈现双向异常,即早期自噬清除过度激活导致功能线粒体数量锐减,晚期自噬受损与溶酶体酸化障碍导致损伤线粒体堆积。

线粒体动力学与自噬功能调控策略面向分裂融合平衡重建、轴突运输修复、选择性线粒体自噬增强等多个环节,DRP1抑制剂Mdivi-1显著降低病理条件下线粒体分裂过度激活水平并恢复线粒体网络完整性,MFN2小分子激动剂提高线粒体融合效率并改善突触线粒体分布,PINK1稳定剂维持线粒体膜电位依赖的自噬标签递送效率,V-ATPase激活剂促进溶酶体酸化与自噬小体降解能力。

线粒体自噬基因调控策略是新兴干预路径,CRISPRa系统靶向激活PINK1、Parkin、BNIP3等关键自噬基因表达,线粒体自噬启动能力显著增强,功能线粒体比例明显上升。线粒体特异性自噬小体形成增强策略结合线

粒体靶向纳米载体递送 LC3 融合蛋白与自噬增强小分子,有效提升线粒体选择性自噬特异性与效率。

2.3 线粒体生物能量恢复与代谢调控

线粒体生物能量稳态建立于呼吸链电子传递与三羧酸循环、脂肪酸氧化、氨基酸代谢等多重底物氧化过程协同作用基础之上,神经退行性疾病患者线粒体呼吸链功能障碍普遍引发代谢流重编程,糖酵解补偿增强、脂肪酸 β 氧化受阻、谷氨酰胺代谢重构等改变广泛存在。呼吸链复合体功能恢复策略依托补充呼吸链辅酶、底物供体、电子供体等多层次手段,CoQ10 是呼吸链电子传递核心辅酶,补充后显著提升复合体 I 至复合体 III 电子传递效率并恢复氧化磷酸化偶联程度,NAD⁺前体烟酰胺核苷是三羧酸循环与呼吸链电子供体来源,显著改善线粒体整体生物能量水平。

线粒体生物发生调控策略立足线粒体基因表达网络全局重塑,PPAR γ 共激活因子 PGC-1 α 是线粒体生物发生核心调控分子,通过直接结合核受体 ERR α / γ 、NRF1/2 启动线粒体蛋白编码基因转录,结合线粒体靶向转录因子 TFAM 共同完成线粒体 DNA 复制与基因转录增强。PPAR 激动剂 TZDs 显著激活 PGC-1 α 转录并增强线粒体生物发生能力,AMPK 激动剂 AICAR 通过磷酸化激活 PGC-1 α 并增强代谢适应能力。

2.4 基因治疗与线粒体移植

线粒体功能障碍高度依赖基因组稳定性与线粒体基因表达网络完整性调控,线粒体 DNA 编码 13 种呼吸链复合体亚基及 22 种转运 RNA 与 2 种核糖体 RNA,线粒体基因组完整性直接决定呼吸链电子传递与氧化磷酸化效率,mtDNA 点突变、大片段缺失、重排均可显著削弱线粒体生物能量合成效率并诱发氧化应激与信号传导异常。神经退行性疾病患者线粒体 DNA 突变负荷普遍升高,线粒体 DNA 修复能力低效且缺乏有效监测与纠错机制,突变率随年龄增长显著升高,mtDNA 质量下降直接削弱线粒体功能储备。基因治疗策略基于线粒体 DNA 编辑修饰与核编码基因功能增强双重路径,从源头上矫正线粒体遗传信息异常,改善线粒体功能状态。

线粒体基因编辑技术依托线粒体定向递送与定点编辑双重体系,线粒体靶向 TALEN、ZFN 与 DddAtox 碱基编辑器可实现线粒体 DNA 点突变精准编辑,mtDNA 突变负荷显著下降,呼吸链功能恢复至接近生理水平。线粒体基因扩增与替代策略基于核编码替代技术,通过增强核编码 OXPHOS 亚基基因表达水平,部分替代 mtDNA

突变引发的亚基缺陷,以维持线粒体呼吸链功能完整性。CRISPR/Cas9 直接编辑线粒体 DNA 的技术障碍尚未完全突破,但结合线粒体靶向递送系统实现间接基因调控策略逐步成熟,线粒体转录调控因子 TFAM、POLRMT 等基因靶向调控显著增强 mtDNA 复制与转录能力,间接改善线粒体基因表达网络完整性。

线粒体移植策略基于功能完备线粒体替代受损线粒体过程,外源线粒体可来自自体间充质干细胞、成纤维细胞或特异来源母体卵母细胞,功能线粒体通过直接注射或体外膜泡介导主动递送进入靶细胞,受体细胞线粒体功能水平显著提升,呼吸链活性恢复,氧化应激水平下降,线粒体动力学与自噬过程同步改善。线粒体移植可改善细胞能量代谢水平,同时有效降低线粒体 DNA 突变负荷,形成遗传信息替代效应,尤其适用于线粒体 DNA 突变负荷极高的神经退行性疾病患者。

3 结束语

神经退行性疾病发病机制极其复杂,线粒体功能障碍贯穿疾病发生与进展全程,构成重要病理基础与潜在干预靶点。目前以线粒体为靶标的药物分子设计及其机制研究已成为热门研究领域之一,充分认识线粒体功能障碍在其相关疾病发生发展中的作用,以及针对线粒体找到合适的靶点展开靶向治疗对明确线粒体相关疾病的发病机制及探索其预防、治疗措施具有重要意义。未来研究人员需结合高分辨分子分型与精准动态监测技术,建立分期分型靶向干预策略,提升干预精准度与整体疗效,为神经退行性疾病早期干预与个性化治疗提供系统的解决方案。

参考文献

- [1] 关璐,格日力,马爽.线粒体质量控制与神经退行性疾病的研究进展[J].安徽医科大学学报,2025,60(02):357-365.
- [2] 陈缤彬,税玉莲,何甜,等.AMPK 及其介导的线粒体自噬在神经退行性疾病中的研究进展[J].中国老年学杂志,2024,44(21):5354-5359.
- [3] 赵子阳,史浩男,耿杨,等.基于线粒体动力学的中药改善神经退行性疾病研究[J].中国药理学通报,2025,41(02):201-207.

作者简介:贡觉曲达 男(2002.12.25)、藏、籍贯的省市:西藏自治区那曲市,本科、22 级康复治疗学专业