

Drp1 介导的线粒体质量失衡在帕金森病中的作用机制研究进展

段新飞 冯娟

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)06-0601-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.019

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是全球第二大神经系统退行性疾病,中国 65 岁以上人群患病率为 1.7%,预估 2030 年中国 PD 患病例数将达到 500 万例^[1]。PD 的临床症状包括行动迟缓、震颤、肌强直、姿势不稳的运动症状和睡眠障碍、自主神经功能紊乱、认知功能损害和精神障碍等非运动症状,PD 患者的上述症状严重干扰了日常生活,给家庭和社会带来了沉重的负担。PD 发病机制涉及蛋白异常聚集、线粒体功能障碍、氧化应激、慢性炎症及免疫炎症机制等。线粒体是几乎所有细胞(除红细胞)基本的细胞器,是细胞有氧呼吸产生能量的主要场所,在活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的生物合成、Ca²⁺ 稳态的控制和细胞凋亡的触发等关键过程是必需的。其中任何 1 个过程的破坏都会严重影响细胞的功能,尤其是神经元的功能^[2]。有研究表明,线粒体参与肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、代谢性疾病等多个系统疾病的发生、发展^[3-6]。神经退行性疾病都不可避免地伴随 1 个或多个关键的线粒体质量失衡例如线粒体融合、分裂、ROS 的产生和能量产生的障碍等^[7]。作为线粒体调控关键动力蛋白,线粒体动力相关蛋白 1(Mitochondrial dynamin-related protein 1, Drp1)对线粒体质量及组织细胞功能的影响也是近年来研究的热点。本研究围绕 Drp1 在线粒体动力学、线粒体自噬、线粒体凋亡等线粒体质量控制关键环节中的作用及在 PD 中的调控机制进行综述,并汇总了目前以 Drp1 为靶点潜在改善 PD 的治疗药物和方法。

1 Drp1 在线粒体质量控制环节中的作用机制

1.1 线粒体动力学及 Drp1

线粒体是细胞内的能量工厂,它们通过不断分裂并相互融合来维持其正常的形态、结构和功能。线粒体动力学是调控线粒体融合和分裂的平衡、维持线粒体稳态的重要环节。线粒体动力学与细胞能量代谢、ROS 产生、Ca²⁺ 释放和细胞凋亡等过程密切相关,其平衡破坏将引起线粒体损伤^[8-9]。线粒体融合是相邻的 2 个线粒体通过线粒体膜接触,融合为 1 个线粒体的过程。能够维持细胞质内线粒体的数量和质量,保证细胞充足的能量供应。线粒体融合蛋白有线粒体丝裂酶 1、线粒体丝裂酶 2 和视神经萎缩蛋白 1。线粒体分裂是线粒体膜发生断裂形成 2 个新的线粒体的过程,能够促进

损伤的线粒体分解并进一步通过线粒体自噬将其清除。线粒体分裂蛋白有 Drp1、线粒体裂变蛋白 1。Drp1 作为调控线粒体分裂的关键动力蛋白,其活性改变对线粒体稳态、质量控制和细胞功能至关重要^[10-11]。

Drp1 是调控线粒体分裂(Fission)的核心蛋白,它是一种可溶性胞质蛋白,含鸟苷三磷酸(Guanosine triphosphate, GTP)酶结构域,可以从胞质转移到线粒体外膜,以螺旋微丝方式在此处形成环状结构,这种环状结构可以收缩并断裂线粒体外膜,水解 GTP 产生能量,从而实现膜分裂^[12]。位于线粒体外膜上的衔接蛋白包括线粒体分裂蛋白 1(Mitochondrial fission protein, Fis1)、线粒体分裂因子(Mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体动力蛋白 49(Mitochondrial dynamic proteins of 49, MiD49)和 MiD51, Fis1, MFF, MiD49 和 MiD51 作为受体将 Drp1 招募到线粒体。Drp1 主要由 N 端的 GTP 酶结构域、中央区、可变区和 C 端的 GTP 酶效应区 4 个不同的结构域组成^[13]。其中,可变区是 Drp1 最为活跃的结构区域,受到广泛的翻译后调节,如磷酸化、泛素化、苏木化(Small ubiquitin-related modifier, SUMO)等,Drp1 的磷酸化/去磷酸化是最常见的翻译后修饰,是维持其活性调控的重要机制之一。增强或抑制 Drp1 活性与磷酸化位点有关。Drp1 的丝氨酸(Serine, Ser)616 位点磷酸化会激活 Drp1 活性,促进线粒体分裂,而 Ser 637 位点的磷酸化则使 Drp1 活性减弱,起抑制作用^[14]。因此,Drp1 的磷酸化水平调控着线粒体的动态平衡,其磷酸化水平的失衡则引起细胞凋亡以及疾病的产生。泛素化也是一种蛋白质翻译后修饰形式,泛素化过程需要泛素激活酶、结合酶及连接酶参与^[15]。Drp1 泛素化可以增强其在线粒体的募集和活性,促进线粒体分裂,抑制泛素化可以降低 Drp1 在线粒体上的活性,导致线粒体分裂减少。SUMO 化是一种类泛素化蛋白质翻译后修饰, SUMO 蛋白主要有 3 种形式: SUMO-1, SUMO-2, SUMO-3, Drp1 可与 SUMO-1 结合发生 SUMO 化修饰,维持 Drp1 的稳定性,增强其功能;也可与 SUMO-2, SUMO-3 结合,导致线粒体分裂减少^[14]。因此,Drp1 的翻译后修饰对其功能及线粒体分裂的调控具有重要意义。

1.2 线粒体自噬与 Drp1

线粒体自噬是 2005 年由 Lemasters 等^[16]首次提出,是指在缺氧、ROS、呼吸链抑制等刺激下自噬相关关键蛋白通过识别衰老或受损线粒体上的特异性自噬受体形成自噬体,自噬体发生酸化与溶酶体前体融合形成自噬溶酶体,从而特异性降解被隔离的线粒体。线粒体自噬可清除衰老、受损、有缺陷的线粒体,以维持细胞内环境稳定和稳态。线粒体降

解不足或降解过度均可影响细胞功能。自噬主要通过两种通路实现:泛素化依赖通路和非泛素化依赖通路。泛素化依赖通路依赖于线粒体表面蛋白的泛素化来促进线粒体自噬,其中磷酸酶及张力蛋白同源物基因(Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)诱导的假定激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)和 Parkin 蛋白构成的 PINK1/Parkin 通路是 1 条重要的线粒体自噬通路。一般情况下 PINK1 主要被线粒体内膜早老素菱形蛋白酶切割,最终被线粒体蛋白酶降解;当 PINK1 降解受抑制,将 Parkin 从细胞质招募到线粒体,活化的 Parkin 泛素化线粒体外膜蛋白,招募自噬受体,与微管相关蛋白 1A/1B 清链 3(Microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, LC3)结合,启动自噬体形成^[17]。Parkin 功能损伤会导致 Parkin 相互作用底物(Parkin-interacting substrate, PARIS)蛋白聚集和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)辅激活因子 1 α (PPAR gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α)生成减少,导致神经元的丢失;非泛素化依赖通路则主要有自噬受体介导,它们不经泛素化直接与 LC3 结合,从而启动线粒体自噬^[18]。当线粒体自噬通路被阻断时细胞内异常线粒体或突变蛋白无法清除,造成 ROS 活性氧等聚集,从而产生神经毒性作用。此外,线粒体动力学与自噬密切相关,Drp1 调节裂变可用于切除线粒体的受损部分以进行线粒体自噬,可能通过磷酸 Drp1 Ser616 促进线粒体分裂来调节线粒体自噬。然而 Drp1 的减少招募 Parkin 蛋白调节线粒体自噬^[19]。吴静等研究发现,抑制 Drp1 基因的表达可以使细胞中线粒体膜电位去极化,线粒体融合上升,线粒体自噬下降^[20]。

1.3 泛凋亡与 Drp1

泛凋亡(PANoptosis)是一种炎症性细胞程序性死亡形式,它是由焦亡、凋亡和坏死性凋亡三种不同类型的细胞程序性死亡组成^[21]。构成 PANoptosis 的蛋白分为三种类型:病原体相关分子模式或损伤相关分子模式感受器如核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、Z-DNA 结合蛋白 1(Z-DNA binding protein, ZBP1)、黑素瘤缺乏因子(Melanoma-associated Interaction Protein, AIM)等,适配器如凋亡相关斑点蛋白(Apoptosis-associated spot protein, ASC)、死亡受体(Factor-related apoptosis, FAS)相关死亡结构域蛋白(FAS-associating protein with a novel death domain, FADD),效应器如(Receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、受体相互作用蛋白激酶 1(Receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1),RIPK3,胱天蛋白酶 1(Cysteiny l aspartate specific protein 1, CASP1)和 CASP8。PANoptosis 蛋白复合物的成分复杂且相互关联。由各种因素诱导的 PANoptosis 复合物组成可能不同,但它们都可以诱导焦亡、细胞凋亡和坏死性凋亡^[22]。细胞焦亡的发生伴随着细胞膜破裂和炎症反应,经典的细胞焦亡途径激活依赖于胱天蛋白酶-1(Cysteiny l aspartate specific protein 1, Caspase-1),NLRP3 会促进炎症小体释放胱天蛋白酶-1 前体(Pro-cysteiny l aspartate specific protein 1, Pro-Caspase-1),从而释放炎症反应并执行细胞死亡。非经典细

胞焦亡途径不依赖于 Caspase-1,是受到脂多糖刺激后激活 Caspase-4/5/11,从而导致细胞溶解死亡,并伴随炎症反应。有研究发现,Drp1 激活后诱导线粒体分裂,进一步通过依赖 Caspase-1 的经典途径导致 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡^[23]。提示 Drp1 调控 NLRP3 炎症小体激活,且与细胞焦亡有关。细胞凋亡是维持内环境稳定、维护机体正常生长发育的重要生理过程。在体内细胞数量需被精准调控,如果细胞凋亡过程异常,特别是凋亡过度时则可导致神经退行性疾病的发生。在 PD 中黑质致密部多巴胺能神经元凋亡是 PD 核心病理特征之一。有两种经典的细胞凋亡途径:1 条是胞外死亡受体信号传导通路,由肿瘤坏死因子受体超家族成员的配体激活,形成的死亡诱导信号复合体激活 Caspase-8/10 和下游效应器;另 1 条是内源性途径,又称线粒体途径,由 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl)-2 蛋白家族的促凋亡和抗凋亡成员调节,促进线粒体成分释放到细胞质中,其中释放的细胞色素 c、凋亡蛋白酶激活因子-1 以及激活 Caspase-9 形成凋亡复合体,随后激活下游效应物 Caspase-3/7,导致细胞凋亡的发生^[24]。坏死性凋亡主要有受体相互作用蛋白(Receptor-Interacting Protein, RIP)3 和 RIP1 介导;有证据表明坏死性凋亡在 PD 的病理变化中发挥重要作用,可以为 PD 的治疗提供潜在靶点。LIN 等^[25]研究发现,在 PD 的动物实验中受体相互作用蛋白激酶 3(Receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3),RIPK1 及寡聚体表达水平明显增高,应用 RIP1 阻断剂阻断坏死性凋亡后可使上述蛋白表达水平明显下降,同时明显减少了多巴胺神经元的损伤数量。当坏死性凋亡被激活时其下游的 Drp1 Ser616 磷酸化增加,促进 Drp1 与其受体 Fst 结合,线粒体分裂增加,导致 ROS 及炎症小体 NLRP3 表达水平升高,细胞肿胀和膜破坏,从而导致细胞坏死。

2 Drp1 在帕金森病中的作用机制

帕金森病(Parkinson's disease, PD)与 α 突触核蛋白(α Synuclein, α Syn)在神经元的沉积聚集、线粒体功能障碍有关^[26]。在 PD 中环境因素和遗传因素均与线粒体功能障碍有关。流行病学表明,农药暴露与 PD 的风险相关。动物模型实验证实 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)毒性相关的药物通过神经毒素的作用来抑制线粒体复合物,诱导 PD 的发生^[27]。基因研究表明,可引起 PD 的基因突变[富含亮氨酸重复激酶 2(Recombinant leucine rich repeat kinase 2, LRRK2)、内体蛋白分选因子 35(Vacuolar protein sorting-associated protein 35, VPS35), Parkin, PINK1, 突触核蛋白 α (Synuclein Alpha, SNCA)、DJ-1(又称帕金森病蛋白 7, Parkinson disease protein 7, PARK7)、三磷酸鸟苷环化水解酶 1(GTP cyclohydrolase 1, GCH1)、含卷曲螺旋螺旋卷曲螺旋螺旋域 2(Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing, CHCHD2)、 β -葡萄糖脑苷脂酶(Acid β -glucosidase, GBA)、ATP13A2(又称帕金森病蛋白 9, Parkinson disease protein 9, PARK9)]导致 ROS 产生、细胞内 Ca^{2+} 稳态异常、线粒体三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)生成减少、线粒体分裂及氧化应激增加,从而改变了线

粒体结构和动力学,导致线粒体功能障碍^[28]。 α Syn 主要位于神经元突触前末梢,有 SNCA 基因编码^[29];进一步研究发现 SNCA 基因突变导致 α Syn 异常聚集,使线粒体过度分裂、破坏线粒体自噬功能,导致氧自由基生成增多、促进氧化应激、ATP 生成减少、细胞凋亡,影响神经元的能量供应,从而加剧多巴胺能神经元损伤和死亡^[-30-31]。此外,ROS 可激活核因子- κ B(Nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路,导致炎症基因的表达增加。炎症、氧化应激可通过线粒体分裂、融合来影响细胞功能。氧化应激因子也可促进线粒体自噬,从而改变了线粒体结构和动力学,导致线粒体功能障碍。LRRK2 基因是目前 PD 最常见的显性致病基因;既往研究表明 LRRK2 的错译突变可导致家族性 PD。野生型 LRRK2 可通过囊泡转运、线粒体功能、自噬等细胞功能在散发性 PD 中同样发挥作用。LRRK2 基因与 Drp1 表达紧密相关, LRRK2 G2019S 和 R1441C 突变体诱导线粒体片段化, Drp1 磷酸化促进线粒体的分裂,导致 ROS 水平升高^[32-33]。在散发性帕金森病病例的大脑中发现, VPS35 基因 D620N 突变加强与 Drp1 的相互作用,促进线粒体膜上 Drp1 复合物的周转,导致线粒体过度分裂^[34-35],导致 PD 发病。此外,在散发性帕金森病病例的大脑中发现氧化应激可以增加 VPS35 与 Drp1 相互作用^[36]。PINK1 和 Parkin 基因介导线粒体降解^[37-38], PINK1 可能通过磷酸化 Drp1 S616 来促进线粒体分裂及线粒体自噬^[39],线粒体自噬可放大线粒体损伤并导致细胞坏死凋亡。线粒体受损后跨膜蛋白线粒体 Rho GTP 酶复合物(Mitochondrial Rho GTPase, Miro)被 LRRK2 磷酸化引发受损线粒体自噬^[40]。DJ-1 的 E64 突变削弱线粒体呼吸, ROS 生成增加,增加线粒体分裂,引起大脑黑质致密部多巴胺能神经元中的线粒体氧化应激增加^[41-42]。综上所述, Drp1 通过参与线粒体 ATP 生成、ROS 生成、线粒体分裂、线粒体自噬、细胞氧化应激、细胞凋亡等途径在 PD 的发生发展中起着关键作用。

3 以 Drp1 为靶点改善 PD 的治疗进展

目前 PD 治疗主要是对症治疗,但无法阻止疾病进展。因此,探索延缓或阻止疾病进展的疾病修饰治疗(Disease modification therapy, DMT)对 PD 的长程管理具有重要作用^[43]。目前探索治疗 PD 的新靶点包括 α 突触核蛋白、线粒体功能保护、神经保护、胰岛素等。维持线粒体融合/分裂动态平衡、减轻线粒体功能障碍治疗是解决该问题的一种重要方法。目前减轻线粒体功能障碍方法包括经典药物、天然化合物、补充剂、生活方式干预以及线粒体移植和基因治疗等创新方法。作为治疗急性缺血性脑卒中的经典药物,依达拉奉(Edaravone, Eda)可以通过抑制线粒体分裂,促进融合,对 1-甲基-4-苯基-吡啶离子(1-Methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)处理复制 PD 细胞模型的大鼠星形胶质细胞具有抗氧化、抗凋亡作用^[44]。N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂美金刚可作为线粒体保护剂,降低 NMDA 受体的过度激活,减少兴奋性毒性,可能减少 α -Syn 的转运,是 PD 疾病修饰治疗的潜在靶点。在天然化合物中白藜芦醇、槲皮素、藁本内酯、迷迭香酸等作为潜在的神经保护剂可改善神经系统退行性疾病症状、延缓其疾病发

展。槲皮素在 6-羟多巴胺(6-Hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的大鼠 PD 模型中通过促使 ROS 释放减少、减低抗氧化应激、减少线粒体损伤,改善线粒体功能障碍,从而抑制 α -Syn 积累,保护多巴胺能神经元^[45]。Drp1 抑制剂(Mitochondrial division inhibitor, Mdivi-1)是一种逆转 Drp1 介导线粒体分裂的小分子化合物;Bido 等^[46]在 PD 大鼠模型中利用病毒使大鼠人类 A53T- α 突触核蛋白(Human A53T- α -synuclein, hA53T- α -syn)过表达并注射 Mdivi-1, Mdivi-1 可阻止 DA 的减少以及 hA53T- α -syn 所引起的神经毒性、氧化应激作用。近年来越多的研究表明线粒体移植和基因治疗可以作为治疗神经系统退行性疾病的新靶点。周鸿雁等^[47]研究证实,在鱼藤酮诱导的 PD 模型中 Drp1 参与线粒体自噬,小干扰 RNA(Small interfering RNA, siRNA)沉默 Drp1 的表达,缓解鱼藤酮所致自噬,保护神经细胞。提示 Drp1 可作为 PD 治疗的潜在靶点。因此,在 PD 中减少 Drp1 作为治疗靶点可以用来减少过度分裂的线粒体,维持和/或增强线粒体功能,从而起到神经保护作用。

4 结束语

线粒体机制在神经系统退行性疾病中起着重要作用。Drp1 作为调控线粒体分裂的关键蛋白, Drp1 介导线粒体质量失衡在 PD 的器官损伤中是普遍存在的。Drp1 可通过与其受体相互作用以及翻译后修饰调控自身活性,进而影响线粒体分裂;还可以通过调控线粒体能量合成、ROS 生成、线粒体自噬、组织细胞凋亡来导致疾病发生发展。虽然,线粒体调控机制仍未完全阐明,用于药物开发的靶点有限,但不可否认 Drp1 已成为有效的治疗靶点,为通过线粒体质量控制干预组织损伤、研发保护药物及措施提供新思路和新靶点。

参 考 文 献

- [1] 王坚, 邬剑军, 常颖, 等. 中国帕金森疾病蓝皮书[J]. 中国临床神经科学, 2024, 32(z1): 1-41.
- [2] Rey F, Ottolenghi S, Zuccotti GV, et al. Mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative diseases: role in disease pathogenesis, strategies for analysis and therapeutic prospects[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(4): 754-758.
- [3] Colpman P, Dasgupta A, Archer SL. The role of mitochondrial dynamics and mitotic fission in regulating the cell cycle in cancer and pulmonary arterial hypertension: implications for Dynamin-Related protein 1 and mitofusins in hyperproliferative diseases[J]. Cells, 2023, 12(14): 1897.
- [4] Shirakabe A, Zhai P, Ikeda Y, et al. Drp-1 dependent mitochondrial autophagy plays a protective role against pressure overload-induced mitochondrial dysfunction and heart failure[J]. Circulation, 2016, 133(13): 1249-1263.
- [5] Ji Y, Leng Y, Lei S, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates mitochondrial ischemia-reperfusion injury by enhancing PINK1/Parkin-mediated mitophagy in type 2 diabetic rats[J]. Cell Stress Chaperones, 2022, 27(4): 353-367.
- [6] Rai P, Janardhan KS, Meacham J, et al. IRGM1 links mitochondrial quality control to autoimmunity[J]. Nat Immunol, 2021, 22(3): 312-321.
- [7] Xu JJ, Du W, Zhao YH, et al. Mitochondria targeting drugs for neurodegenerative diseases-design, mechanism and application[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(6): 2778-2789.

- [8] Angelova PR, Abramov AY. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration[J]. FEBS Lett, 2018, 592(5): 692-702.
- [9] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 235-259.
- [10] Roca-Portoles A, Tait SWG. Mitochondrial quality control: from molecule to organelle[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(8): 3853-3866.
- [11] Quintana-Cabrera R, Scorrano L. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics[J]. Mol Cell, 2023, 83(6): 857-876.
- [12] Zerihun M, Sukumaran S, Qvit N. The Drp1-mediated mitochondrial fission protein interactome as an emerging core player in mitochondrial dynamics and cardiovascular disease therapy[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5785.
- [13] Banerjee R, Mukherjee A, Nagotu S. Mitochondrial dynamics and its impact on human health and diseases: inside the DRP1 blackbox[J]. J Mol Med (Berl), 2022, 100(1): 1-21.
- [14] 赵亮, 邱蕾, 谷长平, 等. 线粒体动力相关蛋白 1 在炎症性肺实质疾病中的作用机制及研究进展[J]. 国际麻醉学与康复杂志, 2023, 45(02): 190-195.
- [15] 汪洋, 詹启敏. BRCA1 的泛素连接酶活性与肿瘤[J]. 医学分子生物学杂志, 2006, 3(5): 375-378.
- [16] Kim L, Rodriguez ES, Lemasters JJ. Selective degradation of mitochondrial by mitophagy[J]. Arch Biochem Biophys, 2007, 462(2): 245-253.
- [17] Onishi MS, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. EMBO J, 2021, 40(3): e104705.
- [18] Yao RQ, Ren C, Xia ZF, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. Autophagy, 2021, 17(2): 385-401.
- [19] Oliver D, Reddy PH. Dynamics of dynamin-related protein 1 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. Cells, 2019, 8(9): 961.
- [20] 吴静, 聂祖琼, 尹琬凌. miR-499 通过 Drp1 介导线粒体自噬保护缺氧/复氧心肌细胞[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(17): 2196-2203.
- [21] Place DE, Lee SJ, Kanneganti TD. PANoptosis in microbial infection[J]. Curr Opin Microbiol, 2021, 59: 42-49.
- [22] 包晨, 刘超, 刘倩, 等. 泛凋亡和感染性疾病研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(4): 569-573.
- [23] Zeng C, Duan FQ, Hu J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy[J]. Redox Biol, 2020, 34: 101523.
- [24] Zheng M, Kanneganti TD. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) [J]. Immunol Rev, 2020, 297(1): 26-38.
- [25] Lin QS, Chen P, Wang WX, et al. RIP1/RIP3/MLKL mediates dopaminergic neuron necroptosis in a mouse model of Parkinson disease[J]. Lab Invest, 2020, 100(3): 503-511.
- [26] 陈涛, 唐北沙, 廖小平. α -突触核蛋白在帕金森病发病机制中的作用[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 415-418.
- [27] Cui C, Hong H, Shi Y, et al. Vancomycin pretreatment on MPTP-induced Parkinson's disease mice exerts neuroprotection by suppressing inflammation both in brain and gut[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2022, <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35091889>.
- [28] 潘慧琴, 张然, 荣爽, 等. 帕金森病重要致病基因致线粒体功能损伤的机制研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 1025-1033.
- [29] 张美美, 冯涛. α -突触核蛋白致病机制研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(3): 227-231.
- [30] Bailey J, Shaw A, Fischer R, et al. A novel role for endothelial tetrahydrobiopterin in mitochondrial redox balance[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 104: 214-225.
- [31] Dilsizoglu Senol A, Samarani M, Syan S, et al. α -Synuclein fibrils subvert lysosome structure and function for the propagation of protein misfolding between cells through tunneling nanotubes[J]. PLoS Biol, 2021, 19(7): e3001287.
- [32] Toyofuku T, Okamoto Y, Ishikawa T, et al. LRRK2 regulates endoplasmic reticulum-mitochondrial tethering through the PERK-mediated ubiquitination pathway[J]. EMBO J, 2020, 39(2): e100875.
- [33] Wang XL, Yan MH, Fujioka H, et al. LRRK2 regulates mitochondrial dynamics and function through direct interaction with DLP1[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(9): 1931-1944.
- [34] Mir R, Tonelli F, Lis P, et al. The Parkinson's disease VPS35 [D620N] mutation enhances LRRK2-mediated Rab protein phosphorylation in mouse and human[J]. Biochem J, 2018, 475(11): 1861-1883.
- [35] Chen X, Kordich JK, Williams ET, et al. Parkinson's disease-linked D620N VPS35 knockin mice manifest tau neuropathology and dopaminergic neurodegeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(12): 5765-5774.
- [36] Wang WZ, Wang XL, Fujioka H, et al. Parkinson's disease-associated mutant VPS35 causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP1 complexes[J]. Nat Med, 2016, 22(1): 54-63.
- [37] Zhi LT, Qin Q, Muqem T, et al. Loss of PINK1 causes age-dependent decrease of dopamine release and mitochondrial dysfunction[J]. Neurobiol Aging, 2019, 75: 1-10.
- [38] McLelland GL, Soubannier V, Chen CX, et al. Parkin and PINK1 function in a vesicular trafficking pathway regulating mitochondrial quality control[J]. EMBO J, 2014, 33(4): 282-295.
- [39] Han H, Tan J, Wang R, et al. PINK1 phosphorylates Drp1 (S616) to regulate mitophagy-independent mitochondrial dynamics[J]. EMBO Rep, 2020, 21(8): e48686.
- [40] Eberhardt EL, Ludlam AV, Tan ZY, et al. Miro: a molecular switch at the center of mitochondrial regulation[J]. Protein Sci, 2020, 29(6): 1269-1284.
- [41] Cao J, Chen XB, Jiang L, et al. DJ-1 suppresses ferroptosis through preserving the activity of S-adenosyl homocysteine hydrolase[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1251.
- [42] Liu Y, Ma XP, Fujioka H, et al. DJ-1 regulates the integrity and function of ER-mitochondria association through interaction with IP3R3-Grp75-VDAC1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(50): 25322-25328.
- [43] 李淑华, 陈海波. 帕金森病疾病修饰治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(10): 822-826.
- [44] Chen H, Wang S, Ding JH, et al. Edaravone protects against MPP⁺-induced cytotoxicity in rat primary cultured astrocytes via inhibition of mitochondrial apoptotic pathway[J]. J Neurochem, 2008, 106(6): 2345-2352.
- [45] Wang WW, Han RY, He HJ, et al. Administration of quercetin improves mitochondrial quality control and protects the neurons in 6-OHDA-lesioned Parkinson's disease models[J]. Aging, 2021, 13(8): 11738-11751.
- [46] Bido S, Soria FN, Fan RZ, et al. Mitochondrial division inhibitor-1 is neuroprotective in the A53T- α -synuclein rat model of Parkinson's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7495.
- [47] 周鸿雁, 张德元, 申存周, 等. siRNA 沉默 Drp1 对鱼藤酮诱导的帕金森病模型细胞自噬和凋亡的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11): 1121-1125.