

线粒体功能障碍及相关药物在帕金森病中的作用

李璇 综述 吴云成 审校

上海交通大学附属第一人民医院神经内科,上海市 200080

摘要: 帕金森病(PD)是世界第二大神经退行性疾病,研究表明其发病机制主要包括基因及环境因素等。由于帕金森病的病理机制并不十分清楚所以现有的治疗方法只能缓解症状,而不能逆转疾病进程。已知线粒体功能障碍是帕金森病一系列发病机制中重要的一环,本文重点阐述了线粒体功能异常在PD发生发展中的作用,并且对近年来文献中报道的以线粒体为靶点的化合物在帕金森病中的应用进行了详细的综述,以期对帕金森病的临床治疗带来新的思路。

关键词: 帕金森病;发病机制;线粒体功能;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.018

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔兹海默病的第二大神经退行性疾病,60岁以上人群中患病率约1%。临床上,主要以病人出现的运动症状(包括静止性震颤、运动迟缓以及肌张力障碍)为诊断依据。帕金森病人一个主要的病理特征是黑质纹状体多巴胺能通路的退化,可表现为突触核蛋白沉积形成路易小体。虽然针对帕金森病病理机制的研究有很多,但至今仍然没有充足的证据可以解释多巴胺能神经元的选择性变性,因此现有的治疗方法只能缓解症状,而不能逆转疾病进程。

越来越多的证据表明线粒体功能障碍与包括PD和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在内的许多神经退行性疾病的发病机制有关。因此,一些以线粒体为靶点,并可改善其功能的化合物就组成了延缓及治疗中枢神经系统退行性病变的潜在治疗方案。

1 PD及其主要发病机制

帕金森病是一种主要以黑质致密部,少数以壳核、尾状核和苍白球等部位的多巴胺能神经元的丢失,残余神经元胞内出现 α 突触核蛋白聚集为主要病理特点的神经退行性病变。虽然人们做了很多关于PD病理机制的研究,但其具体病因仍没有确切的定论,一些特定基因的突变以及环境因素被认为与PD的发生有关^[1]。据估计每100个病人中

约有5~10人被发现存在相关基因的突变,而这些被公认与PD发生有关突变基因至少有13种^[2]。除此之外,约95%的病人是没有明显的或者说未被发现有基因突变的散发型,其发病主要与环境因素有关,如农药接触和饮食习惯等^[3]。

2 线粒体功能异常在PD发生发展中的作用

在参与PD发病的一系列机制中,线粒体功能障碍可能与PD中多巴胺能神经元的死亡有关,这是由线粒体重要的分子生物学功能决定的。

2.1 线粒体损伤模型被广泛应用于PD的研究

以线粒体复合体I为靶点的神经毒性药物,如1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)和鱼藤酮等都可以导致多巴胺能神经元的死亡,并造成PD样症状。最初证明为线粒体功能与PD之间存在关系的证据可以追溯到在二十世纪下半叶,当时对一些表现有进展性帕金森症状的吸毒者进行尸检,发现他们都出现了显著的黑质纹状体退行性病变,而引起症状的化合物是掺杂在毒品中的MPTP^[4]。MPTP为脂溶性,可以轻易地通过血脑屏障,被星形胶质细胞的单胺氧化酶(MAO)氧化后转变为甲基-苯基吡啶离子(MPP⁺),然后被多巴胺能转运体转运至多巴胺能神经元,抑制线粒体电子传递链的复合体I,使得ROS产生增多,ATP减少,导致脂质、蛋白质及DNA的氧化并最终造成细胞的死亡^[5]。另一线粒体呼吸链复合体I的抑制

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671251; 81371410)

收稿日期:2017-11-09;修回日期:2018-01-17

作者简介:李璇(1992-),女,在读硕士,主要从事帕金森病和运动障碍疾病的临床和基础研究。

通信作者:吴云成(1972-),男,医学博士,教授,博士生导师,主要从事脑血管病、神经变性病及运动障碍疾病的临床与基础研究。E-mail: yunchw@medmail.com.cn。

剂鱼藤酮,也可产生与 MPP^+ 相似的效应。另外,儿茶酚胺类的神经毒素 6-羟基多巴(6-OHDA)通过脑内注射也可造成线粒体复合体 I 及 IV 的损伤^[6]。以上提到的神经毒素因为可以模拟 PD 的神经病理机制而被广泛用作建立 PD 的实验模型,也进一步证明线粒体功能损伤是 PD 的发病机制之一。

2.2 线粒体相关基因的突变可导致 PD 的发生

与 PD 相关的突变基因中有许多与线粒体功能相关,由于它们的突变造成的线粒体功能异常并最终导致神经元细胞损伤是疾病发生发展的重要原因。其中 ATP13A2 (PARK9)、DJ-1 (PARK7)、Parkin (PARK2) 和 PINK1 (PARK6) 等基因突变为常染色体隐性遗传,而 LRRK2 及 SNCA (PRK1) 基因的突变为常染色体显性遗传^[7,8]。这些基因编码的蛋白都与线粒体功能相关。DJ-1 与常染色体隐性遗传早发性 PD 相关,而 LRRK2 存在于细胞质膜和线粒体外,两者功能的缺失都会使线粒体结构损伤及碎片化,并最终导致多巴胺能细胞线粒体功能的异常^[9]。并且 DJ-1 在氧化应激的情况下会定位于线粒体,其 106 位点的半胱氨酸本身可以被氧化,此时表现出类似于抗氧化的分子伴侣作用^[10]。PINK1 和 Parkin 两者都表现出对线粒体自噬的调控。PINK1 作用于 Parkin 的上游,其线粒体膜表面的含量增加会招募 Parkin 至线粒体,引起损伤线粒体的泛素化并被自噬小泡识别吞噬,然后与溶酶体融合后被降解。而 ATP13A2 作为一种存在于溶酶体的一种 P5 型 ATP 蛋白^[11],是 Kufor-Rakeb 综合征(一类罕见的遗传性青少年帕金森综合征)的重要致病基因,有实验证明其功能的降低同样会导致溶酶体功能的缺失进而影响自噬途径,减少损伤线粒体的清除^[12,13]。与对照相比,PD 受试者的线粒体中观察到的 α -突触核蛋白更多。其存在可以降低线粒体复合体 I 活性,并增加 ROS 和 Ca^{2+} 的产生,这表明 SNCA 基因也与线粒体功能有相关性^[9]。

3 以线粒体为靶点治疗 PD 的药物新进展

我们总结了已报道的通过改善线粒体功能治疗 PD 的药物,并将这些药物根据其功能的不同进行了分类。

3.1 调节 PD 相关的突变基因表达的化合物

LRRK2 基因突变不论是在遗传性还是散发型 PD 中都是最常见的突变基因型。LRRK2 抑制剂

PF-06447475 和 GW5074 在原代神经细胞及来源于 PD 病人的诱导多能干细胞中都表现出了对多巴胺能神经元的保护作用^[14,15]。通过补充 DJ-1 蛋白作为乙二醛酶行使功能,底物乳酸盐及乙醇酸盐可以增加其催化活性,以代偿因 DJ-1 丢失而造成的线粒体膜电位(MMP)的下降,进而减少因百草枯及 PINK1 敲除引起的神经元的死亡^[16]。至今出现的以清除脑内 α -突触核蛋白为目的化合物有很多,从减少它的转录翻译到增加其降解、降低其聚集不一而足^[17],但临床效果却并不理想,因此,该类疗法对 PD 确切的治疗作用还有待进一步探究。

3.2 调节线粒体相关蛋白表达的化合物

乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是定位于线粒体基质的一种通过解除乙醛毒性减少氧化应激对细胞的损伤的蛋白。Alda-1 作为一种能够提高 ALDH2 活性的小分子化合物在处理 SH-SY5Y 细胞时,可以减少鱼藤酮引起的细胞凋亡。此外,将之腹腔注入 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型体内也可以升高 MMP,减少 TH 阳性神经元的丢失^[18,19]。胆固醇肝(如奥利索西及 TRO40303)是与线粒体外膜蛋白质电压依赖的阴离子通道(VDAC)相互作用的小分子化合物,可以减少氧化应激时线粒体转运通道的开放,防止线粒体通透性的转换。两者在 PD 的细胞及动物模型中都被证明有一定的线粒体保护作用^[20,21]。

最近有一篇综述对 PD 中具有线粒体保护作用的神经保护手段进行了总结。如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的共激活因子 1α (PGC- 1α) 是线粒体生物学功能及抗氧化蛋白的重要调节因子。PGC- 1α 敲除的小鼠更容易受到氧化应激的损伤,而将之过表达就会出现对 PD 模型的保护作用^[22,23]。最近的一篇针对 PD 病人尸体解剖样本的 Meta 分析研究发现,PGC- 1α 可以作为治疗 PD 的潜在靶点^[24]。然而另一方面,过表达 PGC- 1α 会使线粒体代谢功能增强从而使多巴胺能神经元受到氧化应激损伤^[25]。因此,只有通过营养品或药物保持适量的 PGC- 1α 的含量才是有效的治疗手段^[26]。过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR- γ) 与 PGC- 1α 信号通路已被证实发生在其他疾病中发生改变例如 2 型糖尿病。一些研究人员发现,PPAR- γ 的激动剂噻唑烷二酮类药物除了可以治疗 2 型糖尿病外,还表现出对 PD 的潜在治疗作用^[27]。如罗格列酮能够减少 PD 动物模型脑内的多巴胺能神经

元的损伤,而吡格列酮可以改善恒河猴的帕金森综合征^[28-30]。最近进行的一项流行病学研究发现,正在进行噻唑烷二酮类药物治疗的2型糖尿病的病人PD的发病率更低^[31]。但是,服用吡格列酮的轻度PD病人并未出现病情的改善^[32]。因此,此类药物是否可以用于PD的治疗仍需要更多的证据来证明。

3.3 清除氧自由基,具有抗氧化作用的化合物

近年来不断有一些内源性和外源性的化合物因其抗氧化作用而被探究是否能被用来治疗PD,例如褪黑素、安非他命以及 α 硫辛酸等。褪黑素被认为可以在MPTP、6-OHDA以及鱼藤酮诱导的PD动物模型中通过提高MMP,增加抗氧化酶及化合物(如SOD、CAT及谷胱甘肽)的表达,进而减少ROS的产生增加ATP的含量并减少钙离子的堆积而达到保护线粒体功能的作用^[33]。 α 硫辛酸以线粒体为靶点的神经保护作用在不同的体内体外的PD模型(经鱼藤酮和MPP⁺处理的PC12、SK-N-MC细胞系及老鼠模型)都被证实^[34,35]。还有辅酶Q10(coenzyme Q10)以及线粒体靶向抗氧化剂Mito Q10,但是已完成的一些临床试验并没能证明这两种化合物对PD具有治疗作用^[36,37]。

除了上述合成化合物外,一些由药用植物提取或浓缩而来的自然产物也因其体内、外实验中表现出的抗氧化作用而受到人们关注。自浆果类植物提取而来的花青素可以保护线粒体缓解鱼藤酮引起的电子呼吸链的损伤^[38]。具有多元酚结构的物质如白藜芦醇(resveratrol)近年来也备受关注,一项针对parkin基因突变病人来源的原代神经纤维细胞的实验证明,resveratrol可以增强线粒体复合体I功能,提高柠檬酸合酶的活性调节线粒体能量代谢,使细胞ATP的合成增加,乳酸盐含量降低,这些证据都表明resveratrol可以调节线粒体能量代谢^[39]。

4 总结及展望

越来越多的证据表明,不论是在遗传型还是散发型PD,线粒体功能障碍都是影响多巴胺神经元损伤的重要因素。线粒体功能异常可以造成ROS的过度释放,线粒体电子传递复合体酶活性的降低,从而导致ATP的缺乏,细胞凋亡增加。因此,以线粒体为靶点的药物开发可以为PD的治疗提供新的思路 and 选择。但值得关注的是,在细胞或动物模型中取得积极作用的许多疗法在临床试验中

并未取得理想的效果,PD的治疗仍然任重而道远。

参 考 文 献

- [1] Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 193-222.
- [2] Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*, 2017, 42: 72-85.
- [3] Schneider SA, Alcalay RN. Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(11): 1504-1523.
- [4] Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis [J]. *Science*, 1983, 219(4587): 979-980.
- [5] Tipton KF, Singer TP. Advances in our understanding of the mechanisms of the neurotoxicity of MPTP and related compounds [J]. *J Neurochem*, 1993, 61(4): 1191-1206.
- [6] Glinka Y, Gassen M, Youdim MB. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity [J]. *J Neural Transm Suppl*, 1997, 50: 55-66.
- [7] Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(1): a008888.
- [8] Mullin S, Schapira A. The genetics of Parkinson's disease [J]. *Br Med Bull*, 2015, 114(1): 39-52.
- [9] Johri A, Beal MF. Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases [J]. *J Pharmacol Ex Ther*, 2012, 342(3): 619-630.
- [10] Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism [J]. *Science*, 2003, 299(5604): 256-259.
- [11] Donald JMM, Krainc D. Lysosomal Proteins as a Therapeutic Target in Neurodegeneration [J]. *Ann Rev Med*, 2017, 68(1): 445-458.
- [12] Gusdon AM, Zhu J, Van Houten B, et al. ATP13A2 regulates mitochondrial bioenergetics through macroautophagy [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(3): 962-972.
- [13] Park JS, Blair NF, Sue CM. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: Clinical phenotypes and molecular mechanisms [J]. *Mov Dis*, 2015, 30(6): 770-779.
- [14] Reinhardt P, Schmid B, Burbulla LF, et al. Genetic correction of a LRRK2 mutation in human iPSCs links parkinsonian neurodegeneration to ERK-dependent changes in gene expression [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(3): 354-367.
- [15] Cooper O, Seo H, Andrabi S, et al. Pharmacological rescue of mitochondrial deficits in iPSC-derived neural cells from patients with familial Parkinson's disease [J]. *Sci Transl*

- Med, 2012, 4(141): 141ra90.
- [16] Toyoda Y, Erkut C, Pan-Montojo F, et al. Products of the Parkinson's disease-related glyoxalase DJ-1, D-lactate and glycolate, support mitochondrial membrane potential and neuronal survival[J]. Biol Open, 2014, 3(8): 777-784.
- [17] Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology [J]. Exp Neurol, 2017, 298: 225-235.
- [18] Chen CH, Budas GR, Churchill EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart [J]. Science, 2008, 321(5895): 1493-1495.
- [19] Chiu CC, Yeh TH, Lai SC, et al. Neuroprotective effects of aldehyde dehydrogenase 2 activation in rotenone-induced cellular and animal models of parkinsonism[J]. Exp Neurol, 2015, 263: 244-253.
- [20] Gouarné C, Tracz J, Paoli MG, et al. Protective role of oleo-soxime against wild-type alpha-synuclein-induced toxicity in human neuronally differentiated SHSY-5Y cells [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(1): 235-245.
- [21] Richter F, Gao F, Medvedeva V, et al. Chronic administration of cholesterol oximes in mice increases transcription of cytoprotective genes and improves transcriptome alterations induced by alpha-synuclein overexpression in nigrostriatal dopaminergic neurons[J]. Neurobiol Dis, 2014, 69: 263-275.
- [22] St-Pierre J, Drori S, Uldry M, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators [J]. Cell, 2006, 127(2): 397-408.
- [23] Mudo G, Mäkelä J, Di Liberto V, et al. Transgenic expression and activation of PGC-1alpha protect dopaminergic neurons in the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(7): 1153-1165.
- [24] Zheng B, Liao Z, Locascio JJ, et al. PGC-1alpha, a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease[J]. Sci Transl Med, 2010, 2(52): 52ra73.
- [25] Clark J, Silvaggi JM, Kiselak T, et al. Pgc-1alpha overexpression downregulates Pitx3 and increases susceptibility to MPTP toxicity associated with decreased Bdnf [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48925.
- [26] Lindholm D, Eriksson O, Mäkelä J, et al. PGC-1alpha: a master gene that is hard to master[J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(15): 2465-2468.
- [27] Agarwal S, Yadav A, Chaturvedi RK. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) as therapeutic target in neurodegenerative disorders[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(4): 1166-1177.
- [28] Schintu N, Frau L, Ibba M, et al. PPAR-gamma-mediated neuroprotection in a chronic mouse model of Parkinson's disease[J]. Eur J Neurosci, 2009, 29(5): 954-963.
- [29] Carta AR, Frau L, Pisanu A, et al. Rosiglitazone decreases peroxisome proliferator receptor-gamma levels in microglia and inhibits TNF-alpha production: new evidences on neuroprotection in a progressive Parkinson's disease model[J]. Neuroscience, 2011, 194: 250-261.
- [30] Swanson CR, Joers V, Bondarenko V, et al. The PPAR-gamma agonist pioglitazone modulates inflammation and induces neuroprotection in parkinsonian monkeys [J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 91.
- [31] Brauer R, Bhaskaran K, Chaturvedi N, et al. Glitazone Treatment and Incidence of Parkinson's Disease among People with Diabetes: A Retrospective Cohort Study[J]. PLoS Med, 2015, 12(7): e1001854.
- [32] NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) FS-ZONE Investigators. Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(8): 795-803.
- [33] Mendivil-Perez M, Soto-Mercado V, Guerra-Librero A, et al. Melatonin enhances neural stem cell differentiation and engraftment by increasing mitochondrial function[J]. J Pineal Res, 2017, 63(2).
- [34] Abidin AA, Sarhan NI. Intervention of mitochondrial dysfunction-oxidative stress-dependent apoptosis as a possible neuroprotective mechanism of alpha-lipoic acid against rotenone-induced parkinsonism and L-dopa toxicity [J]. Neurosci Res, 2011, 71(4): 387-395.
- [35] Li DW, Li GR, Lu Y, et al. Alpha-lipoic acid protects dopaminergic neurons against MPP⁺-induced apoptosis by attenuating reactive oxygen species formation[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(1): 108-114.
- [36] Parkinson Study Group QE3 Investigators, Beal MF, Oakes D, et al. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(5): 543-552.
- [37] Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25(11): 1670-1674.
- [38] Strathearn KE, Yousef GG, Grace MH, et al. Neuroprotective effects of anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts in cellular models of Parkinson's disease [J]. Brain Res, 2014, 1555: 60-77.
- [39] Ganesan P, Ko HM, Kim IS, et al. Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models[J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10: 6757-6772.