·综述·

线粒体相关基因在帕金森病中的作用及靶向治疗的研究进展

刘倚体 陈永平 郭晓燕
646000 泸州，西南医科大学附属医院神经内科(刘倚体、郭晓燕)；610065 成都，四川大学华西医院神经内科(陈永平)
通信作者：陈永平，Email：yongping.chen@wchscu.cn
DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2023.06.011

【摘要】 帕金森病是一种常见的神经系统变性疾病，虽然目前其发病机制尚不清楚，但越来越多的研究提示线粒体功能障碍在帕金森病的发生、发展中可能起重要的作用。目前，发现了众多与线粒体相关的帕金森病致病风险基因。本文对帕金森病线粒体相关基因及治疗线粒体功能障碍的进展进行综述，旨在加深对线粒体在帕金森病中的作用的理解。

【关键词】 帕金森病； 线粒体功能障碍； 基因； 线粒体； 靶向治疗； 综述

The role of mitochondrial-associated genes in Parkinson disease and the progress of related targeted therapy

Liu Yiti, Chen Yongping, Guo Xiaoyan
Department of Neurology, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China (Liu YT, Guo XY); Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610065, China (Chen YP)
Corresponding author: Chen Yongping, Email: yongping.chen@wchscu.cn

【**Abstract**】 Parkinson disease (PD) is a common neurodegenerative disease, of which pathogenesis remains unclear. An increasing number of studies have indicated mitochondrial dysfunction may play a key role in the development of PD. Numerous mitochondrial-associated risk genes for PD have been identified. This article reviews the progress of mitochondrial-associated genes and the treatment of mitochondrial dysfunction in PD, aiming to deepen the understanding of the role of mitochondria in PD.

【**Key words**】 Parkinson disease; Mitochondrial dysfunction; Genes; Mitochondrial; Targeted therapy; Review

PD是仅次于AD的第二大神经退行性疾病[1]，是环境、遗传及年龄相关的老化等因素共同作用的结果，潜在发病机制包括氧化应激、免疫炎症、溶酶体及线粒体功能障碍、蛋白质错误折叠等，其中线粒体功能障碍是备受关注的机制之一。

线粒体是真核细胞内重要的双膜细胞器，不仅是有氧呼吸释放能量的最终场所，而且还参与铁、钙稳态及细胞凋亡的调节[2]。人脑虽然仅占体重的2%，却消耗了全身20%左右的能量，且主要靠有氧氧化供能，因此当线粒体功能障碍时，神经元易出现内环境功能紊乱，到达一定阈值后可导致神经元损伤[3]；而环境中的毒物、遗传病变、身体老化导致的毒素聚集及抗氧化能力的下降等均是导致线粒体功能紊乱的常见原因。

随着基因测序技术的成熟及广泛应用，遗传因素在PD中扮演的角色得以逐渐显现。研究显示，约15%的PD患者有家族史，其中5%～10%为单基因遗传。截至目前，超过19个PD致病基因已被发现[4]。PD隐性遗传基因(如*PARK2*、*PINK1*、*PARK7*、*HTRA2*、*FBXO7*)以及PD显性遗传基因(如*SNCA*、*LRRK2*、*VPS35C*、*HCHD2*等)与线粒体功能直接相关，但部分基因仍存在争议，如*UQCRC1*基因突变。现综述线粒体功能相关基因在PD中的作用及相关靶向治疗的进展。

一、与线粒体相关的PD隐性遗传基因

1. *PARK2/PARKIN*：1998年，PARK2基因被发现与PD相关。*PARK2*基因位于6q26，编码含有465个氨基酸的PARKIN蛋白。PARKIN是一种E3泛素-蛋白连接酶，位于细胞质基质中，通过泛素化(单、多泛素化或自身泛素化)传导信号或降解蛋白，以

维持生物功能动态平衡[5]。目前，PARKIN蛋白的功能仍然不完全清楚，但越来越多的证据支持PARKIN蛋白有以下作用：(1)PARKIN作为E3-泛素连接酶，通过泛素化降解错误折叠或受损的蛋白，因此当*PARKIN*基因突变时可导致以α-突触核蛋白为代表的蛋白异常聚集[6]。(2)当线粒体受损、膜电位降低时，PARKIN蛋白从细胞质基质被募集到受损的线粒体，加速线粒体去极化，导致线粒体自噬增强，促进受损线粒体被吞噬降解，而突变导致此功能受损，线粒体质量下降[7]。(3)*PARKIN*基因突变所致的蛋白(如锌指蛋白746)异常累积，可以进一步抑制过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1-α的转录，导致线粒体生物合成及代谢障碍[8]。

2. *PINK1*：*PINK1*基因是早发型PD的常见致病基因，其位于1p36.12，编码丝/苏氨基酸蛋白激酶PINK1，拥有581个氨基酸残基。PINK1蛋白作用于PARKIN蛋白的上游，通过*PINK1-PARKIN*机制调控线粒体自噬，维持线粒体质量[9]。作用机制为当线粒体膜电位异常降低时，线粒体内膜复合物阻止PINK1蛋白进入线粒体，导致PINK1蛋白不能被快速降解，并在受损的线粒体外膜锚定、积累，然后磷酸化泛素的第65个氨基酸残基(丝氨酸残基)，磷酸化的泛素通过4种构象之间的变化结合PARKIN蛋白，并将PARKIN蛋白募集到线粒体，在线粒体内PARKIN蛋白被激活，通过泛素化线粒体外膜蛋白促进线粒体自噬发生，达到调控线粒体质量的目的[10-11]。然而PINK1蛋白在线粒体内极易被降解，目前检测线粒体内PINK1蛋白的结果可靠性存疑，使得相关研究结果也有待进一步证实[12]。但是，最近的一项研究发现，PINK1基因突变可通过直接改变激酶活性，在无线粒体参与的情况下直接破坏体内蛋白质代谢平衡而导致神经元损伤[12]。

3. *PARK7/DJ-1*：*PARK7*基因位于1p36.12，编码含有189个氨基酸的DJ-1蛋白[13]。*PARK7*基因突变于2003年被确定为PD的罕见致病基因。DJ-1是一种多种功能蛋白，参与多种细胞功能的调节，其中半胱氨酸残基(分别位于46位、53位和106位)在维持其结构和功能中发挥关键作用，而与线粒体相关的功能主要为当DJ-1半胱氨酸残基-106被氧化后，其定位于线粒体，避免神经元被活性氧损伤[14-15]。潜在作用机制如下：(1)在氧化应激下，DJ-1蛋白106位点的半胱氨酸残基(cysteine-106，CYS-106)氧化成硫烷有利于DJ-1准确定位于线粒体，避免细胞受氧化应激[16]。(2)DJ-1增加线粒体解偶联蛋白4(uncoupling protein4，UCP-4)和线粒体解偶联蛋白5(uncoupling protein5，UCP-5)的表达，增强钙诱导的解偶联功能，从而降低线粒体膜电位，抑制活性氧的产生[17]。(3)DJ-1过表达增加谷胱甘肽水平，可以保护神经元免受过氧化氢和6-羟基多巴胺诱导的氧化应激。(4)在氧化应激下，DJ-1蛋白106位点的半胱氨酸残基氧化成硫烷有利于DJ-1准确定位于线粒体，避免细胞受氧化应激。(5)当CYS-106被氧化后，DJ-1能传递清除活性氧和细胞氧化还原稳态的信号[16]。(6)DJ-1能通过直接或间接与α-突触核蛋白相互作用，减少α-突触核蛋白聚集体形成，也可以通过分子伴侣介导的自噬减少α-突触核蛋白聚集[16]。

4. *HTRA2*：*HTRA2*基因位于2p13，编码线粒体丝氨酸蛋白酶HTRA2，主要通过促进神经元凋亡导致PD。HTRA2在无应激情况下主要以无活性的蛋白质前体形式位于线粒体膜间隙中，当受到凋亡刺激时，其迁移到线粒体基质并转化为活性蛋白，然后与细胞色素C一起释放到细胞基质，促进细胞凋亡[18]。HTRA2蛋白的具体作用机制如下：(1)HTRA2通过直接切割或降解凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein，IAP)导致线粒体外膜的通透性增加和细胞色素C的释放[19]；(2)HTRA2通过其丝氨酸蛋白酶活性影响线粒体稳态调节蛋白LON1蛋白和抗增殖蛋白的稳定性调控凋亡；(3)与α-突触核蛋白结合，诱导α-突触核蛋白形成寡聚体，进而参与调节自噬功能[20]。

5. *FBXO7*：*FBXO7*基因位于1p36.13，是早发型PD罕见致病基因之一。FBXO7蛋白是一种PINK1依赖性的多功能F-box蛋白，包含一个位于PINK1下游的泛素样结构域(ubiquitin-like，UBL)，与蛋白酶体亚基α-2型蛋白(proteasome subunit alpha type-2，PSMA2)及PARKIN-PINK1分别相互作用后，主要通过调节自噬维持线粒体质量，主要调节机制如下：(1)F-BOX蛋白与S-期激酶关联蛋白1、枯灵素1和环框蛋白1聚合形成多亚基的SCF(skp1-cullin1-f-box)E3泛素连接酶，磷酸化蛋白底物(糖原合酶激酶3β和线粒体外膜转位酶20)，促进线粒体自噬[21]。(2)FBXO7参与PARKIN蛋白对受损线粒体的征募和线粒体融和素1(mitofusin-1，MFN1)的磷酸化，调控线粒体自噬[22]。(3)近期的研究表明，在F-box蛋白7(f-box protein 7，FBXO7)有关的PD中，FBX07负调节转录因子叉头框蛋白04(fork-head box protein 04，FOXO4)，抑制了FOXO4的神经保护作用[23]。

6. *VPS13C*：*VPS13*基因位于15q22.2，编码含有1 463个氨基酸的囊泡蛋白分选相关蛋白13。

VPS13有4种基因亚型，分别为*VPS13A*、*VPS13B*、*VPS13C*、*VPS13D*。其中，*VPS13C*基因是PD的罕见致病基因，编码的囊泡蛋白分选相关蛋白13位于线粒体外膜及内质网、高尔基复合体[24]。*VPS13C*基因突变能导致VPS13C蛋白缩短，引起线粒体碎片化、膜电位降低、自噬增加[24]。但具体致病机制仍不明确，潜在机制为VPS13C参与*PINK1-PARKIN*基因调节，VPS13C蛋白减少或功能障碍能诱导PARKIN基因转录水平上调及*PINK1-PARKIN*依赖的线粒体自噬增强；VPS13C蛋白是脂质转运蛋白，参与溶酶体与线粒体之间的脂质运输，突变导致溶酶体及线粒体膜及形态异常[24-26]。

二、与线粒体相关的PD显性遗传基因

1. *CHCHD2*：*CHCHD2*基因位于7p11.2，是近期发现的PD显性致病基因，编码的CHCHD2蛋白主要位于线粒体膜间隙，参与调节氧化应激反应、线粒体稳态、电子传及形成线粒体嵴等[27]。*CHCHD2*是罕见的PD常染色体显性遗传基因，目前已有超过10种基因突变已被发现，且患者主要在东亚人群[27]。*CHCHD2*突变致病机制仍不明确，提出的潜在机制如下：(1)*CHCHD2*突变可导致CHCHD3蛋白降低，影响线粒体接触位点和嵴组织系统复合物与线粒体接触位点结合，破坏线粒体呼吸复合物Ⅰ、Ⅳ和Ⅴ亚基，出现活性氧增加、膜电压降低[28]；(2)CHCHD2蛋白通过调节线粒体视神经萎缩蛋白1(optica trophy protein-1，OPA1)水平，调控线粒体融合(当CHCHD2蛋白活性降低时，可出现线粒体碎片化)[29]；(3)CHCHD2蛋白和CHCHD10蛋白在黑质的神经元及其他细胞共定位，通过调控线粒体金属蛋白酶相关蛋白1(metal loprotease-related protein 1，OMA1)和线粒体综合反应应激活性以维持正常的长视神经萎缩蛋白1与短视神经萎缩蛋白1比例维持线粒体稳态，而突变可能致线粒体稳定性降低[30]；(4)*CHCHD2*基因突变导致BAX蛋白激活，促进BAX蛋白寡聚化，增加线粒体细胞色素C释放速度，加速凋亡发生(BAX蛋白是BCL-2家族中的促凋亡蛋白)[31]。

2. *SNCA*：*SNCA*基因位于4q22.1，是最早发现与PD相关的常染色体显性遗传基因。编码的α-突触核蛋白是构成线粒体膜的重要成分[32]，*SNCA*基因突变致线粒体功能障碍的潜在机制如下。(1)*SNCA*基因突变后导致α-突触核蛋白异常聚集，然后可能破坏AMPK/CREB/SIRT3信号转导，降低AMPK和环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein，CREB)磷酸化水平，同时升高动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1，DRP1)磷酸化水平，导致线粒体呼吸和动力学受损[33]。(2)α-突触核蛋白与囊泡关联膜蛋白关联蛋白B(vesicle associated membrane protein associated protein B，VAPB)结合，破坏内质网-线粒体信号传到及钙稳态和线粒体功能，损伤电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion selective channel，VDAC)、线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)合成酶和TOM20，抑制蛋白质导入，导致ATP合成减少[34]。目前*ZNHIT1*基因被鉴定为同SNCA基因共表达，可防止α-突触核蛋白诱导的线粒体功能障碍，是PD治疗的潜在靶点[35]。

3. *LRRK2*：*LRRK2*基因位于12q12，编码含有2 527个氨基酸残基的LRRK2蛋白，是目前较受关注的PD致病基因之一。LRRK2蛋白含有多个结构域，包括具有鸟嘌呤核苷三磷酸(GTP)酶活性的Ras复合体(Ras-of-complex，ROC)结构域和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的结构域，是同时具有激酶及GTP酶活性的多功能蛋白[36]。LRRK2与α-突触核蛋白和tau蛋白密切相关，具体致病机制仍然不清楚，但LRRK2蛋白广泛参与神经突起生长、线粒体稳态、细胞骨架维持、囊泡转运等，*LRRK2*基因突变可能导致自噬障碍、线粒体膜电位降低、钙稳态失衡及溶酶体功能障碍，从而导致线粒体质量降低[37]，潜在机制如下：(1)破坏呼吸复合物Ⅰ(呼吸复合物Ⅱ、Ⅳ也可能受到累及)致ATP水平及线粒体膜电位下降，活性氧增加及线粒体融合轻度增强[38]；(2)改变溶酶体形态及酸碱度，影响溶酶体功能，致不溶性α-突触核蛋白增加[39]；(3)下调*Parkin*依赖及非依赖的基础自噬[40]；(4)破坏钙稳态导致线粒体自噬障碍[41]。

4. *VPS35*：*VPS35*基因位于16q11.2，编码含有796个氨基酸残基的VPS35蛋白，参与形成逆转运复合体。VPS35基因是家族性PD的相关基因之一，以D620N基因突变较为常见[42]。*VPS35*基因突变致线粒体损伤机制如下：(1)其在线粒体衍生囊泡(mitochondrial-derived vesicles，MDV)中，通过线粒体锚定蛋白连接酶增强MDV到溶酶体的运输，减少活性氧；(2)VPS35通过调节线粒体E3泛素连接酶1(mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1，MUL1)的运输和降解而调节线粒体融合蛋白2(mitofusin2，MFN2)含量，VPS35蛋白缺乏会降低MFN2的水平，出现线粒体融合障碍，导致线粒体碎片化；(3)*VPS35*基因突变增强了线粒体动力相关蛋白的功能，增加线粒体裂变，出现线粒体碎片化、活性氧增加，ATP产生减少和膜电位下降[42-44]。

三、线粒体基因与 PD

线粒体 DNA(mitochondrial DNA, MTDNA)编码 37 个基因,包括一条 H 链和一条 L 链,具有高拷贝数、易损伤和依赖修复机制的特点[45]。但部分研究显示 MTDNA 复制与细胞周期无关,仅小部分研究表明 MTDNA 的拷贝速率随细胞周期不同而存在差异[46]。MTDNA 的高拷贝数和 MTDNA 突变是线粒体 DNA 异质性的基础,通过 MTDNA 松弛复制机制和随机分离机制使异质性呈持续变化,当异质性达到阈值就可能导致疾病发生[47-49]。相较于细胞核 DNA(nuclear DNA, NDNA), MTDNA 更容易发生突变。研究显示, MTDNA 突变率是 NDNA 10 倍,其主要原因是 MTDNA 缺乏组蛋白及对损伤因子的有效清除剂、MTDNA 聚合酶不稳定性[50-51]。神经元与线粒体功能紧密相关,因此普遍认为线粒体 DNA 改变与 PD 密切相关,但目前的证据仍存在较大争议,需要进一步机制的研究,因此主要总结 MTDNA 与 PD 的关系。MTDNA 突变主要包含点突变、缺失突变及拷贝数减少。

线粒体单倍体与超单倍体与 PD 之间存在一定的关系。研究发现,单倍体或超单倍体中 D、H、JTWIX、HV 可能导致 PD 发生风险增加;而 B、J、T、U、I、UKJT、UK、LMN、NK 可能与 PD 发生风险降低相关,但不同研究得到的单倍体或超单倍体与 PD 的风险却不同[50]。进一步分析 MTDNA 多态性对 PD 的影响,发现 M.4336T > C、M.10398A > G、M.9055G > A、M.13708G > A、M.2158T > C、M.11251A > G 为常见的线粒体相关点突变,在不同研究中与 PD 的关系不同[50]。一项荟萃分析显示,线粒体 A10398G DNA 多态性在高加索人群中具有保护作用,在亚洲人群中未见确切的保护或损害作用,总人群分析中未显示线粒体 A10398G 突变与 PD 存在相关性[52]。

体细胞突变与 PD 存在一定的相关性,但较少有研究显示单独的体细胞突变与 PD 相关。4 977 个碱基对的丢失是常见的与 PD 相关的 MTDNA 缺失,缺失后导致复合物Ⅰ、Ⅳ、Ⅴ损伤,影响 ATP 产生[53]。在 PD 患者和健康老年人的黑质神经元中均发现 MTDNA 缺失随着年龄的增加而增加,但相对于 PD 患者,健康老年人保持野生型 MTDNA 池,表明 MTDNA 池稳态失调可能是 PD 的必要条件之一[54-55]。

综上所述, MTDNA 与 PD 的关系仍不明确:(1)MTDNA 单个基因的突变可能不是散发性 PD 的主要原因,而是多个基因中的几个小到中等效应累积、协同作用,导致散发性 PD[56];(2)MTDNA 可能通过调控线粒体生物发生等代偿性保持野生型 MTDNA 的总数,而在 PD 患者神经元中被破坏[56];(3)MTDNA 和 NDNA 的改变可以在 PD 中造成协同效应[51]。

四、靶向相关基因的治疗

目前,靶向 PD 基因的治疗主要集中于 *PARKIN*/*PINK1*、*SNCA*、*LRRK2*。靶向 *PARKIN*/*PINK1* 基因的治疗处于临床前期,策略主要为增强 *PINK1*、*PARKIN* 活性或含量以促进线粒体自噬功能。靶向 *LRRK2* 基因治疗已经进行多项临床试验研究,因此本文主要回顾靶向 *PARKIN*/*PINK1*、*LRRK2* 基因的治疗。三磷酸激动素及其衍生物、氯硝柳胺及其类似物是 *PINK1* 的激活药物,能增加 *PINK1* 的稳定性或在线粒体的积累,改善 PD 果蝇、啮齿动物模型表型[57-58]。相关研究显示, RHO 相关蛋白激酶如法舒地尔、SR3677 氢氯化物被证明可以上调 *PARKIN* 介导的线粒体自噬,改善神经母细胞瘤细胞、果蝇模型表型[59]。

Daher 等[60]在 PD 大鼠模型中发现,吡咯并嘧啶类 LRRK2 小分子抑制剂能够抑制 LRRK2 活性、神经元 α-突触核蛋白聚集及神经变性,加快了靶向 *LRRK2* 基因治疗的进程。2 种 LRRK2 激酶抑制 DNL201(NCT03710707) 和 DNL151(NCT04551534、NCT04557800、NCT04056689)均能抑制血液中 LRRK2 活性,且具有良好的耐药性,但存在肺损伤的风险,需要更多临床试验评估安全性[61-62]。虽然目前反义寡核苷酸治疗在 PD 的治疗中仍未取得显著成效,但反义寡核苷酸治疗在脊髓性肌萎缩症中已获得进展。

五、总结与展望

目前已有超过 19 个基因与 PD 相关,具体机制涉及线粒体自噬、基础自噬、囊泡运输、凋亡、溶酶体功能、呼吸复合物、钙平衡等,但 PD 与 MTDNA 的关系仍存在争议。虽然明确机制尚未得以完全阐明,但越来越多的研究表明线粒体功能障碍在 PD 的发病机制中发挥作用。因此,基于线粒体功能相关靶向药物的研发仍有待进一步研究,未来需要大量的研究实现相关机制靶向药物研发的转化。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与论文撰写为刘倚体,论文修订、审校为郭晓燕、陈永平

参 考 文 献

[1] Martin LJ. Mitochondrial pathobiology in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20 Suppl 2: S335-S356. DOI: 10.3233/JAD-2010-100348.

[2] Macken WL, Vandrovcova J, Hanna MG, et al. Applying genomic

and transcriptomic advances to mitochondrial medicine[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(4): 215-230. DOI: 10.1038/s41582-021-00455-2.

[3] Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernández E, et al. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1 [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(6): 747-752. DOI: 10.1038/ncb1881.

[4] Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease[J]. Ageing Res Rev, 2018, 42: 72-85. DOI: 10.1016/j.arr.2017.12.007.

[5] Tanaka K. The PINK1-Parkin axis: an overview[J]. Neurosci Res, 2020, 159: 9-15. DOI: 10.1016/j.neures.2020.01.006.

[6] Hampe C, Ardila-Osorio H, Fournier M, et al. Biochemical analysis of Parkinson's disease-causing variants of Parkin, an E3 ubiquitin-protein ligase with monoubiquitylation capacity[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(13): 2059-2075. DOI: 10.1093/hmg/ddl131.

[7] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al. Parkin-induced mitophagy in the pathogenesis of Parkinson disease[J]. Autophagy, 2009, 5(5): 706-708. DOI: 10.4161/auto.5.5.8505.

[8] Stevens DA, Lee Y, Kang HC, et al. Parkin loss leads to PARIS-dependent declines in mitochondrial mass and respiration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(37): 11696-11701. DOI: 10.1073/pnas.1500624112.

[9] Morett E, Bork P. A novel transactivation domain in parkin[J]. Trends Biochem Sci, 1999, 24(6): 229-231. DOI: 10.1016/s0968-0004(99)01381-x.

[10] Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease[J]. Neuron, 2015, 85(2): 257-273. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.007.

[11] Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the Molecular Signals of PINK1/Parkin Mitophagy[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(10): 733-744. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.05.008.

[12] Yang W, Guo X, Tu Z, et al. PINK1 kinase dysfunction triggers neurodegeneration in the primate brain without impacting mitochondrial homeostasis[J]. Protein Cell, 2022, 13(1): 26-46. DOI: 10.1007/s13238-021-00888-x.

[13] Huang M, Chen S. DJ-1 in neurodegenerative diseases: Pathogenesis and clinical application[J]. Prog Neurobiol, 2021, 204: 102114. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2021.102114.

[14] Canet-Avilés RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(24): 9103-9108. DOI: 10.1073/pnas.0402959101.

[15] Neves M, Grãos M, Anjo SI, et al. Modulation of signaling pathways by DJ-1: an updated overview[J]. Redox Biol, 2022, 51: 102283. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102283.

[16] Dolgacheva LP, Berezhnov AV, Fedotova EI, et al. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease[J]. J Bioenerg Biomembr, 2019, 51(3): 175-188. DOI: 10.1007/s10863-019-09798-4.

[17] Surmeier DJ, Guzman JN, Sanchez-Padilla J, et al. What causes the death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease?[J]. Prog Brain Res, 2010, 183: 59-77. DOI: 10.1016/s0079-6123(10)83004-3.

[18] Suzuki Y, Imai Y, Nakayama H, et al. A serine protease, HtrA2, is released from the mitochondria and interacts with XIAP, inducing cell death[J]. Mol Cell, 2001, 8(3): 613-621. DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00341-0.

[19] Suzuki Y, Takahashi-Niki K, Akagi T, et al. Mitochondrial protease Omi/HtrA2 enhances caspase activation through multiple pathways[J]. Cell Death Differ, 2004, 11(2): 208-216. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401343.

[20] Su XJ, Huang L, Qu Y, et al. Progress in research on the role of Omi/HtrA2 in neurological diseases[J]. Rev Neurosci, 2019, 30(3): 279-287. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0004.

[21] Teixeira FR, Randle SJ, Patel SP, et al. Gsk3β and Tomm20 are substrates of the SCFFbxo7/PARK15 ubiquitin ligase associated with Parkinson's disease[J]. Biochem J, 2016, 473(20): 3563-3580. DOI: 10.1042/BCJ20160387.

[22] Burchell VS, Nelson DE, Sanchez-Martinez A, et al. The Parkinson's disease-linked proteins Fbxo7 and Parkin interact to mediate mitophagy[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(9): 1257-1265. DOI: 10.1038/nn.3489.

[23] Lee SH, Jung S, Lee YJ, et al. FBXO7 triggers caspase 8-mediated proteolysis of the transcription factor FOXO4 and exacerbates neuronal cytotoxicity[J]. J Biol Chem, 2021, 297(6): 101426. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101426.

[24] Lesage S, Drouet V, Majounie E, et al. Loss of VPS13C function in autosomal-recessive Parkinsonism causes mitochondrial dysfunction and inncreases PINK1/parkin-dependent mitophagy[J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(3): 500-513. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.01.014.

[25] Vidyadhara DJ, Lee JE, Chandra SS. Role of the endolysosomal system in Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2019, 150(5): 487-506. DOI: 10.1111/jnc.14820.

[26] Cai S, Wu Y, Guill é n-Samander A, et al. In situ architecture of the lipid transport protein VPS13C at ER-lysosome membrane contacts[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(29): e2203769119. DOI: 10.1073/pnas.2203769119.

[27] Kee TR, Espinoza Gonzalez P, Wehinger JL, et al. Mitochondrial CHCHD2: disease-associated Mutations, physiological functions, and current animal models[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 660843. DOI: 10.3389/fnagi.2021.660843.

[28] Lee RG, Sedghi M, Salari M, et al. Early-onset Parkinson disease caused by a mutation in CHCHD2 and mitochondrial dysfunction[J]. Neurol Genet, 2018, 4(5): e276. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000276.

[29] Liu W, Duan X, Xu L, et al. Chchd2 regulates mitochondrial morphology by modulating the levels of Opa1 [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(6): 2014-2029. DOI: 10.1038/s41418-019-0482-7.

[30] Liu YT, Huang X, Nguyen D, et al. Loss of CHCHD2 and CHCHD10 activates OMA1 peptidase to disrupt mitochondrial cristae phenocopying patient mutations[J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(9): 1547-1567. DOI: 10.1093/hmg/ddaa077.

[31] Liu Y, Clegg HV, Leslie PL, et al. CHCHD2 inhibits apoptosis by interacting with Bcl-x L to regulate Bax activation[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(6): 1035-1046. DOI: 10.1038/cdd.2014.194.

[32] Li W, Fu Y, Halliday GM, et al. PARK Genes Link Mitochondrial Dysfunction and Alpha-Synuclein Pathology in Sporadic Parkinson's Disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 612476. DOI: 10.3389/fcell.2021.612476.

[33] Park JH, Burgess JD, Faroqi AH, et al. Alpha-synuclein-induced mitochondrial dysfunction is mediated via a sirtuin 3-dependent pathway[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 5. DOI: 10.1186/s13024-019-0349-x.

[34] Paillusson S, Gomez-Suaga P, Stoica R, et al. α-Synuclein binds to the ER-mitochondria tethering protein VAPB to disrupt Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial ATP production[J]. Acta Neuropathol, 2017, 134(1): 129-149. DOI: 10.1007/s00401-017-1704-z.

[35] McCarthy E, Barron A, Morales-Prieto N, et al. Gene co-expression analysis of the human substantia Nigra identifies ZNHIT1 as an SNCA co-expressed gene that protects against α-synuclein-induced impairments in neurite growth and mitochondrial dysfunction in SH-SY5Y cells[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5): 2745-2757. DOI: 10.1007/s12035-022-02768-9.

[36] Islam MS, Moore DJ. Mechanisms of LRRK2-dependent neurodegeneration: role of enzymatic activity and protein aggregation[J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45(1): 163-172. DOI: 10.1042/BST20160264.

[37] Goveas L, Mutez E, Chartier-Harlin MC, et al. Mind the Gap: LRRK2 Phenotypes in the Clinic vs. in Patient Cells[J]. Cells, 2021, 10(5). DOI: 10.3390/cells10050981.

[38] Mortiboys H, Johansen KK, Aasly JO, et al. Mitochondrial impairment in patients with Parkinson disease with the G2019S mutation in LRRK2 [J]. Neurology, 2010, 75(22): 2017-2020. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ff9685.

[39] Schapansky J, Khasnavis S, DeAndrade MP, et al. Familial knockin mutation of LRRK2 causes lysosomal dysfunction and accumulation of endogenous insoluble α-synuclein in neurons[J]. Neurobiol Dis, 2018, 111: 26-35. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.12.005.

[40] Singh F, Ganley IG. Parkinson's disease and mitophagy: an emerging role for LRRK2 [J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(2): 551-562. DOI: 10.1042/BST20190236.

[41] Cherra SJ 3rd, Steer E, Gusdon AM, et al. Mutant LRRK2 elicits calcium imbalance and depletion of dendritic mitochondria in neurons[J]. Am J Pathol, 2013, 182(2): 474-484. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.10.027.

[42] Sassone J, Reale C, Dati G, et al. The Role of VPS35 in the Pathobiology of Parkinson's Disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(2): 199-227. DOI: 10.1007/s10571-020-00849-8.

[43] Wang W, Wang X, 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. DOI: 10.1038/nm.3983.

[44] Chan DK, Woo J, Ho SC, et al. Genetic and environmental risk factors for Parkinson's disease in a Chinese population[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 65(5): 781-784. DOI: 10.1136/jnnp.65.5.781.

[45] Wu Z, Sainz AG, Shadel GS. Mitochondrial DNA: cellular genotoxic stress sentinel[J]. Trends Biochem Sci, 2021, 46(10): 812-821. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.05.004.

[46] Song S, Pursell ZF, Copeland WC, et al. DNA precursor asymmetries in mammalian tissue mitochondria and possible contribution to mutagenesis through reduced replication fidelity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(14): 4990-4995. DOI: 10.1073/pnas.0500253102.

[47] Chinnery PF, Samuels DC. Relaxed replication of mtDNA: a model with implications for the expression of disease[J]. Am J Hum Genet, 1999, 64(4): 1158-1165. DOI: 10.1086/302311.

[48] Nissanka N, Minczuk M, Moraes CT. Mechanisms of Mitochondrial DNA Deletion Formation[J]. Trends Genet, 2019, 35(3): 235-244. DOI: 10.1016/j.tig.2019.01.001.

[49] Sercel AJ, Carlson NM, Patananan AN, et al. Mitochondrial DNA Dynamics in Reprogramming to Pluripotency[J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(4): 311-323. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.12.009.

[50] Martín-Jiménez R, Lurette O, Hebert-Chatelain E. Damage in mitochondrial DNA associated with Parkinson's disease[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(8): 1421-1430. DOI: 10.1089/dna.2020.5398.

[51] Müller-Nedebock AC, Brennan RR, Venter M, et al. The unresolved role of mitochondrial DNA in Parkinson's disease: an overview of published studies, their limitations, and future prospects[J]. Neurochem Int, 2019, 129: 104495. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104495.

[52] Tzeng IS. Role of mitochondria DNA A10398G polymorphism on development of Parkinson's disease: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(3): e24274. DOI: 10.1002/jcla.24274.

[53] Wei YH, Lee CF, Lee HC, et al. Increases of mitochondrial mass and mitochondrial genome in association with enhanced oxidative stress in human cells harboring 4, 977 BP-deleted mitochondrial DNA[J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 928: 97-112. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05640.x.

[54] Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease[J]. Nat Genet, 2006, 38(5): 515-517. DOI: 10.1038/ng1769.

[55] Dölle C, Flønes I, Nido GS, et al. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13548. DOI: 10.1038/ncomms13548.

[56] Müller-Nedebock AC, van der Westhuizen FH, Kõks S, et al. Nuclear genes associated with mitochondrial DNA processes as contributors to Parkinson's disease risk[J]. Mov Disord, 2021, 36(4): 815-831. DOI: 10.1002/mds.28475.

[57] Hertz NT, Berthet A, Sos ML, et al. A neo-substrate that amplifies catalytic activity of parkinson's-disease-related kinase PINK1 [J]. Cell, 2013, 154(4): 737-747. DOI: 10.1016/j.cell.2013.07.030.

[58] Osgerby L, Lai YC, Thornton PJ, et al. Kinetin riboside and pts ProTides activate the Parkinson's disease associated PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) independent of mitochondrial depolarization[J]. J Med Chem, 2017, 60(8): 3518-3524. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01897.

[59] Moskal N, Riccio V, Bashkurov M, et al. ROCK inhibitors upregulate the neuroprotective Parkin-mediated mitophagy pathway[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 88. DOI: 10.1038/s41467-019-13781-3.

[60] Daher JP, Abdelmotilib HA, Hu X, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) pharmacological inhibition abates α-synuclein gene-induced neurodegeneration[J]. J Biol Chem, 2015, 290(32): 19433-19444. DOI: 10.1074/jbc.M115.660001.

[61] Ntetsika T, Papathoma PE, Markaki I. Novel targeted therapies for Parkinson's disease[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 17. DOI: 10.1186/s10020-021-00279-2.

[62] Azeggagh S, Berwick DC. The development of inhibitors of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) as a therapeutic strategy for Parkinson's disease: the current state of play[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(8): 1478-1495. DOI: 10.1111/bph.15575.

(收稿日期: 2022-07-04)

(本文编辑: 赵金鑫)