

细胞内的“清洁工”

——治疗阿尔茨海默病的新希望

● 本报记者 叶满山

自噬,这一听起来略显生僻的词汇,实则是真核生物体内一个至关重要的生命过程。简单来说,自噬就是细胞通过溶酶体这一“垃圾处理器”,将内部受损或多余的物质进行降解,并回收利用的过程。这一机制对于维持细胞内环境的稳态、确保细胞的正常生理功能具有不可替代的作用。

近日,兰州大学基础医学院副教授易娟与澳门大学教授沈汉明领衔的科研团队,发现了一种名为 spautin-1 的小分子物质,能够特异性地激活线粒体自噬,为阿尔茨海默病等神经退行性疾病的治疗开辟了全新的道路。相关论文发表于《自噬》。

从抑制剂到激动剂的华丽转身

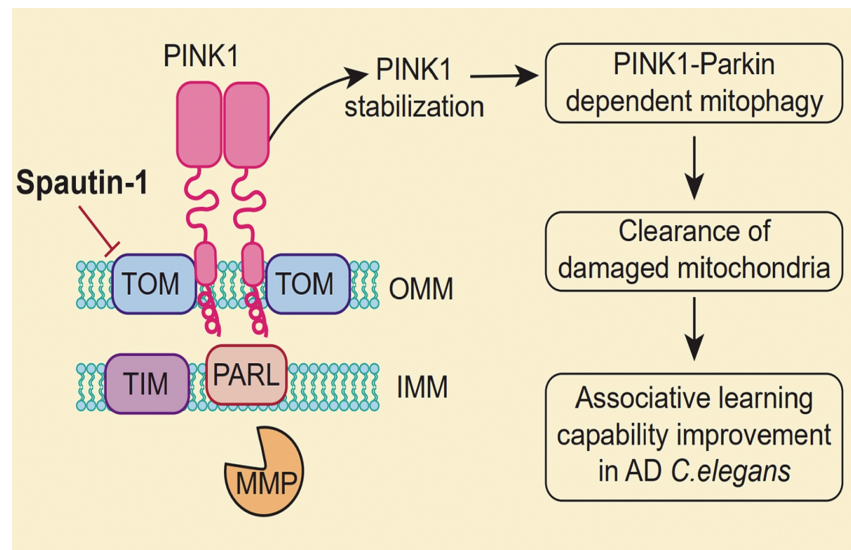
线粒体,被誉为细胞的“能量工厂”,是细胞内负责能量转换和多种生化反应的关键细胞器。线粒体的数量和功能状态,直接关系到细胞的健康与活力。

然而,当线粒体受损或功能异常时,它们不仅无法为细胞提供足够的能量,反而可能成为细胞内的“定时炸弹”,引发一系列病理反应。在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中,线粒体自噬的受损被认为是疾病发生发展的重要因素之一。因此,如何有效促进线粒体自噬,清除受损的线粒体,成为了科学家们关注的焦点。

spautin-1,这个最初由袁钧瑛教授实验室合成并报道的小分子物质,一直以来都被视为自噬的抑制剂。

“我当初的研究是寻找调控线粒体自噬的新机制和新靶点为神经退行性疾病的治疗提供新的思路或策略。”兰州大学基础医学院易娟副教授介绍说,一次偶然的机,她惊奇地发现了 spautin-1 的另一面,它竟然能够特异性地促进线粒体自噬。

最初,研究团队发现 spautin-1 能够抑制由雷帕霉素或饥饿诱导的非选择性自噬,通过靶向去泛素化酶 10 (USP10) 和去泛素化酶 13



spautin-1 相关示例图。

兰州大学供图

(USP13),调控液泡蛋白分选蛋白 34 (VPS34)-磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 4 (VPS15/PIK3R4)-苊氯素 1 (BECN1)激酶复合物的功能。

那么,spautin-1 是如何实现其促进线粒体自噬的神奇功效的呢?

揭秘 spautin-1 的神奇机制

神经元对能量的需求很高,它们的稳态高度依赖于正常线粒体和线粒体自噬。线粒体自噬属于选择性自噬,在神经退行性疾病(包括阿尔茨海默病和帕金森病等)的发生、发展中有重要的作用。

易娟说:“线粒体自噬激动剂可以有效激活线粒体自噬清除受损伤的线粒体,保证细胞内有正常数量和质量的线粒体。阿尔茨海默病等神经降解性疾病主要导致了神经元的损伤坏死,而神经元的不可再生性成为这类疾病治疗不可逾越的障碍。”

因此,现如今寻找安全有效的线粒体自噬激动剂促进去除过多功能失调的线粒体,对与阿尔茨海默病相关的各种组织学、生化及行为和认知是有益的。

线粒体外膜转运体是细胞胞浆中蛋白进入线粒体的关键途径。磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 (PINK1)被认为是线粒体受损的感受器,是启动线粒体自噬的关键分子。

研究发现,PINK1 作为线粒体受损的感受器,在健康线粒体中通过线粒体外膜转运复合物进入内膜后被降解,受损时则聚集于外膜激活线粒体自噬。spautin-1 通过结合线粒体外膜转位酶 70 阻止 PINK1 (一种对线粒体自噬启动至关重要的蛋白质)进入线粒体,使全长 PINK1 稳定于外膜,进而促进线粒体自噬。

“我们利用分子对接技术初步预测了 spautin-1 与线粒体内、外膜转运复合物的结合能力,并通过合成带有生物素的 spautin-1、生物素蛋白质体外结合技术 (pull-down) 和 CRISPR-Cas9 基因编辑技术证实线粒体外膜转位酶 70 是 spautin-1 稳定 PINK1 并促进线粒体自噬的重要靶分子。”易娟表示,从以上的实验结果初步推测,spautin-1 可能与线粒体外膜转位酶 70 结合阻止 PINK1 进入线粒体内被水解,全长的 PINK1 可稳定并锚定在线粒体外膜促进线粒体自噬的激活。

如何确保 spautin-1 的使用浓度既能有效促进线粒体自噬又不影响细胞的存活和线粒体的基本功能?

研究发现,在实验室中,spautin-1 促进线粒体自噬作用的浓度经实验检测对细胞存活几乎没有影响,而且对线粒体的糖酵解功能也没有影响。至于对线粒体其他功能的影响可能是由于 spautin-1 对线粒体其他分子

的调控造成。

spautin-1 的广阔前景

“我们的研究持续了将近 4 年时间。在研究过程中我最大的感触就是技术领域的限制。生命科学领域深不可测,每个研究者在自己熟悉领域的研究如同‘盲人摸象’,是很不全面的,要想全面阐述一个科学问题,往往需要不同领域的学者共同参与。”易娟说。

为了验证 spautin-1 在活体生物中的效果,研究团队在线粒体荧光标记的线虫 (mitoRosella 线虫) 模型中进行了实验。结果显示,spautin-1 不仅能够激活线虫神经元的线粒体自噬,还能够显著改善阿尔茨海默病动物模型的联想学习能力。这一发现不仅为 spautin-1 作为阿尔茨海默病治疗药物的潜力提供了有力证据,也为未来相关药物的开发指明了方向。

下一步,研究团队计划继续深入挖掘 spautin-1 的作用机制及其在神经退行性疾病治疗中的潜力。此外,研究团队还将关注 spautin-1 的分子结构改造和类似物的开发,以期获得更高效、更安全的线粒体自噬激动剂。

“其实线粒体自噬和神经退行性疾病的发生密切相关,除了在阿尔茨海默病中的作用外,我们初步推测在帕金森病中也会有相同的效果,当然还需要进一步在帕金森病的动物模型中进行验证。”易娟表示。

基于目前的研究成果,随着人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发病率逐年上升,spautin-1 或其类似物有望成为治疗阿尔茨海默病等神经退行性疾病的有效药物。虽然从实验室到临床的转化并非一蹴而就,但 spautin-1 的发现不仅为阿尔茨海默病的治疗带来了新的希望,也为其他神经退行性疾病的治疗提供了新的思路和策略。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2383145>