

治疗线粒体疾病有了新路径

● 本报见习记者 江庆龄

近日,华东师范大学教授李大力、刘明耀团队联合临港实验室青年研究员陈亮团队,开发出高性能线粒体腺嘌呤碱基编辑器(eTd-mtABEs),并成功构建了感音神经性耳聋和 Leigh 综合征大鼠疾病模型。此外,研究团队利用改造的 DdCBE 变体,首次实现线粒体致病突变的体内原位纠正,成功逆转了 Leigh 综合征的疾病表型。相关两项研究发表于《自然-生物技术》。

“这两项研究不仅再次引发学界对于早期 TALE 基因编辑技术的关注,也标志着线粒体基因组碱基编辑领域迎来了令人振奋的突破。”德国汉诺威大学教授延斯·博赫评价道。

难治的线粒体疾病

线粒体是一种存在于大多数真核细胞中的细胞器,扮演着“能量工厂”的角色。同时,线粒体拥有遗传物质(mtDNA)和遗传体系。mtDNA 发生突变,会引起多种严重的遗传性疾病,如 Leber 遗传性视神经病变(LHON)、线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作(MELAS)以及 Leigh 综合征等。

线粒体疾病治疗一直是医学领域亟待破解的难题,因为传统药物价格昂贵,只能缓解线粒体疾病的部分症状,无法根治,还可能带来极大的副作用。“全球平均每 5000 人中就有 1 人受有害 mtDNA 突变影响,其中

约 95%是点突变,这些疾病可累及全身多个器官,症状严重且难以治愈。”李大力告诉记者。

随着基因编辑技术快速发展,学界开发了一系列工具,以精确“修补”线粒体基因组的突变位点,从源头治愈疾病。如 CRISPR/Cas 技术衍生的碱基编辑器,已成功用于治疗由细胞核 DNA(nDNA)点突变引起的疾病,但由于线粒体基因组结构的特殊性,该技术难以修改 mtDNA。

近年来,科学家开发了 DdCBE、TALEDs 等线粒体碱基编辑器,理论上能靶向约 86%的致病 mtDNA 点突变。然而,线粒体疾病的发生通常需要突变比例超过一定阈值,受限于编辑效率和精度等瓶颈,现有线粒体碱基编辑器难以构建含有高频突变且表现出临床表型的线粒体基因突变动物模型,更难以有效治疗相关疾病。

高效构建疾病模型

“宝贵的 mtDNA 疾病动物模型和高精度线粒体基因编辑器是线粒体基础研究和基因治疗的重要技术支撑。”李大力指出。

在第一项研究中,经过分析和实验推测,研究团队发现腺嘌呤脱氨酶 TadA-8e 的活性是决定线粒体基因组中腺嘌呤(A)编辑为鸟嘌呤(G)的关键因素之一。

为此,研究团队对 TadA-8e 进行了改造,并筛选出活性显著增强的变体。这些变体在 nDNA 编辑中优势明显,为开发高性能线粒体 A 碱基编辑工具带来了可能。研究团队还将高活性 TadA 变体引入分裂型 TALEDs(sTALEDs)中,从而获得了 eTd-mtABEs。

研究结果表明,eTd-mtABEs 在线粒体多个内源位点的编辑效率比 sTALEDs 平均提高了约 6.9 倍,尤其在此前难以编辑的位点,相关提升更为显著,同时保持了较低的 DNA 和 RNA 脱靶风险。此外,eTd-mtABEs 在大鼠细胞系中实现了高达 145 倍的效率提升。

研究团队基于 eTd-mtABEs 构建了全球首例遗传稳定的 Leigh 综合征及感音神经性耳聋大鼠模型。

陈亮表示,eTd-mtABEs 作为超高活性、低脱靶的新型线粒体碱基编辑器,为快速构建更接近人类疾病的线粒体病动物模型提供了强大工具,将极大推动对线粒体功能和疾病机制的深入研究。

首次在体内原位纠正致病突变

“在第二项研究中,我们利用前一项工作开发的线粒体腺嘌呤编辑器 eTd-mtABE-RW/V28A,在大鼠体内高效且精准地引入了与 Leigh 综合征相关的致病性点突变。”李大力介绍,49 只大鼠均携带近乎单个的致病性 T>C 编辑,平均效率高达 54%,并且 mtDNA 点

突变可以高效稳定遗传。此外,表型实验发现 Leigh 综合征大鼠产生明显的运动功能障碍、心脏功能受损,表明团队成功建立了 Leigh 综合征大鼠模型。

为了精准纠正致病点突变,研究人员工程化设计并改造了 60 个 DdCBE 变体,最终获得大幅降低“旁观者编辑”水平的 1333NC-DddA11-K1389A 变体。

研究人员将最优的 DdCBE 变体注射到近乎纯合突变的 Leigh 综合征大鼠模型受精卵中。结果显示,平均 53%的致病 mtDNA 被成功纠正回正常状态,且高效精准的体内编辑将 Leigh 综合征大鼠模型的肌肉和心脏功能改善至野生型大鼠水平。

“这是国际上首次在活体动物中实现 mtDNA 致病点突变的原位纠正,为后续线粒体基因编辑器用于线粒体遗传性疾病的基因治疗研究提供了范式。”陈亮说。

“我们在开发新型线粒体基因编辑工具、原位精准纠正线粒体致病突变方面实现了双突破,为根治线粒体遗传病提供了革命性技术路径。未来我们将基于该技术进行产品升级开发,造福广大患者。”刘明耀表示。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41587-025-02685-x>
<https://doi.org/10.1038/s41587-025-02684-y>

研究发现过氧化氢信号调控睡眠稳态机制

本报讯 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)研究员刘丹倩研究组,建立了在体监测过氧化氢动态以及精确操控其浓度的化学遗传学与光遗传学技术体系,并首次揭示了过氧化氢作为氧化还原信号分子参与睡眠稳态调控的因果作用及其神经机制。研究结果支持睡眠的抗氧化功能假说,为氧化还原信号的精准研究提供了全新范式,也为干预衰老及与神经退行性疾病相关的睡眠障碍提供了抗氧化治疗的新思路。相关研究近日发表于《细胞-代谢》。

1994 年,科学家提出的“睡眠的自由基理论”认为,觉醒状态下自由基积累可能是触发睡眠的信号之一。果蝇研究为该理论提供了初步支持,但在哺乳动物中开展的相关研究缺乏直接证据。

研究团队在小鼠模型中发现,6 小时的睡眠剥夺造成多个脑区活性氧水平升高。在此基础上,研究团队系统监测了多种神经元类型在睡眠清醒周期的信号动态特征,发现在中脑黑质网状部(SNr)的 GAD2 睡眠神经元胞浆中,过氧化氢水平随觉醒时间延长而特异性升高,并且这一趋势在自然觉

醒和强迫性觉醒中均可观察到,表明过氧化氢动态变化可作为睡眠压力的重要分子表征。

研究团队构建了细胞类型特异性的过氧化氢在体调控系统,进而明确了其在睡眠稳态调控中的因果性作用。系列实验结果显示,适量上调 GAD2 睡眠神经元中的胞浆过氧化氢可驱动睡眠发生,下调过氧化氢则降低了睡眠需求,并且过氧化氢需维持在适宜的生理范围内,浓度失衡可能参与了衰老和神经退行性疾病相关睡眠障碍的发生。

此外,研究团队明确了睡眠神经元

感应氧化还原信号的关键分子机制,发现过氧化氢的促睡眠效应依赖于 TRPM2 阳离子通道。

研究团队表示,与传统观点将活性氧视为细胞毒性因子不同,他们的研究表明,在生理浓度范围内,大脑中的活性氧信号,特别是过氧化氢,是作用于睡眠调控环路的关键信号分子,通过将觉醒过程中积累的氧化还原失衡转化为促进睡眠的信号,驱动睡眠发生,从而协助大脑恢复氧化还原稳态。

(江庆龄)

相关论文信息: <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.04.016>