



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)

首页 > 科研进展

广州生物院等发现帕金森症线粒溶酶体胞吐的新病理

2022-04-15 来源：广州生物医药与健康研究院

【字体：大 中 小】



语音播报



近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院刘兴国课题组和浙江大学田梅课题组合作在诱发帕金森症的临床药物氟桂利嗪的机制研究中取得进展，研究发现氟桂利嗪诱导线粒体功能障碍并特别减少大脑中的线粒体数目，被诱导细胞通过线粒溶酶体（mitolysosome），一种溶酶体包裹着线粒体的新型细胞器互作结构，将线粒体排到细胞外，从而减少细胞中的线粒体总量，进而引发帕金森症。该工作发现帕金森症中一条独立于线粒体自噬外的全新线粒体质量控制模式，并建立了一种基于化合物且无需基因操作制备无线粒体细胞的新方法。相关研究成果以Mitolysosome exocytosis, a mitophagy-independent mitochondrial quality control in flunarizine-induced parkinsonism-like symptoms【线粒溶酶体（mitolysosome）胞吐，氟桂利嗪诱发帕金森症中不依赖于线粒体自噬的全新质量控制】为题，以长文Article形式发表在Science子刊《科学进展》（Science Advances）上。

帕金森症困扰着人们的健康和生活，随着老龄化社会而发展得愈加严峻。与Parkinson这一名称相关的PINK1-PARKIN介导的线粒体被自噬体吞噬从而被清除，是帕金森症的重要病因。而帕金森症中，除了线粒体自噬外，是否还存在其他线粒体质量控制途径来清除线粒体尚不清楚。药物诱发的帕金森症（Drug-induced parkinsonism）是仅次于原发性帕金森症的第二大帕金森症。在诱发药物当中，氟桂利嗪（Flunarizine）和桂利嗪（Cinnarizine），作为钙离子通道抑制剂被广泛用于治疗眩晕、偏头痛、癫痫、和外周血管疾病，其诱导的帕金森症占较高比重。然而药物诱导帕金森症的机制仍不清楚，制约着这类疾病的预防和治疗。

研究发现，氟桂利嗪可以诱导小鼠产生类帕金森症的表型，具体表现在：转棒试验中的运动协调能力下降，矿场实验中的运动路程降低和水迷宫实验的学习记忆能力减退等。病理学研究表明纹状体的多巴胺浓度下降。采用正电子发射断层显像和X射线断层扫描（PET-CT）表明脑的葡萄糖摄入升高，蛋白印迹证实了脑而不是其它器官中线粒体总量出现显著下降。在人神经前体细胞中，氟桂利嗪导致线粒体数目急剧下降，而3天后几乎所有的线粒体踪影全无。

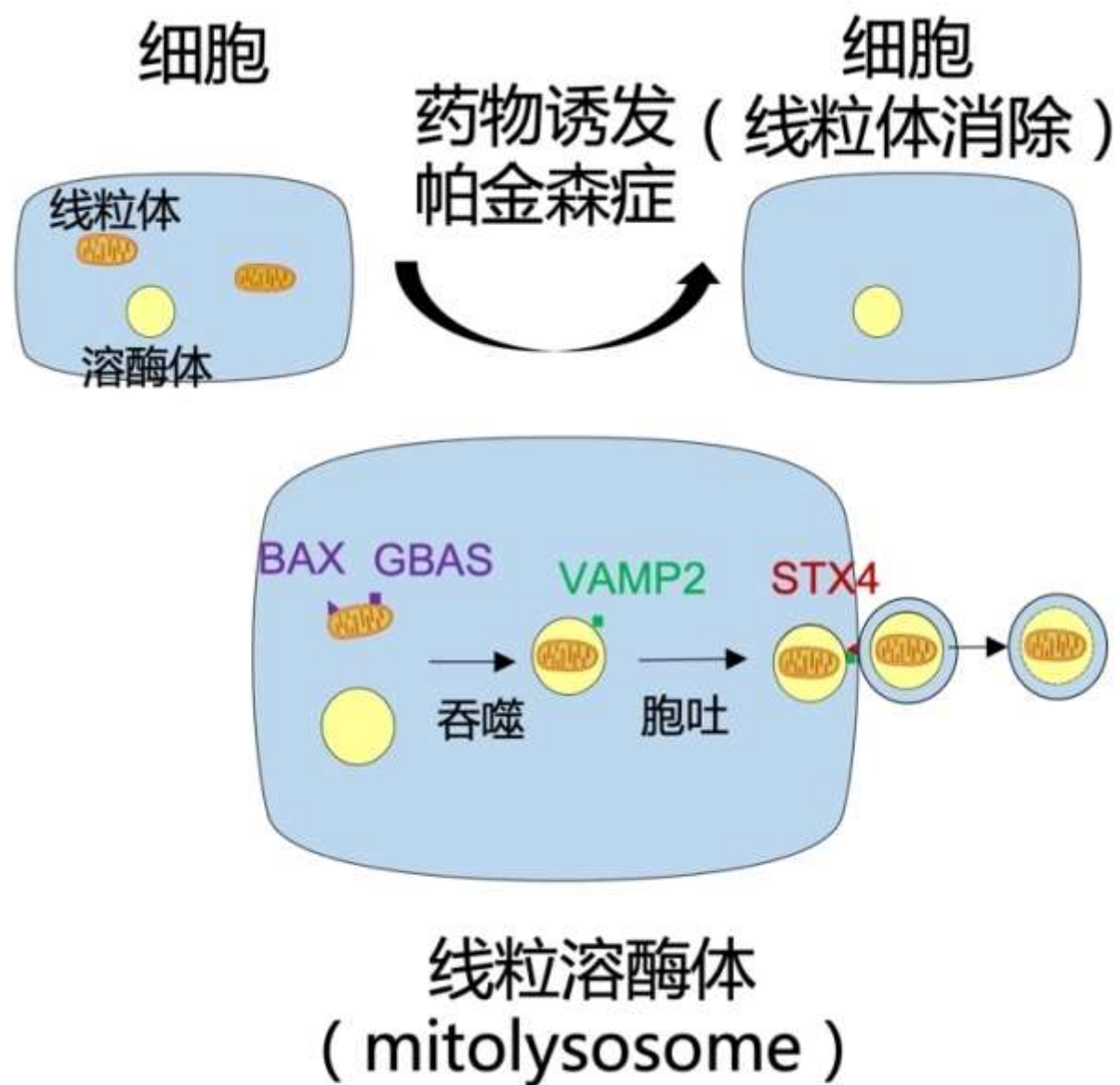
线粒体去哪儿了？随后的机制研究发现，氟桂利嗪可以诱发神经细胞中的线粒体与溶酶体通过一种直接融合的方式产生线粒溶酶体（mitolysosome）这一细胞器新型结构。Mitolysosome，是研究创造的英文新词汇。该过程不依赖线粒体自噬的参与，mitolysosome随后通过VAMP2/STX4依赖的囊泡形式的

外排，导致细胞中线粒体总量下降。科研人员通过基于全基因组范围CRISPR/Cas9敲除筛选，结合基于mito-GFP线粒体总量标记进行了基因筛选，并发现了调控该过程的系列新基因。线粒体胞吐在病理生理环境中均发生，例如在神经元和星形胶质细胞可以释放线粒体在脑内循环和转移，因此该研究发现溶酶体依赖的新型线粒体胞吐途径可能具有广泛的生理病理意义。

通过氟桂利嗪处理可以产生一种完全去除线粒体的哺乳动物细胞模型。该研究在人、鼠的多种细胞中进行了尝试并获得成功，由此可以获得完全不含线粒体的真核细胞。该新型细胞模型有广阔的应用前景，可以对带有线粒体DNA突变的病人细胞的线粒体进行清除，结合线粒体传递技术矫正线粒体的遗传缺陷；也可直接通过不含线粒体干扰的新模型研究线粒体新功能。

研究工作得到国家重点研发计划项目、中科院、国家自然科学基金、广东省和广州市的支持。

[论文链接](#)



帕金森症中线粒溶酶体 (mitolysosome) 胞吐新途径

责任编辑：阎芳

打印 



更多分享

- » 上一篇：深圳先进院在胶质瘤脑血管功能失调研究方面取得进展
- » 下一篇：西北高原所在土壤微生物群落结构对高寒草地退化和恢复演替的响应研究中取得进展



扫一扫在手机打开当前页

© 1996 - 2022 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm4800002

地址：北京市西城区三里河路52号 邮编：100864

电话：86 10 68597114（总机） 86 10 68597289（总值班室）

编辑部邮箱：casweb@cashq.ac.cn

