

齐格格,董新刚,李伟峰,等. 视神经萎缩蛋白 1 介导的线粒体动力学在中枢神经系统疾病发生发展中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(4): 104–113, 134.

Qi GG, Dong XG, Li WF, et al. Role of optic atrophy 1-mediated mitochondrial dynamics in the occurrence and development of central nervous system diseases [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(4): 104–113, 134.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.04.011

视神经萎缩蛋白 1 介导的线粒体动力学在中枢神经系统疾病发生发展中的作用

齐格格¹,董新刚^{2*},李伟峰¹,刘 艳¹,李 慧¹,任艺芹¹,张素清¹

(1.河南中医药大学康复医学院,郑州 450046;2.河南中医药大学第一附属医院,郑州 450000)

【摘要】 线粒体是细胞内能量代谢的中心,线粒体动力学是指线粒体进行融合和裂变的动态过程,在维持线粒体稳态与中枢神经系统功能中起着至关重要的作用。视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1,OPA1)是参与线粒体动力学的关键因子,通过调控线粒体的融合裂变过程,减轻氧化应激、抑制细胞凋亡、促进线粒体自噬等,进而维持线粒体数量、结构和生物功能等动态变化。大量研究表明 OPA1 介导的线粒体动力学在缺血性脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病、脊髓损伤、多发性硬化等中枢神经系统疾病中有重要意义。本文主要综述了 OPA1 对线粒体动力学的调控机制及其介导的线粒体功能在中枢神经系统疾病中的重要作用,以期为临床治疗提供新思路。

【关键词】 线粒体动力学;视神经萎缩蛋白 1;中枢神经系统疾病;缺血性脑卒中;阿尔茨海默病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 04-0104-10

Role of optic atrophy 1-mediated mitochondrial dynamics in the occurrence and development of central nervous system diseases

QI Gege¹, DONG Xingang^{2*}, LI Weifeng¹, LIU Yan¹, LI Hui¹, REN Yiqin¹, ZHANG Suqing¹

(1. Rehabilitation Medicine College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Mitochondria are the center of intracellular energy metabolism. Mitochondrial dynamics refers to the dynamic process of mitochondrial fusion and fission, which plays an important role in maintaining mitochondrial homeostasis and central nervous system function. Optic atrophy 1 (OPA1) is a key factor involved in mitochondrial dynamics. OPA1 acts by regulating mitochondrial fusion and fission, reducing oxidative stress, inhibiting apoptosis, and promoting mitochondrial autophagy, to maintain the dynamic changes in mitochondrial quantity, structure, and biological function. Numerous studies have shown that OPA1-mediated mitochondrial dynamics plays an important role

【基金项目】 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY1006);河南省科技发展计划(242102310514);河南省中医药科学研究专项课题重大专项(2022ZYD05);河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY1068);第七批全国名老中医药专家学术经验继承工作项目(豫中医函[2022]3号)。

【作者简介】 齐格格(1999—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医老年病康复。E-mail:260998930@qq.com

【通信作者】 董新刚(1978—),男,博士,主任医师,研究方向:中医老年病康复。E-mail:35997052@qq.com

in ischemic stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, spinal cord injury, multiple sclerosis, and other central nervous system diseases. Here we review the regulatory mechanism of OPA1 in terms of mitochondrial dynamics and the important role of mitochondrial function mediated by OPA1 in central nervous system diseases, to provide new ideas for clinical treatment.

【Keywords】 mitochondrial dynamics; optic atrophy 1; central nervous system disease; ischemic stroke; Alzheimer's disease

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

中枢神经系统疾病是一类全球发病率极高的疾病,包括缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等^[1]。中枢神经系统疾病涵盖的种类较多且成因复杂,疾病发展过程中涉及了氧化应激、神经炎症、能量代谢紊乱、钙离子稳态失衡、突触功能受损等机制,其次,还会导致一系列的级联反应从而诱发全身性的并发症。

近年来,越来越多的研究表明线粒体功能障碍是导致神经元损伤、诱发中枢神经系统疾病的重要因素^[2]。衰老、代谢异常、遗传突变等因素可能会影响线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的复制、转录和翻译,从而导致线粒体功能障碍^[3],主要表现为线粒体质量控制受损、线粒体能量代谢异常、氧化应激、细胞凋亡、钙离子稳态失衡等。其中,线粒体动力学^[4]主要包括线粒体融合与裂变过程,这种动态变化涉及线粒体的形态、大小、数量和功能的改变,是细胞内一个复杂且重要的生物学过程。视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 是线粒体动力学中至关重要的调控因子^[5],有研究表明 OPA1 的含量变化与中枢神经系统疾病的发病机制密切相关,OPA1 能够参与线粒体融合与线粒体嵴重塑过程,进而维持线粒体内膜结构和功能的稳定^[6]。本文综述了 OPA1 介导的线粒体动力学对中枢神经系统疾病影响的研究进展,旨在为中枢神经系统疾病的治疗策略提供参考依据。

1 线粒体动力学概述

线粒体动力学主要包括融合与裂变、转运、自噬等过程,它们相互协调、相互依赖,线粒体动力学的稳定在维持线粒体的正常形态与功能、促

进线粒体质量控制、调节细胞代谢与能量产生、影响细胞凋亡与信号转导等方面都具有重要作用。一旦线粒体动力学的动态平衡被打破,线粒体的形态与功能将受到影响,从而出现线粒体功能障碍,进而导致中枢神经系统疾病的发生发展。研究指出线粒体融合和裂变之间的动态平衡是细胞功能正常发挥的重要条件,是线粒体动力学中最关键的一环^[7](图 1)。

线粒体融合一般包括线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)融合和线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)融合两部分。OMM 的融合过程受到线粒体融合蛋白(mitofusin, MFN)调节,主要包括线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1) 和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2)^[8]。而 IMM 融合主要由 OPA1 调控,从而维持线粒体形态和功能的稳定^[9]。当线粒体膜损伤时,线粒体可以通过融合过程在健康线粒体之间进行线粒体 DNA (mtDNA)、脂质、蛋白质等物质交换,以此来防止细胞凋亡。参与线粒体裂变的蛋白主要包括动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein1, DRP1)、线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体裂变蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, FIS1)、线粒体动力学蛋白 49/51^[10]。当位于 OMM 的 MFF、FIS1、MiD49/MiD51 等 DRP1 受体发出裂变信号时,会吸引细胞质内的 DRP1 与之结合。随着结合数量的增多,环状复合物形成,从而对线粒体进行切割,最终有效地分离出受损线粒体,以此推动细胞进入凋亡阶段,维持线粒体功能的正常运作^[11]。

2 OPA1 对线粒体动力学的影响

2.1 OPA1 的生理结构及功能

OPA1 是一种与动力蛋白相关的 GTP 酶,其

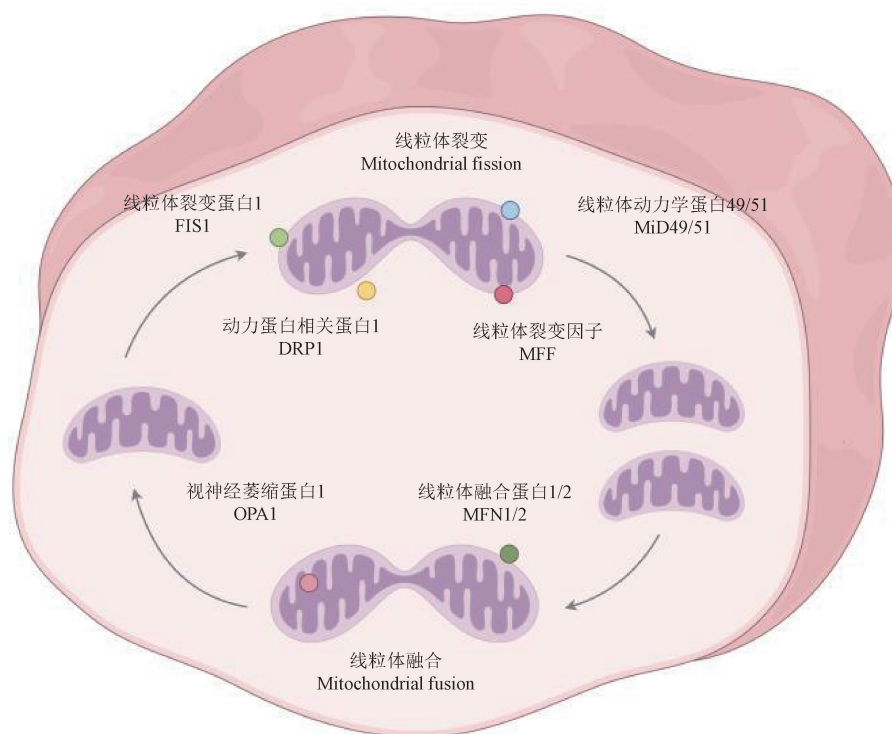


图1 线粒体融合与裂变

Figure 1 Mitochondrial fusion and fission

核心作用是调控线粒体内膜的融合过程。在选择性剪切的情况下,OPA1 存在两种主要形态:长型 OPA1 (long OPA1, L-OPA1) 和短型 OPA1 (short OPA1, S-OPA1)^[12]。L-OPA1 位于 IMM 上,其核心作用在于调节 IMM 融合,而 S-OPA1 位于 IMM 和 OMM 之间的膜间隙 (intermembrane space, IMS) 中,主要用于促进线粒体裂变。有研究发现 IMM 肽酶 OMA1 和 YME1L 含量的增多会促进 L-OPA1 的水解,能够将 L-OPA1 在 S1 和 S2 切割位点剪切成可溶性的 S-OPA1,加速线粒体裂变,进而保持线粒体融合与裂变的动态平衡^[13-14]。除此之外,OPA1 在线粒体嵴重塑方面亦发挥重要作用,其可通过促进电子传递链超级复合物的组装来提高线粒体的呼吸效率,进而加速 ATP 合成酶的寡聚^[15]。SI 等^[16]观察到药物水飞蓟宾能够诱导 MCF-7 和 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞凋亡,其作用机制可能是 OPA1 表达下调进而诱导线粒体嵴皱缩,降低线粒体膜电位,最终损害线粒体动力学。而 QUINTANA-CABRERA 等^[17]研究发现上调 OPA1 能够促进线粒体嵴之间的紧密连接,提高线粒体嵴重塑能力,进而维

持线粒体网络的稳定性。

2.2 OPA1 对线粒体动力学的调控作用

2.2.1 OPA1 介导线粒体融合

在正常情况下,受损线粒体能与周围健康线粒体进行融合,使其功能得以恢复。但是当线粒体融合出现障碍时,损伤线粒体的累积会诱导神经元坏死和凋亡,这可能是各种中枢神经系统疾病的诱因之一^[18]。早期的研究已经证明线粒体融合是通过融合蛋白 OPA1 和 MFN 介导的^[19],其中,OPA1 作为线粒体融合的重要调节因子,其螺旋结构区域包含几个独特的二级结构,这可增强 OPA1 与 IMM 的结合程度,从而促进线粒体融合^[20]。目前,已在多种中枢神经系统疾病中观察到线粒体融合与裂变紊乱,DUAN 等^[21]研究发现百草枯能诱导 PD 运动功能障碍,该过程可能与 OPA1 加工失衡从而导致线粒体功能障碍相关。BAI 等^[22]在肝性脑病模型小鼠大脑黑质中发现,OPA1 含量减少、DRP1 表达上调能够促进线粒体裂变,清除受损线粒体,进而恢复线粒体动力学平衡。HOU 等^[23]指出中药红景天可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)/沉默信息调节因

子 2 相关酶(SIRT)1 信号通路来增强 OPA1 的表达,进而减轻线粒体钙单向转运蛋白 MCU 介导的线粒体功能障碍,逆转缺氧引起的脑损伤。

2.2.2 OPA1 介导线粒体嵴重塑

IMM 可分为内界膜和嵴膜,这两个膜会产生两个水室:IMS 和线粒体基质。线粒体嵴是由多个管状或层状 IMM 内陷到基质中形成的,其中,嵴连接是将线粒体嵴与 IMM 其余部分隔开的重要结构(图 2)。研究发现线粒体功能与嵴的形态和数量存在密切的关系,线粒体嵴结构可以增加 IMM 表面积,提高氧化磷酸化能力,促进 ATP 的产生^[24]。因此,线粒体嵴结构从某种意义上决定了线粒体功能。本文所提到的 OPA1 不仅是维持线粒体嵴结构完整性的重要因子,还是一种重要的嵴重塑蛋白。在细胞凋亡过程中,线粒体网状结构被破坏,而在 OPA1 的调控下,线粒体嵴结构可以发生重塑,进而维持线粒体形态。先前的研究已经揭示,当 OPA1 的表达受到抑制或存在基因突变时,会导致线粒体内部结构发生变化,具体表现为嵴连接断裂,进而引发线粒体碎片化及细胞凋亡^[25]。CHEN 等^[26]发现,在经历大脑中动

脉闭塞(middle cerebral artery occlusion,MCAO)手术^[27]的大鼠海马体中,OPA1 的含量减少,而 SIRT3 的干预则能恢复 OPA1 的表达,修复线粒体嵴结构,进而减少神经元死亡。另外,FRY 等^[28]通过原位冷冻电子断层扫描技术发现线粒体嵴的形状取决于 S-OPA1 与 L-OPA1 的比例变化,L-OPA1 水平升高可促进线粒体融合,而 S-OPA1 水平升高则会诱导线粒体裂变,产生不规则的嵴形状。综上,OPA1 含量的变化是线粒体动力学稳态失衡的早期标志,靶向调控 OPA1 的表达可能是中枢神经系统疾病新的治疗靶点。

3 OPA1 介导的线粒体动力学异常在中枢神经系统疾病发生发展中的作用

3.1 OPA1 与 IS

IS 是一种由于脑局部血液供应不足导致的急性脑血管疾病,占有脑卒中患者总数的 80% 左右^[29]。近年研究表明,脑缺血会诱发大量的线粒体损伤,引起线粒体形态和功能的变化^[30]。因

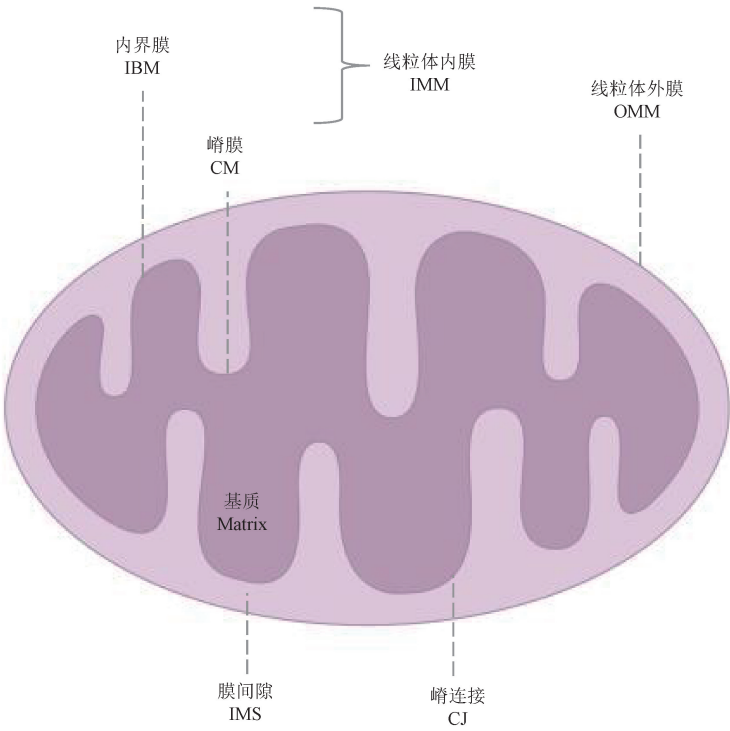


图 2 线粒体结构

Figure 2 Mitochondrial structure

此,线粒体功能障碍可能是导致 IS 神经元损伤的重要机制之一。

OPA1 作为线粒体中的核心蛋白,在线粒体动力学和其他相关功能的调控中起着关键作用。据报道,脑缺血再灌注能够下调 OPA1 的表达,抑制线粒体自噬,导致线粒体动力学紊乱^[31]。LI 等^[32]在此基础上,用银杏叶提取物对 MCAO 模型大鼠进行干预,发现其可以通过增加 OPA1 含量来促进线粒体融合和自噬,抑制细胞凋亡,进而保证 MCAO 模型大鼠学习记忆功能的恢复。TANG 等^[33]通过实验证明花生四烯酸代谢产生的 14,15-环氧二十碳三烯酸也能够上调 MCAO 模型小鼠海马中 OPA1 的表达,减小脑梗死体积,其作用机制可能是通过 AMPK/SIRT1 信号通路调控叉头蛋白 O1,抑制线粒体裂变并促进线粒体融合,维持线粒体动力学的平衡,从而维护神经元树突棘的稳定性,减少神经元凋亡。与此同时,GE 等^[34]通过建立氧-葡萄糖剥夺和复氧 (oxygenglucose deprivation/reperfusion, OGD/R) 神经元细胞模型发现,通过使用缬草酸 A 激活吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 介导的信号转导和转录激活因子 3/OPA1 通路能够增加 OPA1 的含量、下调 ROS 水平,从而促进线粒体融合,减轻氧化应激,恢复线粒体膜电位,进而抑制 OGD/R 诱导的神经元线粒体损伤。在 HUANG 等^[35]的实验中,使用 ARMC10 抑制剂下调 OPA1 的表达水平后,能够引起 ROS 堆积,ATP 水平降低,最终导致线粒体功能障碍和神经元凋亡。DU 等^[36]发现丹红注射液也可以上调 MCAO 模型大鼠 OPA1 含量,通过恢复线粒体呼吸功能、维持线粒体融合与裂变蛋白平衡、抑制细胞凋亡来改善线粒体功能,最终减轻脑缺血再灌注损伤,这支持了 OPA1 介导的线粒体动力学能够改善中枢神经系统疾病的这一观点。因此,通过调节 OPA1 的表达维持线粒体动力学稳态来减轻神经元损伤,这可能是 IS 的潜在治疗靶点之一。

3.2 OPA1 与 AD

AD 是最常见的慢性神经退行性疾病之一,其病理学表现主要包括 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 的异常沉积、Tau 蛋白 (phosphorylated Tau, p-Tau) 的过度磷酸化,进而导致老年斑形成和神经纤维缠结^[37]。这种缠结

会触发氧化应激、神经炎症、突触损伤、神经元变性死亡等一系列级联反应,进而加速 A β 沉积,诱导 AD 的认知功能障碍^[38-39]。

近年来,大量研究指出线粒体功能障碍与 AD 相关,其中,线粒体动力学是 AD 发病过程中至关重要的一环^[40-41]。据报道,OPA1 是线粒体功能正常运作的关键蛋白,是 AD 的潜在治疗靶点^[42]。HAN 等^[43]在 AD 患者海马体和大脑的数据驱动分析中发现 OPA1 和 MFN2 的含量均显著降低,而 HOU 等^[44]进一步研究发现,在药物生物素 A (BCA) 干预下,上调 OPA1 的表达水平能够恢复线粒体生物发生、逆转线粒体动力学失衡和线粒体自噬异常的现象,进而改善 AD 模型小鼠的认知功能障碍,这证实了 OPA1 与 AD 之间存在必然联系。同时,也有研究表明运动可以促进线粒体融合和裂变的平衡,促进线粒体嵴重塑,增加 ATP 水平,减轻 APP/PS1 转基因小鼠的线粒体功能障碍,从而有效改善 AD 模型小鼠的学习和记忆能力,这与海马体中 OPA1 的增加相关^[45]。此外,有研究指出 OPA1 能够通过调节 A β 蛋白的含量来发挥神经保护作用^[46]。REDDY 等^[47]研究发现 A β 的积累会导致原代小鼠海马神经元 (HT22) 中的线粒体融合蛋白 OPA1、MFN1 和 MFN2 含量减少,突触蛋白 MAP2 水平降低,抑制线粒体自噬,并且 ZHANG 等^[48]发现增加 OPA1 的表达能够下调 A β 含量,进而恢复线粒体膜电位,减少神经元凋亡,这与先前的研究一致^[49],表明 OPA1 可能通过影响 A β 蛋白表达来改变 AD 疾病的进展。Tau 作为 AD 的标志性蛋白,也有研究表明,Tau 的存在能通过下调 OPA1 水平来损害线粒体动力学,诱导线粒体膜电位紊乱,降低细胞活力,最终导致线粒体功能障碍^[50]。综上所述,进一步研究 AD 与 OPA1 之间的调控机制,可能有助于揭示 AD 病理的深层机制,为治疗 AD 提供新的治疗靶点。

3.3 OPA1 与 PD

PD 一般发生在中老年群体中,是临床上常见且高发的第二大神经退行性疾病,其主要病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的进行性丢失,进而出现运动功能障碍,包括静止性震颤、肌强直和运动迟缓等^[51-52]。

目前,导致 PD 的确切原因仍待探索,相关研

究显示 PD 的发病机制涉及线粒体功能障碍,其中,OPA1 介导的线粒体融合与裂变和 PD 密切相关^[53]。WANG 等^[54]通过建立 PD 模型小鼠发现,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 PT320 对 PD 具有神经保护作用,其作用机制是上调 OPA1 的表达水平,降低 ROS 含量,促进线粒体嵴重塑,维持线粒体稳态,从而减轻线粒体功能障碍。LIN 等^[55]研究发现激活 parkin/I κ B 激酶 γ /p65 通路也能够增加 OPA1 的含量,抑制细胞色素 C 从线粒体释放,进而减轻细胞凋亡。同时,YAN 等^[56]研究发现环氧合酶 2 抑制剂帕瑞昔布可以上调 OPA1 的含量,降低丙二醛水平,提高 GSH/GSSG 比率,从而促进线粒体融合,减轻氧化应激,改善 PD 大鼠的运动功能障碍。ZIBAEI YEKTA 等^[57]发现进行 6 周的维生素 E 摄入和有氧训练干预,能够增加 OPA1 和 ATP 含量,减少细胞色素 C 的表达,减轻氧化应激,进而逆转 PD 大鼠线粒体损伤。除此之外,有研究指出 PD 可能是由 mtDNA 突变引起的^[58]。HATTORI 等^[59]在 PD 患者的大脑中发现了 4977 个碱基对缺失的突变 mtDNA,这可能是 PD 的诱因之一。MANINI 等^[60]在此基础上,进一步研究发现 OPA1 的突变可导致 mtDNA 缺失,诱导线粒体功能障碍的发生。因此,上调 OPA1 的表达可以通过促进线粒体融合和嵴重塑、减轻氧化应激、抑制细胞凋亡等途径改善运动功能障碍,延缓 PD 的发生发展。

3.4 OPA1 与 SCI

SCI 通常是因创伤、疾病或变性而导致神经元丢失及损伤部位神经元连接中断的不可逆的中枢神经系统疾病^[61],常引起感觉及运动功能的永久性损伤。有研究发现线粒体功能障碍发生在 SCI 后轴突变性的早期,涉及氧化应激、神经炎症、能量代谢障碍等,严重阻碍了 SCI 后神经的再生和修复^[62]。其中,神经干细胞线粒体动力学的正常运作对 SCI 轴突变性和再生起关键作用。

OPA1 是线粒体动力学的关键蛋白,在维持线粒体形态功能以及参与细胞损伤修复等方面都发挥着重要作用。吴明莉等^[63]构建 SCI 模型大鼠,发现电针“大椎”和“脊中”能够促进神经元修复,并有助于减轻肢体运动功能障碍,其作用机制可能是电针能够恢复 OPA1 的表达,促进线粒体融合、增强神经干细胞分化,进而防止细胞

凋亡。神经干细胞是一类具备自我更新能力和广泛分化潜能的细胞,这些细胞能够分化为多种神经细胞类型,主要包括神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞等,其增殖分化能力与 SCI 后中枢神经系统网络的修复程度密切相关^[64]。而细胞代谢决定了 SCI 神经干细胞的特征与分化,是细胞功能正常发挥的必要条件^[65]。有研究指出线粒体动力学能够通过影响神经细胞的代谢过程来调节神经干细胞的增殖分化,从而为 SCI 的轴突再生和中枢神经系统修复提供条件^[66]。DUBAL 等^[67]证实了这一研究结果的同时,进一步发现 OPA1 减少可以诱导线粒体裂变,其作用机制可能是通过 Notch 信号通路阻断果蝇神经干细胞的增殖分化。KHACHO 等^[68]也发现 OPA1 减少能够损害神经干细胞的自我更新能力,诱导神经损伤和认知障碍,这与线粒体动力学紊乱,氧化应激加剧相关。目前,线粒体动力学与 SCI 之间的关系还需进一步明确,未来可围绕 OPA1 及其它动力学相关蛋白的表达探究其促进线粒体功能的具体机制。

3.5 OPA1 与 MS

MS 是一种免疫介导性疾病,以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为主要表现,常伴随髓鞘丢失、轴突断裂、神经元变性等多种病理学变化^[69],临床表现为反复发作的神经功能障碍,病程进行性加重,最终导致运动功能障碍,严重影响生活质量。研究发现 MS 存在线粒体功能障碍,如线粒体呼吸链复合物缺乏、ROS 积累、线粒体动力学紊乱等,这损害了神经元产生 ATP 的能力,造成能量失衡,最终引发进行性神经变性^[70]。OPA1 在调节线粒体动力学方面起着关键作用,DE RASMO 等^[71]在 MS 患者体内发现 OPA1 含量减少,ROS 增加,细胞凋亡受到抑制,从而加剧神经炎症。BUONVICINO 等^[72]研究发现早期的轴突线粒体功能障碍导致 MS 的神经损伤,而 OPA1 介导的线粒体动力学能够逆转轴突线粒体生物能量紊乱,降低 ROS 水平,减轻线粒体功能障碍。除此之外,MASCIA 等^[73]通过对 1294 名 MS 患者在基因水平上对线粒体相关蛋白进行分析,结果发现在患者大脑中,与 MS 相关性最高的基因是 OPA1,这表明 MS 与线粒体活动密切相关。尽管上述研究已经表明 MS 的发生发展与 OPA1 存在

必然联系,但关于 OPA1 通过调节线粒体动力学来改善 MS 的具体机制尚未阐明,而且多停留在基础研究探索阶段,仍有待进一步的临床转化,未来仍需不断揭示 OPA1 在 MS 中发挥的具体作用并深入探讨二者之间的关系。

4 靶向 OPA1 调控线粒体动力学对中枢神经系统疾病的干预作用

中枢神经系统疾病发病机制目前尚不清楚,但越来越多的证据表明大脑中 OPA1 水平的改变会对大脑发育及正常神经细胞功能产生影响。其中,一些生物活性成分和药物可以通过靶向 OPA1 调控线粒体动力学,进而延缓中枢神经系统疾病的进展。

在 IS 的药物干预研究中,CHEN 等^[74]表明人参皂苷 Rg3 可以通过核转录因子 E2 相关因子/血红素加氧酶-1 信号通路下调 MCAO 模型大鼠大脑的 DRP1、FIS1 表达,增加 OPA1 含量,减轻线粒体氧化应激,进而减轻 IS 的神经元损伤。HUANG 等^[75]发现 DL-3-正丁苯酞能够通过丝氨酸蛋白酶 Omi/HtrA2 上调 OPA1 表达,抑制细胞凋亡,减轻脑缺血再灌注损伤。此外,体内外实验均证明银杏叶提取物^[32]、14,15-环氧二十碳三烯酸^[33]、缬草酸 A^[34]、补阳还五汤^[76]等也可以通过靶向 OPA1 调控线粒体动力学进而延缓 IS 的发生发展。在药物治疗 AD 的研究中,XU 等^[77]揭示蒿本内酯改善 AD 的作用机制与调节 OPA1 含量变化密切相关,其能够下调 DRP1 水平、上调 OPA1、MFN1、MFN2 水平,减轻 APP/PS1 小鼠线粒体功能障碍,降低大脑中的 A β 水平,恢复突触结构,进而改善学习记忆障碍。同时,有研究表明芍药内酯苷可以通过降低 APP/PS1 小鼠 ROS、DRP1、BAX、CASPASE-3 和细胞色素 C 水平,增加 MFN1、MFN2、OPA1、BCL2 水平,进而减轻氧化应激、改善线粒体形态、抑制细胞凋亡,最终减少 A β 在大脑中的沉积并改善记忆功能障碍^[78]。除此之外,治疗 AD 的一些药物活性成分已经被证实与 OPA1 介导线粒体动力学紧密相关,如青蒿琥酯^[79]、人参皂苷 Rg1^[80]、齐墩果酸^[81]等。在 PD 的药物干预研究中,通过建立 PD 细胞模型,焦阳等^[82]发现依达拉奉能够上调 OPA1、MFN2 含量,下调 DRP1、FIS1 水平,促进线

粒体融合,抑制线粒体裂变,减轻细胞损伤。LIN 等^[55]证明迷迭香中的鼠尾草酸可以通过激活 parkin/IKK γ /p65 通路上调 OPA1,抑制细胞色素 C 的释放,减轻细胞凋亡。目前,靶向 OPA1 调控线粒体动力学治疗 PD 的药物活性成分还有帕瑞昔布^[56]、大补阴丸和牵正散^[83]等。虽然大量实验已证明药物能够改善中枢神经系统疾病,但其仍处于基础实验阶段,未来仍需要大量的临床试验进行疗效和安全性验证。

5 结语

综上所述,OPA1 可以通过调控线粒体融合与裂变、嵴重塑过程,减轻氧化应激、抑制细胞凋亡、促进线粒体自噬等,进而维持线粒体正常形态、数量及功能的稳定,在 IS、AD、PD、SCI、MS 等中枢神经系统疾病的治疗方面具有一定的潜能。同时,既往实验发现,一些生物活性成分和药物,可以靶向 OPA1 调控线粒体动力学,进而延缓中枢神经系统疾病的进展。然而,目前仍存在需要面对并解决的挑战:①通过研究发现 S-OPA1、L-OPA1 含量的多少分别与线粒体分裂、融合程度成正比,但是现有的大部分研究只探讨了 OPA1 的总含量变化,关于 S-OPA1、L-OPA1 各自表达情况的相关报道甚少,这亟需进一步研究。②尽管已经初步探讨 OPA1 在线粒体动力学中的调控作用,如氧化应激、细胞凋亡、线粒体自噬、能量代谢紊乱等,但其在铁死亡、内质网应激、钙离子稳态、突触功能等机制中的介导途径尚未得到完全阐明。③OPA1 介导的线粒体动力学相关研究大部分集中在 IS、AD、PD 疾病中,而其在 SCI、MS 等其他中枢神经系统疾病中的研究较少。本文基于线粒体动力学探讨并总结了 OPA1 介导的线粒体功能在中枢神经系统疾病中的重要作用,为了提供更安全更具体的治疗方案,未来的研究方向可能是探讨 S-OPA1、L-OPA1 各自的含量变化与线粒体动力学之间的联系、OPA1 介导的线粒体动力学在钙离子稳态、突触功能等机制中的具体调控途径、OPA1 在其余中枢神经系统疾病中的研究进展等。因此,在以后的研究中,学者们仍需开展大量的基础实验和高质量的临床试验,进一步探索 OPA1 的精确调控机制,为其作为中枢神经系统疾病的治疗靶点提供新的理论依据。

参考文献:

- [1] FAN Y, CHEN Z, ZHANG M. Role of exosomes in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of central nervous system diseases [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 291.
- [2] NAKANO T, IRIE K, MATSUO K, et al. Molecular and cellular mechanisms of mitochondria transfer in models of central nervous system disease [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2024, 14: 271678X241300223.
- [3] KLEMMENSEN M M, BORROWMAN S H, PEARCE C, et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders [J]. Neurotherapeutics, 2024, 21(1): e00292.
- [4] CHEN W, ZHAO H, LI Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 333.
- [5] GAO S, HU J. Mitochondrial fusion: the machineries in and out [J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(1): 62–74.
- [6] HAN J, TAO W, CUI W, et al. Propofol *via* antioxidant property attenuated hypoxia-mediated mitochondrial dynamic imbalance and malfunction in primary rat hippocampal neurons [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 6298786.
- [7] SYGITOWICZ G, SITKIEWICZ D. Mitochondrial quality control: the role in cardiac injury [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(3): 96.
- [8] TÁBARA L C, SEGAWA M, PRUDENT J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 26(2): 123–146.
- [9] CHEN J, GAO X, ZHENG C, et al. Low-dose Cu exposure enhanced α -synuclein accumulation associates with mitochondrial impairments in mice model of Parkinson's disease [J]. Toxicol Lett, 2023, 387: 14–27.
- [10] XU H, SONG X, ZHANG X, et al. SIRT1 regulates mitochondrial fission to alleviate high altitude hypoxia induced cardiac dysfunction in rats *via* the PGC-1 α -DRP1/FIS1/MFF pathway [J]. Apoptosis, 2024, 29 (9/10): 1663–1678.
- [11] ZHAO Y, WU Z. TROP2 promotes PINK1-mediated mitophagy and apoptosis to accelerate the progression of senile chronic obstructive pulmonary disease by up-regulating DRP1 expression [J]. Exp Gerontol, 2024, 191: 112441.
- [12] FOGO G M, RAGHUNAYAKULA S, EMAUS K J, et al. Mitochondrial membrane potential and oxidative stress interact to regulate Oma1-dependent processing of Opa1 and mitochondrial dynamics [J]. FASEB J, 2024, 38 (18): e70066.
- [13] MACVICAR T, LANGER T. OPA1 processing in cell death and disease-the long and short of it [J]. J Cell Sci, 2016, 129(12): 2297–2306.
- [14] NOONE J, O' GORMAN D J, KENNY H C. OPA1 regulation of mitochondrial dynamics in skeletal and cardiac muscle [J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(10): 710–721.
- [15] MEEUSEN S, DEVAY R, BLOCK J, et al. Mitochondrial inner-membrane fusion and *Crista* maintenance requires the dynamin-related GTPase Mgm1 [J]. Cell, 2006, 127(2): 383–395.
- [16] SI L, LIU W, HAYASHI T, et al. Silibinin-induced apoptosis of breast cancer cells involves mitochondrial impairment [J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 671: 42–51.
- [17] QUINTANA-CABRERA R, QUIRIN C, GLYTSOU C, et al. The cristae modulator Optic atrophy 1 requires mitochondrial ATP synthase oligomers to safeguard mitochondrial function [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3399.
- [18] MARINO Y, INFERRERA F, D' AMICO R, et al. Role of mitochondrial dysfunction and biogenesis in fibromyalgia syndrome: Molecular mechanism in central nervous system [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870 (7): 167301.
- [19] PERNAS L, SCORRANO L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function [J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78: 505–531.
- [20] NYENHUIS S B, WU X, STRUB M P, et al. OPA1 helical structures give perspective to mitochondrial dysfunction [J]. Nature, 2023, 620(7976): 1109–1116.
- [21] DUAN W, LIU C, ZHOU J, et al. Upregulation of mitochondrial calcium uniporter contributes to paraquat-induced neuropathology linked to Parkinson's disease *via* imbalanced OPA1 processing [J]. J Hazard Mater, 2023, 453: 131369.
- [22] BAI Y, WANG Y, YANG Y. Hepatic encephalopathy changes mitochondrial dynamics and autophagy in the substantia nigra [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(5): 1669–1678.
- [23] HOU Y, FAN F, XIE N, et al. *Rhodiola crenulata* alleviates hypobaric hypoxia-induced brain injury by maintaining BBB integrity and balancing energy metabolism dysfunction [J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155529.
- [24] JOUBERT F, PUFF N. Mitochondrial cristae architecture and functions: lessons from minimal model systems [J]. Membranes (Basel), 2021, 11(7): 465.
- [25] ZANNA C, GHELLI A, PORCELLI A M, et al. OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy impair oxidative phosphorylation and mitochondrial fusion [J]. Brain, 2008, 131(Pt 2): 352–367.
- [26] CHEN H, LIU J, CHEN M, et al. SIRT3 facilitates

- mitochondrial structural repair and functional recovery in rats after ischemic stroke by promoting OPA1 expression and activity [J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(7): 1816–1831.
- [27] LI Y, ZHANG J. Animal models of stroke [J]. *Anim Model Exp Med*, 2021, 4(3): 204–219.
- [28] FRY M Y, NAVARRO P P, HAKIM P, et al. *In situ* architecture of Opa1-dependent mitochondrial cristae remodeling [J]. *EMBO J*, 2024, 43(3): 391–413.
- [29] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139–e596.
- [30] WU Q, LIU J, MAO Z, et al. Ligustilide attenuates ischemic stroke injury by promoting Drp1-mediated mitochondrial fission *via* activation of AMPK [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153884.
- [31] 罗苑, 陈普, 杨丽萍, 等. 3, 4-二羟基苯甲醛通过 OGT-PINK1 途径对线粒体进行质量控制的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(12): 3308–3316.
- LUO Y, CHEN P, YANG L P, et al. Quality control mechanism of mitochondria by 3, 4-dihydroxybenzaldehyde through OGT-PINK1 pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(12): 3308–3316.
- [32] LI X, ZHANG D, BAI Y, et al. Ginaton improves neurological function in ischemic stroke rats *via* inducing autophagy and maintaining mitochondrial homeostasis [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1813–1822.
- [33] TANG J, CHEN Y, LI J, et al. 14, 15-EET alleviates neurological impairment through maintaining mitochondrial dynamics equilibrium *via* AMPK/SIRT1/FoxO1 signal pathways in mice with cerebral ischemia reperfusion [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(9): 2583–2596.
- [34] GE S, WANG L, JIN C, et al. Unveiling the neuroprotection effects of volvalerenic acid A: mitochondrial fusion induction *via* IDO1-mediated Stat3-Opa1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155555.
- [35] HUANG Y, ZHANG Z, XU Y, et al. ARMC10 regulates mitochondrial dynamics and affects mitochondrial function *via* the Wnt/ β -catenin signalling pathway involved in ischaemic stroke [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(12): e18449.
- [36] DU H, HE Y, ZHU J, et al. Danhong injection alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondria-dependent apoptosis pathway and improving mitochondrial function in hyperlipidemia rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114075.
- [37] CAO Z, KONG F, DING J, et al. Promoting Alzheimer's disease research and therapy with stem cell technology [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 136.
- [38] UDDIN M S, KABIR M T, NIAZ K, et al. Molecular insight into the therapeutic promise of flavonoids against Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1267.
- [39] YU Y, LV J, MA D, et al. Microglial ApoD-induced NLRC4 inflammasome activation promotes Alzheimer's disease progression [J]. *Anim Model Exp Med*, 2024.
- [40] FIŠAR Z, HROUDOVÁ J. CoQ₁₀ and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(2): 191.
- [41] NASB M, TAO W, CHEN N. Alzheimer's disease puzzle: delving into pathogenesis hypotheses [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(1): 43–73.
- [42] WU A T H, LAWAL B, WEI L, et al. Multiomics identification of potential targets for Alzheimer disease and antrocin as a therapeutic candidate [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1555.
- [43] HAN A R, MOON T K, KANG I K, et al. Integrative analysis of microRNA-mediated mitochondrial dysfunction in hippocampal neural progenitor cell death in relation with Alzheimer's disease [J]. *BMB Rep*, 2024, 57(6): 281–286.
- [44] HOU Y, ZHAO W, YU H, et al. Biochanin A alleviates cognitive impairment and hippocampal mitochondrial damage in ovariectomized APP/PS1 mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154056.
- [45] YAN Q W, ZHAO N, XIA J, et al. Effects of treadmill exercise on mitochondrial fusion and fission in the hippocampus of APP/PS1 mice [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 701: 84–91.
- [46] ALAVI M V. Tau phosphorylation and OPA1 proteolysis are unrelated events: Implications for Alzheimer's Disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(12): 119116.
- [47] REDDY P H, YIN X, MANCZAK M, et al. Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(14): 2502–2516.
- [48] ZHANG Y, MIAO Y, TAN J, et al. Identification of mitochondrial related signature associated with immune microenvironment in Alzheimer's disease [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 458.
- [49] WU W, ZHAO D, SHAH S Z A, et al. OPA1 overexpression ameliorates mitochondrial cristae remodeling, mitochondrial dysfunction, and neuronal apoptosis in prion diseases [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 710.
- [50] PÉREZ M J, VERGARA-PULGAR K, JARA C, et al. Caspase-cleaved tau impairs mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1004–1018.

- [51] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403(10423): 293–304.
- [52] BANERJEE R, RAI A, IYER S M, et al. Animal models in the study of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a historical perspective [J]. *Anim Model Exp Med*, 2022, 5(1): 27–37.
- [53] LUO S, WANG D, ZHANG Z. Post-translational modification and mitochondrial function in Parkinson's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 16: 1329554.
- [54] WANG V, TSENG K Y, KUO T T, et al. Attenuating mitochondrial dysfunction and morphological disruption with PT320 delays dopamine degeneration in MitoPark mice [J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 38.
- [55] LIN C Y, CHEN W J, FU R H, et al. Upregulation of OPA1 by carnolic acid is mediated through induction of IKK γ ubiquitination by parkin and protects against neurotoxicity [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 110942.
- [56] YAN H, ZHAO H, KANG Y, et al. Parecoxib alleviates the motor behavioral decline of aged rats by ameliorating mitochondrial dysfunction in the substantia nigra *via* COX-2/PGE2 pathway inhibition [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 194: 108627.
- [57] ZIBAEI YEKTA Y, RANJBAR R, HABIBI A, et al. The interactive effects of the aerobic exercise and vitamin E supplementation on Parkinson's rat model [J]. *Cell J*, 2024, 26(5): 285–292.
- [58] LOPRIORE P, PALERMO G, MELI A, et al. Mitochondrial Parkinsonism: a practical guide to genes and clinical diagnosis [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2024, 11(8): 948–965.
- [59] HATTORI N, SATO S. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm*, 2024, 131(12): 1415–1428.
- [60] MANINI A, ABATI E, COMI G P, et al. Mitochondrial DNA homeostasis impairment and dopaminergic dysfunction: a trembling balance [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 76: 101578.
- [61] DE FRERIA C M, VAN NIEKERK E, BLESCH A, et al. Neural stem cells: promoting axonal regeneration and spinal cord connectivity [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3296.
- [62] CHENG L, CAI B, LU D, et al. The role of mitochondrial energy metabolism in neuroprotection and axonal regeneration after spinal cord injury [J]. *Mitochondrion*, 2023, 69: 57–63.
- [63] 吴明莉, 段昭远, 常文涛, 等. 电针督脉对脊髓损伤大鼠脊髓组织线粒体融合及神经干细胞增殖分化的影响 [J]. *针刺研究*, 2024, 49(2): 119–126.
- WU M L, DUAN Z Y, CHANG W T, et al. Effect of electroacupuncture of Governor Vessel on mitochondrial fusion and proliferation and differentiation of neural stem cells in spinal cord injury rats [J]. *Acupunct Res*, 2024, 49(2): 119–126.
- [64] NARDONE R, HÖLLER Y, SEBASTIANELLI L, et al. Cortical morphometric changes after spinal cord injury [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137: 107–119.
- [65] SHYH-CHANG N, NG H H. The metabolic programming of stem cells [J]. *Genes Dev*, 2017, 31(4): 336–346.
- [66] IWATA R, CASIMIR P, VANDERHAEGHEN P. Mitochondrial dynamics in postmitotic cells regulate neurogenesis [J]. *Science*, 2020, 369(6505): 858–862.
- [67] DUBAL D, MOGHE P, VERMA R K, et al. Mitochondrial fusion regulates proliferation and differentiation in the type II neuroblast lineage in *Drosophila* [J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(2): e1010055.
- [68] KHACHO M, CLARK A, SVOBODA D S, et al. Mitochondrial dynamics impacts stem cell identity and fate decisions by regulating a nuclear transcriptional program [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2): 232–247.
- [69] MAKHANI N, TREMLETT H. The multiple sclerosis prodrome [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(8): 515–521.
- [70] BARCELOS I P, TROXELL R M, GRAVES J S. Mitochondrial dysfunction and multiple sclerosis [J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8(2): 37.
- [71] DE RASMO D, FERRETTA A, RUSSO S, et al. PBMC of multiple sclerosis patients show deregulation of OPA1 processing associated with increased ROS and PHB2 protein levels [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(4): 85.
- [72] BUONVICINO D, RANIERI G, GUASTI D, et al. Early derangement of axonal mitochondria occurs in a mouse model of progressive but not relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 178: 106015.
- [73] MASCIA E, NALE V, FERRÈ L, et al. Genetic contribution to medium-term disease activity in multiple sclerosis [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(1): 322–334.
- [74] CHEN D, DUAN H, ZOU C, et al. 20(R)-ginsenoside Rg3 attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by mitigating mitochondrial oxidative stress *via* the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(3): 1462–1477.
- [75] HUANG S, HE Q, SUN X, et al. DL-3-n-butylphthalide attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial omi/HtrA2-mediated apoptosis [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2023, 20(1): 101–111.

(下转第 134 页)