
线粒体呼吸链缺陷可能导致散发性渐冻症发病

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32245.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

线粒体呼吸链缺陷可能导致散发性渐冻症发病。近日，中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）张晓荣研究员和中国医学科学院医学实验动物研究所马元武副研究员合作在Nature Neuroscience发表一项研究成果显示，线粒体呼吸链复合体IV（CIV）缺陷可能是导致散发性渐冻症（sALS）发病的重要原因，为理解渐冻症（又称肌萎缩侧索硬化症，ALS）的发病机制提供了新的视角。

在神经科学领域，ALS的发病机制长期以来都是一个医学重大难题。这种致命的神经退行性疾病以运动神经元的进行性退化和死亡为特征，患者通常会逐渐丧失肌肉控制能力，导致肌肉萎缩、瘫痪，最终因呼吸衰竭而死亡。ALS分为家族性ALS（fALS）和散发性ALS（sALS）两种类型。尽管近年来学术界对ALS的研究不断深入，但确切的发病机制仍不清楚，特别是占ALS所有病例约90%的散发性ALS（sALS）的发病机制仍未完全明确。

早期研究发现，约一半的sALS患者存在线粒体DNA编码的CIV亚基突变。CIV是线粒体呼吸链中的关键复合体，负责细胞的能量代谢。张晓荣团队前期研究发现，CIV是呼吸链复合体中稳定性最差的复合体，当CIV功能缺陷时，会导致细胞能量供应不足，而引发氧化应激。在后续探索中，通过分析渐冻症患者的大脑运动皮层组织，发现其存在严重的CIV缺陷。转录组学分析发现，CIV高表达的患者生存时间更长，进一步证明了CIV缺陷可能是ALS发病的关键因素。

研究团队利用线粒体DNA编辑技术——转录激活因子样效应物（TALE）介导的线粒体基因组编辑技术，在大鼠神经元中引入CIV亚基（COXI、COXII和COXIII）的突变，成功构建了大鼠神经元特异性CIV缺陷模型。基于上述模型，研究团队还发现了CIV缺陷引发的多层面病理变化，包括患者生存期的显著缩短、运动神经元（尤其是运动神经元）的显著丢失、神经肌肉接头（NMJ）的显著退化与肌肉萎缩以及神经炎症、细胞凋亡和突触可塑性相关基因的异常表达。这些变化与ALS患者的临床病理特征和疾病进展状况相吻合，进一步证实了CIV缺陷在ALS发病过程中的关键作用，这一成果为研究ALS的发病机制和治疗方法提供了宝贵的动物模型。

研究人员表示，此项研究通过揭示CIV缺陷在ALS发病中的关键作用，为ALS的治疗提供了新的靶点和思路。此外，该研究还强调了线粒体在神经系统疾病中的重要性，认为线粒体功能障碍不仅与ALS相关，还可能涉及其他神经退行性疾病，如帕金森病和阿尔茨海默病。因此，深入研究线粒体在神经系统中的作用机制，将有助于更好地理解这些疾病的发病机制，并开发出更广泛的治疗策略。（来源：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41593-025-01896-4>

作者：张晓荣等 来源：《自然—神经科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发