Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2024, 14(5), 2215-2220
Published Online May 2024 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2024.1451672

Hans汉斯

溶酶体pH稳态与帕金森病

温　娜，陈丹桢

浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心，浙江　杭州

收稿日期：2024年4月29日；录用日期：2024年5月21日；发布日期：2024年5月31日

摘　要

溶酶体酸化功能障碍被认为是帕金森病的关键驱动因素。多种遗传因素通过损害溶酶体膜上的V-ATPase质子泵和离子通道功能影响溶酶体酸化。虽然溶酶体酸化影响帕金森病进展的潜在机制仍不清楚，但最近的研究表明，溶酶体酸化功能损伤早发于神经退行性病变和帕金森病病理晚期。本文通过对当前已经存在的溶酶体酸化和帕金森病细胞层面及小鼠体内表型的研究进行总结，从而提出恢复溶酶体pH可作为延缓帕金森病进展或治疗帕金森病的方案。

关键词

溶酶体酸化，溶酶体，帕金森病

Lysosomal pH Homeostasis and Parkinson’s Disease

Na Wen, Danzhen Chen

Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Lysosomal acidification dysfunction is considered to be a key driver of Parkinson’s disease. A variety of genetic factors affect lysosomal acidification by damaging the function of V-ATPase proton pump and ion channels on the lysosomal limiting membranes. Although the potential mechanism of lysosomal acidification affecting the progression of Parkinson’s disease is still unclear, recent studies have shown that lysosomal acidification damage occurs early in neurodegenerative lesions and late pathological stages of Parkinson’s disease. This paper summarizes the existing studies on lysosomal acidification and phenotypes of Parkinson’s disease over cellular level and mice, and

文章引用: 温娜, 陈丹桢. 溶酶体 pH 稳态与帕金森病[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2215-2220.
DOI: 10.12677/acm.2024.1451672

proposes that the restoration of lysosomal pH can be used as a scheme to delay the progression of Parkinson's disease or to rescue Parkinson's disease.

Keywords

Lysosomal Acidity, Lysosome, Parkinson's Disease

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

帕金森病是仅次于阿尔茨海默氏症的最常见的神经退行性疾病，随着预期寿命的增加和其他死因的减少，到 2040 年，其患病率预计将增加到 1200 万至 1700 万人[1]。帕金森病虽不致命，但若不得到及时合理的治疗，很容易导致身体机能的下降，严重影响患者的生活质量。*α*-突触核蛋白在细胞中的聚集是帕金森病机制的核心，其降解主要依赖于溶酶体[2]。溶酶体酸性会调控溶酶体自噬和水解酶活性，从而影响蛋白的清除。目前，已有多项研究表明，溶酶体的酸性受损会导致突触蛋白在细胞内异常聚集，与帕金森病的疾病进展密切相关。

2. 溶酶体 pH 稳态

2.1. 溶酶体酸性的重要性

溶酶体是细胞内的一种酸性细胞器，腔内 pH 正常范围在 4.5~5.0 之间。溶酶体内部的酸性环境对于溶酶体在多种细胞过程中发挥功能至关重要。溶酶体被认为是细胞内物质降解与循环的中心，该功能依赖于溶酶体内部 60 余种酸性水解酶，它们主要负责将细胞内外的大分子降解为相应的初级单位，在细胞质中进一步循环用于构建新的细胞组分[3]。细胞依赖溶酶体中水解酶的功能适当清除和重新利用蛋白质、脂质、多糖以及其他大分子来维持细胞内稳态。这些水解酶需要在溶酶体特定的酸性环境中被激活，从而确保胞质中的细胞器和其他成分不被降解[4]。所以溶酶体的酸性对水解酶能否发挥功能具有关键作用。溶酶体酶的催化活性降低会导致溶酶体的降解能力受损，底物在溶酶体内异常聚集，起初是造成溶酶体功能受损，最终会发展为整个细胞的功能障碍。溶酶体功能的丧失可导致各种疾病，最显著的是被称为溶酶体储存疾病(LSD)，近年来关于溶酶体功能和神经退行性疾病的研究表明两者的相关性不断增加。

2.2. 溶酶体酸性调节

溶酶体正常的 pH (4.5~5.0)是由液泡型 ATP 酶(V-ATPase)质子泵与溶酶体膜上发现的多个离子通道共同维持的。包括溶酶体在内的整个内吞途径中，酸化的主要驱动力是 V-ATPase，它是一个多亚基复合物，包含两个结构域，V1 结构域水解 ATP 获取能量供驱动 H^+穿过 V0 结构域进入溶酶体腔内[5]，是已知 H^+流入溶酶体的主要方式。瞬时受体电位通道(TRP)、双孔通道(TPC)和促进电荷平衡的离子交换体，包括 Cl^-、Ca^{2+}、Na^+和 K^+，它们在调节溶酶体酸化中可能起协同作用[5] [6]，负责消散 V-ATPase 持续泵入 H+产生的溶酶体膜内电压。此外，溶酶体上的 H^+流出通道可以直接参与溶酶体 pH 调控。*TMEM*175 是一种广泛表达的溶酶体膜蛋白，当其位于溶酶体腔内的部分暴露于溶酶体的酸性 pH 时，对 H^+具有高度和选择渗透性，在溶酶体 pH < 4.5 时介导快速的 H^+渗漏以维持溶酶体 pH 稳态[7]。

2.3. 帕金森病病理表征

帕金森病的临床病理综合征表现为进行性不对称运动迟缓、僵直和震颤，与黑质神经元中神经元丢失和 *α*-突触核蛋白聚集形成路易小体有关[8]。动物模型和人类神经病理学研究中，病理性 *α*-突触核蛋白在突触间的聚集表明早期突触功能障碍可能是帕金森病发病机制中的重要一步[9] [10]。*α*-突触核蛋白是一种由 140 个氨基酸组成的蛋白质，其氨基末端含有串联重复序列，可与脂质膜结合。*α*-突触核蛋白在大脑中含量丰富，存在于神经元中，特别是突触末梢，参与囊泡运输和神经递质释放[11]。通过将 *α*-突触核蛋白预制纤维(preformed *α*-synuclein fibrils, PFF)注射到脑中，或通过慢病毒转染使大量 *α*-突触核蛋白表达，均导致 *α*-突触核蛋白的聚集，从而验证了 *α*-突触核蛋白病理扩散的假设[12]。路易小体是由 *α*-突触核蛋白聚集形成的纤维状物质，它们与神经元的轴突和树突平行排列，能够捕获线粒体和溶酶体等细胞器[13]。路易小体对神经元有害，因为它们是可能改变细胞功能的占位性病变。

2.4. 帕金森病风险基因

帕金森病是一种狭义的遗传性疾病，一些患者具有明确的导致家族性疾病的罕见变异，从广义上说，许多患者具有基于一系列共同风险变异的多基因疾病风险。根据双胞胎研究和统计遗传学方法估计，帕金森病的遗传率在 22%到 40%之间，因此帕金森病的病因可能包含重要的遗传和环境成分[14]。*SNCA*、*LRRK*2 和 *VPS*35 是三个经过充分验证的常染色体显性基因，*PRKN*、*PINK*1。和 *DJ*1 是三个同样经过充分验证的常染色体隐性基因，已知它们和在少数病例或家族中报道的一系列基因都是导致帕金森氏症的原因[12]。此外，部分编码溶酶体膜蛋白的一些基因在近年研究中也被鉴定为帕金森病风险基因。溶酶体膜上的 H^+转运通道 *TMEM*175 基因在帕金森病患者中存在突变，以及编码葡萄糖脑苷脂酶的戈谢病致病基因 *GBA*1 中的常见突变和单一罕见突变也与帕金森病相关[12]。

3. 溶酶体和帕金森疾病

帕金森病的病理与自噬－溶酶体系统的清除能力下降有关。溶酶体参与自噬和线粒体自噬，清除异常或积累的蛋白质[15]。*α*-突触核蛋白的降解主要依赖于溶酶体，溶酶体损伤可影响 *α*-突触核蛋白的周转，导致其首先在细胞内的水平增加，随后在细胞内聚集[16]。溶酶体功能与帕金森病之间的直接联系可能是溶酶体系统中 *α*-突触核蛋白的降解。虽然泛素－蛋白酶体也参与了这一过程，但 *α*-突触核蛋白聚集体的清除优先通过内吞、巨自噬和伴侣介导的自噬来实现[17]。溶酶体内包括聚集的 *α*-突触核蛋白在内的底物大量降解，主要是由溶酶体组织蛋白酶介导的。组织蛋白酶在一个狭窄的最适 pH 范围才能发挥酶的活性，溶酶体的酸性异常会导致酶活性降低，与帕金森病的表型有关[7]。在帕金森病中，溶酶体酸化损伤导致线粒体功能障碍、*α*-突触核蛋白清除减少、路易小体病理和神经变性[18]。ATP13A2 基因编码的蛋白 ATPase 13A2 定位在细胞内的内质网和溶酶体膜上，特别参与调节溶酶体的功能和细胞内的铁离子代谢。ATP13A2 蛋白质功能丧失突变损害溶酶体酸化并与早发性帕金森综合征相关[19]。尽管没有检测溶酶体 pH 的改变，但是 $ATP13A2^{-/-}$小鼠在 10 至 18 个月大时显示年龄依赖性自噬损伤，在 20 至 29 月龄时表型出迟发性感觉运动缺陷[20]。*Lrrk*2-*R*1441*C* 的表达导致溶酶体 pH 升高并造成原代皮层神经元中自噬体/溶酶体融合的减少[21]。在 22 个月的 *Lrrk*2-*R*1441*C* 小鼠中观察到类似的溶酶体异常，但仅在大于 24 个月的小鼠中观察到运动缺陷[22]。在先前的研究中，连续五天给予小鼠多巴胺神经毒素 MPTP 处理，在第一天观察到自噬和溶酶体功能障碍，在第二至第四天观察到的多巴胺能神经元死亡，表明早期自体溶酶体功能障碍在帕金森发病机制中的作用[23]。在关于溶酶体 pH 的一项研究中，溶酶体膜 H^+外排通道 *TMEM*175 敲除的 HeLa 细胞中检测到组织蛋白酶 B 及 D 的活性降低，体内实验中，通过注射 PFF 来促进非老龄化小鼠中的 *α*-突触核蛋白聚集，一个月后观察到 *TMEM*175 敲除小鼠大脑皮层中致病形式

的磷酸化 α-突触核蛋白聚集得更多，已知 *TMEM*175 的功能障碍会导致溶酶体 pH 降低[7]。

在确定维持最适的溶酶体 pH 对自噬和溶酶体功能至关重要之后，已经提出通过小分子化合物调控溶酶体 pH 来延缓帕金森病进展的方案。由于 V-ATPase 是溶酶体酸化的重要靶点，因此已经开发了多个小分子通过 V-ATPase 复合体来调节溶酶体的 pH，例如 C381 和 EN6。据报道，C381 可以促进人原代皮肤成纤维细胞中溶酶体的酸化，并减少 *Pgrn* 基因敲除小鼠和 MPTP 治疗小鼠的神经炎症和神经胶质增生[24]。EN6 共价修饰 V-ATPase V1 结构域上 a 亚基上的 Cys277 位点，使其与 Ragulator-Rag-GTPase 复合体在物理和功能上解偶联。这导致 mTORC1 抑制，促进 V-ATPase 活性，改善溶酶体酸化和自噬功能。另有报道称，环磷酸腺苷(cAMP)和一种可溶性腺苷环化酶激活剂(NKH-477)通过蛋白激酶 A 和 pH 依赖的 V-ATPase 溶酶体膜转位促进溶酶体酸化[25]。低浓度的 V-ATPase 小分子抑制剂 Bafilomycin-A1 可以恢复 *TMEM*175 敲除造成的溶酶体 pH 降低，从而使异常的组织蛋白酶活性恢复，但缺乏体内研究[7]。除了 V-ATPase 调节剂，还有以溶酶体离子通道为靶点的小分子来调节管腔 pH [26]。一个突出的例子是小分子 SF-22 及其类似物，它们激活 TRPML1 通道，并与 TRPML1 内源性激活剂 PI(3,5) P2 结合在促进溶酶体酸化方面表现出相加作用[27]。粉防己碱是一种通过抑制 TPC2 使溶酶体酸化的小分子[27]。其他小分子，如姜黄素类似物 C1 和 PF11，激活转录因子 EB (TFEB)并增加其核易位，从而促进溶酶体的生物发生和管腔酸化[28]。此外，mTOR 抑制剂 OSI-027 和 pp242 在基于荧光的表型筛选中被鉴定为在分化的 SH-SY5Y 神经细胞中酸化溶酶体的小分子，能够增加组织蛋白酶 D 的活性和自噬功能[29]。

4. 总结

综上所述，溶酶体酸化损伤和功能缺陷是帕金森病发病机制中不可或缺的因素。尽管研究表明，在神经退化条件下，自噬诱导的上调可能作为一种细胞补偿机制来应对压力[30]，但如果没有完全酸化和功能性的溶酶体，自噬降解将不会完成。在帕金森的遗传学和散发性病例的大量研究中发现，溶酶体功能障碍是疾病发病机制中最早的细胞异常和体征之一，之后逐渐出现组织病理学特征，如毒性蛋白聚集体的聚集，以及随后的突触和运动障碍。溶酶体酸化和功能缺陷也普遍存在于激活的星形胶质细胞和小胶质细胞中，并与吞噬功能受损和在神经变性开始之前早期发生神经炎症有关[31]。这表明，神经胶质细胞中的溶酶体损伤存在得更早，并导致随后的神经元功能障碍。在未来的研究中，需要开发能够对受损的溶酶体酸性进行调控的治疗剂，并深入研究其作用机制。有必要开发新的检测技术，允许非侵入性实时监测溶酶体酸化，特别是在人类中，以预测神经退行性疾病的预后。

参考文献

[1] The Lancet (2024) What Next in Parkinson's Disease? *The Lancet*, **403**, 219. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00094-1

[2] Webb, J.L., Ravikumar, B., *et al*. (2003) Alpha-Synuclein Is Degraded by both Autophagy and the Proteasome. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 25009-25013. https://doi.org/10.1074/jbc.M300227200

[3] Xu, H. and Ren, D. (2015) Lysosomal Physiology. *Annual Review of Physiology*, **77**, 57-80. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071649

[4] Butor, C., Griffiths, G., *et al*. (1995) Co-Localization of Hydrolytic Enzymes with Widely Disparate pH Optima: Implications for the Regulation of Lysosomal pH. *Journal of Cell Science*, **108**, 2213-2219. https://doi.org/10.1242/jcs.108.6.2213

[5] Mindell, J.A. (2012) Lysosomal Acidification Mechanisms. *Annual Review of Physiology*, **74**, 69-86. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142317

[6] Hu, M.Q., *et al*. (2024) The Ion Channels of Endomembranes. *Physiological Reviews*, **104**, 1335-1385.

[7] Hu, M., Li, P., Wang, C., *et al*. (2022) Parkinson's Disease-Risk Protein *TMEM*175 Is a Proton-Activated Proton Channel in Lysosomes. *Cell*, **185**, 2292-2308.E20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.021

[8] Gibb, W.R. and Lees, A.J. (1988) The Relevance of the Lewy Body to the Pathogenesis of Idiopathic Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **51**, 745-752. https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745

[9] Tozzi, A., Sciaccaluga, M., Loffredo, V., *et al*. (2021) Dopamine-Dependent Early Synaptic and Motor Dysfunctions Induced by *α*-Synuclein in the Nigrostriatal Circuit. *Brain*, **144**, 3477-3491. https://doi.org/10.1093/brain/awab242

[10] Calo, L., Wegrzynowicz, M., Santivanez-Perez, J., *et al*. (2016) Synaptic Failure and Alpha-Synuclein. *Movement Disorders*, **31**, 169-177. https://doi.org/10.1002/mds.26479

[11] Schweighauser, M., *et al*. (2020) Structures of *α*-Synuclein Filaments from Multiple System Atrophy. *Nature*, **585**, 464-469. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2317-6

[12] Morris, H.R., Spillantini, M.G., Sue, C.M., *et al*. (2024) The Pathogenesis of Parkinson's Disease. *The Lancet*, **403**, 293-304. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01478-2

[13] Guo, Y., Sun, Y., Song, Z., *et al*. (2021) Genetic Analysis and Literature Review of SNCA Variants in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 648151. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.648151

[14] Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., *et al*. (2024) The Epidemiology of Parkinson's Disease. *The Lancet*, **403**, 283-292. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8

[15] Horowitz, M., Braunstein, H., Zimran, A., *et al*. (2022) Lysosomal Functions and Dysfunctions: Molecular and Cellular Mechanisms Underlying Gaucher Disease and Its Association with Parkinson Disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **187**, Article ID: 114402. https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114402

[16] Navarro-Romero, A., Montpeyo, M. and Martinez-Vicente, M. (2020) The Emerging Role of the Lysosome in Parkinson's Disease. *Cells*, **9**, Article No. 2399. https://doi.org/10.3390/cells9112399

[17] Vogiatzi, T., Xilouri, M., *et al*. (2008) Wild Type Alpha-Synuclein Is Degraded by Chaperone-Mediated Autophagy and Macroautophagy in Neuronal Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 23542-23556. https://doi.org/10.1074/jbc.M801992200

[18] Dehay, B., Martinez-Vicente, M., *et al*. (2013) Lysosomal Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **28**, 725-732. https://doi.org/10.1002/mds.25462

[19] Dehay, B., Ramirez, A., *et al*. (2012) Loss of P-Type ATPase ATP13A2/PARK9 Function Induces General Lysosomal Deficiency and Leads to Parkinson Disease Neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 9611-9616. https://doi.org/10.1073/pnas.1112368109

[20] Schultheis, P.J., Fleming, S., *et al*. (2013) Atp13a2-Deficient Mice Exhibit Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Limited *α*-Synuclein Accumulation and Age-Dependent Sensorimotor Deficits. *Human Molecular Genetics*, **22**, 2067-2082. https://doi.org/10.1093/hmg/ddt057

[21] Wallings, R., Connor-Robson, N. and Wade-Martins, R. (2019) LRRK2 Interacts with the Vacuolar-Type H^+-ATPase Pump A1 Subunit to Regulate Lysosomal Function. *Human Molecular Genetics*, **28**, 2696-2710. https://doi.org/10.1093/hmg/ddz088

[22] Henry, A.G., Aghamohammadzadeh, S., Samaroo, H., *et al*. (2015) Pathogenic LRRK2 Mutations, through Increased Kinase Activity, Produce Enlarged Lysosomes with Reduced Degradative Capacity and Increase ATP13A2 Expression. *Human Molecular Genetics*, **24**, 6013-6028. https://doi.org/10.1093/hmg/ddv314

[23] Dehay, B., BovE, J., *et al*. (2010) Pathogenic Lysosomal Depletion in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, **30**, 12535-12544. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1920-10.2010

[24] Vest, R.T., Chou, C.C., Zhang, H., *et al*. (2022) Small Molecule C381 Targets the Lysosome to Reduce Inflammation and Ameliorate Disease in Models of Neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, E2121609119. https://doi.org/10.1073/pnas.2121609119

[25] Rahman, N., Ramos-Espiritu, L., Milner, T.A., *et al*. (2016) Soluble Adenylyl Cyclase Is Essential for Proper Lysosomal Acidification. *Journal of General Physiology*, **148**, 325-339. https://doi.org/10.1085/jgp.201611606

[26] Bonam, S.R., Wang, F. and Muller, S. (2019) Lysosomes as a Therapeutic Target. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**, 923-948. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0036-1

[27] Tong, B.C., Huang, A.S., Wu, A.J., *et al*. (2022) Tetrandrine Ameliorates Cognitive Deficits and Mitigates Tau Aggregation in Cell and Animal Models of Tauopathies. *Journal of Biomedical Science*, **29**, Article No. 85. https://doi.org/10.1186/s12929-022-00871-6

[28] Yao, X.C., Xue, X., Zhang, H.T., *et al*. (2019) Pseudoginsenoside-F11 Alleviates Oligomeric *β*-Amyloid-Induced Endosome-Lysosome Defects in Microglia. *Traffic*, **20**, 61-70. https://doi.org/10.1111/tra.12620

[29] Chin, M., Ang, K.H., Davies, J., *et al*. (2022) Phenotypic Screening Using High-Content Imaging to Identify Lysosomal pH Modulators in a Neuronal Cell Model. *ACS Chemical Neuroscience*, **13**, 1505-1516. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00804

[30] Bordi, M., Berg, M.J., Mohan, P.S., *et al*. (2016) Autophagy Flux in CA1 Neurons of Alzheimer Hippocampus: In-

creased Induction Overburdens Failing Lysosomes to Propel Neuritic Dystrophy. *Autophagy*, **12**, 2467-2483. https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1239003

[31] Lo, C.H., Skarica, M., Mansoor, M., *et al*. (2021) Astrocyte Heterogeneity in Multiple Sclerosis: Current Understanding and Technical Challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article ID: 726479. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.726479