PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2012, 39(5): 429~430
www.pibb.ac.cn

帕金森病相关蛋白 PINK1 和 Parkin 通过降解 Miro 影响线粒体运动

高 磊[1, 2)*] 蔡国平[2)]
([1)] 中国水产科学研究院，北京 100141；[2)] 清华大学生命科学学院，北京 100084)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00592

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以运动障碍、静止性震颤和肌肉僵直为特征的神经退行性疾病，65 岁以上人群发病率为 1%[1]. 其发病机制尚不清楚，线粒体功能障碍是可能原因之一，证据包括线粒体复合物 I 特异性抑制剂能诱导 PD 发生[2]，此外，部分家族性 PD 连锁基因也被证明参与调节线粒体功能，其中 *PINK1* 编码的丝氨酸 - 苏氨酸激酶和 *Parkin* 编码的 E3 泛素连接酶已被证明影响线粒体功能并参与线粒体质量监控[3-4]. 已知 PINK1 作用于 Parkin 的上游[5-6]，但具体机制尚不清楚.

2011 年 11 月，《细胞》杂志 (*Cell*)147 期发表了题为《PINK1 和 Parkin 导致 Miro 磷酸化降解和线粒体运动阻滞》(PINK1 and Parkin Target Miro for Phosphorylation and Degradation to Arrest Mitochondrial Motility)的文章，为 PINK1 / Parkin 通路的作用机制提供了新的线索[7]. 该文作者发现，PINK1 / Parkin 通路可以作用于线粒体移动相关蛋白 Miro，导致 Miro 磷酸化降解，使受损线粒体脱离微管，阻滞线粒体运动(图 1). 他们猜测这一过程避免了受损线粒体在细胞中的扩散.

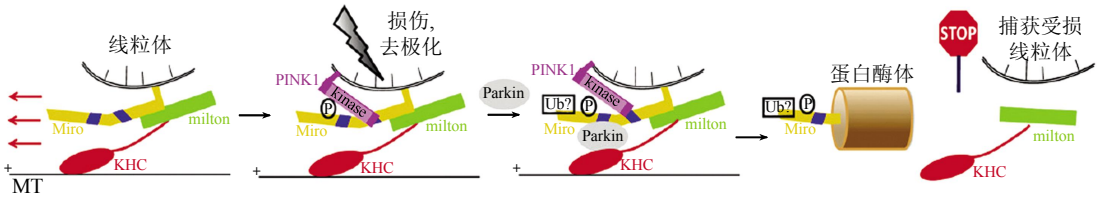

Fig. 1 The proposed mechanism of PINK1/Parkin-dependent mitochondrial arrest[7]
图 1 PINK1/Parkin 通路阻滞线粒体运动的机制[7]

在上述文章中，作者首先发现 PINK1/Parkin 通路影响线粒体运动，在大鼠海马神经细胞和果蝇三龄幼虫神经细胞中过表达 PINK1 或 Parkin 会特异性降低线粒体运动活性，且在此过程中 PINK1 作用于 Parkin 上游. Miro 蛋白定位于线粒体外膜，与微管运动蛋白 1 重链(kinesin-1 heavy chain，KHC)和 Milton 形成复合物，调控线粒体运动[8]. 作者随后探索了 PINK1/Parkin 通路与这一复合物的关系，发现过表达 PINK1 或 Parkin 特异性降解 Miro 和 Milton，过表达无激酶活性的 PINK1 突变体或导致 PD 的 Parkin 基因突变体不会导致 Miro 的降解. 在导致 Miro 蛋白降解的过程中，PINK1 同样位于 Parkin 上游.

* 通讯联系人.
Tel: 13522877818, E-mail: gaolei1107@163.com
收稿日期：2011-12-12，接受日期：2012-04-01

随后，文章作者检测了线粒体去极化与PINK1/ Parkin降解Miro之间的关系．线粒体去极化是线粒体受损的重要标志．内源的PINK1或Parkin与Miro的相互作用很弱，若用解偶联剂CCCP处理细胞诱导线粒体去极化，此相互作用会明显增强，说明PINK1或Parkin与Miro的相互作用能够响应线粒体去极化．经CCCP处理的HeLa细胞中Miro蛋白水平降低，且此过程依赖于Parkin．作者还发现PINK1可以直接磷酸化Miro蛋白，并鉴定人Miro蛋白156位丝氨酸可能是PINK1的磷酸化位点．

这篇文章首次发现，在小鼠或者果蝇神经细胞中过表达PINK1和Parkin会导致线粒体运动阻滞，并揭示PINK1/Parkin通路的靶点为线粒体运动相关复合物Miro/Milton/KHC，提示了PINK1/Parkin通路影响线粒体自噬的可能机制：在正常神经细胞中，线粒体损伤激活PINK1/Parkin通路，降解Miro，使受损线粒体脱离微管网络，被隔离在小范围内；而在病理状态，受损线粒体依旧通过微管网络被运送到各处，与健康线粒体不断融合和分裂，导致线粒体损伤在整个线粒体网络中蔓延，最终导致细胞严重损伤．该研究为PINK1/ Parkin相互作用机制提供了重要线索，强化了线粒体运输与神经细胞损伤的联系，提出受损线粒体的不正常运输是PD致病原因的可能性之一．

参 考 文 献

[1] Fahn S, Przedborski S. Parkinsonism//Merritt Neurology. 11th. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005: 828-846

[2] Schmidt W J, Alam M. Controversies on new animal models of Parkinson's disease pro and con: the rotenone model of Parkinson's disease (PD). J Neural Transm Suppl, 2006, **70**: 273-276

[3] Poole A C, Thomas R E, Andrews L A, *et al*. The PINK1/Parkin pathway regulates mitochondrial morphology. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(5): 1638-1643

[4] Narendra D P, Tanaka A, Suen D F, *et al*. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. J Cell Biol, 2008, **183**(5): 795-803

[5] Clark I E, Dodson M W, Jiang C, *et al*. Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. Nature, 2006, **441**(7097): 1162-1166

[6] Park J, Lee S B, Lee S, *et al*. Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin. Nature, 2006, **441**(7097): 1157-1161

[7] Wang X, Winter D, Ashrafi G, *et al*. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. Cell, 2011, **174**(4): 893-906

[8] Frederick R L, McCaffery J M, Cunningham K W, *et al*. Yeast Miro GTPase, Gem1p, regulates mitochondrial morphology *via* a novel pathway. J Cell Biol, 2004, **167**(1): 87-98