

# 神经元区室化线粒体生物发生机制的研究进展

黄佳<sup>1</sup>, 杨雨<sup>1</sup>, 周胜强<sup>2</sup>, 刘芳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>湖南中医药大学研究生院, 湖南长沙 410208; <sup>2</sup>湖南省中西医结合医院国医大师刘祖贻工作室, 湖南长沙 410006

[中图分类号] R743 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0859.2025.0918

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 黄佳, 杨雨, 周胜强, 等. 神经元区室化线粒体生物发生机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(3): 443-452.

[收稿日期] 2025-04-10 [录用日期] 2025-07-18 [上线日期] 2025-09-18

**[摘要]** 神经元区室化线粒体生物发生是一个复杂而精细的生物学过程, 涉及线粒体在神经元不同区室(如胞体、轴突和突触)的动态生成。线粒体作为神经元的能量工厂和代谢中心, 其生物发生过程受到严格的时空调控, 以满足神经元不同功能区室的能量需求和信号传递。近年来的研究显示, 线粒体生物发生与神经元的存活、神经突可塑性及部分神经系统疾病的发病机制密切相关。通过调控区室化线粒体生物发生的关键信号通路, 可以改善神经元的能量代谢和功能, 为神经系统疾病的治疗提供潜在的干预策略。本文综述了在神经元胞体、轴突中线粒体生物发生的机制及其在多种神经系统疾病中作用的相关研究进展。

**[关键词]** 神经元; 区室化; 线粒体生物发生; 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ ; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

## Advances in the mechanism of neuronal compartmentalized mitochondrial biogenesis

Huang Jia<sup>1</sup>, Yang Yu<sup>1</sup>, Zhou Sheng-Qiang<sup>2</sup>, Liu Fang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

<sup>2</sup>Traditional Chinese Medicine Master Liu Zu-Yi Studio, Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha, Hunan 410006, China

\*Corresponding author, E-mail: msluifang236@126.com

This work was supported by the Academic Inheritance and Communication Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2022E014XB), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2023JJ60458, 2023JJ30367), the Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission (D202319019427), the Scientific Research Project of Hunan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (C2022011), the Natural Science Foundation Project of Changsha City (kq2208144), and the Postgraduate Innovation Project of Hunan University of Traditional Chinese Medicine (2024CX043)

**[Abstract]** Neuronal compartmentalized mitochondrial biogenesis is a complex and precise biological process that involves the dynamic generation of mitochondria in different neuronal compartments, such as soma, axons, and synapses. As the "power plants" and metabolic hubs of neurons, mitochondria require their biogenesis to be strictly regulated in a spatiotemporal manner to meet the energy demands and signal transmission needs of neurons in different functional compartments. In recent years, studies have shown that mitochondrial biogenesis is closely related to neuronal survival, neurite plasticity, and the pathogenesis of several neurological diseases. Modulating key signaling pathways governing compartmentalized mitochondrial biogenesis may improve neuronal energy metabolism and function, thereby offering promising intervention strategies for the treatment of neurological diseases. This review summarizes the research progress on mitochondrial biogenesis in soma and axons of neuron, and its role in neurological diseases.

**[Key words]** neuron; compartmentalization; mitochondrial biogenesis; peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ ; mammalian target of rapamycin

**[基金项目]** 中国中医科学院学部委员学术传承与传播专项(CI2022E014XB); 湖南省自然科学基金(2023JJ60458, 2023JJ30367); 湖南省卫生健康委科研计划项目(D202319019427); 湖南省中医药科研计划项目(C2022011); 长沙市自然科学基金(kq2208144); 湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX043)

**[作者简介]** 黄佳, 博士研究生, 主要从事中医药防治脑病方面的研究

**[通信作者]** 刘芳, E-mail: msluifang236@126.com

在神经元中,线粒体不仅是能量的生产者,还在细胞的多重生理功能中扮演重要角色。线粒体的功能已超越传统的能量代谢,涉及钙离子调节、细胞信号转导,以及参与细胞的生存与死亡过程<sup>[1-2]</sup>。神经元是高度极化的细胞,具有复杂的结构和不同的亚细胞区室,包括胞体、树突、轴突和突触。神经元的不同区室具有不同的功能和不同的能量需求。因此,需要有不断适应神经元区室局部需求的微调线粒体网络<sup>[3-4]</sup>。

线粒体生物发生(mitochondrial biogenesis, MB)是在线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)和核DNA(nuclear DNA, nDNA)协同下,调控线粒体相关蛋白翻译,进而组装形成新的线粒体,以此维持线粒体的数量和功能<sup>[5]</sup>。线粒体DNA损伤,不能产生新生线粒体来替换衰老和(或)损伤的线粒体,可导致神经元损伤或死亡,因此维持线粒体健康对于维系和保护神经元功能至关重要。随着对线粒体研究的深入,越来越多的证据显示,MB不仅出现于神经元胞体,远端轴突也能独立进行mtDNA复制<sup>[6]</sup>,由核编码的线粒体相关mRNA出现在神经元远端区室中,并在局部进行翻译<sup>[7]</sup>。由此可见,轴突损伤可刺激线粒体在神经元局部合成。事实上,这种“按需”进行的轴突线粒体合成能够对亚细胞区室的线粒体含量进行时间和空间的调节,使其对外部和(或)内部刺激做出更快速、积极的反应。

## 1 神经元胞体MB

神经元末端受到刺激时,信号传回胞体,上调胞体中过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ), mtDNA和nDNA被激活开始复制、转录与翻译, nDNA编码的线粒体蛋白合成后被导入线粒体内,在线粒体内膜和嵴上与mtDNA编码的蛋白组装形成氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)复合物,新的线粒体于是得以形成。这些新生的线粒体随后被转运至轴突,尤其是轴突分支的突触前末梢等能量消耗较大的区域,以满足这些区域对能量的高需求,维持神经元的正常生理功能(图1)。

**1.1 mtDNA复制、转录和翻译** mtDNA是位于基质中的环状双链DNA,包括轻链和重链,大小约16.5 kb,可独立复制并使用遗传密码。mtDNA编码37个基因,包括13个氧化磷酸化蛋白、22个转运核糖核酸(transfer ribonucleic acid, tRNA)和2个核糖体RNA。mtDNA的完整性对于细胞和生物体功能至关重要,其转录和复制在同一时空进行,即D环区既是复制调控位点,也是转录启动区,存在复制与转

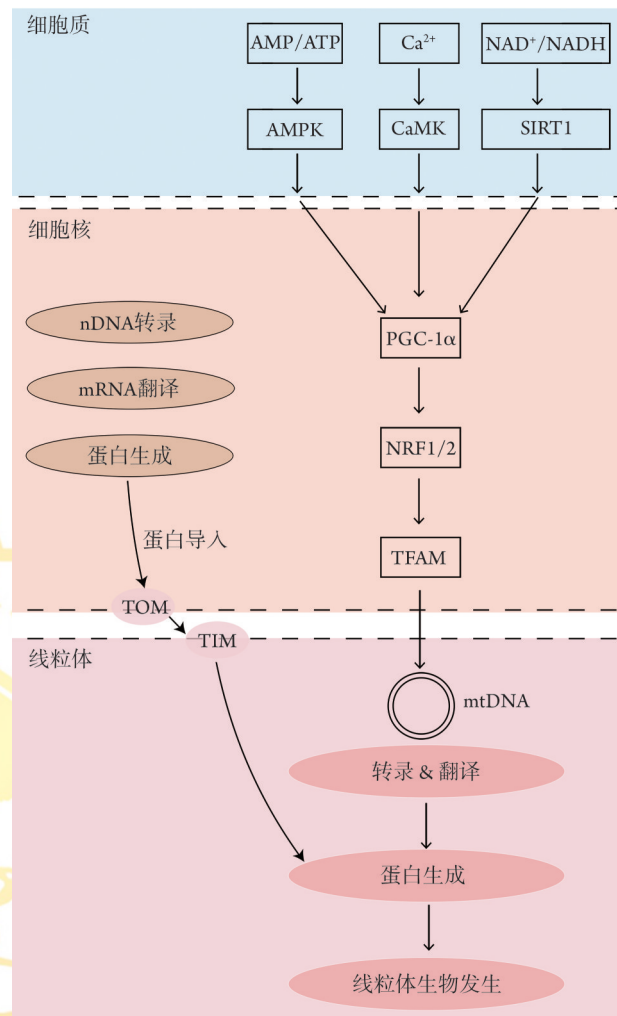


图1 神经元胞体的线粒体生物发生机制

Fig. 1 Mechanism of mitochondrial biogenesis in cell body of neuron

AMP. 单磷酸腺苷; ATP. 三磷酸腺苷; AMPK. AMP激活的蛋白激酶; CaMK. 钙/钙调素依赖性蛋白激酶; NAD<sup>+</sup>/NADH. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; SIRT1. 沉默信息调节因子T1; nDNA. 核DNA; mtDNA. 线粒体DNA; PGC-1 $\alpha$ . 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ ; NRF. 核呼吸因子; TFAM. 线粒体转录因子A; TOM. 线粒体外膜转位酶; TIM. 线粒体内膜转位酶

录的时空偶联<sup>[8]</sup>。

人mtDNA复制目前存在三种模型假说,即链置换模型、滞后链核糖核酸渗入模型和链耦合模型,其中链置换模型目前受到较多的认可<sup>[9]</sup>。在链置换模型中,mtDNA的复制从重链起始位点开始<sup>[10]</sup>,mtDNA被解旋,重链与mtDNA单链结合蛋白结合,线粒体RNA聚合酶(mitochondrial RNA polymerase, POLRMT)结合在轻链的轻链启动子上进行转录,生成一条只有几十个核苷酸大小的引物RNA,帮助引导mtDNA聚合酶 $\gamma$ 生成新的重链<sup>[11]</sup>;新生成的重链和原轻链通过氢键结合,借此将原重链置换,形成D环结构。当重链合成约2/3时,复制叉移动至轻链

起始位点,轻链作为模板合成新的重链。最终形成两个环状双链DNA分子<sup>[12]</sup>。

mtDNA的转录是以POLRMT为中心,多种辅助因子共同调节的过程<sup>[13]</sup>。在转录起始阶段,需要POLRMT、线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)和线粒体转录因子B2(TFB2M)协同作用<sup>[14]</sup>;TFAM通过结合启动子区域并诱导DNA弯曲,招募POLRMT至转录起始位点<sup>[15]</sup>;TFB2M则协助打开启动子区域并稳定解旋的DNA<sup>[16]</sup>。之后TFB2M与POLRMT解离,线粒体转录延长因子与POLRMT特异性结合,后者通过保守序列块II继续转录,直到线粒体终止因子与mtDNA特异性结合后终止<sup>[17-18]</sup>。

线粒体核糖体小亚基与信使RNA(messenger RNA, mRNA)结合,线粒体翻译起始因子引导起始tRNA定位至起始密码子以开启mtDNA的翻译,随后大亚基组装形成完整核糖体<sup>[19-20]</sup>;线粒体延伸因子促进并保证翻译准确进行<sup>[21]</sup>;线粒体释放因子识别终止密码子并催化肽链释放<sup>[22]</sup>。此外,线粒体翻译释放因子1可能参与异常终止事件的修正<sup>[23]</sup>。

**1.2 nDNA编码的线粒体蛋白的合成、导入和组装** 为了形成功能性OXPHOS复合物,核编码线粒体蛋白(nuclear-encoded mitochondrial proteins, N-EMP)运输到线粒体并输入到线粒体中,与mtDNA编码的亚基以协同方式组装在一起。OXPHOS的组装需要大量的组装因子,以帮助正确折叠亚基,稳定组装中间体,以及将OXPHOS亚基掺入相应的复合物中<sup>[24]</sup>。

**1.2.1 线粒体蛋白的合成** N-EMP的合成是在细胞质中进行的,合成过程需要核基因组编码的mRNA、tRNA及相关的翻译因子参与。N-EMP在胞质核糖体上产生前体蛋白,分子伴侣将前体蛋白保持在未折叠状态,并定向引导他们抵达线粒体外膜转位酶(translocase of the outer mitochondrial membrane, TOM)的受体处<sup>[25]</sup>;TOM复合物的蛋白传导通道介导大多数前体蛋白的转运。通过TOM通道后,特异性蛋白质转位酶可通过多种不同的途径将前体蛋白分配到线粒体不同的亚区室(外膜和内膜、膜间隙和基质)<sup>[26]</sup>。(1)带有可切割前导序列的前体蛋白通过线粒体内膜转位酶23(translocase of the inner mitochondrial membrane 23, TIM23)转运到内膜或线粒体基质中。随后前体蛋白的前导序列被基质加工蛋白酶切除。(2)疏水性载体蛋白的前体由小型TIM分子伴侣引导,通过膜间隙到达TIM22,该复合物将蛋白整合到内膜中。线粒体内膜的膜电位为前导序列转位酶和载体转位酶的转运提供驱动力。(3)线粒体膜间隙进口和组装途径促进富含半胱氨酸蛋白在膜间隙中

的导入和氧化折叠。(4)小型TIM分子伴侣通过稳定 $\beta$ -桶状蛋白前体,将其从TOM复合物转运到线粒体进行分选和组装复合物,最后插入外膜。但具有 $\alpha$ 螺旋拓扑结构的跨膜蛋白前体独立于TOM通道发生,是通过线粒体导入复合物插入到外膜中。

**1.2.2 线粒体蛋白的导入** N-EMP导入后在线粒体内膜和嵴上组装成OXPHOS复合物亚基。对酵母线粒体的研究显示,含有复合物III和复合物IV的OXPHOS复合物的一部分直接与TIM23结合<sup>[27]</sup>。这表明N-EMP导入和组装存在空间偶联。当处于线粒体低膜电位状态时,转位酶-OXPHOS偶联仍可支持前体蛋白的导入<sup>[28]</sup>。这些研究提示,OXPHOS组装与通过前导序列转位酶进入的前体蛋白密切相关,以确保有效供应OXPHOS的核编码亚基。

**1.2.3 线粒体蛋白的组装** 到目前为止,关于人线粒体蛋白的组装多通过研究细胞色素C氧化酶的线粒体翻译调节组装中间体(mitochondrial translation regulation assembly intermediate of cytochrome c oxidase, MITRAC)来认识核编码蛋白导入及组装<sup>[29]</sup>。近年的研究显示,MITRAC15通过与酰基辅酶A脱氢酶家族成员9(acyl-CoA dehydrogenase family member 9, ACAD9)相互作用,参与复合物I早期组装<sup>[30]</sup>;此外,MITRAC12和其他几种早期复合物IV组装蛋白相互作用参与OXPHOS亚基组装<sup>[31]</sup>。相关研究还发现,TIM23复合体部分亚基可与MITRAC结合<sup>[32]</sup>。

**1.3 神经元胞体MB的调控机制** 神经元胞体MB是一个复杂而动态的过程,涉及多种信号通路和转录因子的相互作用。近年来研究显示,PGC-1 $\alpha$ 在调控胞体MB中扮演关键角色。PGC-1 $\alpha$ 可通过激活核呼吸因子(nuclear respiratory factor 1/2, NRF1/2)上调N-EMP的表达<sup>[33]</sup>;还可驱动TFAM的表达,促进mtDNA的复制转录,从而增强胞体MB<sup>[34]</sup>。

**1.3.1 PGC-1 $\alpha$**  PGC-1 $\alpha$ 介导的神经元胞体MB可通过多种途径激活。近年的研究主要聚焦于单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、沉默信息调节因子T1(silent information regulator T, SIRT1)、钙离子(calcium, Ca<sup>2+</sup>)。AMPK能够快速且高效地感知能量变化,是神经元胞体MB的重要调控信号<sup>[35]</sup>。能量不足或能量需求增加会诱导AMP/三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和AMPK水平升高<sup>[36]</sup>。AMPK通过磷酸化直接激活PGC-1 $\alpha$ <sup>[37]</sup>。此外,AMP还参与神经元胞体MB的另一条途径,AMP经由腺苷酸环化酶转化为环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP),cAMP通过PKA磷酸化环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CAMP-response element binding protein, CREB),经过cAMP/PKA/CREB途径激活PGC-1 $\alpha$ ,启动神经元

胞体MB<sup>[38]</sup>。

**1.3.2 SIRT1** SIRT1是另一个对神经元胞体MB至关重要的调控信号。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>/NADH)水平升高会激活SIRT1,并通过去乙酰化激活PGC-1 $\alpha$ <sup>[39]</sup>。此外,AMPK和SIRT1的信号通路相互关联,AMPK通过升高NAD<sup>+</sup>水平及NAD<sup>+</sup>/NADH的比值激活SIRT1,进一步去乙酰化激活PGC-1 $\alpha$ ,通过AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 信号通路进一步刺激下游NRF1/2的表达,促进胞体MB<sup>[40]</sup>。

**1.3.3 Ca<sup>2+</sup>** Ca<sup>2+</sup>也是神经元胞体MB的重要调节因子。Ca<sup>2+</sup>浓度上调会刺激钙/钙调素依赖性蛋白激酶(calcium/calmodulin dependent protein kinase, CaMK),进而磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)或者通过增加CREB的表达,激活PGC-1 $\alpha$ ,通过Ca<sup>2+</sup>/p38MAPK/PGC-1 $\alpha$ 途径或Ca<sup>2+</sup>/CREB/PGC-1 $\alpha$ 途径激活胞体MB<sup>[41]</sup>。近年来研究还发现, Ca<sup>2+</sup>/CaMK还可上调

AMPK/PGC-1 $\alpha$ ,参与神经元胞体MB<sup>[42]</sup>。此外,虽无相关研究数据直接证明Ca<sup>2+</sup>与SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 的关系,但在NRK-S2E细胞中发现, Ca<sup>2+</sup>紊乱可串扰SIRT1/PGC-1 $\alpha$ <sup>[36]</sup>。

以上研究提示,调节神经元胞体MB的3个关键因子相互关联,从另一个角度说明导致机体启动胞体MB的刺激也是相互联系的。

## 2 神经突MB

神经元具有独特的亚细胞结构和能量需求,各部分的线粒体需要不断更新以维持神经元的存活和活动。大多数线粒体是在神经元胞体内合成并通过轴突运输到突触,但由于线粒体的运输速率有限且线粒体蛋白的寿命较短,轴突内的MB也尤为重要。神经突MB可确保神经元远端生物能量供应和线粒体密度维持<sup>[43]</sup>,与此一致的研究也提示,N-EMP转录本在轴突中被发现<sup>[44]</sup>,且观察到线粒体编码和核编码的线粒体蛋白在轴突中得到翻译<sup>[45]</sup>(图2)。

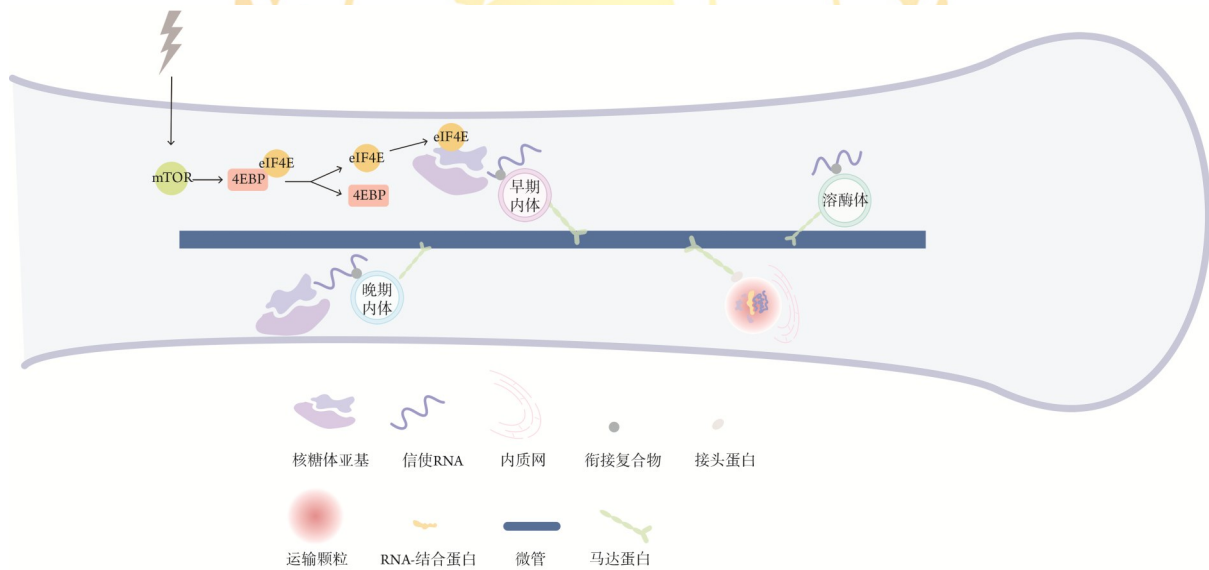


图2 神经突中核编码的线粒体相关mRNA(NEM-mRNA)的转运与翻译

Fig.2 Transport and translation of nuclear-encoded mitochondrial- mRNA in neurite

mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; eIF4E. 真核起始因子4E; 4EBP. eIF4E结合蛋白; NEM-mRNA通过接头蛋白绑定在早期、晚期内体和溶酶体上,或运输颗粒包裹RNA-结合蛋白,并利用马达蛋白在神经突上运输; NEM-mRNA运输至远端区后通过核糖体、内质网翻译,或通过激活mTOR/4EBP使eIF4E解离,促进mRNA翻译

**2.1 核编码的线粒体相关 mRNA(nuclear-encoded mitochondrial-mRNA, NEM-mRNA)的转运定位** NEM-mRNA的转运定位是轴突MB的重要环节。线粒体中约99%的蛋白是由核编码的,这些mRNA在神经元中的运输存在复杂的调节,包括mRNA序列、运输颗粒、分子马达及适配器等。

mRNA在其序列和结构中携带与定位、剪接和翻译相关的信息。研究发现,在mRNA的3'非编码区(untranslated region, UTR)存在顺式元件,是定位

的决定性因素;顺式元件可被RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)等反式作用因子识别和结合,从而转运至目的地。如 $\beta$ -肌动蛋白mRNA 3'UTR与Z-DNA结合蛋白1之间相互作用定位至轴突<sup>[46]</sup>。研究还发现,5'UTR在部分情况下也可促进或指导mRNA运输至轴突<sup>[47]</sup>。此外,5'UTR还可调节mRNA稳定性而参与定位。总的来说,位于轴突中的mRNA具有更少的不稳定因素而拥有较长的半衰期。mRNA的稳定性对于mRNA定位至神经元远端至关

重要<sup>[48]</sup>。

以液-液相分离形成无膜细胞器的方式将 mRNA 与 RBP 结合物浓缩以组装在运输颗粒中,从而将 mRNA 从神经元胞体转运到末端位点;在转运过程中需要分子马达和接头蛋白复合物。组装后,负责将运输颗粒沿着轴突骨架运送至远端的马达蛋白主要包括驱动蛋白、动力蛋白和肌球蛋白。在微管上驱动蛋白将“货物”从胞体送至轴突从而实现顺行运输,动力蛋白调节则是从轴突到胞体的逆行运输。马达蛋白与其运输颗粒不能直接结合,通常需要接头蛋白复合物(如驱动蛋白轻链、驱动蛋白相关蛋白3)参与。近年的研究发现,一种胞质 RBP-成簇线粒体同系物,可与酪氨酸化的微管蛋白结合介导 NEM-mRNA 的定位<sup>[49]</sup>;与此同时,成簇线粒体同系物与核糖体亚基、翻译起始和核糖体回收组分相互作用,可调节轴突中 NEM-mRNA 的翻译,如 ATP 合酶 F1 亚基  $\alpha$  等<sup>[50]</sup>。然而,动力蛋白介导的逆行运动的接头仍然未知。

除了组装成运输颗粒外,第二种运输机制是 mRNA 与囊泡、溶酶体等细胞器表面连接,然后亚细胞结构通过驱动蛋白和动力蛋白沿着微管移动。这种机制介导的 mRNA 运输速度较快,能更好地响应刺激信号。经荧光原位杂交技术验证,五亚基内体 Rab5 和 RNA/核糖体中介复合体的部分靶标(如苹果酸脱氢酶 2 和泛素羧基末端水解酶 L1)可通过与 Rab5 相互作用将 NEM-mRNA 拴在早期内体上;且该复合物主要结合核编码的线粒体基质、线粒体核糖体、细胞呼吸和三羧酸循环成分的 mRNA<sup>[51]</sup>。研究发现,核纤层蛋白 B2、电压依赖性阴离子通道蛋白 2 mRNA 通过富脯氨酸和谷氨酰胺的剪接因子与晚期内体结合在视神经节细胞轴突中被运送至远端区室,这些 mRNA 可介导线粒体的结构和功能<sup>[52]</sup>。编码线粒体核糖体和线粒体蛋白的 mRNA 通过接头蛋白 A11 与溶酶体结合<sup>[53]</sup>,溶酶体通过溶酶体相关细胞器生物合成复合体 1 的介导被运输到轴突远端<sup>[7,54]</sup>。在运输过程中溶酶体不仅作为运输工具,还可作为局部翻译的平台。

**2.2 NEM-mRNA 的局部翻译** 运输颗粒中除了 RBP 和 mRNA 外,还有核糖体和翻译因子等翻译相关成分。当 mRNA 被运送至特定的亚细胞位置时在局部被翻译成蛋白,局部翻译不仅在发育过程中存在,也发生在发育完全的成熟轴突中,与线粒体功能和轴突生长、分枝、导向及维持、修复和再生相关<sup>[44]</sup>。

**2.2.1 化学信号** 事实上,局部翻译被认为是使得神经元响应外来信号的一种方式,即胞外或胞内化学信号可通过激活激酶导致区室 mRNA 子集的蛋白合成,从而触发 RBP 和翻译因子位点特异性磷酸化,

导致相关 mRNA 的局部翻译。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可参与轴突局部翻译。在背根神经节损伤模型中 mTOR 被激活,调控受伤轴突中的局部翻译,包括调节其自身及逆行损伤信号分子的局部翻译<sup>[55]</sup>。此外,在中枢神经系统皮质投射神经元中也发现了 mTOR 在轴突尖端的积累<sup>[56]</sup>。mTOR 可通过磷酸化真核起始因子 4E(eukaryotic initiation factor, eIF4E) 结合蛋白(eIF4E-binding proteins, 4EBP)多个位点使其与帽结合蛋白 eIF4E 解离,释放 eIF4E 以参与 eIF4F 复合体的组装。此复合体通过识别 mRNA 的 5'帽结构启动帽依赖性翻译;而一小部分核糖体蛋白和少数与细胞翻译机制相关的蛋白则是通过调节 5'端的寡嘧啶序列实现的<sup>[57]</sup>。有研究发现, mTOR 通过促进 4EBP 磷酸化,可增加 mt-mRNA 翻译,促进神经突 MB<sup>[58]</sup>。目前尚不清楚这是在胞体中还是轴突中起作用,但这一过程对于神经元轴突再生至关重要。

**2.2.2 mRNA 的修饰** 非编码 RNA 根据长短和结构可分为长链非编码 RNA(lncRNA)和短链非编码 RNA(miRNA)。此类 RNA 不被翻译成蛋白,但在蛋白合成、基因表达调控中发挥重要作用。

随着相关技术的进步,神经突中被检测到含有大量 lncRNA,且后者与神经突的运输颗粒相关,主要是通过 RBP 相互作用,从而调控运输颗粒的形成和功能<sup>[48]</sup>。有研究报道了一种在轴突中富集的 lncRNA-大肠杆菌 L-丙氨酸输出蛋白,在背根神经节轴突中大肠杆菌 L-丙氨酸输出蛋白直接与 KH 型剪接调节蛋白相互作用,阻碍生长相关蛋白 43 mRNA 的局部翻译,从而抑制轴突生长。由此可见 lncRNAs 在调控轴突局部翻译中起关键作用<sup>[59]</sup>。当轴突损伤或翻译需求增加时, lncRNA 可调节 RBP 促进局部蛋白合成<sup>[60]</sup>。近期研究显示, lncRNA 通过其 N<sup>6</sup>-甲基腺苷修饰与 YTH 结构域家族蛋白 1/3 复合体结合,从而防止复合体被降解,并促进蛋白翻译。该结果提示 lncRNA 可通过多种机制在转录后水平影响基因表达<sup>[61]</sup>。

miRNA 分布在神经元的不同亚细胞区室中,位于远端区室的 miRNA 主要通过 mRNA 的 3' UTR 互补结合,介导 mRNA 的翻译抑制和降解,无需将信号传回胞体从而更精准和快速地调控局部 mRNA 翻译<sup>[62]</sup>。近年来,对 miRNA 抑制局部 mRNA 翻译介导轴突生长、修复、再生的理解取得了重大进展。研究发现, miR-338 可靶向两种线粒体转录物复合物 IV 和 ATP 合酶 F1 亚基  $\alpha$  mRNA,以影响轴突线粒体功能和轴突再生。RNA-seq 分析结果显示, miR-181a 和 miR-182 是视网膜神经节细胞轴突中丰度较高的

miRNA, 而 miR-26a 在原代皮层神经元轴突中高度表达, 均可沉默特定 mRNA 的局部蛋白合成来调节体内外 RGC 轴突导向、生长<sup>[63]</sup>。此外, 轴突损伤后表达的 miR-21 和 miR-199a-3p 可通过调节 mTOR 通路, 介导轴突局部蛋白合成而影响轴突再生<sup>[64]</sup>。近期有研究发现, 视网膜神经节轴突损伤后, 前体 miRNA 被加工成 miRNA, 沉默局部翻译, 以调控生长锥导向<sup>[65]</sup>。这一发现支持前体 miRNAs 以非活性形式储存在生长锥中。刺激后, 快速加工成活性 miRNA 以抑制局部翻译, 确保神经元轴突快速反应的维持神经元功能。

**2.2.3 核糖体** 核糖体是调节翻译机制的另一个关键成分。2010年即在轴突中发现了核编码的核糖体蛋白 mRNA 的定位和翻译<sup>[66]</sup>; 富集于轴突的核糖体 RNA 可能参与损伤核糖体的修复和更新核糖体中的亚基。通过实时成像和亚细胞蛋白组学分析等方法发现, 抑制轴突中核糖体蛋白的翻译可导致轴突翻译水平明显降低<sup>[67]</sup>。以前普遍认为神经突中核糖体以单体形式存在, 单核糖体可介导轴突中蛋白合成的过程, 单体翻译有助于丰富局部神经元蛋白组<sup>[68]</sup>。近期 Zhang 等<sup>[69]</sup>开发了两种成像技术, 揭示了神经突远端核糖体翻译调控的独特模式, 即在静息状态下, 远端神经突中单核糖体占主导, 当存在外界刺激时可诱导多聚核糖体快速形成; 此外, 神经元轴突中还发现了核糖体蛋白 S25 缺失的特化核糖体, 后者优先与线粒体代谢相关的 mRNA 结合并翻译。这两项创新性技术为神经科学研究翻译调控的时空特异性提供了新视角。

**2.2.4 其他细胞器** 内质网在局部翻译中可发挥重要作用。研究显示, 用脑源性神经营养因子刺激胚胎小鼠运动神经元后, 在运动神经元轴突生长锥中核糖体与内质网结合激活局部翻译<sup>[70]</sup>。该研究描述了轴突内质网动态调节局部翻译的功能。另一项利用纳米级分辨率成像技术的研究显示, 轴突内质网与核糖体相互作用以支持内质网依赖的局部蛋白质合成, 并鉴定出 P180/核糖体结合蛋白 1 是一种分布于轴突的内质网核糖体受体, 可结合特定 mRNA 并调节局部翻译。轴突内质网-核糖体相互作用的异常可引起轴突局部蛋白合成异常, 导致轴突形态缺陷<sup>[71]</sup>。

长期以来的观点认为 MB 仅限于神经元胞体, 但随着技术进步和相关研究的深入, 现在发现神经元远端区室中同样存在 MB。NEM-mRNA 的转运定位和翻译是一个复杂过程, 涉及细胞内多种结构和信号的协调。理解这一过程对于揭示线粒体在细胞区室中的作用及其在疾病中的潜在影响具有重要意义。但相关研究常面临技术挑战, NEM-mRNA 的转

运和翻译过程仍存在很多盲区, 未来研究需要进一步探讨核编码的线粒体相关 mRNA 转运及翻译的具体分子机制, 及其在不同细胞类型和病理状态下的变化。

神经元胞体和神经突的 MB 及其调控机制虽然存在差异, 但都对神经元的正常功能和生存至关重要。神经元胞体 MB 主要通过转录因子[如 PGC-1 $\alpha$ 、核呼吸因子-1(NRF-1)等]调控 mtDNA 和 nDNA 编码的线粒体相关蛋白, 组装成新的线粒体。神经突 MB 则更加复杂, 需要在远离胞体的轴突和树突中就地进行; 其调控机制涉及 NEM-mRNA 的转运定位和远端局部翻译。这些过程均受到多种信号的精细调控, 以满足神经元不同“地域”能量代谢需求, 确保能量供应的及时、有效。

总体而言, 神经元区室化 MB 涉及多条信号通路和多个调控因子的相互作用, 是多层次的。这种高度区域化的 MB 机制, 不仅可维护神经元的正常功能, 还为其在病理条件下的适应性和存活提供了关键支持。

### 3 神经系统疾病中的 MB

MB 在神经系统多种疾病的发生和发展中扮演重要角色, 如神经退行性疾病、脑卒中和遗传性疾病等。线粒体不仅是细胞能量的主要来源, 还参与调节细胞代谢、氧化应激和凋亡等多种生理过程。因此, 理解 MB 的机制及其在疾病中的变化, 对于开发新的治疗策略具有重要意义。

帕金森病(Parkinson disease, PD)和脑卒中的神经元 MB 相关研究主要集中在胞体, 认为其主要是轴突损伤后信号传回胞体, 引起胞体内 MB; 新生线粒体通过不同渠道被转运至轴突, 促进轴突再生。近年有研究探索在 PD 和脑卒中是否均存在神经突局部的 MB<sup>[6]</sup>; 而脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS)的相关研究多聚焦于神经元远端区室的 MB。此外, Kar 等<sup>[72]</sup>对颈上神经节神经元轴突的观察发现, 细胞色素 C 氧化酶亚基 IV(COX IV) mRNA 运输障碍可引起模型小鼠活性氧水平升高, 随后出现“焦虑样”行为, 该结果提示轴突 mRNA 定位在神经精神疾病中具有重要作用。线粒体功能障碍、ATP 和活性氧水平紊乱, 可能与多种精神疾病有关<sup>[73]</sup>。

**3.1 PD** PD 是一种以运动障碍为主要临床症状的神经退行性疾病, 以大脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性丧失和多巴胺能神经元中嗜酸性包涵体形成为主要病理特征。线粒体功能障碍与 PD 的发生和发展关系密切, 而 MB 对于调控线粒体功能至关重要。多项研究显示, 诱导神经元胞体 MB 对 PD 动物和细胞模型均有益<sup>[74-76]</sup>。白藜芦醇可促进暴露于 1-

甲基-4-苯基吡啶的人神经母细胞瘤细胞胞体MB,改善线粒体功能而起到神经保护作用<sup>[74]</sup>。薯蓣皂苷元衍生物可在体内外通过调节AMPK/PGC-1 $\alpha$ 介导的胞体MB保护PD模型<sup>[75]</sup>。一种从益智仁中提取的天然化合物,在由6-羟基多巴胺诱导的PD模型中表现出神经保护潜力;从机制上看,益智仁可激活CREB/PGC-1 $\alpha$ /NRF-1/TFAM信号级联反应促进胞体MB,恢复PD小鼠的多巴胺水平并改善其运动缺陷<sup>[76]</sup>。但也有研究显示,在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的PD模型中,PGC-1 $\alpha$ 被激活,线粒体功能异常,而中药干预后可稳定PGC-1 $\alpha$ 的表达,维持线粒体稳态<sup>[77]</sup>,提示增加胞体MB可能会加剧线粒体功能障碍的负面影响。另一项关于MB失调与PD的发病机制研究提示,MB发生在神经元远端区室中,而使用鱼藤酮短时间处理原代皮层神经元后可上调远端轴突中的mtDNA复制和N-EMP表达,促进轴突MB,挽救神经元轴突损伤,且N-EMP的表达与内质网相关<sup>[6]</sup>。

**3.2 脑卒中** 脑卒中是全球范围导致死亡和残疾的主要原因之一,其发生与线粒体功能密切相关。脑卒中后,线粒体功能障碍可导致神经元能量供应不足,进而加剧神经损伤。目前研究显示,MB有助于神经元中受损线粒体的替换和修复<sup>[78]</sup>;因此,增强MB可能是脑卒中后神经细胞保护的新途径。针灸治疗大脑中动脉闭塞/再灌注模型大鼠,可激活AMPK/PGC-1 $\alpha$ 通路,促进胞体MB并调节局部能量代谢,缓解神经元凋亡<sup>[79]</sup>。异甘草素是一种来源于甘草的类黄酮成分,可改善胞体MB和抑制氧化应激损伤,明显恢复缺血再灌注模型中的线粒体功能并维持氧化还原稳态,这与NRF2通路的激活密切相关<sup>[80]</sup>。此外,中药复方也在大脑中动脉闭塞大鼠模型中被证明可上调SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 的表达水平,促进胞体MB,改善线粒体形态和功能,改善神经元损伤<sup>[81]</sup>。Zhang等<sup>[82]</sup>发现,对脑出血模型小鼠给予TCG 1008口服治疗后,线粒体DNA拷贝数和PGC-1 $\alpha$ 等胞体MB相关标志物水平上调,脑出血后72h的血肿大小明显缩小,脑水肿减轻,小鼠的神经行为缺陷改善。值得注意的是,神经元MB不仅限于胞体,研究显示轴突和突触等远端区域的线粒体也需要通过局部合成来维持其功能<sup>[83]</sup>。但是,这一过程的调控机制仍待进一步研究,已有的证据显示局部Ca<sup>2+</sup>浓度和ATP水平可影响神经元远端区域的MB<sup>[84]</sup>。

**3.3 FXS** 脆性X信使核糖核蛋白(fragile X messenger ribonucleoprotein, FMRP)是一种RBP,可调节mRNA的转运和翻译等;其功能障碍会导致FXS,且破坏神经元中线粒体的健康。对敲除FMRP的神经元的观察显示,在轴突与树突中线粒体损伤明显,线粒

体稳态失衡<sup>[85]</sup>,使神经突可塑性降低,且结构形态异常<sup>[86]</sup>。在FXS模型小鼠中发现,突触中线粒体结构受损,且影响其线粒体蛋白的局部合成,导致呼吸速率发生变化<sup>[87]</sup>。实时翻译成像显示,FMRP富含核糖体结构,可作为局部蛋白合成的位点,促进线粒体裂变因子的局部翻译,且能够在局部精准调控线粒体<sup>[88]</sup>。此外,有研究显示,FMRP敲除小鼠中mTOR信号通路被激活,进而可调控远端局部mRNA的翻译<sup>[89]</sup>。

#### 4 总结与展望

MB是一种维持线粒体数量的再生程序,由mtDNA和nDNA共同调控,既发生在神经元胞体中又独立存在于神经突中,但不同神经元区室的MB机制存在较大差异。神经元胞体中的MB主要受PGC-1 $\alpha$ 等调节因子控制,使线粒体DNA的复制和转录增加,进而生成新的线粒体。神经突中的MB过程更复杂、更精细,mtDNA在局部复制、翻译,NEM-mRNA通过运输颗粒或直接搭载囊泡、溶酶体等细胞器到达远端区室,随后在局部翻译形成N-EMP,与mtDNA编码蛋白协同组装成新的线粒体。在轴突中,NEM-mRNA的转运定位和局部翻译会影响线粒体的形态功能,从而介导轴突功能及神经元健康。

对神经元区室化MB的研究发现,神经突中MB由mTOR介导激活eIF4E,增加远端区室中NEM-mRNA的翻译,故认为mTOR可促进MB。但目前细胞外刺激对局部蛋白合成的调节机制尚不明确,而局部翻译涉及多种神经系统疾病和损伤,因此,需要深入探究轴突如何协调蛋白合成过程及局部翻译失调如何导致疾病进展和发展。对于神经元MB的局部调控机制目前知之甚少,通过了解不同神经元区室的MB机制,明确他们在不同疾病中的关键贡献,将为神经元线粒体维持的复杂性提供新见解,还可能发现神经系统疾病的新治疗靶点。

#### 【参考文献】

- [1] Zheng Y, Yang J, Li X, *et al.* Mitochondria at the crossroads: quality control mechanisms in neuronal senescence and neurodegeneration [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 208: 106862.
- [2] 刘力维,申传安. 烧伤对中枢神经系统的影响[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(9): 901.
- [3] Hees JT, Harbauer AB. Metabolic regulation of mitochondrial protein biogenesis from a neuronal perspective[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1595.
- [4] 李云鹏,吴明莉,冯晓东. 脊髓损伤后线粒体融合介导的神经修复机制及干预措施研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(8): 1015-1021.
- [5] 高洋,郭宇,刘丹丹,等. 线粒体质量控制系统失调在动脉粥

- 样硬化中作用机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1451-1460.
- [6] van Laar VS, Arnold B, Howlett EH, *et al.* Evidence for compartmentalized axonal mitochondrial biogenesis: mitochondrial DNA replication increases in distal axons as an early response to Parkinson's disease-relevant stress[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(34): 7505-7515.
- [7] de Pace R, Ghosh S, Ryan VH, *et al.* Messenger RNA transport on lysosomal vesicles maintains axonal mitochondrial homeostasis and prevents axonal degeneration[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(6): 1087-1102.
- [8] Tan BG, Gustafsson CM, Falkenberg M. Mechanisms and regulation of human mitochondrial transcription[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(2): 119-132.
- [9] 陈博文, 王猛, 管敏鑫. 人线粒体DNA复制与转录调控[J]. 生命的化学, 2022, 42(6): 1145-1151.
- [10] Lott MT, Leipzig JN, Derbeneva O, *et al.* mtDNA variation and analysis using mitomap and mitomaster[J]. *Curr Protoc Bioinform*, 2013, 44(123): 1.23.1-26.
- [11] Berglund AK, Navarrete C, Engqvist MKM, *et al.* Nucleotide pools dictate the identity and frequency of ribonucleotide incorporation in mitochondrial DNA[J]. *PLOS Genet*, 2017, 13(2): e1006628.
- [12] Brown TA, Ceconi C, Tkachuk AN, *et al.* Replication of mitochondrial DNA occurs by strand displacement with alternative light-strand origins, not *via* a strand-coupled mechanism[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(20): 2466-2476.
- [13] 王子豪, 王义平. 线粒体基因组转录调控机制研究进展[J]. 生命科学, 2022, 34(7): 778-789.
- [14] Hillen HS, Temiakov D, Cramer P. Structural basis of mitochondrial transcription[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(9): 754-765.
- [15] Chakraborty A, Lyonnais S, Battistini F, *et al.* DNA structure directs positioning of the mitochondrial genome packaging protein Abf2p[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(2): 951-967.
- [16] Foury F, Roganti T, Lecrenier N, *et al.* The complete sequence of the mitochondrial genome of *saccharomyces cerevisiae*[J]. *FEBS Lett*, 1998, 440(3): 325-331.
- [17] Ringel R, Sologub M, Morozov YI, *et al.* Structure of human mitochondrial RNA polymerase[J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 269-273.
- [18] Kruse B, Narasimhan N, Attardi G. Termination of transcription in human mitochondria: identification and purification of a DNA binding protein factor that promotes termination[J]. *Cell*, 1989, 58(2): 391-397.
- [19] Remes C, Khawaja A, Pearce SF, *et al.* Translation initiation of leaderless and polycistronic transcripts in mammalian mitochondria[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(2): 891-907.
- [20] Itoh Y, Khawaja A, Laptev I, *et al.* Mechanism of mitoribosomal small subunit biogenesis and preinitiation[J]. *Nature*, 2022, 606(7914): 603-608.
- [21] Liu N, Pang B, Kang L, *et al.* TUFM in health and disease: exploring its multifaceted roles[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1424385.
- [22] Saurer M, Leibundgut M, Nadimpalli HP, *et al.* Molecular basis of translation termination at noncanonical stop codons in human mitochondria[J]. *Science*, 2023, 380(6644): 531-536.
- [23] Nozaki Y, Matsunaga N, Ishizawa T, *et al.* HMRF1L is a human mitochondrial translation release factor involved in the decoding of the termination codons UAA and UAG[J]. *Genes Cells*, 2008, 13(5): 429-438.
- [24] Kremer LS, Rehling P. Coordinating mitochondrial translation with assembly of the OXPHOS complexes[J]. *Hum Mol Genet*, 2024, 33(R1): R47-R52.
- [25] Jores T, Lawatscheck J, Beke V, *et al.* Cytosolic Hsp70 and Hsp40 chaperones enable the biogenesis of mitochondrial  $\beta$ -barrel proteins[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(9): 3091-3108.
- [26] Wiedemann N, Pfanner N. Mitochondrial machineries for protein import and assembly[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 685-714.
- [27] Wiedemann N, van der Laan M, Hutu DP, *et al.* Sorting switch of mitochondrial presequence translocase involves coupling of motor module to respiratory chain[J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(6): 1115-1122.
- [28] Schendzielorz AB, Schulz C, Lytovchenko O, *et al.* Two distinct membrane potential-dependent steps drive mitochondrial matrix protein translocation[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(1): 83-92.
- [29] Mick D, Dennerlein S, Wiese H, *et al.* MITRAC links mitochondrial protein translocation to respiratory-chain assembly and translational regulation[J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1528-1541.
- [30] Wang C, Richter-Dennerlein R, Pacheu-Grau D, *et al.* MITRAC15/COA1 promotes mitochondrial translation in a ND2 ribosome-nascent chain complex[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(1): e48833.
- [31] Ostergaard E, Weraarpachai W, Ravn K, *et al.* Mutations in COA3 cause isolated complex IV deficiency associated with neuropathy, exercise intolerance, obesity, and short stature[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(3): 203-207.
- [32] Thompson K, Mai N, Oláhová M, *et al.* OXA1L mutations cause mitochondrial encephalopathy and a combined oxidative phosphorylation defect[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(11): e9060.
- [33] Hu C, Ren C, Wu Y, *et al.* ZLN005, a PGC-1 $\alpha$  agonist, delays photoreceptor degeneration by enhancing mitochondrial biogenesis in a murine model of retinitis pigmentosa[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 269: 110361.
- [34] Chen M, Yan R, Luo J, *et al.* The role of PGC-1 $\alpha$ -mediated mitochondrial biogenesis in neurons[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(9): 2595-2606.
- [35] Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(10): 774-785.
- [36] Zhang S, Feng X, Yang G, *et al.* Dexmedetomidine ameliorates acute kidney injury by regulating mitochondrial dynamics *via* the  $\alpha$ 2-AR/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  pathway activation in rats[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 184.
- [37] Anderson RM, Barger JL, Edwards MG, *et al.* Dynamic regulation of PGC-1 $\alpha$  localization and turnover implicates mitochondrial adaptation in calorie restriction and the stress response[J]. *Aging Cell*, 2008, 7(1): 101-111.
- [38] Lee J, Kim CH, Simon DK, *et al.* Mitochondrial cyclic AMP response element-binding protein (CREB) mediates mitochondrial gene expression and neuronal survival[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(49): 40398-40401.
- [39] Ahmedy OA, Abdelghany TM, El-Shamarka MEA, *et al.* Apigenin attenuates LPS-induced neurotoxicity and cognitive impairment in mice *via* promoting mitochondrial fusion/mitophagy: role of SIRT3/PINK1/parkin pathway[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(12): 3903-3917.

- [40] Zhang T, Xu L, Guo X, *et al.* The potential of herbal drugs to treat heart failure: the roles of Sirt1/AMPK[J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(2): 157-176.
- [41] 李晶晶, 李瑞青, 张建云, 等. 线粒体生物发生在脑缺血再灌注损伤中作用的研究进展[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2025, 54(2): 298-304.
- [42] Mishra P, Albensi BC, Fernyhough P. Estradiol activates the CaMKK $\beta$ /AMPK pathway to enhance neurite outgrowth in cultured adult sensory neurons[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2025, 133: 104008.
- [43] Cardanho-Ramos C, Morais VA. Mitochondrial biogenesis in neurons: how and where[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13059.
- [44] Shigeoka T, Jung H, Jung J, *et al.* Dynamic axonal translation in developing and mature visual circuits[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 181-192.
- [45] Cardanho-Ramos C, Simões RA, Wang YZ, *et al.* Local mitochondrial replication in the periphery of neurons requires the eEF1A1 protein and the translation of nuclear-encoded proteins[J]. *IScience*, 2024, 27(4): 109136.
- [46] Nicastro G, Candel AM, Uhl M, *et al.* Mechanism of  $\beta$ -actin mRNA recognition by ZBP1[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(5): 1187-1199.
- [47] Goering R, Arora A, Pockalny MC, *et al.* RNA localization mechanisms transcend cell morphology[J]. *Elife*, 2023, 12: e80040.
- [48] Taylor R, Nikolaou N. RNA in axons, dendrites, synapses and beyond[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1397378.
- [49] Gao J, Schatton D, Martinelli P, *et al.* CLUH regulates mitochondrial biogenesis by binding mRNAs of nuclear-encoded mitochondrial proteins[J]. *J Cell Biol*, 2014, 207(2): 213-223.
- [50] Zaninello M, Schlegel T, Nolte H, *et al.* CLUH maintains functional mitochondria and translation in motoneuronal axons and prevents peripheral neuropathy[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(22): eadn2050.
- [51] Schuhmacher JS, Tom Dieck S, Christoforidis S, *et al.* The Rab5 effector FERRY links early endosomes with mRNA localization[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(11): 1839-1855.e13.
- [52] Cioni JM, Lin JQ, Holtermann AV, *et al.* Late endosomes act as mRNA translation platforms and sustain mitochondria in axons[J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 56-72.e15.
- [53] Liao YC, Fernandopulle MS, Wang G, *et al.* RNA granules hitchhike on lysosomes for long-distance transport, using annexin A11 as a molecular tether[J]. *Cell*, 2019, 179(1): 147-164.e20.
- [54] de Pace R, Britt DJ, Mercurio J, *et al.* Synaptic vesicle precursors and lysosomes are transported by different mechanisms in the axon of mammalian neurons[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(11): 107775.
- [55] Terenzio M, Koley S, Samra N, *et al.* Locally translated mTOR controls axonal local translation in nerve injury[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1416-1421.
- [56] Pouloupoulos A, Murphy AJ, Ozkan A, *et al.* Subcellular transcriptomes and proteomes of developing axon projections in the cerebral cortex[J]. *Nature*, 2019, 565(7739): 356-360.
- [57] Altas B, Romanowski AJ, Bunce GW, *et al.* Neuronal mTOR outposts: implications for translation, signaling, and plasticity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 853634.
- [58] Morita M, Gravel SP, Chénard V, *et al.* mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 698-711.
- [59] Wei M, Huang J, Li GW, *et al.* Axon-enriched lincRNA ALAE is required for axon elongation *via* regulation of local mRNA translation[J]. *Cell Rep*, 2021, 35(5): 109053.
- [60] Baez MV, Luchelli L, Maschi D, *et al.* Smaug1 mRNA-silencing foci respond to NMDA and modulate synapse formation[J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(7): 1141-1157.
- [61] Huang J, Jiang B, Li GW, *et al.* m6A-modified lincRNA *dubr* is required for neuronal development by stabilizing YTHDF1/3 and facilitating mRNA translation[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(8): 111693.
- [62] Wang B, Bao L. Axonal microRNAs: localization, function and regulatory mechanism during axon development[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(2): 82-90.
- [63] Corradi E, Dalla Costa I, Gavoci A, *et al.* Axonal precursor miRNAs hitchhike on endosomes and locally regulate the development of neural circuits[J]. *EMBO J*, 2020, 39(6): e102513.
- [64] Kar AN, Lee SJ, Sahoo PK, *et al.* MicroRNAs 21 and 199a-3p regulate axon growth potential through modulation of pten and mTOR mRNAs[J]. *eNeuro*, 2021, 8(4): ENEURO.0155-21.2021.
- [65] Bellon A, Iyer A, Bridi S, *et al.* miR-182 regulates Slit2-mediated axon guidance by modulating the local translation of a specific mRNA[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(5): 1171-1186.
- [66] Zivraj KH, Tung YC, Piper M, *et al.* Subcellular profiling reveals distinct and developmentally regulated repertoire of growth cone mRNAs[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(46): 15464-15478.
- [67] Shigeoka T, Koppers M, Wong HHW, *et al.* On-site ribosome remodeling by locally synthesized ribosomal proteins in axons[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11): 3605-3619.e10.
- [68] Biever A, Glock C, Tushev G, *et al.* Monosomes actively translate synaptic mRNAs in neuronal processes[J]. *Science*, 2020, 367(6477): eaay4991.
- [69] Zhang Z, Xu A, Bai Y, *et al.* A subcellular map of translational machinery composition and regulation at the single-molecule level[J]. *Science*, 2025, 387(6738): eadn2623.
- [70] Deng C, Moradi M, Reinhard S, *et al.* Dynamic remodeling of ribosomes and endoplasmic reticulum in axon terminals of motoneurons[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(22): jcs258785.
- [71] Koppers M, Özkan N, Nguyen HH, *et al.* Axonal endoplasmic reticulum tubules control local translation *via* P180/RRBP1-mediated ribosome interactions[J]. *Dev Cell*, 2024, 59(16): 2053-2068.e9.
- [72] Kar AN, Sun CY, Reichard K, *et al.* Dysregulation of the axonal trafficking of nuclear-encoded mitochondrial mRNA alters neuronal mitochondrial activity and mouse behavior[J]. *Dev Neurobiol*, 2014, 74(3): 333-350.
- [73] Allen J, Romay-Tallon R, Brymer KJ, *et al.* Mitochondria and mood: mitochondrial dysfunction as a key player in the manifestation of depression[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 386.
- [74] Chiang MC, Yang YP, Nicol CJB, *et al.* Resveratrol-enhanced human neural stem cell-derived exosomes mitigate MPP<sup>+</sup>-induced neurotoxicity through activation of AMPK and Nrf2 pathways and inhibition of the NLRP3 inflammasome in SH-SY5Y cells[J]. *Life (Basel)*, 2025, 15(2): 294.
- [75] Fan JJ, Ding WD, Liang YF, *et al.* Diosgenin derivative ML5 attenuates MPTP-induced neuronal impairment *via* regulating AMPK/PGC-1 $\alpha$ -mediated mitochondrial biogenesis and fusion/fission[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(8): 3582-3598.
- [76] Shao M, Zhao C, Pan Z, *et al.* Oxyphylla A exerts antiparkinsonian effects by ameliorating 6-OHDA-induced mitochondrial dysfunction and dyskinesia *in vitro* and *in vivo*[J]. *Chem-Biol*

- Interact, 2024, 403: 111224.
- [77] 万钰铃. 帕宁I号方对帕金森病模型小鼠线粒体生物发生的影响及机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- [78] Kaur MM, Sharma DS. Mitochondrial repair as potential pharmacological target in cerebral ischemia[J]. Mitochondrion, 2022, 63: 23-31.
- [79] Guo K, Lu Y. Acupuncture modulates the AMPK/PGC-1 signaling pathway to facilitate mitochondrial biogenesis and neural recovery in ischemic stroke rats[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1388759.
- [80] Lan X, Wang Q, Liu Y, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction *via* activating the Nrf2 pathway[J]. Redox Biol, 2024, 77: 103406.
- [81] Xu Y, Chen B, Yi J, *et al.* Buyang huanwu decoction alleviates cerebral ischemic injury through modulating caveolin-1-mediated mitochondrial quality control[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1137609.
- [82] Zhang Z, Yuan Y, Zhang X, *et al.* GPR39 agonist TC-G 1008 promoted mitochondrial biogenesis and improved antioxidative capability *via* CREB/PGC-1 $\alpha$  pathway following intracerebral hemorrhage in mice[J]. Transl Stroke Res, 2024, 16(3): 625-644.
- [83] Kaplan BB, Gioio AE, Hillefors M, *et al.* Axonal protein synthesis and the regulation of local mitochondrial function[J]. Results Probl Cell Differ, 2009, 48: 225-242.
- [84] Kramer NJ, Prakash G, Isaac RS, *et al.* Regulators of mitonuclear balance link mitochondrial metabolism to mtDNA expression[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(11): 1575-1589.
- [85] Bülow P, Wenner PA, Faundez V, *et al.* Mitochondrial structure and polarity in dendrites and the axon initial segment are regulated by homeostatic plasticity and dysregulated in fragile X syndrome[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 702020.
- [86] Khayachi A, Gwizdek C, Poupon G, *et al.* Sumoylation regulates FMRP-mediated dendritic spine elimination and maturation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 757.
- [87] Kuzniewska B, Cysewski D, Wasilewski M, *et al.* Mitochondrial protein biogenesis in the synapse is supported by local translation [J]. EMBO Rep, 2020, 21(8): e48882.
- [88] Fenton AR, Peng R, Bond C, *et al.* FMRP regulates MFF translation to locally direct mitochondrial fission in neurons[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(12): 2061-2074.
- [89] Sharma A, Hoeffler CA, Takayasu Y, *et al.* Dysregulation of mTOR signaling in fragile X syndrome[J]. J Neurosci, 2010, 30(2): 694-702.

(责任编辑: 蒋铭敏)



解放军医学杂志®