

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.14.006
文章编号: 1005-8982 (2025) 14-0031-07

实验研究·论著

HSP90介导线粒体分裂抗阿尔茨海默病的作用机制研究*

符钰岚¹, 陈炜², 朱小敏¹, 卓桂锋¹, 黄德庆^{1,2}, 黄颖睿¹, 宋雅如¹, 吴林^{1,3}

(1. 广西中医药大学 第一临床医学院, 广西 南宁 530022; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530022; 3. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530200)

摘要: **目的** 以HSP90/PGAM5/DRP1通路为切入点, 探讨其介导线粒体分裂抗阿尔茨海默病(AD)的作用机制。**方法** 将小鼠随机分为3组: 对照组(C57BL/6J)、模型组(APP/PS1双转基因)、HSP90抑制剂组(模型+HSP90抑制剂干预)。通过Morris水迷宫实验评估小鼠学习记忆能力; HE染色观察海马组织病理形态; ELISA检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4 (IL-4) 水平; 免疫组织化学染色检测p-MLKL阳性表达; Western blotting检测海马组织Tau蛋白磷酸化、HSP90/PGAM5/DRP1通路相关蛋白表达。**结果** 模型组小鼠逃避潜伏期长于对照组 ($P < 0.05$), 穿越平台次数少于对照组 ($P < 0.05$); HSP90抑制剂组小鼠逃避潜伏期短于模型组 ($P < 0.05$), 穿越平台次数多于模型组 ($P < 0.05$)。海马组织出现病理性改变。模型组小鼠海马组织p-MLKL阳性表达量高于对照组 ($P < 0.05$); HSP90抑制剂组小鼠海马组织p-MLKL阳性表达量低于模型组 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 模型组小鼠海马组织IL-4水平降低 ($P < 0.05$), TNF- α 水平升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, HSP90抑制剂组小鼠海马组织IL-4水平升高 ($P < 0.05$), TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 模型组小鼠海马组织HSP90、PGAM5、p-MLKL/MLKL、p-Drp1/Drp1、p-Tau蛋白表达量均升高 ($P < 0.05$), MFN1、MFN2、ATP5a蛋白表达量均降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, HSP90抑制剂组小鼠海马组织HSP90、PGAM5、p-MLKL/MLKL、p-Drp1/Drp1、p-Tau蛋白表达量均降低 ($P < 0.05$), MFN1、MFN2、ATP5a蛋白表达量均升高 ($P < 0.05$)。**结论** HSP90/PGAM5/DRP1通路通过介导线粒体分裂参与AD进程, 抑制该通路可显著减轻AD病理变化、抑制神经炎症并改善认知功能, 为AD治疗提供新靶点。

关键词: 阿尔兹海默症; 线粒体分裂; HSP90/PGAM5/DRP1通路

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

Role of HSP90-mediated mitochondrial fission in protecting against Alzheimer's disease*

Fu Yu-lan¹, Chen Wei², Zhu Xiao-min¹, Zhuo Gui-feng¹, Huang De-qing^{1,2}, Huang Ying-rui¹,
Song Ya-ru¹, Wu Lin^{1,3}

(1. The First Clinical College of Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530022, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530022, China; 3. Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the role of the HSP90/PGAM5/DRP1 pathway in mediating mitochondrial fission and its therapeutic potential against Alzheimer's disease (AD). **Methods** Mice were randomly

收稿日期: 2025-04-07

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No.82460906); 广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队 (No.202410)

[通信作者] 吴林, E-mail: 358304005@qq.com; Tel: 15177775008

divided into the control group (C57BL/6J mice), model group (APP/PS1 double transgenic mice), and HSP90 inhibition group (APP/PS1 double transgenic mice treated with the HSP90 inhibitor). Learning and memory were assessed via the Morris water maze test. Pathological changes in the hippocampus were observed using hematoxylin-eosin (HE) staining. Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-4 (IL-4) levels were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunohistochemistry was used to detect the positive expression of p-MLKL. Western blotting was performed to measure hippocampal Tau protein phosphorylation and expression levels of proteins associated with the HSP90/PGAM5/DRP1 pathway. **Results** In the Morris water maze test, mice in the model group exhibited significantly longer escape latency and fewer platform crossings compared with the control group ($P < 0.05$). In contrast, mice in the HSP90 inhibition group showed significantly shorter escape latency and more platform crossings than those in the model group ($P < 0.05$). Pathological changes were observed in the hippocampal tissues of the model group. Immunohistochemistry revealed that the expression level of p-MLKL in the hippocampus was significantly higher in the model group than in the control group ($P < 0.05$), while the HSP90 inhibition group exhibited lower p-MLKL expression compared to the model group ($P < 0.05$). Compared with the control group, mice in the model group showed significantly decreased IL-4 levels and increased TNF- α levels in hippocampal tissues ($P < 0.05$). Compared with the model group, the HSP90 inhibition group exhibited increased IL-4 levels and decreased TNF- α levels ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression levels of HSP90, PGAM5, p-MLKL/MLKL, p-Drp1/Drp1, and p-Tau were significantly elevated in the hippocampus of the model group ($P < 0.05$), while the levels of MFN1, MFN2, and ATP5a were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the HSP90 inhibition group showed significantly reduced expression of HSP90, PGAM5, p-MLKL/MLKL, p-Drp1/Drp1, and p-Tau ($P < 0.05$), along with increased expression of MFN1, MFN2, and ATP5a ($P < 0.05$). **Conclusion** The HSP90/PGAM5/DRP1 pathway contributes to AD progression by regulating mitochondrial fission. Inhibition of this pathway significantly alleviates mitochondrial dysfunction, suppresses neuroinflammation, and improves cognitive function, providing a novel therapeutic target for AD treatment.

Keywords: Alzheimer's disease; mitochondrial fission; HSP90/PGAM5/DRP1 pathway

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知功能障碍和神经元退化为特征的神经退行性疾病, 是全球最常见的痴呆症类型, 占 60% ~ 80%^[1-2]。随着全球老龄化进程加速, AD 患病率呈显著上升趋势, 流行病学预测 2050 年我国痴呆症患者将突破 4 000 万例^[3], 因此阐明 AD 病理机制并寻找新型治疗策略成为亟待解决的重大公共卫生问题。

近年来研究揭示, 能量代谢紊乱是 AD 早期核心病理特征, 其中线粒体功能障碍在神经元退行性变中发挥关键作用^[4]。作为细胞能量代谢中枢, 线粒体通过动态平衡的融合与分裂维持其形态与功能稳态。线粒体动力学失衡, 尤其是动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 介导的过度分裂, 可导致线粒体碎片化、氧化应激加剧及突触可塑性损伤, 最终诱发神经元死亡^[5-6]。值得注意的是磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5) 作为线粒体锚定蛋白, 通过调控 Drp1 Ser637 位点去磷酸化促进其向线粒体转位, 进而驱动线粒体分裂级联反应^[7-8]。然而, PGAM5 的上

游调控机制及其在 AD 的动态特征尚未完全阐明。

热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 作为三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 依赖性分子伴侣, 在蛋白质折叠、信号转导及细胞死亡调控中具有多重功能^[9]。新近研究表明, HSP90 可通过维持混合谱系激酶结构域类似物 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 的稳定性, 调控其寡聚化及膜转位过程^[10], 而激活的 MLKL 与 PGAM5 形成分子复合物后, 可进一步募集 Drp1 至线粒体并触发过度分裂^[11-12]。这一发现提示 HSP90/MLKL/PGAM5/Drp1 通路可能通过介导线粒体动力学失衡参与 AD 病理进程。此外, 实验证实 HSP90 抑制剂可通过增强突触可塑性并减少 β -淀粉样蛋白诱导的突触功能障碍, 从而改善 AD 相关认知损伤^[13], 但其是否可以通过调控 MLKL/PGAM5/Drp1 级联反应减少 AD 小鼠线粒体分裂仍需深入探究。

基于此, 本研究聚焦 HSP90/MLKL/PGAM5/Drp1 通路, 探讨其在 AD 中线粒体分裂调控的分子机制。通过动物实验, 揭示该通路在线粒体动力学紊乱及神经元损伤中的作用, 为靶向线粒体质量

控制的 AD 治疗策略提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

12 只 6 月龄 SPF 级雄性 APP/PS1 转基因 AD 小鼠 (5XFAD) 和 6 只同级雄性正常野生型 C57BL/6J 小鼠均购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物生产许可证号: SCXK (湘) 2019-0004, 实验动物使用许可证号: SYXK (桂) 2024-0004]。小鼠饲养于广西中医药大学动物实验中心 SPF 级动物房, 符合 SPF 级医学实验动物环境及设施要求。动物实验经广西中医药大学伦理委员会批准通过, 动物实验伦理号: DW20220215-053-03。

1.2 主要仪器及试剂

1.2.1 主要仪器 上海欣软信息科技有限公司 XR-XM101 型 Morris 水迷宫, 日本 Olympus 公司 BX43 型光学显微镜, 日本 Olympus 公司 UC90 型成像系统, 北京六一生物科技有限公司 DYY-4C 电泳仪及凝胶成像系统等。

1.2.2 主要药品及实验试剂 HSP90 抑制剂购自美国 MCE 公司 (17AAG, 货号: HY-10211, 30 mg/kg), DMSO 溶液购自美国 MCE 公司, 货号: HY-Y0320/CS-B1637), 苏木精、伊红染液 (批号分别为 BA-4041、BA-4024) 均购自珠海贝索生物技术有限公司, RIPA 裂解液 (批号: R0020) 购自北京索莱宝科技有限公司, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4) 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司, 货号分别为: MM-0132M1、MM-0165M2), HSP90 抗体 (美国 CST 公司, 货号: #4877); p-Tau (ser396)、p-Drp1 抗体 (苏州博奥龙科技有限公司, 货号分别为: RM4630、BD-PP1318), MLKL 抗体 (武汉爱博泰克科技有限公司, 批号分别为: A21894), p-MLKL 抗体 (杭州华安生物技术有限公司, 货号: ET1705-51), Drp1、线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1)、MFN2、PGAM5、ATP5a、GAPDH 抗体、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔、抗鼠 IgG 二抗均购自武汉三鹰生物技术有限公司 (批号分别为: 12957-1-AP、66776-1-Ig、67487-1-Ig、68116-1-Ig、66037-1-Ig、60004-1-Ig、SA00001-2、

SA00001-1)。

1.3 方法

1.3.1 实验分组与给药 适应性喂养 1 周后, 将 12 只 5XFAD 转基因实验小鼠随机分为模型组、HSP90 抑制剂组, 各 6 只。HSP90 抑制剂组将 HSP90 抑制剂溶于 0.1% DMSO, 用于小鼠腹腔注射预处理, 剂量为 30 mg/ (kg·d)。6 只 C57BL/6J 小鼠作为对照组。

1.3.2 Morris 水迷宫实验 正常饲养 4 周后采用 Morris 水迷宫评估小鼠学习记忆能力, 每只小鼠连续实验 5 d。将水迷宫划分为 4 个象限, 平台置于第三象限, 注水没过平台。前 5 d 进行定位航行实验, 分别将小鼠从 4 个象限放入, 小鼠找到平台则停止实验, 记录小鼠的逃避潜伏期, 若小鼠 60 s 内未找到平台, 则引导其至平台并停留 10 s。第 6 天进行空间探索实验, 撤走平台记录每组小鼠 60 s 内穿越平台的次数。

1.3.3 标本制备 水迷宫实验结束后, 用 20% 乌拉坦麻醉小鼠, 腹主动脉取血, 断头取脑, 每组随机选取 3 只剥离海马组织并于 -80 °C 条件保存, 用于 Western blotting 检测; 再随机取各组 3 只小鼠用于苏木精-伊红 (Hematoxylin-eosin, HE) 染色: 小鼠麻醉后, 行心脏灌注术后取出大脑, 固定于 4% 多聚甲醛溶液, 常规石蜡包埋, 于 4 °C 下保存备用。

1.3.4 HE 染色 取 1.3.3 中的组织切片 (厚度约 5 μ m), 经脱蜡、水洗后, 行 HE 染色, 光学显微镜下观察脑皮层组织病理形态学变化并拍照。

1.3.5 免疫组织化学染色检测 p-MLKL 表达 脑组织切片烘干, 二甲苯脱蜡, 乙醇洗脱, 抗原修复, 封闭, 加入 p-MLKL 一抗及对应二抗孵育; 显影阶段采用 DAB 显色试剂避光反应, 苏木精复染细胞核, 氨水返蓝处理后中性树胶封固, 最后通过数字病理扫描系统采集图像并定量分析。

1.3.6 Western blotting 检测小鼠大脑皮层组织中通路相关蛋白表达 适量取各组小鼠冻存的大脑皮层组织, 用 RIPA 裂解液超声匀浆组织, 按照说明使用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。等量的蛋白质用 SDS-PAGE 凝胶分离, 用湿转法转移到 PVDF 膜上, 封闭后加入 HSP90、PGAM5、Drp1、p-Drp1、p-MLKL、MLKL、MFN1、MFN2、p-Tau、ATP5a、GAPDH 一抗 (稀释比例分别为 1:1 000、1:5 000、

1:2 000、1:1 000、1:1 000、1:1 000、1:2 000、1:5 000、1:2 000、1:5 000、1:7 000),于4℃下孵育过夜;加入相应二抗(稀释比例均为1:10 000),于室温下孵育1.5 h;洗膜后显影成像。使用Image J软件分析各蛋白条带的灰度值。

1.3.7 ELISA检测炎症因子水平 按照ELISA试剂盒说明书步骤操作,用酶标仪于450 nm波长处依次测定实验孔吸光度A,通过标准曲线计算得到样本血清TNF- α 、IL-4水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用方差分析,两两比较用LSD- t 检验或Games-Howell法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HSP90抑制剂对AD小鼠学习及空间记忆能力的影响

各组小鼠水迷宫实验结果显示,对照组、模型组和HSP90抑制剂组逃避潜伏期和穿越平台次数比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P<0.05$)。模型组小鼠逃避潜伏期长于对照组($P<0.05$),穿越平台次数少于对照组($P<0.05$);

HSP90抑制剂组小鼠逃避潜伏期短于模型组($P<0.05$),穿越平台次数多于模型组($P<0.05$)。见表1。

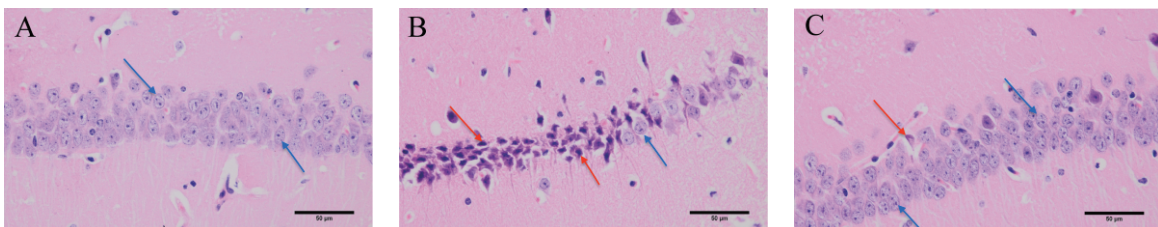
表1 各组小鼠逃避潜伏期及穿越平台次数比较

($n=6, \bar{x}\pm s$)

组别	逃避潜伏期/s	穿越平台次数
对照组	15.4 $\pm$ 1.7	5.7 $\pm$ 1.2
模型组	46.0 $\pm$ 3.2	1.2 $\pm$ 1.0
HSP90抑制剂组	35.0 $\pm$ 3.2	3.1 $\pm$ 1.2
F值	275.129	35.299
P值	0.000	0.002

2.2 HSP90抑制剂对AD小鼠海马神经元损伤的影响

HE染色结果显示,对照组小鼠海马结构正常,形态完整;锥体细胞排列整齐,胞核饱满、核仁清晰,染色均匀(见图1A)。与对照组相比,模型组小鼠海马损伤表现严重,海马区域结构紊乱,锥体细胞坏死、消失,神经元固缩,CA1区及其周围有明显炎症细胞浸润(见图1B)。与模型组相比,HSP90抑制组海马损伤有所减轻,CA1区锥体细胞形态较完整,排列较整齐,无明显炎症细胞浸润,只见少量神经元固缩(见图1C)。



A: 对照组; B: 模型组; C: HSP90抑制剂组。

蓝色箭头示锥体细胞排列整齐,胞核饱满、核仁清晰,染色均匀;红色箭头示锥体细胞坏死、消失,神经元固缩。

图1 各组小鼠海马组织HE染色(标尺=50 μ m)

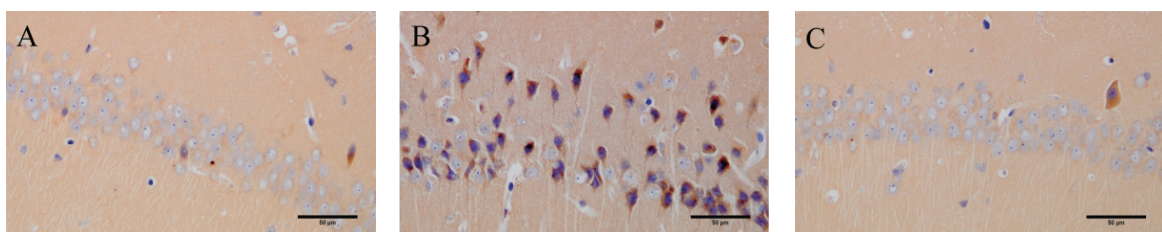
2.3 HSP90抑制剂对AD小鼠海马组织p-MLKL水平影响

免疫组织化学染色结果显示,对照组、模型组和HSP90抑制剂组小鼠海马组织P-MLKL阳性表达量分别为(0.001 6 $\pm$ 0.000 5)、(0.010 0 $\pm$ 0.000 7)、(0.006 0 $\pm$ 0.000 4),经方差分析,差异有统计学意义($F=174.693, P=0.000$)。与对照组相比,模型组小鼠海马组织p-MLKL阳性表达量升高($P<0.05$);与模型组相比,HSP90抑制剂组小

鼠海马组织p-MLKL阳性表达量降低($P<0.05$)。见图2。

2.4 HSP90抑制剂对AD小鼠海马组织IL-4、TNF- α 水平的影响

ELISA检测结果显示,对照组、模型组和HSP90抑制剂组海马组织IL-4、TNF- α 水平比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,模型组小鼠海马组织IL-4水平降低($P<0.05$),TNF- α 水平升高($P<0.05$);与模型组



A: 对照组; B: 模型组; C: HSP90 抑制剂组。

图2 各组小鼠海马组织p-MLKL表达 (标尺=50 μm)

相比, HSP90 抑制剂组小鼠海马组织 IL-4 水平升高 ($P < 0.05$), TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠血清 IL-4、TNF- α 水平比较
($n=6$, pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4	TNF- α
对照组	64.7 $\pm$ 3.7	33.0 $\pm$ 2.5
模型组	34.0 $\pm$ 2.3	79.7 $\pm$ 5.1
HSP90 抑制剂组	47.2 $\pm$ 2.3	55.2 $\pm$ 1.5
<i>F</i> 值	88.051	139.917
<i>P</i> 值	0.001	0.000

2.5 HSP90 抑制剂对 AD 小鼠海马组织 HSP90/PGAM5/Drp1 轴的影响

Western blotting 检测结果显示, 对照组、模型组和 HSP90 抑制剂组小鼠海马组织 HSP90/PGAM5/Drp1 轴相关蛋白比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 模型组小鼠海马组织 HSP90、PGAM5、p-MLKL/MLKL、p-Drp1/Drp1、p-Tau 蛋白表达量均升高 ($P < 0.05$), MFN1、MFN2、ATP5a 蛋白表达量均降低 ($P <$

0.05); 与模型组比较, HSP90 抑制剂组小鼠海马组织 HSP90、PGAM5、p-MLKL/MLKL、p-Drp1/Drp1、p-Tau 蛋白表达量均降低 ($P < 0.05$), MFN1、MFN2、ATP5a 蛋白表达量均升高 ($P < 0.05$), 表明 HSP90 抑制剂能抑制 HSP90/PGAM5/Drp1 轴的激活。见图 3 和表 3。

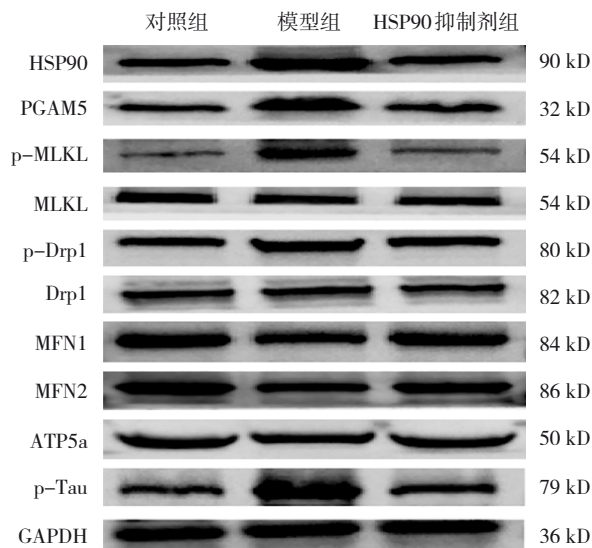


图3 各组AD小鼠海马组织HSP90/PGAM5/Drp1轴相关蛋白的表达

表 3 各组AD小鼠海马组织 HSP90/PGAM5/Drp1 轴相关蛋白相对表达量比较 ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

组别	HSP90	PGAM5	p-MLKL/MLKL	p-Drp1/Drp1	MFN1	MFN2	ATP5A	P-Tau
对照组	1.0 $\pm$ 0.03	0.7 $\pm$ 0.02	0.6 $\pm$ 0.03	0.7 $\pm$ 0.01	1.1 $\pm$ 0.04	1.4 $\pm$ 0.05	0.9 $\pm$ 0.02	0.5 $\pm$ 0.03
模型组	1.4 $\pm$ 0.06	1.1 $\pm$ 0.06	1.2 $\pm$ 0.05	1.0 $\pm$ 0.04	0.7 $\pm$ 0.03	1.0 $\pm$ 0.06	0.6 $\pm$ 0.07	1.1 $\pm$ 0.06
HSP90 抑制剂组	1.1 $\pm$ 0.03	0.8 $\pm$ 0.04	0.6 $\pm$ 0.02	0.9 $\pm$ 0.02	1.0 $\pm$ 0.02	1.2 $\pm$ 0.04	0.8 $\pm$ 0.02	0.5 $\pm$ 0.02
<i>F</i> 值	76.811	83.295	311.314	58.801	130.664	45.723	27.468	223.582
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.003	0.002	0.000

3 讨论

AD 病理机制复杂, 涉及 β -淀粉样蛋白沉积、Tau 蛋白过度磷酸化及线粒体功能障碍等多种因

素^[14-15]。近年来研究表明, 线粒体动力学稳态失衡在 AD 等神经退行性病变中具有关键作用^[16-17]。作为细胞能量代谢的核心细胞器, 线粒体通过氧化磷酸化系统产生 ATP, 维持神经元的高能量需

求^[18]。实验发现, AD 小鼠线粒体分裂/融合平衡被破坏, 表现为 Drp1 活性增强导致的过度分裂和线粒体碎片化, 继而引发 ATP 合成减少、ROS 异常累积及突触传递功能受损^[5,19]。这提示调控线粒体动力学可能成为 AD 早期干预的重要靶点。

动物实验系统揭示了 HSP90/PGAM5/Drp1 通路介导的线粒体分裂机制在 AD 病理进程中的关键作用。行为学结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠逃避潜伏期明显延长, 穿越平台次数减少; 经 HSP90 抑制剂干预后小鼠逃避潜伏期缩短, 穿越平台次数增加。HE 染色提示模型组小鼠的海马组织细胞结构稀松, 细胞核明显固缩、深染, 而 HSP90 抑制剂可有效逆转上述病理改变。且 Western blotting 检测结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠海马组织中 p-Tau 蛋白相对表达量升高, ATP 合酶核心组分 ATP5A 蛋白相对表达量降低, 抑制剂组可在一定程度上逆转上述趋势。这揭示模型组小鼠 AD 病理蛋白表达升高, 海马线粒体复合物活性降低。值得注意的是线粒体动力学关键调控蛋白的异常表达谱提示 HSP90/MLKL/Drp1 通路过度激活引发的线粒体分裂/融合失衡可能是 AD 发病的重要机制。

HSP90 作为分子伴侣通过双重途径调控线粒体分裂, 一方面其可以通过稳定 MLKL 蛋白促进其磷酸化激活, 激活后的 MLKL 通过上调 Drp1 表达增强其向线粒体转位能力; 另一方面, HSP90 与 PGAM5 形成调控复合物, 通过促进 Drp1 磷酸化增加其分裂状态。本研究发现模型组 p-MLKL/MLKL 及 p-Drp1/Drp1 升高, 这与文献报道的 PGAM5 调控 Drp1 活化机制相吻合^[20-21]。特别值得注意的是干预 HSP90 可同步逆转 Drp1 位点特异性磷酸化失衡, 提示 HSP90 可能是整合上游信号调控 Drp1 活化状态的核心枢纽。

线粒体动力学失衡与能量代谢障碍形成恶性循环。本实验观察到 ATP5A 表达下调与线粒体碎片化有关, 这与 AD 小鼠大脑中普遍存在的 ATP5A 水平下降一致^[22]。Drp1 介导的过度分裂不仅导致线粒体嵴结构破坏, 更通过 ROS 过量产生加剧氧化损伤^[23]。同时研究发现, HSP90 抑制剂可显著提升 Mfn1/2 表达水平, 这与其通过抑制 Drp1 活化、恢复线粒体融合能力关系密切。最新研究表明, Drp1

介导的线粒体分裂通过促进线粒体活性氧及 NLRP3 炎症小体的激活, 加剧了 M1 巨噬细胞极化和相关的炎症反应^[24], 这为解释本研究中 IL-4、TNF- α 水平变化提供了新视角, 证实靶向 HSP90 可有效改善线粒体动力学失衡和神经炎症微环境。

综上所述, 本研究揭示了 HSP90/PGAM5/Drp1 通路可能构成连接细胞坏死与线粒体分裂的关键桥梁。HSP90 通过 PGAM5/Drp1 通路和 MLKL 依赖性机制双重调控线粒体分裂的新模式, 为 AD 的发病提供了新的理论依据。证实了线粒体动力学失衡是 AD 早期可干预的病理环节, 为开发基于 HSP90 调控的神经保护策略奠定了实验基础。当然也存在不足之处, 本实验发现 AD 模型中 MLKL 活化与 Drp1 磷酸化存在共调控现象, 这与 HSP90 通过维持 MLKL 稳定性影响坏死性凋亡的机制相呼应^[25]。但 MLKL 是否直接参与 Drp1 转位尚待验证, 后续研究可通过复制 MLKL 条件敲除模型明确其具体作用机制。此外, 还应设置正常小鼠应用 HSP90 抑制剂以作对照, 观察抑制剂是否存在副作用。另外, PGAM5 作为 HSP90 下游效应分子, 其磷酸酶活性是否受 HSP90 构象调控仍需进一步阐明。

参 考 文 献 :

- [1] ZHENG Q Y, WANG X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. Protein Cell, 2025, 16(2): 83-120.
- [2] 张泽洲, 李涛, 乔欣蕊, 等. 星形胶质细胞在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(2): 32-37.
- [3] LIU Y Y, WU Y J, CHEN Y T, et al. Projection for dementia burden in China to 2050: a macro-simulation study by scenarios of dementia incidence trends[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 50: 101158.
- [4] HAN Y, LIU D Z, CHENG Y, et al. Maintenance of mitochondrial homeostasis for Alzheimer's disease: strategies and challenges[J]. Redox Biol, 2023, 63: 102734.
- [5] BAEK S H, PARK S J, JEONG J I, et al. Inhibition of Drp1 ameliorates synaptic depression, A β deposition, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease model[J]. J Neurosci, 2017, 37(20): 5099-5110.
- [6] ZHONG G B, YANG Y Q, FENG D M, et al. Melatonin protects injured spinal cord neurons from apoptosis by inhibiting mitochondrial damage via the SIRT1/Drp1 signaling pathway[J]. Neuroscience, 2023, 534: 54-65.
- [7] YU B, MA J, LI J, et al. Mitochondrial phosphatase PGAM5 modulates cellular senescence by regulating mitochondrial dynamics[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2549.
- [8] NAG S, SZEDERKENYI K, GORBENKO O, et al. PGAM5 is an

- MFN2 phosphatase that plays an essential role in the regulation of mitochondrial dynamics[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(8): 112895.
- [9] SCHOPF F H, BIEBL M M, BUCHNER J. The HSP90 chaperone machinery[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(6): 345-360.
- [10] JACOBSEN A V, LOWES K N, TANZER M C, et al. HSP90 activity is required for MLKL oligomerisation and membrane translocation and the induction of necroptotic cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(1): e2051.
- [11] ZHOU X, YEASMIN KHUSBU F, XIE Y, et al. Emodin-induced necroptosis in prostate cancer cells via the mitochondrial fission HSP90/MLKL/PGAM pathway[J]. *Chem Biodivers*, 2023, 20(6): e202201130.
- [12] KANG J S, CHO N J, LEE S W, et al. RIPK3 causes mitochondrial dysfunction and albuminuria in diabetic podocytopathy through PGAM5-Drp1 signaling[J]. *Metabolism*, 2024, 159: 155982.
- [13] CHEN Y M, WANG B, LIU D, et al. Hsp90 chaperone inhibitor 17-AAG attenuates A β -induced synaptic toxicity and memory impairment[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(7): 2464-2470.
- [14] PRADEEPKIRAN J A, REDDY P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101191.
- [15] EYSERT F, KINOSHITA P F, MARY A, et al. Molecular dysfunctions of mitochondria-associated membranes (MAMs) in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9521.
- [16] BLAGOV A V, GRECHKO A V, NIKIFOROV N G, et al. Role of impaired mitochondrial dynamics processes in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6954.
- [17] 孙宏宇, 李正敏, 翟璐珂, 等. 基于网络药理学探究读书丸对 AD 模型小鼠线粒体动力学的调控作用[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(1): 255-267.
- [18] 李佳敏, 房智超, 王树楷, 等. 线粒体功能障碍及线粒体自噬异常在急性胰腺炎中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 58-64.
- [19] ZHANG Y N, LIU S Z, CAO D, et al. Rg1 improves Alzheimer's disease by regulating mitochondrial dynamics mediated by the AMPK/Drp1 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119285.
- [20] CHANDRA K, SWATHI M, KEERTHANA B, et al. PHLPP1 regulates PINK1-parkin signalling and life span[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6): 166718.
- [21] DU Y, HE J Q, XU Y N, et al. SIRT6 prevent chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive impairment by remodeling mitochondrial dynamics in a STAT5-PGAM5-Drp1 dependent manner[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 788.
- [22] MISRANI A, TABASSUM S, HUO Q W, et al. Mitochondrial deficits with neural and social damage in early-stage Alzheimer's disease model mice[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 748388.
- [23] SUN Z H, JI Z H, MENG H W, et al. Lactate facilitated mitochondrial fission-derived ROS to promote pulmonary fibrosis via ERK/DRP-1 signaling[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 479.
- [24] SU Z D Z, LI C Q, WANG H W, et al. Inhibition of DRP1-dependent mitochondrial fission by Mdivi-1 alleviates atherosclerosis through the modulation of M1 polarization[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 427.
- [25] ZHAO X M, CHEN Z, ZHAO J B, et al. Hsp90 modulates the stability of MLKL and is required for TNF-induced necroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(2): e2089.
- (童颖丹 编辑)
- 本文引用格式:** 符钰岚, 陈炜, 朱小敏, 等. HSP90 介导线粒体分裂抗阿尔茨海默病的作用机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(14): 31-37.
- Cite this article as:** FU Y L, CHEN W, ZHU X M, et al. Role of HSP90-mediated mitochondrial fission in protecting against Alzheimer's disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(14): 31-37.