

• 综述 •

LON蛋白酶1在疾病中的研究进展

张晓璐¹, 李杉珊², 徐颖^{3*}

¹南京医科大学附属儿童医院儿童保健科, ²肾脏科, ³新生儿医学中心, 江苏 南京 210008

[摘要] 线粒体是人体的能量代谢中心, 不仅通过氧化磷酸化为生命活动提供能量, 还参与调控物质代谢、细胞凋亡、信号转导、活性氧平衡等过程, 线粒体稳态平衡在维持细胞微环境稳定与器官正常功能中至关重要。LON蛋白酶1(LON protease 1, LONP1)是一种核基因LONP1(PRSS15)编码的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)依赖性丝氨酸蛋白酶, 在进化中高度保守, 发挥多种生物学功能。它主要定位于线粒体基质, 具有清除错误折叠和氧化修饰的蛋白质、稳定线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)和扮演分子伴侣的功能, 是维持线粒体稳态平衡、蛋白质量控制的关键蛋白酶。近年来, LONP1通过调控线粒体质量和能量控制系统, 参与个体发育、器官衰老和各类疾病发生发展的研究日益增多。文章系统综述了LONP1的生物学特征、结构及功能, 及其在胚胎发育和衰老、癌症和各类疾病中的研究进展。

[关键词] LONP1; 线粒体; 衰老; 癌症; 疾病

[中图分类号] Q73

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)01-153-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN250920

Advances of Lon protease 1 in diseases

ZHANG Xiaolu¹, LI Shanshan², XU Ying^{3*}

¹Department of Child Health Care, ²Department of Nephrology, ³Neonatal Medical Center, the Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Abstract] Mitochondria serve as the central hub of cellular energy metabolism. Beyond generating ATP via oxidative phosphorylation to sustain vital activities, they participate in regulating material metabolism, apoptosis, signal transduction, and reactive oxygen species homeostasis. Maintenance of mitochondrial homeostasis is indispensable for preserving intracellular microenvironmental stability and the physiological function of organs. LON protease 1 (LONP1) is an ATP-dependent serine protease encoded by the nuclear gene LONP1 (PRSS15), which is highly conserved in evolution and plays various biological functions. It is mainly localized in the mitochondrial matrix, with functions of clearing misfolded and oxidatively modified proteins, stabilizing mitochondrial DNA (mtDNA), and being a molecular chaperone. To date, there is growing evidence that LONP1, through its regulation of mitochondrial quality and energy homeostasis, is involved in development, aging, and various diseases. This article reviews the biological characteristics, structure, and function of LONP1, as well as the advances of LONP1 in embryonic development, aging, cancer, and various diseases.

[Key words] LONP1; mitochondria; aging; cancer; disease

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(01): 153-162]

线粒体拥有独立的遗传物质和质量控制系统, 主要通过氧化磷酸化为生命活动提供能量, 并参与

多种生物学过程。线粒体内包含4种以上的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)依赖性蛋白酶, 负责去除错误折叠蛋白和氧自由基, 稳定线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA), 从而维持线粒体稳态^[1-2]。其中, LON蛋白酶1(LON protease 1, LONP1)近年来受到广泛关注, 它在进化中保持高度保守,

[基金项目] 国家自然科学基金(82171705)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yingxu.nj@njmu.edu.cn (ORCID: 0009-0006-8294-5287)

主要定位于线粒体基质中,具有蛋白水解、分子伴侣、结合 mtDNA 的功能,其突变及表达或活性异常可引起线粒体功能障碍,导致遗传性疾病、癌症、各系统疾病的发生发展,还可加速器官衰老^[3]。因此,作为调控细胞生物学过程的关键蛋白酶,LONP1 的结构、定位和功能,以及在病理过程中的分子机制也是近年的研究热点。文章系统性地阐述了近5年 LONP1 在胚胎发育、衰老、遗传性疾病、肿瘤、心血管、骨骼肌和肾脏疾病等领域中的研究进展和分子机制。

1 LONP1 的生物学特征

1.1 LONP1 的产生及定位

LON 蛋白酶,是一种同质寡聚环状的 ATP 依赖的丝氨酸蛋白酶家族,在进化过程中高度保守^[4]。LON 蛋白酶最早于 1981 年在大肠杆菌中被发现,参与调控 DNA 复制、细胞分化、细胞死亡等过程。1982 年起,学者们陆续在哺乳动物的器官,如大鼠肝脏、牛肾上腺皮质、人肝脏、心脏、胎盘和大脑中发现 LON 蛋白酶的存在^[5-7]。原核生物和真核生物中,LON 蛋白酶主要定位于胞质、线粒体和过氧化物酶体,其中 LONP1 由定位于人类染色体 19p13.3 上的 PRSS15 基因编码,在胞浆中合成前体蛋白,通过氨基端的线粒体基质靶向序列(mitochondrial targeting sequence, MTS)进入线粒体基质,经切割后形成成熟的 LONP1 蛋白单体^[8];LON 蛋白酶 2(LON protease 2, LONP2)则以过氧化物酶体形式存在,独立于 LONP1 发挥作用^[9]。

在人体中,约 90% 的 LONP1 以可溶形式存在于线粒体基质,其余 10% 与线粒体内膜结合^[10]。研究发现,LONP1 与线粒体内膜的转位酶 AFG3 样基质 AAA 肽酶亚基 2、YME1 样 ATP 酶、HTRA 丝氨酸肽酶 2,以及线粒体接触位点与嵴组织系统复合物存在相互作用,表明 LONP1 定位于线粒体内膜附近。

LONP1 与线粒体核糖体蛋白也存在相互作用,可能在类核与 mtDNA 编码的核糖体间发挥桥梁功能^[11]。LONP1 不仅作用于可溶性蛋白质,还与内膜上的线粒体电子传递链复合物 I、III 和 V 的亚基相互作用^[12-13]。近年,细胞核中也检测到了 LONP1 的表达,LONP1 可通过调控核内热休克因子 1 的转录活性,影响热休克反应进程^[14]。以上研究为探索 LONP1 的定位与功能提供了新的思路。

1.2 LONP1 的结构

LON 蛋白酶在不同生物体之间高度保守,都是由 4~12 个多肽组成的同源寡聚复合物^[15]。LON 蛋白酶分为 LON A、B 和 C 亚家族。在人体中,LONP1 是 LON A 蛋白酶成员,属于 AAA+ 超家族(与多种细胞活性相关的 ATP 酶),每个单体包含 3 个特征性结构域:①N 端结构域,由 67 个高度特异的氨基酸组成,参与识别和结合底物,并调节自身活性;②ATP 酶结构域,即高度保守的 AAA+ 模块,包含 Walker Box A 和 B 基序,介导 ATP 的合成和水解,为发挥酶活性提供能量;③P 结构域,包含丝氨酸和赖氨酸的活性位点残基,形成催化合成酶(丝氨酸-赖氨酸二元体),发挥水解蛋白质的作用。LON B 蛋白酶主要存在于古细菌中,只有 ATP 酶和蛋白酶 2 个结构域。在嗜热细菌中发现的 LON C 亚家族,其结构功能域类似 LON B 蛋白酶^[3,8,15](图 1)。

2 LONP1 的生物学功能

2.1 蛋白水解酶功能

LON 蛋白酶在古细菌、细菌、真核细胞中都有 ATP 依赖性的蛋白水解功能,参与线粒体质量控制,调节细菌的毒力、耐药性、胞内应激反应等^[6]。在 LONP1 的六聚体环状结构中,6 个 ATP 酶位点朝外,6 个蛋白水解活性位点朝内分布;丝氨酸-赖氨酸催化位点位于六聚体环表面较深的凹槽处,发挥蛋白水解活性^[16]。LONP1 的蛋白水解过程如下:在接头

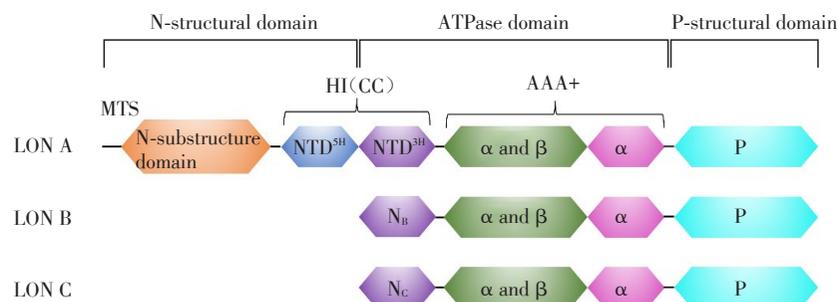


图 1 LON 蛋白酶各亚基结构域的组成

Figure 1 Domain organization of LON protease subunits

蛋白的协助下,LONP1的N端结构域识别并结合蛋白底物的特异性结合位点,使构象发生改变,激活底物多肽去折叠,并在移位酶的协助下进入蛋白酶活性中心,最后发生肽键剪切^[17]。乌头酸酶(aconitase, ACO2)是一种线粒体必需酶,其活性高低可以反映线粒体的氧化还原水平,ACO2作为三羧酸循环的调节酶,可催化线粒体三羧酸循环中的顺乌头酸酶,还可将柠檬酸异构化为异柠檬酸;在哺乳动物中,轻度氧化的ACO2可被LON蛋白酶降解,而ACO2发生过度氧化时,因疏水性增加不能被LON蛋白酶顺利降解,导致线粒体功能障碍和细胞凋亡^[18]。

2.2 分子伴侣功能

LONP1可作为分子伴侣,维持与其结合蛋白的稳定性。LON蛋白酶在酵母菌、哺乳动物的线粒体中可不依赖于蛋白酶活性,参与蛋白复合体的组装,当LON蛋白酶突变或缺失时,线粒体基质中的电子致密体会大量堆积^[7]。研究发现,LON蛋白酶的分子伴侣功能对于电子传递链的组装至关重要,而这种功能主要依赖ATP酶活性^[19]。在褐家鼠中,过表达LONP1可促进细胞色素C氧化酶II组装,维持线粒体功能稳定。在人类中,LONP1可通过维持热休克蛋白60-线粒体热休克蛋白70复合物的稳定性参与调节细胞凋亡;此外,LONP1也可与体内的p53蛋白发生相互作用,抑制p53依赖性细胞凋亡,此过程受ATP酶活性影响,而不依赖其蛋白水解活性,表明LONP1作为分子伴侣的重要性^[20]。

2.3 mtDNA结合蛋白功能

LON蛋白酶的独特序列可与DNA发生结合,这种特性在维持mtDNA的稳定性中十分关键。在真菌中,LON蛋白酶可非特异性结合单链、双链DNA发挥调控基因组的作用,也可通过降解参与DNA转录和甲基化相关的蛋白进行间接调控^[15]。哺乳动物的mtDNA是由16 569个碱基对组成的双链闭环状结构,编码区可编码13种呼吸链复合体亚基、22种转运核糖核酸、2种核糖体核糖核酸,非编码区可调控复制与转录^[21]。mtDNA被紧密压缩为蛋白质-DNA复合物的形式存在,即线粒体类核,LONP1是类核的成分之一,可与线粒体基因启动子直接结合,通过降解或调节线粒体转录因子A、DNA聚合酶 γ 基因、线粒体单链DNA结合蛋白、线粒体DNA解旋酶等,以及与mtDNA的D-loop区直接结合,对mtDNA的复制、转录和翻译进行调控,维持类核稳态^[20,22-23]。

3 LONP1在胚胎发育和衰老中的作用

3.1 LONP1与胚胎发育

胚胎发育过程中,线粒体的数量、分布、活性受到严密的调控,细胞内氧化应激反应或线粒体基因突变均会破坏线粒体功能,从而影响胚胎发育的潜能^[24]。研究发现,在卵泡发育早期,LONP1的缺失可通过诱导线粒体相关凋亡诱导因子1(apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated 1, AIFM1)从细胞质移位至细胞核,导致卵母细胞凋亡、卵巢储备不足和不孕^[25]。Liu等^[26]发现,衰老卵母细胞中LONP1的表达降低与减数分裂缺陷密切相关,富含脯氨酸和谷氨酰胺的剪接因子可直接与LONP1相互作用,介导LONP1缺失对卵母细胞减数分裂进程的破坏,表明LONP1有望成为改善衰老卵母细胞质量的新型治疗靶点。LONP1基因缺陷还可干扰胚胎正常发育,纯合敲除LONP1基因小鼠可出现胚胎早期致死,而杂合子小鼠发育正常,提示LONP1在胚胎发育和器官生成中发挥关键作用^[19]。Strauss等^[27]进一步发现,LONP1功能障碍是一种独特的、常染色体隐性遗传疾病,即脑-眼-牙-耳综合征(cerebro-oculo-dento-auditory syndrome, CODAS)的疾病基础,LONP1基因突变导致其AAA+结构域中的正常氨基酸被致病性氨基酸替代,导致线粒体肿胀、呼吸链破坏,引发脑、眼、牙、耳等多器官发育异常。

3.2 LONP1与细胞衰老

LONP1作为一种应激反应蛋白,在应激过程中被迅速诱导,防止氧化修饰的蛋白质堆积,保护细胞活力,但衰老细胞中LONP1的反应力则明显减弱^[28]。研究发现,老年小鼠骨骼肌中LONP1的表达和活性较年轻小鼠显著降低,且活性的下降在长期经受氧化损伤的老年小鼠中更明显^[29]。另有研究发现,运动、热量控制可有效延缓衰老肌肉中LONP1表达和活性的下降,减轻衰老所致的线粒体损伤^[30]。然而,LONP1与衰老相关的表达和活性改变具有组织特异性,例如,LONP1在年老大鼠分离出的肝脏线粒体中水解活性降低,但在心脏线粒体基质中活性不变,表达反而增加^[31]。近年来,关于LONP1参与细胞衰老导致器官损伤的机制研究日益增多,在II型肺泡上皮细胞中敲低LONP1可上调成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2),激活细胞衰老相关途径,加剧博来霉素诱导的肺纤维化^[32]。在老年患者和小鼠肾组织中,甲基转移酶样3对LONP1的N6甲基腺苷发生异常修饰,

这些异常修饰位点被胰岛素样生长因子2 mRNA 结合蛋白2识别,促进LONP1蛋白降解,从而加剧与衰老相关的线粒体功能障碍和肾纤维化^[33]。此外,LONP1可选择性降解琥珀酸脱氢酶复合物铁硫亚基B,升高琥珀酸水平,纠正衰老相关的白色-棕色脂肪细胞转化和脂肪细胞产热能力损伤^[34]。

4 LONP1在各类疾病中的作用

LONP1在高代谢器官中的丰度较高,如心脏、骨骼肌、大脑、肝脏、肾脏等,因此,在这类器官中经常出现LONP1失调所致的疾病^[6,8]。近年来,大量研究指出LONP1具有组织和器官特异性,通过多种途径调控线粒体功能,参与生理及病理过程,提示LONP1有望成为疾病诊断标志物和潜在治疗靶点。

4.1 LONP1与遗传性疾病

近30年来,CODAS在不同种族儿童中陆续被报道,并检测出10余种LONP1的纯合或复合杂合突变,这些突变多数位于ATP酶结构域,可能通过改变残基的理化特性,削弱LONP1的蛋白水解功能,导致线粒体肿胀、呼吸功能下降及多器官功能障碍^[27,35]。随着基因检测技术的进步,更多由LONP1基因突变引起的遗传性线粒体疾病被发现。研究报道,位于LONP1N末端结构域c.901C>T(p.R301W)杂合突变可通过稳定LONP1六聚体结构,限制其构象变化,引起蛋白酶活性异常升高和分子伴侣功能丧失,降解关键线粒体蛋白,导致氧化磷酸化相关亚基减少及线粒体功能障碍^[12]。位于LONP1P结构域起始端的c.2282c>t(p.Pro761Leu)纯合错义突变,可导致底物特异性蛋白水解缺陷,抑制磷酸化E1 α 降解,降低丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性,引发多种类型的耐药性癫痫^[36]。LONP1突变位点与癫痫表型严重程度相关,位于LONP1的接头区、MTS和P结构域的多个突变,如p.Leu842Met、p.Pro51Leu、p.Ala229Val等所致的癫痫相比N端及P结构域起始端突变引起的癫痫症状更轻、起病较晚,且对抗癫痫药物反应良好^[37]。此外,c.1693T>C(p.Tyr565His)和c.2197G>A(p.Glu733Lys)的复合杂合突变可导致骨骼肌的氧化磷酸化缺陷和mtDNA拷贝数丢失,其中c.1693T>C(p.Tyr565His)突变对LONP1的底物结合和蛋白水解活性损害显著,而p.Glu733Lys影响较轻,但两者共存时可因亚基构象差异引起不可逆的蛋白酶功能丧失^[38]。另有研究表明,c.810G>a(p.D463N)纯合错义突变可显著减少线粒体电子传递链亚基,降低PDH

活性,导致严重的线粒体细胞病^[39]。在一项先天性膈疝的大规模遗传学研究中,通过对患者-父母三联体及病例-对照队列的分析,发现约3%的患者携带LONP1的罕见杂合突变,突变位点位于LONP1的主要结构域,干扰LONP1的蛋白酶与ATP酶活性,提示LONP1可作为先天性膈疝的潜在风险基因^[40]。

4.2 LONP1与癌症

LONP1在多种肿瘤细胞中表达升高,介导细胞对应激源的适应性反应,调节线粒体能量代谢重编程,维持线粒体基质稳态,在促进肿瘤细胞的增殖、转移和耐药性等方面发挥重要作用,表明LONP1上调与癌症的发生发展具有相关性^[3,41]。蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称为Akt)可在Ser173和Ser181位点磷酸化LONP1,增强LONP1蛋白酶活性,降解电子传递链复合物II和V的错误折叠亚基,促进氧化代谢和肿瘤细胞的侵袭,表明LONP1可在癌症中作为线粒体重编程的关键效应器和潜在治疗靶点^[42]。在结直肠癌中,LONP1上调可通过磷酸化Akt和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β),调控Wnt/ β -catenin通路,促进肿瘤细胞的上皮-间充质转化^[43]。在胰腺癌中,敲低LONP1可抑制c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路介导的上皮-间充质转化,下调基质金属蛋白酶、波形蛋白,上调紧密连接蛋白-1,从而抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭^[44]。在宫颈癌中,LONP1的高表达促进线粒体自噬,抑制LONP1表达可阻断自噬标志物LC3转换及Pink/Parkin通路,诱导线粒体重塑并抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移^[45]。在胃癌中,幽门螺杆菌感染通过缺氧诱导因子-1上调LONP1,促进糖酵解代谢与细胞过度增殖^[46]。在肝细胞癌中,上调的LONP1可通过降解ACO2抑制铁死亡和铜死亡,促进癌细胞的增殖和转移,而敲低LONP1则可延缓肿瘤进展^[47]。在前列腺癌中,LONP1通过降解线粒体丙酮酸载体1(mitochondrial pyruvate carrier 1, MPC1)抑制线粒体代谢,阻碍电子传递链及线粒体ATP合成,进而促进前列腺癌的转移^[48]。此外,LONP1在弥漫性大细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤中表达增高,敲低LONP1可诱导肿瘤细胞死亡,且CDDO类化合物可选择性阻断LONP1蛋白酶活性,提示LONP1可作为潜在的抗癌药物靶点^[49]。在多发性骨髓瘤中,LONP1的上调降低了蛋白酶体抑制剂的疗效,从而产生部分耐药,这表明联合抑制LONP1与蛋白酶体可能有助于治疗多发性骨髓瘤^[50]。

4.3 LONP1与心血管疾病

线粒体在心肌细胞中约占30%,在心肌收缩与舒张、泵血等过程中至关重要,线粒体代谢稳态失衡可引起一系列心血管疾病^[51]。研究发现,小鼠胚胎心肌组织中LONP1缺陷可干扰线粒体质量控制,导致心脏发育障碍及胚胎死亡,提示LONP1介导的线粒体网络在心脏早期发育中具有关键作用,其表达或活性下降是心血管疾病发生的重要机制^[52]。在心肌缺血/再灌注及缺氧损伤模型中,LONP1通过降解细胞色素c氧化酶复合物IV i1和Vb亚基,抑制复合物IV活性^[53]。相反地,心脏缺血预处理可诱导LONP1表达上调2倍,发挥心肌保护作用;而特异性敲除LONP1可显著扩大心肌梗死面积,表明LONP1作为内源性心脏保护介质,通过调控呼吸链酶复合物的含量与活性,实现能量代谢重编程以减轻心脏损伤^[54]。在动脉粥样硬化进程中,高脂通过激活真核起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α subunit, eIF2 α)信号通路上调LONP1,降解Pink蛋白,并抑制Parkin介导的线粒体自噬,加剧线粒体氧化应激及炎症反应,促进斑块形成及缺血性损伤^[55]。在心力衰竭模型中,LONP1蛋白水解活性显著降低,并伴随线粒体电子传递链损伤和呼吸功能障碍,从而减弱心肌收缩力;外源性给予超氧化物歧化酶模拟物可恢复LONP1氧化修饰能力,改善线粒体功能和心肌收缩力^[56]。LONP1作为线粒体-内质网膜接触位点束缚蛋白,参与维持线粒体-内质网膜接触位点的结构完整性及线粒体动力学稳定;心肌细胞特异性缺失LONP1可激活内质网内未折叠蛋白反应,导致心肌代谢重编程和病理性重塑^[13]。此外,LONP1在肺动脉高压的动物和细胞模型中表达上调,通过降解MPC1,促进糖酵解重编程、细胞增殖和迁移;敲低LONP1则可改善线粒体功能,减轻肺血管重塑^[57]。

4.4 LONP1与骨骼肌疾病

鉴于肌肉细胞对线粒体氧化磷酸化的高度依赖,LONP1在维持骨骼肌质量和强度方面也发挥重要作用。在人和小鼠模型中,废用性肌肉萎缩均伴随线粒体LONP1表达下降,特异性敲除小鼠骨骼肌中的LONP1可导致线粒体功能障碍,引起异常蛋白在线粒体内堆积,进而激活自噬-溶酶体降解途径,最终引起肌纤维变细及肌力下降^[58]。成肌细胞分化作为肌生成的关键环节,高度依赖线粒体供能,Pink1/Parkin信号通路在成肌细胞分化早期被激活,而在分化早期敲除LONP1可抑制该通路和线粒体自

噬,诱导线粒体去极化,从而阻断成肌细胞分化^[59]。此外,烧伤患者骨骼肌和全身均呈现高代谢状态,线粒体耗氧量增加,并伴随线粒体未折叠蛋白反应相关基因和LONP1表达增高;重度烧伤患者的骨骼肌中同时出现胞质和线粒体蛋白水解增强,提示烧伤可能通过加剧线粒体应激反应与蛋白降解,促进骨骼肌损伤与萎缩^[60]。在骨关节炎方面,LONP1在患者软骨及衰老大鼠的软骨细胞中表达显著降低,敲低LONP1可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,诱发氧化应激、代谢紊乱及线粒体自噬等反应,进而加速衰老相关性骨关节炎进展。值得注意的是,白藜芦醇可通过抗氧化作用抑制LONP1下调诱导的氧化应激和MAPK通路活化,从而缓解疾病进程^[61]。

4.5 LONP1与肾脏疾病

近年来,LONP1在肾脏疾病中的作用逐渐被关注。研究发现,在局灶节段性肾小球硬化和微小病变型肾病患者的肾组织样本中,LONP1表达显著降低,其水平与蛋白尿严重程度和肾脏病理损伤呈负相关。条件性敲除小鼠足细胞中LONP1可诱发足细胞损伤,出现蛋白尿、肾小球硬化及肾间质纤维化;体外实验中,敲除LONP1可导致足细胞线粒体功能障碍和细胞凋亡,而过表达LONP1则具有保护作用^[62]。Bai等^[63]研究进一步显示,LONP1在慢性肾脏病患者和小鼠的肾组织中表达降低,在肾小管上皮细胞中特异性过表达LONP1,可通过降解3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合酶2(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2, HMGCS2)维持线粒体稳态,从而改善肾功能障碍与纤维化。此外,肾毒性物质赭曲霉毒素A可诱导人胚肾上皮细胞中LONP1表达增高,利用RNA干扰技术下调LONP1,可加剧该毒素引发的氧化应激及核酸代谢损伤,表明LONP1在肾毒性损伤中通过抗氧化、控制线粒体蛋白质量及维持mtDNA稳态发挥保护作用^[64]。另有研究报道,白藜芦醇可通过上调LONP1水平,改善赭曲霉毒素A诱导的肾毒性损伤^[65]。

4.6 LONP1与其他疾病

LONP1在神经系统、肝脏、感染及内分泌疾病中的作用也得到进一步研究。在癫痫持续状态后,大鼠海马小清蛋白阳性神经元和CA1区神经元的线粒体中LONP1表达上调,敲低LONP1可促进活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3和高迁移率族蛋白B1在线粒体中积聚,加剧神经元死亡^[66]。在阿尔茨海默病患者和动物模型中,LONP1表达显著降低,

在神经元中敲除 LONP1 可导致线粒体断裂与功能异常,而过表达 LONP1 则可改善淀粉样肽 A β 42 诱导的线粒体缺陷及认知障碍^[67]。在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎的患者和小鼠肝细胞中,LONP1 表达下降;肝细胞特异性敲低 LONP1 可引起二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)积聚和乳清酸水平升高,加剧肝脏纤维化;而过表达 LONP1 或使用 DHODH 抑制剂则可抑制激活转录因子 3 介导的肝星状细胞活化,减轻肝纤维化^[68]。在急慢性肝衰竭中,LONP1 表达下调,过表达 LONP1 可恢复糖异生关键酶活性,减轻肝损伤与细胞凋亡,而敲除 LONP1 则加重肝损伤与糖异生障碍^[69]。在感染性疾病中,小反刍兽疫病毒(pestes des petits ruminants virus, PPRV)感染通过下调 LONP1,经由核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/Kelch 样 ECH 关联蛋白(Kelch-like ECH-associated protein, Keap)信号通路降解线粒体谷胱甘肽过氧化物酶 4,诱导铁死亡及活性氧过度释放,从而参与炎症反应和病毒复制^[70]。此外,在 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞中,LONP1 表达降低,其缺失通过破坏分子伴侣功能,导致线粒体蛋白错误折叠及呼吸链受损,引起 β 细胞凋亡及高血糖^[71]。

由此可见,LONP1 在肿瘤、动脉粥样硬化、肺动脉高压、肾毒性肾损伤及癫痫等疾病中表达升高,而在肺纤维化、心力衰竭、缺血缺氧后心肌损伤、骨关节炎及慢性肾脏病等中表达降低(图 2)。LONP1

作为线粒体稳态的调节器,其表达和功能具有细胞类型和疾病状态依赖性。在正常组织中,LONP1 主要维持生理稳态,当肾脏、心脏、骨骼肌等组织遭遇缺血、缺氧等应激刺激时,LONP1 则被动员以清除损伤蛋白,抵抗应激;如超过其代偿能力则导致线粒体功能障碍及细胞死亡,进一步降低 LONP1 的表达。在肿瘤中,LONP1 的高表达有助于清除高代谢产生的异常蛋白,支持癌细胞在应激微环境中存活并维持其“高耗能”的恶性表型。因此,在细胞对能量的不同需求下,LONP1 的表达和活性可呈现动态变化,并发挥“双刃剑”功能。

5 LONP1 抑制剂和激动剂

目前,针对 LONP1 的抑制剂研究广泛,包括三萜类化合物 CDDO 及其衍生物 Me-CDDO、钝顶内酯 A、(-)-芝麻素、桃金娘酮 A、MG132、MG262、硼替佐米和香豆素衍生物等^[20],这些抑制剂通过干扰线粒体蛋白质稳态,引起受损蛋白质累积、线粒体功能障碍和细胞死亡,但特异性和亲和力有待进一步验证^[20]。LONP1 的激动剂包括青蒿素衍生物和 84-B10,可通过恢复线粒体功能,预防多囊卵巢综合征、急性肾损伤和慢性肾脏病等疾病^[20, 63, 72-73]。临床前研究和药代动力学研究显示,青蒿素衍生物可通过提高 LONP1 活性,抑制细胞色素 P450 11A1 活性,从而降低卵巢雄激素合成,改善多囊卵巢综合征,同时增加给药次数可以解决青蒿素半衰期短(1~2 h)

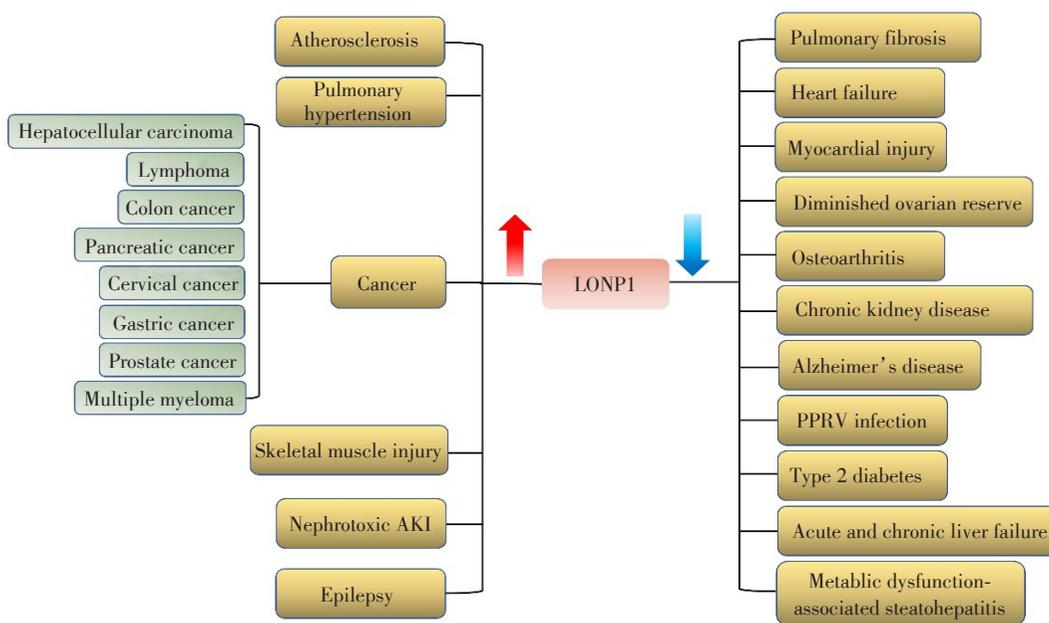


图 2 LONP1 在各类疾病中的表达

Figure 2 Expression of LONP1 in various diseases

的问题^[20]。84-B10是一种合成的3-苯基戊二酸衍生物,研究发现84-B10可通过恢复线粒体稳态,缓解顺铂^[72]、马兜铃酸类^[73]诱导的肾毒性,并在肾纤维化和肾小管上皮细胞损伤中发挥保护作用^[63],鉴于84-B10毒性低、给药后肾脏中的药物浓度高、治疗效果良好,具有良好的发展前景^[74]。虽然LON蛋白酶激动剂和抑制剂的研究目前仅限于临床前阶段,转化至临床还有安全性、特异性、高效性等问题需要解决,但为LON1成为疾病的治疗靶点提供可能,也为鉴定LON1的特定变构结合位点,以及探究新的LON1高特异性和亲和力的分子化合物提供了机会。

6 总结与展望

LON1是细胞生物学中的关键蛋白酶,其功能不仅限于调节线粒体代谢功能,还参与调控其他生物学过程,如内质网应激反应、线粒体自噬、肿瘤细

胞的侵袭和转移等。如前所述,LON1的特殊结构决定它是一种多功能蛋白酶,可通过蛋白水解、分子伴侣、mtDNA结合蛋白等功能发挥作用,已有研究证实LON1在胚胎发育、器官衰老、心血管疾病、慢性肾脏病、骨骼肌肉疾病、代谢性疾病、感染性疾病以及癌症中表达失调,靶向调控AIFM1、FGF2、Pink、MPC1、HMGCS2、MAPK、DHODH、ACO2等关键蛋白,影响Wnt/ β -catenin、Nrf2/Keap等信号通路,参与多种病理学过程(图3),表明LON1有望成为潜在给药靶点。

综上所述,LON1在维持细胞内环境稳态中至关重要,并与器官衰老和各种疾病的发生发展密切相关,但目前关于LON1的机制研究仍不深入,同时LON1的激动剂、抑制剂仍存在较大的挖掘空间。因此,探究LON1在疾病进程中的作用特点和分子机制,具有相当重要的现实意义。

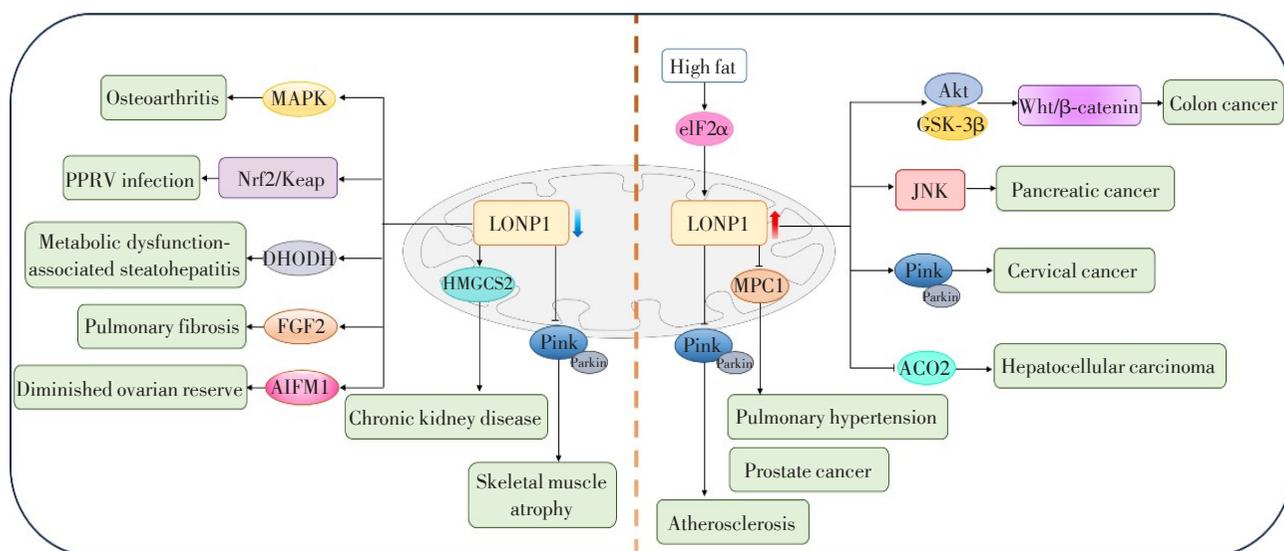


图3 LON1在各类疾病中的调控机制与作用靶点

Figure 3 The regulatory mechanisms and targets of LON1 in various diseases

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests in this work.

作者贡献声明:

张晓璐负责文献收集、文章撰写与修改,李杉珊负责文献查询与文章校对,徐颖负责监督指导并参与文章审阅与修订。

Author's Contributions:

ZHANG Xiaolu was responsible for literature search, writing, and revising the article. LI Shanshan was responsible for literature review and article proofreading. XU Ying provided supervision and participated in reviewing and revising the

article.

[参考文献]

- [1] 邹小义,冯同保,张平. 线粒体融合和裂变在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2024,44(5):705-712
ZOU X Y, FENG T B, ZHANG P. Research progress of mitochondrial fusion and fission in respiratory diseases development [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2024, 44(5): 705-712
- [2] WU D, LIU Y, DAI Y, et al. Comprehensive structural characterization of the human AAA+disaggregase CLPB

- in the apo- and substrate-bound states reveals a unique mode of action driven by oligomerization[J]. *PLoS Biol*, 2023, 21(2): e3001987
- [3] VENKATESH S, SUZUKI C K. Cell stress management by the mitochondrial LonP1 protease - insights into mitigating developmental, oncogenic and cardiac stress[J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 46–61
- [4] KIRTHIKA P, LLOREN K K S, JAWALAGATTI V, et al. Structure, substrate specificity and role of lon protease in bacterial pathogenesis and survival[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3422
- [5] YIGIT K, CHIEN P. LON-dependent proteolysis in oxidative stress responses [J]. *J Bacteriol*, 2025, 207 (7) : e00005–00025
- [6] GIBELLINI L, DE GAETANO A, MANDRIOLI M, et al. The biology of Lonp1: more than a mitochondrial protease[J]. *Int. Rev. Cell Mol. Biol*, 2020, 354: 1–61
- [7] XI W W, ZHANG Z Y, SU Y, et al. Frontiers in LONP1 research: unraveling molecular mechanisms, disease associations, and therapeutic strategies [J]. *Mitochondrial Commun*, 2025, 3: 79–86
- [8] 渠允薇, 张世纪, 张铎腾, 等. 线粒体蛋白酶 LONP1 结构、功能与相关疾病研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2024, 34(4): 354–363
QU Y W, ZHANG S J, ZHANG D T, et al. Research progress on structure, function and related diseases of mitochondrial protease LONP1[J]. *Journal of Jiangsu University(Medical Edition)*, 2024, 34(4): 354–363
- [9] CUI X B, ZHANG Y L, ZHANG L, et al. Role of LONP2 in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Gene*, 2023, 851: 147033
- [10] WANG J L, ZHANG Y, SHI H J, et al. Construction of mitochondrial protection and monitoring model of lon protease based on machine learning under myocardial ischemia environment [J]. *J Environ Public Health*, 2022, 2022: 4805009
- [11] MATSUSHIMA Y, TAKAHASHI K, YUE S, et al. Mitochondrial LON protease is a gatekeeper for proteins newly imported into the matrix[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 974
- [12] BESSE A, BREZAVAR D, HANSON J, et al. LONP1 de novo dominant mutation causes mitochondrial encephalopathy with loss of LONP1 chaperone activity and excessive LONP1 proteolytic activity[J]. *Mitochondrion*, 2020, 51: 68–78
- [13] LI Y J, HUANG D W, JIA L Q, et al. LonP1 links mitochondria-ER interaction to regulate heart function [J]. *Research(Wash D C)*, 2023, 6: 0175
- [14] GIBELLINI L, BORELLA R, DE GAETANO A, et al. Evidence for mitochondrial Lonp1 expression in the nucleus [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10877
- [15] WLODAWER A, SEKULA B, GUSTCHINA A, et al. Structure and the mode of activity of lon proteases from diverse organisms[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(7): 167504
- [16] SHIN M, WATSON E R, SONG A S, et al. Structures of the human LONP1 protease reveal regulatory steps involved in protease activation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3239
- [17] MINDREBO J T, LANDER G C. Structural and mechanistic studies on human LONP1 redefine the hand-over-hand translocation mechanism[J]. *bioRxiv*, 2024, doi: 10.1101/2024.06.24.600538
- [18] 肖磊, 潘佳滢. 线粒体 Lon 蛋白酶的生理作用研究进展[J]. *生物化工*, 2021, 7(5): 155–157
XIAO L, PAN J Y. Research progress on the physiological function of mitochondrial lon protease[J]. *Biological Chemical Engineering*, 2021, 7(5): 155–157
- [19] POLLECKER K, SYLVESTER M, VOOS W. Proteomic analysis demonstrates the role of the quality control protease LONP1 in mitochondrial protein aggregation[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(4): 101134
- [20] ZANINI G, MICHELONI G, SINIGAGLIA G, et al. Modulation of Lonp1 activity by small compounds[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 553
- [21] TANG L, YU R, ZHOU X S, et al. Mitochondria transcription and cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 168
- [22] LONG Q, ZHOU Y S, WU H, et al. Phase separation drives the self-assembly of mitochondrial nucleoids for transcriptional modulation[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(11): 900–908
- [23] YANG Q Y, LIU P P, ANDERSON N S, et al. LONP-1 and ATFS-1 sustain deleterious heteroplasmy by promoting mtDNA replication in dysfunctional mitochondria[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2): 181–193
- [24] BRADLEY J, SWANN K. Mitochondria and lipid metabolism in mammalian oocytes and early embryos[J]. *Int J Dev Biol*, 2019, 63(3-4-5): 93–103
- [25] SHENG X Q, LIU C M, YAN G J, et al. The mitochondrial protease LONP1 maintains oocyte development and survival by suppressing nuclear translocation of AIFM1 in mammals[J]. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103790
- [26] LIU C M, XU M L, GUAN Y J, et al. Decreased LONP1 expression contributes to DNA damage and meiotic defects in oocytes[J]. *Mol Reprod Dev*, 2023, 90(6): 358–368
- [27] STRAUSS K A, JINKS R N, PUFFENBERGER E G, et al. CODAS syndrome is associated with mutations of LONP1, encoding mitochondrial AAA + Lon protease [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(1): 121–135

- [28] TANG P, ZENG Q, LI Y H, et al. The mitochondrial LONP1 protease: molecular targets and role in pathophysiology[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 401
- [29] ZANINI G, SELLERI V, MALERBA M, et al. The role of Lonp1 on mitochondrial functions during cardiovascular and muscular diseases[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2023, 12(3): 598
- [30] KIM Y, TRIOLO M, HOOD D A. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3165396-3165396
- [31] DELAVAL E, PERICHON M, FRIGUET B. Age-related impairment of mitochondrial matrix aconitase and ATP-stimulated protease in rat liver and heart[J]. *Eur J Biochem*, 2004, 271(22): 4559-4564
- [32] ZHU W, TAN C, ZHANG J. Aging of alveolar type 2 cells induced by LONP1 deficiency exacerbates pulmonary fibrosis[J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(5): 1258-1272
- [33] ZHANG C, SHEN S, XU L, et al. LONP1 alleviates ageing-related renal fibrosis by maintaining mitochondrial homeostasis[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(17): e70090
- [34] FU T, SUN W, XUE J et al. Proteolytic rewiring of mitochondria by LONP1 directs cell identity switching of adipocytes[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(6): 848-864
- [35] TANG Y, LIU Y X, SHENG Y, et al. The first case report of CODAS syndrome in Chinese population caused by two LONP1 pathogenic mutations[J]. *Front Genet*, 2023, 13: 1031856
- [36] NIMMO G A M, VENKATESH S, PANDEY A K, et al. Biallelic mutations of LONP1 encoding the mitochondrial LonP1 protease cause pyruvate dehydrogenase deficiency and profound neurodegeneration with progressive cerebellar atrophy[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(2): 290-306
- [37] LI S, HE N, LIAO J, et al. Association of LONP1 gene with epilepsy and the sub-regional effect[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25575
- [38] PETER B, WADDINGTON C L, OLÁHOVÁ M, et al. Defective mitochondrial protease LonP1 can cause classical mitochondrial disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(10): 1743-1753
- [39] HANNAH-SHMOUNI F, MACNEIL L, BRADY L, et al. Expanding the clinical spectrum of LONP1-related mitochondrial cytopathy[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 981
- [40] QIAO L, XU L, YU L, et al. Rare and de novo variants in 827 congenital diaphragmatic hernia probands implicate LONP1 as candidate risk gene [J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(10): 1964-1980
- [41] SHETTY R, NOLAND R, NANDI G, et al. Powering down the mitochondrial LONP1 protease: a novel strategy for anticancer therapeutics [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2024, 28(1-2): 9-15
- [42] GHOSH J C, SEO J H, AGARWAL E, et al. Akt phosphorylation of mitochondrial Lonp1 protease enables oxidative metabolism and advanced tumor traits [J]. *Oncogene*, 2019, 38(43): 6926-6939
- [43] GIBELLINI L, LOSI L, DE BIASI S, et al. LonP1 differently modulates mitochondrial function and bioenergetics of primary versus metastatic colon cancer cells[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 254
- [44] LIU C, WANG H, LI H, et al. Inhibition of LONP1 suppresses pancreatic cancer progression *via* c-Jun N-Terminal kinase pathway - mediated epithelial - mesenchymal transition[J]. *Pancreas*, 2019, 48(5): 629-635
- [45] WANG X N, XU X, ZHAO Y, et al. Inhibition of Lonp1 induces mitochondrial remodeling and autophagy suppression in cervical cancer cells [J]. *Acta Histochemical*, 2023, 125(1): 151986
- [46] LUO B, WANG M G, HOU N Y, et al. ATP-dependent LON protease contributes to helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis[J]. *Neoplasia(NY)*, 2016, 18(4): 242-252
- [47] ZHONG Y, WU L, PENG Z, et al. LONP1 Promotes hepatocarcinogenesis by degrading ACO2 to alleviate ferroptosis[J]. *Front Biosci(Landmark Ed)*, 2025, 30(8): 41226
- [48] YAO M, ZHANG X, WU T, et al. LON protease 1-mediated metabolic reprogramming promotes the progression of prostate cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 116
- [49] BERNSTEIN S H, VENKATESH S, LI M, et al. The mitochondrial ATP-dependent LON protease: a novel target in lymphoma death mediated by the synthetic triterpenoid CDDO and its derivatives [J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3321-3329
- [50] MANEIX L, SWEENEY M A, LEE S, et al. The mitochondrial protease LONP1 promotes proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma[J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 843
- [51] MUTHU S, TRAN Z, THILAGAVATHI J, et al. Aging triggers mitochondrial, endoplasmic reticulum, and metabolic stress responses in the heart [J]. *J Cardiovasc Aging*, 2025, 5(1): 4
- [52] ZHAO K, HUANG X Y, ZHAO W K, et al. LONP1-mediated mitochondrial quality control safeguards metabolic shifts in heart development[J]. *Development*, 2022, 149(6): dev200458
- [53] SEPURI N B V, ANGIREDDY R, SRINIVASAN S, et al. Mitochondrial LON protease-dependent degradation of cytochrome C oxidase subunits under hypoxia and myocardial ischemia [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017,

- 1858(7):519-528
- [54] VENKATESH S, LI M, SAITO T, et al. Mitochondrial LONP1 protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury in vivo[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 38-50
- [55] ONAT U I, YILDIRIM A D, TUFANLI Ö, et al. Intercepting the lipid-induced integrated stress response reduces atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (10) : 1149-1169
- [56] HOSHINO A, OKAWA Y, ARIYOSHI M, et al. Oxidative post-translational modifications develop LONP1 dysfunction in pressure overload heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3): 500-509
- [57] LI M K, ZHANG W K, ZHANG M H, et al. LONP1 facilitates pulmonary artery smooth muscle cell glycolytic reprogramming by degrading MPC1 in pulmonary hypertension[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2025, 139(10): 479-501
- [58] XU Z S, FU T T, GUO Q Q, et al. Disuse-associated loss of the protease LONP1 in muscle impairs mitochondrial function and causes reduced skeletal muscle mass and strength[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 894
- [59] HUANG S Y, WANG X N, YU J L, et al. LonP1 regulates mitochondrial network remodeling through the PINK1/Parkin pathway during myoblast differentiation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(6): C1020-c1028
- [60] KNUTH C M, AUGER C, JESCHKE M G. Burn-induced hypermetabolism and skeletal muscle dysfunction [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321(1): C58-C71
- [61] HE Y Z, DING Q H, CHEN W L, et al. LONP1 downregulation with ageing contributes to osteoarthritis *via* mitochondrial dysfunction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 176-190
- [62] GONG W, SONG J Y, LIANG J, et al. Reduced Lon protease 1 expression in podocytes contributes to the pathogenesis of podocytopathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 854-869
- [63] BAI M, WU M, JIANG M, et al. LONP1 targets HMGCS2 to protect mitochondrial function and attenuate chronic kidney disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2): 16581
- [64] ZHANG B Y, SHEN X L, LIANG R, et al. Protective role of the mitochondrial LON protease 1 in ochratoxin A-induced cytotoxicity in HEK293 cells [J]. *J Proteomics*, 2014, 101: 154-168
- [65] RAGHUBEER S, NAGIAH S, PHULUKDAREE A, et al. The phytoalexin resveratrol ameliorates ochratoxin a toxicity in human embryonic kidney (HEK293) cells[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(12): 2947-2955
- [66] KIM J E, PARK H, KIM T H, et al. LONP1 regulates mitochondrial accumulations of HMGB1 and Caspase-3 in CA1 and PV neurons following status epilepticus [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2275
- [67] WANG W Z, MA X P, BHATTA S, et al. Intraneuronal β -amyloid impaired mitochondrial proteostasis through the impact on LONP1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(51): e2316823120
- [68] XU D, ZHANG Z, ZHU Z, et al. Decreased LONP1 expression exacerbates MASH-induced liver fibrosis *via* elevated orotic acid levels[J]. *J Hepatol*, 2025, 8: 0168-8278 (25)02379-7
- [69] WU M C, WU J, LIU K, et al. LONP1 ameliorates liver injury and improves gluconeogenesis dysfunction in acute-on-chronic liver failure[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2024, 137(2): 190-199
- [70] HOU Q, CHENG S, LI Z, et al. Peste des petits ruminants virus (PPRV) induces ferroptosis *via* LONP1-mediated mitochondrial GPX4 degradation in cell culture[J]. *J Virol*, 2025, 99(5): e0231024
- [71] LI J, DENG Y, GASSER M, et al. LONP1 regulation of mitochondrial protein folding provides insight into beta cell failure in type 2 diabetes [J]. *Nat Metab*, 2025, 7(8): 1570-1592
- [72] FAN J, XU X, LI Y, et al. A novel 3-phenylglutaric acid derivative (84-B10) alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting mitochondrial oxidative stress-mediated ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 194: 84-98
- [73] XU X Y, ZHU W P, MIAO M Q, et al. Activation of LONP1 by 84-B10 alleviates aristolochic acid nephropathy *via* re-establishing mitochondrial and peroxisomal homeostasis[J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22: 808-821
- [74] SU M, LIU X R, ZHAO Y R, et al. In silico and *in vivo* pharmacokinetic evaluation of 84-B10, a novel drug candidate against acute kidney injury and chronic kidney disease[J]. *Molecules*, 2023, 29(1): 159
- (收稿: 2025-08-18; 修回: 2025-11-13; 录用: 2025-11-17)
(本文编辑: 唐震)