

线粒体自噬及其机制在神经系统疾病中的研究进展

邹利 王云甫

【中图分类号】 R361⁺.3 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)04-0302-08

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.04.025

1 前言

众所周知,自噬(autophagy)属于细胞程序性死亡的一种重要方式。自噬过程是细胞利用溶酶体降解和回收细胞内生物大分子与细胞器,是细胞的自我消化过程,因此在细胞发育、分化、存活和内环境稳定中自噬起到关键作用。自噬的作用贯穿于正常细胞生长发育和疾病病理生理过程,自噬在衰老、肿瘤、心血管疾病、神经系统退行性疾病以及自身免疫性疾病中发挥了重要作用。自噬是一种进化保守的凋亡通路,用来吞噬功能失调细胞器和/或异常构成的蛋白,其过程是通过自噬小体完成吞噬^[1]。最近研究表明,自噬小体被认为在很多神经变性疾病中扮演重要角色^[2],线粒体自噬可能促进了神经变性疾病的发生和发展^[3],如阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化症。同时自噬在多发硬化化的发生中也起到关键作用。本研究为就自噬及其机制在神经系统疾病的研究进展做一综述。

2 程序性细胞死亡与自噬的提出

在正常的生长期和成熟期所有的多细胞生物都经历了精细调控的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。PCD在许多生物进程中扮演了必要的角色,包括组织在形态发育中的重建和塑性,免疫系统的发生发展以及多余的、衰老的和损伤的细胞的清除^[4-5]。现已证明,对正常情况和细胞死亡的调控的干扰可促进许多病理改变,如癌症、神经退行性疾病和自身免疫性疾病。如今多种其他形式的细胞死亡被发现,包括程序性细胞坏死(necroptosis)、细胞焦亡(pyroptosis)以及自噬性细胞死亡(autophagic cell death)^[6-7]。

自噬(autophagy)是依赖溶酶体、消化性、保守进化的细胞代谢过程,是一个普遍存在的分解代谢过程^[8]。自噬过程包含了细胞质组份的降解,包括整个细胞器;其过程依赖溶酶体途径,但不仅限于此,还可以通过如蛋白酶降解途径^[9]。进化上高度保守的多步骤自噬过程是由一大群独特的自噬相关(Atg)蛋白所执行和调控的。Atg蛋白直接与部分细胞

质成分封装于一个双层膜结构的囊泡中,被称为自噬体(autophagosome)^[10]。成熟的自噬体与溶酶体一旦融合成形,那些被附着上的成分将被溶酶体水解酶降解掉。

在自噬过程中拥有双层膜结构的自噬体可以吞并细胞质内成分,与溶酶体融合,进行底物的降解,并释放大分子物质供机体应用。虽然自噬先前被认为是非选择性的,但越来越多的证据表明它可以同样选择性的降解特定的底物^[11]。这些底物包括蛋白质、线粒体、内质网、核糖体、过氧化物酶体以及侵入机体的细菌。基础形式的自噬对于维持细胞稳态十分重要,比如通过移除受损细胞器、蛋白质聚集和衰老蛋白质的周转。当应对高压信号比如饥饿、缺氧、活性氧族攻击、病原体感染和化疗药物时自噬将迅速提高并首先作为一种保护机制来进行细胞质材料的回收以用来能量生产,同时也能够成为细胞的死亡启动^[12]。

3 线粒体自噬的概述

线粒体一直视为真核生物中至关重要的细胞器,主要是因为他们在ATP合成等生物合成反应上担任着重要的角色。与此同时,越来越多的研究表明,线粒体具有一系列的功能,从传统所知的能量供应到细胞凋亡的信号传导^[13]。线粒体通过氧化磷酸化过程提供大量能量,同时也产生了大量危害性地活性氧类(Reactive Oxygen Species, ROS),如超氧化物、过氧化氢、羟自由基等,潜在性地造成了线粒体蛋白、DNA与脂质的损伤,而且受损的线粒体中释放细胞色素C是细胞凋亡的一个重要环节。由于线粒体所带来的这些负面影响,线粒体在10~15 d就需要被更新1次,即使是在心脏、肝脏、肾脏、脑组织等没有或很少有细胞增殖的组织中也是如此^[14]。为了维持细胞能量的代谢稳态,精细调控线粒体的数量和活力,及时清除受损的线粒体是非常重要的。细胞内主要的清除线粒体的方式就是自噬。

自噬具有非选择性和高度选择性。目前为止,从酵母菌到哺乳动物,多种高度选择性自噬被发现,如过氧化物酶体的自噬清除(pexophagy)^[15]、内质网的自噬清除(erphagy)^[16]、核糖体的自噬清除(ribophagy)^[17-18]、脂肪颗粒的自噬清除(lipophagy)^[11,19]、入侵微生物的自噬清除(xenophagy)^[20-21]和蛋白总量的自噬性控制^[22-24]。此外,选择性清除受损的或者多余的线粒体的自噬为线粒体自噬。

简而言之,线粒体是特异性自噬攻击的主要靶标之一,自噬线粒体的过程被称为线粒体自噬(mitophagy)。Lemasters及他的同事们证实,在无血清伴胰高血糖素的环境下培

基金项目:湖北省科技厅自然科学基金(项目编号为2010CDB09103);湖北省教育厅重点项目(项目编号为D20112102);2014年湖北医药学院优秀中青年科技创新国家资助计划项目(项目编号为2014CXX01)

作者单位:442000 湖北医药学院附属十堰市太和医院神经内科[邹利 王云甫(通信作者)]

养大鼠肝细胞,可以发现去极化的线粒体总是围绕着酸性溶酶体和 GFP-LC3 阳性自噬体^[25-26]。他们应用“mitophagy”一词作为选择性线粒体自噬过程的术语^[25]。在营养缺乏、ROS 簇聚、细胞衰老等外界刺激的作用下细胞内的线粒体会发生去极化并出现损伤,被特异性地包裹进自噬体中与溶酶体融合,从而将损伤线粒体降解,维持细胞内环境的稳定^[27]。线粒体自噬与细胞的生理和疾病病理生理状态密切相关。

4 线粒体自噬的作用和机制

4.1 线粒体自噬的作用

早期的研究表明,线粒体自噬的作用是为了匹配代谢需要而调节线粒体的数量,也有可能是作为一种质量调控的形式来清除损伤的线粒体。近年来,在酵母^[28]和哺乳动物^[29]中均证实了自噬在线粒体的清除方面发挥了关键性的作用。线粒体自噬除了与正常的质量调控过程紧密相关,还被证实在线粒体周转稳态^[30]、线粒体数量改变后调整代谢的需求^[31]以及在哺乳动物中某些细胞的特殊发展阶段^[32]均有至关重要的作用。

线粒体自噬可能阻止人类变性疾病的生理病理过程。线粒体功能异常可以造成细胞严重损伤,并且与生长发育、神经变性疾病、肿瘤、衰老、组织损伤有着密不可分的联系,维持线粒体的数量和功能的稳定对于细胞的稳态至关重要。另外,在红细胞的成熟分化过程中线粒体自噬的作用被人们逐渐所认识,红细胞的成熟分化过程中必须有程序性的细胞器清除,才能生成新的红细胞^[33]。这个过程是需要线粒体自噬不断清除线粒体而实现的。由此可以认为,自噬在清除过剩以及受损的线粒体方面起着关键性的作用,线粒体自噬在人类生理、病理变化中有着重要作用。

4.2 线粒体自噬的机制

4.2.1 Atg 蛋白介导的线粒体自噬

线粒体自噬是自噬的一种,所以最核心自噬结构仍然和其他的自噬类型一样。研究者们陆续报道了一些和线粒体自噬相关的 ATG 基因^[30,34-35]。ATG 基因在自噬中发挥着根本性的作用,如 ATG1 和 ATG13 可以编码蛋白激酶,泛素样的蛋白修饰装置主要有 ATG3,4,5,7,8,10,12 和 16,为自噬体提供脂质并参与这些编码组分的主要有 ATG2,ATG9 和 ATG18,ATG6 和 ATG14 参与了小囊泡的成核以及 PI3K 复合体 I 的编码,对于所有的自噬类型都是必不可少。所以,不管是线粒体自噬还是其他类型的自噬,核心的自噬装置都是普遍存在的。

在 2009 年 2 个独立的实验组通过全基因筛查证实了 Atg32 作为线粒体自噬受体,特异性地参与酵母菌的线粒体自噬^[36-37]。Atg32 是横跨线粒体外膜(OMM)60kDa 大小的蛋白质。它在膜间具有 C 末端结构域,对在胞质中具有约 40kDa 大小的氨基末端结构。对在强制呼吸作用下发生的自噬来说它是必需的,而对在饥饿状态发生的非选择性自噬和过氧化物酶体自噬来说它不是必需的^[38]。在诱导自噬增长的环境下 Atg32 可以和接头蛋白 Atg11 结合;这种结合

可以招募如过氧化物酶等一系列物质,通过与 Atg8 的相互作用,进入自噬体中^[38]。更重要的是,Kanki 等人还发现在细胞质中游离的 Atg32 包含有 Atg8 结合性 WXXL 样的模体超二级结构^[39],这样的结构对于与 Atg8 结合和线粒体自噬来说至关重要。因此,本研究推测出 Atg32 不仅可以通过 Atg11 间接地与 Atg8 产生相互作用,而且能够以 WXXL 样序列直接与 Atg8 结合。线粒体膜上锚定蛋白 Atg32 与独立膜上 Atg8 有直接和间接的关系,证实是招募线粒体进入自噬体的重要途径。但是,Atg32 蛋白是如何表达并激活,是如何来清除适当数量线粒体等问题仍不清楚,期待进一步的研究。

4.2.2 Nix 介导的线粒体自噬

在绝大多数哺乳动物中成熟的红细胞并没有线粒体,这是因为红细胞在成熟过程中线粒体通过自噬被清除^[40]。其中线粒体外膜蛋白 NIP3-like protein X(Nix,也被称为 BNIP3L)发挥着关键性的作用。在红细胞分化的晚期 Nix 的表达明显增加^[41],在缺乏 Nix 的成熟小鼠红细胞中仍有线粒体的残留^[32,42]。Nix 是 Bcl-2 连接蛋白,位于线粒体外膜表面,是一种红细胞发育中线粒体自噬必需的结合蛋白。在体内和体外中 Nix 的胞浆面含有 WXXL 样序列,它可以和 LC3,或 LC3 类似物 GABARAP 结合,可以直接促使分离膜结构到线粒体附近^[43-44]。这样一来,分离膜和线粒体结构可以被招募入自噬小体中,完成线粒体自噬的过程。反面论证,如果 Nix 中 WXXL 序列氨基酸的 W53A 突变,会中断和 Atg8 的相互作用,抑制鼠胚胎纤维组织母细胞和网织红细胞中的线粒体自噬。提示 Nix 是一个连接线粒体和自噬体的线粒体受体。由此可知,Nix 诱导的线粒体自噬至少有一部分是通过 WXXL 样序列和 LC3 结合来调控的。研究发现,Nix-/-小鼠可以存活,但由于 Nix-/-红细胞中有线粒体残留,且产生过多 ROS 而引起细胞凋亡,最后出现贫血和网织红细胞增多。Nix 基因缺陷能抑制线粒体膜电位的消失,从而使线粒体进入自噬体受限,线粒体的清除出现障碍,最终影响了成熟红细胞的形成及其功能,导致贫血^[45]。

4.2.3 PINK1 和 Parkin 介导的线粒体自噬

依赖于泛素化 Parkin 调控的线粒体自噬是近期研究者发现的另外一条特异性线粒体自噬通路。在哺乳动物的脑、骨骼肌、心肌和肝脏等组织中 Parkin 高表达,提示其具有重要、广泛的生理学作用^[46]。线粒体融合被阻断就会导致线粒体损伤而失去膜电位,Parkin 选择性转位到受损的线粒体上,健康的线粒体上没有 Parkin 的定位。Narendra、Youle 等人首先发现在给予 ROS 或者解偶联剂 CCCP 处理的细胞中 Parkin 蛋白具有泛素连接酶活性,可以介导多种底物的泛素化,可以移位到受损的线粒体,并在线粒体的清除中起着重要的作用^[47]。Parkin 转位到损伤的线粒体上并诱导线粒体自噬的过程,需要同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1(phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1, PINK1)的辅助。Vives-Bauza 等人进一步证实,PINK1 在细胞内表达并转运到所有的线粒体上,当 PINK1 到达健康线粒体时被蛋白水解酶降解,而受损的线粒体由于蛋白水解酶的活性被抑制,PINK1 持续累积,从而诱导线粒体自噬的发

生^[48]。有研究证明,PINK1 蛋白在损伤的线粒体表面聚集,是 Parkin 向线粒体移位的重要环节^[49]。

PINK1 是一个丝氨酸/苏氨酸激酶,位于 Parkin 上游,通过磷酸化 Parkin,使其选择性募集到受损线粒体,增强其 E3 泛素连接酶的活性,导致线粒体基质蛋白泛素化。

PINK1 与 Parkin 结合为 Parkin 向损伤线粒体的转位做好铺垫工作,Parkin 调控的线粒体泛素化可以引起 P62 的累积、受损线粒体的聚集和降解。P62 被募集到泛素化的线粒体基质上,与 LC3 结合,介导泛素化的底物进入自噬体^[50]。Fedorowicz 等人发现,组蛋白去乙酰化酶 HDAC6 可能参与了上述过程^[51]。已有实验表明 Parkin 调控受损线粒体的泛素化同样招募了 HDAC6。HDAC6 对于有效的降解是关键,它对受损线粒体运动的调控导致了受损线粒体的核周聚集^[52]。核周溶酶体含量较高,线粒体自噬时向核周聚集增强,将有助于受损线粒体的清除。Vives-Bauza 等发现 PINK1 或 Parkin 突变导致线粒体向核周聚集障碍,线粒体自噬发生障碍^[48]。

PINK1 和 Parkin 能通过泛素化和降解线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1,Mfn1)、线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2,Mfn2)使线粒体融合功能下降,促进线粒体的自噬^[53]。与此同时,Scarffe 等人也发现线粒体分裂蛋白(dynamin-related protein,Drp1)位于 Parkin 的下游,根据 Parkin 蛋白上述功能作用,Parkin 可以使 Drp1 泛素化进而降解;Parkin 的表达降低导致 Drp1 聚集,引起线粒体碎片增多^[53]。由此提示,PINK1 和 Parkin 通过调节线粒体分裂和融合状态,使线粒体分裂产生受损线粒体碎片后被选择性自噬降解,促进线粒体自噬。

5 线粒体自噬与神经系统疾病

基础自噬可维持细胞稳态。线粒体自噬通常发挥细胞保护作用,其能够阻止 ROS 形成和毒性蛋白堆积以及清除损伤的线粒体。这些对于维持神经元正常功能至关重要。目前已经发现线粒体自噬参与了多种神经系统疾病的发病,包括帕金森病、阿尔茨海默病、汉廷顿病^[54]和多发性硬化等。

5.1 线粒体自噬与帕金森病(Parkinson's disease,PD)

近些年,由于人们对于 PD 的病理过程的认识逐步深入,越来越多的研究者注重线粒体在中枢神经系统的病理生理改变。帕金森病是由詹姆斯·帕金森在 1817 年首先提出的,它是一个慢性进展的、年龄依赖的、致死性的神经变性疾病。据估计,世界范围内有 400~600 万的人被诊断为帕金森病,美国的发病率最高,每 10 万人中大概有 100~250 例患者,在成人发病的神经变性疾病中占到了第 2 位(仅次于阿尔茨海默病),临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、步态和姿态的失衡,疾病的进展常常伴有情绪的改变、痴呆、睡眠障碍和自主神经的紊乱^[55]。从发病机制上讲,PD 是以黑质的多巴胺能神经元的变性和缺失为特征,变性特征包括自噬泡聚集、线粒体功能异常、细胞内形成包含 α 突触核蛋白和泛素化的包涵体(Lewy 小体)。

研究表明,线粒体出现生物功能异常是 PD 发生的一个非常重要的因素,线粒体电子传递链复合酶 I 的异常和 PD 的发生相关^[56]。随着线粒体自噬机制的研究深入及线粒体自噬研究方法的快速发展,越来越多的研究表明 PD 的发病和进展与线粒体自噬有关。Deng 等人^[57]发现在 PD 的动物模型的细胞中存在增大和水肿的线粒体,提示 PD 的发生发展中线粒体自噬存在障碍。Alvarez-Erviti 等^[58]进一步发现 PD 患者的黑质和杏仁核中线粒体自噬存在缺陷。目前研究较为深入的是 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在 PD 中的作用^[59]。研究表明线粒体病变与帕金森病密切相关。在常染色体隐性遗传的帕金森病患者中有两对基因发生突变,分别是编码线粒体外膜激酶 PINK1 和 E3 泛素连接酶 Parkin。果蝇研究发现,这两个蛋白可以通过相同的途径抑制线粒体的损伤。根据线粒体机制的研究,PINK1 招募 Parkin 至损伤的或者去极化的线粒体,使线粒体外膜和部分基质蛋白泛素化,将线粒体以自噬方式降解。目前证据显示,线粒体自噬缺陷至少是帕金森病发病机制之一^[59]。综合已有研究,帕金森病相关 PINK1 或 Parkin 突变导致线粒体自噬损伤的机制有如下几种:Parkin 定位极化线粒体存在缺陷;Parkin 的 E3 连接酶异常;形成无功能蛋白,在细胞包涵体内聚集^[60]。此外,Joseli 等人发现,在许多 PD 患者中还存在 DJ-1 基因突变,DJ-1 与活性氧的产生有关,DJ-1 缺失时导致氧化应激增加,Parkin 募集和线粒体自噬增多,细胞氧化功能存在障碍,而增加 DJ-1 的表达可以抑制 Parkin 向线粒体募集^[61]。

在 PD 患者中 α 突触核蛋白(α -synuclein)发生错误折叠和聚集,对细胞产生毒性,这种毒性与线粒体自噬增强有关^[62]。这可能是,线粒体自噬参与 PD 的其他可能的机制。 α 突触核蛋白基因 A53T 突变会导致该蛋白形成淀粉样纤维,将直接导致疾病的进展。过表达病态 α 突触核蛋白的转基因小鼠出现了帕金森病样症状和病理表现,如形成蛋白包涵体,出现神经变性和运动缺陷。体外实验表明,A53T 正常表达的神经元自噬上调后线粒体数量明显减少,ATP 产生明显下降,死亡细胞的数量也随之明显减少。与通常情况下自噬的细胞保护作用不同, α 突触核蛋白突变导致的自噬上调属于代偿性,尤其是线粒体自噬,这种自噬对细胞具有杀伤作用,这导致 α 突触核蛋白突变的家族性和散发性帕金森病病情恶化^[63]。

5.2 线粒体自噬与阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)

AD 是中老年引起痴呆的最主要原因,流行病学资料显示 65 岁以上的老年人患 AD 的比例为 7%~10%,85 岁以上老年人可以占到 50%~60%。大多数 AD 患者起病较晚并且没有明确的病因,被称为散发性;少数患者起病早并且有家族遗传倾向,是由于编码淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein,APP)或 presenilin 蛋白的基因突变引起常染色体显性遗传病变。对晚发型的患者,除了年龄为主要因素外,还有一系列其他的危险因素,包括 ApoE4、头痛、心血管疾病等。痴呆的病理改变主要是严重的脑皮质萎缩,表现为脑沟的增宽、脑回变窄。AD 可以选择性地损伤大脑皮质、海马、基底前脑、脑干等处的神经元。AD 患者的大脑中的

病灶被称作老年斑,主要包括细胞外沉积的具有细胞毒性的 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta\text{-protein, A}\beta$)和高度磷酸化的 tau 蛋白。

2003 年 Rogawski 等人发现在 AD 患者的各类细胞中可以发现线粒体显著减少,并且线粒体的功能紊乱与 AD 的病理生理变化密切相关^[64]。Maruszak 等进一步发现,与 AD 病理过程密切相关的 $\text{A}\beta$ 蛋白参与了线粒体的功能变化^[65],而且 $\text{A}\beta$ 蛋白在 AD 的发展中导致了线粒体的变异。一般情况下在 AD 发病早期自噬的激活是由于那些含有 APP 蛋白和 $\text{A}\beta$ 蛋白的自噬体清除受损^[66]。正常情况下大多数 $\text{A}\beta$ 蛋白是在溶酶体将自噬体降解时形成的,而在患者营养不良的神经突起中大量自噬体内聚了 $\text{A}\beta$ 蛋白,这样一来就在 AD 患者脑内形成了一个细胞内的有毒性多肽的“蓄水池”^[67]。通过上述发现,研究认为在 AD 患者中 $\text{A}\beta$ 蛋白增加的自噬导致了溶酶体膜的通透性增加、锥体神经元的缺失和神经元的死亡,并且进一步地通过自噬作用将神经元降解,从而综合引起了诸如 AD 一样的神经系统变性疾病^[68-69]。在 AD 患者的脑组织切片中与线粒体分裂有关的蛋白 Drp1 和 Fis1 表达增加,而与线粒体融合有关的蛋白 Mfn1、Mfn2 和 OPA1 表达降低,且 Drp1 和 $\text{A}\beta$ 之间有相互作用,这些导致了线粒体的碎片化^[70]。此外,Wang 等发现 $\text{A}\beta$ 可以改变线粒体的正常结构,使线粒体分裂增加,受损线粒体的数目增加^[71]。

Moreira 等发现,在 AD 患者锥体神经元中含有线粒体的细胞自噬小泡增加,且线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)和线粒体自噬的降解产物也增加,提示线粒体自噬水平是增加的^[72-73]。Palikaras 等认为,在 AD 的发展中有特异性的细胞质成分自噬^[74]。Khandelwal 等人通过 AD 的小鼠模型,证实了 Parkin 在 AD 中的重要作用,即增加 Parkin 的表达降低了细胞内 $\text{A}\beta$ 的水平和细胞外脂质斑块的沉积,同时也促进其他细胞碎片和受损线粒体以自噬方式被选择性清除,并恢复了神经递质的平衡^[75]。从以上角度来说,线粒体自噬可能通过清除受损线粒体和运走具有细胞毒性的 $\text{A}\beta$ 蛋白,在改善或阻止 AD 发生、发展中发挥保护作用。但是,通过对 AD 中线粒体功能的解剖结构研究,可以发现增加的线粒体自噬并不能发挥有效的功能,而是出现了线粒体分裂和融合紊乱,从而协同促进了疾病的发生^[76]。Garcia-Escudero 等人推测 AD 患者中受损的线粒体可能不能与溶酶体有效融合,或者增加的自噬对于受损线粒体来说不具有选择性。可见线粒体自噬在 AD 中的研究仍有争议和一些问题尚未解决:(1)被自噬体捕获的受损线粒体是否能够有效地与溶酶体融合而进行降解;(2)增加的线粒体自噬水平是否有保护作用,抑或有损伤作用,或者两者都有而哪一种占主要优势;(3)如果线粒体自噬有保护作用,那么在疾病早期线粒体自噬是否已经发生了,是否启动太晚不能保护神经细胞。

5.3 线粒体自噬和亨廷顿病(Huntington's disease, HD)

HD 是另一种遗传性神经变性疾病,它影响了肌肉协调能力并导致认知功能下降和痴呆。HD 是由于编码亨廷顿蛋白(Huntingtin, Htt)的常染色体显性基因突变引起

的^[77-78]。

在 HD 患者和 HD 动物模型中研究者发现了线粒体缺陷,如线粒体膜流动性降低、线粒体膜电位降低、呼吸功能减退以及线粒体超微结构的改变^[79-81]。同时发现,HD 患者脑内 Mfn1、Mfn2 蛋白的表达降低,Drp1、Fis1 蛋白的表达增加^[82],从蛋白表达水平上说明线粒体的分裂和融合也受到影响。

通过 HD 动物模型研究提示线粒体自噬可能有保护作用,Ravikumar 等人发现雷帕霉素可以促进线粒体通过自噬途径清除,减少线粒体负荷,进而减少 ROS、细胞色素 C 的释放和级联反应凋亡通路的激活,从而发挥保护作用^[83]。

线粒体缺陷的引起是由于突变型 Htt 所导致的。突变异常的 Htt 公认的作用是它诱导了内吞体和溶酶体的激活^[84]。近期的研究表明,突变型 Htt 导致了代谢能力受损、钙离子信号和线粒体膜电位的异常^[85]以及线粒体超微结构的巨大变化^[86-87]。这种异常的 Htt 可以导致自噬小体识别受损线粒体的障碍,从而引起受损的线粒体的异常聚集,这可能也与 HD 的发病有关^[88]。此外,突变 Htt 引起线粒体融合的抑制,进而线粒体碎片数目增加,导致能量产生减少和细胞死亡增加;通过进一步研究发现,过表达 Mfn2 或者敲除 Drp1 可以抑制这种变化^[89]。突变型 Htt 还能引起细胞器识别和运输障碍,从而导致自噬有效性降低,这可能与 HD 的发生有关^[90]。

突变 Htt 有神经毒性,通过以上综合作用导致了线粒体自噬的缺陷、自噬功能障碍、细胞内生物能量的缺失和 HD 相关神经元的功能缺陷。然而,目前对于线粒体自噬在 HD 中所起的具体作用及其机制还不明确。

5.4 线粒体自噬与肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

ALS 是一个逐渐进展、严重致命的神经变性疾病,其病理生理变化特征是在脊髓和脑中大量功能性运动神经元丢失,在运动皮层和皮质脊髓束中上运动神经元的退化,神经元和轴突中包含异常的神经丝蛋白,已经出现反应性星状细胞增生^[91];其临床表现常以肌无力首发,然后出现肌萎缩和肌强直,最终瘫痪,直至 3~5 年内因呼吸机麻痹而死亡。在美国每年至少有 5000 人被诊断为 ALS。除了延长患者数月的存活时间和基本生命维持以外,尚无有效治疗方法。

在 ALS 患者中可以发现线粒体功能异常。用电镜观察 ALS 患者的骨骼肌、肝脏、脊髓运动神经元和大脑皮层细胞,均可以发现线粒体的结构异常。目前越来越多的证据表明线粒体的功能障碍参与了 ALS 的发病机制^[92]。Julien 等人发现,通过 Ca^{2+} 介导的兴奋毒性,ROS 的增长和固有的细胞凋亡路径,线粒体的异常导致运动神经元的死亡^[93]。Okamoto 等人认为,大量自噬体和相关自噬蛋白的增长以及它们的激活对运动神经元的存活是致命的^[94]。Li 等人的研究发现了自噬标记蛋白 LC3II 的增长和磷酸化的 mTOR 阳性运动神经元比例的减少,这种发现解释了 ALS 中自噬的异常和运动神经元的缺失^[95]。

人 SOD1G93A 的基因突变与家族性的肌萎缩侧索硬化症(Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis, FALS)密切相

关,SOD1是由153个氨基酸和1个铜离子和1个锌离子组成的金属酶。研究表明,在SOD1突变的情况下运动神经元中存在线粒体的异常。Shi等人发现,在ALS中突变SOD1使线粒体功能缺损是由于线粒体沿微管的轴突运输受损所致^[96]。此外,Rosen等人还发现,线粒体的分裂、融合以及线粒体自噬的清除功能可能受到突变SOD1的影响^[97]。关于线粒体功能缺失是否在运动神经元缺失中扮演重要的角色这个问题,关键是需要调节线粒体功能、保护线粒体避免被突变SOD1促自噬作用的治疗方法。

ALS特殊的发病机制仍需进一步研究,但是现有发现的重要意义在于提示了神经退行性病变的研究应广泛到各类细胞中,而不仅仅在于神经元^[93]。对于ALS病因更好的研究是需要开发针对这类致命性神经变性疾病的有效治疗手段。

5.5 线粒体自噬与多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)

MS是一种损伤中枢神经系统,时间、部位不定且多发和反复发作的常见慢性致残性疾病^[98]。在MS中神经系统功能从疾病的发生开始逐渐地恶化^[99]。尽管轴突退行性变被视为是疾病进展的基础病理改变,但是最近的证据表明在MS进展阶段轴突的功能障碍可能是神经系统病变另外一种重要因素^[100]。Noseworthy等人也发现,髓鞘病变的轴突中存在线粒体的变化和钠离子通道的再分配,这种变化使得脱髓鞘的轴突比有髓鞘的轴突更容易受到能量缺乏的影响^[99]。Mahad等人的研究证实,Na-K-ATP酶缺乏或功能障碍的轴突将不再外流 Na^+ ,无法保持静息膜电位,也不能产生和传导神经冲动^[100]。同年,Young等人的研究发现,在MS中有大约一半的脱髓鞘轴突存在 Na^+/K^+ -ATP酶的缺乏^[101]。虽然线粒体自噬和MS的相关研究比较少,但是在MS中线粒体功能障碍的影响因素也可能是轴突退化及功能障碍的一个重要原因,正常或病变的白质和灰质细胞内的线粒体功能障碍的研究将越来越成为重点。

6 总结与展望

线粒体DNA的突变、线粒体的功能障碍、自噬的异常、氧化应激反应等都对神经系统变性疾病的发生、发展有影响。在常见的神经退行性疾病的早期,均可发现自噬异常和氧化应激反应,并且这种改变是病理变化的主要原因。自噬可以降解神经毒性蛋白和受损的线粒体,其对神经系统变性疾病有着至关重要的作用。因为自噬可能在多种退行性病变遭到破坏,所以了解每一种神经变性疾病中的自噬过程有助于解释这些疾病病理过程中的差异,并且对各种神经变性疾病针对性治疗的发展必不可少。线粒体自噬通过特异性清除受损线粒体,维持线粒体数量的平衡、质量的稳定,从而保证细胞发挥正常生理功能。可以说,线粒体异常参与了神经系统变性疾病病理过程,线粒体自噬在神经变性疾病如帕金森病、阿尔兹海默病、亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化症中具有一定的作用。但是,目前关于神经系统中主动调节线粒体自噬的实验较少,现阶段的研究结果集中在PINK1/Par-kin通路介导的线粒体自噬,其他通路或者神经组织中线粒

体自噬共同通路的研究还很少。仍有许多问题需要阐明,如线粒体自噬的作用是保护作用还是负面作用,或者是在不同阶段发挥着不同作用;线粒体自噬发挥作用的机制是什么,是如何保护或者如何损伤等。

总之,对细胞氧化应激反应、线粒体功能障碍、线粒体自噬分子机制及自噬通路的进一步研究将有助于开发新的治疗方法来改善和预防神经变性疾病。未来研究的挑战在于设计更好的模型来了解各类疾病中线粒体自噬共同信号通路和线粒体缺陷对神经变性疾病病理过程的影响。此外,可以在模型上应用特异性诱导或抑制线粒体自噬的物质来观察线粒体自噬的变化及其与疾病发生、发展的关系。

参 考 文 献

- [1] Shacka JJ, Roth KA, Zhang J. The autophagy-lysosomal degradation pathway: role in neurodegenerative disease and therapy [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 718-736.
- [2] Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 1188-1199.
- [3] Sheng ZH. Mitochondrial trafficking and anchoring in neurons: New insight and implications [J]. *J Cell Biol*, 2014, 204 (7): 1087-1098.
- [4] Baehrecke EH. How death shapes Life during development [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(10): 779-787.
- [5] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 742-758.
- [6] Yuan J, Kroemer G. Alternative cell death mechanisms in development and beyond [J]. *Genes Dev*, 2010, 24 (23): 2592-2602.
- [7] Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19 (1): 107-120.
- [8] Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 651-662.
- [9] Mizushima N. Autophagy in protein and organelle turnover [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, 76: 397-402.
- [10] Denton D, Xu T, Kumar S. Autophagy as a pro-death pathway [J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(1): 35-42.
- [11] Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131-1135.
- [12] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-822.
- [13] Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death [J]. *Cell*, 2003, 112(4): 481-490.
- [14] Li M, Sun W, Yang YP, et al. In vitro anticancer property of a novel Thalidomide analogue through inhibition of NF-kappaB activation in HL-60 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(1): 134-140.
- [15] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice [J]. *Nature*, 2006, 441(795): 880-884.
- [16] Reef S, Zalckvar E, Shifman O, et al. A short mitochondrial form of p19ARF induces autophagy and caspase-independent

- cell death[J]. *Mol Cell*, 2006, 22(4): 463-475.
- [17] Kraft C, Deplazes A, Sohrmann M, et al. Mature ribosomes are selectively degraded upon starvation by an autophagy pathway requiring the Ubp3p/Bre5p ubiquitin protease[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 602-610.
 - [18] Macintosh GC, Bassham DC. The connection between ribophagy, autophagy and ribosomal RNA decay [J]. *Autophagy*, 2011, 7(6): 662-663.
 - [19] Ding WX, Li M, Chen X, et al. Autophagy reduces acute ethanol-induced hepatotoxicity and steatosis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1740-1752.
 - [20] Levine B. Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense[J]. *Cell*, 2005, 120(2): 159-162.
 - [21] Kudchodkar SB, Levine B. Viruses and autophagy[J]. *Rev Med Virol*, 2009, 19: 359-378.
 - [22] Ding WX, Ni HM, Gao W, et al. Linking of autophagy to ubiquitin-proteasome system is important for the regulation of endoplasmic reticulum stress and cell viability[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(2): 513-524.
 - [23] Ding WX, Yin XM. Sorting, recognition and activation of the misfolded protein degradation pathways through macroautophagy and the proteasome[J]. *Autophagy*, 2008, 4(2): 141-150.
 - [24] Matsumoto G, Wada K, Okuno M, et al. Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins[J]. *Mol Cell*, 2011, 44(2): 279-289.
 - [25] Rodriguez-Enriquez S, Kim I, Currin RT, et al. Tracker dyes to probe mitochondrial autophagy (mitophagy) in rat hepatocytes [J]. *Autophagy*, 2006, 2(1): 39-46.
 - [26] Kim I, Rodriguez-Enriquez S, Lemasters JJ. Selective degradation of mitochondria by mitophagy[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 462(2): 245-253.
 - [27] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
 - [28] Nowikovsky K, Reipert S, Devenish RJ, et al. Mdm38 protein depletion causes loss of mitochondrial K⁺/H⁺ exchange activity, osmotic swelling and mitophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9): 1647-1656.
 - [29] Twig G, Elorza A, Molina AJ, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy [J]. *EMBO J*, 2008, 27(2): 433-446.
 - [30] Tal R, Winter G, Ecker N, et al. Aup1p, a yeast mitochondrial protein phosphatase homolog, is required for efficient stationary phase mitophagy and cell survival[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(8): 5617-5624.
 - [31] Kissov I, Deffieu M, Manon S, et al. Uth1p is involved in the autophagic degradation of mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(37): 39068-39074.
 - [32] Schweers RL, Zhang J, Randall MS, et al. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(49): 19500-19505.
 - [33] Kundu M, Lindsten T, Yang CY, et al. Ulk1 plays a critical role in the autophagic clearance of mitochondria and ribosomes during reticulocyte maturation [J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1493-1502.
 - [34] Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(10): 1102-1109.
 - [35] Zhang Y, Qi H, Taylor R, et al. The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient *S. cerevisiae* strains[J]. *Autophagy*, 2007, 3(4): 337-346.
 - [36] Okamoto K, Kondo-Okamoto N, Ohsumi Y. Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy[J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 87-97.
 - [37] Kanki T, Wang K, Klionsky DJ. A genomic screen for yeast mutants defective in mitophagy [J]. *Autophagy*, 2010, 6(2): 278-280.
 - [38] Kanki T, Wang K, Cao Y, et al. Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 98-109.
 - [39] Kanki T, Klionsky DJ. Mitophagy in yeast occurs through a selective mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(47): 32386-32393.
 - [40] Mortensen M, Ferguson DJ, Edelmann M, et al. Loss of autophagy in erythroid cells leads to defective removal of mitochondria and severe anemia in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(2): 832-837.
 - [41] Aerbajinai W, Giattina M, Lee YT, et al. The proapoptotic factor Nix is coexpressed with Bcl-xL during terminal erythroid differentiation[J]. *Blood*, 2003, 102(2): 712-717.
 - [42] Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, et al. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells[J]. *Nature*, 2008, 454(721): 232-235.
 - [43] Schwarten M, Mohrler J, Ma P, et al. Nix directly binds to GABARAP: a possible crosstalk between apoptosis and autophagy[J]. *Autophagy*, 2009, 5(5): 690-698.
 - [44] Novak I, Kirkin V, McEwan DG, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance [J]. *EMBO Rep*, 2010, 11(1): 45-51.
 - [45] Ding WX, Ni HM, Li M, et al. Nix is critical to two distinct phases of mitophagy, reactive Oxygen species-mediated autophagy induction and Parkin-ubiquitin-p62-mediated mitochondrial priming[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(36): 27879-27890.
 - [46] Piquereau J, Godin R, Deschênes S, et al. Protective role of PARK2/Parkin in sepsis-induced cardiac contractile and mitochondrial dysfunction[J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1837-1851.
 - [47] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2008, 183(5): 795-803.
 - [48] Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1): 378-383.
 - [49] Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin [J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(1): e1000298.
 - [50] Geisler S, Holmstroem KM, Skujat D, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): U70-119.
 - [51] Fedorowicz MA, De Vries-Schneider RL, R b C, et al. Cytosolic

- cleaved PINK1 represses Parkin translocation to mitochondria and mitophagy[J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(1): 86-93.
- [52] Lee JY, Nagano Y, Taylor JP, et al. Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(4): 671-679.
- [53] Scarffe LA, Stevens DA, Dawson VL, et al. Parkin and PINK1: much more than mitophagy[J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37(6): 315-324.
- [54] Shibata M, Lu T, Furuya T, et al. Regulation of intracellular accumulation of mutant Huntingtin by Beclin 1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(20): 14474-14485.
- [55] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4): 368-376.
- [56] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. *Nature*, 2006, 443(7113): 787-795.
- [57] Deng H, Dodson MW, Huang H, et al. The parkinson's disease genes pink1 and parkin promote mitochondrial fission and/or inhibit fusion in drosophila[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(38): 14503-14508.
- [58] Alvarez-Erviti L, Rodriguez-Oroz MC, Cooper JM, et al. Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(12): 1464-1472.
- [59] Feng D, Liu L, Zhu YS, et al. Molecular signaling toward mitophagy and its physiological significance [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(12): 1697-1705.
- [60] Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257-273.
- [61] Joselin AP, Hewitt SJ, Callaghan SM, et al. ROS-dependent regulation of Parkin and DJ-1 localization during oxidative stress in neurons[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(22): 4888-4903.
- [62] Sampaio-Marques B, Felgueiras C, Silva A, et al. SNCA (α -synuclein)-induced toxicity in yeast cells is dependent on sirtuin 2 (Sir2)-mediated mitophagy[J]. *Autophagy*, 2012, 8(10): 1494-1509.
- [63] Winslow AR, Chen CW, Corrochano S, et al. α -Synuclein impairs macroautophagy: implications for parkinson's disease[J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(6): 1023-1037.
- [64] Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *CNS Drug Rev*, 2003, 9(3): 275-308.
- [65] Maruszak A, Zekanowski C. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35: 320-330.
- [66] Butler D, Nixon RA, Bahr BA. Potential compensatory responses through autophagic/lysosomal pathways in neurodegenerative diseases[J]. *Autophagy*, 2006, 2(3): 234-237.
- [67] Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, et al. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(2): 113-122.
- [68] Parsons MJ, Green DR. Mitochondria and apoptosis: a quick take on a long view[J]. *F1000 Biol Rep*, 2009, 1: 17.
- [69] Frieden M, Arnaudeau S, Castelbou C, et al. Subplasmalemmal mitochondria modulate the activity of plasma membrane Ca²⁺ + -ATPases[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 43198-43208.
- [70] Manczak M, Calkins MJ, Reddy PH. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(13): 2495-2509.
- [71] Wang X, Su B, Zheng L, et al. The role of abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2009, 109(Suppl 1): 153-159.
- [72] Moreira PI, Siedlak SL, Wang X, et al. Increased autophagic degradation of mitochondria in Alzheimer disease[J]. *Autophagy*, 2007, 3(6): 614-615.
- [73] Moreira PI, Siedlak SL, Wang X, et al. Autophagocytosis of mitochondria is prominent in Alzheimer disease[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(6): 525-532.
- [74] Palikaras K, Tavernarakis N. Mitophagy in neurodegeneration and aging[J]. *Front Genet*, 2012, 3: 297.
- [75] Khandelwal PJ, Herman AM, Hoe HS, et al. Parkin mediates beclin-dependent autophagic clearance of defective mitochondria and ubiquitinated Abeta in AD models[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(11): 2091-2102.
- [76] Garc a-Escudero V, Mart n-Maestro P, Perry G, et al. Deconstructing mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 162152.
- [77] Pavese N, Gerhard A, Tai YF, et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study[J]. *Neurology*, 2006, 66(11): 1638-1643.
- [78] Gusella JF, Macdonald ME. Huntington's disease: CAG genetics expands neurobiology[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1995, 5(5): 656-662.
- [79] Miwa S, St-Pierre J, Partridge L, et al. Superoxide and Hydrogen peroxide production by Drosophila mitochondria[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(8): 938-948.
- [80] Orr AL, Li S, Wang CE, et al. N-terminal mutant huntingtin associates with mitochondria and impairs mitochondrial trafficking[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(11): 2783-2792.
- [81] Bossy-Wetzel E, Pettrilli A, Knott AB. Mutant huntingtin and mitochondrial dysfunction[J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(12): 609-616.
- [82] Itoh K, Nakamura K, Iijima M, et al. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration[J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(2): 64-71.
- [83] Ravikumar B, Berger Z, Vacher C, et al. Rapamycin pre-treatment protects against apoptosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(7): 1209-1216.
- [84] Kegel KB, Kim M, Sapp E, et al. Huntingtin expression stimulates endosomal-lysosomal activity, endosome tubulation, and autophagy[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(19): 7268-7278.
- [85] Panov AV, Gutekunst CA, Leavitt BR, et al. Early mitochondrial Calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(8): 731-736.
- [86] Modugno N, Curr A, Giovannelli M, et al. The prolonged cortical silent period in patients with Huntington's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(8): 1470-1474.
- [87] Herishanu YO, Parvari R, Pollack Y, et al. Huntington disease in subjects from an Israeli Karaite community carrying alleles

- of intermediate and expanded CAG repeats in the HTT gene; Huntington disease or phenocopy? [J]. J Neurol Sci, 2009, 277 (1/2): 143-146.
- [88] Wong YC, Holzbaur EL. The regulation of autophagosome dynamics by huntingtin and HAP1 is disrupted by expression of mutant huntingtin, leading to defective cargo degradation[J]. J Neurosci, 2014, 34(4): 1293-1305.
- [89] Reddy PH. Increased mitochondrial fission and neuronal dysfunction in Huntington's disease: implications for molecular inhibitors of excessive mitochondrial fission[J]. Drug Discov Today, 2014, 19(7): 951-955.
- [90] Martinez-Vicente M, Tallozy Z, Wong E, et al. Cargo recognition failure is responsible for inefficient autophagy in Huntington's disease[J]. Nat Neurosci, 2010, 13(5): 567-576.
- [91] Kawamata H, Manfredi G. Mitochondrial dysfunction and intracellular Calcium dysregulation in ALS[J]. Mech Ageing Dev, 2010, 131(7/8): 517-526.
- [92] Beckman JS, Estevez AG, Crow JP, et al. Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS[J]. Trends Neurosci, 2001, 24: S15-S20.
- [93] Julien JP. ALS: astrocytes move in as deadly neighbors[J]. Nat Neurosci, 2007, 10(5): 535-537.
- [94] Okamoto K, Fujita Y, Mizuno Y. Pathology of protein synthesis and degradation systems in ALS[J]. Neuropathology, 2010, 30(2): 189-193.
- [95] Li B, Liu XY, Li Z, et al. Effect of ALS IgG on motor neurons in organotypic spinal cord cultures[J]. Can J Neurol Sci, 2008, 35(2): 220-225.
- [96] Shi P, Str m AL, Gal J, et al. Effects of ALS-related SOD1 mutants on dynein- and KIF5-mediated retrograde and anterograde axonal transport[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802 (9): 707-716.
- [97] Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nature, 1993, 362: 59-62.
- [98] Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disease severity[J]. Neurology, 2005, 64(7): 1144-1151.
- [99] Noseworthy J, Kappos L, Daumer M. Competing interests in multiple sclerosis research[J]. Lancet, 2003, 361 (9354): 350-351.
- [100] Mahad D, Ziabreva I, Lassmann H, et al. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions[J]. Brain, 2008, 131 (Pt 7): 1722-1735.
- [101] Young EA, Fowler CD, Kidd GJ, et al. Imaging correlates of decreased axonal Na⁺/K⁺ ATPase in chronic multiple sclerosis lesions[J]. Ann Neurol, 2008, 63(4): 428-435.

(2015-12-30 收稿)

• 投稿要求 •

《卒中与神经疾病》对关键词的要求

论著需标引 3~8 个关键词。关键词尽量从美国 NLM 的 MeSH 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。有英文摘要的文章,应标注与中文对应的英文关键词。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称;每个英文关键词第一个单词首字母大写,各词汇之间用空格分隔。

《卒中与神经疾病》投稿须知

- (1) 来稿请附作者单位的推荐信或审查意见书。
- (2) 来稿请注明第一作者和通信作者的详细地址、邮编、单位名称、联系电话及 E-mail 地址。
- (3) 文责自负。编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。来稿刊登后其版权归《卒中与神经疾病》编辑部。
- (4) 来稿请自留底稿,本刊不负责退稿。收到本刊回执 3 个月后未接本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿两投。
- (5) 本刊已加入中国学术期刊光盘版、中国知网、万方数据库。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者不同意,请来稿时声明,否则本刊将视为作者同意。