

线粒体功能障碍在神经退行性疾病 ALS/FTLD 中的研究进展

高雅婷 邢乐文

【中图分类号】 R744.8 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)02-0221-07
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.02.021

肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是神经退行性疾病的其中一种,其特征是上、下运动神经元进行性变性,继而导致肌肉萎缩,最终患者将死于呼吸衰竭^[1]。ALS患者会出现虚弱和进行性瘫痪,但很少出现认知功能缺陷^[2]。ALS的重要组织病理学特征之一是运动神经元和周围胶质细胞中存在胞质包涵体,多为 TAR DNA 结合蛋白 43(TAR DNA binding protein-43, TDP43)阳性^[3]。大多数 ALS 病例为散发性,无家族史,只有约 10% 的病例为遗传性,表明 ALS 的发病受环境和遗传因素共同影响^[4]。

额颞叶变性(Frontotemporal lobar degeneration, FTLD)是局限于额叶和颞叶的中枢神经系统退行性病变,其特征是显著的行为退化如早期额叶萎缩相关的行为异常(Behavioural variant frontotemporal dementia, bvFTD)或主要的语言能力下降如原发性进行性失语症(Primary progressive aphasia, PPA)^[5]。FTLD 患者表现出不同类型的额叶和前颞叶萎缩,而不同的萎缩模式与临床表型息息相关。深入的神经病理学研究发现 FTLD 患者样本中存在由过度磷酸化的微管相关蛋白(Microtubule associated protein) Tau、TDP43 或肉瘤融合蛋白(Fused in sarcoma protein, FUS)形成的包涵体为特征的蛋白质病变。FTLD 具有很强的家族遗传倾向,30%~50% 的 FTLD 患者至少有 1 位亲属具有类似的症状,至少 10%~50% 的患者具备与高渗透性孟德尔突变相吻合的遗传模式^[6]。

ALS 和 FTLD 在临床表现上不尽相同,ALS 患者主要表现为肌肉无力和肌张力增高,这是由于运动神经元的退化引起的,而 FTLD 患者表现出进行性的行为、人格、语言、认知功能和运动功能障碍,这些障碍与额叶和颞叶退行性病变有关。然而,15% 的 FTLD 病例也会表现出 ALS 患者的表型,15% 的 ALS 患者则具有 FTLD 病例表型,即皮层神经元中存在 TDP43 包涵体^[7-8]。此外,ALS 与 FTLD 存在显著的遗传因子重叠,如 9 号染色体开放阅读框 72(Chromosome 9 open reading frame 72, C9orf72)、TDP43、卷曲螺旋结构域蛋白 10(Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10, CHCHD10)和 FUS,同时 ALS 与 FTLD 的遗传和病理特征相似^[9]。所以,本研究旨在讨论 ALS 和 FTLD(简称为 ALS/FTLD)的共同致病蛋白如何通过影响线粒体功能而在疾病进展中发挥作用。

1 线粒体与 ALS/FTLD

线粒体是细胞存活所必需的细胞器,其通过氧化磷酸化(Oxidative phosphorylation, OXPHOS)反应为细胞生物合成提供能量和大分子。此外,线粒体也参与细胞应激反应、细胞凋亡、蛋白降解、维持氧化平衡和钙离子稳态等过程。线粒体功能障碍导致的腺苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)耗竭、氧化应激和细胞凋亡与许多疾病发生发展相关,其中就包括神经退行性疾病 ALS/FTLD。

ALS/FTLD 患者的细胞生理功能紊乱,并伴随着部分细胞器损伤,尤其是线粒体^[10]。自 1966 年首次在 ALS 患者中观察到线粒体异常以来^[11],后续不同的研究团队均在 ALS/FTLD 患者组织细胞或实验模型中观察到线粒体异常。例如,在 TDP43^{A315T} 转基因小鼠中观察到负责 OXPHOS 和其他线粒体功能的 RNA 失调^[12];表达 FUS 突变体的小鼠胚胎干细胞分化而来的神经元出现与线粒体功能相关的基因翻译缺陷,导致线粒体体积减少等异常表现^[13]。如今,线粒体形态和功能的异常已被认为是 ALS/FTLD 疾病发生发展中的重要事件,而 ATP 耗竭、氧化应激、Ca²⁺ 稳态失衡等是 ALS/FTLD 疾病状态下线粒体功能障碍的主要特征^[14-15]。这些结果表明,线粒体功能障碍在 ALS/FTLD 疾病进展中发挥重要作用,改善线粒体功能可能是改善疾病状态的一种有效手段。

2 ALS/FTLD 疾病相关基因对线粒体功能的影响

2.1 TDP43

TDP43(TAR DNA-binding protein 43)在 1995 年由 Ou 等人首次鉴定,其通过核糖核蛋白结合基序与艾滋病病毒 1 型(Human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)基因上富含嘧啶的反式激活反应元件(Trans-activation response element, TAR)DNA 基序结合,进而调控 HIV-1 的表达^[16]。后续的研究发现,TDP43 不仅仅是 DNA 结合蛋白,其也能与 RNA 结合^[17]。TDP43 由 414 个氨基酸组成,包含 2 个保守的 DNA/RNA 识别结构域(RNA recognition motif, RRM),RRM1: aa106-176 和 RRM2: aa191-262 和富含甘氨酸的 C 端序列(aa274-414)^[18](图 1)。现有的研究结果提示,TDP43 的突变和异常聚集与囊性纤维化、肌肉疾病、肌萎缩侧索硬化和额颞叶变性等多种疾病过程相关^[19]。

TDP43 在多种细胞类型中广泛表达,并定位于细胞核,在生理条件下只有极少部分 TDP43 定位于胞浆中^[20]。越

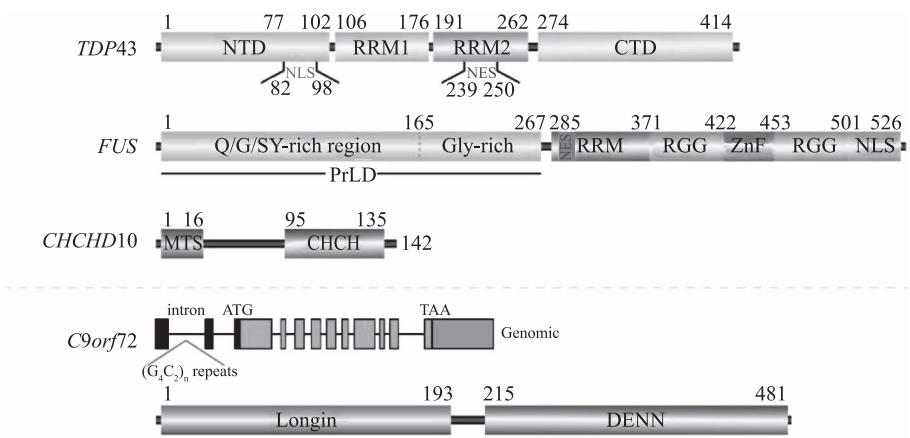


图 1 ALS/FTLD 疾病相关基因编码的蛋白的功能结构域

来越多的研究提示 TDP43 与 ALS/FTLD 疾病存在直接关系^[21-23]。在 ALS/FTLD 中 TDP43 是胞质包涵体中的主要蛋白成分,这提示 TDP43 的异常聚集在 ALS/FTLD 疾病进展中可能起到重要作用^[24-25]。随着研究的增多,存在异常 TDP43 蛋白聚集体的神经退行性疾病被统称为“TDP43 蛋白病”。TDP43 由细胞核到胞质的定位改变是 ALS/FTLD 中存在的普遍现象。近期的研究发现胞质定位的 TDP43 能够进入线粒体,而线粒体功能障碍是 ALS/FTLD 患者和疾病模型的重要病理特征,提示线粒体功能障碍在 TDP43 蛋白病中可能扮演了重要角色^[12, 26-27]。

生理条件下 TDP43 主要定位于细胞核,参与 RNA 加工、可变剪切等多项生物学过程,在 ALS/FTLD 患者和疾病模型中多个研究团队先后证实了 TDP43 能定位到线粒体^[28-31]。在 TDP43 高表达的 ALS/FTLD 患者样本和实验模型中线粒体存在明显的过度分裂和嵴损伤^[29-30, 32]。Xu 等研究人员首次报道了在过表达 TDP43 的转基因小鼠模型中观察到线粒体片段化,并且该研究揭示线粒体的过度片段化可能与线粒体分裂-融合相关基因,如线粒体分裂蛋白 1 (Mitochondrial fission 1 protein, Fis1)、动力相关蛋白 1 (Dynamitin-related protein 1, Drp1) 和线粒体融合素 1 (Mitofusin 1, MFN1) 的表达失调相关^[32]。随后, Wang 等人的研究发现,过表达 MFN2 可以消除 TDP43 引起的线粒体片段化和功能障碍^[30]。在 TDP43 蛋白病的果蝇模型中也观察到了相似的现象, TDP43 的过表达导致线粒体组装调节因子 (Mitochondrial assembly regulatory factor, Marf) 即 MFN 表达水平下调,过表达 Marf/MFN 可以改善运动障碍^[33]。这些结果提示 TDP43 通过调节线粒体分裂-融合动态平衡,进而影响线粒体功能。

此外, TDP43 能直接定位到线粒体,导致线粒体氧化磷酸化过程受损。线粒体定位的 TDP43 与编码 NADH-泛醌氧化还原酶链 3/6 (NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 3/6, ND3/6) 的线粒体信使 RNA (Messenger RNA, mRNA) 结合,抑制 mRNA 翻译,进而导致线粒体复合物 I 的解聚和功能障碍^[31]。Wu 团队也证实了 TDP43 过表达导致线粒体复合物 I 活性下降,并伴随 ATP 产量下降^[29]。此外,定位

到线粒体的 TDP43 还会引起线粒体膜通透性改变,导致线粒体 DNA 释放到胞质中,进而激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素刺激蛋白 (Cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING) 信号通路,导致神经炎症反应^[34],而神经炎症反应似乎参与了 ALS 疾病的发生发展;阻断核转录因子 κ B (Nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 炎症信号可以缓解 TDP43 转基因小鼠中的失神经症状,改善运动障碍症状^[35]。这些结果揭示了 TDP43 直接作用于线粒体来参与疾病进展。但是,在此基础上仍有许多问题急需解答:非细胞核定位信号或出核信号序列上的氨基酸突变如何影响 TDP43 的亚细胞定位? TDP43 作为 RNA/DNA 结合蛋白在细胞核和线粒体内对细胞核编码蛋白和线粒体编码蛋白的不同调节是否在 ALS/FTLD 中存在协同作用? 不同细胞定位的 TDP43 是否存在协同作用而影响疾病进展? 对这些问题的深入研究有助于进一步理解 TDP43 蛋白病的致病机理。

TDP43 对线粒体功能的影响并不完全依赖其线粒体定位。在人源成纤维细胞中 TDP43^{A382T} 突变体并不定位到线粒体,但是也导致了线粒体膜电位降低^[36]。胞质聚集的 TDP43 通过其 RRM1 结构域劫持 miRNA 调控细胞核基因编码的线粒体蛋白或直接劫持细胞核编码的线粒体蛋白,导致线粒体稳态失衡和活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 积累,而 ROS 水平升高进一步促进了 TDP43 切割和胞浆聚集形成,通过此前反馈循环来促进疾病发生发展^[37]。TDP43 也能激活焦孔素 E (Gasdermin E, GSDME),激活的 GSDME 定位到线粒体,引起线粒体损伤 (膜电位下降、片段化),进而导致神经突起丢失,在 ALS 模型中敲减 GSDME 能够挽救神经元轴突丢失,并改善运动功能障碍^[38]。此外,有研究发现过表达野生型或突变体的 TDP43 均能激活糖原合酶激酶 3 β (Glycogen synthase kinase 3 Beta, GSK3 β) 信号,进而抑制囊泡关联膜蛋白关联蛋白 B-蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51 (Vesicle associated membrane protein associated protein B- protein tyrosine phosphatase-interacting protein 51, VAPB-PTPIP51) 相互作用,阻断内质网和线粒体的交流,导致内质网中 Ca^{2+} 外流,增加胞浆 Ca^{2+} 水平,降低线

粒体内 Ca^{2+} 水平^[39], 而 Ca^{2+} 稳态对于维持正常的线粒体功能至关重要, 线粒体 Ca^{2+} 紊乱与多种疾病相关^[40]。因此, TDP43 也能通过阻断内质网-线粒体间交流的间接方式引起线粒体功能障碍来参与疾病进展。

2.2 FUS

FUS(Fused in sarcoma)为 526 个氨基酸组成的 RNA 结合蛋白, 其编码基因位于第 16 号染色体上^[41]。FUS 的 C 端包含多个功能结构域, 包括 RNA 识别基序、精氨酸-甘氨酸-甘氨酸(Arginine-glycine-glycine, Arg-Gly-Gly)重复区和介导 RNA 加工的锌指结构域, 而其 N 端则主要参与转录激活^[42](图 1)。与 TDP43 相似, FUS 也能结合 DNA 和 RNA^[43-44], 在细胞增殖、RNA 代谢、转录调控和 RNA 剪切等细胞生物学过程中均发挥重要作用。FUS 的亚细胞定位在不同细胞类型中有所差异, 在大多数细胞类型中如鳞状上皮细胞、神经节细胞和实质细胞中 FUS 既定位于细胞核, 也定位于胞质, 而在神经元中 FUS 主要定位于细胞核内, 在胶质细胞中 FUS 则只在细胞核内表达^[45]。

2009 年 2 个研究团队在 Science 上背靠背发表了关于 FUS 突变可能为家族性 ALS 病因的研究结果, 首次建立了 FUS 与神经退行性疾病之间的联系^[46-47]。后续的研究发现, FUS 以包涵体的形式在 FTL D 患者的细胞胞质中积累, 提示 FUS 可能是散发性 FTL D 其中 1 个亚群的重要的病理性蛋白^[48]。胞质内的 FUS 聚集已经成为 ALS/FTL D 的重要的病理标志, 因此 FUS 在细胞核和胞质之间的穿梭对于其发挥生理功能至关重要。FUS 的 C 端存在核定位序列, 该区域的突变使 FUS 定位到胞质, 导致幼年发病^[47, 49-51]。因此, 胞质中 FUS 的积累对于 ALS/FTL D 的疾病进展至关重要, 但是具体机制却不清楚。最近的研究提示, 胞质中的 FUS 可能通过引起线粒体功能障碍来促进疾病进展。

Huang 等率先报道了在幼年 ALS 患者中神经元内形成嗜碱性包涵体, 包涵体内有异常的 FUS 聚集, 同时伴随着细胞器(线粒体和内质网)紊乱^[52]; 随后, 另 1 个研究团队也发现了过表达 FUS^{R521C} 导致线粒体聚集^[53]。这些结果提示了 FUS 作用于线粒体的可能。Wu 团队在患者组织样本、细胞和动物实验模型中均发现了 FUS 能定位到线粒体, 深入的机制研究发现 FUS 通过与分子伴侣蛋白热休克蛋白 60(Heat shock protein 60, HSP60)相互作用而定位到线粒体。线粒体定位的 FUS 导致线粒体片段化和线粒体嵴排列紊乱^[54]。基于此研究结果, 该团队的后续研究发现, FUS 与线粒体蛋白氢离子转运 ATP 酶线粒体 F1 复合体 β 肽(ATP synthase H⁺ transporting mitochondrial F1 complex beta polypeptide, ATP5B)相互作用, 导致线粒体呼吸链复合物 V 的解聚, 进而引起 ATP 的产生减少和线粒体未折叠蛋白反应(Mitochondrial unfolded protein response, UPR^{mt})^[55]; 另一方面, FUS 作为 RNA 结合蛋白, 其能在胞质中与编码线粒体功能相关蛋白的成熟 mRNA 结合, 调节基因翻译, 导致线粒体体积显著减小^[13]。此外, FUS 也能通过激活 GSK3 β 来减少线粒体与内质网之间的相互作用, 调节线粒体 Ca^{2+} 稳态, 引起 ATP 产量减少^[56]。

除了直接影响线粒体功能外, FUS 还能通过调节线粒体

运动来发挥作用。过表达野生型或 FUS 突变体导致 Miro1 的泛素化降解增加, 进而引起线粒体向神经元轴突的运输受阻^[57]。突触定位的线粒体为正常的突触传递和 Ca^{2+} 缓冲提供能量, 说明 FUS 表达的神经元中可能存在突触传递功能的改变^[58]。

2.3 C9orf72

2011 年在欧洲和北美的患者中发现 C9orf72 基因上六核苷酸 GGGGCC(G_4C_2) 重复扩增是 ALS/FTL D 最为常见的遗传改变^[59-60]。该扩增区位于 C9orf72 基因的非编码区, 患者中 G_4C_2 的重复次数为 100~4000 次(图 1)。C9orf72 相关的 ALS/FTL D 病例的特征是有大量泛素或泛素结合蛋白阳性的胞质或/和核内包涵体形成, 这提示 C9orf72 的突变可能破坏蛋白降解途径, 有利于其他蛋白的异常积累, 如 Tau 蛋白^[61-63]。

C9orf72 基因上 G_4C_2 的重复次数在不同病例中差异很大。确定引起 ALS/FTL D 疾病的 C9orf72 基因的六核苷酸的最小重复次数对于遗传咨询和疾病发展的监测至关重要, 但这个问题至今仍未有确切的答案。研究中一般以 30 次重复作为临界值, 但健康人群和 ALS/FTL D 患者中都可能存在 20~30 次的重复序列, 因此尚不清楚该范围内的重复序列是否会导致疾病发生^[64]。此外, 扩增程度在大脑的不同区域是可变的(称为体细胞嵌合体), 这可能解释了在具有相似重复序列的患者之间观察到的临床表现的异质性^[65-66]。

已有研究提示线粒体在 C9orf72 导致的 ALS/FTL D 疾病进展过程中也扮演重要角色。在 C9orf72 患者 iPSCs 分化的运动神经元中随着年龄增长或者过表达 poly(GR)₈₀ 会引起线粒体功能障碍, 导致氧化还原应激并引起 DNA 损伤增加, 这可能是 C9orf72 潜在的致病机制^[67]。深入研究发现, 甘氨酸-精氨酸重复蛋白[Glycine-arginine repeat protein, Poly(GR)₈₀]定位到线粒体并与线粒体呼吸链复合物 V 的 ATP 合成酶 F1 亚基 α (ATP synthase F1 subunit alpha, ATP5A1) 结合, 并导致 ATP5A1 的泛素化降解, 引起线粒体功能障碍, 这与 poly(GR)₈₀ 小鼠模型中神经元和患者大脑组织中观察到 ATP5A1 蛋白水平降低的结果相吻合; 更重要的是在小鼠模型中过表达 ATP5A1 可以挽救 poly(GR)₈₀ 引起的神经毒性^[68]。该结果提示线粒体功能障碍可能是 C9orf72 导致 ALS/FTL D 疾病进展的重要影响因素。另一研究团队也观察到, 来源于 C9orf72 患者的诱导多能干细胞(Induced pluripotent stem cells, iPSCs)分化而来的运动神经元中线粒体膜电位降低、抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达水平下调和 Ca^{2+} 稳态失调与神经元死亡相关^[69]。C9orf72 通过线粒体凋亡诱导因子 1(Apoptosis inducing factor mitochondria associated 1, AIFM1)/卷曲螺旋结构域蛋白 4(Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 4, CHCHD4)信号通路定位到线粒体膜间隙, 招募抗增殖蛋白(Prohibitin, PHB)复合物抑制含线粒体内膜转位酶结构域蛋白 1(Translocase of inner mitochondrial membrane domain containing protein 1, TIMMDC1)的降解, 维持复合物 I 的稳定, 而在 C9orf72 相关的 ALS/FTL D 患者的神经元中由于 C9orf72 水平的降低导致线粒体复合物 I 功能损

伤^[70]。线粒体定位的 C9orf72 还能作用于线粒体嵴组织复合物, 损害线粒体内膜结构、离子稳态和能量代谢, 通过基因操作和药物处理的方式恢复线粒体内膜结构和离子稳态能够挽救疾病表型^[71]。C9orf72 也能通过激活 GSK3 β 来抑制 VAPB-PTPIP51 相互作用, 减少线粒体与内质网之间的交流, 调节线粒体 Ca²⁺ 稳态, 影响产能、自噬和突触功能^[72]。这些结果揭示了 C9orf72 通过多靶点来影响线粒体结构和功能, 参与疾病的进展, 拓展了我们对 C9orf72 相关 ALS/FTLD 的发病机制的认识。

2.4 CHCHD10

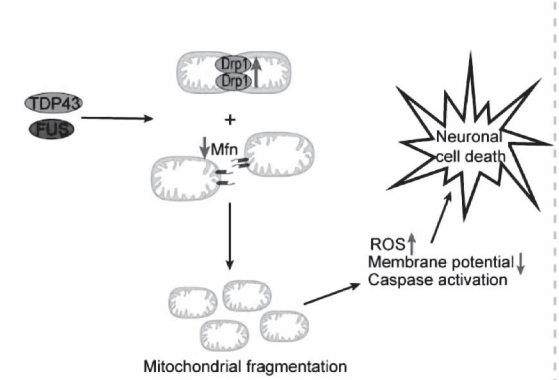
CHCHD10 属于双半胱氨酸-X9-半胱氨酸 (Cysteine-x9-cysteine, CX9C) 基序蛋白家族, 定位于线粒体膜间隙, 在嵴结合位点处富集, 维持线粒体嵴结构^[73]。在线粒体中 CHCHD10 和 CHCHD2 形成的异源二聚体被认为可能是线粒体嵴组织复合物的 1 个组成部分^[74]。但是, 目前的研究结果表明 CHCHD10 和 CHCHD2 并不与线粒体嵴复合物的另 1 个蛋白 CHCHD3 共定位^[75], 所以 CHCHD10 是否是线粒体嵴复合物的必要组成部分还没有明确的答案。总之, CHCHD10 和 CHCHD2 可以间接维持线粒体嵴复合物的完整性^[76]。

CHCHD10 和 CHCHD2 在组织中的表达情况很相似, 主要在中枢神经系统中特定类型的细胞中高表达, 如中脑多巴胺神经元和脊髓运动神经元^[73, 75, 77]。虽然 CHCHD10 的生理功能尚不完全清楚, 但是其突变却与 ALS/FTLD 密切

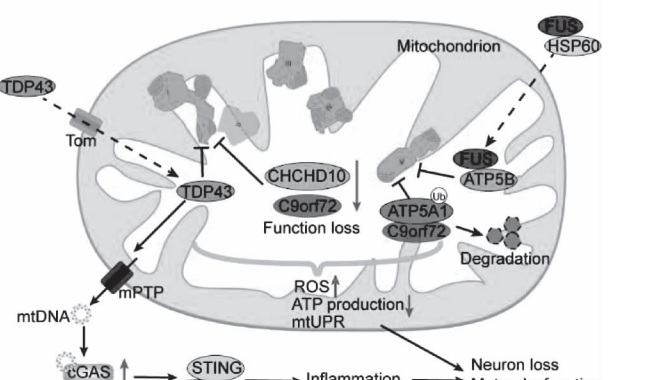
相关。有研究表明, CHCHD10 可能是 ALS/FTLD 的新的致病基因。单倍体功能不足导致的功能丧失和功能获得机制是目前基因突变引发 ALS/FTLD 的两种假说。但是, CHCHD10 缺失的小鼠并未产生疾病表型, 这表明 CHCHD10 引起 ALS/FTLD 更可能是通过功能获得机制^[77]。

CHCHD10^{S59L} 在 1 个法国的 ALS/FTLD 家族病例中首次被发现, 后续被广泛研究^[73-74, 77]。CHCHD10^{S59L} 导致线粒体片段化和线粒体超微结构异常包括线粒体嵴丢失、紊乱和肿胀。随着研究的广泛开展, 更多与 ALS/FTLD 相关的 CHCHD10 的突变被发现, CHCHD10^{R15L} 和 CHCHD10^{S59L} 促进 TDP43 的线粒体定位^[78]。Genin 等报道 CHCHD10^{P34S} 突变导致线粒体接触位点和嵴组织系统复合物 (Mitochondrial contact site and cristae organizing system, MICOS) 解聚, 线粒体嵴无法维持, 线粒体拟核减少, 并且这些改变与 ALS/FTLD 的严重程度密切相关^[74]。在 1 例急性进展的 ALS 病例中发现 CHCHD10 的第 108 位谷氨酰胺突变为脯氨酸 (Q108P), 并抑制了 CHCHD10 的线粒体定位, 其在胞质中被降解, 线粒体中 CHCHD10 的减少会损害线粒体氧化磷酸化过程, 导致了更严重的疾病表型^[79]。CHCHD10^{R15L} 会引起蛋白不稳定, 导致线粒体呼吸链复合物 I 组装受阻, 进而影响氧化磷酸化过程^[80]。在体内 Anderson 等人发现 CHCHD10^{S55L} 突变在 ALS/FTLD 小鼠模型中导致了功能获得性细胞毒性。CHCHD10 和 CHCHD2 在聚集体中积累,

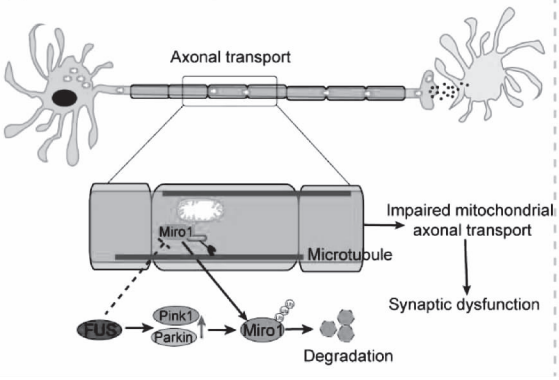
(a) Mitochondrial fission-fusion



(b) Mitochondrial metabolism



(c) Mitochondrial transport



(d) Mitochondria-ER contact

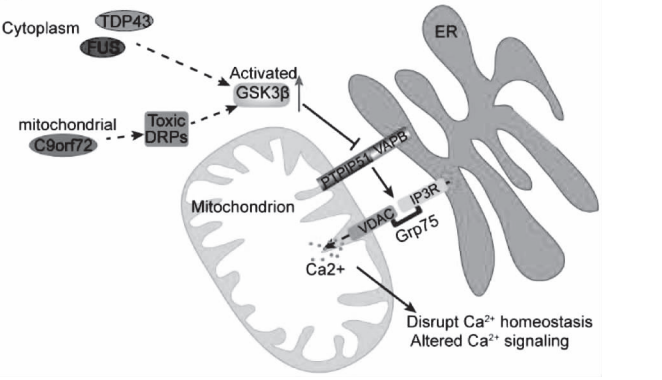


图 2 ALS/FTLD 疾病相关基因调节线粒体功能

导致细胞器形态和功能异常如线粒体嵴丢失、肿胀和膜结构异常,并且在心脏组织中导致了 TDP43 蛋白病变^[81]。

CHCHD10 和 CHCHD2 在生理条件下形成异源二聚体,一些突变可能影响 CHCHD10-CHCHD2 二聚体形成,从而可能产生广泛的临床和病理表现。这 2 个基因的许多致病性或风险突变已在神经退行性疾病患者中被鉴定出来,表明这 2 个蛋白的功能障碍是主要神经退行性疾病发病机制的基础,所以在今后的研究中同时关注 CHCHD10 和 CHCHD2 可能更有意义。

3 总结和展望

大脑的总重量约占体重的 2% 左右,但是其耗氧量却占人体氧消耗的 20% 左右,由此可见线粒体有氧呼吸对于人体中枢神经系统的重要性^[82]。所以,不难理解线粒体功能的异常会对神经系统产生重要影响,可能直接导致神经系统疾病发生。事实也是如此,在包括阿尔兹海默病、亨廷顿病、帕金森病和 ALS/FTLD 在内的多种神经退行性疾病中均观察到了线粒体的异常改变^[83]。

虽然,线粒体形态和功能异常已经被认为是 ALS/FTLD 患者和实验模型中最为常见的病理特征之一。但是,很长一段时间内对于造成线粒体异常的原因的探索都未取得突破。最近几年,这方面的研究工作取得了一定的进展,与 ALS/FTLD 相关的基因相继被证实能够定位到线粒体,调控线粒体的能量代谢和离子稳态等过程(图 2)。例如,线粒体定位的 TDP43 阻碍线粒体复合物 I 组装,进而抑制 ATP 产生;抑制 TDP43 的线粒体定位能够挽救疾病表型^[31];FUS 则能通过分子伴侣蛋白 HSP60 定位到线粒体,与 ATP5B 相互作用导致呼吸链复合物 V 解聚,抑制 ATP 产生^[54-55],而 C9orf72 和 CHCHD10 对于呼吸链复合物 I 的组装和稳定性至关重要,ALS/FTLD 相关的突变导致复合物 I 组装受阻,降低线粒体能量生成^[70]。这些结果提示改善线粒体功能可能有助于改善神经退行性疾病表型,为疾病的治疗提供了潜在靶点。但是,目前这方面的研究仍很有限,并且仍有许多问题亟待解答:线粒体异常是导致疾病的原因还是疾病进展的结果?线粒体功能障碍是引发或促进疾病恶行进展的原因还是疾病的终末期表现?疾病相关蛋白在线粒体积聚的原因,蛋白清除机制有何变化?回答这些具有挑战性的问题,有助于加深我们对 ALS/FTLD 发病机制的理解,对疾病治疗有所助益,但是还有很长的路要走。

参 考 文 献

- [1] Feldman E, Goutman S, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1363-1380.
- [2] Khalil B, Liévens JC. Mitochondrial quality control in amyotrophic lateral sclerosis: towards a common pathway? [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(7): 1052-1061.
- [3] Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis[J]. *Neuron*, 2013, 79(3): 416-438.
- [4] Parobkova E, Matej R. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degenerations: similarities in genetic back-

- ground[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 509.
- [5] Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, et al. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(3): 258-272.
- [6] Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(3): 353-372.
- [7] Kirola L, Mukherjee A, Mutsuddi M. Recent updates on the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(9): 5673-5694.
- [8] Wood A, Gurfinkel Y, Polain N, et al. Molecular mechanisms underlying TDP-43 pathology in cellular and animal models of ALS and FTLD[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4705.
- [9] Imai Y, Meng HR, Shiba-Fukushima K, et al. Twin CHCH proteins, CHCHD2, and CHCHD10: key molecules of parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and frontotemporal dementia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 908.
- [10] Paß T, Wiesner RJ, Pla-Martin D. Selective neuron vulnerability in common and rare diseases-mitochondria in the focus[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 676187.
- [11] Afifi AK, Aleu FP, Goodgold J, et al. Ultrastructure of atrophic muscle in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurology*, 1966, 16(5): 475-481.
- [12] Striël C, Samara A, Trümbach D, et al. Mitochondrial dysfunction and decrease in body weight of a transgenic knock-in mouse model for TDP-43 [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15): 10769-10784.
- [13] Nakaya TDH, Maragkakis M. Amyotrophic lateral sclerosis associated FUS mutation shortens mitochondria and induces neurotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15575.
- [14] Dafinca R, Barbagallo P, Talbot K. The role of mitochondrial dysfunction and ER stress in TDP-43 and C9ORF72 ALS[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 653688.
- [15] Markovinov A, Greig J, Martín-Guerrero SM, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria signaling in neurons and neurodegenerative diseases[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(3): jcs248534.
- [16] Ou SH, Wu F, Harrich D, et al. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs[J]. *J Virol*, 1995, 69(6): 3584-3596.
- [17] Strong MJ, Volkening K, Hammond R, et al. TDP43 is a human low molecular weight neurofilament (hNFL) mRNA-binding protein[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 35(2): 320-327.
- [18] Rao PPN, Shakeri A, Zhao YS, et al. Strategies in the design and development of (TAR) DNA-binding protein 43 (TDP-43) binding ligands[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 225: 113753.
- [19] Liao YZ, Ma J, Dou JZ. The role of TDP-43 in neurodegenerative disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4223-4241.
- [20] Winton MJ, Igaz LM, Wong MM, et al. Disturbance of nuclear and cytoplasmic TAR DNA-binding protein (TDP-43) induces disease-like redistribution, sequestration, and aggregate formation[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13302-13309.
- [21] Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5): 572-574.

- [22] Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2008, 319(5870): 1668-1672.
- [23] Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5): 409-416.
- [24] Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(3): 602-611.
- [25] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2006, 314(5796): 130-133.
- [26] Janssens J, Wils H, Kleinberger G, et al. Overexpression of ALS-associated p. M337V human TDP-43 in mice worsens disease features compared to wild-type human TDP-43 mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(1): 22-35.
- [27] Walker AK, Tripathi K, Restrepo CR, et al. An insoluble frontotemporal lobar degeneration-associated TDP-43 C-terminal fragment causes neurodegeneration and hippocampus pathology in transgenic mice[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(25): 7241-7254.
- [28] Hong K, Li Y, Duan WS, et al. Full-length TDP-43 and its C-terminal fragments activate mitophagy in NSC34 cell line[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 530(2): 144-149.
- [29] Wang P, Deng JW, Dong J, et al. TDP-43 induces mitochondrial damage and activates the mitochondrial unfolded protein response[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(5): e1007947.
- [30] Wang WZ, Li L, Lin WL, et al. The ALS disease-associated mutant TDP-43 impairs mitochondrial dynamics and function in motor neurons[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(23): 4706-4719.
- [31] Wang WZ, Wang LW, Lu JJ, et al. The inhibition of TDP-43 mitochondrial localization blocks its neuronal toxicity[J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 869-878.
- [32] Xu YF, Gendron TF, Zhang YJ, et al. Wild-type human TDP-43 expression causes TDP-43 phosphorylation, mitochondrial aggregation, motor deficits, and early mortality in transgenic mice[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(32): 10851-10859.
- [33] Khalil B, Cabirol-Pol MJ, Miguel L, et al. Enhancing mitofusin/Marf ameliorates neuromuscular dysfunction in drosophila models of TDP-43 proteinopathies[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 54: 71-83.
- [34] Yu CH, Davidson S, Harapas CR, et al. TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/Sting in ALS[J]. *Cell*, 2020, 183(3): 636-649. e18.
- [35] Swarup V, Phaneuf D, Dupré N, et al. Dereglulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor κ B-mediated pathogenic pathways[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(12): 2429-2447.
- [36] Onesto E, Colombrita C, Gumina V, et al. Gene-specific mitochondria dysfunctions in human TARDBP and C9ORF72 fibroblasts[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 47.
- [37] Zuo XX, Zhou J, Li YM, et al. TDP-43 aggregation induced by oxidative stress causes global mitochondrial imbalance in ALS[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(2): 132-142.
- [38] Neel DV, Basu H, Gunner G, et al. Gasdermin-E mediates mitochondrial damage in axons and neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2023, 111(8): 1222-1240. e9.
- [39] Stoica R, De Vos KJ, Paillusson S, et al. ER-mitochondria associations are regulated by the VAPB-PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3996.
- [40] Bravo-Sagua R, Parra V, López-Crisosto C, et al. Calcium transport and signaling in mitochondria[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2): 623-634.
- [41] Aman P, Panagopoulos I, Lassen C, et al. Expression patterns of the human sarcoma-associated genes FUS and EWS and the genomic structure of FUS[J]. *Genomics*, 1996, 37(1): 1-8.
- [42] Prasad DD, Ouchida M, Lee L, et al. TLS/FUS fusion domain of TLS/FUS-erg chimeric protein resulting from the t(16;21) chromosomal translocation in human myeloid leukemia functions as a transcriptional activation domain[J]. *Oncogene*, 1994, 9(12): 3717-3729.
- [43] Perrotti D, Bonatti S, Trotta R, et al. TLS/FUS, a pro-oncogene involved in multiple chromosomal translocations, is a novel regulator of BCR/ABL-mediated leukemogenesis[J]. *EMBO J*, 1998, 17(15): 4442-4455.
- [44] Zinszner H, Sok J, Immanuel D, et al. TLS (FUS) binds RNA in vivo and engages in nucleo-cytoplasmic shuttling[J]. *J Cell Sci*, 1997, 110 (Pt 15): 1741-1750.
- [45] Andersson MK, Ståhlberg A, Arvidsson Y, et al. The multifunctional FUS, EWS and TAF15 proto-oncoproteins show cell type-specific expression patterns and involvement in cell spreading and stress response[J]. *BMC Cell Biol*, 2008, 9: 37.
- [46] Kwiatkowski TJJ, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1205-1208.
- [47] Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1208-1211.
- [48] Neumann M, Rademakers R, Roeber S, et al. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11): 2922-2931.
- [49] Bosco DA, Lemay N, Ko HK, et al. Mutant FUS proteins that cause amyotrophic lateral sclerosis incorporate into stress granules[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(21): 4160-4175.
- [50] Dormann D, Rodde R, Edbauer D, et al. ALS-associated fused in sarcoma (FUS) mutations disrupt transportin-mediated nuclear import[J]. *EMBO J*, 2010, 29(16): 2841-2857.
- [51] Ito D, Seki M, Tsunoda Y, et al. Nuclear transport impairment of amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations in FUS/TLS[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(1): 152-162.
- [52] Huang EJ, Zhang JS, Geser F, et al. Extensive FUS-immunoreactive pathology in juvenile amyotrophic lateral sclerosis with basophilic inclusions[J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(6): 1069-1076.
- [53] Huang C, Tong JB, Bi FF, et al. Entorhinal cortical neurons are the primary targets of FUS mislocalization and ubiquitin aggregation in FUS transgenic rats[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(21): 4602-4614.
- [54] Deng JW, Yang MX, Chen YB, et al. FUS interacts with HSP60 to promote mitochondrial damage[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11

(9);e1005357.

- [55] Deng JW, Wang P, Chen XP, et al. FUS interacts with ATP synthase beta subunit and induces mitochondrial unfolded protein response in cellular and animal models[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(41):E9678-E9686.
- [56] Stoica R, Paillussou S, Gomez-Suaga P, et al. ALS/FTD-associated FUS activates GSK-3 β to disrupt the VAPB-PTPIP51 interaction and ER-mitochondria associations [J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(9):1326-1342.
- [57] Chen Y, Deng J, Wang P, et al. PINK1 and parkin are genetic modifiers for FUS-induced neurodegeneration [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(23):5059-5068.
- [58] Machamer JB, Woolums BM, Fuller GG, et al. FUS causes synaptic hyperexcitability in drosophila dendritic arborization neurons[J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt A):55-66.
- [59] Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD[J]. *Neuron*, 2011, 72(2):257-268.
- [60] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS[J]. *Neuron*, 2011, 72(2):245-256.
- [61] Bieniek KF, Murray ME, Rutherford NJ, et al. Tau pathology in frontotemporal lobar degeneration with C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(2):289-302.
- [62] Cooper-Knock J, Hewitt C, Highley JR, et al. Clinico-pathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in C9ORF72[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 3):751-764.
- [63] Troakes C, Maekawa S, Wijesekera L, et al. An MND/ALS phenotype associated with C9orf72 repeat expansion; abundant p62-positive, TDP-43-negative inclusions in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum but without associated cognitive decline[J]. *Neuropathology*, 2012, 32(5):505-514.
- [64] Gami P, Murray C, Schottlaender L, et al. A 30-unit hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 induces pathological lesions with dipeptide-repeat proteins and RNA foci, but not TDP-43 inclusions and clinical disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(4):599-601.
- [65] Beck J, Poulter M, Hensman D, et al. Large C9orf72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(3):345-353.
- [66] Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study[J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(10):978-988.
- [67] Lopez-Gonzalez R, Lu YB, Gendron TF, et al. Poly (GR) in C9ORF72-Related ALS/FTD compromises mitochondrial function and increases oxidative stress and DNA damage in iPSC-derived motor neurons[J]. *Neuron*, 2016, 92(2):383-391.
- [68] Choi SY, Lopez-Gonzalez R, Krishnan G, et al. C9ORF72-ALS/FTD-associated poly(GR) binds Atp5a1 and compromises mitochondrial function in vivo[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(6):851-862.
- [69] Dafinca R, Scaber J, Ababneh N, et al. C9orf72 hexanucleotide expansions are associated with altered endoplasmic reticulum Calcium homeostasis and stress granule formation in induced pluripotent stem cell-derived neurons from patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(8):2063-2078.
- [70] Wang T, Liu HH, Itoh K, et al. C9orf72 regulates energy homeostasis by stabilizing mitochondrial complex I assembly[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(3):531-546. e9.
- [71] Li SX, Wu ZH, Li Y, et al. Altered MICOS morphology and mitochondrial ion homeostasis contribute to poly(GR) toxicity associated with C9-ALS/FTD[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(5):107989.
- [72] Gomez-Suaga P, Mórotz GM, Markovinic A, et al. Disruption of ER-mitochondria tethering and signalling in C9orf72-associated amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(2):e13549.
- [73] Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chaussonnet A, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8):2329-2345.
- [74] Genin EC, Plutino M, Bannwarth S, et al. CHCHD10 mutations promote loss of mitochondrial cristae junctions with impaired mitochondrial genome maintenance and inhibition of apoptosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(1):58-72.
- [75] Huang XP, Wu BP, Nguyen D, et al. CHCHD2 accumulates in distressed mitochondria and facilitates oligomerization of CHCHD10[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(22):3881-3900.
- [76] Zhou W, Ma DR, Sun AX, et al. PD-linked CHCHD2 mutations impair CHCHD10 and MICOS complex leading to mitochondria dysfunction[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(7):1100-1116.
- [77] Burstein SR, Valsecchi F, Kawamata H, et al. In vitro and in vivo studies of the ALS-FTLD protein CHCHD10 reveal novel mitochondrial topology and protein interactions[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(1):160-177.
- [78] Woo JAA, Liu T, Trotter C, et al. Loss of function CHCHD10 mutations in cytoplasmic TDP-43 accumulation and synaptic integrity[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15558.
- [79] Lehmer C, Schludi M, Ransom L, et al. A novel CHCHD10 mutation implicates a Mia40-dependent mitochondrial import deficit in ALS[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(6):e8558.
- [80] Straub IR, Janer A, Weraarpachai W, et al. Loss of CHCHD10-CHCHD2 complexes required for respiration underlies the pathogenicity of a CHCHD10 mutation in ALS[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(1):178-189.
- [81] Anderson CJ, Bredvik K, Burstein SR, et al. ALS/FTD mutant CHCHD10 mice reveal a tissue-specific toxic gain-of-function and mitochondrial stress response[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(1):103-121.
- [82] Mink JW, Blumenshine RJ, Adams DB. Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: its constancy and functional basis[J]. *Am J Physiol*, 1981, 241(3):R203-R212.
- [83] Cabral-Costa JV, Kowaltowski AJ. Neurological disorders and mitochondria[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 71:100826.