

SOD1 突变及其介导的线粒体异常在肌萎缩侧索硬化症中的研究进展

罗红梅, 陈红

【关键词】 肌萎缩侧索硬化症; 突变 SOD1; 线粒体功能障碍; 神经元变性

【中图分类号】 R49; R746 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.06.014

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种多致病性神经退行性疾病, 同时累计上下运动神经元, 最终导致严重的肌无力与呼吸衰竭, 从发病至死亡仅经 2~5 年^[1]。ALS 普遍分为散发性 ALS (sALS) 与家族性 ALS (fALS), sALS 占 90%, 剩余 10% 的 fALS 与 50 多个基因相关^[2-3]。其中铜锌超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase 1, SOD1), C9orf72 中的突变, 肉瘤融合基因, TAR DNA 结合蛋白 43 (TAR DNA binding protein 43, TDP-43) 和其他一些病例占 fALS 的 50%~70%, 并且相同突变也出现在 sALS 病例中。因此, 基因研究对我们了解该病的病理机制非常重要。目前, 该病潜在的病理机制并未完全研究透彻, 但现已知引起 ALS 的病因包括: 谷氨酸介导的兴奋性毒性、氧化应激、线粒体功能障碍、RNA 信号异常、轴突运输障碍等。目前批准用于临床的药物有利鲁唑^[4] 和依达拉奉^[5], 然而都没有达到令人满意的效果^[6]。在此, 我们回顾了 SOD1 的突变以及其对周围环境产生的影响, 描述了突变 SOD1 如何介导线粒体功能障碍导致 ALS, 并考虑针对突变 SOD1 介导的病理机制是否能够研发新的药物来阻断其致病途径, 有效延缓疾病发展。

1 SOD1 的正常生理作用与突变产生的影响

SOD1 是一种抗氧化剂^[7], 存在于细胞质、线粒体的膜间空间、过氧化物酶体、真核生物的细胞外空间以及某些原核生物的周质中^[8]。早期文献报道 SOD1 是由两个相互作用强的亚基组成的二聚体, 两亚基由二硫键连接, 整个 SOD1 蛋白具有丰富的 β 折叠, 并与铜离子、锌离子结合, 起着将高反应性活性氧—超氧化物转换为氧分子和过氧化氢的重要作用^[9-11]。ALS 患

者体内编码 SOD1 的基因发生突变, 错误折叠的突变型 SOD1 会在脊髓的运动神经元中积累, 产生的细胞毒性使运动神经元变性死亡。目前已知人类 SOD1 相关突变有 180 多种^[12], 尽管人们一直在做研究, 但 ALS 的根本原因仍然是个未解之谜。

正常 SOD1 为了成熟为活性酶, 在二硫键还原, 未完成金属化的状态下进入线粒体膜间隙 (intermembrane space, IMS), 随后在铜分子伴侣 (copper chaperone for SOD1, CCS) 的催化下进行翻译后修饰: 锌和铜的插入, 分子内二硫键的形成和二聚化, 成熟的 SOD1 得以保留在 IMS 中^[13]。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 由细胞正常代谢产生, 是线粒体呼吸链复合物中发生电子转移反应的旁路产物 (主要是复合物 I 和复合物 III)^[14]。功能成熟的 SOD1 将超氧阴离子歧化为 H_2O_2 , 后者再被过氧化氢酶, 谷胱甘肽过氧化物酶或过氧环氧化酶进一步还原为 H_2O ^[15]。在线粒体应激条件下, SOD1 活性的显著提高可能导致 IMS 中 ROS 和 H_2O_2 产生增加, H_2O_2 被细胞色素 C 催化生成高反应性氧化剂 oxoferryl-CytC (CytCFe⁴⁺), 引起线粒体功能障碍, 从而启动细胞凋亡途径^[16]。而经实验证明 SOD1 G93A 小鼠的脊髓 IMS 制剂的 SOD1 活性是野生型小鼠的 6 倍, 说明 SOD1 突变后歧化酶活性增加以及 ROS 产生升高^[17]。

2 突变 SOD1 介导的线粒体异常

线粒体在细胞代谢与存活方面发挥着重要作用。线粒体除了能够产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 为细胞供能之外, 在磷脂的生物发生, 钙稳态和细胞凋亡中也起着重要的作用。线粒体肿胀与液泡化是 ALS 运动神经元中最早观察到的病理特征之一^[18], 在 ALS 发作之前已经观察到突变 SOD1 在线粒体中积累^[19], 这是运动神经元变性的标志之一。目前普遍认为突变 SOD1 有两个主要的线粒体定位: IMS 和线粒体外膜 (outer mitochondrial membrane, OMM)。突变 SOD1 通过线粒体外膜蛋白进入 IMS, 并沉积在 IMS 中积累的不溶性聚集体中, 从而掩盖

收稿日期: 2020-07-29

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科, 武汉 430030

作者简介: 罗红梅 (1997-), 女, 硕士研究生, 主要从事康复医学干细胞基础研究。

通讯作者: 陈红, chen hong1129@hotmail.com

CCS的活性。然而,Chen等^[20]发现在人ALS运动神经元中SOD1的聚集和线粒体的肿胀并不明显,可能是由于人ALS神经元中SOD1的水平相对较低。此外,突变SOD1可能沉积在OMM上,从而干扰跨线粒体膜的转运并参与线粒体细胞凋亡^[19]。

2.1 突变SOD1与线粒体外膜 B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)是一种线粒体外膜上的抗凋亡蛋白, Bcl-2家族成员通过同二聚化,与同一家族中的蛋白质异二聚化或与其他蛋白质伴侣结合来调节细胞凋亡^[21]。在表达G93A突变的转基因小鼠脊髓中发现了促凋亡的蛋白BCL-2同源的水溶性相关蛋白(Bcl2-associated X, Bax)和B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(Bcl-2 associated death promoter, BAD)表达增加,而抗凋亡的Bcl-2表达减少^[22]。SOD1突变体与Bcl-2结合,导致Bcl-2的构象发生变化,暴露出对线粒体有毒的BH3结构域,引起细胞色素c释放,启动了细胞内线粒体凋亡程序,伴随线粒体形态改变:线粒体肿胀,广泛空泡化以及cr断裂。不仅如此,新暴露的BH3结构域可能与谷胱甘肽结合,抑制其抗氧化特性^[23]。Bcl-2的构象与表型改变,不仅失去了其自身在细胞内的抗凋亡作用,还与突变SOD1一起对线粒体功能造成损害。电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel 1, VDAC1)是一种线粒体孔蛋白,能调节线粒体呼吸作用并且调节ATP经线粒体外膜流出至细胞质,同时也调控二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)进入线粒体进行氧化磷酸化^[24]。有研究表明突变SOD1能够直接抑制VDAC1的传导,从而降低细胞质内ADP/ATP的比值和线粒体膜电位,造成线粒体功能障碍^[25]。而这一说法引起争论, Tan等^[26]通过实验证明错误折叠的突变SOD1并非直接结合VDAC1,而是通过Bcl-2来使得VDAC1的电导下降。其中也可能存在突变SOD1同时结合Bcl-2与VDAC1而对线粒体产生毒害作用,这需要进行进一步的实验来证明。但能够肯定的是,无论是突变SOD1直接与VDAC1或间接通过Bcl-2作用而导致的VDAC1电导降低,导致线粒体对ADP的通透性降低,能量产生减少并导致氧化应激,最终使线粒体发生超极化,细胞活性下降导致细胞死亡。

2.2 突变SOD1与线粒体动力学 线粒体根据需

要不断融合与裂变来维持自身的功能。功能受损的线粒体可通过与健康的线粒体融合来减少对细胞的伤害^[27],同时细胞也可利用线粒体裂变来分离受损严重的线粒体使其被降解^[28]。早期就已经在ALS患者以及突变SOD1细胞培养、小鼠模型中发现线粒体形态

以及超微结构异常,线粒体片段化增加^[29-31]。线粒体分裂和融合的调控由鸟苷三磷酸酶(GTPases)的协同作用控制,控制线粒体裂变的蛋白是与动力蛋白有关的蛋白^[32];控制线粒体融合的蛋白则为线粒体融合蛋白1, 2和视神经萎缩蛋白1(optical atrophy-1, OPA1),前者控制线粒体外膜融合,后者控制内膜融合^[33]。在培养的表达SOD1 G93A的神经干细胞(neural stem cell-34, NSC-34)中, OPA1水平的减少和动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)的水平升高导致了线粒体网络断裂^[34]。Glutaredoxin 2的过表达通过恢复DRP1和OPA1的水平来恢复线粒体的正常功能和动力学,并阻止神经元凋亡^[34]。同样的,在表达SOD1 G93A的小鼠运动神经元中发现线粒体裂变与融合的比例增加,通过外源性表达线粒体去乙酰化酶和转录共激活因子阻止了突变SOD1 G93A的线粒体片段化和神经元细胞死亡^[35]。突变SOD1为何会导致线粒体分裂与融合的相关蛋白表达水平失调目前尚不清楚。已知线粒体的融合受损会导致线粒体DNA位点突变或缺失,导致功能异常的线粒体在神经元中积累^[30]。线粒体分裂异常会影响自噬清除受损线粒体过程^[28]。总而言之,线粒体的动力学改变均会影响到神经元的正常功能,甚至引起神经元变性死亡。线粒体在胞体与特定细胞位置例如突触之间的轴突运输供能对神经元功能和存活至关重要。在表达SOD1 G93A小鼠首次报道发现坐骨神经轴突线粒体运输存在缺陷,而后在表达突变SOD1的NSC-34运动神经元中也发现运输缺陷^[36-37]。在神经元中驱动蛋白负责顺行运输,动力蛋白负责逆行运输,它们与适配器蛋白和膜受体蛋白相互作用,以驱动轴突运输。Moller等^[38]用实验证明了ALS突变SOD1通过诱导磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)诱导的激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)/泛素连接酶(PARKIN)信号通路且不依赖细胞钙水平来降低膜受体蛋白的水平,从而导致神经元中线粒体逆行轴突运输受损,而其中的导火索可能是突变SOD1引起的线粒体损伤诱导了PINK1磷酸化作用及后续的吞噬过程。突变SOD1引起神经元线粒体轴突运输障碍的原因有很多^[39-41],包括突变SOD1在线粒体中聚集导致ATP生成减少,妨碍轴突运输;突变SOD1与动力蛋白复合体相互作用形成聚集影响轴突运输等。各种途径导致的远端轴突运输障碍退化最终会引起神经元的死亡,这符合提出的“垂死”假说,尽管后来这一假说受到了挑战^[42]。

2.3 突变SOD1与线粒体自噬 运动神经元再生能力低,需要通过自噬来清除错误折叠的蛋白质或者受

损的线粒体来保持自身的稳态以及正常功能^[43]。在 ALS 中自噬参与的标志之一是自噬小体在 ALS 患者脊髓神经元细胞质中的积累^[44]。正常情况下,在线粒体中发生选择性自噬,自噬受体在 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase, TBK1) 的作用下翻译后修饰,增强了受体与泛素化底物(通常为受损线粒体和应激颗粒和 SOD1 突变聚集体)或细胞自噬标志物 LC3 的结合,随后自噬泡开始形成并扩展形成自噬体,最终,自噬体与溶酶体融合,内容物被降解^[45]。当编码自噬相关蛋白的基因出现了突变或其中的某一个环节被阻断,都有可能导 致 ALS。有证据表明在表达 SOD1 G93A 突变的 ALS 小鼠脊髓中出现自噬受体特异性聚集^[46],在无 症状早期阶段脊髓运动神经元出现特征性溶酶体缺陷,均导致了后续的自噬失调,且后者出现溶酶体的逆行运输障碍^[47]。由于突变的 SOD1G93A 与囊泡融合相关蛋白 Snapin 竞争性结合动力蛋白中间链(dynein intermediate chain, DIC),干扰 Snapin-DIC 介导的动力蛋白向后期核内体的动力蛋白募集,从而减少它们在人 SOD1 G93A 运动神经元中的逆行转运,因此而降低了溶酶体运输,造成自噬缺陷^[47]。这表明轴突运输与自噬功能相互影响。同时,在表达 SOD1 突变的 ALS 转基因小鼠和 NSC-34 细胞模型中控制溶酶体生物合成的转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 的水平发生了改变,由 TFEB 介导的自噬相关基因 Beclin-1 mRNA 和蛋白水平也出现了相同的改变,这一级联反应导致的自噬改变可能是 ALS 发病机理中的关键因素^[48]。文中也提出 TFEB 的过表达促进了体外自噬,最终延长细胞存活^[48]。总而言之,ALS 中不同途径之间存在相互联系,其他途径很可能直接或间接影响自噬,反之亦然。神经元中相互作用的机制以及编码蛋白基因的突变也会导致 ALS 中的自噬失调。因此,针对自噬失调提出的新策略可能是治疗 ALS 的新方法。

3 ALS 的治疗对策

3.1 基因治疗 尽管目前临床并未出现针对 ALS 的有效药物,但人们在探索 ALS 治疗对策的道路上从未止步。近年来人们将治疗重点转移到了基因治疗,通过向 ALS SOD1 突变小鼠的脊髓软膜下注射腺相关病毒-短发夹 RNA 来沉默 SOD1 基因的表达,从而延缓疾病进展,阻止运动神经元的退化,尤其在小鼠症状前阶段注射效果达到最好^[49]。也有基于非载体的鞘内递送反义寡核苷酸降低脊髓 SOD1 mRNA 和蛋白的浓度,延长了 ALS SOD1 突变大鼠的生存期,并且该方法在临床的第一阶段安全性与耐受性良好^[50]。

在临床试验中, Mueller 等^[51] 通过向病人鞘内注射 AAV 抑制 SOD1 的蛋白合成; Miller 等^[52] 则向病人鞘内注射反义寡核苷酸来介导 SOD1 mRNA 的降解;但以上临床试验均面临着样本量少,试验周期长,严重的不良反应等巨大阻力,多种因素导致最终疗效并不明显,因此并未得出基因治疗疗效的确定性结论。因此,我们需要多阶段重复试验来验证前人取得的动物实验结果,获取有效治疗靶点并将基因疗法成熟应用与临床中,及早为备受煎熬的 ALS 患者带去曙光。

3.2 康复治疗 康复治疗可以帮助病患者发挥他们最大的潜力,让他们尽可能独立和安全地日常生活。ALS 患者大多因呼吸困难死亡,因此需定期对患者进行肺功能评估,呼吸肌训练能够提高呼吸肌肌力,改善患者的通气功能^[53];在严格监控下的运动训练能够延缓 ALS 损害患者的运动功能^[54];言语治疗与康复护理能够改善患者后期的构音障碍以及生活质量。ALS 患者需要多学科交叉的综合康复治疗,才能最大程度地保留患者的残存功能,从而减少患者心理与生理的痛苦,提高生活质量。

4 讨论

SOD1 突变是 ALS 中第一个发现的基因突变,从结构不稳定,导致折叠错误和聚集体形成已经被广泛研究,其介导的线粒体功能障碍已经是 ALS 早期病理标志之一。线粒体障碍继发引起 ROS 产生,氧化应激又加剧了 SOD1 的突变与错误折叠,如此形成恶性循环。由于复杂的致病机制,缺乏有效的治疗靶点,尽管出现新兴的基因治疗策略,但还未在临床中成功应用,康复能够在一定程度上减轻患者功能障碍,但不能从根本上阻止 ALS 病程,因此 ALS 仍然是最严重的神经退行性疾病之一。ALS 各信号途径的互相串扰既为我们探明其发病机理增加了难度,又为我们研究 ALS 治疗策略提供新的方向。随着越来越多 ALS 相关研究的开展,人们最终会解开这一棘手的神经退行性疾病的神秘面纱。

【参考文献】

- [1] Bali T, Self W, Liu J, et al. Defining SOD1 ALS natural history to guide therapeutic clinical trial design [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(2): 99-105.
- [2] Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(4): 248-264.
- [3] Sreedharan J, Brown RH JR. Amyotrophic lateral sclerosis: Problems and prospects [J]. Ann Neurol, 2013, 74(3): 309-316.
- [4] Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole [J]. Neurology, 1996, 47(6): 233-241.

- [5] Cruz MP. Edaravone(Radicava): A Novel Neuroprotective Agent for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *P t*, 2018, 43(1): 25-28.
- [6] McDermott CJ. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(5): 758-763.
- [7] Tsang CK, Liu Y, Thomash J, et al. Superoxide dismutase 1 acts as a nuclear transcription factor to regulate oxidative stress resistance[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3446-3446.
- [8] Sturtz LA, Diekert K, Jensen LT, et al. A fraction of yeast Cu, Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria-A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(41): 38084-38089.
- [9] Keele BB JR, Mccord JM, Fridovich I. Further characterization of bovine superoxide dismutase and its isolation from bovine heart [J]. *J Biol Chem*, 1971, 246(9): 2875-2880.
- [10] Hartz JW, Deutsch HF. Subunit structure of human superoxide dismutase [J]. *J Biol Chem*, 1972, 247(21): 7043-7050.
- [11] Wood E, Dalglish D, Bannister W. Bovine erythrocyte cupro-zinc protein. 2. Physicochemical properties and circular dichroism [J]. *Eur J Biochem*, 1971, 18(2): 187-193.
- [12] ALSod. Results;SOD1. London;King's College London, 2016-05-12. (<https://alsod.ac.uk/output/gene.php#variants>).
- [13] Wright GSA, Antonyuk SV, Hasnain SS. The biophysics of superoxide dismutase-1 and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Q Rev Biophys*, 2019, 52: 12-12.
- [14] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species [J]. *Biochem J*, 2009, 417(1): 1-13.
- [15] Rhee SG, Yang KS, Kang SW, et al. Controlled elimination of intracellular H₂O₂: regulation of peroxiredoxin, catalase, and glutathione peroxidase via post-translational modification [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(5-6): 619-626.
- [16] Vehvilainen P, Koistinaho J, Gundars G. Mechanisms of mutant SOD1 induced mitochondrial toxicity in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 126-126.
- [17] Goldsteins G, Keksa-Goldsteine V, Ahtoniemi T, et al. Deleterious role of superoxide dismutase in the mitochondrial intermembrane space [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(13): 8446-8452.
- [18] Sasaki S, Iwata M. Mitochondrial alterations in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2007, 66(1): 10-16.
- [19] Pickles S, Destroismaisons L, Peyrard SL, et al. Mitochondrial damage revealed by immunoselection for ALS-linked misfolded SOD1 [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(19): 3947-3959.
- [20] Chen H, Qian K, Du Z, et al. Modeling ALS with iPSCs reveals that mutant SOD1 misregulates neurofilament balance in motor neurons [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(6): 796-809.
- [21] Pasinelli P, Belford ME, Lennon N, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis-Associated SOD1 Mutant Proteins Bind and Aggregate with Bcl-2 in Spinal Cord Mitochondria [J]. *Neuron*, 2004, 43(1): 19-30.
- [22] Vukosavic S, Dubois-Dauphin M, Romero N, et al. Bax and Bcl-2 interaction in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Journal of Neurochemistry*, 1999, 73(6): 2460-2468.
- [23] Pedrini S, Sau D, Guareschi S, et al. ALS-linked mutant SOD1 damages mitochondria by promoting conformational changes in Bcl-2 [J]. *Human Molecular Genetics*, 2010, 19(15): 2974-2986.
- [24] Tan W, Pasinelli P, Trotti D. Role of mitochondria in mutant SOD1 linked amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2014, 1842(8): 1295-1301.
- [25] Israelson A, Arbel N, Da Crus S, et al. Misfolded mutant SOD1 directly inhibits VDAC1 conductance in a mouse model of inherited ALS [J]. *Neuron*, 2010, 67(4): 575-587.
- [26] Tan W, Naniche N, Bogush A, et al. Small peptides against the mutant SOD1/Bcl-2 toxic mitochondrial complex restore mitochondrial function and cell viability in mutant SOD1-mediated ALS [J]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2013, 33(28): 11588-11598.
- [27] Ono T, Isobe K, Nakada K, et al. Human cells are protected from mitochondrial dysfunction by complementation of DNA products in fused mitochondria [J]. *Nat Genet*, 2001, 28(3): 272-275.
- [28] 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.
- [29] Kong J, Xu Z. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1 [J]. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18(9): 3241-3250.
- [30] Gao J, Wang L, Liu J, et al. Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases [J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2017, 6(2): 25-25.
- [31] Raimondi A, Mangolini A, Rizzardini M, et al. Cell culture models to investigate the selective vulnerability of motoneuronal mitochondria to familial ALS-linked G93ASOD1 [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(2): 387-399.
- [32] Smirnova E, Griparic L, Shurland D L, et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2001, 12(8): 2245-2256.
- [33] Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(5): 867-874.
- [34] Ferri A, Fiorenzo P, Nencini M, et al. Glutaredoxin 2 prevents aggregation of mutant SOD1 in mitochondria and abolishes its toxicity [J]. *Human Molecular Genetics*, 2010, 19(22): 4529-4542.
- [35] Song W, Song Y, Kincaid B, et al. Mutant SOD1G93A triggers mitochondrial fragmentation in spinal cord motor neurons; Neuroprotection by SIRT3 and PGC-1 α [J]. *Neurobiology of Disease*, 2013, 51: 72-81.
- [36] Magrane J, Hervias I, Henning MS, et al. Mutant SOD1 in neuronal mitochondria causes toxicity and mitochondrial dynamics abnormalities [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(23): 4552-4564.
- [37] Bilsland LG, Sahai E, Kelly G, et al. Deficits in axonal transport

- precede ALS symptoms in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(47): 20523-20528.
- [38] Moller A, Bauer CS, Cohen RN, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-associated mutant SOD1 inhibits anterograde axonal transport of mitochondria by reducing Miro1 levels [J]. *Human Molecular Genetics*, 2017, 26(23): 4668-4679.
- [39] Boillée S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors [J]. *Neuron*, 2006, 52(1): 39-59.
- [40] Zhang F, Str m AL, Fukada K, et al. Interaction between familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-linked SOD1 mutants and the dynein complex [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(22): 16691-16699.
- [41] Morfini GA, Bosco DA, Brown H, et al. Inhibition of fast axonal transport by pathogenic SOD1 involves activation of p38 MAP kinase [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65235.
- [42] Marinkovic P, Reuter MS, Brill MS, et al. Axonal transport deficits and degeneration can evolve independently in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(11): 4296-4301.
- [43] Ciechanover A, Kwon YT. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(3): e147.
- [44] Sasaki S. Autophagy in spinal cord motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(5): 349-359.
- [45] Vicencio E, Beltrán S, Labrador L, et al. Implications of Selective Autophagy Dysfunction for ALS Pathology [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 381-381.
- [46] Rudnick ND, Griffey CJ, Guarnieri P, et al. Distinct roles for motor neuron autophagy early and late in the SOD1 (G93A) mouse model of ALS [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(39): 8294-8303.
- [47] Xie Y, Zhou B, Lin M-Y, et al. Endolysosomal Deficits Augment Mitochondria Pathology in Spinal Motor Neurons of Asymptomatic fALS Mice [J]. *Neuron*, 2015, 87(2): 355-370.
- [48] Chen Y, Liu H, Guan Y, et al. The altered autophagy mediated by TFEB in animal and cell models of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *American journal of translational research*, 2015, 7(9): 1574-1587.
- [49] Bravo-Hernandez M, Tadokoro T, Navarro MR, et al. Spinal subpial delivery of AAV9 enables widespread gene silencing and blocks motoneuron degeneration in ALS [J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(1): 118-130.
- [50] Miller TM, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study [J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(5): 435-442.
- [51] Mueller C, Berry JD, McKenna-Yasek DM, et al. SOD1 Suppression with Adeno-Associated Virus and MicroRNA in Familial ALS [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2): 151-158.
- [52] Miller T, Cudkovic M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2): 109-119.
- [53] Ferreira GD, Costa ACC, Plentz RDM, et al. Respiratory training improved ventilatory function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis and lateral amyotrophic sclerosis: systematic review and meta-analysis [J]. *Physiotherapy*, 2016, 102(3): 221-228.
- [54] Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial [J]. *J Neurol*, 2016, 263(1): 52-60.

• 外刊拾粹 •

经颅直流电刺激对 GABA 和多巴胺的影响

对背外侧前额叶皮质(DLPFC)进行经颅直流刺激(tDCS)作为神经精神疾病、阿尔茨海默病和抑郁症的治疗方法已被人们注意到。本研究探讨 tDCS 诱导的脑内多巴胺和 γ 氨基丁酸 (GABA) 水平的变化。这项随机、对照、双盲、交叉研究纳入 17 名 20 至 26 岁的健康右利手日本男性。实验组接受 26 分钟的 tDCS, 电流强度为 2 mA, 作用于 DLPFC。在刺激后 140 分钟内, 进行正电子发射断层扫描(PET)、磁共振成像(MRI)和 GABA 磁共振波谱(MRS)。至少一个月后, 参与者进入另一组, 分别接受假刺激或真实的 tDCS。利用 MEGA-PRESS 序列的光谱测量来检测 GABA 和其他脑代谢产物。将阳极置于左 DLPFC 上方激活 tDCS 后, 左侧纹状体 GABA 升高, 右侧纹状体 GABA 中度减少。此外, 左 DLPFC 中的 GABA 也减少了。PET 分析显示, tDCS 后, 右纹状体 [11C]-雷氯必利结合电位降低(多巴胺释放增加), 与左纹状体呈负相关。结论: 本研究表明, tDCS 的阳极位于左 DLPFC 上, 阴极位于右 DLPFC 上, 显著增加了左侧纹状体的纹状体多巴胺的释放和 GABA 浓度, 这表明 tDCS 可以调节脑深部结构中的单胺能系统。

(武沙译)

Bunai T, et al. tDCS-Induced Modulation of GABA Concentration and Dopamine Release in the Human Brain: A Combination Study of Magnetic Resonance Spectroscopy and Positron Emission Tomography. *Brain Stim*, 2021, 14(1): 154-160.

中文翻译由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织

本期由 中南大学湘雅二医院 张长杰教授 主译编