

线粒体相关内质网膜在神经退行性疾病中的研究进展

周娟平¹ 苏刚² 陈丽霞¹ 王满侠¹ 田野¹ 张佳佳¹ 高娟¹ 张振昶^{1*}

(¹兰州大学第二医院神经内科, 兰州 730030; ²兰州大学基础医学院遗传研究所, 兰州 730000)

摘要 线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)是线粒体外膜和内质网膜之间紧密接触的特殊区域, 参与调节Ca²⁺稳态、脂质合成与转移、线粒体分裂和融合、内质网应激、自噬体形成、细胞凋亡以及炎性小体的形成等过程。近年来, 越来越多的研究发现, MAM结构和功能异常与神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症和亨廷顿舞蹈症的发病机制密切相关。该文将对MAM的结构组成和功能, 以及其在神经退行性疾病中的作用进行综述, 为探索神经退行性疾病的药物治疗靶点提供理论依据。

关键词 线粒体相关内质网膜; 线粒体; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 肌萎缩性侧索硬化症; 亨廷顿舞蹈症

Research Progress of Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane in Neurodegenerative Disorders

ZHOU Juanping¹, SU Gang², CHEN Lixia¹, WANG Manxia¹, TIAN Ye¹, ZHANG Jiajia¹,
GAO Juan¹, ZHANG Zhenchang^{1*}

(¹Department of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China;

²Institute of Genetics, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract MAM (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane) is a special region in close contact between the outer mitochondrial membrane and the endoplasmic reticulum membrane, which is involved in the regulation of Ca²⁺ homeostasis, lipid synthesis and transfer, mitochondrial fission and fusion, endoplasmic reticulum stress, autophagosome formation, apoptosis, and the formation of inflammatory bodies. In recent years, more and more studies have found that structural and functional abnormalities of MAM are closely related to the pathogenesis of neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and Huntington's disease. This review focuses on the structure and function of MAM and its role in neurodegenerative diseases to provide a theoretical basis for exploring the therapeutic targets of neurodegenerative disorders.

Keywords mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane; mitochondria; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis; Huntington's disease

收稿日期: 2020-04-17 接受日期: 2020-05-06

国家自然科学基金面上项目(批准号: 31870335)、甘肃省基因功能重点实验室科技重大专项协作基金(批准号: BA2016036)、甘肃省卫计委卫生行业计划基金(批准号: GSWSKY 2016-17)和兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划基金(批准号: CY2017-MS19)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13893647595, E-mail: 13893647595@163.com

Received: April 17, 2020 Accepted: May 6, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31870335), the Science and Technology Major Special Collaboration Project of Gansu Provincial Key Laboratory of Gene Function (Grant No.BA2016036), the Health Industry Planning Project of Gansu Provincial Health and Family Planning Commission (Grant No.GSWSKY 2016-17), and the “Cuiying Technology Innovation” Planning Project of Lanzhou University Second Hospital (Grant No.CY2017-MS19)

*Corresponding author. Tel: +86-13893647595, E-mail: 13893647595@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5321>

神经退行性疾病,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)和肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等,已成为严重威胁老年人健康的重大公共卫生问题^[1]。神经退行性疾病的病因复杂,包括线粒体功能障碍、内质网应激、炎症反应、钙稳态失调和细胞凋亡等多种病理机制。值得注意的是,线粒体与内质网密切相关,探索线粒体与内质网之间的相互作用以及在神经退行性疾病中的作用具有重要意义。

线粒体和内质网是真核细胞中的重要细胞器,在各种生物学途径中起关键作用。线粒体负责ATP(adenosine triphosphate)的合成、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和细胞凋亡的调节,而内质网参与蛋白质折叠、脂质代谢以及Ca²⁺稳态。研究证实,线粒体外膜的5%~20%与内质网膜之间存在物理连接,其距离为10~30 nm,这些紧密接触的特殊区域称为线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)或线粒体内质网接触(mitochondrial endoplasmic reticulum contact, MERC)^[2]。近年来大量研究数据表明,MAM参与调节许多细胞生理过程,例如Ca²⁺稳态、脂质合成与转移、自噬和凋亡等,其与神经退行性疾病的发生、发展和治疗等密切相关。因此,本文

阐述了MAM的结构组成和功能以及其在神经退行性疾病中的最新研究进展。

1 MAM的概述

1.1 MAM的结构组成

MAM是研究最多的亚细胞器接触之一,其不仅是线粒体和内质网在结构上紧密接触,还包含各种连接的蛋白、参与的生物活性和细胞功能调节。在哺乳动物中,MAM的结构组成具有复杂的蛋白质复合物(图1)。

1.1.1 IP3R-GRP75-VDAC 内质网膜上的1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-triphosphate receptor, IP3R)控制Ca²⁺从内质网到细胞质的释放,在细胞存活和凋亡中起重要作用。电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC)是一种线粒体外膜蛋白,参与了细胞质和线粒体之间代谢产物和离子的交换。IP3R和VDAC通过葡萄糖调节蛋白75(glucose-regulated protein 75, GRP75)偶联,调节Ca²⁺从内质网向线粒体的转移^[3]。

1.1.2 Fis1-Bap31 线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission 1 protein, Fis1)募集动力蛋白相关蛋白1(dynamamin-related protein 1, DRP1)到线粒体裂变位点,促进线粒体分裂^[4]。B细胞受体相关蛋白31(B cell receptor-associated protein 31, Bap31)是位于内质

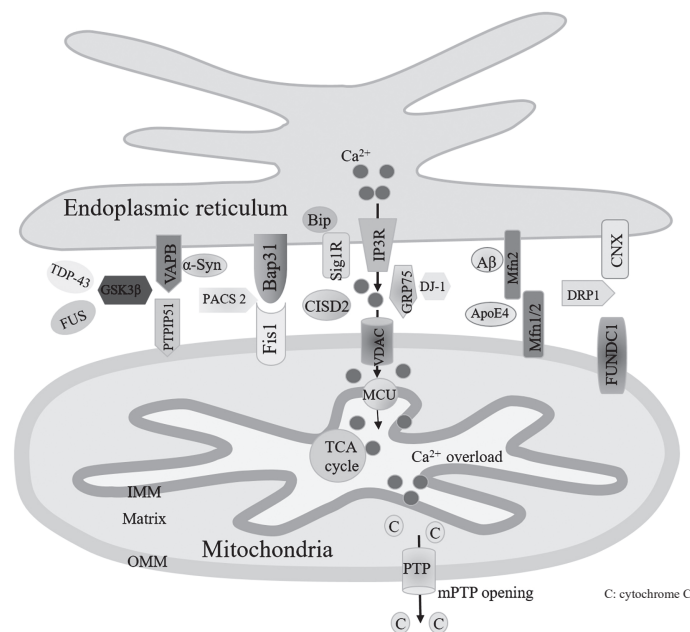


图1 MAM的结构和功能

Fig.1 Structure and function of the MAM

网膜上的伴侣蛋白, 调节错误折叠的蛋白质的降解和凋亡途径。当Fis1与MAM中的Bap31结合时, 细胞凋亡信号被传递至内质网, 从而启动细胞凋亡途径^[5]。此外, 磷酸弗林蛋白酶酸性氨基酸簇分选蛋白2(phosphofurin acidic cluster sorting 2, PACS2)是一种多功能分选蛋白, 该蛋白的缺失诱导Bap31产生促凋亡片段p20 Bap31, 进而调节线粒体和内质网之间的相互作用^[6]。

1.1.3 VAPB-PTPIP51 囊泡相关膜蛋白相关蛋白B(vesicle-associated membrane protein-associated protein B, VAPB)是一种内质网膜上蛋白, 参与囊泡运输和未折叠蛋白反应。蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白51(protein tyrosine phosphatase-interacting protein 51, PTPIP51)是一种线粒体外膜蛋白, 调节细胞形态。MAM上VAPB与PTPIP51相互作用参与调节Ca²⁺稳态和细胞自噬^[7-8]。

1.1.4 Mfn2-Mfn1/2 内质网膜上线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)与线粒体外膜上Mfn1/2形成另一种MAM蛋白复合物。然而也有研究报道, Mfn2作为负向调节剂, 在人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y细胞)中敲除Mfn2, 会导致线粒体和内质网之间紧密接触数量以及Ca²⁺转移增加^[9]。这些差异可能是由于Mfn2在不同细胞类型和环境下在MAM上扮演的多重角色所致。

1.2 MAM的功能

1.2.1 钙转移 内质网是细胞内Ca²⁺存储的主要场所, 而线粒体通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycling, TCA)生成ATP的过程中所需的关键酶受Ca²⁺的调控, 因此, Ca²⁺在线粒体中也具有重要作用。线粒体外膜可通过VDAC渗透Ca²⁺, 而线粒体内膜需要低Ca²⁺亲和力的线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)进行Ca²⁺转移^[10]。研究发现, IP3R-GRP75-VDAC复合物是Ca²⁺从内质网向线粒体转移的主要结构, 内质网上IP3R释放Ca²⁺, 通过线粒体外膜上的VDAC渗透进入线粒体膜间隙, 到达线粒体内膜并在MCU附近产生高Ca²⁺的微区, 从而促进MCU吸收钙^[11]。另外, Sigma-1受体(Sigma-1 receptor, Sig1R)和免疫球蛋白重链结合蛋白(binding immunoglobulin protein, Bip)在MAM上通过IP3R-GRP75-VDAC调节Ca²⁺信号转导^[12]。

1.2.2 脂质合成与转移 脂质合成主要在内质网中发生, 但是需要位于线粒体膜上的关键酶。磷脂

酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)首先是通过MAM上的磷脂酰丝氨酸合酶1(phosphatidyl serine synthase 1, PSS1)和PSS2在内质网中合成, 然后经MAM转移到紧密结合的线粒体中, 线粒体内膜中的磷脂酰丝氨酸脱羧酶将其转化为磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE), 随后PE返回到内质网, 磷脂酰乙醇胺-N-甲基转移酶2(phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase 2, PEMT2)介导磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)的合成, 因此, 通过MAM将PS转移至线粒体是PE生成过程中的关键步骤^[13]。另外, MAM富含多种脂质转运蛋白和生物合成酶, 例如脂肪酸辅酶A连接酶4(fatty acid CoA ligase 4, FAACL4)、胆固醇酰基转移酶1(acetyl-CoA acetyltransferase 1, ACAT1)和二酰甘油酰基转移酶2(diacylglycerol-O-acyltransferase 2, DGAT2)。

1.2.3 线粒体分裂和融合 线粒体是动态细胞器, 不断地分裂和融合。研究发现, 线粒体分裂发生在内质网-线粒体接触部位^[14]。MAM复合物中Mfn1/2是一种线粒体融合GTP酶, 与线粒体内膜上的视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1 protein, OPA1)一起参与线粒体融合^[4]。其中, OPA1与Mfn1一起参与线粒体内膜的融合。Mfn1与Mfn2彼此形成同型或异型二聚体复合物参与线粒体外膜融合^[15]。另外, WU等^[16]发现, 在缺氧条件下, 线粒体外膜蛋白FUNDCl(FUN14 domain containing 1)与钙联蛋白(calnexin, CNX)和DRP1相互作用并积聚于MAM上, 调节低氧诱导的线粒体分裂。

1.2.4 内质网应激 内质网应激是由多种刺激引起内质网稳态失衡, 导致错误折叠蛋白和未折叠蛋白的聚集。内质网膜上的3种跨膜感受器, 包括类蛋白激酶内质网激酶(protein kinase RNA-like kinase, PERK)、肌醇需求酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)和活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6), 它们通过触发未折叠的蛋白质反应(unfolded protein response, UPR)来响应内质网应激。研究发现, PERK与Mfn2定位于MAM, Mfn2通过抑制PERK的活化调节UPR^[17]。VAPB通过与ATF6相互作用调节其活性, 进而在UPR中发挥作用^[18]。此外, 与蛋白质折叠有关的多种伴侣蛋白, 例如Sig1R、CNX和钙网蛋白(calreticulin, CRT), 都位于MAM中。通过PERK/eIF2 α (eukaryotic translation initiation 2 α)/ATF4/(activating transcription factor 4)途径Sig1R表达

上调, Sig1R抑制半胱天冬酶-4(caspase-4)活化在内质网应激状态下发挥保护作用^[19]。CNX和CRT具有较高的Ca²⁺亲和力,在内质网应激条件下维持MAM中Ca²⁺的稳态。

1.2.5 自噬体形成 自噬是双层膜结构自噬体包裹受损的蛋白质和细胞器,通过与溶酶体的相互作用降解其内容物。自噬体膜的来源尚不完全清楚,其中一些在MAM上形成,研究发现,影响自噬的相关蛋白ATG14(autophagy-related gene 14)、DCFP1(double FYVE-containing protein 1)和ATG5(autophagy-related gene 5)定位于MAM上^[20]。MAM相关蛋白Mfn2和PACS-2的敲低,通过调节ATG14和DCFP1之间的相互作用,影响自噬体的形成^[21]。因此, MAM在自噬体的形成过程中具有重要作用。

1.2.6 细胞凋亡 线粒体和内质网均在细胞凋亡中起作用, MAM调节2个细胞器之间信号分子交换从而介导细胞凋亡发生。MAM对于线粒体Ca²⁺摄取至关重要,而线粒体Ca²⁺超载导致线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pores, mPTP)的开放,释放促凋亡因子,如细胞色素c、AIF(apoptosis-inducing factor)导致细胞凋亡。有趣的是,VDAC通过参与mPTP的组成以及寡聚化的VDAC形成了释放凋亡因子的大通道等机制,直接参与了线粒体介导的细胞凋亡^[22]。另外,研究发现, Fis1-Bap31蛋白复合物通过募集并激活caspase-8将线粒体凋亡信号转移到内质网,并促进Bap31裂解为促凋亡的p20 Bap31^[5]。P20 Bap31导致Ca²⁺从内质网释放并转移到线粒体,激活并打开mPTP,导致细胞凋亡^[23]。

1.2.7 炎性小体的形成 炎性小体是由多种蛋白质组成的复合体,调节半胱天冬酶-1(caspase-1)的活化,进而促进白细胞介素1 β 前体(pro-interleukin-1 β , pro-IL-1 β)和白细胞介素18前体(pro-interleukin-18, pro-IL-18)的成熟和分泌,导致炎症反应和caspase-1依赖的细胞焦亡^[24]。研究发现, NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体是唯一与MAM相关的炎性小体复合物。在静止状态下, NLRP3定位于细胞质和内质网膜。ROS通过将NLRP3及凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)募集到MAM,从而促进NLRP3炎性小体的激活^[25]。激活的NLRP3定位于MAM上表明, NLRP3在线粒体上的蓄

积感知线粒体损伤^[26]。

2 MAM与神经退行性疾病

2.1 MAM在AD发病机制中的作用

AD是最常见的神经退行性疾病,其病理学特征在于含有 β -淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)的细胞外神经炎性斑块和由过度磷酸化的tau蛋白组成的细胞内神经原纤维缠结的沉积。早老素1(presenilin 1, PS1)、早老素2(presenilin 2, PS2)和淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的突变是家族性AD的发病机制。首先, β -分泌酶切割APP产生C99(APP的C-端99个氨基酸片段),然后, C99被 γ -分泌酶复合物活性成分PS1/PS2切割产生A β ^[27]。

研究发现, PS1/2、 γ -分泌酶、APP定位于MAM上^[28],其突变形式导致线粒体内质网接触面积扩大和MAM功能增加^[29]。因此, MAM也被认为是A β 形成的主要部位^[30]。另外,在AD的细胞和动物模型以及AD患者的细胞中, γ -分泌酶的底物C99存在于MAM上,并上调MAM的功能,增加内质网和线粒体之间的接触面积^[31]。

HEDSKOG等^[32]在AD患者及转基因小鼠中观察到, MAM上PACS2、Sig1R等相关蛋白的表达增加, A β 增加原代培养海马神经元中内质网与线粒体之间的接触位点,导致Ca²⁺从内质网向线粒体的转移增加。有趣的是,研究发现, PS2的表达以Mfn2依赖性方式促进内质网-线粒体关联^[33]。LEAL等^[34]证实, Mfn2的敲低通过增加线粒体内质网接触,导致 γ -分泌酶活性降低和A β 的生成减少,因此,调节线粒体内质网之间相互作用影响A β 的产生。此外,载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, ApoE4)是AD发病的危险因素,研究发现, ApoE4上调MAM的功能^[35]。因此, MAM功能障碍在AD的发病机制中发挥关键作用。

2.2 MAM在PD发病机制中的作用

PD是中枢神经系统中常见的神经退行性疾病,其特征是黑质中多巴胺能神经元丢失以及路易小体的形成,其主要由 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)的聚集形成。近年来研究发现, α -Syn定位于MAM并调节线粒体形态,其突变形式导致MAM功能降低和线粒体片段化增加^[36]。PAILLUSSON等^[37]证实, α -Syn的突变体与VAPB结合,破坏VAPB-PTPIP51复合物相互作用,减弱线粒体-内质网偶联和Ca²⁺转移。有趣的是, VAPB-PTPIP51蛋白复合物存在于神

经元突触中, 其功能丢失导致突触功能障碍^[38]。另外, PD相关蛋白DJ-1在体内体外均定位于MAM上, 并与MAM蛋白IP3R3-GRP75-VDAC1复合物产生相互作用, DJ-1的丢失导致内质网-线粒体相互作用减弱, 破坏MAM的功能^[39], 而DJ-1的过表达促进内质网-线粒体关联, 调节Ca²⁺转移^[40]。

PTEN诱导激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)和E3泛素连接酶Parkin的突变与PD的发病相关。在线粒体和内质网应激条件下, ATF4介导Parkin表达上调, 促进内质网与线粒体相互作用, 保护应激条件下的细胞存活^[41]。CALI等^[42]发现, Parkin过表达通过增强内质网-线粒体偶联, 维持Ca²⁺转移和细胞生物学功能。在培养的大鼠神经元中, 谷氨酸兴奋性毒性引起Parkin在MAM上积聚, 进一步证实Parkin在线粒体和内质网之间的重要作用^[43]。有趣的是, BASSO等^[44]研究发现, Parkin促进Mfn2的泛素化, 导致其通过蛋白酶体途径的降解, 从而调节线粒体和内质网在物理和功能上的相互作用。另外, PINK1通过与自噬蛋白BECN1(Beclin-1)相互作用并定位于MAM, 促进线粒体内质网接触位点的增加和自噬体形成^[45]。

2.3 MAM在ALS发病机制中的作用

ALS是一种致命的无法治愈的神经退行性疾病, 其特征是上、下运动神经元的丢失。TAR DNA结合蛋白43(TAR DNA-binding protein 43, TDP-43)、肉瘤融合蛋白(fused in sarcoma, FUS)是ALS的主要病理蛋白。STOICA等^[46]研究发现, 过表达的TDP-43通过激活糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)抑制VAPB-PTPIP51结合, 影响内质网-线粒体相互作用和Ca²⁺稳态。同样的, FUS激活GSK-3 β , 破坏VAPB-PTPIP51相互作用和内质网-线粒体关联^[47]。另外, Sig1R突变导致家族性的ALS, Sig1R的缺失导致内质网-线粒体关联减弱, 引起小鼠模型中神经元变性^[48]。WATANABE等^[49]研究发现, Sig1R的缺失通过减弱其与IP3R3相互作用, 导致Ca²⁺稳态失调、钙蛋白酶激活、ATP合成减少以及神经元变性。

2.4 MAM在HD发病机制中的作用

HD是一种遗传性神经退行性疾病, 由亨廷顿基因(Huntingtin, *Htt*)中CAG序列重复扩增引起, 导致突变的亨廷顿蛋白(mutant Huntingtin, mHtt)具有异常的多聚谷氨酰胺链(polyglutamine, polyQ)。研

究发现, IP3R与亨廷顿蛋白相关蛋白1A(Huntingtin-associated protein 1A, HAP1A)和mHtt的结合促进了Ca²⁺从内质网的释放, 线粒体Ca²⁺超载引起mPTP的开放, 从而导致线粒体去极化, 并进一步将Ca²⁺释放到细胞质中^[50]。因此, mHtt增加了内质网通过IP3R释放Ca²⁺的作用。此外, CHERUBINI等^[51]在HD小鼠和HD患者的纹状体中发现, MAM相关蛋白(GRP75、IP3R和Mfn2)的表达水平改变, 影响内质网线粒体相互作用和Ca²⁺转移。

2.5 MAM在其它神经退行性疾病发病机制中的作用

Wolfram综合征(Wolfram syndrom, WS)是一种罕见的神经退行性疾病, 其主要表现为尿崩症、糖尿病、视神经萎缩和神经性耳聋。2型Wolfram综合征(WS2)是由CISD2(CDGSH iron-sulfur domain-containing protein 2)基因突变所致, CISD2存在于MAM中, 参与调节Ca²⁺稳态和细胞凋亡^[52]。

3 展望

在这篇综述中, 我们讨论了MAM的结构组成和功能以及其在神经退行性疾病的发病机制中的作用。MAM参与调节Ca²⁺稳态、脂质代谢、线粒体分裂和融合、内质网应激、炎症反应、细胞自噬以及细胞凋亡的过程, 而且, 多种神经退行性疾病的相关蛋白影响MAM的结构和功能。虽然已经发现了许多与MAM结构和功能有关的分子, 但是在不同的细胞类型和疾病条件下影响MAM结构和功能的新分子仍有待发现。此外, 考虑到各种疾病的复杂性, 未来的研究还需要更清楚地确定MAM在多种神经退行性疾病中所涉及的机制, 以确定MAM是否通过共同作用机制或不同损伤机制对神经退行性疾病产生影响。深入探究MAM的结构和功能以及其在神经退行性疾病中的作用机制可为治疗和预防神经退行性疾病提供新的思路。

参考文献 (References)

- [1] VALERY L F, EMMA N, TAHIYA A, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-80.
- [2] ROWLAND A A, VOELTZ G K. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: function of the junction [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(10): 607-25.
- [3] HONRATH B, METZ I, BENDRID I, et al. Glucose-regulated

- protein 75 determines ER-mitochondrial coupling and sensitivity to oxidative stress in neuronal cells [J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17076.
- [4] WESTERMANN B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 872-84.
- [5] IWASAWA R, MAHUL-MELLIER A L, DATLER C, et al. Fis1 and Bap31 bridge the mitochondria-ER interface to establish a platform for apoptosis induction [J]. *EMBO J*, 2011, 30(3): 556-68.
- [6] SIMMEN T, ASLAN J E, BLAGOVESHCHENSKAYA A D, et al. PACS-2 controls endoplasmic reticulum-mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis [J]. *EMBO J*, 2005, 24(4): 717-29.
- [7] DE VOS K J, MOROTZ G M, STOICA R, et al. VAPB interacts with the mitochondrial protein PTP51 to regulate calcium homeostasis [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(6): 1299-311.
- [8] GOMEZ-SUAGA P, PAILLUSSON S, STOICA R, et al. The ER-mitochondria tethering complex VAPB-PTPIP51 regulates autophagy [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(3): 371-85.
- [9] FILADI R, GREOTTI E, TURACCHIO G, et al. Mitofusin 2 ablation increases endoplasmic reticulum-mitochondria coupling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(17): E2174-81.
- [10] PATRON M, RAFFAELLO A, GRANATIERO V, et al. The mitochondrial calcium uniporter (MCU): molecular identity and physiological roles [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10750-8.
- [11] BONONI A, MISSIROLI S, POLETTI F, et al. Mitochondria-associated membranes (MAMs) as hotspot Ca^{2+} signaling units [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 740: 411-37.
- [12] HAYASHI T, SU T P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival [J]. *Cell*, 2007, 131(3): 596-610.
- [13] VANCE J E. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(4): 595-609.
- [14] KOROBOVA F, RAMABHADHRAN V, HIGGS H N. An actin-dependent step in mitochondrial fission mediated by the ER-associated formin INF2 [J]. *Science*, 2013, 339(6118): 464-7.
- [15] DE BRITO O M, SCORRANO L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria [J]. *Nature*, 2008, 456(7222): 605-10.
- [16] WU W, LIN C, WU K, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions [J]. *EMBO J*, 2016, 35(13): 1368-84.
- [17] GKOGKAS C, MIDDLETON S, KREMER A M, et al. VAPB interacts with and modulates the activity of ATF6 [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(11): 1517-26.
- [18] MUNOZ J P, IVANOVA S, SANCHEZ-WANDELMER J, et al. Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK [J]. *EMBO J*, 2013, 32(17): 2348-61.
- [19] MITSUDA T, OMI T, TANIMUKAI H, et al. Sigma-1Rs are upregulated via PERK/eIF2 α /ATF4 pathway and execute protective function in ER stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(3): 519-25.
- [20] HAMASAKI M, FURUTA N, MATSUDA A, et al. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 389-93.
- [21] HAILEY D W, RAMBOLD A S, SATPUTE-KRISHNAN P, et al. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation [J]. *Cell*, 2010, 141(4): 656-67.
- [22] SHOSHAN-BARMATZ V, KRELIN Y, CHEN Q. VDAC1 as a player in mitochondria-mediated apoptosis and target for modulating apoptosis [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(40): 4435-46.
- [23] WANG B, NGUYEN M, CHANG N C, et al. Fis1, Bap31 and the kiss of death between mitochondria and endoplasmic reticulum [J]. *EMBO J*, 2011, 30(3): 451-2.
- [24] BARRINGTON J, LEMARCHAND E, ALLAN S M. A brain in flame; do inflammasomes and pyroptosis influence stroke pathology [J]? *Brain Pathol*, 2017, 27(2): 205-12.
- [25] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-5.
- [26] MISSIROLI S, PATERGNANI S, CAROCCIA N, et al. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 329.
- [27] AREA-GOMEZ E, DE GROOF A, BONILLA E, et al. A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 335.
- [28] DEL PRETE D, SUSKI J M, OULES B, et al. Localization and processing of the amyloid-beta protein precursor in mitochondria-associated membranes [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(4): 1549-70.
- [29] AREA-GOMEZ E, DEL CARMEN LARA CASTILLO M, TAMBINI M D, et al. Upregulated function of mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease [J]. *EMBO J*, 2012, 31(21): 4106-23.
- [30] SCHREINER B, HEDSKOG L, WIEHAGER B, et al. Amyloid-beta peptides are generated in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2): 369-74.
- [31] PERA M, LARREA D, GUARDIA-LAGUARTA C, et al. Increased localization of APP-C99 in mitochondria-associated ER membranes causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease [J]. *EMBO J*, 2017, 36(22): 3356-71.
- [32] HEDSKOG L, PINHO C M, FILADI R, et al. Modulation of the endoplasmic reticulum-mitochondria interface in Alzheimer's disease and related models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(19): 7916-21.
- [33] FILADI R, GREOTTI E, TURACCHIO G, et al. Presenilin 2 modulates endoplasmic reticulum-mitochondria coupling by tuning the antagonistic effect of mitofusin 2 [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(10): 2226-38.
- [34] LEAL N S, SCHREINER B, PINHO C M, et al. Mitofusin-2 knockdown increases ER-mitochondria contact and decreases amyloid beta-peptide production [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1686-95.
- [35] TAMBINI M D, PERA M, KANTER E, et al. ApoE4 upregulates the activity of mitochondria-associated ER membranes [J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(1): 27-36.
- [36] GUARDIA-LAGUARTA C, AREA-GOMEZ E, RUB C, et al. alpha-Synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(1): 249-59.
- [37] PAILLUSSON S, GOMEZ-SUAGA P, STOICA R, et al. alpha-Synuclein binds to the ER-mitochondria tethering protein VAPB to disrupt Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial ATP production [J].

- Acta Neuropathol, 2017, 134(1): 129-49.
- [38] GOMEZ-SUAGA P, PEREZ-NIEVAS B G, GLENNON E B, et al. The VAPB-PTPIP51 endoplasmic reticulum-mitochondria tethering proteins are present in neuronal synapses and regulate synaptic activity [J]. 2019, 7(1): 35.
- [39] LIU Y, MA X, FUJIOKA H, et al. DJ-1 regulates the integrity and function of ER-mitochondria association through interaction with IP3R3-Grp75-VDAC1 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(50): 25322-8.
- [40] OTTOLINI D, CALI T, NEGRO A, et al. The Parkinson disease-related protein DJ-1 counteracts mitochondrial impairment induced by the tumour suppressor protein p53 by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria tethering [J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(11): 2152-68.
- [41] BOUMAN L, SCHLIERF A, LUTZ A K, et al. Parkin is transcriptionally regulated by ATF4: evidence for an interconnection between mitochondrial stress and ER stress [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(5): 769-82.
- [42] CALI T, OTTOLINI D, NEGRO A, et al. Enhanced parkin levels favor ER-mitochondria crosstalk and guarantee Ca²⁺ transfer to sustain cell bioenergetics [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(4): 495-508.
- [43] VAN LAAR V S, ROY N, LIU A, et al. Glutamate excitotoxicity in neurons triggers mitochondrial and endoplasmic reticulum accumulation of Parkin, and, in the presence of N-acetyl cysteine, mitophagy [J]. Neurobiol Dis, 2015, 74: 180-93.
- [44] BASSO V, MARCHESAN E, PEGGION C, et al. Regulation of ER-mitochondria contacts by Parkin via Mfn2 [J]. Pharmacol Res, 2018, 138: 43-56.
- [45] GELMETTI V, DE ROSA P, TOROSANTUCCI L, et al. PINK1 and BECN1 relocalize at mitochondria-associated membranes during mitophagy and promote ER-mitochondria tethering and autophagosome formation [J]. Autophagy, 2017, 13(4): 654-69.
- [46] STOICA R, DE VOS K J, 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.
- [47] STOICA R, PAILLUSSON S, GOMEZ-SUAGA P, et al. ALS/FTD-associated FUS activates GSK-3beta to disrupt the VAPB-PTPIP51 interaction and ER-mitochondria associations [J]. 2016, 17(9): 1326-42.
- [48] BERNARD-MARISSAL N, MEDARD J J, AZZEDINE H, et al. Dysfunction in endoplasmic reticulum-mitochondria crosstalk underlies SIGMAR1 loss of function mediated motor neuron degeneration [J]. Brain, 2015, 138(Pt 4): 875-90.
- [49] WATANABE S, ILIEVA H, TAMADA H, et al. Mitochondria-associated membrane collapse is a common pathomechanism in SIGMAR1- and SOD1-linked ALS [J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(12): 1421-37.
- [50] NAIA L, FERREIRA I L, FERREIRO E, et al. Mitochondrial Ca²⁺ handling in Huntington's and Alzheimer's diseases-role of ER-mitochondria crosstalk [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(4): 1069-77.
- [51] CHERUBINI M, LOPEZ-MOLINA L, GINES S. Mitochondrial fission in Huntington's disease mouse striatum disrupts ER-mitochondria contacts leading to disturbances in Ca²⁺ efflux and reactive oxygen species (ROS) homeostasis [J]. Neurobiol Dis, 2020, 136: 104741.
- [52] DELPRAT B, MAURICE T, DELETTRE C. Wolfram syndrome: MAMs' connection [J]? Cell Death Dis, 2018, 9(3): 364.