高尔基体病变与肌萎缩侧索硬化症

宋彬彬,李阔,刘新秀,唐甜甜,贺菲菲,胡月青,杨璇,于佳

摘要 高尔基体是广泛存在于真核细胞中的膜性细胞器,在细胞中可加工、分选并投递特定物质到相应区域,参与调节神经元结构和功能。肌萎缩侧索硬化症中高尔基体发生病变可能与运动神经元变性死亡相关。本文总结了神经元中高尔基体结构、功能及相关蛋白,并探讨肌萎缩侧索硬化症中高尔基体碎裂可能的原因和结果,为深入了解高尔基体病变与肌萎缩侧索硬化症的关系提供参考。

关键词 高尔基体;微管;运动神经元;肌萎缩侧索硬化症

中图分类号 R741;R741.02;R744.8 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.12.012

高尔基体是由多个扁平囊泡组成的具有极性 的亚细胞器,负责将内质网合成的蛋白质进行加 工、分选并投递到细胞质膜、内体、溶酶体等部位, 对于神经元的发育和正常结构功能的维持至关重 要。肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)是累及大脑皮质、脑干和脊髓运动神经元 的神经退行性疾病。研究发现在ALS早期即发生 高尔基体病变,可能与运动神经元的变性死亡有 关。本文将对神经元中高尔基体形态、结构、功能 及其与ALS的关系进行综述。

1 神经元中的高尔基体

1.1 高尔基体形态结构及相关蛋白

高尔基体是广泛存在于真核生物中的呈扁担 或哑铃型的单层膜状亚细胞结构,由5~8个直径约 为1µm的扁平囊泡/潴泡(cisterna)堆叠形成高尔基 体堆(Golgi stack),其是高尔基体的主体,高尔基体 堆可通过侧面的膜管状结构连接形成高尔基体带 (Golgi ribbon)。神经元细胞中有多个高尔基体堆, 通常围绕核周和中心体附近聚集,在树突中也有分 布,是与胞体内高尔基体离散的不连续结构体,称 为"外驻"高尔基体(Golgi outposts),轴突中虽观察 不到高尔基体超微结构,但仍可检测到高尔基体相 关蛋白和高尔基体样功能叩。高尔基体具有高度极 性,是精细的稳态膜结构,可分为顺面高尔基体网 (cis-Golgi network, CGN)、高尔基体中间囊膜 (medial Golgi stack)及反面高尔基体网(trans-Golgi network,TGN),其形态结构的维护主要依赖3类蛋 白:高尔基体结构蛋白、微管及微丝相关蛋白和高 尔基体运输相关蛋白。

1.1.1 高尔基体结构蛋白 高尔基体结构蛋白包括 Golgin 家族蛋白和 GRASP (Golgi reasembly and stacking proteins) 家族蛋白。Golgin 家族蛋白如 Golgin-45、Golgin-97、Golgin-160、GM130 和 Golgin-67、Golgin-84、giantin 等具有卷曲螺旋结构,构成高尔基体骨架^[2],其中GM130是常用于检测高尔基体形态的标志性蛋白,小鼠神经元中特异性敲

減 GM130 的表达会引起高尔基体碎裂和错位^[3]。 GRASP蛋白是由N端的GRASP结构域和C末端尾 巴组成,其中GRASP结构域包含2个PDZ结构域, 其对于高尔基体堆的拴连是必须的,如Grasp65的 PDZ结构域可与GM130结合,Grasp55 PDZ结构域 可与Golgin-45结合,从而正调控囊泡的堆叠和膜联 通,维持高尔基体形态结构^[4,5]。

1.1.2 微管及微丝相关蛋白 在多种类型细胞包 括运动神经元和海马神经元中的高尔基体都处于 胞质微管网络中,是非中心体微管形成部位,也称 微管组织中心 (microtubule organizing center, MTOC)⁶。Ori-McKenney等^[7]证实在果蝇IV型树 突分支神经元中,树突中外驻高尔基体是非中心体 微管成核(Nucleation)的主要位点,并可调控树突的 形态;Bellouze等¹⁸发现神经元中高尔基体部位的微 管聚合受损会导致高尔基体碎裂,因此微管及微管 相关蛋白对于高尔基体结构和功能维护具有重要 作用^{19]}。而且运动神经元中高表达微管蛋白结合辅 助因子(tubulin binding cofactor E, TBCE), TBCE与 顺面高尔基体(cis-Golgi)相连,可调控微管聚合及 高尔基体结构¹⁰⁰。此外,微管和微丝是构成细胞骨 架的两大主要组分,微丝的主要成分是肌动蛋白, 肌动蛋白调节蛋白 Mena 可与 Grasp65 相互作用,使 Mena被招募到高尔基体膜上,促进肌动蛋白聚合, 使高尔基体带间紧密连接, 敲减 Mena 或干扰肌动 蛋白聚集会引起高尔基体结构碎裂凹。

1.1.3 高尔基体运输相关蛋白 高尔基体周围具 有大(0.1~0.5 μm)小(40~80 nm)不等的囊泡,与 胞内物质运输有关。有被蛋白复合体 COPI 和 COPII主要调控内质网与高尔基体间囊泡运输。 COPII形成于内质网输出位点,参与内质网向高尔 基体的运输过程,也称早期分泌途径;COPI在高尔 基体膜的 ERGIC 交界处形成,负责回收、转运内质 网逃逸蛋白返回内质网,且可介导 ERGIC 到顺面高 尔基体间运输及高尔基体不同区域间蛋白质运 输。COP 有被蛋白可包裹待分泌物形成囊泡,在衔 羁蛋白(P115/GM130)、锚定蛋白(Rab)和融合蛋白

作者单位

北京中医药大学附 属北京老年医院老 年病临床与康复研 究所 北京 100095

基金项目

国家自然科学基金 资助项目(No.81601 117); 北京市自然科学基 金资助项目(No.718 4221); 国家留学基金国家 公派访问学者项目 (No.201709110044): 北京市百千万人才 工程资助项目 (No.2017A14): 北京市科技新星计 划资助项目(No.Z18 1100006218045); 北京市卫生系统高 层次卫生技术人才 资助项目(No.2015-3-117): 北京老年医院院内 课题(No.2016bjlnyy -青-5、No.2017bjlny y-青-2) 收稿日期 2018-05-02 共同第一作者 宋彬彬,李阔 通讯作者 于佳 jyu319@163.com

·综述·

(SNAREs)辅助下完成囊泡与目标膜的融合释放。而高尔基体 囊泡出芽和融合的失衡会引起高尔基体构架损伤或形成空泡, 如当COPI和COPII形成受到抑制时会使高尔基体形成空泡, Rab和SNARE功能受损会引起强烈的高尔基体碎裂^[12]。这提 示胞内囊泡运输需要高尔基体和内质网等结构稳定,高尔基体 运输相关蛋白对于高尔基体形态维护有重要作用。

1.2 高尔基体的生理功能及相关蛋白

1.2.1 蛋白质加工 高尔基体是完成蛋白质加工和包装的最后 场所。高尔基体中富含糖基转移酶,是蛋白质进行糖基化的主要 部位。GM130可以正调控糖基转移酶CIGALT1和ST3GAL1的 表达水平来调控糖基化作用。蛋白质糖基化后产生标记,有利于 高尔基体进一步分选和包装^[13]。此外,高尔基体中还可进行蛋白 质水解剪切,内质网合成的某些蛋白质必需在高尔基体中经蛋白 酶特异性水解才能成熟或转变为活性形式^[14],如神经肽前体在神 经元内质网和核糖体中合成,需经高尔基体中蛋白酶、肽酶等剪 切并加工才能形成有活性肽段。

1.2.2 蛋白质分选和运输 内质网中合成的分泌蛋白以出芽方 式形成囊泡进入顺面高尔基体,在高尔基体中间囊膜加工修饰 后具有可被识别的分选信号,经反面高尔基体选择分类,再形成 不同去向的分泌和运输囊泡到其最终作用部位,如质膜、内体/ 溶酶体或内质网等,故高尔基体是胞内物质运输的交通枢纽。 而高尔基体对于蛋白质的分选和定向运输是一个精密的过程。

货物蛋白经过修饰、加工后具有可被高尔基体专一识别的 分选信号^[15],反面高尔基体根据蛋白质上的信号肽或信号斑对 蛋白质分类识别,进而形成不同去向的分泌小泡,如反面高尔基 体膜上有 M6P 受体蛋白,可以识别溶酶体酶上的 M6P 信号,并 与 M6P 结合起到局部浓缩溶酶体酶的作用,实现溶酶体酶的分 选,再以有被小泡的形式转运到溶酶体。神经元中各类受体、通 道等膜蛋白通过胞体和外驻高尔基体的分选和运输而投送到神 经元的胞体、轴突和树突的表面,对于神经元轴突和树突形成以 及突触囊泡前体的组装和运输是必须的^[16]。

2 ALS中运动神经元发生高尔基体碎裂

高尔基体发生不可逆的结构碎裂是神经退行性疾病中出 现较早且持续性的病理特征之一^[8]。大量研究证明,高尔基体碎 裂是ALS运动神经元的典型病理改变之一:在家族性和散发性 ALS患者中可检测到高尔基体形态或相关蛋白表达水平的改变, 且发生在临床症状出现之前。早在1990年,Mourelatos等^[17]证明 ALS患者实验组与健康对照组相比,运动神经元中高尔基体形 态发生改变。对照组中高尔基体形成连续的圆形、椭圆形或不 规则形状的带状结构,而ALS实验组中高尔基体碎裂成大量较 小的圆形或椭圆形结构,且这种形态差异仅限于运动神经元 中。定量分析表明,单个细胞中高尔基体结构数量增加,但总表 面积减小,并且单个高尔基体表面积也减小,这都说明ALS运 动神经元中高尔基体发生碎裂。Gonatas等^[18]也发现ALS患者 中高尔基体碎裂的运动神经元(约30%)数量较对照组(1%)显 著增加。此外,OPTN E478G 突变的ALS患者中可发现70%前 角细胞中高尔基体碎裂。ALS患者脊髓运动神经元中出现 TAR DNA 结合蛋白 43 (transactivating response DNA binding protein 43, TDP-43)核质错位和泛素阳性不溶性积聚,并且伴随 高尔基体碎裂^[19,20]。

在 ALS 动物和细胞模型中也可发现高尔基体碎裂。 Mourelatos 等^[21]研究 SOD1 突变的 ALS 转基因小鼠模型发现, ALS小鼠脊髓中神经元高尔基体碎裂开始于出生后31d,约早 于临床症状60d出现,出生后104d高尔基体严重碎裂并伴随空 泡产生,而SOD1 WT转基因小鼠出生后289 d仍未发生高尔基 体碎裂。与SOD1 WT转基因小鼠相比,SOD1突变小鼠模型脊 髓运动神经元的平均表面积、细胞核表面积、高尔基表面积都显 著减小,而单个神经元中高尔基体结构数量显著增加。Van Dis 等^[22]发现 SOD1G93A ALS 模型小鼠出生后 20 周前角运动神经 元中发生高尔基体碎裂的数目高达30%左右,其中胞体和树突 近端都可发现碎裂的高尔基体。Bellouze等¹⁸发现 SOD1G85R 和SOD1G93AALS转基因小鼠与非转基因和SOD1WT转基因 小鼠模型相比,出生240d后脊髓运动神经元中高尔基体出现显 著的碎裂和萎缩,高尔基体结构数量增加4倍,而表面积减小约 35%。高尔基体相关蛋白β-COP表达水平下降,GM130从高尔 基体膜错位到囊泡和胞质。过表达 SOD1G85R 和 SOD1G93A 的NSC34细胞模型中也出现高尔基体带碎裂。另外,NSC34细 胞中过表达OPTN致病突变型(p.Q398X、p.E478G、p.V295F)也 可引起高尔基体碎裂和内质网应激等ALS运动神经元病理性 反应[23,24]。

3 ALS中运动神经元发生高尔基体碎裂的机制

神经元中高尔基体正常结构维护需要结构蛋白、微管相关 蛋白和运输蛋白等多种因子的协调配合,故ALS患者、动物和 细胞模型中观察到的不可逆高尔基体结构碎裂可能是由于维护 高尔基体结构稳态的相关蛋白缺陷和异常胞内环境所触发^[9]。

3.1 高尔基体结构蛋白缺陷

高尔基体碎裂与高尔基体结构蛋白缺陷有关。ALS运动神经元中 caspase 家族蛋白可被激活,定位于高尔基体的活化 caspase2 可剪切 Grasp65、GM130、golgin-160 和 giantin 等高尔基体结构蛋白,此外 caspase3、7 对 golgin-160 也有剪切作用,但 caspase2 可快速被激活,剪切作用发生较早,说明高尔基体中 caspase2 激活是早期事件,其具体机制仍未明确^[52,6],而 ALS 中 高尔基体结构组分破坏会引起不可逆的高尔基体碎裂。

3.2 微管缺陷

高尔基体碎裂可能是由于神经元发生微管缺陷(解聚)或 微管依赖的运输受损所引起的^[23]。早期研究提出,过表达 SOD1G93A小鼠与SOD1 WT小鼠模型相比,运动神经元中高尔 基体平均直径变小,与微管干扰药物 colchicine效果相似,故提出 SOD1 突变细胞中高尔基体碎裂可能起源于微管的改变^[17]。 Bellouze等^[8]进一步研究证实 SOD1 突变的小鼠运动神经元中 可发现微管解聚蛋白 Stathmin-1/2 蛋白水平增加,使微管解聚, 变稀薄,引起高尔基体碎裂。过表达 SOD1 突变的 NSC34 细胞 中加入微管稳定药物 Taxol可以减少高尔基体碎裂; 敲减 Stathmin-1/2 可缓解 SOD1 突变引起的微管不稳定和高尔基体 碎裂, NSC34 细胞中过表达 Stathmin-1/2 也可引起高尔基体碎 裂。Neuro2a 细胞中过表达突变的 SOD1 可使调控微管稳定性 的乙酰化微管蛋白水平下降, 高尔基体碎裂。另外, ALS 相关 蛋白 VAPB MSP 区域可与微管蛋白 tubulin 相互作用, 致病突变 VAPB P56S 会减弱 tubulin 的表达, 影响微管生成和稳定性^[27], Hela 细胞中敲减 VAPB 表达会引起强烈的高尔基体碎裂, 这可 能是由于 VAPB 与微管相关蛋白相互作用的结果。

3.3 早期分泌途径受损

高尔基体碎裂与高尔基体运输相关蛋白及功能受损有 关。正常情况下,分泌蛋白VSVG需从内质网运输到高尔基体, 可作为检测早期分泌通路功能的标志性蛋白。Soo等^[28]在 sALS 患者脊髓运动神经元、SOD1G93A转基因小鼠的皮质和脊髓运 动神经元以及过表达 ALS 致病突变 TDP43、FUS 和 SOD1 的 Neuro2a 细胞模型中都发现 VSVG 主要定位在内质网,囊泡运 输过程受阻使其在高尔基体定位减少。且突变的 TDP43 和 FUS 主要位于内质网,影响运输通路前期分泌蛋白及 COPII 有 被囊泡的出芽形成过程,而突变的 SOD1 主要游离于胞浆中,影 响囊泡沿微管的运输及与高尔基体膜融合过程。NSC-34 细胞 中分别过表达 SOD1A4 和 SOD1VG85R 可观察到转染 16 h 后早 期分泌途径受损,而高尔基体碎裂出现在转染后 18 h,转染后 20~24 h 细胞凋亡^[29],这提示 ALS 中早期分泌途径受损早于高 尔基体碎裂,可能是引起高尔基体形态改变的原因之一。

3.4 TDP-43蛋白不溶性积聚

近年研究发现,TDP-43 是约97%ALS 患者的神经元内包涵体的特征性成分^[30],ALS 患者运动神经元中形成 TDP-43 胞质不溶性蛋白积聚,造成 TDP-43 在细胞核中正常功能缺失,抑制其对多种 RNA 代谢调控作用,可损伤神经元发育和突触形成等。Fujita 等^[10]研究发现,高尔基体形态结构与 TDP-43 定位紧密相关。ALS 患者中具有 TDP-43 阳性的胞质不溶物的脊髓运动神经元发生高尔基体碎裂,而 TDP-43 仍位于细胞核的神经元中高尔基体结构形态正常,提出 ALS 运动神经元中 TDP-43 不溶性积聚与高尔基体碎裂关系密切。Tong 等^[31]在 TDP-43M337V转基因大鼠海马和皮质神经元中发现泛素化阳性积聚,且高尔基体对于 TDP-43 突变较敏感,发生碎裂。这提示 TDP-43 突变或形成胞质不溶性积聚可能由于功能缺失或毒性获得引起高尔基体碎裂,但其具体机制有待深入研究。

4 ALS中高尔基体碎裂与运动神经元变性死亡

ALS早期运动神经元中发生高尔基体分解和碎裂,这可能与ALS发病过程中运动神经元变性死亡紧密相关。研究发现, 大鼠皮质神经元中过表达蛋白激酶抑制剂H89和PKI以及高尔基体结构蛋白Grasp65可抑制高尔基体碎裂,从而减少和延缓神经元死亡,且抑制线粒体或内质网相关细胞死亡通路会减弱高尔基体碎裂,这提示细胞器间具有相互作用,高尔基体可能是神经元死亡的效应因子之一^[32]。ALS中运动神经元高尔基体碎 裂可能伴随功能缺失,抑制高尔基体对蛋白质和脂质的分类、加 工和运输,使轴突和树突形态结构受损,并可能在一定程度或某 种情况下引起轴突内紊乱、自噬功能障碍或凋亡等使神经元变 性死亡。

4.1 轴突内紊乱

轴突内稳态对于维持神经细胞正常形态和功能至关重要, 而ALS神经元中轴突运输缺陷^[3],轴突从远端向近端的逆行死 亡或逐渐变性与运动神经元受损紧密相关。研究发现,SOD1 突变的ALS小鼠模型中,快速易疲劳神经元具有更长的轴突和 更高的代谢需求,最易发生轴突变性,且远端轴突病变和神经肌 肉接头去神经支配发生在临床症状之前^[34]。而神经元中胞体和 外驻高尔基体可分泌运输轴突膜蛋白,调控轴突的形成。海马 神经元中加入 Brefeldin A 促使高尔基体碎裂后会减弱突触电活 动(synaptic potentiation)和突触后膜上AMPA受体的表达以及 轴突生长[33],故高尔基体可调控轴突内稳态,高尔基体碎裂可能 使蛋白和脂质向远端轴突运输受损而使轴突变性损伤。van Dis等^[22]证明ALS小鼠模型运动神经元的胞体和树突中高尔基 体碎裂伴随胞内运输缺陷,且早于轴突回缩和肌肉去神经支配 现象。此外,高尔基体膜富含的磷脂PtdIns4P对轴突运输过程 中Retromer复合物亚基SNX6和动力蛋白激活蛋白(dynactin) 最大亚基 p150Glued 的结合具有负调控作用,能够促进 Retromer和dynein/dynactin这2个蛋白质复合体的解离,在货物 卸载环节具有重要的调控作用^[36]。所以ALS早期运动神经元中 高尔基体结构碎裂引起蛋白分泌及高尔基体相关蛋白功能障碍 可能是触发轴突内紊乱,引起运动神经元变性的重要原因。

4.2 自噬功能障碍

自噬是细胞中降解错误折叠蛋白质和受损细胞器等的重 要方式,以维持细胞正常生命活动。自噬发生时首先形成双层 膜泡,膜泡扩张形成自噬小体后可吞噬受损的蛋白、细胞器或病 原体,并与溶酶体结合后将物质降解。自噬过程中自噬体膜成 分主要来源于内质网,而高尔基体可运输自噬体膜成分,主要促 进膜的延伸扩张。自噬早期阶段,自噬相关蛋白LC3结合到反 面高尔基体膜网络,随后脱离形成LC3阳性囊泡参与自噬过 程。衔接蛋白AP1(adapter protein)介导反面高尔基体网格蛋白 小泡形成,可通过调控LC3阳性囊泡形成为自噬小体提供膜来 源^[37],且反面高尔基体上的Beclin1也可进一步招募自噬小体合 成所需的其他自噬相关(autophagy-related, Atg)蛋白^[38]。反面 高尔基体还可识别并分类溶酶体酶,调控溶酶体形成,进一步证 明高尔基体可调控自噬^[14],故高尔基体可调控自噬小体形成, ALS中运动神经元自噬缺陷可能是由于高尔基体结构和功能 异常引起。而另有研究者发现高尔基体碎裂可能会增强自噬。 Takahashi等¹⁹⁹发现Hela细胞在饥饿诱导的自噬条件下,高尔基 体碎片会增加自噬体生物合成;Naydenov等⁴⁰证实Hela细胞中 用 Brefeldin A 或 Golgicide 药物诱导高尔基体碎裂会增加自噬 体合成和积累。这提示运动神经元中高尔基体碎裂可能引起自 噬功能障碍(过高或过低)有关,二者具体相关性需要深入研究。 4.3 凋亡

有研究发现ALS中高尔基体碎裂通常早于细胞凋亡[22,29], 所以高尔基体碎裂可能是触发运动神经元凋亡因素之一[4]。运 动神经元中高尔基体可感受和传导压力信号,产生应激反应,当 压力持续存在时,高尔基体结构和定位异常改变,使其功能障 碍,可减弱神经酰胺运输和鞘磷脂等的合成,改变膜性质,还可 促进内质网合成的脂质神经节苷脂GD3等转运到高尔基体后 再到线粒体,改变线粒体膜通透性而诱导细胞凋亡。此外,高尔 基体具有多种凋亡相关蛋白^[2]: caspase 蛋白家族中主要凋亡起 始者 caspase2 位于高尔基体,其对高尔基体碎裂和细胞凋亡信 号有关键作用;调亡抑制蛋白 Apollon/BRUCE (BIR repeat containing ubiquitin-conjugating enzyme)位于高尔基体,可负调 控 caspase2 的激活;细胞死亡受体如肿瘤坏死因子受体1 (tumor necrosis factor receptor-1, TNFR1)和Fas 定位于稳定状 态的高尔基体,还有部分Hippi(Hip-1 protein interactor)位于高 尔基体,Hippi与游离的Hip相互作用可激活 caspase8 而引起神 经元凋亡,这提示高尔基体可感知凋亡信号,但凋亡信号是否来 自高尔基体的裂解仍未有确切定论。研究发现, Hela 细胞中过 表达 caspase 抵抗的未剪切的突变 golgin-160 会延缓内质网应激 或死亡受体通路引起的凋亡,但突变的golgin-160抗凋亡作用 并不是主要依赖于对高尔基体分裂的抑制,而是因其在凋亡通 路早期对 caspase 活化有抑制作用[41]。Jeremiah 等在海马鱼胚胎 中过表达ALS致病突变Optineurin(OPTN)25 hpf(受精后)发现 胚胎形态发生细微改变,细胞凋亡数量显著增加,但高尔基体形 态未发生改变[42]。此外,活化的 caspase3 可以剪切 p115 蛋白引 起高尔基体碎裂,而且产生p115C末端片段可在细胞核中积 累,进一步诱导调亡,可能形成恶性循环^[43]。因此,ALS中运动 神经元高尔基体碎裂与细胞凋亡的因果关系复杂,需要进一步 深入研究。

5 结论与展望

高尔基体是细胞中复杂膜结构,是胞内蛋白质合成加工的 最终场所和物质运输的重要交通枢纽,对于神经元结构、功能的 形成和维护有重要作用。ALS运动神经元中发生高尔基体结 构蛋白缺陷、微管解聚、早期分泌途径受阻及TDP-43胞质不溶 性积聚等可能引起高尔基体结构分解碎裂,是ALS显著病理特 征之一。而且高尔基体碎裂可使运动神经元轴突紊乱、自噬障 碍等,但高尔基体碎裂与运动神经元变性死亡的因果关系仍未 有确切结论,研究者可以在ALS体内或体外模型中抑制或促进 高尔基体碎裂后分析运动神经元变性和死亡程度,为二者间相 互作用的研究提供参考,以期深入了解ALS中高尔基体碎裂与 运动神经元变性死亡的关系。

参考文献

[1] Merianda TT, Lin AC, Lam JS, et al. A functional equivalent of endoplasmic reticulum and Golgi in axons for secretion of locally synthesized proteins[J]. Mol Cell Neurosci, 2009, 40: 128-142.

[2] Hicks SW, Machamer CE. Golgi structure in stress sensing and apoptosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1744: 406-414.

[3] Liu C, Mei M, Li Q, et al. Loss of the golgin GM130 causes Golgi disruption, Purkinje neuron loss, and ataxia in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114: 346-351.

[4] Bekier ME, 2nd, Wang L, Li J, et al. Knockout of the Golgi stacking proteins GRASP55 and GRASP65 impairs Golgi structure and function[J]. Mol Biol Cell, 2017, 28: 2833-2842.

[5] Huang S, Wang Y. Golgi structure formation, function, and post-translational modifications in mammalian cells[J]. F1000Res, 2017, 6: 2050.

[6] Zhu X, Kaverina I. Golgi as an MTOC: making microtubules for its own good[J]. Histochem Cell Biol, 2013, 140: 361-367.

[7] Ori-Mckenney KM, Jan LY, Jan YN. Golgi outposts shape dendrite morphology by functioning as sites of acentrosomal microtubule nucleation in neurons[J]. Neuron, 2012, 76: 921-930.

[8] Bellouze S, Baillat G, Buttigieg D, et al. Stathmin 1/2-triggered microtubule loss mediates Golgi fragmentation in mutant SOD1 motor neurons[J]. Mol Neurodegener, 2016, 11: 43.

[9] Haase G, Rabouille C. Golgi Fragmentation in ALS Motor Neurons. New Mechanisms Targeting Microtubules, Tethers, and Transport Vesicles [J]. Front Neurosci, 2015, 9: 448.

[10] Bellouze S, Schafer MK, Buttigieg D, et al. Golgi fragmentation in pmn mice is due to a defective ARF1/TBCE cross-talk that coordinates COPI vesicle formation and tubulin polymerization[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23: 5961-5975.

[11] Tang D, Zhang X, Huang S, et al. Mena-GRASP65 interaction couples actin polymerization to Golgi ribbon linking[J]. Mol Biol Cell, 2016, 27: 137-152.

[12] Rendon WO, Martinez-Alonso E, Tomas M, et al. Golgi fragmentation is Rab and SNARE dependent in cellular models of Parkinson's disease[J]. Histochem Cell Biol, 2013, 139: 671-684.

[13] Stanley P. Golgi glycosylation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011, 3: pii: a005199.

[14] Sundaramoorthy V, Sultana JM, Atkin JD. Golgi fragmentation in amyotrophic lateral sclerosis, an overview of possible triggers and consequences[J]. Front Neurosci, 2015, 9: 400.

[15] Wang Y, Seemann J. Golgi biogenesis[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011, 3: a005330.

[16] Maas C, Torres VI, Altrock WD, et al. Formation of Golgi-derived active zone precursor vesicles[J]. J Neurosci, 2012, 32: 11095-11108.

[17] Mourelatos Z, Adler H, Hirano A, et al. Fragmentation of the Golgi apparatus of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis revealed by organelle-specific antibodies[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87: 4393-4395.

[18] Gonatas NK, Stieber A, Mourelatos Z, et al. Fragmentation of the Golgi apparatus of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Am J Pathol, 1992, 140: 731-737.

[19] Fujita Y, Mizuno Y, Takatama M, et al. Anterior horn cells with abnormal TDP-43 immunoreactivities show fragmentation of the Golgi apparatus in ALS[J]. J Neurol Sci, 2008, 269: 30-34.

[20] Furuta N, Makioka K, Fujita Y, et al. Reduced expression of BTBD10 in anterior horn cells with Golgi fragmentation and pTDP-43-positive inclusions in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neuropathology, 2013, 33: 397-404.

[21] Mourelatos Z, Gonatas NK, Stieber A, et al. The Golgi apparatus of spinal cord motor neurons in transgenic mice expressing mutant Cu, Zn superoxide dismutase becomes fragmented in early, preclinical stages of the disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93: 5472-5477.

[22] Van Dis V, Kuijpers M, Haasdijk ED, et al. Golgi fragmentation precedes neuromuscular denervation and is associated with endosome abnormalities in SOD1-ALS mouse motor neurons[J]. Acta Neuropathol Commun, 2014, 2: 38.

[23] Sundaramoorthy V, Walker AK, Tan V, et al. Defects in optineurinand myosin VI-mediated cellular trafficking in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24: 3830-3846.

[24] Fifita JA, Williams KL, Sundaramoorthy V, et al. A novel amyotrophic lateral sclerosis mutation in OPTN induces ER stress and Golgi fragmentation in vitro[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal

参考文献

[1] 卞毅,张萍,骆翔.神经内科住院患者营养风险筛查及营养支持应用 状况[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19: 154-156.

[2] 薛蓉,张艳秋,吴伟,等.早期肠内营养支持在危重症性神经疾病患者中的应用[J].天津医药,2008,36:515-516.

[3] 王惠凌, 袁蓓, 苏立凯, 等. 不同营养方式对急危重症脑卒中患者脏 器功能的影响[J]. 临床荟萃, 2013, 28: 17-18.

[4] 宋士萍,许明杰,吕莹. 伴吞咽困难的急性脑卒中患者开展早期肠内营养的临床价值[J]. 中国全科医学, 2010, 13: 1505-1507.

[5] 虞莉娜, 席刚明, 刘进香, 等. 营养支持对急性卒中患者血清氨基酸

谱和神经功能的影响[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45: 849-853.

[6] 钱平安, 王碧炯, 查芹. 重症脑卒中患者早期肠内和肠外营养支持的 对比分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14: 1175-1177.

[7] 侯纪洪. 早期肠内营养支持在脑血管意外昏迷患者中的应用[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32: 67-69.

[8] 徐小林, 注皖君, 吴盛. 早期肠内营养支持对急性脑卒中伴吞咽困难病人预后的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16: 26-28.

[9] 张咏梅,张润军,王润萍,等. 肠内营养在神经内科危重症患者中的应用及护理[J]. 西南国防医药, 2012, 22: 1385-1386.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第636页)

Degener, 2017, 18: 126-133.

[25] Mancini M, Machamer CE, Roy S, et al. Caspase-2 is localized at the Golgi complex and cleaves golgin-160 during apoptosis[J]. J Cell Biol, 2000, 149: 603-612.

[26] Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death[J]. Nat Cell Biol, 2014, 16: 728-736.

[27] Mitne-Neto M, Ramos CR, Pimenta DC, et al. A mutation in human VAP-B--MSP domain, present in ALS patients, affects the interaction with other cellular proteins[J]. Protein Expr Purif, 2007, 55: 139-146.

[28] Soo KY, Halloran M, Sundaramoorthy V, et al. Rab1-dependent ER-Golgi transport dysfunction is a common pathogenic mechanism in SOD1, TDP-43 and FUS-associated ALS[J]. Acta Neuropathol, 2015, 130: 679-697.

[29] Atkin JD, Farg MA, Soo KY, et al. Mutant SOD1 inhibits ER-Golgi transport in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurochem, 2014, 129: 190-204.

[30] Scotter EL, Chen HJ, Shaw CE. TDP-43 Proteinopathy and ALS: Insights into Disease Mechanisms and Therapeutic Targets[J]. Neurotherapeutics, 2015, 12: 352-363.

[31] Tong J, Huang C, Bi F, et al. XBP1 depletion precedes ubiquitin aggregation and Golgi fragmentation in TDP-43 transgenic rats[J]. J Neurochem, 2012, 123: 406-416.

[32] Nakagomi S, Barsoum MJ, Bossy-Wetzel E, et al. A Golgi fragmentation pathway in neurodegeneration[J]. Neurobiol Dis, 2008, 29: 221-231.

[33] Alami NH, Smith RB, Carrasco MA, et al. Axonal transport of TDP-43 mRNA granules is impaired by ALS-causing mutations[J]. Neuron, 2014, 81: 536-543.

[34] Fischer LR, Culver DG, Tennant P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis

is a distal axonopathy: evidence in mice and man[J]. Exp Neurol, 2004, 185: 232-240.

[35] Broutman G, Baudry M. Involvement of the secretory pathway for AMPA receptors in NMDA-induced potentiation in hippocampus[J]. J Neurosci, 2001, 21: 27-34.

[36] Niu Y, Zhang C, Sun Z, et al. PtdIns(4)P regulates retromer-motor interaction to facilitate dynein-cargo dissociation at the trans-Golgi network [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15: 417-429.

[37] Guo Y, Chang C, Huang R, et al. AP1 is essential for generation of autophagosomes from the trans-Golgi network[J]. J Cell Sci, 2012, 125: 1706-1715.

[38] Kihara A, Kabeya Y, Ohsumi Y, et al. Beclin-phosphatidylinositol 3-kinase complex functions at the trans-Golgi network[J]. EMBO Rep, 2001, 2: 330-335.

[39] Takahashi Y, Meyerkord CL, Hori T, et al. Bif-1 regulates Atg9 trafficking by mediating the fission of Golgi membranes during autophagy [J]. Autophagy, 2011, 7: 61-73.

[40] Naydenov NG, Harris G, Morales V, et al. Loss of a membrane trafficking protein alphaSNAP induces non-canonical autophagy in human epithelia[J]. Cell Cycle, 2012, 11: 4613-4625.

[41] Maag RS, Mancini M, Rosen A, et al. Caspase-resistant Golgin-160 disrupts apoptosis induced by secretory pathway stress and ligation of death receptors[J]. Mol Biol Cell, 2005, 16: 3019-3027.

[42] Paulus JD, Link BA. Loss of optineurin in vivo results in elevated cell death and alters axonal trafficking dynamics[J]. PLoS One, 2014, 9: e109922.

[43] Chiu R, Novikov L, Mukherjee S, et al. A caspase cleavage fragment of p115 induces fragmentation of the Golgi apparatus and apoptosis[J]. J Cell Biol, 2002, 159: 637-648.

(本文编辑:唐颖馨)