

本文引用: 杨梅桂, 郑凯, 宋质银. 线粒体-内质网相互作用机制、功能及其与相关疾病的关系研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(10): 996-1000, 封三. DOI: 10.7683/xyxyxb.2020.10.021.

【综述】

线粒体-内质网相互作用机制、功能及其与相关疾病的关系研究进展

杨梅桂, 郑 凯, 宋质银

(武汉大学生命科学院, 湖北 武汉 430072)

摘要: 内质网与线粒体的接触位点是近年来研究细胞器之间相互作用的重点, 其在脂质的合成与转运、内质网和线粒体之间钙离子的摄取和释放、信号传导及线粒体动力学中起着非常重要的作用。本文就近年来线粒体-内质网互作的主要调控机制以及在不同细胞生理学过程中的研究进展进行综述, 并阐述线粒体-内质网互作异常导致的人类疾病及其具体致病机制。

关键词: 线粒体; 内质网; 线粒体-内质网互作; 神经退行性疾病

中图分类号: R741.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)10-0996-06

近年来, 各种细胞器之间相互作用逐渐成为细胞生物学领域的研究热点。内质网和线粒体作为细胞内两大典型的动态细胞器, 其各自在多种细胞生命活动中发挥多项重要功能, 并且与很多典型的人类疾病有关。这两大类动态细胞器之间存在着频繁的接触和相互作用, 在人类多种典型的神经退行性疾病中, 线粒体与内质网之间的接触存在明显的异常。本文主要就近几年已经被阐明的线粒体与内质网之间相互作用的多种机制和生理意义, 以及与其有关的帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)3大类典型的神经退行性疾病的致病机制进行综述, 以期从线粒体-内质网相互作用方面为神经退行性疾病和癌症等多种重大人类疾病的研究提供新的思路, 并探索研究其他多种潜在的细胞器之间相互作用在未来细胞生物学领域中的意义。

1 线粒体-内质网互作

线粒体和内质网是真核细胞内关键细胞器。线粒体的主要功能是通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 为细胞各种生命活动提供能量。内质网是细胞内合成蛋白质及脂质的主要场所。线粒体与内质网之间存在直接相互作用, 称之为线粒体-内质网互作, 介导线粒体-内质网互

作的膜结构称为线粒体相关膜(mitochondrial associated membranes sites, MAMs)^[1]。MAMs在调控线粒体和内质网之间钙离子(calcium ion, Ca^{2+})的运输、线粒体形态的维持、细胞生物能的产生、脂质代谢和运输、内质网应激等过程中起着相当重要的作用(图1A和图1B)。MAMs利用内质网和线粒体的特异性功能, 在内质网和线粒体的接触位点上形成一个特异性的离子通道。在稳态条件下, MAMs除了可以有效地将 Ca^{2+} 从内质网转移到线粒体^[2], 同时还在调控线粒体生物能的产生^[3]和内质网脂质的合成与运输^[4]等过程中发挥不可或缺的作用。此外, MAMs还被认为是线粒体动力学的主要调控因子^[5]和自噬体组装并形成的关键位点^[6]。研究指出, MAMs是应激信号从内质网转移到线粒体的主要通道, 尤其是在内质网蛋白缺失的情况下, 可引起内质网未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[7]。内质网和线粒体间相互接触形成的MAMs这一特殊结构是一个高度动态的结构, 2个细胞器之间的接触可以通过不同的刺激改变其数量、延伸和接触距离。更重要的是, 在癌症、神经退行性疾病和代谢综合征等临床疾病中, MAMs的结构特征发生很明显的变化, 表明内质网-线粒体互作在细胞生理学中具有重要作用。

2 MAMs在调控多种细胞生物学过程中的作用

内质网-线粒体互作是由多种胞质蛋白和膜蛋白所介导完成的, 使这2种细胞器之间的距离保持在合理的范围内, 从而达到平衡状态(图1A)^[8]。但在大多数情况下, 参与线粒体-内质网互作的这类蛋白所形成的复合物组成和大小并不是保持不变的, 而且内质网和线粒体外膜接触的距离也会随着

DOI: 10.7683/xyxyxb.2020.10.021

收稿日期: 2020-03-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 91854107, 31671393); 湖北省自然科学基金项目(编号: 2014CFA023)。

作者简介: 杨梅桂(1994-), 女, 甘肃甘谷人, 硕士研究生在读, 研究方向: 线粒体与内质网互作机制。

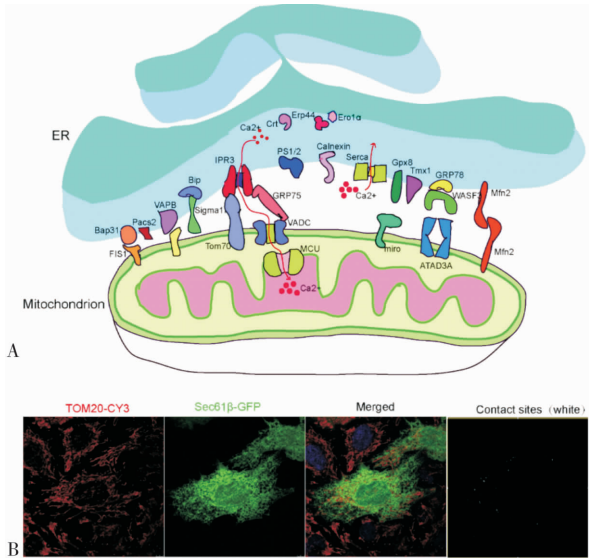
通信作者: 宋质银(1976-), 男, 安徽肥西人, 博士, 教授, 研究方向: 线粒体形态结构、功能以及与人类重大疾病的关系; E-mail: songzy@whu.edu.cn。

细胞的不同需求或条件的刺激在一定数值范围内发生改变。因此,本文就 MAMs 结构、调控机制及其生理功能进行综述。

2.1 线粒体-内质网互作与 Ca^{2+} 转运 Ca^{2+} 是真核细胞中重要的第二信使之一,与胞内浓度瞬时变化的多种生物学过程有密切关系。细胞质中游离 Ca^{2+} 的基础水平通过多种蛋白,如质膜 Ca^{2+} -ATP 酶、肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶和高尔基体上 Ca^{2+} -ATP 酶等,将其浓度维持在纳米范围内^[9-12]。钙离子泵和质膜 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换器($\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX)可以迅速将胞外大量的 Ca^{2+} 泵入细胞内并将其储存,从而不仅维持细胞形态上充盈状态,同时也维持了细胞内外的离子浓度平衡。众所周知,细胞内存在多种参与胞质 Ca^{2+} 信号控制的细胞器,常见的有线粒体和内质网这 2 类 Ca^{2+} 储存库。关于线粒体可以吸收 Ca^{2+} 这一结果早在 20 世纪 60 年代就已经被阐明,即通过线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)上呼吸链系统产生电化学浓度梯度,可以将线粒体基质中的 Ca^{2+} 转运至线粒体内膜中^[13-15]。在之后关于线粒体吸收 Ca^{2+} 的具体机制研究中,成功分离出了线粒体 Ca^{2+} 的转运器蛋白(mitochondrial Ca^{2+} uniporter, MCU)^[16],从而揭示了其在内质网和线粒体钙转运过程中的重要作用^[17-18]。此外,MCU 还有一个非常重要的负调控亚基称为 MCUB,其表达水平在不同组织间存在差异,很可能是由不同细胞类型的不同需求来调控 MCU 活性^[18]。线粒体钙离子转运蛋白 1 (mitochondrial calcium uptake 1, MICU1)和线粒体钙离子转运蛋白 2 (mitochondrial calcium uptake 2, MICU2)这两类蛋白含有 EF-hand,可以形成同源二聚体或者异源二聚体,并根据线粒体外 Ca^{2+} 浓度来调控 MCU 的开启^[19]。MICU3 是第 3 种类似的调控分子^[20],其在神经组织中的表达水平很高,属于组织特异性表达蛋白,这可能与神经组织中大量释放 Ca^{2+} 有关。此外,有研究指出 MCU3 蛋白是调控介导内质网-线粒体互作结构(endoplasmic reticulum-mitochondria encounter structure, ERMES)复合物^[21-22]正确组装过程中的关键因子,但关于该蛋白在 MCU 复合物中的具体功能尚不明确。研究表明,MCU 是一个 Ca^{2+} 亲和力极低的蛋白,结合数量为 $(1.5 \sim 2.0) \times 10^{-8} \text{ mol}$;而实验检测到的胞质中 Ca^{2+} 浓度在静息状态时为 $(5 \sim 10) \times 10^{-8} \text{ mol}$,在刺激条件下浓度可高达 $(1 \sim 3) \times 10^{-6} \text{ mol}$ ^[22],这个数值远远高于在正常生理条件下测到的活细胞胞质中 Ca^{2+} 浓度。研究发现,线粒体对 Ca^{2+} 的摄取优先通过 MAMs,这 2 个细胞器的位置非常接近,优越的位置改变了原本对 Ca^{2+} 亲和力极低的线粒体对 Ca^{2+} 的摄取^[23-24]。线粒体中

Ca^{2+} 不仅对维持细胞内 Ca^{2+} 稳态至关重要,而且对线粒体能量代谢和 ATP 产生也至关重要,尤其是对需要大量能量的神经元细胞来说更为重要。特别是位于 MAMs 中的这类 Ca^{2+} 转运蛋白,在缓冲和形成胞质 Ca^{2+} 瞬态变化过程中起着关键作用^[25]。因此,线粒体-内质网互作对于这 2 个细胞器之间 Ca^{2+} 转运至关重要。

2.2 线粒体-内质网互作调控线粒体动力学 内质网-线粒体互作与线粒体动力学之间的联系,目前研究最成熟的是其参与调控线粒体分裂和融合机制。线粒体分裂是由动力学蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1)介导的。Drp1 主要定位于细胞质,在线粒体发生分裂时,首先通过多种不同的蛋白被募集至线粒体外膜,这类蛋白主要有线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission 1, Fisl)和线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, Mff)、线粒体动力学蛋白 51 和线粒体动力学蛋白 49^[26-28]。具体调控过程为 Drp1 被上述分裂因子募集至线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上,与 OMM 发生结合,然后导致 GTP 酶构象改变而进一步被激活,之后在 OMM 中形成寡聚体包裹在线粒体外膜,最终完成线粒体分裂^[29]。但有研究发现,即使 Drp1 或 Mff 表达量下调时,线粒体也可以顺利起始分裂过程,这是因为内质网在线粒体起始分裂时能够包裹线粒体从而介导其分裂进程^[30-31]。该结果表明内质网和线粒体接触是调控线粒体分裂的一个保守平台。最近有研究提出了一种新的调控线粒体分裂机制,即内质网-线粒体互作诱导的线粒体分裂,此分裂过程主要由定位于线粒体上的肌动蛋白和另一个内质网蛋白 INF2 介导完成^[32]。INF2 在被激活后可以进一步聚合肌动蛋白,从而产生线粒体起始分裂收缩的驱动力^[33]。一旦肌动蛋白在线粒体将要发生分裂的部位组装完成,便会使聚集在线粒体外膜上的 Drp1 围绕线粒体螺旋运动,完成内质网介导的线粒体分裂过程^[34]。线粒体融合主要由线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1)和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2)协调,MFN1 在线粒体融合中起着关键作用,MFN2 则主要协调 2 个融合线粒体之间的相互作用^[33]。位于内质网膜上的 MFN2 蛋白可以与定位于线粒体上的 MFN1 和 MFN2 形成同源或者异源二聚体(图 1A),这对内质网-线粒体互作及其形成 MAMs 至关重要。线粒体泛素连接酶在内质网-线粒体互作过程中,通过使 MFN2 泛素化从而调控该蛋白的活性及其寡聚化。由此可见,MFN2 在线粒体融合和内质网-线粒体互作中起到双重作用,而且形成内质网-线粒体互作很有可能是线粒体融合依赖 MFN2 蛋白的重要前提。



A:线粒体-内质网互作示意图及介导线粒体-内质网互作相关蛋白;
B:在 HeLa 中,利用 Sec61β-GFP 标记内质网,Tom20 标记线粒体,激光共聚焦显微镜拍摄结果,白色区域指示线粒体-内质网接触位置 MAMs。

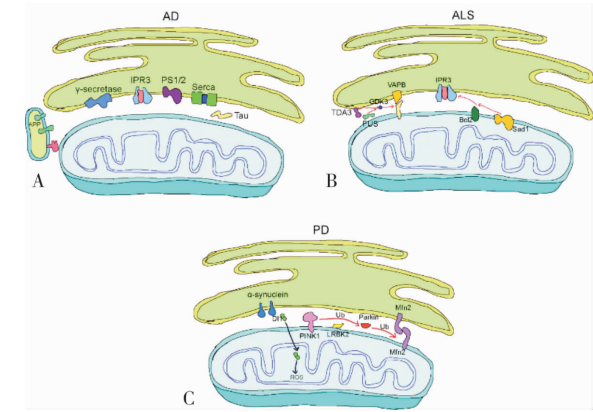
图 1 线粒体与内质网互作示意图及相关蛋白

2.3 内质网-线粒体互作参与调控线粒体和内质网之间脂质运输稳态 线粒体膜中脂质成分的维持依赖于内质网与线粒体之间的双向脂质转运过程。内质网是脂质生成的主要场所,并且可以通过与其他细胞器密切接触保证他们之间的脂质交换,参与磷脂生物合成所需要的酶在 MAMs 处富集^[35]。尽管 MAMs 在内质网与线粒体磷脂交换中的重要作用已经被明确肯定,但涉及到在哺乳动物细胞中内质网-线粒体互作的具体蛋白及其作用机制尚不清楚^[36]。在酵母中,ERMES 是由线粒体分布和形态相关蛋白 Mdm34^[35]、线粒体外膜整合蛋白 Mdm10、驻留在内质网膜上的维持线粒体形态的蛋白 Mmm1 和线粒体外外膜外围蛋白 Mdm12 组成^[37]。并且有研究指出,ERMES 复合物可能起到脂质转移酶的作用,因为 Mmm1、Mdm12、Mdm34 含有类似突触蛋白样线粒体-脂质结合蛋白结构域,该结构域能够形成疏水空腔并可与磷脂等疏水分子结合,完成脂质的运输过程^[38]。

3 线粒体-内质网互作相关人类疾病

Ca²⁺ 参与多种细胞内信号转导机制,说明了内质网-线粒体互作对新陈代谢和细胞寿命的重要性,之后的多项研究结果也证实了这一观点。多种神经退行性疾病的发生都与内质网-线粒体互作异常有很明显的关系(图 2)^[39]。另外,内质网-线粒体互作在糖尿病中的潜在作用也将会是一个非常具有前景的新兴研究领域^[40]。此外,多项研究还在内质网-线粒体互作区域 MAMs 上也发现了与癌症相关的

早幼粒细胞白血病蛋白^[41],以及对细胞代谢调控和炎症相关的蛋白^[42]。这些结果证明了该领域在未来研究中的巨大潜力,同时也有助于进一步了解人类重大疾病。下面主要介绍与内质网-线粒体互作区域 MAMs 相关的 3 类典型的神经退行性疾病。



A: AD; B: PD; C: ALS。

图 2 神经退行性疾病中的内质网-线粒体互作模式图

3.1 ALS ALS 也称为运动神经元病(motor neuron disease, MND)。ALS 发生的主要病理是 Tar DNA 结合蛋白 43(tar DNA binding protein, TDP43)、肉瘤融合蛋白(sarcoma fusion protein, FUS)以及源自 C9ORF72 基因的二肽重复蛋白的累积。而引起 ALS 的主要遗传方式是 TDP43、FUS 和 C9ORF72 基因突变^[43]。TDP43 基因突变是 ALS 的重要致病因素。突变体 TDP43 的过表达不仅减弱了内质网-线粒体的连接,而且破坏了 2 个细胞器之间的 Ca²⁺ 交换^[44]。FUS 是主要的核蛋白,在 DNA 修复、转录和剪接中起重要作用,也存在于细胞质中^[45]。野生型和 ALS 突变中 FUS 的过表达在转基因啮齿动物中会引起侵袭性疾病^[46],并且 FUS 过表达也破坏了内质网-线粒体互作。C9ORF72 突变对 ALS 的发生有很重要的作用,但其与 MAM 的关系目前尚不清楚。有报道称,线粒体结构和功能的改变是 ALS 的典型特征^[47]。同时,有越来越多的研究表明,ALS 的发生与 MAM 的破坏密切相关。σ1 受体(sigma 1 receptor, Sig1R)定位于 MAM,对 MAM 至关重要^[48]。Sig1R 的缺乏或突变型超氧化物歧化酶 1 的积累会导致 MAM 异常^[49];而 SIGMAR1 受体的缺失不仅会引起 MAMs 损伤,同时也可能会抑制线粒体 ATP 的正常产生^[49]。除此之外,在多种 ALS 细胞模型中,内质网囊泡相关蛋白 B 通过与线粒体外膜酪氨酸磷酸酶蛋白 51 相互作用,参与细胞内 Ca²⁺ 稳态的调节^[50]。因此,今后的研究可从 MAMs 着手,为治疗 ALS 提供新思路。

3.2 AD AD 是最常见的迟发性神经退行性痴呆疾病。早期的研究主要以“淀粉样蛋白级联”假说

作为 AD 发病机制的模型^[51]。AD 患者的大脑含有较高水平的细胞外斑块,主要由 β 淀粉样蛋白 (amyloid beta protein, A β P) 和神经元纤维缠结组成,而这些缠结由微管相关蛋白质 tau 的超磷酸化形式组成^[52]。A β P 斑块则是被神经原纤维缠结的神经元包围,且伴随着斑块沉积^[53]。此外,在皮质和海马区中还伴随有神经元的丢失。早老素是天冬氨酰蛋白酶,是 γ -分泌酶复合物的酶促活性成分,可与淀粉蛋白前体 β 体分解酶 1 (β -site APP-cleaving enzyme 1, BACE1) 同时剪切 A β P 前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP),使 APP 的 C 端跨膜结构域产生 A β ;而当 APP 形成 A β 时,便会引发疾病。然而,除了斑块和缠结之外,AD 中还存在其他生物化学和形态学特征,通常在疾病过程的早期在斑块和缠结积累之前表现出来,例如线粒体功能障碍^[54]、脂肪酸代谢^[55]以及钙稳态的异常^[56]。因此,“淀粉样蛋白级联”假说并不能完全解释清楚 AD 发病的机制,还需要其他的机制来解释 AD 是如何发病的。AREA-GOMEZ 等^[57]提出了一种内质网-线粒体互作位点 MAMs 假说来从新的角度解释 AD 的发病机制。该假说认为,内质网-线粒体互作的增加所导致的 MAMs 功能紊乱是引发 AD 的重要原因。此外,他们还发现在 AD 的细胞和动物模型以及患有 AD 的患者样本中发现,MAMs 的定位与钙稳态都发生明显的异常,线粒体功能障碍等生物化学特征均出现显著增加^[58];并且,MAMs 在神经元中的分布也变得不均匀。此外,当 A β P 浓度增加时,内质网-线粒体之间的接触也变得更加频繁,线粒体中 Ca^{2+} 浓度也明显上升。这些结果充分证明深入研究内质网-线粒体互作在 AD 病理学研究中具有重要的临床意义。

3.3 PD PD 是一种仅次于 AD 的第二大神经退行性疾病,其特征是黑质致密部 (pars compacta of the substantia nigra, SNPC) 中的多巴胺能神经元缺失以及路易小体的神经内包裹物的产生^[59]。路易小体主要由 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 组成, α -syn 是一种参与脂质运输的小脂质结合蛋白,编码 α -syn 的 SNCA 基因突变会导致遗传性 PD^[60]。值得注意的是,线粒体功能障碍是引起 PD 的重要机制之一^[61-62]。当由 PARK2 基因编码的一种具有 E3 泛素蛋白连接酶活性蛋白 Parkin 过表达时,不仅可以减少由 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1) 丧失引起的线粒体功能障碍,而且还可针对不同的毒性应激源发挥细胞保护作用^[63-64]。除此之外,内质网应激以及泛素蛋白酶体系统引起的异常蛋白质降解,也被认为是 PD 发病的重要因素^[65]。有文献报道,多种与 PD 相关且定位于

MAMs 上的蛋白都可参与内质网-线粒体信号转导调节。同样,PD 相关蛋白的基因突变也破坏了 MAMs 的信号转导作用。之前有研究发现内质网-线粒体互作与 Ca^{2+} 转运有着重大关联^[66],而内质网-线粒体互作的中断也与 Ca^{2+} 稳态失调导致的多种神经退行性疾病的发病有关^[67]。PINK1 或 Parkin 基因的功能丧失或突变与 PD 的常染色体隐性遗传有关^[68]。Parkin 的过表达促进了内质网-线粒体互作,并刺激了 ATP 生成增多;Parkin 下调则导致人多巴胺能神经母细胞瘤细胞中线粒体的片段化,使线粒体 Ca^{2+} 受损和内质网-线粒体互作减少^[69]。因此,内质网-线粒体互作在 PD 发病机制中也起着不可忽视的作用。

4 结语与展望

近 10 a 已发表的研究结果充分证明,内质网-线粒体互作在调控细胞代谢^[70-71]、细胞凋亡^[72]、细胞内 Ca^{2+} 稳态、氧化还原状态和线粒体动力学等方面有着非常重要的作用。参与线粒体-内质网互作的蛋白主要包括内质网伴侣蛋白及调节其功能的氧化还原酶,还有内质网和线粒体间的钙通道蛋白,研究发现有大量脂类合成酶定位于 MAMs 上^[73],进一步证明 MAMs 蛋白质组远比定位于内质网和线粒体上的这些连接蛋白复杂得多^[36]。随着研究的不断深入,发现 IP3R 和 SERCA 等这类 Ca^{2+} 转运蛋白以一种暂时的、细胞应激依赖的方式富集在 MAMs^[74-76]。因此,在以后关于 MAMs 蛋白富集的机制研究上可以从条件性聚集和非条件下聚集 2 个方向进行。未来关于内质网-线粒体互作的研究仍是一个非常具有潜力的领域,并将会为神经退行性疾病和癌症等多种重要人类疾病的研究提供思路。同时,揭示线粒体和内质网这两大类典型动态细胞器间相互作用的生理意义,也会为其他细胞内不同细胞器之间的互作提供新的思路。

参考文献:

- [1] RIZZUTO R, PINTON P, CARRINGTON W, *et al.* Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca^{2+} responses[J]. *Science*, 1998, 280(5370): 1763-1766.
- [2] FRIEDMAN J R, LACKNER L L, WEST M, *et al.* ER tubules mark sites of mitochondrial division[J]. *Science*, 2011, 334(6054): 358-362.
- [3] CSORDÁS G, HAJNÓCZKY G. Sorting of calcium signals at the junctions of endoplasmic reticulum and mitochondria[J]. *Cell Calcium*, 2001, 29(4): 249-262.
- [4] WU H, CARVALHO P, VOELTZ G K. Here, there, and everywhere; the importance of ER membrane contact sites[J]. *Science*, 2018, 361(6401): eaan5835.
- [5] GIACOMELLO M, PELLEGRINI L. The coming of age of the mitochondria-ER contact: a matter of thickness[J]. *Cell Death Differ*,

- 2016,23(9):1417-1427.
- [6] CSORDÁS G, WEAVER D, HAJNÓCZKY G. Endoplasmic reticulum-mitochondrial contactology: structure and signaling functions [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(7):523-540.
 - [7] HERRERA-CRUZ M S, SIMMEN T. Over six decades of discovery and characterization of the architecture at mitochondria-associated membranes (MAMs) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 997:13-31.
 - [8] RATURI A, GUTIÉRREZ T, ORTIZ-SANDOVAL C, et al. TMX1 determines cancer cell metabolism as a thiol-based modulator of ER-mitochondria Ca^{2+} flux [J]. *J Cell Biol*, 2016, 214(4):433-444.
 - [9] FILADI R, LEAL N S, SCHREINER B, et al. TOM70 sustains cell bioenergetics by promoting IP3R3-mediated ER to mitochondria Ca^{2+} transfer [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(3):369-382. e6.
 - [10] BERRIDGE M J, BOOTMAN M D, RODERICK H L. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(7):517-529.
 - [11] ROJO M, LEGROS F, CHATEAU D, et al. Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 8):1663-1674.
 - [12] ROBERTS R, HO A, WAGSTAFF J, et al. Characterisation of the membrane topology and molecular structure of LITAF to provide insights into the molecular pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease type 1C [J]. *Lancet*, 2016, 387:S87.
 - [13] BOGESKI I, GULABOSKI R, KAPPL R, et al. Calcium binding and transport by coenzyme Q [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(24):9293-9303.
 - [14] BRINI M, CARAFOLI E. Calcium pumps in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(4):1341-1378.
 - [15] BRINI M, CARAFOLI E. Mammalian calcium pumps in health and disease [M]. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bed-side*. WB Saunders, 2014:43-53.
 - [16] DELUCA H F, ENGSTROM G W. Calcium uptake by rat kidney mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1961, 47(11):1744-1750.
 - [17] KASUMOVE A, KASUMOV R E, KASUMOVA I V. A mechano-chemiosmotic model for the coupling of electron and proton transfer to ATP synthesis in energy-transforming membranes: a personal perspective [J]. *Photosynth Res*, 2015, 123(1):1-22.
 - [18] MITCHELL P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism [J]. *Nature*, 1961, 191:144-148.
 - [19] PEROCCHI F, GOHIL V M, GIRGIS H S, et al. MICU1 encodes a mitochondrial EF hand protein required for Ca^{2+} uptake [J]. *Nature*, 2010, 467(7313):291-296.
 - [20] PATRON M, GRANATIERO V, ESPINO J, et al. MICU3 is a tissue-specific enhancer of mitochondrial calcium uptake [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1):179-195.
 - [21] SANCAR Y, MARKHARD A L, KITAMI T, et al. EMRE is an essential component of the mitochondrial calcium uniporter complex [J]. *Science*, 2013, 342(6164):1379-1382.
 - [22] MALLILANKARAMAN K, CÁRDENAS C, DOONAN P J, et al. MCUR1 is an essential component of mitochondrial Ca^{2+} uptake that regulates cellular metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(7):953.
 - [23] ADHIHETTY P J, UGUCCIONI G, LEICK L, et al. The role of PGC-1 α on mitochondrial function and apoptotic susceptibility in muscle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(1):C217-C225.
 - [24] CALÍ T, OTTOLINI D, BRINI M. Mitochondrial Ca^{2+} as a key regulator of mitochondrial activities [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 942:53-73.
 - [25] RIZZUTO R, DE STEFANI D, RAFFAELLO A, et al. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(9):566-578.
 - [26] MURLEY A, LACKNER L L, OSMAN C, et al. ER-associated mitochondrial division links the distribution of mitochondria and mitochondrial DNA in yeast [J]. *Elife*, 2013, 2:e00422.
 - [27] TSUBOI M, HISATOME I, MORISAKI T, et al. Mitochondrial DNA deletion associated with the reduction of adenine nucleotides in human atrium and atrial fibrillation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(6):489-496.
 - [28] DING M, FENG N, TANG D, et al. Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(2):e12491.
 - [29] ZHAO J, LIU T, JIN S, et al. Human MIEF1 recruits Drp1 to mitochondrial outer membranes and promotes mitochondrial fusion rather than fission [J]. *EMBO J*, 2011, 30(14):2762-2778.
 - [30] KORNMAN B. The molecular hug between the ER and the mitochondria [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(4):443-448.
 - [31] DING M, FENG N, TANG D, et al. Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(2):e12491.
 - [32] KOROBOVA F, RAMABHADHAN V, HIGGS H N. An actin-dependent step in mitochondrial fission mediated by the ER-associated formin INF2 [J]. *Science*, 2013, 339(6118):464-467.
 - [33] KOSHIBA T, DETMER S A, KAISER J T, et al. Structural basis of mitochondrial tethering by mitofusin complexes [J]. *Science*, 2004, 305(5685):858-862.
 - [34] YOON Y, PITTS K R, MCNIVEN M A. Mammalian dynamin-like protein DLP1 tubulates membranes [J]. *Mol Biol Cell*, 2001, 12(9):2894-2905.
 - [35] LEV S. Nonvesicular lipid transfer from the endoplasmic reticulum [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(10):a013300.
 - [36] DUMINA M V, KU LAKOVSKAYA T V. Polyphosphates and polyphosphatase activity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* during overexpression of the DDP1 gene [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2015, 80(10):1312-1317.
 - [37] KORNMAN B, CURRIE E, COLLINS S R, et al. An ER-mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen [J]. *Science*, 2009, 325(5939):477-481.
 - [38] LANG A, JOHN PETER A T, KORNMAN B. ER-mitochondria contact sites in yeast: beyond the myths of ERMES [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 35:7-12.
 - [39] SCHON E A, AREA-GOMEZ E. Is Alzheimer's disease a disorder of mitochondria-associated membranes [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(Suppl 2):S281-S292.
 - [40] ZORZANO A, LIESA M, PALACIN M. Role of mitochondrial dynamics proteins in the pathophysiology of obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(10):1846-1854.
 - [41] WILLIAMSON C D, COLBERG-POLEY A M. Access of viral proteins to mitochondria via mitochondria-associated membranes [J]. *Rev Med Virol*, 2009, 19(3):147-164.
 - [42] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329):221-225.

- [43] LING S C, POLYMENIDOU M, Cleveland D W. Converging mechanisms in ALS and FTD; disrupted RNA and protein homeostasis [J]. *Neuron*, 2013, 79 (3) :416-438.
- [44] RADEMAKERS R, NEUMANN M, MACKENZIE I R. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8 (8) :423-434.
- [45] DORMANN D, HAASS C. Fused in sarcoma (FUS) :an oncogene goes awry in neurodegeneration [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 56: 475-486.
- [46] DENG H, GAO K, JANKOVIC J. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10 (6) : 337-348.
- [47] CARRÌM T, D'AMBROSI N, COZZOLINO M. Pathways to mitochondrial dysfunction in ALS pathogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483 (4) :1187-1193.
- [48] VAN VLIET A R, VERFAILLIE T, AGOSTINIS P. New functions of mitochondria associated membranes in cellular signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843 (10) :2253-2262.
- [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) :1421-1437.
- [50] DE VOS K J, MÓROTZ G M, STOICA R, *et al.* VAPB interacts with the mitochondrial protein PTPIP51 to regulate calcium homeostasis [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (6) :1299-1311.
- [51] HARDY J A, HIGGINS G A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis [J]. *Science*, 1992, 256 (5054) :184-185.
- [52] AREA-GOMEZ E, SCHON E A. Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer disease [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 38:90-96.
- [53] TOMLJENOVIC L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23 (4) :567-598.
- [54] 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) :S153-S159.
- [55] FRASER T, TAYLER H, LOVE S. Fatty acid composition of frontal, temporal and parietal neocortex in the normal human brain and in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35 (3) : 503-513.
- [56] BEZPROZVANNY I, MATTSON M P. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31 (9) :454-463.
- [57] AREA-GOMEZ E, SCHON E A. On the pathogenesis of Alzheimer's disease: the MAM hypothesis [J]. *FASEB J*, 2017, 31 (3) : 864-867.
- [58] 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 U S A*, 2013, 110 (19) :7916-7921.
- [59] GÓMEZ-SUAGA P, BRAVO-SAN PEDRO J M, GONZÁLEZ-POLO R A, *et al.* ER-mitochondria signaling in Parkinson's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (3) :337.
- [60] CHIBA-FALEK O. Structural variants in SNCA gene and the implication to synucleinopathies [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 44:110-116.
- [61] LIN M T, BEAL M F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. *Nature*, 2006, 443 (7113) : 787-795.
- [62] SCHAPIRA A H, GU M, TAANMAN J W, *et al.* Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2012, 14:1336-1343.
- [63] HASEGAWA T, TREIS A, PATENGE N, *et al.* Parkin protects against tyrosinase-mediated dopamine neurotoxicity by suppressing stress-activated protein kinase pathways [J]. *J Neurochem*, 2008, 105 (5) :1700-1715.
- [64] PETRUCCELLI L, O'FARRELL C, LOCKHART P J, *et al.* Parkin protects against the toxicity associated with mutant alpha-synuclein: proteasome dysfunction selectively affects catecholaminergic neurons [J]. *Neuron*, 2002, 36 (6) :1007-1019.
- [65] CALÌ T, OTTOLINI D, BRINI M. Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease [J]. *Biofactors*, 2011, 37 (3) :228-240.
- [66] PARK S J, LEE S B, SUH Y, *et al.* DISC1 modulates neuronal stress responses by gate- keeping ER-mitochondria Ca²⁺ transfer through the MAM [J]. *Cell Rep*, 2017, 21 (10) :2748-2759.
- [67] CALÌ T, OTTOLINI D, BRINI M. Mitochondrial Ca (2 +) and neurodegeneration [J]. *Cell Calcium*, 2012, 52 (1) :73-85.
- [68] CALÌ T, OTTOLINI D, NEGRO A, *et al.* Enhanced parkin levels favor ER-mitochondria crosstalk and guarantee Ca (2 +) transfer to sustain cell bioenergetics [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (4) :495-508.
- [69] LYNES E M, SIMMEN T. Urban planning of the endoplasmic reticulum (ER) :how diverse mechanisms segregate the many functions of the ER [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813 (10) : 1893-1905.
- [70] CÁRDENAS C, MILLER R A, SMITH I, *et al.* Essential regulation of cell bioenergetics by constitutive InsP3 receptor Ca²⁺ transfer to mitochondria [J]. *Cell*, 2010, 142 (2) :270-283.
- [71] BRAVO R, VICENCIO J M, PARRA V, *et al.* Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124 (Pt 13) :2143-2152.
- [72] BOEHNING D, PATTERSON R L, SEDAGHAT L, *et al.* Cytochrome c binds to inositol (1,4,5) trisphosphate receptors, amplifying calcium-dependent apoptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5 (12) :1051-1061.
- [73] FRIEDMAN J R, LACKNER L L, WEST M, *et al.* ER tubules mark sites of mitochondrial division [J]. *Science*, 2011, 334 (6054) :358-362.
- [74] STONE S J, LEVIN M C, ZHOU P, *et al.* The endoplasmic reticulum enzyme DGAT2 is found in mitochondria-associated membranes and has a mitochondrial targeting signal that promotes its association with mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (8) : 5352-5361.
- [75] LYNES E M, BUI M, YAP M C, *et al.* Palmitoylated TMX and calnexin target to the mitochondria-associated membrane [J]. *EMBO J*, 2012, 31 (2) :457-470.
- [76] GILADY S Y, BUI M, LYNES E M, *et al.* Ero1alpha requires oxidizing and normoxic conditions to localize to the mitochondria-associated membrane (MAM) [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15 (5) :619-629.

(本文编辑:周二强)