

· 综述 ·

线粒体内质网结构偶联在认知障碍相关神经系统疾病中的作用及研究进展

欧阳梦琪^{1,2} 综述 王庆松² 审校

1. 西南医科大学临床医学院, 四川省泸州市 646000

2. 西部战区总医院神经内科, 四川省成都市 610083

摘要: 线粒体-内质网结构偶联(MAMs)是线粒体和内质网之间存在的物理和生化连接,参与并调节磷脂代谢、钙稳态、线粒体功能、内质网应激、自噬等多种细胞生命过程,同时,MAMs还参与多种认知障碍相关神经系统疾病的发生发展。目前并没有认知障碍相关的有效临床干预措施。而各类认知障碍中均存在钙平衡紊乱、线粒体功能障碍、磷脂代谢及糖代谢异常,这些过程同时受MAMs调控,提示MAMs功能紊乱可能是认知障碍发生发展中的重要一环。现就线粒体内质网结构偶联在认知障碍相关神经系统疾病中的作用及实验研究进展进行综述。

关键词: 认知障碍; 线粒体; 线粒体-内质网结构偶联

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.016

2015年全球新发阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(VaD)等各类认知障碍患者近990万例,平均每3秒就有1例新发痴呆患者,我国拥有全球最多的老年痴呆症患者,这为患者、家庭以及社会都带来了沉重的负担^[1,2]。认知障碍的发病机制涉及极其广泛^[2-7]。在引起认知障碍各类因素中线粒体功能障碍及线粒体动力学紊乱在一定程度上可以加速老化,同时引起认知功能下降,一直以来是国内外学者关注的焦点^[8]。研究证实线粒体通过外膜与细胞内其他细胞器相互交流,影响线粒体自身代谢与细胞内信号通路,在认知障碍相关疾病中起到重要作用。

线粒体-内质网结构偶联(mitochondria-associated ER membranes, MAMs)是真核细胞内线粒体和内质网之间存在的重要物理和生化连接,对维持细胞正常生命活动有着重要的意义。MAMs参与许多重要的细胞活动^[9-13],如细胞能量代谢、氧化还原反应、 Ca^{2+} 平衡的调节、磷脂代谢、线粒体动力学(mitochondrial dynamics)以及自噬,同时是调控内质网应激(ER stress, ERS)、未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)、炎症介质信号的关键所

在。

1 线粒体-内质网结构偶联的基本概念与结构组成

大量研究均证实线粒体与内质网具有高度共定位性。Rizzuto等^[14]发现,线粒体外膜表面与内质网相连部分大约为5%~20%。线粒体外膜与内质网膜之间存在的这种高度共定位特殊连接即为MAMs,MAMs由一系列蛋白质组成的物理连接^[11],使得线粒体和内质网在物理和生化上形成相互联系的整体。

现已明确参与MAMs组成蛋白质主要包括:线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)、线粒体分裂蛋白(fission 1 protein, Fis1)、1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol-1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)、电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel 1, VDAC1)、伴随蛋白葡萄糖调节蛋白(glucoseregulating protein, Grp75)、Cnx、PERK、PACS-2(phosphofurin acidic cluster sorting protein-2)、内质网线粒体联接复合物(endoplasmic reticulum (ER)-mitochondria encounter structure, ERMES)以及脂质合成酶与脂质转移酶等。这些蛋白质存在于线粒体外膜

基金项目:四川省卫计委科研课题(16PJ014, 150003)

收稿日期:2018-06-13;修回日期:2019-01-22

作者简介:欧阳梦琪(1993-),女,硕士研究生在读,主要从事缺血后神经血管单元改变的研究。

通信作者:王庆松(1966-),男,主任医师,教授,医学博士,主要从事缺血后神经血管单元改变的研究。E-mail:wqs832001@sina.com。

(outer mitochondrial membranes, OMM) 与内质网膜之间, 形成物理连接并参与两细胞器之间的信号转导与功能协调, 参与细胞正常生命活动。

2 线粒体内质网结构偶联的主要生理功能

2.1 磷脂代谢与转运

磷脂主要在两个部位合成: 一是细胞质(通过 Kennedy 通路); 二是 MAMs^[15]。MAMs 表面富集胆固醇酰基转移酶(ACAT)^[11, 12, 16], 提示 MAMs 可能是胆固醇与磷脂合成的重要位点。内质网是胞内磷脂合成的主要细胞器, Hayashi 等^[16]认为, MAMs 可能是内质网合成磷脂转运至线粒体的重要方式。Kornmann 等^[17]发现 Mmm1/Mdm10/Mdm12/Mdm34 形成的内质网线粒体联接复合物(ERMES), 在作为 MAMs 结构基础的同时在磷脂合成与转运中都起到重要作用。如果将其基因敲除, 线粒体-内质网结构偶联解离, 磷脂合成与转运过程受阻, 并伴两细胞器间钙交流障碍^[18]。通过在线粒体外膜和内质网膜上表达可以相互作用的外源蛋白质分子, 人为的“恢复”线粒体内质网结构偶联, 发现可使磷脂代谢恢复正常。

2.2 钙信号调节

内质网是细胞内的钙储存库, 维持着细胞内的钙平衡。生理条件下, 胞浆内 Ca^{2+} 浓度远远低于内质网水平, 兴奋时, 内质网可释放 Ca^{2+} 离子, 影响并调控多种生理过程^[19]。Rizzuto 等^[14]认为, 线粒体表面与内质网或多或少都存在连接, 在线粒体外膜与内质网膜高度接近的区间存在局部的高 Ca^{2+} 微区, 有利于线粒体摄钙。IP3R 为内质网上主要的钙通道, 通过伴随蛋白葡萄糖调节蛋白 GRP75 与线粒体外膜电压依赖性阴离子通道 VDAC1 相连, 形成物理连接并调控内质网储钙向线粒体转运。内质网与线粒体外膜之间存在 VAPB-PTPIP51 连接^[20]、Mfn2^[21]、ERMES^[22]、GPX8^[23]可能均参与了线粒体-内质网之间的钙流调节。

2.3 线粒体动力学

线粒体的形态数量都是高度动态变化的, 正常生理条件下线粒体在细胞中不断进行分裂-融合的动态变化, 即线粒体动力学^[24]。线粒体的形态与功能密切相关并受到多种因素的调节。生理条件下, 线粒体的分裂-融合实质是对抗损伤的一种修复保护机制, 有助于维持线粒体的形态数量稳定与 mtDNA 的完整性^[25]。Mfn1/2 与 Opa1 均参与线粒体融合与分裂, 不同的是线

粒体外膜的融合依赖于 Mfn1/2, 内膜融合则受 Opa1 调控。Mfn2 在 MAMs 中广泛存在, 并协同 Mfn1 参与控制线粒体融合。如果敲除 Mfn2 基因, 将会导致结构偶联解离、线粒体功能障碍以及线粒体动力学紊乱^[21, 26]。

2.4 其他相关功能

2.4.1 参与内质网应激反应 细胞内蛋白质稳态失衡, 内质网中蛋白质无法正确折叠加工就会引起内质网应激反应(ERS)。MAMs 作为内质网-线粒体物质与信号沟通的桥梁对 ERS 的启动与调节有着重要的作用^[27]。有研究表明, MAMs 中的连接蛋白中 Mfn2、PERK 等均参与 ERS 的调控^[11, 28, 29]。

2.4.2 参与内质网囊泡运输 细胞核编码的线粒体蛋白通过内质网囊泡运输至线粒体, 这些蛋白部分存在于 MAMs。人类巨细胞病毒信号锚定蛋白 vMIA(viral mitochondria-localized inhibitor of apoptosis)可从 ER 转运并聚集于线粒体外膜, 但通过干扰 PACS-2、Mfn1/2、Drp1 等蛋白的表达, 观察到传统的内质网向线粒体蛋白转运通路对于 vMIA 的转运并不是必须的。值得一提的是, vMIA 疏水性的改变可影响这一过程, 运用超分辨率成像观察到 PACS-2 与 Mfn2 调节内质网与线粒体膜共定位与疏水作用可影响 vMIA 向线粒体外膜的转运与聚集^[30], 提示 MAMs 可能参与内质网囊泡运输。

2.4.3 参与线粒体自噬过程 线粒体通过 VAPB-PTPIP51 分子与内质网形成结构偶联的一部分, 运用 siRNA 干扰这两个蛋白的表达发现 MAMs 结构疏松, 自噬体形成增多, 表明 VAPB-PTPIP51 可能影响细胞内自噬过程^[9, 31]。PINK1 与 BECN1 可能同样参与调控线粒体自噬^[32]。

3 线粒体内质网结构偶联与认知障碍相关神经系统疾病

认知障碍的病因复杂, 机制涉及面广, 由于不可逆的神经功能损伤往往难治愈, 为临床工作带来了巨大的挑战。近年来大量研究表明 MAMs 与多种认知障碍相关神经系统疾病密切相关。

3.1 线粒体内质网结构偶联在 AD 中的作用

在 AD 中, 广泛接受 $\text{A}\beta$ 和 tau 蛋白代谢改变可导致认知功能减退, 但 $\text{A}\beta$ 和 tau 蛋白通路并不能完整地揭示认知功能受损的机制。AD 患者其他病理特征, 如钙平衡紊乱、胆固醇及磷脂代谢异常、线粒体动力学改变及生物产能下降表面上与 $\text{A}\beta$

表1 MAMs 功能及主要组成蛋白的作用(修改自参考文献^[11, 12])

MAM 功能	相关蛋白	相关蛋白作用
线粒体形态学	DRP1	与线粒体分裂相关的 GTPase, 调节线粒体动力学
	Mfn1/2	参与线粒体融合
凋亡信号调节	PML	调节钙信号, 肿瘤抑制因子
	SlT	参与凋亡信号调节
自噬信号调节	ATG14L	自噬前蛋白, 诱导饥饿条件下自噬体形成
钙转运	ATG5	参与自噬体形成
	VDAC1	线粒体外膜钙摄取通道
	IP3R Grp75	内质网膜主要钙通道, 通过 Grp75 与 VDAC1 相连伴随蛋白, 连接 IP3R 与 VDAC1
	Cnx	钙连接蛋白
炎症	NLRP3	NLR 家族, 形成多分子 NLRP3 炎性复合体
内质网应激	PACS-2	于内质网膜, 参与分选胞质内蛋白与内质网小泡
	PERK	与 Mfn2 共同作用, 参与内质网应激与未折叠蛋白反应
	Ero1 α	ERS 条件下参与调节内质网内氧化还原平衡
	Bip	与 PERK 共同作用, 参与未折叠蛋白反应
脂质合成	ACAT1	将脂肪酸固定于辅酶 A, 参与脂质合成
	PSS1/2	胆固醇酰基转移酶 1
其他	γ 分泌酶	富集于 MAMs 中的脂质筏, 参与 β 淀粉样前体蛋白的代谢
	PS1	γ 分泌酶复合体的组成部分, 调节线粒体 - 内质网共定位

和 tau 蛋白形成的胞外斑块及神经纤维缠结并无关联, 通常在疾病早期, A β 斑块和神经纤维缠结形成之前就已出现。线粒体功能障碍是包括 AD, PD 以及许多神经退行性疾病的共同特征^[24, 25], 且线粒体功能状态的改变往往先于神经元的死亡。催化 APP 产生 A β 的活性 γ 分泌酶以及 PS1/2 主要定位于 MAMs, 内质网 - 线粒体共定位以及 MAMs 功能活性在 AD 病人细胞中显著增强, 这些病理特征均与 MAMs 相关, 提示 MAMs 与 AD 中异常 A β 积聚以及生化、形态学特征存在潜在关联。其次, 磷脂合成主要于胞质和 MAMs 两个部位, 而在 MAMs 中, 磷脂酰丝氨酸 (Phosphatidylserine, PtdSer) 从内质网向线粒体转变为磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PtdEtn), 之后 PtdEtn 再被运输回内质网转变为磷脂酰胆碱^[33]。在 PS 突变细胞及 FAD 患者纤维母细胞中, PtdSer 与 PtdEtn 合成与转运明显增强, 可能是由于 MAMs 功能上调, 这似乎可以帮助解释 FAD 患者中磷脂代谢的改变。再者, ApoE4 作为 AD 的危险因素之一, 在小鼠表达 ApoE4 来源的胶质细胞介质处理的 SH-SY5Y 细胞可见胆固醇与脂肪滴增多, 可能是由于 MAMs 总胆固醇代谢功能增强所致。推测认为 AD 可能是由于内质网 - 线粒体交流上调, 功能紊乱导致的^[15]。AD 中观察到的钙稳态的异常和线粒体功能的改变均可能是由于内质网 - 线粒体功能联系的媒介——MAMs 功能紊乱导致。还有其他较少受到关

注的病理变化也可由此得到合理解释, 推测 MAMs 功能异常是认知功能减退中的重要环节。

3.2 线粒体内质网结构偶联与 PD 的联系

Paillusson 等^[20] 和 Area-Gomez 等^[34] 认为, MAMs 在 PD 等神经系统疾病的病理进程中也占据着重要地位。PD 为常见神经系统变性疾病, 在疾病发生发展中除了严重的神经元变性死亡常常伴随着患者认知功能受损。

α -synuclein 对 PD 的发生发展至关重要, 但其代谢机制尚不明朗。过表达的 α -synuclein 损伤细胞内包括钙平衡、脂代谢、线粒体转运与生物产能、内质网、自噬等多个生命过程。家族性帕金森病与 α -syn 突变密切相关, 且突变不仅局限于细胞质, 也存在于线粒体。Guardia-Laguarta 等^[35] 通过研究证明, α -syn 存在于 MAMs, 并在线粒体分裂/融合机制的下游起作用, α -synuclein 致病突变的表达逆转了线粒体分裂 - 融合表型。 α -syn 病理突变点令其在 MAMs 分布减少, 同时令其与内质网、线粒体连接减少, MAMs 功能下降, 线粒体碎片增多。在突变型 α -syn 细胞中过表达野生型 α -syn 可令线粒体碎片现象部分恢复, 但过表达线粒体融合蛋白即 MAMs 连接蛋白 Mfn2 或抑制线粒体分裂蛋白 Drp1 都未观察到线粒体碎片现象改善。 α -syn 主要与脂质膜相互作用, 近年研究表明由于细胞内脂质筏 (细胞内脂质丰富的亚细胞区域) 蛋白组成不同于质膜, 与细胞内脂质筏相互作用的 α -syn 也不

同于质膜。目前已证明 α -syn 存在于线粒体,在培养细胞、转基因小鼠过表达野生型或突变型 α -syn 等研究中发现,线粒体结合的 α -syn 改变线粒体功能与线粒体动力学,与散发 PD 和家族性 PD 观察到的现象相似,改变包括复合物 I 缺陷,氧化应激反应增强,脂代谢异常,以及线粒体碎片增加。而调节线粒体动力学对维持细胞内稳态非常重要提示 α -syn 操作下游可能是线粒体融合-分裂机制, α -syn 在定位于 MAMs 的同时可控制线粒体形态学,这一功能可被病理突变的 α -syn 破坏 α -synuclein 所造成的诸如此类的 MAMs 相关功能的破坏可对诸多 PD 病理特征做出合理解释。内质网 VAPB 与线粒体外膜 PTPIP51 连接组成诸多 MAMs 物理连接中的其中一种,同时 α -synuclein 与 VAPB 结合通过扰乱 VAPB-PTPIP51 连接扰乱 MAMs 功能,诱导 MAMs 疏松从而改变钙平衡,且部分 α -synuclein 出现于 MAMs 中可能解释了 α -synuclein 与 PD 之间的新的分子机制。大量研究表明 α -synuclein 可能通过影响 MAMs 的结构功能导致神经元变性死亡,神经元功能丧失可能是认知功能受损的重要原因。

3.3 线粒体内质网结构偶联与其他类型痴呆

融合肉瘤蛋白(FUS)以及反应性 DNA 结合蛋白-43(TDP-43)代谢障碍与肌萎缩侧索硬化(ALS)及额颞叶痴呆(FTD)密切相关,Stoica 等^[36]通过研究发现,FUS 及 TDP-43 可损伤线粒体-内质网偶联结构,同时受 MAMs 调节的多种功能在 ALS/FTD 中均存在一定障碍,表明 FUS、TDP-43 可能通过扰乱线粒体-内质网结构偶联而致病。许多在 ALS/FTD 当中中断的细胞功能受 ER 与线粒体之间的信号调控,而该类信号传递是通过两细胞器间紧密的物理联系实现的。FUS 表达细胞中,FUS 通过扰乱 VAPB-PTPIP51 之间的相互作用,破坏 ER-线粒体之间的联系,使线粒体-内质网之间关联减少,同时伴随线粒体从 ER 摄钙紊乱,线粒体 ATP 产生受损。另一方面诱导 GSK-3 β 激活,从而导致 ALS/FTD。GSK-3 β (糖原合成酶激酶 3 β)是一种激酶,目前已普遍认同与 ALS/FTD 密切相关。

4 小结与展望

综上所述,内质网与线粒体是真核细胞中重要的功能单位,二者功能的执行和协调与细胞的正常生命活动息息相关,并通过 MAMs 沟通。结构偶联

为两细胞器的相互作用提供了空间与物质基础,也从多个方面深刻影响到线粒体和内质网以及整个细胞的功能。不论是在 AD、PD 或者其他类型的痴呆,均存在钙稳态紊乱,磷脂代谢异常、糖代谢异常以及线粒体功能障碍,这些过程均受到 MAMs 调节,这可能从侧面提示线粒体-内质网结构偶联直接或间接参与了认知障碍的发生发展。由此,可以大胆推测线粒体-内质网结构偶联在神经系统疾病导致认知功能受损的发生发展中可能有着重要地位甚至起到了关键作用。认知障碍相关神经系统疾病所表现的病理改变可能受到 MAMs 的调控,而其中具体机制值得进一步深入探讨,从而有助于帮助理解认知障碍的发生发展,为预防和治疗手段提供新思路及精确的干预靶点。

参 考 文 献

- [1] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990 - 2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [2] Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 116-124.
- [3] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, 388(10 043): 505-517.
- [4] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia [J]. *Lancet*, 2015, 386(10 004): 1698-1706.
- [5] Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, et al. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study [J]. *Circulation*, 2017, 136(117): 719-728.
- [6] Spire-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2014, 82(4): 756-771.
- [7] De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 603-615.
- [8] Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline [J]. *Nature*, 2010, 464(7 288): 529-535.
- [9] Gomez-Suaga P, Paillusson S, Miller CCJ. ER-Mitochondria signaling regulates autophagy [J]. *Autophagy*, 2017, 13(7): 1 250-1 251.
- [10] Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death [J]. *Cell Calcium*, 2017, 69(2018): 62-72.
- [11] van Vliet AR, Verfaillie T, Agostinis P. New functions of mitochondria associated membranes in cellular signaling [J].

- Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(10): 2253-2262.
- [12] Raturi A, Simmen T. Where the endoplasmic reticulum and the mitochondrion tie the knot: the mitochondria-associated membrane (MAM) [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(1): 213-224.
- [13] Area-Gomez E. Assessing the function of mitochondria-associated ER membranes [J]. Methods Enzymol, 2014, 547: 181-197.
- [14] 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.
- [15] Area-Gomez E, Schon EA. Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer disease [J]. Curr Opin Genet Dev, 2016, 38: 90-96.
- [16] Hayashi T, Rizzuto R, Hajnoczky G, et al. MAM: more than just a housekeeper [J]. Trends Cell Biol, 2009, 19(2): 81-88.
- [17] Kornmann B, Currie E, Collins SR, et al. An ER-mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen [J]. Science, 2009, 325(5939): 477-481.
- [18] Voss C, Lahiri S, Young BP, et al. ER-shaping proteins facilitate lipid exchange between the ER and mitochondria in *S. cerevisiae* [J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 20): 4791-4799.
- [19] Clapham DE. Calcium signaling [J]. Cell, 2007, 131(6): 1047-1058.
- [20] 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): 129-149.
- [21] de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria [J]. Nature, 2008, 456(7222): 605-610.
- [22] Xue Y, Schmollinger S, Attar N, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria junction is required for iron homeostasis [J]. J Biol Chem, 2017, 292(32): 13197-13204.
- [23] Yoboue ED, Rimessi A, Anelli T, et al. Regulation of Calcium Fluxes by GPX8, a Type-II Transmembrane Peroxidase Enriched at the Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membrane [J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 27(9): 583-595.
- [24] Gao J, Wang L, Liu J, et al. Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases [J]. Antioxidants (Basel), 2017, 6(2): 211-246.
- [25] Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view [J]. J Neurochem, 2017, 143: 418-431.
- [26] Sebastian D, Hernandez-Alvarez MI, Segales J, et al. Mitofusin 2 (Mfn2) links mitochondrial and endoplasmic reticulum function with insulin signaling and is essential for normal glucose homeostasis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(14): 5523-5528.
- [27] van Vliet AR, Agostinis P. Mitochondria-Associated Membranes and ER Stress [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 414: 73-102.
- [28] Carreras-Sureda A, Pihan P, Hetz C. The Unfolded Protein Response: At the Intersection between Endoplasmic Reticulum Function and Mitochondrial Bioenergetics [J]. Front Oncol, 2017, 7: 55.
- [29] Ngoh GA, Papanicolaou KN, Walsh K. Loss of mitofusin 2 promotes endoplasmic reticulum stress [J]. J Biol Chem, 2012, 287(24): 20321-20332.
- [30] Salka K, Bhuvanendran S, Wilson K, et al. Superresolution Imaging Identifies That Conventional Trafficking Pathways Are Not Essential for Endoplasmic Reticulum to Outer Mitochondrial Membrane Protein Transport [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16.
- [31] Gomez-Suaga P, Paillusson S, Stoica R, et al. The ER-Mitochondria Tethering Complex VAPB-PTPIP51 Regulates Autophagy [J]. Curr Biol, 2017, 27(3): 371-385.
- [32] Gelmetti V, De Rosa P, Torosantucci L, et al. PINK1 and BECN1 relocate at mitochondria-associated membranes during mitophagy and promote ER-mitochondria tethering and autophagosome formation [J]. Autophagy, 2017, 13(4): 654-669.
- [33] Voelker DR. Bridging gaps in phospholipid transport [J]. Trends Biochem Sci, 2005, 30(7): 396-404.
- [34] Area-Gomez E, Schon EA. On the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The MAM Hypothesis [J]. Faseb J, 2017, 31(3): 864-867.
- [35] 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): 249-259.
- [36] 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]. EMBO Rep, 2016, 17(9): 1326-1342.