

- for Ischemic Stroke [J]. Circ Res, 2013, 113 (8): 1013-1022.
- [27] Juan WS, Huang SY, Chang CC, et al. Melatonin improves neuroplasticity by upregulating the growth-associated protein-43 (GAP-43) and NMDAR postsynaptic density-95 (PSD-95) proteins in cultured neurons exposed to glutamate excitotoxicity and in rats subjected to transient focal cerebral ischemia even during a long-term recovery period [J]. J Pineal Res, 2014, 56 (2): 213-223.
- [28] 李树清, 李凡, 何亮, 等. 缺血后适应促进树突血栓性脑缺血时紧密连接 occludin/ZO-1 蛋白表达及抑制脑水肿的机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (3): 477-484.
- [29] Zhang L, Zhao H, Zhang X, et al. Nobiletin protects against cerebral ischemia via activating the p-Akt, p-CREB, BDNF and Bcl-2 pathway and ameliorating BBB permeability in rat [J]. Brain Res Bull, 2013, 96: 45-53.
- [30] Nusrat A, Parkos CA, Verkade P, et al. Tight junctions are membrane microdomains [J]. J Cell Sci, 2000, 113 (Pt 10): 1771-1781.
- [31] Kunze R, Urrutia A, Hoffmann A, et al. Dimethyl fumarate attenuates cerebral edema formation by protecting the blood-brain barrier integrity [J]. Exp Neurol, 2015, 266: 99-111.
- [32] Li L, Wang N, Jin Q, et al. Protection of Tong-Qiao-Huo-Xue Decoction against Cerebral Ischemic Injury through Reduction Blood-Brain Barrier Permeability [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2017, 65 (11): 1004-1010.
- [33] Lee JH, Cui HS, Shin SK, et al. Effect of propofol post-treatment on blood-brain barrier integrity and cerebral edema after transient cerebral ischemia in rats [J]. Neurochem Res, 2013, 38 (11): 2276-2286.
- [34] Richard SA, Sackey M, Su Z, et al. Pivotal neuroinflammatory and therapeutic role of high mobility group box 1 in ischemic stroke [J]. Biosci Rep, 2017, 37 (6): pii: BSR20171104.
- [35] Liu Y, D'Arceuil HE, Westmoreland S, et al. Serial diffusion tensor MRI after transient and permanent cerebral ischemia in nonhuman primates [J]. Stroke, 2007, 38 (1): 138-145.
- [36] Coelho-Santos V, Leitão RA, Cardoso FL, et al. The TNF- α /NF- κ B signaling pathway has a key role in methamphetamine-induced blood-brain barrier dysfunction [J]. J Cerebral Blood Flow Metab, 2015, 35 (8): 1260-1271.
- [37] Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases [J]. Cytokine, 2015, 76 (1): 25-37.
- [38] Zhang DD, Zou MJ, Zhang YT, et al. A novel IL-1RA-PEP fusion protein with enhanced brain penetration ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibition of oxidative stress and neuroinflammation [J]. Exp Neurol, 2017, 297: 1-13.
- [39] Shichita T, Ito M, Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 319.
- [40] 蔡小军, 宋惠珠, 陈艳, 等. 脑缺血后血脑屏障损伤的分子机制研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13 (11): 1178-1181.
- [41] 孔祥溢, 关键, 王任直. 氧化应激在急性脑缺血病程中的分子生物学作用 [J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38 (2): 222-227.

CHCHD2 与神经系统疾病的研究进展

文冬妮¹ 综述 叶钦勇² 审校

1. 福建医科大学协和临床医学院/福建医科大学附属协和医院/福建省分子神经病学重点实验室/福建医科大学脑血管病研究室, 福建省福州市 350001
2. 福建医科大学附属协和医院神经内科/福建省分子神经病学重点实验室/福建医科大学脑血管病研究室, 福建省福州市 350001

基金项目: 国家自然科学基金 (81671265)

收稿日期: 2019-01-16; 修回日期: 2019-09-09

作者简介: 文冬妮 (1990-), 女, 硕士, 主要从事帕金森病的基础和临床研究。

通信作者: 叶钦勇 (1970-), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事帕金森病的基础和临床研究。E-mail: unionqyye@163.com。

摘要: CHCHD2 蛋白是一种具有一对半胱氨酸 - X9 - 半胱氨酸 (CX9C) 结构的小分子蛋白, 主要位于线粒体的膜间隙, 同时它也是一种多功能蛋白, 在调节线粒体代谢、合成呼吸链成分和调节细胞凋亡等方面发挥重要作用。最近发现, CHCHD2 基因突变与帕金森病及路易体痴呆、亨廷顿病、无脑回畸形等神经系统疾病相关。通过深入了解 CHCHD2 蛋白的病理生理学作用, 可为探索治疗人类神经系统疾病的潜在新靶点提供线索。

关键词: 神经系统疾病; 线粒体; CHCHD2

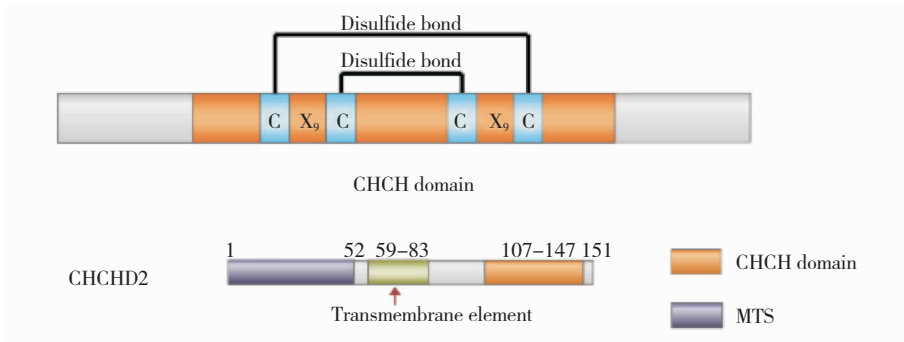
DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.028

CHCHD2 属于 CHCHD 蛋白家族, 到目前为止, 该家族已经鉴定出了 9 个成员: CHCHD1、CHCHD2、CHCHD3、CHCHD4、CHCHD5、CHCHD6、CHCHD7、CHCHD8 和 CHCHD10^[1]。该家族与线粒体结构关系密切, CHCHD1 是线粒体核糖体的重要组成部分, CHCHD3、CHCHD6 和 CHCHD10 参与维持线粒体嵴结构的完整性^[1,2], CHCHD4 可以影响线粒体呼吸链复合物亚基的表达^[3]; 还有一些与神经系统疾病相关, 其中 CHCHD2 是帕金森病 (PD) 的致病基因^[4], CHCHD10 与肌萎缩侧索硬化 (ALS) 和额颞叶痴呆 (FTD) 有关^[5]。下面我们总结了一些 CHCHD2 蛋白的功能及作用机制及其与人类神经系统疾病的联系。

1 CHCHD2 结构和定位

所有 CHCHD 蛋白家族成员都至少具有一个 CHCH 结构域, 通常每个 CHCH 结构域呈现螺旋 - 转角 - 螺旋折叠状, 并通过两个二硫键稳定, 在每

个螺旋中, 两个半胱氨酸残基被九个氨基酸分开, 形成一对 CX9C 序列^[1]。在人类中, 大多数含有两个 CX9C 序列的蛋白质都参与细胞色素 C 氧化酶的组装并维持线粒体的结构和功能^[6]。CHCHD 蛋白还包含其他功能域, 如线粒体靶向序列 (mitochondrial targeting sequence, MTS)、DUF73 结构域、跨膜结构域和 α - 螺旋片段^[1]。使用 MTS 检测软件分析 CHCHD 蛋白家族中含有 MTS 的成员, 结果显示 CHCHD2 具有 MTS 结构。目前的数据表明, CHCHD2 基因跨越 4921 个碱基对, 含有 4 个外显子, 位于染色体 7p11.2 上^[7]。Aras 等^[8] 研究发现, CHCHD2 是一种双细胞器定位的蛋白质, 即在正常生长的细胞中大多数 CHCHD2 位于线粒体, 并通过 Mia40/Erv1 二硫化物中继系统导入进入线粒体膜间隙, 而在各中缺氧、毒性等压力应激期间, 大多数 CHCHD2 转移至细胞核中。



注: 引自 Zhou ZD, Saw WT, Tan EK. Erratum to: Mitochondrial CHCHD-Containing Proteins: Physiologic Functions and Link with Neurodegenerative Diseases^[1]. Molecular Neurobiology, 2016, 54(7): 1-3.

图 1 CHCHD2 的结构示意图

2 CHCHD2 的功能及其作用机制

2.1 与 COX 相互作用以增强 COX 活性

细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome C oxidase, COX), 即复合物 IV, 是电子传递链的末端酶, 它将电子从细胞色素 C 转移到氧分子, 并在氧化磷酸化过程中通过其内部线粒体膜产生质子梯度, 建立跨膜的电势^[9]。Aras 等^[8] 的研究发现在人胚

胎肾上皮细胞 (293 细胞) 线粒体中, CHCHD2 结合并调节 COX 的活性, 在过表达 CHCHD2 的细胞中, COX 活性增高, 在敲减 CHCHD2 的细胞中, COX 活性降低, 线粒体超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶都减少, 氧化磷酸化功能明显受到影响, 从而降低细胞清除率进而导致活性氧水平增高。而 Baughman 等^[10] 也已证实 CHCHD2 基因对氧化磷酸

化功能有至关重要的作用。

2.2 作为转录因子促进 COX4I2 基因的转录

COX 由 13 个亚基组成,其中 3 个最大的亚基由线粒体 DNA 编码,其余 10 个由细胞核内的基因组 DNA 编码,细胞色素 C 氧化酶亚基 4 (COX4) 是 COX 的亚基之一,是一种关键的调节亚基,由细胞核内的基因组 DNA 编码;COX4 有两种同工亚型 COX4I1 和 COX4I2,COX4I1 前体蛋白长度为 169 个氨基酸,其表达无处不在,COX4I2 具有 171 个氨基酸,其表达具有组织特异性,在肺、气管和胎盘中高度表达,而在心脏和脑中表达水平较低^[11]。CHCHD2 作为转录因子调节核内 COX4I2 的表达,CHCHD2 能够感知缺氧应激,并自动启动自身的正反馈环致转录物和蛋白质增加,是细胞耗氧量的直接调节因子^[8]。Maik 等^[12]之前在 COX4I2 的近端启动子中发现了一个高度保守的 13-bp 序列,其作为氧反应元件起作用,在 4% 氧浓度(缺氧)下具有最大活性。当 CHCHD2 与 COX4I2 基因近端启动子中的氧反应元件结合后,COX4I2 的转录被激活^[13]。

2.3 与 BCL-XL 直接相互作用抑制细胞凋亡

细胞凋亡是一种调节严格的程序性细胞死亡形式,对胚胎发育、组织稳态和免疫反应至关重要,细胞凋亡的异常调节可导致多种疾病,包括自身免疫性疾病、神经退行性疾病、癌症等。线粒体外膜透化是细胞凋亡过程中的关键控制点,其可致促细胞凋亡的线粒体内容物细胞色素 C 释放。线粒体外膜透化主要由 Bcl-2 家族蛋白中 Bax 控制,Bax 主要受抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的调节^[14],Bcl-xL 也是 Bcl-2 家族的成员,可通过与 Bax 相互作用而抑制 Bax 活性并阻止 Bax 在线粒体中的积累^[15]。Liu 等^[14]研究发现 CHCHD2 能增强 U2OS 和 HeLa 细胞的抗凋亡能力。CHCHD2 能与 Bcl-xL 结合并抑制 Bax 在线粒体的积累和寡聚化,当 CHCHD2 不存在于线粒体中时,Bcl-xL 抑制 Bax 活化和阻止细胞凋亡的能力减弱,这导致 Bax 寡聚化并加速线粒体外膜透化和细胞凋亡。

2.4 促进细胞迁移

细胞迁移是一个进化保守的过程,在胚胎发育、伤口愈合、免疫反应、血管生成和癌症转移等过程中发挥着重要的作用^[16]。Seo 等^[7]将 CHCHD2 鉴定为促进细胞迁移的基因,他们发现当 CHCHD2 过表达时能促进细胞迁移,当敲减 CHCHD2 时能减

少细胞迁移,且认为 CHCHD2 诱导的细胞迁移与肌动蛋白应力纤维和黏着斑的形成增强有关,CHCHD2 蛋白直接与具有抑制迁移活性的透明质酸结合蛋白 1 相互调节以平衡细胞迁移。另外,Wei 等^[17]的研究表明,CHCHD2 基因的拷贝数和蛋白水平与非小细胞肺癌中的表皮生长因子受体相关,且呈共同扩增正相关状态,CHCHD2 还被认为是细胞增殖、迁移和呼吸的效应物,参与非小细胞肺癌细胞系的线粒体蛋白和线粒体外蛋白的相互作用。

3 CHCHD2 在神经退行性疾病中的表达与作用

3.1 CHCHD2 与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)主要改变为黑质纹状体致密部多巴胺能神经元退行性变及路易小体的形成,临床常表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓等症状^[18]。CHCHD2 突变与晚发性常染色体显性遗传性 PD 和散发性 PD 都有关^[4]。到目前为止,在常染色体显性遗传的 PD 患者中鉴定出了 3 种 CHCHD2 遗传突变体:c. 182C > T (p. Thr61 Ile)、c. 434G > A (p. Arg145 Gln) 和 c. 300 + 5G > A。Funayama 等^[4]通过二代测序的方法在一个日本 PD 家系中发现了 CHCHD2 基因的 c. 182C > T (p. Thr61 Ile) 杂合突变,并且通过一代测序在该家系两代 8 例 PD 患者基因中找到了该突变。接着,Funayama 等^[4]扩大样本,在日本的 340 例家族性 PD 的患者中发现了 CHCHD2 其它的 2 个可能与 PD 相关的突变:c. 434G > A (p. Arg145 Gln) 和 c. 300 + 5G > A;且在 517 例散发性 PD 患者中发现 CHCHD2 基因的单核苷酸多态性 c. -9T > G (rs10043) 和 Pro2Leu (c. 5C > T; rs142444896),其分别增加了日本人群散发性 PD 的发病风险 2.51 倍和 4.96 倍。最近的一项研究,来自西欧的 4 个家族性 PD 患者,发现 CHCHD2 基因的 p. Ala32Thr、p. Pro34Leu 和 p. Ile80Val 突变也可能和家族性的 PD 相关^[19]。另外,Meng 等^[20]的研究也发现,在果蝇身上 CHCHD2 的缺失会导致其基因结构异常和线粒体氧呼吸受损,导致氧化应激、多巴胺能神经元丢失和运动功能障碍等 PD 表现。以上这些发现支持 CHCHD2 的突变可能致线粒体功能障碍并参与 PD 的病理过程。

3.2 CHCHD2 与路易体痴呆

路易体痴呆(DLB)是临床上仅次于阿尔茨海默病(AD)的第二常见神经退行性痴呆疾病,临床主要表现为波动性认知障碍、帕金森综合征和以视

幻觉为突出表现的精神症状^[21]。Kotaro 等^[22]收集了 1627 名临床 PD 患者和 610 名经病理证实的 DLB 患者, PD 和 DLB 组之间没有重叠情况, 对这些病人 CHCHD2 基因的所有外显子进行测序, 共鉴定出了 9 种罕见但没有临床意义的的外显子突变: p. P2L、p. G4R、p. P14S、p. A16A、p. V31V、p. P34L、p. A37V、p. A49V 和 p. A93V, 其中 8 种位于 CHCHD2 基因的线粒体靶向序列 (MTS) 内, 尽管 CHCHD2 基因突变在 DLB 中的作用仍有待进一步阐明, 但不排除线粒体靶向序列中的罕见变异就是路易体病危险因素的可能。

3.3 CHCHD2 与亨廷顿病

亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 是一种单基因神经退行性疾病, 临床上以缓慢进展的舞蹈症、精神异常和痴呆为特征^[23]。在细胞核内由亨廷顿蛋白 (HTT) 突变而聚集形成的包涵体被认为是亨廷顿病的特征性病理变化^[24]。突变 HTT 可直接影响线粒体轴突的运输功能, 也可以间接通过影响线粒体钙处理系统使负责细胞器正常运作的核基因转录受到影响, 从而导致线粒体呼吸功能受损^[25]。另外, 突变 HTT 还可以通过抑制 PGC-1 α 的表达致线粒体功能破坏^[26]。Feyoux 等^[27]用突变 HTT 蛋白基因构建人多能干细胞 (hPSC), 利用差异转录组学结合功能检测早期基因表达变化, 与对照组相比, 发现在人胚胎干细胞 (hESC) 和分化的神经干细胞 (NSCs) 中 CHCHD2 基因表达有显著上升。早先, Boroveck 等^[28]也在 HD 患者的血细胞中观察到了 CHCHD2 基因有所上升。因此, 推测 CHCHD2 可能是亨廷顿病的危险基因。

3.4 CHCHD2 与无脑回畸形

无脑回畸形又名平滑脑 (lissencephaly), 是一种先天性脑部缺陷病。在正常人的大脑中, 皮质会有脑回, 其为膨隆而弯曲的折叠面, 而平滑脑患者因大脑皮质表面神经元移行障碍, 使神经元在白质中异常聚集, 致脑部不会出现脑回或出现少量的脑回, 患者一般表现出严重的神经元损伤, 表现为智力障碍、运动障碍和癫痫, 绝大部分在 2 岁以前夭折^[29]。对 2 名平滑脑患者进行染色体微阵列测序, 分别发现了 LIS1 基因缺失^[30]和 TUBA1A 基因错义突变^[31], 针对以上两种基因, Keiko 等^[32]用慢病毒转录方法做出了特异性诱导性多能干细胞 (iPS), 并在两者分化的神经元细胞中鉴定出 CHCHD2 基因表达与对照组相比有所降低。此外,

Zhu 等^[33]认为 CHCHD2 的表达似乎与多能干细胞的神经外胚层分化潜能相关, 且 CHCHD2 也被证实有促细胞迁移作用^[7], 所以我们有理由相信 CHCHD2 与皮质发育有一定的联系, 但具体机制也需要进一步的研究证明。

4 结语

CHCHD2 对线粒体稳态起着重要作用, 更是一种重要的线粒体调节因子; CHCHD2 突变可影响线粒体呼吸链中复合物的表达, 导致线粒体呼吸和能量产生受损, 这与一系列神经系统疾病相关联; 了解 CHCHD2 与这些神经系统疾病的病理生理基础, 为探索神经退行性疾病的治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Zhou ZD, Saw WT, Tan EK. Erratum to: Mitochondrial CHCHD-Containing Proteins: Physiologic Functions and Link with Neurodegenerative Diseases [J]. Mol Neurobiol, 2016, 54 (7): 1-3.
- [2] Zhou W, Ma D, Sun AX, et al. PD-linked CHCHD2 mutations impair CHCHD10 and MICOS complex leading to mitochondria dysfunction [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28 (7): 1100-1116.
- [3] Thomas LW, Stephen JM, Esposito C, et al. CHCHD4 confers metabolic vulnerabilities to tumour cells through its control of the mitochondrial respiratory chain [J]. Cancer Metabolism, 2019, 7 (1): 2.
- [4] Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study [J]. Lancet Neurol, 2015, 14 (3): 274-282.
- [5] Imai Y, Meng H, Shiba-Fukushima K, et al. Twin CHCH Proteins, CHCHD2, and CHCHD10: Key Molecules of Parkinson's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Frontotemporal Dementia [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (4). pii: E908.
- [6] Cavallaro G. Genome-wide analysis of eukaryotic twin CX9C proteins [J]. Mol Biosyst, 2010, 6 (12): 2459-2470.
- [7] Seo M, Lee WH, Suk K. Identification of novel cell migration-promoting genes by a functional genetic screen [J]. Faseb J, 2010, 24 (2): 464-478.
- [8] Aras S, Bai M, Lee I, et al. MNRR1 (formerly CHCHD2) is a bi-organellar regulator of mitochondrial metabolism [J]. Mitochondrion, 2015, 20: 43-51.
- [9] Grossman LI, Purandare N, Arshad R, et al. MNRR1, a Biorganellar Regulator of Mitochondria [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 6739236.

- [10] Baughman JM, Nilsson R, Gohil VM, et al. A Computational Screen for Regulators of Oxidative Phosphorylation Implicates SLIRP in Mitochondrial RNA Homeostasis [J]. *Plos Genetics*, 2009, 5(8): e1000590.
- [11] Hüttemann M, Kadenbach B, Grossman LI. Mammalian subunit IV isoforms of cytochrome c oxidase [J]. *Gene*, 2001, 267(1): 111-123.
- [12] Hüttemann M, Lee I, Liu J, et al. Transcription of mammalian cytochrome c oxidase subunit IV-2 is controlled by a novel conserved oxygen responsive element [J]. *Febs J*, 2010, 274(21): 5737-5748.
- [13] Aras S, Pak O, Sommer N, et al. Oxygen-dependent expression of cytochrome c oxidase subunit 4-2 gene expression is mediated by transcription factors RBPJ, CXXC5 and CHCHD2 [J]. *Nucl Acids Res*, 2013, 41(4): 2255-2266.
- [14] Liu Y, Clegg H V, Leslie P L, et al. CHCHD2 inhibits apoptosis by interacting with Bcl-x L to regulate Bax activation [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(6): 1035-1046.
- [15] Yong L, Zhang Y. CHCHD2 connects mitochondrial metabolism to apoptosis [J]. *Mol Cell Oncol*, 2015, 2(4): e1004964.
- [16] Kurosaka S, Kashina A. Cell Biology of Embryonic Migration [J]. *Birth Defects Res Part C Embryo Today*, 2010, 84(2): 102-122.
- [17] Wei Y, Vellanki RN, Coyaude é, et al. CHCHD2 Is Coamplified with EGFR in NSCLC and Regulates Mitochondrial Function and Cell Migration [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(7): 1119-1129.
- [18] Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(4): 1161.
- [19] Jansen IE, Bras JM, Lesage S, et al. CHCHD2 and Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 678-679.
- [20] Meng H, Yamashita C, Shiba-Fukushima K, et al. Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15500.
- [21] Berman SB, Miller-Patterson C. PD and DLB: Brain imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 165: 167-185.
- [22] Ogaki K, Koga S, Heckman MG, et al. Mitochondrial targeting sequence variants of the CHCHD2 gene are a risk for Lewy body disorders [J]. *Neurology*, 2015, 85(23): 2016-2025.
- [23] Ghosh R, Tabrizi SJ. Huntington disease [J]. *Handbook Clin Neurol*, 2018, 147: 255.
- [24] Arrasate M, Finkbeiner S. Protein aggregates in Huntington's disease [J]. *Exp Neurol*, 2012, 238(1): 1-11.
- [25] Jin YN, Johnson GVW. The interrelationship between mitochondrial dysfunction and transcriptional dysregulation in Huntington disease [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2010, 42(3): 199-205.
- [26] Cui L, Jeong H, Borovecki F, et al. Transcriptional repression of PGC-1alpha by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration [J]. *Cell*, 2006, 127(1): 59-69.
- [27] Feyeux M, Bourgoisrocha F, Redfern A, et al. Early transcriptional changes linked to naturally occurring Huntington's disease mutations in neural derivatives of human embryonic stem cells [J]. *Human Mol Genet*, 2012, 21(17): 3883.
- [28] Borovecki F, Lovrecic L, Zhou J, et al. Genome-wide expression profiling of human blood reveals biomarkers for Huntington's disease [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2005, 102(31): 11023-11028.
- [29] Hong SE, Shugart YY, Huang DT, et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations [J]. *Nat Genet*, 2000, 26(1): 93.
- [30] Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving PAFAH1B, (LIS1) related to lissencephaly phenotype [J]. *Data Brief*, 2015, 4(C): 488-491.
- [31] Shimojima K, Narita A, Maegaki Y, et al. Whole-exome sequencing identifies a de novo TUBA1A mutation in a patient with sporadic malformations of cortical development: a case report [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7(1): 465.
- [32] Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, et al. CHCHD2 is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly [J]. *Genomics*, 2015, 106(4): 196-203.
- [33] Zhu L, Gomezduan A, Saretzki G, et al. The mitochondrial protein CHCHD2 primes the differentiation potential of human induced pluripotent stem cells to neuroectodermal lineages [J]. *J Cell Biol*, 2016, 215(2): 187.