

# 线粒体硫氧还蛋白对于神经退行性病变 干预机制研究进展

任伟硕 杨鑫伟

**摘要** 线粒体硫氧还蛋白(thioredoxin2, Trx2)是存在于线粒体的一种硫氧还蛋白家族的小分子蛋白质,广泛参与了细胞内抗氧化应激、核酸代谢、细胞生长与凋亡等多种生物学过程。目前研究表明,Trx2可能通过抗氧化或与其他蛋白质相互作用的方式参与多种神经退行性病变如阿尔茨海默病、帕金森病等的发生、发展过程。本文就 Trx2 在线粒体中的功能及线粒体互作网络参与神经退行性疾病的作用机制进行介绍。

**关键词** 线粒体硫氧还蛋白 氧化应激 神经退行性病变 线粒体

**中图分类号** R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.036

硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)是一类广泛存在于各种生物组织器官中的小分子蛋白质。在真核细胞中共有两种 Trx 系统:一种主要存在于细胞质和细胞核中称为胞质 Trx(thioredoxin1, Trx1);另一种主要存在于线粒体中称为线粒体 Trx(thioredoxin2, Trx2)。Trx 系统一般由 Trx、还原型辅酶Ⅱ(NADPH)和硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)三部分组成,相互作用完成相应的生理功能<sup>[1]</sup>。据目前研究表明,Trx2 可以参与细胞的氧化应激、核酸代谢、细胞凋亡、细胞衰老等多种生物学过程<sup>[2]</sup>。关于 Trx2 在线粒体中的生理功能及其通过蛋白质相互作用网络参与神经退行性疾病的作用机制,综述如下。

## 一、Trx2 的蛋白加工

Trx2 抗氧化的作用与其在线粒体内的蛋白加工过程密切相关,在 Trx2 的 N 端存在线粒体靶向序列以及加工处理发生在 MTS 的线粒体加工肽酶(mitochondrial processing peptidase, MPP)和线粒体中间肽酶(mitochondrial intermediate peptidase, MIP)的识别位点。在细胞质中未经加工处的 Trx2 前体蛋白(Trx2 precursor, PreTrx2)无法发挥作用。Trx2 独特的 SUMO 修饰也与其抗氧化作用有着联系,发生在 SUMO 修饰特征序列上的突变会导致加工的完全阻断,但不会影响 Trx2 的靶向性<sup>[3]</sup>。由此推测 Trx2 完成相应的生理作用需要转入线粒体并且在线粒体内进行蛋白加工处理,但对于细胞质中产生 Trx2 前体

后如何进入线粒体的过程尚不完全清楚,仍需要进一步的研究来揭示。

## 二、Trx2 的生理功能

1. 氧化还原作用:Trx2 作用网络由 Trx、TrxR 与 NADPH 相互作用而成。Trx 有氧化型与还原型两种形式,即含有二硫键的 Trx(Trx-S<sub>2</sub>)与含有巯基的 Trx[Trx-(SH)<sub>2</sub>]。还原型活性位点序列为-Trp-Cys-Gly-Pro-Cys-,Trx 就是通过这其中两个 Cys 之间的二硫键和巯基相互转化实现氧化还原的调节功能<sup>[4]</sup>。TrxR 与 NADPH 就是催化参与 Trx 上述转化过程的物质。还原型的 Trx 可以通过氧化还原过程将体内众多蛋白质的二硫键还原为巯基从而维持其活性,其反应进程如下:Trx-S<sub>2</sub>+NADPH+H<sup>+</sup> $\xrightarrow{\text{TrxR}}$ Trx-(SH)<sub>2</sub>+NADP<sup>+</sup>;Trx-(SH)<sub>2</sub>+protein-S<sub>2</sub> $\longrightarrow$ Trx-S<sub>2</sub>+protein-(SH)<sub>2</sub>;NADPH+H<sup>+</sup>+protein-S<sub>2</sub> $\xrightarrow{\text{Trx}+\text{TrxR}}$ NADP<sup>+</sup>+protein-(SH)<sub>2</sub>。

这就是 Trx2 系统产生还原作用从而保护细胞的机制。之前的大量相关研究表明,Trx2 系统就是通过这种方式在体内发挥诸多的生理作用<sup>[5]</sup>。并且 Trx2 也大都是通过这种反应发挥抗氧化的作用,防止主要以氧化应激所导致的细胞凋亡,从而干预神经退行性疾病。氧化应激和线粒体功能障碍在神经退行性病变发病过程中发挥至关重要的作用<sup>[6]</sup>。而 Trx2 正是针对活性氧(reactive oxygen species, ROS)发挥直接清除的作用,同时 Trx2 与线粒体内蛋白的相互作用对线粒体功能的调控也功不可没。

2. Trx2 蛋白互作网络:线粒体相互作用蛋白网

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82174814)

作者单位:100069 北京,首都医科大学

通信作者:杨鑫伟,电子信箱:yxw0226@ccmu.edu.cn

络关于 Trx2 近年来研究表明,Trx2 除了氧化还原作用外,主要与其他蛋白相互作用的方式在细胞中发挥多种方面的作用<sup>[7]</sup>。并且以 Trx2 为中心形成了蛋白作用网络,主要包括:与 MICOS 复合物亚基 Mic60 (imt)作用,维持线粒体完整性;与许多参与铁硫簇的蛋白作用,可以影响铁硫簇的形成;与两种脱毒酶 CBR3 与 ALDH2 相互作用参与从醛脱毒的过程;以及参与氧化应激、三羧酸循环、蛋白质的合成、线粒体中蛋白质的折叠、糖酵解等生物体中诸多重要的生理过程。

### 三、Trx2 在神经退行性疾病中发挥作用

目前,诸多神经退行性疾病,例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、脊髓侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等,它们的共同发病机制都是神经元的不可逆损伤所导致的特定区域的神经元功能的丧失,其中 AD、PD、ALS 都表现出了电子传递链的受损和自由基导致的细胞损伤<sup>[8]</sup>。因此 Trx2 还原二硫键以及清除自由基的能力可以作用于神经退行性疾病中的神经元损伤,并对其起到保护作用,这种方式是 Trx2 在神经退行性病变中进行干预的途径之一。并且在上文中提到的 Trx2 蛋白作用网络中,有些小分子蛋白质参与了神经退行性病变的形成。这提示,Trx2 也可与多种蛋白质相互作用干预神经退行性病变的发生、发展,下面对不同神经退行性疾病中 Trx2 的干预机制进行具体的叙述。

1. AD:AD 又称“老年痴呆症”,是一种以进行性智力障碍为特征,多发生于老年人群的中枢神经系统的神经退行性疾病。其典型的症状为记忆力衰退,认知障碍随着病情的发展逐渐出现,晚期出现判断力、认知力完全丧失,直至生活不能自理<sup>[9]</sup>。AD 以神经细胞内神经纤维缠结、细胞外淀粉样蛋白沉积所形成的老年斑及神经元缺失为主要的病理特征。AD 的发病机制与自由基清除能力下降、氧化损伤、神经元丢失与凋亡等有关<sup>[10]</sup>。Trx2 作为体内重要的抗氧化蛋白之一,与 AD 的发生与发展有着密切的联系。之前已有研究者综述过 Trx 系统与 AD 三大病理特征都有密切的联系<sup>[4]</sup>。综合目前的研究进展,Trx2 通过如下所述途径对神经元起到了一定程度的保护作用。

已有研究表明,许多神经退行性疾病的发生都与氧化应激有关<sup>[11]</sup>。大脑极易受到氧化应激的损伤,因为较高氧气消耗量,高水平的多不饱和脂肪酸,低

含量的抗氧化物和氧化还原过渡金属离子的含量相对较高,同时,在大脑中富氧环境和铁离子的存在促进 ROS 的生成,如超氧阴离子、羟基自由基和过氧化氢,最终引发一连串的氧化事件<sup>[5]</sup>。而线粒体作为内源性 ROS 的主要来源,同时线粒体中抗氧化系统主要组成部分为 Trx2 系统。因此 Trx2 系统可以在调节线粒体 ROS 诱导的细胞损伤中发挥关键作用。同时研究表明,Trx2 可以选择性抑制 SH-SY5Y 和 HEK 细胞中  $\beta$  淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶 1 ( $\beta$ -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, BACE1)的表达,从而改变细胞中  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 的含量。目前已经发现 A $\beta$  的神经毒性作用是引起 AD 的重要原因之一<sup>[12]</sup>。并且 SH-SY5Y 和 HEK 细胞中 ROS 与 Trx2 之间的关系表明 Trx2 过表达会显著降低细胞内的 ROS 含量,反之 ROS 含量则会升高。这说明了 Trx2 通过免疫损伤凋亡的过程参与调控细胞,因此 Trx2 可能对于 AD 的病理过程有调节作用。

毒醛类物质的积蓄也是 AD 发病的一个诱因。人体内的醛类物质不仅是内部神经递质、氨基酸、脂质代谢等代谢过程中的产物,也来自环境暴露等方式。这些醛类物质中,4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE)在组织细胞中蓄积从而破坏线粒体平衡以及增强氧化应激反应等,对组织造成损伤<sup>[13]</sup>。乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)可特异性针对 4-HNE 氧化解毒,并能减轻氧化应激对组织细胞造成的损伤。研究表明,缺乏 ALDH2 的小鼠与野生型比较 AD 的标志物含量有了明显的上升,如小鼠海马中的 HNE、A $\beta$  的含量等<sup>[14,15]</sup>。此外 Trx2 可以与 ALDH2 相互作用,从而推测 Trx2 对于 AD 的发生有一定的干预作用。由此可见,Trx2 与 AD 的两大主要病理特征有着密切的联系,即细胞外淀粉样蛋白沉积导致的老年斑以及神经元的缺失。

2. PD:PD 是一种神经退行性病变,主要是由中脑黑质中多巴胺神经元变性,导致纹状体系统多巴胺含量下降引起的,其特征性症状包括震颤、僵硬和运动徐缓等<sup>[16]</sup>。目前为止,诱发神经元死亡从而导致 PD 的原因仍不清楚。具体的神经变性机制包括自由基生成、氧化应激、线粒体异常、营养因子不足、炎症过程、兴奋性中毒、钙中毒和细胞凋亡等。这些因素相互增强,逐步形成恶性循环导致神经功能异常、萎缩,最终会导致多巴胺神经元的死亡。大量实验提示

在 PD 病理过程中,线粒体障碍和氧化应激起关键作用<sup>[17]</sup>。既往研究发现,鱼醛酮诱导的线粒体损伤的模型中,Trx 的转录水平受到了影响<sup>[18]</sup>。鱼醛酮诱导的神经系统损伤是被公认的 PD 模型,在此实验结论中细胞抗氧化能力的降低与 Trx 的转录水平有了一定的关系,这为分析 Trx2 对于 PD 的作用机制打下了一定的基础。同样实验表明,Trx2 可以减少由氧化应激造成的神经细胞损伤,比如在鱼醛酮诱导的 DNA 损伤造成的细胞损伤模型中检测到 Trx2 的表达程度有所上升<sup>[19]</sup>。在此基础上,Trx2 被显性抑制的模型中,鱼醛酮诱导的 DNA 损伤所导致的细胞损伤程度也有所加重。同时,在阻断了代谢型谷氨酸受体 (mGluR5) 的模型中,Trx2 的表达增加便有所缓解。由此提示,Trx2 作为线粒体中的抗氧化蛋白在阻止鱼醛酮诱导的 DNA 损伤所导致的细胞凋亡中发挥了一定的作用。另外,在氯氰菊酯诱导的神经损伤的模型中,检测了 Prx3、Trx2 以及 DJ-1 的表达,结果表明,在氯氰菊酯诱导的神经损伤模型中,Prx3 和 Trx2 的表达明显减少,说明氯氰菊酯影响了内源性抗氧化机制,同时也表明在毒物诱导的 PD 中,Prx3 和 Trx2 发挥了作用<sup>[20]</sup>。

3. ALS: ALS 是一种致命的神经肌肉疾病,其发病机制复杂,致病因素包括铜锌超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 基因突变、神经生长因子缺乏、神经元被自由基损坏和神经性毒素的积累等<sup>[21]</sup>。其中,从 ROS 与线粒体损伤的角度研究 ALS 的发生、发展机制,是目前国际重点的研究方向。

研究表明,在检测 Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/NF-E2-related factor 2 (Nrf2) 体系在脊髓运动神经元变性过程中的含量变化以及下游的应激反应蛋白 Trx 等其他蛋白的含量变化情况时发现,脊髓运动神经元变性很可能是选择性地丢弃了 Trx 系统等重要的下游保护蛋白的诱导<sup>[22]</sup>。推测这也是 ALS 发病过程中神经退行性的主要原因之一。综上所述,线粒体是内源性 ROS 主要的产生场所,而作为线粒体内主要的抗氧化蛋白 Trx2,合理推测也是可以发挥其抗氧化的作用,来防止氧化应激,从而干预 ALS 的发生、发展。另有研究表明,Trx2 被发现有可以与 SOD1 相互作用的可能,人体的 100 多种 SOD1 突变型被认为是与家族型 ALS 发生有关,由此可以推测 Trx2 可能通过多种途径干预 ALS 的发生、发展<sup>[7]</sup>。

4. Leigh 综合征: Leigh 综合征 (Leigh syndrome,

LS) 又称亚急性坏死性脑脊髓病,作为婴儿和儿童时期复杂罕见目前难以治愈的一种线粒体疾病,其特征为双侧基底核或脑干及丘脑的对称性损伤<sup>[23]</sup>。研究表明,Trx2 与细胞色素 C 氧化酶亚基 MT-CO1 以及 NDUFA4 相互作用,并且 NDUFA4 突变与 LS 有关,也有研究表明,MT-CO1 的终止密码子的突变与成年的 LS 有关,由此可以推测,Trx2 可能对于 LS 的发生、发展有所干预<sup>[7,24,25]</sup>。

#### 四、展 望

综上所述,Trx2 作为 Trx 系统在线粒体中发挥重要的氧化还原作用的蛋白,其在诸多神经退行性病变发生、发展中可以发挥相当程度的作用,对于 Trx2 作用机制的具体阐释在许多疾病中仍未完全清晰。目前 Trx2 主要的干预途径还是抵抗氧化应激,阻止氧化自由基的生成,清除线粒体中的 ROS,与相应蛋白作用阻止毒醛类物质积聚等。高血糖诱导的 ROS 过度形成以及氧化应激是课题组发现糖尿病周围神经病变的重要发病机制,提示要更多地关注 Trx2 在神经退行性病变及糖尿病周围神经病变中发生的作用,对于 Trx2 的研究很可能为神经退行性病变及糖尿病周围神经病变的预防与治疗提供新思路与新途径。

#### 参考文献

- 1 Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66: 75-87
- 2 潘晓青. 硫氧还蛋白 2 的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(5): 671-674
- 3 Chen C, Wang K, Zhang H, *et al.* A unique SUMO-interacting motif of Trx2 is critical for its mitochondrial presequence processing and anti-oxidant activity[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1089
- 4 赵丽娟, 孙茂民. 硫氧还蛋白与阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国医疗前沿* (上半月), 2010, 5(1): 18-21, 23
- 5 陈炯, 王瑞珉, 马勇, 等. 硫氧还蛋白系统与中枢神经系统疾病[J]. *武警医学院学报*, 2004, 13(5): 426-428
- 6 施蕴渝, 张亮. 线粒体与神经退行性疾病[J]. *生物学杂志*, 2022, 39(2): 1-10
- 7 Chasapis CT, Makridakis M, Damdimopoulos AE, *et al.* Implications of the mitochondrial interactome of mammalian thioredoxin 2 for normal cellular function and disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 137: 59-73
- 8 Cassarino DS, Bennett JP Jr. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1999, 29(1): 1-25
- 9 Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *Semin Neurol*, 2013, 33(4): 313-329
- 10 郭佳旗, 魏颖鸿, 张慧, 等. 阿尔茨海默病发病机制及基于神经递质治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(19): 3761-3766

(下转第 180 页)



- exhibits inflammatory activities in lung fibroblasts complementary to IL-13 and TGF- $\beta$ [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 576
- 5 Selezniek G, Seeger H, Bauer J, *et al.* The lymphotoxin  $\beta$  receptor is a potential ewtherapeutic target in renal inflammation[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(1): 113-126
  - 6 Li Y, Tang M, Han B, *et al.* Tumor necrosis factor superfamily 14 is critical for the development of renal fibrosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 25469-25486
  - 7 杨雁, 钟渝, 孟利, 等. LIGHT/TNFSF14 减轻顺铂诱导的小鼠急性肾损伤及机制[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(10): 897-902
  - 8 Zhong Y, Wu S, Yang Y, *et al.* LIGHT aggravates sepsis-associated acute kidney injury via TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 11936-11948
  - 9 Seo GY, Shui JW, Takahashi D, *et al.* LIGHT-HVEM signaling in innate lymphoid cell subsets protects against enteric bacterial infection[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(2): 249-260, e244
  - 10 Herro R, Croft M. The control of tissue fibrosis by the inflammatory molecule LIGHT (TNF superfamily member 14)[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 151-155
  - 11 Arai S, Kitada K, Yamazaki T, *et al.* Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 183-193
  - 12 Peres LA, da Cunha AD Jr. Acute nephrotoxicity of cisplatin; molecular mechanisms[J]. *J Bras Nefrol*, 2013, 35(4): 332-340
  - 13 Zheng QY, Cao ZH, Hu XB, *et al.* LIGHT/IFN- $\gamma$  triggers  $\beta$  cells apoptosis via NF- $\kappa$ B/Bcl2-dependent mitochondrial pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(10): 1861-1871
  - 14 Yang Y, Meng L, Wu S, *et al.* LIGHT deficiency aggravates cisplatin-induced acute kidney injury by upregulating mitochondrial apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 106999
  - 15 Szeto HH. Pharmacologic approaches to improve mitochondrial function in AKI and CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 2856-2865
  - 16 Kaushik S, Tomar A, Puthanmadhom Narayanan S, *et al.* Pitavastatin attenuates cisplatin-induced renal injury by targeting MAPK and apoptotic pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7): 1072-1081
  - 17 Miyasato Y, Yoshizawa T, Sato Y, *et al.* Sirtuin 7 deficiency ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury through regulation of the inflammatory response[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5927
  - 18 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study[J]. *Jama*, 2005, 294(7): 813-818
  - 19 Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6): 999-1006
  - 20 Jin YH, Li ZT, Chen H, *et al.* Effect of dexmedetomidine on kidney injury in sepsis rats through TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B/iNOS signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 5020-5025
  - 21 Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients; the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8): 1411-1423
  - 22 Han SJ, Lee HT. Mechanisms and therapeutic targets of ischemic acute kidney injury[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(4): 427-440
  - 23 Wei Q, Dong G, Chen JK, *et al.* Bax and Bak have critical roles in ischemic acute kidney injury in global and proximal tubule-specific knockout mouse models[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(1): 138-148

(收稿日期: 2022-03-02)

(修回日期: 2022-04-25)

(上接第 176 页)

- 11 薛小燕, 郭小华, 李敏, 等. 神经退行性疾病发病机制研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015(11): 3149-3151, 3152
- 12 Li KY, Xiang XJ, Song L, *et al.* Mitochondrial TXN2 attenuates amyloidogenesis via selective inhibition of BACE1 expression[J]. *J Neurochem*, 2021, 157(4): 1351-1365
- 13 刘海涛, 葛伟. 乙醛脱氢酶 2 在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(4): 36-39
- 14 Wang S, Wang L, Qin X, *et al.* ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-prompted cardiac anomalies through cGAS-STING-TBK1-mediated regulation of mitophagy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 119
- 15 D'Souza Y, Elharram A, Soon-Shiong R, *et al.* Characterization of Aldh2 (-/-) mice as an age-related model of cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Mol Brain*, 2015, 8: 27
- 16 Yuan H, Zhang ZW, Liang LW, *et al.* Treatment strategies for Parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(1): 66-76
- 17 张辉, 王运良. 帕金森病的发病机制及治疗进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(15): 1371-1380
- 18 丁红群, 丁镇, 熊御云, 等. 鱼藤酮诱导线粒体轻度损伤细胞氧化应激时硫氧还蛋白转录水平降低[J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 29(5): 753-757
- 19 Xia N, Zhang Q, Wang ST, *et al.* Blockade of metabotropic glutamate receptor 5 protects against DNA damage in a rotenone-induced Parkinson's disease model[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 567-580
- 20 Rajput C, Sarkar A, Singh MP. Involvement of peroxiredoxin-3, thioredoxin-2, and protein deglycase-1 in cypermethrin-induced parkinsonism[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9): 4745-4757
- 21 林宝勇, 徐进超, 应涵韬, 等. DEAD-box RNA 解旋酶 5 和转录因子 12 与肌萎缩侧索硬化症的关系[J]. *解剖学报*, 2021, 52(5): 698-705
- 22 Mimoto T, Miyazaki K, Morimoto N, *et al.* Impaired antioxidative Keap1/Nrf2 system and the downstream stress protein responses in the motor neuron of ALS model mice[J]. *Brain Res*, 2012, 1446: 109-118
- 23 侯阿娜. 新生儿线粒体病[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(8): 663-667
- 24 Pitceathly RD, Rahman S, Wedatilake Y, *et al.* NDUFA4 mutations underlie dysfunction of a cytochrome c oxidase subunit linked to human neurological disease[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(6): 1795-1805
- 25 Poole OV, Everett CM, Gandhi S, *et al.* Adult-onset Leigh syndrome linked to the novel stop codon mutation m.6579G>A in MT-CO1[J]. *Mitochondrion*, 2019, 47: 294-297

(收稿日期: 2022-03-30)

(修回日期: 2022-05-11)