

肌萎缩侧索硬化症相关基因突变与疾病动物模型

张丽¹, 张连峰^{1,2*}

(1. 中国医学科学院, 医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 卫计委人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021;
2. 中国医学科学院神经科学中心, 北京 100730)

【摘要】 肌萎缩侧索硬化症是一种累进性神经退行性疾病, 以上、下运动神经元选择性退化和凋亡为特征, 引发瘫痪, 最终导致死亡。大量引发 ALS 的基因突变被鉴定出, 包括 *FUS/TLS*、*EPHA4*、*SS18 L1*、*ATXN2* 和 *C9ORF72* 等基因, 这些基因突变的发现拓宽了 RNA 调节参与 ALS 病理生成的理解。本文对家族性 ALS 相关的基因突变及现有的 ALS 啮齿类动物模型进行总结概括。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化症; 基因突变; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 10-0089-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.10.018

Amyotrophic lateral sclerosis-associated gene mutations and ALS animal models

ZHANG Li¹, ZHANG Lian-feng^{1,2*}

(1. Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Comparative Medical Center, Peking Union Medical College, Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health and Family Planning Commission of P. R. C., Beijing 100021, China; 2. Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease characterized by a selective loss of upper and lower motor neurons that lead to paralysis and even death. Mutations in a large number of genes, including *FUS/TLS*, *EPHA4*, *SS18 L1*, *ATXN2* and *C9ORF72*, are identified to the casual genes of ALS, which broadens our understanding of the role of RNA modulation in ALS pathogenesis. This review summarized ALS-associated genes and the related ALS rodent models.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Gene mutation; Animal model

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 也称为“葛雷克氏症”, 是一种累进性神经退行性疾病, 以控制肌肉收缩的一种神经元即上、下运动神经元选择性退化和凋亡为特征, 引发瘫痪, 最终导致死亡。ALS 分为家族型和分散性两类, 家族型

ALS (fALS) 约占 10%, 散发性 ALS (sALS) 占 90%。目前已找到多种引发 ALS 的基因突变, 仅占这些病例的 20% ~ 30% 左右。但大部分家族型和是绝大部分分散病例的病因仍是未知, 可能与神经突触内谷氨酸的兴奋毒性、氧化应激、神经营养因子、自身

【基金项目】 国家自然科学基金 (81571222); 中央级公益科研院所基本科研业务费 (2016ZX310039)。

【作者简介】 张丽 (1981 -), 女, 博士, 研究方向: 比较医学。E-mail: zhangl@cnilas.org

【通讯作者】 张连峰, 男, 研究员, 博士, 研究方向: 比较医学。E-mail: zhanglf@cnilas.org

免疫反应、重金属中毒、慢病毒感染等有关。

ALS 目前缺少有效的治疗方法。发现新的致病基因、易感基因,寻找不同致病基因导致 ALS 的共同机制和治疗靶点等仍然是目前研究的热点。本文就目前发现的 ALS 相关基因突变和动物模型情况作如下总结。

1 参与 ALS 病理发生的基因

从 1995 年发现 SOD1 基因突变是家族型 ALS 的致病基因以来^[1],ALS 致病基因的发现越来越多,包括近 5 年发现的 *EPHA4*、*SS18 L1* 和 *ATXN2* 等。表 1 列举了 ALS 相关基因,共计 27 种,其中,*SOD1*、*C9ORF72*、*FUS* 和 *TARDBP* 与 ALS 关系最为密切,*SOD1* 在家族型 ALS 中占了 15%,*C9ORF72* 重复核酸扩增在家族型 ALS 中占了 45%,在散发性 ALS 中占了 10%,*FUS* 和 *TARDBP* 在家族型 ALS 中

比例均可达 4%;*SETX*、*VAPB*、*ANG*、*OPTN*、*SQSTM1* 等比较罕见,仅与少数 ALS 相关,见图 1。仍有一些分子流行病学研究发现的 ALS 相关基因可作为尚未确定基因。

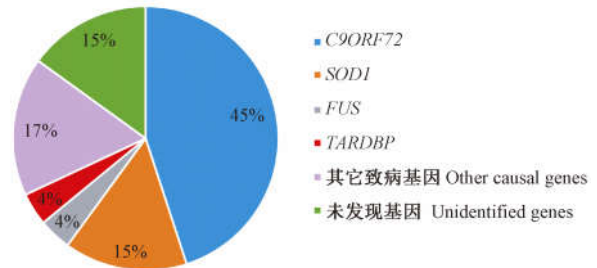


图 1 家族型 ALS 致病基因比例
Fig.1 The percentage of four familial ALS disease-causing genes and other genes

表 1 参与 ALS 病理发生的基因
Tab.1 A list of genes implicated in ALS pathogenesis

基因 Genes	基因功能 Gene function	染色体 Chromosomes	突变 Mutations	家族性/% fALS	散发性/% sALS	参考文献 References
<i>SOD1</i>	该基因突变是家族性 ALS 的病因。 Mutations in this gene have been implicated as a cause of fALS.	21q22.11	166	15	1 ~ 3	[1]
<i>Hsp27</i>	<i>Hsp27</i> 突变可致 2f 腓骨肌萎缩 (CMT2F) 和远端遗传性运动神经病变 (dHMN)。上调表达可以保护突变 <i>SOD1</i> 蛋白引起的神经元损伤。 <i>Hsp27</i> mutations cause both CMT2F and dHMN. Upregulated expression of <i>Hsp27</i> protect against neuronal damage induced by mutant <i>SOD1</i> protein.	7q11.23	-	-	-	[2,3]
<i>GluA2</i>	<i>GluA2</i> 是谷氨酸受体家族中的一员,对 AMPA 敏感,形成配体激活的离子通道; <i>GluA2</i> RNA 编辑缺陷与 ALS 病因相关。 This gene product belongs to a family of glutamate receptors that are sensitive to alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA), and function as ligand-activated cation channels. Defective <i>GRIA2</i> RNA editing may be relevant to ALS etiology.	4q32.1	-	-	-	[4]
<i>Epha4</i>	<i>EPHA4</i> 属于受体酪氨酸激酶家族蝶素受体亚家族,基因表达与 ALS 疾病发生、存活负相关,基因突变可增加存活。 <i>EPHA4</i> belongs to the ephrin receptor subfamily of the protein-tyrosine kinase family. In humans with ALS, <i>EPHA4</i> expression inversely correlates with disease onset and survival, and loss-of-function mutations in <i>EPHA4</i> are associated with long survival.	2q36.1	-	-	-	[5]
<i>FUS</i>	该基因编码多功能的 DNA 和 RNA 结合蛋白,参与前体 mRNA 选择性剪接及 mRNA 胞浆运输等过程。 This gene encodes a multifunctional DNA/RNA binding protein. It is involved in pre-mRNA splicing and the export of fully processed mRNA to the cytoplasm.	16p11.2	27	4	0.2 ~ 0.4	[6]

续表 1

基因 Genes	基因功能 Gene function	染色体 Chromosome	突变 Mutations	家族性/% fALS	散发性/% sALS	参考文献 References
<i>TARDBP/ TDP-43</i>	DNA/RNA 结合蛋白, 证据明确显示 TDP-43 蛋白异常沉积与 ALS 病理相关。 DNA/RNA binding proteins, the pathologic accumulation of TDP-43 is now well recognized to contribute to the pathology of ALS.	1p36.22	39	4	0.2~0.4	[7]
<i>ARHGEF28</i>	该蛋白可结合神经丝蛋白 mRNA, 可能参与了 ALS 神经丝蛋白聚集体的形成。 The encoded protein interacts with neurofilament mRNA and may be involved in the formation of ALS neurofilament aggregates.	5q13.2	—	—	—	[8]
<i>SETX</i>	该蛋白具有 DNA/RNA 解旋酶功能域, 参与 RNA 剪切过程。基因突变和一个常染色体显性遗传的青少年 ALS 相关。 This protein contains a DNA/RNA helicase domain which suggests that it may be involved in both DNA and RNA processing. Mutations in this gene have been associated with an autosomal dominant form of juvenile ALS.	9q34.13	7	罕见 Rare		[9]
<i>ATXN2</i>	<i>ATXN2</i> 蛋白 N 端包含一个 14~31 残基多谷氨酰胺区域, 病理条件扩增至 32~200 个。多谷氨酰胺长度增加的个体对 ALS 易感。 The N-terminal region of the protein contains a polyglutamine tract of 14-31 residues that can be expanded in the pathogenic state to 32-200 residues. Intermediate length expansions of this tract increase susceptibility to ALS.	12q24.12	CAG 重 复扩增 CAG repeat expansion	4.7	—	[10,11]
<i>PFN1</i>	参与肌动蛋白的聚合-解聚动态平衡调节。该基因的缺失与 Miller-Dieker 综合征相关, 所编码的蛋白质也可能在亨廷顿病中发挥作用。 The encoded protein plays an important role in actin dynamics by regulating actin polymerization. Deletion of this gene is associated with Miller-Dieker syndrome, and the encoded protein may also play a role in Huntington disease.	17p13.2	4	—	—	[12]
<i>SS18 L1</i>	SS18L1 钙敏感的反式激活因子, 参与表观遗传控制和染色质重塑。SS18L1 突变与 ALS 相关。 This gene encodes a calcium-responsive transactivator which is an essential subunit of a neuron-specific chromatin-remodeling complex. Mutations in this gene are involved in ALS.	20q13.33	—	—	—	[13,14]
<i>C9ORF72</i>	与 RAB 蛋白相互作用参与自噬和内存, 具有 2~22 个或 700~1600 个拷贝的 GGGGCC 六核苷酸重复扩增突变与 ALS 或额颞痴呆 (FTD) 相关。 <i>C9ORF72</i> has been shown to interact with Rab proteins that are involved in autophagy and endocytic transport. Expansion of a GGGGCC repeat from 2-22 copies to 700-1600 copies in transcripts from this gene is associated with ALS and FTD (frontotemporal dementia).	9p21.2	GGGGCC 重复扩增 GGGGCC repeat expansion	45	10	[15]
<i>OPTN</i>	<i>OPTN</i> 可与 huntingtin 蛋白、转录因子 3A 以及 RAB8 蛋白相互作用, 具有激活 TNF α 和 Fas 配体通路介导凋亡和炎症, 基因突变导致家族型青光眼和 ALS。 <i>OPTN</i> interactions with huntingtin, RAB8 and transcription factor IIIA proteins. It may utilize tumor necrosis factor- α or Fas-ligand pathways to mediate apoptosis and inflammation. <i>OPTN</i> mutations are associated with familial glaucoma and ALS.	10p13	3	罕见 Rare	—	[16]

续表 1

基因 Genes	基因功能 Gene function	染色体 Chromosomes	突变 Mutations	家族性/% fALS	散发性/% sALS	参考文献 References
<i>UBQLN2</i>	蛋白质泛素化与降解。 This protein is thought to functionally link the ubiquitination machinery to the proteasome to affect <i>in vivo</i> protein degradation.	Xp11.21	5	—	—	[17]
<i>SQSTM1</i>	可与泛素结合并调节 NF- κ B 信号通路。 <i>SQSTM1</i> binds ubiquitin and regulates activation of the nuclear factor kappa-B (NF- κ B) signaling pathway.	5q35.3		罕见 Rare		[18]
<i>VCP</i>	参与高尔基体分选和蛋白质泛素化与降解。 The encoded protein plays a role in Golgi sorting, protein ubiquitination and degradation.	9p13.3	4	—	—	[19]
<i>ALS2/ALSIN</i>	参与膜泡运输, 调节内吞。 This protein is involved in vesicular transport and functions as a modulator for endosomal dynamics.	2q33.1	19	—	—	[20]
<i>HNRNPA2B1</i>	核糖核蛋白类, 与 mRNA 加工、代谢和运输有关。 This gene encodes heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) and influences pre-mRNA processing, as well as other aspects of mRNA metabolism and transport.	7p15.2	—	—	—	[21, 22]
<i>HNRNPA1</i>	核糖核蛋白类, 与 mRNA 加工、代谢和运输有关。 This gene encodes heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) that associate with pre-mRNAs in the nucleus and influences pre-mRNA processing, as well as other aspects of mRNA metabolism and transport.	12q13.13	—	—	—	[22]
<i>CHMP2B</i>	参与膜泡运输。 <i>CHMP2B</i> is involved in vesicular transport.	3p11.2	—	—	—	[23]
<i>ELP3</i>	ELP3 是组蛋白乙酰转移酶复合物的催化亚基, 和 RNA 合成延长, 投射神经元成熟有关。 <i>ELP3</i> is the catalytic subunit of the histone acetyltransferase elongator complex, which contributes to transcript elongation and also regulates the maturation of projection neurons.	8p21.1	—	—	—	[24]
<i>ANG</i>	RNA 酶家族成员, 促进 tRNA 水解进而导致蛋白合成下降, 可调节新生血管形成和运动神经元轴突生长。 This gene encodes ribonuclease, RNase A family. It hydrolyzes cellular tRNAs resulting in decreased protein synthesis. It is an exceedingly potent mediator of new blood vessel formation and motor neuron axon outgrowth.	14q11.2	18	罕见 Rare		[20]
<i>SPG11</i>	参与细胞间物质转运, 与神经元轴突生长有关。 The protein is involved in intercellular transport and is related to axon outgrowth.	15q21.1	—	—	—	[20]
<i>DCTN1</i>	可与细胞内微管结合驱动轴突运输。 Dynactin binds to microtubules to drive axonal transport.	2p13.1	—	—	—	[25]
<i>NEFH</i>	参与神经元细胞骨架的形成。 The protein is involved in the formation of neuronal cytoskeleton.	22q12.2	—	—	—	[20]
<i>VAPB</i>	参与细胞间物质转运, 与神经元轴突生长有关。 The protein is involved in intercellular transport and is related to axon outgrowth.	20q13.32	2	罕见 Rare		[20]

注: —, 不明确; fALS, 家族性脊髓侧索硬化症; ALS, 脊髓侧索硬化症。

Note. —, unclear; fALS, familial amyotrophic lateral sclerosis; ALS, amyotrophic lateral sclerosis.

2 RNA 代谢异常是 ALS 主要机制?

研究表明,ALS 是通过异常的蛋白脂代谢如 ER 应激和自噬以及 RNA 剪切加工过程介导的。而在所有的非 *SOD1* 介导的 ALS 疾病均有 RNA 剪切过程参与。目前发现的参与 ALS 病理发生的基因有 30 种左右,涉及细胞表面受体、RNA 剪切、蛋白质合成到轴突转运等多个方面。但是,涉及 RNA 剪切、延伸和代谢的基因占了主要部分,其中 *C9ORF72* 突变导致的 ALS 疾病在家族性 ALS 病例中的比例最高,与 RNA 代谢的关系也最为密切。由于 *C9ORF72* 剪切体 1 的第一外显子 E1a 和剪切体 3 的第一外显子 E1b 之间有 GGGGCC 六个碱基的重复序列(hexanucleotide repeat expansion, HRE), HRE 长短在人群中具有多态性,正常人群中 GGGGCC 重复数一般在 30 个以下,高于 30 个重复会有发生额颞叶痴呆(FTD)或 ALS 的可能,ALS 患者中拷贝数可高达 1 600 个。尽管 *C9ORF72* 的致病机制仍然处于初始阶段,但是目前可推测 HRE 有二种可能机制参与 FTD 或 ALS。其一是 HRE 结构导致 *C9ORF72* 转录子在细胞内的积累,并可能与 DNA 形成 RNA/DNA 杂交环(R-loop)引起 RNA 毒性。第二种可能是 HRE 结构可能导致一种叫做不需要 ATG 的翻译(repeat-associated non-ATG (RAN) translation)GGGGCC 重复可以编码甘氨酸/精氨酸或脯氨酸/精氨酸的多肽,这两种多肽都有细胞毒性。*C9ORF72* 第一外显子后的 GGGGCC 多拷贝重复,造成 RNA 的异常积累和定位。

此外, *FUS*、*TARDB*、*SETX*、*ATXN2*、*ARHGEF28*、*ELP3*、*HNRPA2B1* 和 *HNRPA1* 等 8 个基因在 ALS 所占比例次于 *C9ORF72*, 也与 RNA 代谢相关。*FUS* 和 *TARDBP* 是一个多功能的 DNA 和 RNA 结合蛋白,参与 RNA 转录、选择性剪接及 mRNA 稳定性调节。*SETX* 有 DNA/RNA 解旋酶功能域,参与 tRNA 和核内小 RNA 的剪切。*ANG* 属于 RNA 酶,*ATXN2* 突变可以增加 *TARDBP* 毒性。*ARHGEF28* 是 Rho 信号激活蛋白,但可以结合神经丝蛋白 mRNA 并引起其降解,*ELP3* 参与 RNA 合成延长。*HNRPA2B1* 和 *HNRPA1* 编码不均一型核糖核蛋白(heterogeneous

nuclear ribonucleoprotein, hnRNP) 是多功能 RNA 结合蛋白,可调节前体 mRNA(pre-mRNA)分子的选择性剪接以及 mRNA 转运、翻译和稳定性。因此 RNA 代谢异常可能是 ALS 的核心机制之一。

3 ALS 动物模型

ALS 动物模型是研究 ALS 的病因、病理、发病机制和治疗的重要工具。目前建立 ALS 的啮齿类动物模型主要是 *SOD1*、*TDP-43*、*VCP*、*FUS*、*ALSIN* 等基因的不同突变体和采用不同启动子的转基因大小鼠或基因敲除小鼠,还包括 Wobbler 小鼠自发突变 ALS 易感品系,以及免疫原诱发的豚鼠 ALS 模型(表 2)。自发突变 ALS 易感品系 Wobbler 小鼠是 50 年前建立的 ALS 模型,现在仍然广泛使用。*hmSOD1-G93A* 突变基因转基因小鼠是目前应用最广泛的 ALS 模型^[27],比较客观的反映氧化应激对运动神经元的损伤机制。

4 ALS 疾病动物模型展望

ALS 病因多样,机制复杂,目前所建立的基因修饰模型和诱导模型尚不能全方位的反映 ALS 的病理机制,这也成为 ALS 治疗研究的限制之一。一方面现有的模型品系仅涉及有限的基因,大多致病基因包括新发现的 ALS 致病基因比如 *C9ORF72*、*ARHGEF28* 尚未建立模型,这些基因可能反映不同致病机制。另一方面,已经建立的 *SOD1*、*TDP-43*、*FUS* 等基因在野生型基因高表达时也会引起神经毒性^[28,31,32],所以转基因模型不能完全反映基因突变的特点。相对于转基因随机插入,基因敲入是实现基因稳定过表达的一种有效工具。利用 CRISPR/Cas9 技术可以实现外源基因的定点敲入,使遗传背景更为简单,实验操作更加精准、高效。此外,很多致病基因表达的蛋白具备多个功能域,可以和其他多种因子相互作用,而且基因敲除和点突变对细胞作用也是不同的,基因敲除 ALS 模型不能完全反映基因突变的致病机制,因此在未来的研究中,需要以突变的基因敲入为主,制作更能反映致病机制的 ALS 模型。

表 2 ALS 啮齿类模型
Tab.2 Rodent models of ALS

编号 No.	靶基因 Target genes	表型 Phenotypes	参考文献 References
1	<i>SOD1</i>	<i>SOD1</i> 基因不同突位点、神经元特异或星型细胞特异启动子的转基因大鼠和小鼠超过 20 个品系,主要病理特征包括线粒体损伤、蛋白折叠错误和沉积、兴奋性中毒、氧化应激等。转基因动物表现生存期短,肢体的瘫痪。低拷贝转基因病情缓慢发展过程与人类 ALS 更相似。 Over twenty transgenic rat or mouse lines with different mutations utilizing neuronal-specific or astrocytic promoters have been created. Mutant <i>SOD1</i> transgenic rodents recapitulate many features of ALS, including mitochondrial dysfunction, protein misfolding and aggregation, excitotoxicity, and oxidative stress. Transgenic animals have shortened survival and limb paralysis. Mice with a low transgene copy number, in which the onset of disease-like symptoms is delayed and shows slower progression, may more accurately recapitulate human ALS.	[28]
2	<i>TDP-43</i>	<i>TDP-43</i> 突变基因不同启动子的转基因大鼠和小鼠,主要表型轴突和突触缺损,有运动神经元发生退行性改变。运动表现步态异常及抓力降低。 Both transgenic rats and mice with mutant <i>TDP-43</i> gene were generated using different promoters, transgenic rodents displayed axonopathy, synaptic defect and motor neuron degeneration. Mutant <i>TDP-43</i> caused the development of an abnormal gait and reduced grip strength.	[28]
3	<i>FUS</i>	野生和突变 <i>FUS</i> 转基因大小鼠都有报道,其中突变的转基因大鼠可发展成进行性麻痹和运动神经元丢失,同时人野生基因转基因大鼠皮层和海马有明显的神经元丢失,并发生空间学习记忆损伤。 Both transgenic rat and mouse with overexpression of wild type or mutant <i>FUS</i> gene have been generated. Mutant <i>FUS</i> transgenic rats developed progressive paralysis secondary to loss of motor neurons. Transgenic rats that overexpressed the wild-type human <i>FUS</i> display a substantial loss of neurons in the cortex and hippocampus and deficit in spatial learning and memory.	[28]
4	<i>VCP</i>	携带 R155H 突变 <i>VCP</i> 基因敲入纯合子小鼠出现突出的肌肉、心脏、脑和脊髓病理表型,包括线粒体异常和自噬紊乱,21 日龄之前死亡,表现虚弱和肌电图异常改变。 The <i>VCPR155H/R155H</i> mice manifest prominent muscle, heart, brain and spinal cord pathology, including striking mitochondrial abnormalities, in addition to disrupted autophagy. Homozygote mice typically survive less than 21 days, exhibit weakness and myopathic changes on electromyography(EMG).	[28]
5	<i>ALSIN</i>	敲除小鼠具有正常的生命周期,存在轻度运动功能缺陷,脊髓颈段的皮质脊髓束的运动神经元有变性病变。 <i>ALSIN</i> knockout mouse models displayed normal life expectancy with minor motor coordination impairment, and potential corticospinal motor neuron (CSMN) defects in the cervical region of the spinal cord.	[29]
6	<i>Vps54</i>	wobbler 小鼠是与 <i>Vps54</i> 基因自发突变品系。小鼠表现体重减轻,精子发育异常,雄性不育,肌肉无力、步态不稳、头部震颤等 ALS 病理表现和渐进式上下行运动神经元变性。 Wobbler mice are homozygous for <i>Vps54</i> spontaneous mutation. The mice exhibited body weight loss, defective spermatogenesis, male infertility and ALS pathological changes including muscle weakness, gait instability, head tremor, progressive ascending and descending motor neuron degeneration.	[30]

参考文献:

[1] Andersen PM, Nilsson P, Ala-Hunila V, et al. Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase [J]. Nat Genet, 1995, 10(1): 61 –66.

[2] Ackerley S, James PA, Kalli A, et al. A mutation in the small heat-shock protein HSPB1 leading to distal hereditary motor neuronopathy disrupts neurofilament assembly and the axonal transport of specific cellular cargoes [J]. Hum Molec Genet, 2006, 15(2): 347 –354.

[3] Krishnan J, Lemmens R, Robberecht W, et al. Role of heat shock response and Hsp27 in mutant *SOD1*-dependent cell death [J]. Exp Neurol, 2006, 200(2): 301 –310.

[4] Hideyama T, Kwak S. When does ALS start? ADAR2-GluA2 hypothesis for the etiology of sporadic ALS [J]. Front Mol Neurosci, 2011, 4: 33.

[5] Van Hoecke A, Schoonaert L, Lemmens R, et al. EPHA4 is a disease modifier of amyotrophic lateral sclerosis in animal models and in humans [J]. Nat Med, 2012, 18(9): 1418 –1422.

[6] Deng H, Gao K, Jankovic J. The role of *FUS* gene variants in neurodegenerative diseases [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(6): 337 –348.

[7] Bennion Callister J, Pickering-Brown SM. Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS [J]. Exp Neurol, 2014, 262 Pt B: 84 –90.

[8] Cañete-Soler R, Wu J, Zhai J, et al. p190RhoGEF binds to a destabilizing element in the 3'-untranslated region of light

- neurofilament subunit mRNA and alters the stability of the transcript. [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(34): 32046–32050.
- [9] Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4) [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(6): 1128–1135.
- [10] Liu X, Lu M, Tang L, et al. ATXN2 CAG repeat expansions increase the risk for Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(9): 2236. e5–8.
- [11] Elden AC, Kim HJ, Hart MP, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS [J]. *Nature*, 2010, 466(7310): 1069–1075.
- [12] Wu CH, Fallini C, Ticozzi N, et al. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nature*. 2012, 488(7412): 499–503.
- [13] Teyssou E, Vandenbergh N, Moigneu C, et al. Genetic analysis of SSI8L1 in French amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol. Aging*, 2014, 35(5): e9–e12.
- [14] Renton AE, Traynor BJ. CRESTing the ALS mountain [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(7): 774–775.
- [15] Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, et al. C9 or f72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease [J]. *Nature*. 2014, 507(7491): 195–200.
- [16] Maruyama H, Morino H, Ito H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 223–226.
- [17] Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1): 17–23.
- [18] Gal J, Ström AL, Kwinter DM, et al. Sequestosome 1/p62 links familial ALS mutant SOD1 to LC3 via an ubiquitin-independent mechanism [J]. *J Neurochem*, 2009, 111(4): 1062–1073.
- [19] Zou ZY, Liu MS, Li XG, et al. Screening of VCP mutations in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(5): 1519. e3–4.
- [20] Su XW, Broach JR, Connor JR, et al. Genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical practice and research [J]. *Muscle Nerve*, 2014, 49(6): 786–803.
- [21] Martinez FJ, Pratt GA, Van Nostrand EL, et al. Protein-RNA networks regulated by normal and ALS-associated mutant HNRNPA2B1 in the nervous system [J]. *Neuron*, 2016, 92(4): 780–795.
- [22] Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS [J]. *Nature*, 2013, 495(7442): 467–473.
- [23] Cox LE, Ferraiuolo L, Goodall EF, et al. Mutations in CHMP2B in lower motor neuron predominant amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9872.
- [24] Simpson CL, Lemmens R, Miskiewicz K, et al. Variants of the elongator protein 3 (ELP3) gene are associated with motor neuron degeneration [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(3): 472–481.
- [25] Münch C, Sedlmeier R, Meyer T, et al. Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS [J]. *Neurology*, 2004, 63(4): 724–726.
- [26] Hirano M, Quinzii CM, Mitsumoto H, et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2011, 12(3): 223–227.
- [27] 范昌发, 岳秉飞, 王军志. 转基因动物模型在 ALS 发病机制研究及药物疗效观察中的应用 [J]. *实验动物科学*, 2008, 25(4): 45–48.
- [28] McGoldrick P, Joyce PI, Fisher EM, et al. Rodent models of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(9): 1421–1436.
- [29] Lai C, Xie C, McComack SG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis 2-deficiency leads to neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis through altered AMPA receptor trafficking [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(45): 11798–11806.
- [30] Moser JM, Bigini P, Schmitt-John T. The Wobbler mouse, an ALS animal model [J]. *Mol Genet Genomics*, 2013, 288(5–6): 207–229.
- [31] Mitchell JC, McGoldrick P, Vance C, et al. Overexpression of human wild-type FUS causes progressive motor neuron degeneration in an age- and dose-dependent fashion [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 125(2): 273–288.
- [32] Xu G, Ayers JI, Roberts BL, et al. Direct and indirect mechanisms for wild-type SOD1 to enhance the toxicity of mutant SOD1 in bigenic transgenic mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 24(4): 1019–1035.

[收稿日期] 2017–03–01