

线粒体动力学紊乱在精神分裂症中作用的研究进展

汪崇泽 费慧 孟美玲 谢帆

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(汪崇泽、费慧、谢帆); 201823 上海市嘉定区精神卫生中心(孟美玲)

通信作者: 孟美玲, Email: mengmeiling123@126.com; 谢帆, Email: wangchongze@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.021

【摘要】 线粒体是细胞的能量加工厂, 线粒体代谢与线粒体动力学密切相关。研究表明线粒体动力学障碍在神经发育中有重要的影响, 与精神分裂症紧密相关。本文就动力学异常与神经发育及精神分裂症的相关性作一综述。

【关键词】 精神分裂症; 线粒体动力学; 综述

Research progress of the role of mitochondrial dynamics disorders in schizophrenia Wang Chongze, Fei Hui, Meng Meiling, Xie Fan

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Wang CZ, Fei H, Xie F); Shanghai Jiading District Mental Health Center, Shanghai 201823, China (Meng ML)

Corresponding authors: Meng Meiling, Email: mengmeiling123@126.com; Xie Fan, Email: wangchongze@126.com

【Abstract】 Mitochondria are energy processing plants for cells. Mitochondrial metabolism is closely related to mitochondrial dynamics which plays the key role in nervous system development. Recent studies show that mitochondrial dynamics disorders has been thought to contribute to the pathophysiology of schizophrenia.

- [15] Ellison LF, Morrison HI. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide [J]. Epidemiology, 2001, 12(2): 168-172. DOI: 10.2307/3703618.
- [16] Golier JA, Marzuk PM, Leon AC, et al. Low serum cholesterol level and attempted suicide [J]. Am J Psychiatry, 1995, 152(3): 419-423. DOI: 10.1176/ajp.152.3.419.
- [17] Bocchetta A, Chillotti C, Carboni G, et al. Association of personal and familial suicide risk with low serum cholesterol concentration in male lithium patients [J]. Acta Psychiatr Scand, 2001, 104(1): 37-41. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2001.00374.x.
- [18] 沈宗霖, 程宇琪, 叶靖, 等. 有无自杀意念抑郁症患者血脂水平与 P300 的相关性 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(7): 435-438. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2015.07.011.
- [19] Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin and cholesterol values in violent and non-violent suicide attempters [J]. Psychiatry Res, 2008, 158(1): 87-91. DOI: 10.1016/j.psychres.2003.05.002.
- [20] Jokinen J, Nordström AL, Nordström P. Cholesterol, CSF 5-HIAA, violence and intent in suicidal men [J]. Psychiatry Res, 2010, 178(1): 217-219. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.07.020.
- [21] Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development [J]. J Neurosci, 2007, 27(24): 6417-6427. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0690-07.2007.
- [22] Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, et al. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior [J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 63: 296-310. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.008.
- [23] Ducasse D, Olié E, Guillaume S, et al. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior [J]. Brain Behav Immun, 2015, 46: 203-211. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.004.
- [24] Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, et al. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis [J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(9): 1119-1133. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.018.
- [25] Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality [J]. Brain Behav Immun, 2015, 43: 110-117. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.012.
- [26] Brundin L, Sellgren CM, Lim CK, et al. An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(8): e865. DOI: 10.1038/tp.2016.133.
- [27] Bradley KA, Case JA, Khan O, et al. The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder [J]. Psychiatry Res, 2015, 227(2/3): 206-212. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.031.
- [28] Messaoud A, Mensi R, Douki W, et al. Reduced peripheral availability of tryptophan and increased activation of the kynurenine pathway and cortisol correlate with major depression and suicide [J]. World J Biol Psychiatry, 2018, 23: 1-9. DOI: 10.1080/15622975.2018.1468031.

(收稿日期: 2018-10-12)

(本文编辑: 戚红丹)

This article discusses the influence of mitochondrial dynamics on nervous system development, and review recent work suggesting the relation between aberrant mitochondrial dynamics and schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Mitochondrial dynamics; Review

线粒体是真核生物细胞中的主要产能细胞器,是三羧酸循环代谢场所,通过产生ATP为细胞提供能量需求,参与血红素及类固醇的代谢、信号转导、Ca²⁺稳态、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生及细胞凋亡等过程的调控。

线粒体代谢与线粒体动力学紧密相关,线粒体通过不断地融合与分裂维持着线粒体网络的稳定。线粒体可沿着细胞骨架移动,结构(形态学和分布)可发生改变,通过分裂形成更小的杆状或者球状结构,或者融合变成长链状或网状结构调节连接性,这一动态过程称为线粒体动力学^[1]。新近研究提示线粒体动力学障碍与精神分裂症关系密切,本文就线粒体动力学改变与精神分裂症的相关进展作一综述。

一、线粒体动力学与神经发育

1. 线粒体转运: 在神经细胞中,线粒体的地位尤其重要,因为神经元的各项活动需要消耗大量能量,这些能量几乎完全由线粒体提供,而且线粒体发挥作用需要满足一定数量的线粒体在指定的时间到达目的地。神经元中,有些线粒体向两个方向以跳跃性的方式移动,有些是静止不动的。多种适配器蛋白和马达蛋白复合物调节线粒体转运^[2],马达蛋白与微管作用,利用ATP作为能量,促使复合物向相反方向移动。线粒体在驱动蛋白和动力蛋白介导下沿着微管分别顺行和逆行转运。线粒体和马达蛋白通过适配器蛋白相互作用,可以确定线粒体转运的方向及亚细胞定位。转运过程需要转运蛋白Milton家族运输驱动蛋白(trafficking kinesin proteins, TRAK1/2)参与,TRAK1可结合驱动蛋白和(或)动力蛋白,TRAK2只结合动力蛋白。TRAK1和TRAK2也可以与Ca²⁺敏感性鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)酶Miro蛋白相互作用,该蛋白位于线粒体外膜中^[3]。因此TRAK1和TRAK2可连接线粒体与马达蛋白,为细胞移动提供能量。有动物和体外实验模型证实了Miro和TRAK在神经系统发育中的作用。比如培养原代海马神经元,通过基因方法抑制TRAK,可发现细胞的线粒体转运受损^[4];而敲除Miro1基因小鼠在出生后因窒息死亡,具体机制为运动神经元对隔膜的神经支配缺失。敲除神经元Miro1基因的小鼠可存活一段时间,其轴突线

粒体逆向转运受损,神经肌肉障碍,在第40天窒息死亡^[5]。

多种途径可调节线粒体转运或转运到相应的部位,如Ca²⁺浓度增高,肌球蛋白、合成素锚定于微管,使线粒体转运停止。目前研究较多的是Ca²⁺,易兴奋神经元细胞质Ca²⁺浓度增高,与外膜中Miro蛋白结合,驱动蛋白重链马达结构域与微管分离,线粒体顺向运输及逆向运输能力下降。

2. 线粒体融合: 线粒体的主要功能包括ATP产生、凋亡的调节、Ca²⁺稳定,都与线粒体形态和动力学有关。线粒体融合/分裂直接影响线粒体的代谢、细胞凋亡、细胞坏死、自噬、肌肉萎缩和细胞迁移^[6]。核编码的动力相关GTP酶催化线粒体分裂和融合,线粒体融合蛋白(mitofusin1/2, Mfn1/2)、视神经萎缩症蛋白(optic atrophy, Opa1)分别介导线粒体外膜和内膜的融合^[7]。

在多巴胺神经元分化中,线粒体变长、移动增加提示动力学改变^[8]。在人类诱导的多能干细胞研究中发现,线粒体网状延长由Mfn2介导,分化过程中可见Mfn2水平增加,降低时则分化减退,突触数目减少,神经元功能减弱^[9]。研究采用Opa1或Mfn2基因敲除方法,发现线粒体动力学明显受影响,融合被抑制,线粒体网络碎片化,造成神经再生和认知功能受损。随着ROS增多,神经元干细胞自我更新能力减弱,通过核因子- κ B相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)促进分化^[10]。因此线粒体融合对维持神经元自我更新能力和成熟神经元的形态和功能至关重要。

常染色体显性遗传性视神经萎缩(autosomal dominant optic atrophy, ADOA)是一种最常见类型的遗传性视神经萎缩,多发于儿童期,表现为慢性进行性双侧视觉缺失,以中心视野盲点扩大、色觉缺陷,特别是蓝黄色觉缺陷为特点,视神经和视网膜节细胞变性。其病因是Opa1亚等位基因突变,Opa1功能丧失和线粒体分裂导致视网膜神经节细胞凋亡和视神经退化^[11]。全身敲除Opa1的小鼠胚胎无法存活^[12-13];斑马鱼胚胎敲除Opa1后,导致生物能量学缺乏,多种器官发育损害,证实了Opa1在胚胎发育中的作用。体外实验发现Opa1对树突形成和突触形成有重要作用,通过RNA干扰技术下调Opa1

表达,结果显示线粒体形态改变,电子转运链组件复合物表达和线粒体DNA含量降低^[14]。

Charcot-Marie-Tooth (CMT)病是一组常见的周围神经系统遗传性疾病,CMT2A亚型是一种常染色体显性遗传性周围神经病,以早发型感觉和运动神经元轴索的变性为特点,为Mfn2突变所致^[11]。Mfn1/2基因敲除的小鼠,胚胎分别在第11.5天和12.5天死亡,且胚胎畸形、发育迟缓,通过表达显性阴性突变蛋白Drp1K38A(抑制线粒体分裂)可改善此结果^[11],敲除小鼠小脑浦肯野神经元Mfn2后,观察到线粒体融合减弱,影响在树突的定位、树突棘和树突的发育。随着ROS产生过多,最终浦肯野神经元退化,运动协调能力下降^[13]。斑马鱼被敲除Mfn2后,寿命变短,运动功能减退,肌肉神经分布异常。与小鼠相似,Mfn2功能丧失减弱线粒体转运和耗尽轴突末端线粒体。钙调磷酸酶是一种钙结合蛋白,是精神分裂症潜在的易感候选基因之一,可调节神经元功能,参与多巴胺信号转导及谷氨酸受体依赖性代谢途径的突触可塑性。研究表明,精神分裂症患者大脑前扣带皮层区域存在异常,该区域Mfn2、钙调磷酸酶蛋白水平在精神分裂症组及对照组差异无统计学意义,但相关分析表明Mfn2与钙调磷酸酶呈正相关,服用非典型抗精神病药物组相关性强于典型精神病药物组或者对照组,提示Mfn2受新型抗精神病药物影响,其机制有待进一步研究^[15]。

3. 线粒体分裂:介导线粒体分裂的调控蛋白主要有动力相关蛋白(dynammin-1-like, Dnm1l或dynammin related protein 1, Drp1)和线粒体分裂蛋白(mitochondrial fission 1, Fis1)。Drp1具有促细胞凋亡、神经元功能和分化、心脏和肌肉分化的功能,Drp1表达并不一定完全引起线粒体分裂,其依赖于Drp1含量。Fis1通常被认为是分裂的限制因素,位于线粒体外膜中,过表达会导致线粒体碎片化,也有诱导细胞凋亡作用,促进细胞衰老和自噬^[1]。近期研究发现线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)也是招募Drp1的一个适配器蛋白^[16]。

有研究报道,Dnm1l突变可导致一些严重出生缺陷,会导致新生儿死亡,大脑畸形^[17]。近期研究发现Dnm1l从头突变,儿童会出现脑病、癫痫、伤害性感受器受损^[18]。敲除小鼠全身Dnm1l,胚胎无法存活;而敲除小鼠神经元Dnm1l基因,小鼠可以存活。敲除前脑谷氨酸神经元Drp1,发现小鼠海马锥体细胞突触传递及空间记忆受损,突触末端线粒体形态改变^[19-20],Drp1缺乏损害线粒体能量代谢,突

触末端ATP也无法维持正常水平^[20]。敲除Mff纯合子基因小鼠模型在出生后13周死于扩张型心肌病,而通过敲除Mfn1可以逆转此结果^[21]。

二、线粒体相关功能基因与精神分裂症

1. D-氨基酸氧化酶激活基因(G72):G72为灵长类所特有,位于13q34,可激活D-氨基酸氧化酶,降低N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体激动剂D-丝氨酸合成。国内学者对545名中国汉族女性(精神分裂症组260例,健康对照285例)中位于G72基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphi, SNPs)(rs3916965、rs3916967和rs2391191)进行基因分型和连锁不平衡分析,结果显示rs3916967的等位基因G和rs2391191的等位基因A与精神分裂症相关^[22]。另一学者采用聚合酶链反应技术分别检测162例无混合家族史精神分裂症、62例有混合家族史精神分裂症、88名健康对照的G72基因SNPs(rs947267、rs2181953)进行关联分析,发现晚发型(发病年龄>25岁)有混合家族史精神分裂症与对照组rs2181953基因型及等位基因分布差异显著^[23]。Kvajo等^[24]报道,在COS7细胞或者原代海马神经元转染细胞中,内源性或外源性G72基因剪接变异体过表达后均发现线粒体分裂显著增加。

2. 精神分裂症断裂基因(disrupt in schizophrenia, DISC1):染色体(1号和11号)平衡易位被打破,DISC1表达水平下降^[25]。对苏格兰家族进行基因筛查,发现DISC1表达水平下降可明显增加精神分裂症、抑郁、双相障碍的发病率^[26]。染色体易位诱导形成的嵌合体或突变体,导致线粒体形态发生改变,核周线粒体聚集,膜电位消失,降低线粒体移动或前进能力,而DISC1过表达可以增加线粒体的移动或者前进能力。

DISC1单独不发生作用,可作为分子支架与多种蛋白发生作用。DISC1与线粒体转运及融合蛋白耦联,通过与线粒体外膜GTP酶蛋白Miro1/2、转运蛋白TRAK1/2、线粒体融合蛋白相互作用,促进培养的初级神经细胞突触和树突线粒体转运。利用延时活细胞成像追踪海马神经元个体线粒体的移动,结果显示DISC1调节线粒体转运。敲除部分小鼠神经元内源性DISC1,轴突线粒体移动的比例下降,过表达DISC1可逆转此结果^[27]。外源性表达DISC1头部结构域,同样可以减少线粒体移动,可能是阻止了与TRAK1/2的相互作用^[28]。

染色体易位使1号染色体DISC1基因与11号

染色体 Boymaw 基因发生融合,形成 DISC1-Boymaw 融合蛋白, Norkett 等^[29]报道在 COS7 细胞系中,利用免疫荧光方法观察线粒体融合情况,发现表达 DISC1-Boymaw 的细胞共定位下降,提示融合能力降低。实验中也观察到线粒体与内质网接触减少从而影响分裂,异常的 DISC1 嵌合体可下调线粒体融合。

与野生型 DISC1 比较, R37W 点突变降低线粒体顺行移动的能力^[28], DISC1-Boymaw 融合蛋白降低线轴突和树突线粒体移动能力,与显性负性活性异常转录一致。DISC1 依赖性的线粒体转运功能下降,与之相关的树突生长能力降低^[29],可引起网状结构连接性受损,导致精神疾病的发生。除了突变, DISC1 聚集引起线粒体转运障碍,可观察到细胞裂解物中有不可溶性物质聚集,在精神分裂症尸检大脑组织中聚集增加。

三、线粒体融合分裂与精神分裂症

Robicsek 等^[30]通过细胞基因工程技术,对 3 例精神分裂症患者和 2 名健康对照组毛囊角化细胞进行细胞重组,分化成多巴胺能细胞和谷氨酸能细胞,发现精神分裂症患者来源的多巴胺能细胞分化能力降低,谷氨酸能细胞不能分化成熟,分化过程中多巴胺能细胞和谷氨酸能细胞线粒体膜电位消失,线粒体分布不均,网状结构和连接性不稳定, Opa1 mRNA 表达水平下降。Roberts^[31]报道精神分裂症组线粒体在前扣带皮层神经元包体数目较对照组减少,终端轴棘突触线粒体更少,而在尾状核和壳核神经胶质细胞和神经元线粒体数目中均有异常,偏执型和未分化型组神经纤维网线粒体密度不同。突触连接 DA 神经元的轴突末端线粒体增大。

Rosenfeld 等^[32]报道用 EB 病毒转染精神分裂症、双相障碍、健康对照组淋巴细胞,观察线粒体呼吸活性和动力学改变,发现来源于精神分裂症组呼吸活性较对照组明显下降,氟哌啶醇、氯氮平等可抑制精神分裂症组和对照组呼吸链复合物 I 活性。精神分裂症组线粒体网络图像在细胞质分布不均,其网络连接性发生改变,而双相障碍患者未见此现象。观察 Drp1、Fis1、Mfn1、Opa1 蛋白水平时,结果显示 Opa1 水平较对照组明显降低,其余无明显改变,双相障碍组 4 种蛋白较对照组差异无统计学意义。尸解精神分裂症、双相障碍及对照组,检测前额叶皮质 Drp1、Mfn1、Opa1,结果显示 Opa1 表达水平降低,双相组与对照组差异无统计学意义。研究报道奥氮平、氯氮平抑制 Drp1、Mfn2 mRNA 和蛋白水平,降低线粒体电子转运链活性、酶的活性和

ATP 含量^[33]。

四、小结

精神分裂症是由基因、环境等多种因素相互作用所致的重性精神疾病,线粒体分裂、融合、转运的一系列动态过程可以导致形状、分布异常,线粒体功能发生改变。多项研究表明线粒体动力学和神经发育、精神分裂症风险有关,以改善药物线粒体动力学改变的相关药物为靶点,对改善大脑发育,治疗神经精神疾病具有重要的意义。进一步研究线粒体动力学与抗精神病药物作用的机制,可以为精神疾病障碍治疗提供新的治疗思路。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为汪崇泽,论文修订为孟美玲,文献调研与整理为谢帆,论文审校为费慧

参 考 文 献

- [1] Liesa M, Palacin M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(3): 799-845. DOI: 10.1152/physrev.00030.2008.
- [2] Schwarz TL. Mitochondrial trafficking in neurons[J]. *CSH Perspectives*, 2013, 5(6): a011304. DOI: 10.1101/cshperspect.a011304.
- [3] Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 31-42. DOI: 10.1038/cdd.2012.81.
- [4] Loss O, Stephenson FA. Localization of the kinesin adaptor proteins trafficking kinesin proteins 1 and 2 in primary cultures of hippocampal pyramidal and cortical neurons[J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(7): 1056-1066. DOI: 10.1002/jnr.23549.
- [5] Nguyen TT, Oh SS, Weaver D, et al. Loss of Miro1-directed mitochondrial movement results in a novel murine model for neuron disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(35): E3631-E3640. DOI: 10.1073/pnas.1402449111.
- [6] Kasahara A, Scorrano L. Mitochondria: from cell death executioners to regulators of cell differentiation[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(12): 761-770. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.08.005.
- [7] Schrepfer E, Scorrano L. Mitofusins, from Mitochondria to Metabolism[J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 683-694. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.022.
- [8] Fang D, Qing Y, Yan S, et al. Development and Dynamic Regulation of Mitochondrial Network in Human Midbrain Dopaminergic Neurons Differentiated from iPSCs[J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 7(4): 678-692. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.08.014.
- [9] Fang D, Yan S, Yu Q, et al. Mfn2 is Required for Mitochondrial Development and Synapse Formation in Human Induced Pluripotent Stem Cells/hiPSC Derived Cortical Neurons[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31462. DOI: 10.1038/srep31462.
- [10] Khacho M, Clark A, Svoboda DS, et al. Mitochondrial Dynamics Impacts Stem Cell Identity and Fate Decisions by Regulating a Nuclear Transcriptional Program[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2): 232-247. DOI: 10.1016/j.stem.2016.04.015.
- [11] Serasinghe MN, Chipuk JE. Mitochondrial Fission in Human

- Diseases [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 240: 159-188. DOI: 10.1007/164_2016_38.
- [12] Davies VJ, Hollins AJ, Piechota MJ, et al. Opa1 deficiency in a mouse model of autosomal dominant optic atrophy impairs mitochondrial morphology, optic nerve structure and visual function [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(11): 1307-1318. DOI: 10.1093/hmg/ddm079.
- [13] Chen H, McCaffery JM, Chan DC. Mitochondrial fusion protects against neurodegeneration in the cerebellum [J]. *Cell*, 2007, 130(3): 548-562. DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.026.
- [14] Bertholet AM, Millet AM, Guillermin O, et al. OPA1 loss of function affects in vitro neuronal maturation [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 5): 1518-1533. DOI: 10.1093/brain/awt060.
- [15] Barksdale KA, Lahti AC, Roberts RC. Synaptic proteins in the postmortem anterior cingulate cortex in schizophrenia: relationship to treatment and treatment response [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(9): 2095-2103. DOI: 10.1038/npp.2014.57.
- [16] Gandre-Babbe S, van der Blik AM. The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(6): 2402-2412. DOI: 10.1091/mbc.E07-12-1287.
- [17] Waterham HR, Koster J, van Roermund CW, et al. A lethal defect of mitochondrial and peroxisomal fission [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(17): 1736-1741. DOI: 10.1056/NEJMoa064436.
- [18] Nasca A, Legati A, Baruffini E, et al. Biallelic Mutations in DNMI1 are Associated with a Slowly Progressive Infantile Encephalopathy [J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(9): 898-903. DOI: 10.1002/humu.23033.
- [19] Oettinghaus B, Schulz JM, Restelli LM, et al. Synaptic dysfunction, memory deficits and hippocampal atrophy due to ablation of mitochondrial fission in adult forebrain neurons [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(1): 18-28. DOI: 10.1038/cdd.2015.39.
- [20] Shields LY, Kim H, Zhu L, et al. Dynamin-related protein 1 is required for normal mitochondrial bioenergetic and synaptic function in CA1 hippocampal neurons [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1725. DOI: 10.1038/cddis.2015.94.
- [21] Chen H, Ren S, Clish C, et al. Titration of mitochondrial fusion rescues Mff-deficient cardiomyopathy [J]. *J Cell Biol*, 2015, 211(4): 795-805. DOI: 10.1083/jcb.201507035.
- [22] 韩燕, 张欢, 宁启兰, 等. 中国汉族女性中 G72 基因与精神分裂症的关系 [J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31(8): 826-829. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2010.00826.
- Han Y, Zhang H, Ning QL, et al. Association of G72 gene locus with schizophrenia in Chinese females of Han ethnicity [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2010, 31(8): 826-829.
- [23] 方贻儒, 洪武, 汪作为, 等. 精神分裂症与 G72 基因多态性的关联分析 [J]. *临床精神医学杂志*, 2006, 16(3): 129-131. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2006.03.001.
- Fang YR, Hong W, Wang ZW, et al. An analysis of association between schizophrenia and G72 gene polymorphism [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 16(3): 129-131.
- [24] Kvaajo M, Dhillia A, Swor DE, et al. Evidence implicating the candidate schizophrenia/bipolar disorder susceptibility gene G72 in mitochondrial function [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(7): 685-696. DOI: 10.1038/sj.mp.4002052.
- [25] Eykelenboom JE, Briggs GJ, Bradshaw NJ, et al. A t(1; 11) translocation linked to schizophrenia and affective disorders gives rise to aberrant chimeric DISC1 transcripts that encode structurally altered, deleterious mitochondrial proteins [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(15): 3374-3386. DOI: 10.1093/hmg/dds169.
- [26] Thomson PA, Duff B, Blackwood DH, et al. Balanced translocation linked to psychiatric disorder, glutamate, and cortical structure/function [J]. *NPJ Schizophr*, 2016, 2: 16024. DOI: 10.1038/npjzsch.2016.24.
- [27] Atkin TA, MacAskill AF, Brandon NJ, et al. Disrupted in Schizophrenia-1 regulates intracellular trafficking of mitochondria in neurons [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(2): 122-124. DOI: 10.1038/mp.2010.110.
- [28] Ogawa F, Malavasi EL, Crummie DK, et al. DISC1 complexes with TRAK1 and Miro1 to modulate anterograde axonal mitochondrial trafficking [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(4): 906-919. DOI: 10.1093/hmg/ddt485.
- [29] Norkett R, Modi S, Birsa N, et al. DISC1-dependent Regulation of Mitochondrial Dynamics Controls the Morphogenesis of Complex Neuronal Dendrites [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(2): 613-629. DOI: 10.1074/jbc.M115.699447.
- [30] Robiesek O, Karry R, Petit I, et al. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(10): 1067-1076. DOI: 10.1038/mp.2013.67.
- [31] Roberts RC. Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2017, 187: 17-25. DOI: 10.1016/j.schres.2017.01.056.
- [32] Rosenfeld M, Brenner-Lavie H, Ari SG, et al. Perturbation in mitochondrial network dynamics and in complex I dependent cellular respiration in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(10): 980-988. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.01.010.
- [33] Scaini G, Quevedo J, Velligan D, et al. Second generation antipsychotic-induced mitochondrial alterations: Implications for increased risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(3): 369-380. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.01.004.

(收稿日期: 2018-08-28)

(本文编辑: 戚红丹)