

•综述•

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2015.10.06

线粒体功能障碍与孤独症

张洪峰^{1) 2) 3)}, 张嵘^{1) 2) 3)}*

(¹⁾ 北京大学神经科学研究所, (²⁾ 北京大学基础医学院神经生物学系,

(³⁾ 北京大学医学部基础医学院, 北京 100191)

摘要 孤独症谱系障碍(ASDs)患儿中约有5%伴有线粒体功能紊乱。线粒体功能紊乱会损害对能量高度依赖的生理进程,如神经发育和神经可塑性,从而导致孤独症。本文综述了孤独症个体中线粒体过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生及其抗氧化系统减弱、呼吸链复合物异常、线粒体基因突变及与线粒体功能相关的基因组DNA编码的蛋白质异常等方面的研究,旨在阐述线粒体系统多方面的紊乱在孤独症个体中均有所体现,希望能够对孤独症的发病机制和治疗提供帮助。

关键词 孤独症; 线粒体; 线粒体功能障碍

中图分类号 R749.94

Mitochondrial Dysfunction in Autism

ZHANG Hong-Feng^{1) 2) 3)}, ZHANG Rong^{1) 2) 3)}*

(¹⁾ Neuroscience Research Institute, Peking University; (²⁾ Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center; (³⁾ School of Basic Medical Sciences, Peking University; Beijing 100191, China)

Abstract Approximately 5% of children with autism spectrum disorders (ASDs) are associated with mitochondrial dysfunction. Mitochondrial dysfunction could impair highly energy-dependent physiological processes such as neurodevelopment and plasticity, thereby contributing to autism. In this paper, we summarized the recent studies on mitochondrial increased reactive oxygen species production and poor cellular antioxidant system, malfunction of mitochondrial respiratory chain complexes, mutations in the mitochondrial DNA, and abnormality of proteins essential for mitochondrial functions are encoded by the genomic DNA in autistic disorder, hoping that it would be helpful for the pathogenesis and therapy of autism.

Key words autism; mitochondria; mitochondrial dysfunction

孤独症(autism)又称自闭症,是一组发生在婴幼儿时期的严重的神经精神发育障碍性疾病,临床上以社交障碍、言语和非言语沟通障碍、刻板怪异的行为和狭窄异常的兴趣为主要特征^[1]。2~3岁儿童之后各项临床症状逐渐变得典型。典型孤独症、儿童期崩解症、Asperger综合征和未分类的广泛发育障碍(pervasive developmental disorder-not otherwise specified, PDD-NOS)等统称为孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASDs)^[2]。孤独症发病率逐年升高,2014年美国疾控中心监测报道了美国8岁儿童ASD的患病率已上升至14.7%(1/68)^[3]。目前为止,ASDs病因及发病机制并没有明确的结论,但大多数学者认同孤独症的发病是遗传与环境因素相互作用的结果。

线粒体是真核细胞中重要的半自主性的细胞器,是细胞三磷酸腺苷(ATP)氧化磷酸化的主要场所,参与呼吸链的电子转移和ATP酶的合成。细胞生命活动的能量90%以上由线粒体提供。通过产生能量及调节细胞内钙离子和氧化还原的平衡,线粒体在神经新生及可塑性中扮演重要角色,包括神经

收稿日期: 2015-01-12; 接受日期: 2015-04-16

卫生部行业专项基金(No. 201302002)项目资助

* 联系人 Tel: 010-82801152; E-mail: zhangrong@bjmu.edu.cn

Received: January 12, 2015; Accepted: April 16, 2015

Supported by Research Special Fund for Public Welfare Industry of Health of China (No. 201302002)

* Corresponding author Tel: 010-82801152;

E-mail: zhangrong@bjmu.edu.cn

分化、神经递质的释放、突起生长和树突的重塑^[4]。电子传递链异常导致 ATP 合成减少及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度产生引发氧化应激 (oxidative stress, OS)^[5]。同时 OS 还可由于 ROS 产生与胞内抗氧化系统 (如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和维生素 C 等) 失衡引起^[6]。OS 引发膜磷脂过氧化、蛋白质和 DNA 的氧化, 造成神经细胞的凋亡和组织损伤。线粒体障碍涉及到多种神经及精神的失调症, 20 多年前, Coleman 和 Blass^[7]就推测, 孤独症可能存在碳水化合物代谢障碍。1998 年, Lombard^[8]提出, ASDs 可能是线粒体功能损害引发的疾病。在过去的几十年里, 诸多研究证实, 一些 ASDs 个体会伴随线粒体障碍, 甚至将他们归类为“线粒体孤独症”亚群^[9]。本文就线粒体 ROS 过量产生及相应的抗氧化系统失衡、呼吸链异常、线粒体基因和与其功能相关的核基因的缺陷在孤独症中的研究作阐述。

1 线粒体 ROS 过量产生及抗氧化系统障碍与孤独症

越来越多的证据表明, 线粒体氧化还原反应失衡和 OS 在孤独症的发病中发挥作用^[10]。还原性谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是体内重要的环境毒素和 ROS 的清除剂, 可被谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 氧化成氧化性谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG)。谷胱甘肽氧化还原比率 (GSH/GSSG) 是反映细胞内氧化还原状态的指标, GSH/GSSG 的下降是体内氧化应激增强的标志。James 等^[11, 12]发现, 孤独症儿童血浆的 GSH 水平相比正常儿童显著偏低, GSSG 的水平明显升高, 导致 GSH/GSSG 的比率下调。除了血浆氧化还原异常, 在孤独症个体血中淋巴母细胞的线粒体也出现了 GSH/GSSG 显著降低, GSSG 的含量则显著升高。同时, 暴露在硫柳汞 (一种能消除胞内的 GSH 并引发氧化应激的物质) 会激发孤独症淋巴母细胞产生比正常儿童淋巴母细胞更多的 ROS, 并引起 GSH/GSSG 的比率进一步下降^[13]。Rose 等^[14]在孤独症患者尸检的小脑和颞叶皮层中也发现, GSH 含量和 GSH/GSSG 比率均有显著下调, 并伴有氧化性 DNA 和蛋白质损伤的加重、超氧化物产生增多。Chauhan 等^[15]同样在小脑和颞叶皮层发现, GSH 及 GSSG 含量异常, 但在前额叶、顶叶及枕叶皮层并未观察到两者显著改变, 提示孤独症个体谷胱甘肽氧化还原的失衡存在脑区特异性。Gu

等^[16]证实 2 种与 GSH 相关并具有抗氧化作用的酶-谷胱甘肽巯基转移酶 (glutathione S-transferase, GST), 以及 GPx 的活性在孤独症的小脑中显著下降。Rose 等^[17]发现 22 个孤独症患者的淋巴母细胞系中有 10 个表现出异常高的线粒体储备容量, 给予后者 ROS 刺激时, 这种储备容量急剧下降。说明线粒体功能失调的孤独症个体更易受到外源或内源性 ROS 的侵害。

肉碱可运输长链脂肪酸到线粒体内进行 β -氧化, 血浆中肉碱含量在孤独症个体中显著下降^[18], 这种缺乏将导致脂肪酸 β -氧化作用受损和 ATP 合成减少。Frye 等^[19]证实, 213 个孤独症儿童中有 17% 表现出短链和长链脂酰肉碱的异常升高, 将该部分儿童与正常儿童相比, 前者的 GSH 显著降低, GSSG 显著升高, 暗示在应对氧化应激时, 孤独症儿童的谷胱甘肽的产量降低并伴随谷胱甘肽的消耗增加。同时另有报道, 多不饱和长链脂肪酸和/或包含脂酰乙醇胺的饱和长链脂肪酸, 在孤独症人群中出现异常升高, 作者将这些升高的产生归结为线粒体功能失调^[20]。

2 线粒体呼吸链异常与孤独症

线粒体氧化磷酸化过程由包括线粒体复合物 I (NADH 脱氢酶)、复合物 II (琥珀酸-辅酶 Q 还原酶)、复合物 III (辅酶 Q-细胞色素 c 还原酶)、复合物 IV (细胞色素 c 氧化酶) 以及复合物 V (ATP 合酶) 组成的电子转运链执行。研究证实, ASDs 人群中存在线粒体呼吸链复合物的基因、蛋白质或活性的异常。

Shoffner 等^[21]对 28 例 ASDs 个体肌肉活检证实, 50% (14/28) 的个体线粒体复合物 I 异常, 18% (5/28) 的个体复合物 I、III 异常, 18% (5/28) 个体存在复合物 I、III、IV 异常, 71% (20/28) 个体伴有氧化磷酸化异常。呼吸链复合物 I 其中的 1 个亚基是由 NDUF5 (NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex subunit 5) 基因编码。东京大学的研究者证实, 该基因上的 2 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点-rs12666974 和 rs3779262 与孤独症显著相关^[22]。提示复合物 I 可能在孤独症的病因学上扮演重要角色。Giulivi 等^[23]发现, 孤独症儿童的淋巴细胞中线粒体氧化磷酸化能力较正常儿童的淋巴细胞明显降低, 表现为部分孤独症儿童线粒体的呼吸链复合物 I 活性显著低于正常范围。与淋巴细胞结果类似,

孤独症儿童的粒细胞氧化磷酸能力比正常儿童低 3 倍,但线粒体活性氧的产生量比正常高 1.6 倍^[24]。Anitha 等^[25]对孤独症脑组织中呼吸链相关基因表达进行了测定,发现 7 个复合物 I 的基因、5 个复合物 III 的基因、5 个复合物 IV 的基因以及 7 个复合物 V 的基因出现脑区特异性地表达减少。Chauhan 等^[26]证实,孤独症儿童的小脑、前额叶及颞叶皮层线粒体呼吸链复合物表达异常,具体表现为,与年龄匹配的正常儿童相比,4~10 岁的孤独症患儿小脑中的复合物 III 和 V,前额叶的复合物 I 以及颞叶的复合物 II、III、V 的蛋白质含量显著降低。他们还注意到孤独症患者额叶皮层线粒体中的复合物 I、V 和丙酮酸脱氢酶的活性显著下降^[27]。另一项研究则发现,复合物 I 和 IV 的蛋白质含量及活性在 ASD 患者脑外侧颞叶区有下调^[28]。

3 线粒体基因缺陷与孤独症

人类线粒体基因组是一个 16.5 kb 的环形双链 DNA,编码线粒体呼吸链的 13 个多肽、22 个转运 RNAs 和 2 个核糖体 RNAs。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 缺乏组蛋白的保护以及相应的损伤修复系统,ASD 个体的线粒体被证实会产生过多的 ROS,因而 mtDNA 极易突变和受损伤。一项研究表明,12 例孤独症儿童中有 8 个出现了 mtDNA 的缺失,但作者并未提及所缺失的确切基因^[29]。另一项对孤独症淋巴细胞的研究发现,与正常个体比较,10 例孤独症个体有 5 例出现 mtDNA 过度重复,2 例有编码线粒体细胞色素 b (cytochrome b) 基因 (CYTB) 片段的缺失^[23]。在孤独症儿童的粒细胞中,mtDNA 拷贝数比正常儿童显著增加,但 CYTB 基因片段出现了明显缺失^[24]。2~5 岁典型孤独症儿童外周血单核细胞内,CYTB 和 NADH 脱氢酶亚基 IV (NADH dehydrogenase subunit 4,ND4) 基因缺失的比率为 20.9% 和 14.9%,分别是正常儿童的 2.4 倍和 2.3 倍。有趣的是,孤独症儿童的父亲 CYTB 和 ND4 基因的缺失比率分别是正常儿童父亲的 1.4 倍和 1.9 倍^[30]。在孤独症额叶皮层中,CYTB、NADH 脱氢酶亚基 I (NADH dehydrogenase subunit 1,ND1) 和亚基 4 基因与核 DNA 的比值显著升高,暗示这 3 个基因 DNA 拷贝数异常增多^[27]。在脑颞叶皮层,孤独症患者的 mtDNA 的序列和拷贝数未见异常,并未出现大段的缺失或重复^[28]。

4 线粒体功能相关的核基因组 DNA 缺陷与孤独症

线粒体的功能除了受自身 mtDNA 影响外,还受到细胞核内基因的调控。细胞核内的线粒体相关基因的异常在孤独症发病中发挥重要作用。Anitha 等^[31]对比了 8 例孤独症患者和 10 例正常人脑带状前回、运动皮层和丘脑中与线粒体合成、转运及凋亡相关的 84 个核基因表达情况,有 10 个基因至少 2 个在脑区中的表达下调,神经丝轻链 (neurofilament light chain polypeptide,NEFL) 基因、解偶联蛋白 4 (SLC25A27) 和 MTX2 (metaxin 2) 3 个基因在孤独症的 3 个脑区中均有下调。其中 NEFL 基因调节线粒体的融合及线粒体在神经元中的运动^[32],它的低表达会限制线粒体的迁移;SLC25A27 基因编码分布在线粒体内膜上的阴离子载体蛋白,在线粒体合成和维持线粒体内钙离子平衡发挥关键作用^[33];MTX2 可调控线粒体外膜上蛋白质的运输^[34]。这些基因的缺陷会导致线粒体功能的障碍,进一步引发孤独症脑功能的异常。微管亲和性调节激酶 1 (mitogen-activated protein kinase,MARK1) 基因参与线粒体在胞内的运输。研究发现,该基因内的多个 SNP 位点与孤独症显著相关,且 MARK1 在孤独症脑前额叶 BA46 区表达显著增加。动物实验证实,在原代培养的小鼠皮质神经元中,过表达 MARK1 会改变突触的长度和降低线粒体沿微管运送的速率,进而影响突触的功能^[35]。SLC25A12 基因可编码 Ca^{2+} 依赖的线粒体天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白 (aspartate/glutamate carrier 1,AGC1),后者可控制乳酸盐与丙酮酸盐之间的转化,AGC1 的异常会影响三磷酸腺苷的合成并导致线粒体功能失调。在 Rett 综合症 (ASDs 的亚型) 小鼠模型中,小胶质细胞膜的 Na^+ 偶联的中性氨基酸转运蛋白 (sodium-coupled neutral amino acid transporters 1,SNAT1) 出现过量表达,SNAT1 引起线粒体数量增多,细胞耗氧量随之增加,但 ATP 产生却显著下降 (一种能量浪费模式),同时线粒体产生大量的 ROS^[36]。Ramos 等^[37]对美国 411 个孤独症家系进行研究,发现 SLC25A12 基因 SNP 的 2 个位点 (rs2056202 和 rs2292813) 与孤独症有很强的关联。无独有偶,Segurado 等^[38]对爱尔兰人群中的孤独症患者的研究也得出同样结论。Durdiakova 等^[39]发现,高加索人的 SLC25A12 基因上的 SNP 另一位点 rs6716901 与阿斯伯格综合征有显著相关,但并未发现

rs2056202 位点与孤独症有关联。Lepagnol-Bestel 等^[40]发现,在孤独症儿童的前额叶皮质 Brodmann 区有 *SLC25A12* 基因的过表达,将该基因在小鼠胚胎期的皮层神经元中过表达,会影响神经元树突的长度及树突中线粒体的迁移。这些结果均提示,线粒体 *SLC25A12* 基因的异常可能在孤独症的病因学上起到重要作用,是孤独症的易感基因。

5 问题与展望

目前,对孤独症和线粒体关系的研究中大都集中在对孤独症患者的外周血或尸体脑组织的线粒体基因、功能及生物标志物的初步研究,但线粒体如何导致孤独症发生及行为异常的尚不可知,而且还不能排除线粒体功能失调有可能是导致 ASD 的间接原因或伴随现象^[41]。因此,要探究线粒体失调与孤独症刻板行为、交流障碍及社交缺陷间的关系,还需在动物模型上进行相关机制的深入研究。此外,mtDNA 一般只通过母亲遗传,子代线粒体障碍是遗传自母亲还是自身的突变,这还需要进一步临床试验来解答。如何从恢复线粒体正常功能,减低氧化应激和 ROS 的过量产生的角度对孤独症进行干预,寻找新的治疗手段,无疑能给有线粒体功能异常的孤独症人群带来希望。令人高兴的是,最近动物实验发现,给孤独症小鼠饮食补充线粒体三羧酸循环所需的营养底物,能提高小鼠的运动能力和社交能力^[42]。临床研究表明,长期服用能对抗氧化应激天然提取物(如萝卜硫素),可改善 ASDs 患者的社会行为及语言交流^[43]。相信随着相关研究的不断深入,从线粒体入手研究孤独症的发病机制和治疗方法将成为新的热点^[44]。

参考文献(References)

- [1] Bhat S , Acharya UR , Adeli H , *et al.* Autism: cause factors , early diagnosis and therapies [J]. *Rev Neurosci* , 2014 , **25**(6) : 841-850
- [2] Brentani H , Paula CS , Bordini D , *et al.* Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment [J]. *Rev Bras Psiquiatr* , 2013 , **35**(Suppl 1) : S62-72
- [3] Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; CDC. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network , 11 sites , United States , 2010 [J]. *MMWR Surveill Summ* , 2014 , **63**(2) : 1-21
- [4] Cheng A , Hou Y , Mattson MP. Mitochondria and neuroplasticity [J]. *ASN Neuro* , 2010 , **2**(5) : e00045
- [5] Raha S , Robinson BH. Mitochondria , oxygen free radicals , disease and ageing [J]. *Trends Biochem Sci* , 2000 , **25**(10) : 502-508
- [6] Gandhi S , Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev* , 2012 , **2012**: 428010
- [7] Coleman M , Blass JP. Autism and lactic acidosis [J]. *J Autism Dev Disord* , 1985 , **15**(1) : 1-8
- [8] Lombard J. Autism: a mitochondrial disorder? [J]. *Med Hypotheses* , 1998 , **50**(6) : 497-500
- [9] Weissman JR , Kelley RI , Bauman ML , *et al.* Mitochondrial disease in autism spectrum disorder patients: a cohort analysis [J]. *PLoS One* , 2008 , **3**(11) : e3815
- [10] Frustaci A , Neri M , Cesario A , *et al.* Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses [J]. *Free Radic Biol Med* , 2012 , **52**(10) : 2128-2141
- [11] James SJ , Cutler P , Melnyk S , *et al.* Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism [J]. *Am J Clin Nutr* , 2004 , **80**(6) : 1611-1617
- [12] Rose S , Melnyk S , Trusty TA , *et al.* Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism [J]. *Autism Res Treat* , 2012 , **2012**: 986519
- [13] James SJ , Rose S , Melnyk S , *et al.* Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism [J]. *FASEB J* , 2009 , **23**(8) : 2374-2383
- [14] Rose S , Melnyk S , Pavliv O , *et al.* Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain [J]. *Transl Psychiatry* , 2012 , **2**: e134
- [15] Chauhan A , Audhya T , Chauhan V. Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism [J]. *Neurochem Res* , 2012 , **37**(8) : 1681-1689
- [16] Gu F , Chauhan V , Chauhan A. Impaired synthesis and antioxidant defense of glutathione in the cerebellum of autistic subjects: alterations in the activities and protein expression of glutathione-related enzymes [J]. *Free Radic Biol Med* , 2013 , **65**: 488-496
- [17] Rose S , Frye RE , Slattery J , *et al.* Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autistic lymphoblastoid cell lines [J]. *Transl Psychiatry* , 2014 , **4**: e377
- [18] Filipek PA , Juranek J , Nguyen MT , *et al.* Relative carnitine deficiency in autism [J]. *J Autism Dev Disord* , 2004 , **34**(6) : 615-623
- [19] Frye RE , Melnyk S , Macfabe DF. Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder [J]. *Transl Psychiatry* , 2013 , **3**: e220
- [20] Pastural E , Ritchie S , Lu Y , *et al.* Novel plasma phospholipid biomarkers of autism: mitochondrial dysfunction as a putative causative mechanism [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* , 2009 , **81**(4) : 253-264
- [21] Shoffner J , Hyams L , Langley GN , *et al.* Fever plus mitochondrial disease could be risk factors for autistic regression

- [J]. *J Child Neurol*, 2010, **25**(4): 429-434
- [22] Marui T, Funatogawa I, Koishi S, *et al.* The NADH-ubiquinone oxidoreductase 1 alpha subcomplex 5 (NDUFA5) gene variants are associated with autism [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, **123**(2): 118-124
- [23] Giulivi C, Zhang YF, Omanska-Klusek A, *et al.* Mitochondrial dysfunction in autism [J]. *JAMA*, 2010, **304**(21): 2389-2396
- [24] Napoli E, Wong S, Hertz-Picciotto I, *et al.* Deficits in bioenergetics and impaired immune response in granulocytes from children with autism [J]. *Pediatrics*, 2014, **133**(5): e1405-1410
- [25] Anitha A, Nakamura K, Thanseem I, *et al.* Downregulation of the expression of mitochondrial electron transport complex genes in autism brains [J]. *Brain Pathol*, 2013, **23**(3): 294-302
- [26] Chauhan A, Gu F, Essa MM, *et al.* Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism [J]. *J Neurochem*, 2011, **117**(2): 209-220
- [27] Gu F, Chauhan V, Kaur K, *et al.* Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism [J]. *Transl Psychiatry*, 2013, **3**: e299
- [28] Tang G, Gutierrez Rios P, Kuo SH, *et al.* Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, **54**: 349-361
- [29] Smith M, Spence MA, Flodman P. Nuclear and mitochondrial genome defects in autisms [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, **1151**: 102-132
- [30] Napoli E, Wong S, Giulivi C. Evidence of reactive oxygen species-mediated damage to mitochondrial DNA in children with typical autism [J]. *Mol Autism*, 2013, **4**(1): 2
- [31] Anitha A, Nakamura K, Thanseem I, *et al.* Brain region-specific altered expression and association of mitochondria-related genes in autism [J]. *Mol Autism*, 2012, **3**(1): 12
- [32] Gentil BJ, Minotti S, Beange M, *et al.* Normal role of the low-molecular-weight neurofilament protein in mitochondrial dynamics and disruption in Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *FASEB J*, 2012, **26**(3): 1194-1203
- [33] Chan SL, Liu D, Kyriazis GA, *et al.* Mitochondrial uncoupling protein-4 regulates calcium homeostasis and sensitivity to store depletion-induced apoptosis in neural cells [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281**(49): 37391-37403
- [34] Ono K, Wang X, Kim SO, *et al.* Metaxin deficiency alters mitochondrial membrane permeability and leads to resistance to TNF-induced cell killing [J]. *Protein Cell*, 2010, **1**(2): 161-173
- [35] Maussion G, Carayol J, Lepagnol-Bestel AM, *et al.* Convergent evidence identifying MAP/microtubule affinity-regulating kinase 1 (MARK1) as a susceptibility gene for autism [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, **17**(16): 2541-2551
- [36] Jin LW, Horiuchi M, Wulff H, *et al.* Dysregulation of glutamine transporter SNAT1 in Rett syndrome microglia: a mechanism for mitochondrial dysfunction and neurotoxicity [J]. *J Neurosci*, 2015, **35**(6): 2516-2529
- [37] Ramoz N, Reichert JG, Smith CJ, *et al.* Linkage and association of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene with autism [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**(4): 662-669
- [38] Segurado R, Conroy J, Meally E, *et al.* Confirmation of association between autism and the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene on chromosome 2q31 [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, **162**(11): 2182-2884
- [39] Durdiakova J, Warrier V, Baron-Cohen S, *et al.* Single nucleotide polymorphism rs6716901 in SLC25A12 gene is associated with Asperger syndrome [J]. *Mol Autism*, 2014, **5**(1): 25
- [40] Lepagnol-Bestel AM, Maussion G, Boda B, *et al.* SLC25A12 expression is associated with neurite outgrowth and is upregulated in the prefrontal cortex of autistic subjects [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, **13**(4): 385-397
- [41] Palmieri L, Persico AM. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: cause or effect? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1797**(6-7): 1130-1137
- [42] Park MJ, Aja S, Li Q, *et al.* Anaplerotic triheptanoin diet enhances mitochondrial substrate use to remodel the metabolome and improve lifespan, motor function, and sociability in MeCP2-null mice [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(10): e109527
- [43] Singh K, Connors SL, Macklin EA, *et al.* Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, **111**(43): 15550-15555
- [44] Ezugha H, Goldenthal M, Valencia I, *et al.* 5q14.3 deletion manifesting as mitochondrial disease and autism: case report [J]. *J Child Neurol*, 2010, **25**(10): 1232-1235