

DOI: 10.13376/j.cblls/2014103

文章编号: 1004-0374(2014)07-0739-06

TDP-43在神经退行性疾病中的功能和作用

刘 丽, 申景岭*

(哈尔滨医科大学基础医学院组织学与胚胎学教研室, 哈尔滨 150081)

摘 要: 核蛋白 TAR DNA/RNA 结合蛋白 43 (TDP-43) 目前被认为是肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、额颞叶变性 (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) 等神经退行性疾病的病理学标记蛋白。在中枢神经系统中, TDP-43 作为必要的转录调控因子, 参与 mRNA 前体的剪接, 维持 RNA 稳态和运输。在突变和过表达 TDP-43 的转基因啮齿类动物模型中, 受损伤的神经元呈现出胞核和胞质中 TDP-43 泛素化、磷酸化聚集, 以及细胞周期进程的改变。在此, 着重阐述基于 TDP-43 突变或过表达建立神经退行性疾病动物模型的研究进展, 探讨其发病机制、病理学改变及治疗方法。

关键词: TDP-43; 神经退行性疾病; ALS; 动物模型

中图分类号: Q426; R742.5

文献标志码: A

The function of TDP-43 in neurodegenerative disease

LIU Li, SHEN Jing-Ling*

(Department of Histology and Embryology, Basic Medical Science College,
Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Nuclear protein TAR DNA /RNA binding protein 43 (TDP-43) is recognized as a pathological marker protein of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). It is identified as a regulator of essential transcriptional events in the CNS, which is involved in pre-mRNA splicing, RNA stability and transport. In affected neurons of transgenic rodent models with TDP-43 mutation or overexpression, nuclear and cytoplasmic TDP-43 aggregates with ubiquitination or phosphorylation, and cell cycles also alterate. Here research progress on transgenic rodent models made by TDP-43 mutation or overexpression is reviewed to explore molecular mechanisms, pathological changes and new therapies for neurodegenerative disease.

Key words: TDP-43; neurodegenerative disease; ALS; animal model

TAR DNA/RNA 结合蛋白 43 (TDP-43) 是神经退行性疾病的病理学标记蛋白。在多种神经退行性疾病的中枢神经系统中, 神经元和胶质细胞内 TDP-43 蛋白表现为异常聚集和定位。肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是成年运动神经元疾病, 其特征是进行性运动障碍并最终导致死亡。在 ALS 病例中, 3% 的家族型和 1.5% 的散发型 ALS 是由 TDP-43 突变引起的。多数研究者认为, TDP-43 突变是引起 ALS 的首要原因, 其导致的包涵体形成可直接引发神经退行性疾病。目前, 在多种散发型和家族型 ALS 病例中已经发现 30 种不同位点的 TDP-43 突变^[1-3]。因此, 确定 TDP-43

阳性胞质包涵体的形成是神经退行性疾病的病理学标志。

尽管 TDP-43 的相关报道越来越多, 仍然不能确定是由于 TDP-43 及其衍生物异常分布而引起胞质加工过程和核定位信号失控而导致神经元损伤, 还是由于 TDP-43 引起其他分子的异常表达影响神经元正常功能或者获得神经毒性而导致神经元退行

收稿日期: 2013-10-14; 修回日期: 2013-11-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(30900413)

*通信作者: E-mail: shenjingling@rocketmail.com; Tel: 0451-86674518

性改变。本文在此对近几年的文献作一综述, 总体概括 TDP-43 作用于蛋白质与 RNA 的功能, 重点阐述基于 TDP-43 突变建立神经退行性疾病模型的研究进展, 期望对了解 TDP-43 在神经退行性疾病中的作用提供帮助。

1 TDP-43的结构与功能

TDP-43 是高保守的核糖核蛋白体, 定位于染色体 1p36, 由 414 个氨基酸组成, 其中包含 6 个外显子。TDP-43 蛋白 C 端包含甘氨酸富集区, 其介导蛋白质之间的相互作用, 可引起 CFTR 外显子 9 跳跃, 并能与其他因子相互作用^[4], 几乎所有与 ALS 相关的 TDP-43 错义突变都发生在该区域, 意味着此区域功能的改变在神经退行性疾病的发生中扮演重要角色^[5-6]。TDP-43 蛋白 N 端包含核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) 和核输出信号 (nuclear export signal, NES), 以及 3 个潜在的 Caspase-3 识别位点^[7]。其中, NES 和 NLS 对 TDP-43 的胞核定位起重要作用, 其突变是导致 TDP-43 胞核到胞质异常定位的直接原因。Caspase-3 裂解 TDP-43 后形成相对分子质量为 2.5×10^4 的 TDP-43 C 端碎片, 可引起细胞毒性, 与 TDP-43 包涵体的形成有关^[8]。

近些年来的研究显示, TDP-43 作为一种多功能核酸结合蛋白, 可以通过多种途径调控 RNA。与 hnRNP 家族蛋白的结构特征相似, TDP-43 具有两个高度保守的 RNA 识别位点, 是调控选择性剪接的功能域。

TDP-43 可通过结合 DNA 调控转录, 同时还参与 RNA 代谢。TDP-43 能够调控 RNA 剪接、micro-RNA 生物生成、RNA 转运及翻译。TDP-43 可通过与 hnRNPs、剪接因子、miRNA 形成蛋白的相互作用来影响 RNA 应激颗粒的产生^[9-11]。随着 TDP-43 调控 RNA 研究的深入, 中枢神经系统中高通量筛选结果显示, 作为多功能核酸结合蛋白, TDP-43 能够结合超过 6 000 种 mRNA, 调控超过 600 种 mRNA 的表达水平, 如细胞周期依赖性蛋白激酶 6 (cyclin-dependent kinases 6, CDK6) 和组蛋白脱乙酰基酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 等的 mRNA 水平^[12-13], 同时还影响约 950 种 mRNA 的剪接模式。另有研究表明, TDP-43 能够结合在超过 1 000 种转录本的 3'UTR 端, 包括其自身的 mRNA 在内, 进而影响这些 mRNA 在体内的稳态。该研究还发现, TDP-43 能够将一些与 ALS 疾病相关的基因的 RNA 作为靶点进行调控, 如 ALSIN、CHMP2B、FIG4、

VAPB 和 VCP 等^[14]。敲除 TDP-43 后, 这些基因的表达水平也会随之改变。这些研究丰富了 TDP-43 调控 RNA 的证据, 并且有助于阐明 TDP-43 突变引起的 RNA 调控功能的缺失或其自身调控的改变导致 ALS 等神经退行性疾病的发病机制。此外, Tollervey 等^[15] 研究还发现, TDP-43 不仅可与长 ncRNA (noncoding RNAs) 相互作用, 如与 NEAT1 (nuclear-enriched autosomal transcript 1) 和 MALAT1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1) 等, 还可以通过结合小 ncRNA 影响 miRNA 水平。另外, 抑制 TDP-43 在果蝇中的表达可引起 *Let-7b* 下调和 miR-663 的上调^[16]。这些研究结果表明, TDP-43 可能在染色质重构、转录调控、转录后加工及 miRNA 的调节等方面起到重要作用。

近两年, 许多研究都期望通过挖掘 TDP-43 与 RNA 调控的关系来阐明 TDP-43 引起神经退行性疾病的机制。Dewey 等^[17] 的研究同样表明了 TDP-43 调控 RNA 的作用。该研究提出 TDP-43 是应激颗粒的组成成分之一, 能够在应激状态下暂时抑制翻译进程并存储 mRNA。这一研究结果提示, TDP-43 突变后形成包涵体这一过程是否有应激颗粒的参与, 应激颗粒与包涵体之间是否存在某种关联。这些问题的提出将为揭示 TDP-43 在神经退行性疾病过程中的功能提供想象空间。

因此, 对于 TDP-43 在蛋白质与 RNA 以及蛋白质与蛋白质之间的基本功能的研究, 将有助于阐明异常调控的 TDP-43 导致 ALS 等神经退行性疾病的致病机制, 并为疾病治疗和新药研发提供有效靶点。

2 TDP-43在神经退行性疾病中的异常调控

2.1 TDP-43的泛素化和自噬

在人类家族型和散发型 ALS 以及相关动物模型中已经发现 TDP-43 蛋白异常泛素化、高度磷酸化、异常亚细胞定位、C 端片段和胞质包涵体形成等表征。然而, TDP-43 在神经退行性疾病中的机制究竟是正常功能的缺失还是突变导致的毒性作用, 目前两方面都有证据支持。普遍认为细胞可以通过泛素蛋白酶系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 降解 TDP-43。在 TDP-43 突变和过表达介导的泛素化胞质包涵体中能够检测到 TDP-43 蛋白的存在。事实上, 抑制 UPS 将会导致细胞内磷酸化 TDP-43 的聚集增加^[18]。因此, 抑制 UPS 可能会导致在 ALS 和 FTLD-TDP 中泛素化 TDP-43 蛋白的增加。此外, 细胞内的自噬作用也可以降解异常的

TDP-43。UBQLN 作为一类接头蛋白, 能够将泛素化的蛋白运送到溶酶体, 同时调控自噬的作用。多泛素化的野生型和突变型 TDP-43 能够与自噬体阳性标志物 LC3 共定位于细胞膜和微粒体上^[19]。在 HeLa 细胞中, UBQLN 的过表达会增加胞质内不可溶性 TDP-43 的聚集, 同时与 LC3 共定位^[20]。自噬抑制剂 (如乳胞素、3MA) 能够增加胞质内 TDP-43 的聚集^[19]。因此, 自噬作用的调控可以作为由 TDP-43 引起的神经退行性疾病的治疗手段之一。Wang 等^[21]的研究也支持这一观点, 雷帕霉素等自噬激活剂能够对由 TDP-43 突变导致的 ALS 动物疾病模型起到修复和延缓发病的作用。神经系统中自噬的研究在阐明 TDP-43 功能方面又增添了新的内容, 结合自噬作用可以调节 TDP-43 突变引起的神经退行性改变。

2.2 TDP-43的聚集和包涵体的形成

TDP-43 聚集与神经元发生自主性退行性改变密切相关, 其中枢神经系统的神经元和胶质细胞的聚集已经成为 ALS 和 FTLN-TDP 的病理学标志^[22-23]。然而, 由于 TDP-43 的聚集与其他病理学现象 (如泛素化、磷酸化、异常定位) 都有着密切的关联, 所以目前很难判定聚集物的产生是否是导致神经退行性疾病的直接原因。在胞质中, TDP-43 聚集所形成的颗粒被认为是泛素蛋白阳性包涵体 (ubiquitinated inclusions, UBIs) 的前体, 所以, TDP-43 的聚集也可能是包涵体形成的原因^[24-27]。UBIs 以多泛素化的 TDP-43、磷酸化的 TDP-43 和截短的 C 端片段形式存在。实际上, TDP-43 阳性包涵体在神经退行性疾病中的发生已经远远超出了想象, 陆续有文献报道在其他神经退行性疾病中检测到 TDP-43 阳性包涵体, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、皮质延髓退变症 (corticobasal degeneration, CBD)、Lewy 小体痴呆症 (dementia with lewy bodies, DLB)、关岛帕金森痴呆和海马硬化症 (hippocampal sclerosis, HpScl) 等。正常情况下, 超过 90% 的 TDP-43 蛋白分布在核内, 只有少量 TDP-43 蛋白分布在胞质内形成特殊的颗粒。由于蛋白质的合成发生在胞质中, 在 ALS 和 FTLN-U 亚型的神经元和胶质细胞内, 可能由于蛋白质降解或核输入信号过程的异常造成 TDP-43 在胞质内聚集。TDP-43 突变引起蛋白质异常修饰或水解, 缺失核定位信号, 蛋白质不能转运入细胞核, 导致在胞质中聚集形成包涵体^[28]。在散发型 ALS 患者中, 存活年限较长的患者脑内 TDP-43 包涵体数量相对较低^[29]。这说明

ALS 疾病早期含有 TDP-43 包涵体的神经元更易于发生退行性改变, 并且, 包涵体数目可能与神经元退行性改变程度呈正相关; 但是, 在过表达 TDP-43 转基因动物中, 却很少出现 TDP-43 阳性的包涵体, 并且包涵体数量与神经元退行性改变程度也无直接关联^[30-35]。同样, 在体外培养的细胞中, 过表达 TDP-43 很少形成 TDP-43 聚集, 而过表达 NLS 位点突变的 TDP-43 或者 TDP-43 CTFs 则会产生大量的胞质包涵体^[36-37]。基于这些研究, 可以认为 TDP-43 包涵体可能会诱导神经元死亡, 但其本身可能并不是神经元退行性改变的必要条件。

TDP-43 蛋白主要在核内表达, 而在 ALS 和 FTLN-TDP 中, 绝大多数 TDP-43 蛋白异常定位于胞质和神经突上。在体外培养的细胞和转基因小鼠模型中, 一个或两个 NLS 位点突变会使 TDP-43 滞留在胞质内, 进而导致 TDP-43 在胞质内聚集^[38]。TDP-43 从细胞核到胞质的异常定位是由于多种基因和环境因素导致的, 其异常定位可能会导致细胞毒性的产生, 也可能是由于其在胞质内继续发挥与 RNA 结合的作用, 进而产生异常的功能, 从而使神经元发生退行性病变。不同种属的 TDP-43 转基因动物模型中, 除了产生胞质包涵体外, 也能看到磷酸化的 TDP-43 的聚集, 这与 ALS 和 FTLN-TDP 患者的病理表现相似。磷酸化 TDP-43 蛋白的半衰期相对较长, 这可能会抑制泛素蛋白酶系统 (UPS) 的降解作用, 并导致聚集物的形成。因此, TDP-43 磷酸化也可能是疾病发生和发展过程中的早期事件。然而, 这些发现并不能解释 TDP-43 聚集在疾病中所起的作用, 到底其聚集本身就会产生神经毒性, 还是聚集是神经元损伤后所呈现的病理表现, 并因此成为其他神经毒性反应过程的标志物, 这些问题都是尚待解决的, 并对解释 TDP-43 引起的神经退行性改变的机制尤为重要。

2.3 TDP-43引起成熟神经元中细胞周期相关蛋白的改变

普遍认为成熟的中枢神经系统的神经元将不再进行有丝分裂, 但是对 TDP-43- Δ NLS 的转基因鼠模型的研究发现, 特异表达在有丝分裂期细胞的组蛋白及其调控因子的 mRNA 在脑组织中出现明显的改变, 这种现象是对传统理论的一种挑战。目前, 已有多篇文献报道, 在神经退行性疾病中高度分化的神经元可以重新再进入细胞周期, 表达细胞周期相关蛋白, 甚至出现 DNA 复制, 然而, 神经元并不能进行完整的细胞周期进程, 而是趋向细胞死

亡^[39-41]。当细胞进行正常的有丝分裂时,每一种细胞周期相关蛋白都有其相应的表达位点和时间,而当这些蛋白在异常的时间出现在异常的位点时,就会发挥异常的功能。在经过 β 淀粉样蛋白处理的神经元前体细胞、AD小鼠模型和人类AD患者的脑中,神经元细胞核中出现细胞周期标志物PCNA的表达,同时细胞周期依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的表达量和亚细胞定位也出现异常^[42]。这意味着,TDP-43、神经元细胞周期蛋白的表达以及神经元凋亡这三者之间存在一定的联系。对于TDP-43与神经元再进入细胞周期的研究,首先要清楚这种现象是否在神经退行性疾病中是普遍存在的,其次要结合TDP-43调控靶点的研究,判定其中是否有直接或间接细胞周期调控相关蛋白或RNA的参与,借此可以进一步揭示TDP-43诱导神经元再进入细胞周期,从而引起神经退行性病变的机制。

3 TDP-43突变的转基因动物模型在疾病研究中的进展

为了能够更有效地模拟突变的TDP-43在体内的作用机制,2009年,Wegorzewska等^[32]构建表达人类TDP-43^{A315T}突变的转基因小鼠模型,该转基因小鼠出生3个月 after 出现运动障碍。结果分析显示,在转基因小鼠的大脑皮质第5层锥体神经元中,脊髓运动神经元出现泛素化阳性,但是并没有TDP-43阳性的包涵体形成,这可能是由于过表达外源的人TDP-43导致细胞早期死亡,没有表现出进程性积累TDP-43包涵体的过程。因此,该模型没有模拟出人类ALS疾病进程性运动障碍的病理特征。Wils等^[33]构建的过表达野生型人类TDP-43转基因小鼠模型也出现了ALS疾病的特征,主要表现为大脑皮质和脊髓神经元的退行性改变,引起四肢运动障碍。小鼠模型神经元虽有泛素化、磷酸化阳性的TDP-43包涵体形成,但是没有表现出ALS疾病进程性改变的特征。这些研究利用神经元特异启动子的调控,过表达突变的TDP-43,可能掩盖了与ALS疾病突变TDP-43蛋白逐渐积累而导致神经元进行性损伤的过程。

同一时期,Zhou等^[43]在大鼠的TDP-43转基因模型研究中也观察到了ALS疾病的特征,神经元出现TDP-43胞质的异常定位及包涵体的形成,运动神经元发生退行性改变。该研究小组的另一项研究表明,ChAT阳性运动神经元表达突变的TDP-

43可引起大鼠ALS疾病的发生和发展^[44]。在Medina等^[45]构建的人类TDP-43转基因小鼠模型中,小鼠内源性TDP-43蛋白减少、截短的C端蛋白聚集、突触蛋白的丢失都可能与小鼠认知功能障碍以及运动协调能力下降有关。利用动物模型可以确定,突变的TDP-43的过表达可引起这些模型动物的神经元发生病理性改变,其中,对于TDP-43包涵体形成的作用仍未给出明确答案。然而,Arnold等^[46]的研究认为TDP-43的聚集、包涵体形成似乎并不是导致ALS疾病发生的根本原因,突变TDP-43的关键影响在于对某些RNA产生了异常的剪接,从而引起神经元退行性改变。该研究表明突变TDP-43的功能改变才是关键因素,特别是TDP-43的RNA调节功能的异常引起神经元内RNA代谢紊乱,导致神经元损伤。

随着对TDP-43功能研究的进行,非啮齿类的动物也可以被用来快速有效地制成TDP-43相关疾病模型,如在果蝇眼睛中表达全长的人类TDP-43,导致果蝇小眼的进行性缺失,这是神经退行性疾病的病理性标志。TDP-43在蕈形体的表达会导致神经元大量缺失并死亡,而且,人类TDP-43在果蝇运动神经元的表达会导致轴突膨胀,轴突的分支和小结数量下降,以及运动神经元的缺失和功能缺陷^[47]。斑马鱼是探索TDP-43突变的另一种疾病模型。过表达突变的TDP-43会引起斑马鱼运动神经元轴突缩短,轴突分支提前成熟及过度生长,致使游泳能力缺陷。此外,敲除斑马鱼的TDP-43虽然会导致相似的表型,但是同野生型人类TDP-43共表达时则会缓解上述症状。以上表明,TDP-43突变会导致神经毒性的产生以及运动神经元退行性改变。因此,无论是TDP-43正常功能的缺失还是神经毒性的获得,都可能成为与其相关的神经退行性疾病的致病机理。

以上动物模型都是在过表达TDP-43蛋白的基础上建立的,绝大多数动物都表现出早期瘫痪并死亡的症状,出生率和长期生存率均较低,虽然能在一定程度上揭示TDP-43的致病机制,但也同时掩盖了ALS等神经退行性疾病的进行性表现。同时,由于多数动物模型都是在神经系统内广泛表达野生型或突变型TDP-43蛋白,因此,并不能明确判断在TDP-43的异常表达和定位中,哪一种类型的神经细胞更易受损,以及在疾病的进程中,神经胶质细胞或者其他种类的细胞是否能够启动某些保护机制来延缓疾病进程。本课题组利用HB9脊髓运动

神经元特异启动子, 获得仅在脊髓运动神经元表达人类 TDP-43 的转基因小鼠, 小鼠模型出生后 4~6 个月表现出运动障碍, 前肢挛缩, 出现 ALS 的疾病特征, 与其他文献报道的 ALS 转基因小鼠模型发病进程相似, 同时该模型还表现出胶质细胞大量活化及凋亡细胞大量增加, 这将有助于研究突变的 TDP-43 在单一类型的神经元中表达对于神经退行性疾病的作用, 以及探讨正常的胶质细胞对于病变的运动神经元的保护或毒性功能。

随着对 TDP-43 的功能和作用研究的不断深入, 尽早地将新的研究方向和热点 (如 TDP-43 对 RNA 的调控作用) 加入到 TDP-43 相关的动物疾病模型中, 将更有利于探索 TDP-43 异常所导致疾病的分子机制和治疗靶点。

4 结语

目前, TDP-43 在神经退行性疾病中的致病机制尚未明确。由 TDP-43 突变和过表达所引起的异常定位、聚集、磷酸化、泛素化阳性包涵体的形成及其对多种类型的 RNA 的调控等, 都有可能单独或共同作用, 成为 ALS 和 FTLTDP 的致病因素。此外, TDP-43 的上下游调控基因或相关作用蛋白也可能因为 TDP-43 的异常而发生功能的缺失或改变, 进而导致神经元受损。不同类型的神经元对于异常表达 TDP-43 的敏感性是否相同, 神经胶质细胞或其他类型的细胞是否能在疾病的过程中起到一定的保护作用, 这些都还需要进一步的研究来明确 TDP-43 的致病机理, 并有助于寻找最佳的神经退行性疾病的治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*, 2008, 40(5): 572-4
- [2] Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2008, 319(5870): 1668-72
- [3] Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5): 409-16
- [4] Buratti E, Dörk T, Zuccato E, et al. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote *in vitro* and *in vivo* CFTR exon 9 skipping. *EMBO J*, 2001, 20(7): 1774-84
- [5] Pesiridis GS, Lee VM, Trojanowski JQ. Mutations in TDP-43 link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(R2): R156-62
- [6] Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, et al. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol*, 2008, 63(4): 535-8
- [7] Ou SH, Wu F, Harrich D, et al. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol*, 1995, 69(6): 3584-96
- [8] Zhang YJ, Xu YF, Cook C, et al. Aberrant cleavage of TDP-43 enhances aggregation and cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(18): 7607-12
- [9] Buratti E, Baralle FE. TDP-43: gumming up neurons through protein-protein and protein-RNA interactions. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37(6): 237-47
- [10] Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, et al. Misregulated RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res*, 2012, 26, 1462: 3-15
- [11] Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW. TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(R1): R46-64
- [12] Ayala YM, Misteli T, Baralle FE. TDP-43 regulates retinoblastoma protein phosphorylation through the repression of cyclin-dependent kinase 6 expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10): 3785-9
- [13] Fiesel FC, Voigt A, Weber SS, et al. Knockdown of transactive response DNA-binding protein (TDP-43) downregulates histone deacetylase 6. *EMBO J*, 2010, 29(1): 209-21
- [14] Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt KR, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nat Neurosci*, 2011, 14(4): 459-68
- [15] Tollervey JR, Curk T, Rogelj B, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat Neurosci*, 2011, 14(4): 452-8
- [16] Buratti E, De Conti L, Stuani C, et al. Nuclear factor TDP-43 can affect selected microRNA levels. *FEBS J*, 2010, 277(10): 2268-81
- [17] Dewey CM, Cenik B, Sephton CF, et al. TDP-43 aggregation in neurodegeneration: are stress granules the key? *Brain Res*, 2012, 26(1462): 16-25
- [18] Winton MJ, Igaz LM, Wong MM, et al. Disturbance of nuclear and cytoplasmic TAR DNA-binding protein (TDP-43) induces disease-like redistribution, sequestration, and aggregate formation. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13302-9
- [19] Urushitani M, Sato T, Bamba H, et al. Synergistic effect between proteasome and autophagosome in the clearance of polyubiquitinated TDP-43. *J Neurosci Res*, 2010, 88(4): 784-97
- [20] Kim SH, Shi Y, Hanson KA, et al. Potentiation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-associated TDP-43 aggregation by the proteasome-targeting factor, ubiquilin 1. *J Biol Chem*, 2009, 284(12): 8083-92
- [21] Wang IF, Guo BS, Liu YC, et al. Autophagy activators rescue and alleviate pathogenesis of a mouse model with

- proteinopathies of the TAR DNA-binding protein 43. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(37): 15024-9
- [22] Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2006, 314(5796): 130-3
- [23] Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol*, 2006, 169(4): 1343-52
- [24] Giordana MT, Piccinini M, Grifoni S, et al. TDP-43 redistribution is an early event in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol*, 2010, 20(2): 351-60
- [25] Brandmeir NJ, Geser F, Kwong LK, et al. Severe subcortical TDP-43 pathology in sporadic frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease. *Acta Neuropathol*, 2008, 115(1): 123-31
- [26] Strong MJ, Volkening K, Hammond R, et al. TDP43 is a human low molecular weight neurofilament (hNFL) mRNA-binding protein. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 35(2): 320-7
- [27] Mori F, Tanji K, Zhang HX, et al. Maturation process of TDP-43-positive neuronal cytoplasmic inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with and without dementia. *Acta Neuropathol*, 2008, 116(2): 193-203
- [28] Nishimura AL, Zupunski V, Troakes C, et al. Nuclear import impairment causes cytoplasmic trans-activation response DNA-binding protein accumulation and is associated with frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1763-71
- [29] Nishihira Y, Tan CF, Hoshi Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration is associated with relatively mild TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol*, 2009, 117(1): 45-53
- [30] Shan X, Chiang PM, Price DL, et al. Altered distributions of Gemini of coiled bodies and mitochondria in motor neurons of TDP-43 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(37): 16325-30
- [31] Stallings NR, Puttaparthi K, Luther CM, et al. Progressive motor weakness in transgenic mice expressing human TDP-43. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(2): 404-14
- [32] Wegorzewska I, Bell S, Cairns NJ, et al. TDP-43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(44): 18809-14
- [33] Wils H, Kleinberger G, Janssens J, et al. TDP-43 transgenic mice develop spastic paralysis and neuronal inclusions characteristic of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(8): 3858-63
- [34] Xu YF, Gendron TF, Zhang YJ, et al. Wild-type human TDP-43 expression causes TDP-43 phosphorylation, mitochondrial aggregation, motor deficits, and early mortality in transgenic mice. *J Neurosci*, 2010, 30(32): 10851-9
- [35] Igaz LM, Kwong LK, Lee EB, et al. Dysregulation of the ALS-associated gene TDP-43 leads to neuronal death and degeneration in mice. *J Clin Invest*, 2011, 121(2): 726-38
- [36] Igaz LM, Kwong LK, Chen-Plotkin A, et al. Expression of TDP-43 c-terminal fragments *in vitro* recapitulates pathological features of TDP-43 proteinopathies. *J Biol Chem*, 2009, 284(13): 8516-24
- [37] Nonaka T, Kametani F, Arai T, et al. Truncation and pathogenic mutations facilitate the formation of intracellular aggregates of TDP-43. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(18): 3353-64
- [38] Nonaka T, Arai T, Buratti E, et al. Phosphorylated and ubiquitinated TDP-43 pathological inclusions in ALS and FTLD-U are recapitulated in SH-SY5Y cells. *FEBS Lett*, 2009, 583(2): 394-400
- [39] Nguyen MD, Boudreau M, Kriz J, et al. Cell cycle regulators in the neuronal death pathway of amyotrophic lateral sclerosis caused by mutant superoxide dismutase 1. *J Neurosci*, 2003, 23(6): 2131-40
- [40] Ranganathan S, Bowser R. Alterations in G₁ to S phase cell-cycle regulators during amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol*, 2003, 162(3): 823-35
- [41] Ranganathan S, Scudiere S, Bowser R. Hyperphosphorylation of the retinoblastoma gene product and altered subcellular distribution of E2F-1 during Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J Alzheimers Dis*, 2001, 3(4): 377-85
- [42] Zhang J, Cicero SA, Wang L, et al. Nuclear localization of Cdk5 is a key determinant in the postmitotic state of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(25): 8772-7
- [43] Zhou H, Huang C, Chen H, et al. Transgenic rat model of neurodegeneration caused by mutation in the TDP gene. *PLoS Genet*, 2010, 6(3): e1000887
- [44] Huang C, Tong J, Bi F, et al. Mutant TDP-43 in motor neurons promotes the onset and progression of ALS in rats. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 107-18
- [45] Medina DX, Orr ME, Oddo S. Accumulation of C-terminal fragments of transactive response DNA-binding protein 43 leads to synaptic loss and cognitive deficits in human TDP-43 transgenic mice. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(1): 79-87
- [46] Arnold ES, Ling SC, Huelga SC, et al. ALS-linked TDP-43 mutations produce aberrant RNA splicing and adult-onset motor neuron disease without aggregation or loss of nuclear TDP-43. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(8): E736-45
- [47] Li Y, Ray P, Rao EJ, et al. A *Drosophila* model for TDP-43 proteinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(7): 3169-74