

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00779

# 青少年型神经元蜡样脂褐质沉积病(JNCL)的发病机制

王师尧, 金巍娜, 吴丹

北京大学医学部基础医学院医学遗传学系, 北京 100191

**摘要:** 神经元蜡样脂褐质沉积病(Neural ceroid lipofuscinosis, NCLs)是一组儿科神经退行性变疾病, 青少年型神经元蜡样脂褐质沉积病(Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, JNCL)是其中一型。其临床表现包括视网膜退化进而失明、癫痫以及进行性的认知和运动能力的减退。本文综述了其发病机制, 包括凋亡、自噬、质膜相关的功能障碍、氧化应激与 NO 转导通路受阻、线粒体和溶酶体功能障碍、胞内 pH 失衡等。其中研究最为清楚的是细胞凋亡和自噬两种方式。在凋亡中, *CLN3* 基因正常功能的缺陷导致神经酰胺的积累, 导致线粒体膜通透性增加(MMP), 并最终引发依赖胱蛋白酶(Caspase)以及非依赖胱蛋白酶的凋亡。自噬既有发生又有被破坏, 其破坏的主要原因是自噬小泡的不成熟导致自噬不能有效循环。本文对发病机制, 尤其是其细胞死亡的途径的阐述, 将有助于对 JNCL 等神经退行性病变一类疾病的认识。

**关键词:** 青少年型神经元蜡样脂褐质沉积病; 发病机制; 细胞凋亡; 自噬

## Mechanisms of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL)

WANG Shi-Yao, JIN Wei-Na, WU Dan

Department of Medical Genetics, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

**Abstract:** Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) is one type of the neuronal ceroid lipofuscinosis (NCLs), which is a group of pediatric neurodegenerative disorders. The symptoms of JNCL are retinal degeneration (rd), seizures, cognitive, and motor decline. The pathogenesis, summarized in this review, include apoptosis, autophagy, dysfunction in the structure associated with plasmalemma, oxidative stress and disruption of nitric oxide signaling, dysfunction of the mitochondrial and lysosome, unbalanced intracellular pH, and other relative mechanisms. Among them, only apoptosis and autophagy are well known. In apoptosis, the defects in *CLN3* result in ceramide accumulation and upstream of mitochondrial membrane permeabilization, which eventually induce caspase-dependent and caspase-independent cell death. Autophagy exists but is disrupted because the immaturity of autophagic vacuoles leads to the failure of autophagy circulation. Understanding of the pathogenesis, especially the pathways of cell death in JNCL, is helpful to explore the mechanism of neurodegenerative disorders, such as JNCL.

**Keywords:** JNCL; mechanisms; apoptosis; autophagy

神经元蜡样脂褐质沉积病(Neural ceroid lipofuscinosis, NCL)是一组儿科神经退行性变疾病, 在美国总发病率大约是 1: 12 500<sup>[1]</sup>。20 世纪初, 在

神经病理尸检中发现这种病人的神经细胞中有脂质样染色的颗粒物质, 因此这种疾病被认定为是此物质的沉积病<sup>[2,3]</sup>, 之后的形态学研究表明这种沉积物

收稿日期: 2008-11-05; 修回日期: 2009-04-16

基金项目: 国家教育部博士点基金项目(编号: 20070001801)资助

作者简介: 王师尧(1986-), 男, 本科。E-mail: samuelwsy@163.com

通讯作者: 吴丹(1974-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 神经退行性病变的致病机制与基因治疗。Tel: 010-82801696; E-mail: danw@bjmu.edu.cn

与蜡样质和脂褐素相近,因而这种疾病被命名为神经元蜡样脂褐质沉积病。这一类疾病都是常染色体隐性遗传病,按发病年龄可分为先天型、婴儿型、晚期婴儿型、青少年型以及成年型<sup>[4]</sup>,并具有相应的基因缺陷。其中青少年型(Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis, JNCL)是研究较多的一种,由Batten在1903年最先报导<sup>[5,6]</sup>,其症状一般从4岁开始,包括视网膜退化进而失明、癫痫以及进行性的认知和运动能力的减退,大部分患者在二十多岁死亡<sup>[7]</sup>。JNCL沉积物呈指纹样<sup>[4]</sup>,现在已经知道主要成分是线粒体ATP酶的C亚基。JNCL是由于CLN3基因功能缺陷,CLN3定位于16p12.1,编码内体和溶酶体跨膜蛋白,被称为Battenin。大多数JNCL有约1 kb的CLN3基因缺失,从而导致Battenin不能合成,功能丧失<sup>[8,9]</sup>。JNCL的发病机制很复杂,包括凋亡、自噬、质膜相关的功能障碍、氧化应激与NO转导通路受阻、线粒体和溶酶体功能障碍、胞内PH失衡,而其中研究较清楚的是凋亡和自噬。

## 1 JNCL的发病机制

### 1.1 细胞凋亡

JNCL神经元的死亡发生在小脑和大脑皮层、海马和基底神经节,其细胞表现出高尔基体的片段化,神经酰胺表达水平升高、积累<sup>[10]</sup>。CLN3对内源性和外在激活的神经酰胺有调节作用<sup>[11]</sup>,CLN3功能缺陷会引起神经酰胺的升高。高尔基体含有参与凋亡信号转导过程的蛋白和脂质,高尔基体蛋白在凋亡时断裂,导致在核周的片段化,它是细胞凋亡的一个特征<sup>[12]</sup>。神经酰胺的积累引发Caspase级联反应,并作为第二信使参与其中,同时有独立于Caspase级联反应<sup>[13]</sup>。高尔基体的片段化和神经酰胺表达水平的升高、积累都表明细胞凋亡作为JNCL细胞死亡的一个方式确实存在。

研究中发现,在JNCL中,PI染色(Propidium iodide staining)呈阳性的总凋亡细胞数大于单纯Caspase激活的凋亡细胞数,即凋亡的细胞中既有Caspase激活细胞又有Caspase未激活细胞<sup>[12,14]</sup>。这表明与大部分凋亡细胞相似,在JNCL中,依赖Caspase凋亡途径和非依赖Caspase凋亡途径都有发生,很可能是神经酰胺的积累引发的<sup>[12]</sup>。

对于依赖Caspase凋亡途径的研究比较多,研究发现依赖Caspase凋亡途径又分为外在途径和内在途径。外在途径涉及Caspase-8和其他Caspase,内在途径是线粒体膜通透性(Mitochondrial membrane permeabilization, MMP)增加,释放细胞色素c,细胞色素c结合分子 $\alpha$ -1,激活Caspase-9完成凋亡小体的激活,最后激活效应型Caspase<sup>[15]</sup>。

对于JNCL, Persaud-Sawin和Boustany<sup>[12]</sup>发现阻断Caspase-9和Caspase-3对Caspase的激活起到相似的作用,说明Caspase-9和Caspase-3是在同一凋亡通路内,Caspase-6和Caspase-9相互独立,Caspase-8在Caspase-9的上游,Caspase-6可能与Caspase-8相互独立也可能受Caspase-8的间接影响。CLN3缺陷细胞很可能由Caspase-8介导,再通过改变MMP,分别激活Caspase-6和Caspase-9。结合其他研究组的研究成果:在Fas介导的凋亡中Caspase-8的激活可导致Caspase-3/Caspase-6/Caspase-7的激活<sup>[16]</sup>,Caspase-6的激活依赖MMP以及线粒体释放的Caspase-2<sup>[17]</sup>,由此可以描绘出依赖Caspase途径的通路。

目前,JNCL中对于非依赖Caspase凋亡途径的研究不是很清楚。Bidère等<sup>[18]</sup>指出非依赖Caspase凋亡途径可由溶酶体的不稳定引发,而在JNCL神经细胞内神经酰胺的积累和PH值的上升可能是导致溶酶体的不稳定的重要原因。溶酶体的不稳定会直接导致tBID、BAX和BAK介导的MMP并且引发凋亡诱导因子(Apoptosis inducing factor, AIF)的释放,进而引发DNA的片段化和非依赖Caspase的凋亡<sup>[18,19]</sup>。而且,非依赖Caspase凋亡途径可能早于并引发依赖Caspase凋亡途径,加速凋亡<sup>[20]</sup>。综上所述,JNCL的凋亡通路见图1。

### 1.2 自噬途径

自吞噬是细胞在处于恶劣环境时的一种生存机制,但持续的自吞噬会导致程序性细胞死亡。当细胞处于氨基酸饥饿、营养缺乏或生长因子去除时,细胞的mTOR(Mammalian target of rapamycin)就会受到抑制,从而发生自吞噬<sup>[21]</sup>。细胞质空泡形成、DNA片段化以及自噬小泡(Autophagic vacuoles, AV)的出现是自噬的标志<sup>[22]</sup>。

许多研究组都发现JNCL中有自噬发生,但自噬是如何在JNCL中起作用的还存有争议。Persaud-

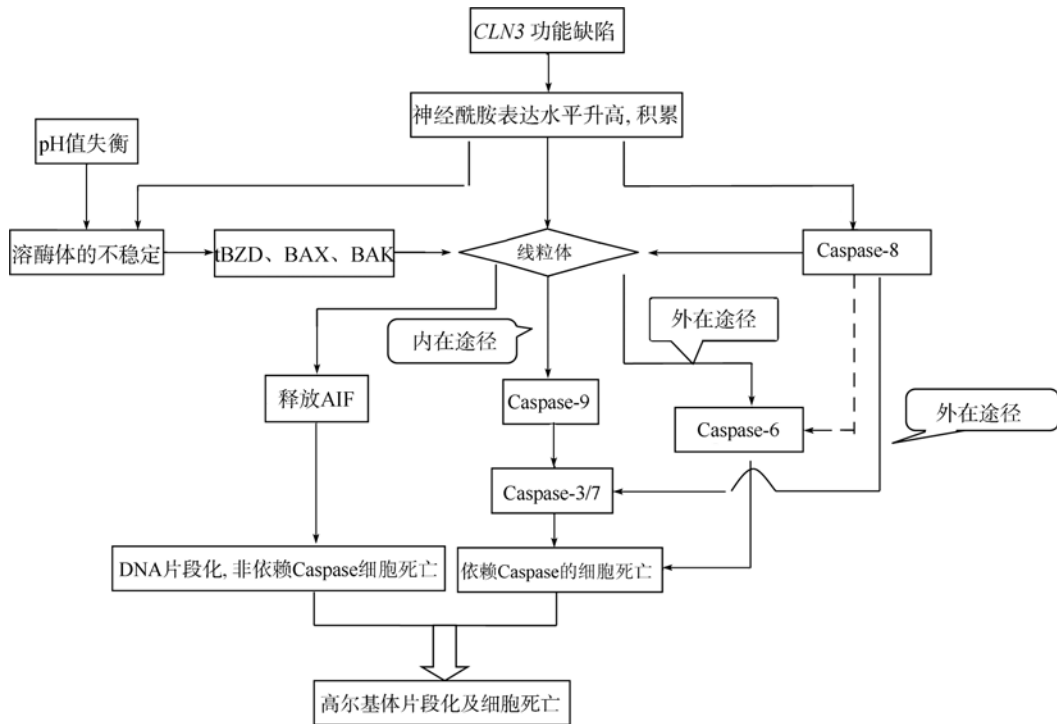


图1 JNCL 的细胞凋亡通路

Sawin和Boustany<sup>[12]</sup>认为自噬由一系列Caspase介导,并激活Caspase-9,即自噬和凋亡存在着内在的相互依赖,自噬的发生会增加细胞死亡。而Cao等<sup>[23]</sup>在*CLN3*缺陷鼠中发现,与野生型鼠相比,缺陷鼠的自噬小泡和溶酶体都不成熟,认为在JNCL中自噬被破坏了;同时他们发现,在JNCL中激发自噬对细胞存活并没有显著影响,而抑制自噬却增加了细胞死亡。说明JNCL中自噬小泡不成熟引发自噬被破坏是神经细胞死亡的潜在因素,自噬的激活可能是疾病进程中的一种反馈保护反应——即自噬可以减少神经细胞死亡。

在正常细胞,全长的*CLN3*存在于晚期内体、溶酶体、过渡型AV和自身溶酶体的膜上,来调节AV的成熟。而在JNCL的细胞中,突变蛋白导致AV的不成熟,产生过渡型AV的积累,进而导致了C亚基和膜性物质的积累<sup>[23]</sup>。可见,*CLN3*基因的部分缺失可能是自噬被破坏的根本原因。

### 1.3 质膜相关的功能障碍

因为Battenin是跨膜蛋白,近年的研究越来越多的集中在质膜相关的结构上,尤其是对细胞骨架的研究。

Luiro等<sup>[24]</sup>建立*CLN3*敲除的小鼠胚胎神经元原代培养细胞模型,发现JNCL细胞中动力蛋白复合体的表达下降。曾有文献报道这种复合体的功能障碍导致了线粒体的重新分布以及线粒体结构的改变,而这种复合体在微管骨架的正极有着重要作用<sup>[25]</sup>,因此Luiro等人的实验表明JNCL发病与细胞微管骨架功能的异常有关,并很可能是通过线粒体的功能异常起作用。之后,Uusi-Rauva等<sup>[26]</sup>同样利用*CLN3*敲除的小鼠胚胎神经元原代培养细胞模型发现胞影蛋白(Fodrin),一种与细胞骨架有关的内源蛋白,其免疫染色存在异常,并影响了其调控的下游机制,进一步说明了细胞骨架的功能障碍在JNCL中确实存在。

为了证明Fodrin这种细胞骨架蛋白的异常,是否与血影蛋白对膜转运以及内吞起功能<sup>[27,28]</sup>具有相似性,Uusi-Rauva等<sup>[26]</sup>进一步研究发现由哇巴因诱导的神经元特异的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  ATP酶的内吞以及其与质膜的联系受到了影响。说明BD中细胞骨架和质膜的相关蛋白受到了影响。不仅如此,Luiro等<sup>[24]</sup>还发现*CLN3*敲除的小鼠胚胎神经元原代培养细胞模型*Gnb1*基因表达增多。这种基因编码G蛋白 $\beta 1$ 亚基,而这一亚基调节由电压门控 $\text{Ca}^{2+}$ 通道介导的突触传

导, *Gnb1* 基因表达增多可以说明突触小体的功能存在障碍, 而突触小体在膜转运方面的作用是不容置疑的。因此可以说, JNCL 的发病与质膜相关功能的障碍关系很大, 这方面将会是研究的重点之一。

#### 1.4 氧化应激与 NO 转导通路受阻

Hachiya 等<sup>[29]</sup>研究者通过 JNCL 病人脑组织切片的 TUNEL(Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-nick end labeling)检测, 发现 JNCL 病人基因组 DNA 出现氧化损伤, 猜想很可能是氧化应激以及 NO 在其中发挥了作用。

Osório 等<sup>[30]</sup>研究者利用缺乏 *BTN1* 基因的酵母模型(*btn1-Δ*)对其进行了研究。这一模型被 Kim 等<sup>[31]</sup>证明是很合适的: 酵母的 *BTN1* 基因属 *CLN3* 的同源基因, 与 *CLN3* 有 59% 的相似性, 并且这种模型中精氨酸的释放随 *Btn1p* 表达的减少而减少, 人类 *CLN3* 在其中表达可以弥补这一缺陷, 可以进一步证明其相似性。Osório 等<sup>[30]</sup>在此模型中发现其对甲萘醌产生的氧化应激耐受, 同时还发现 ROS(超氧化物歧化酶)水平下降, NO 产量减少并且 NO 产量减少抑制了甲萘醌引起的凋亡, 可见此模型因精氨酸减少而导致 ROS(超氧化物歧化酶)水平下降、NO 转导通路的受阻, 最终导致凋亡减少。虽然这一结果和细胞凋亡机制有所矛盾, 但是此结果仍可以说明氧化应激与 NO 转导通路的受阻可能在 JNCL 的发病中起重要作用。

#### 1.5 线粒体和溶酶体功能障碍

JNCL 病人细胞学功能检测表现为线粒体功能障碍, 主要表现为线粒体 ATP 酶 C 亚基的积累<sup>[32]</sup>。在 JNCL 病人神经细胞的线粒体增多并代谢活跃<sup>[33]</sup>, 推测是线粒体功能障碍的代偿表现。Luiro 等<sup>[24]</sup>在 *CLN3* 缺失的小鼠中发现线粒体呼吸链的活性降低, 导致对氧的利用减少, 与以往发现不同, 这些改变很微弱, 很可能是因为线粒体功能障碍是继发表现。并且 Fossale 等<sup>[34]</sup>在 JNCL 小鼠细胞模型中发现 Battenin 为细胞膜与线粒体正常功能所必须, 从反面证明了 JNCL 病人的线粒体功能存在障碍。并且前述凋亡途径中线粒体功能的异常是不可或缺的。

ATP 酶 C 亚基的积累同时存在于溶酶体系统中<sup>[35]</sup>。有研究者对其他神经退行性变疾病研究表明溶酶体功能障碍。例如, 阿尔茨海默病(Alzheimer's

disease, AD) 最基本的病理改变是大脑的神经元丢失。溶酶体内核心组成是  $\beta$  淀粉样蛋白(Amyloid protein  $\beta$ , A $\beta$ ), 其水平与 AD 严重程度明显相关, 而 A $\beta$  的毒性作用的基本特征是神经元凋亡<sup>[36]</sup>。溶酶体的通透性增加会引起凋亡和坏死, 其程度取决于通透程度, 通透程度大的引发死亡, 通透程度小的则引发凋亡<sup>[37]</sup>, 而其通透性的增加很可能是由氧化应激的刺激引发。而之前所述, 溶酶体在自噬过程中起了重要作用, 因此 Pivtoraiko 等<sup>[38]</sup>利用缺乏组织蛋白酶 D 的小鼠模型证明了在 NCL 中氧化应激、自噬以及凋亡都对其发病起了作用。同时他们还证明了在早发性老年痴呆症(Alzheimer's disease)中氧化应激、自噬也起了重要作用, 可见 JNCL 与其他 NCL 甚至其他神经退行性变疾病之间存在一定的关系。

#### 1.6 胞内 PH 失衡

早在 1999 年, Pearce 等<sup>[39]</sup>就发现在 *btn1-Δ* 模型中具有更高的酸化培养基的能力, 并且这种提高与细胞质膜的 ATPase 活性的升高相一致, 这说明很可能在 JNCL 中 pH 平衡被打破。Pearce 等<sup>[40]</sup>的研究还发现 *btn1-Δ* 的模型中 *HSP30* 和 *BTN2* 基因表达升高, 这两个基因参与质膜 H<sup>+</sup>-ATP 酶的调控, 进一步说明 pH 有很大可能受到影响。随后, Golabek 等<sup>[41]</sup>在人细胞培养中也有类似结果, 这表明 pH 失衡缺失参与了 JNCL 的发病。但确切机制有待进一步研究。

#### 1.7 其他可能机制

最近 Tuxworth 等<sup>[42]</sup>研究者成功应用果蝇模型证明了 *CLN3* 的异常表达抑制了 Notch 信号通路并激活了 Jun 氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路, 并影响了 RNA 的定位和翻译, 而且这些都和突触功能有关, 但 *CLN3* 的异常表达是如何影响这两条通路的, 以及和突触功能的相关性还有待进一步研究和证实。

## 2 结语与展望

神经元的丢失是青少年型神经节蜡样脂褐质沉积病(JNCL)临床表现的直接诱因, 主要表现为神经细胞死亡。在对 JNCL 细胞死亡的研究中, 细胞凋亡和自噬这两种细胞死亡方式占有主导地位。细胞凋亡和自噬并存, 并且相互联系, 共同导致了 JNCL 的细胞死亡, 同时质膜相关的功能障碍、氧化应激与

NO 转导通路受阻、线粒体和溶酶体功能障碍、胞内 pH 失衡也是其重要的发病机制。

Battenin 是跨膜蛋白,膜上的相关结构一定会受影响,那么这些结构怎样受影响以及这些病理通路是否存在互作关系,是否存在共同靶点,以及与主要的致病基因 *CLN3* 的互作基因的研究也将是今后该病研究的重点。对于 JNCL 的疾病模型研究是非常有价值的。现已经有一些成熟的动物模型和细胞模型如 *CLN3* 缺失的小鼠、病人的细胞系、*BTNI* 缺失的酵母以及 Tuxworth 等人建立的果蝇模型被应用,为 JNCL 发病机制的研究提供了很好的方式方法,但应用新的甚至是革命性的研究模型及方法也必将是 JNCL 今后研究的重点。对以上这些问题的阐释也将有助于 JNCL 的基因治疗及临床药物的开发。

#### 参考文献(References):

- [1] Rider JA, Rider DL. Batten disease: past, present, and future. *Am J Med Genet*, 1988, 5(Suppl.): 21–26. [\[DOI\]](#)
- [2] Schaffer K. Beiträge zur nosographie und histopathologie der amaurotisch-paralytischen idiotieformen. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 1906, 42: 127–160. [\[DOI\]](#)
- [3] Schaffer K. Ueber die Anatomie und Klinik der Tay-Sachs'schen amaurotisch-familiären Idiotie mit Rücksicht auf verwandte Formen. *Z Erforsch Behandl Jugendl Schwachsinn*, 1910, 3: 19–73, 147–186.
- [4] Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1762(10): 850–856.
- [5] Batten F. Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family. *Trans Ophthalmol Soc*, 1903, 23: 386–390.
- [6] Batten F. Family cerebral degeneration with macular change (so-called juvenile form of family amaurotic idiocy). *Q J Med*, 1914, 7: 444–454.
- [7] Boustany RM. Neurology of the neuronal ceroid-lipofuscinoses: late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet*, 1992, 42(4): 533–535. [\[DOI\]](#)
- [8] Lerner T, Boustany RM, Anderson J, D'Arigo K, Schlumpf K, Buckler A, Gusella J, Haines J. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, *CLN3*. *Cell*, 1995, 82(6): 949–957. [\[DOI\]](#)
- [9] Zhong N. Neuronal ceroid lipofuscinoses and possible pathogenic mechanism. *Mol Genet Metab*, 2000, 71(1–2): 195–206. [\[DOI\]](#)
- [10] Persaud-Sawin DA, McNamara JO 2nd, Rylova S, Vandongen A, Boustany RM. A galactosylceramide binding domain is involved in trafficking of *CLN3* from Golgi to rafts via recycling endosomes. *Pediatr Res*, 2004, 56(3): 449–463. [\[DOI\]](#)
- [11] Puranam KL, Guo WX, Qian WH, Nikbakht K, Boustany RM. *CLN3* defines a novel antiapoptotic pathway operative in neurodegeneration and mediated by ceramide. *Mol Genet Metab*, 1999, 66(4): 294–308. [\[DOI\]](#)
- [12] Persaud-Sawin DA, Boustany RM. Cell death pathways in juvenile Batten disease. *Apoptosis*, 2005, 10(5): 973–985. [\[DOI\]](#)
- [13] Holthuis JC, Pomorski T, Raggars RJ, Sprong H, Van Meer G. The organizing potential of sphingolipids in intracellular membrane transport. *Physiol Rev*, 2001, 81(4): 1689–1723.
- [14] Gómez-Santos C, Ferrer I, Santidrián AF, Barrachina M, Gil J, Ambrosio S. Dopamine induces autophagic cell death and alpha-synuclein increase in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Neurosci Res*, 2003, 73(3): 341–350. [\[DOI\]](#)
- [15] 周柔丽. 医学细胞生物学(第二版). 北京: 北京大学医学出版社, 2006, 423–428.
- [16] Hirata H, Takahashi A, Kobayashi S, Yonehara S, Sawai H, Okazaki T, Yamamoto K, Sasada M. Caspases are activated in a branched protease cascade and control distinct downstream processes in Fas-induced apoptosis. *J Exp Med*, 1998, 187(4): 587–600. [\[DOI\]](#)
- [17] Hermel E, Gafni J, Propp SS, Leavitt BR, Wellington CL, Young JE, Hackam AS, Logvinova AV, Peel AL, Chen SF, Hook V, Singaraja R, Krajewski S, Goldsmith PC, Ellerby HM, Hayden MR, Bredesen DE, Ellerby LM. Specific caspase interactions and amplification are involved in selective neuronal vulnerability in Huntington's disease. *Cell Death Differ*, 2004, 11(4): 424–438. [\[DOI\]](#)
- [18] Bidère N, Lorenzo HK, Carmona S, Laforge M, Harper F, Dumont C, Senik A. Cathepsin D triggers Bax activation, resulting in selective apoptosis-inducing factor (AIF) relocation in T lymphocytes entering the early commitment phase of apoptosis. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 31401–31411. [\[DOI\]](#)
- [19] Boya P, Andreau K, Poncet D, Zamzami N, Perfettini JL, Metivier D, Ojcius DM, Jäättelä M, Kroemer G. Lysosomal membrane permeabilization induces cell death in a mitochondrion-dependent fashion. *J Exp Med*, 2003, 197(10): 1323–1334. [\[DOI\]](#)
- [20] Wellington CL, Hayden MR. Caspases and neurodegeneration: On the cutting edge of new therapeutic approaches.

- Clin Genet*, 2000, 57(1): 1–10. [\[DOI\]](#)
- [21] Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(6): 663–669. [\[DOI\]](#)
- [22] Bursch W. The autophagosomal-lysosomal compartment in programmed cell death. *Cell Death Differ*, 2001, 8(6): 569–581. [\[DOI\]](#)
- [23] Cao Y, Espinola JA, Fossale E, Massey AC, Cuervo AM, MacDonald ME, Cotman SL. Autophagy is disrupted in a knock-in mouse model of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biol Chem*, 2006, 281(29): 20483–20493. [\[DOI\]](#)
- [24] Luiro K, Kopra O, Blom T, Gentile M, Mitchison HM, Hovatta I, Törnquist K, Jalanko A. Batten disease (JNCL) is linked to disturbances in mitochondrial, cytoskeletal, and synaptic compartments. *J Neurosci Res*, 2006, 84(5): 1124–1138. [\[DOI\]](#)
- [25] Varadi A, Johnson-Cadwell LI, Cirulli V, Yoon Y, Allan VJ, Rutter GA. Cytoplasmic dynein regulates the subcellular distribution of mitochondria by controlling the recruitment of the fission factor dynamin-related protein-1. *J Cell Sci*, 2004, 117(19): 4389–4400. [\[DOI\]](#)
- [26] Uusi-Rauva K, Luiro K, Tanhuanpää K, Kopra O, Martín-Vasallo P, Kyttälä A, Jalanko A. Novel interactions of CLN3 protein link Batten disease to dysregulation of fodrin- $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase complex. *Exp Cell Res*, 2008, 314(15): 2895–2905. [\[DOI\]](#)
- [27] Williams JA, MacIver B, Klipfell EA, Thomas GH. The C-terminal domain of Drosophila (beta) heavy-spectrin exhibits autonomous membrane association and modulates membrane area. *J Cell Sci*, 2004, 117(5): 771–782. [\[DOI\]](#)
- [28] Phillips MD, Thomas GH. Brush border spectrin is required for early endosome recycling in Drosophila. *J Cell Sci*, 2006, 119(7): 1361–1370. [\[DOI\]](#)
- [29] Hachiya Y, Hayashi M, Kumada S, Uchiyama A, Tsuchiya K, Kurata K. Mechanisms of neurodegeneration in neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Acta Neuropathol*, 2006, 111(2): 168–177. [\[DOI\]](#)
- [30] Osório NS, Carvalho A, Almeida AJ, Padilla-Lopez S, Leão C, Laranjinha J, Ludovico P, Pearce DA, Rodrigues F. Nitric oxide signaling is disrupted in the yeast model for Batten disease. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(7): 2755–2767. [\[DOI\]](#)
- [31] Kim Y, Ramirez-Montealegre D, Pearce DA. A role in vacuolar arginine transport for yeast Btn1p and for human CLN3, the protein defective in Batten disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(26): 15458–15462. [\[DOI\]](#)
- [32] Palmer DN, Fearnley IM, Walker JE, Hall NA, Lake BD, Wolfe LS, Haltia M, Martinus RD, Jolly RD. Mitochondrial ATP synthase subunit c storage in the ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Am J Med Genet*, 1992, 42(4): 561–567. [\[DOI\]](#)
- [33] Braak H, Goebel HH. Loss of pigment-laden stellate cells: a severe alteration of the isocortex in juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Acta Neuropathol*, 1978, 42(1): 53–57. [\[DOI\]](#)
- [34] Fossale E, Wolf P, Espinola JA, Lubicz-Nawrocka T, Teed AM, Gao H, Rigamonti D, Cattaneo E, MacDonald ME, Cotman SL. Membrane trafficking and mitochondrial abnormalities precede subunit c deposition in a cerebellar cell model of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *BMC Neurosci*, 2004, 5: 57. [\[DOI\]](#)
- [35] Jolly RD, Brown S, Das AM, Walkley SU. Mitochondrial dysfunction in the neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Neurochem Int*, 2002, 40(6): 565–571. [\[DOI\]](#)
- [36] Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*, 2000, 403(6765): 98–103. [\[DOI\]](#)
- [37] Li W, Yuan X, Nordgren G, Dalen H, Dubowchik GM, Firestone RA, Brunk UT. Induction of cell death by the lysosomotropic detergent MSDH. *FEBS Lett*, 2000, 470 (1): 35–39. [\[DOI\]](#)
- [38] Pivtoraiko VN, Stone SL, Roth KA, Shacka JJ. Oxidative stress and autophagy in the regulation of lysosome-dependent neuron death. *Antioxid Redox Signal*, 2008 Sep 2. [Epub ahead of print].
- [39] Pearce DA, Nosel SA, Sherman F. Studies of pH regulation by Btn1p, the yeast homolog of human Cln3p. *Mol Genet Metab*, 1999, 66(4): 320–323. [\[DOI\]](#)
- [40] Pearce DA, Ferea T, Nosel SA, Das B, Sherman F. Action of BTN1, the yeast orthologue of the gene mutated in Batten disease. *Nat Genet*, 1999, 22(1): 55–58. [\[DOI\]](#)
- [41] Golabek AA, Kida E, Walus M, Kaczmarek W, Michalewski M, Wisniewski KE. CLN3 protein regulates lysosomal pH and alters intracellular processing of Alzheimer's amyloid-beta protein precursor and cathepsin D in human cells. *Mol Genet Metab*, 2000, 70(3): 203–213. [\[DOI\]](#)
- [42] Tuxworth RI, Vivancos V, O'Hare MB, Tear G. Interactions between the juvenile Batten disease gene, CLN3, and the Notch and JNK signalling pathways. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(4): 667–678. [\[DOI\]](#)