

- 2008,14(10):946-952.
- [8] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010,391(3):1405-1408.
- [9] Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level [J]. *Metabolism*, 2011,60(9):1271-1277.
- [10] Kutina AV, Marina AS, Shakhmatova EI, et al. Physiological mechanisms for the increase in renal solute-free water clearance by a glucagon-like peptide-1 mimetic [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013,40(8):510-517.
- [11] Zhang H, Zhang X, Hu C, et al. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012,35(6):483-488.
- [12] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes [J]. *Am J Hypertens*, 2010,23(3):334-339.
- [13] Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011,13(4):302-312.
- [14] Sasaki S, Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications [J]. *Diabetes Metab J*, 2012,36(4):255-261.
- [15] Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via 2 protein kinase A [J]. *Microvasc Res*, 2012,84(3):395-398.
- [16] Thallas-Bonke V, Cooper ME. Tandem inhibition of PKC in diabetic nephropathy; it takes two to tango [J]. *Diabetes*, 2013,62(4):1010-1011.
- [17] Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC $\beta$  activation in diabetes [J]. *Diabetes*, 2012,61(11):2967-2979.
- [18] Kanasaki K, Taduri G, Koya D. Diabetic nephropathy; the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013,4:7.
- [19] Li W, Cui M, Wei Y, et al. Inhibition of the expression of TGF- $\beta$ 1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012,30(3):749-757.
- [20] Kadera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010,54(4):965-978.
- [21] Liu Q, Adams L, Broyde A, et al. The exenatide analogue AC3174 attenuates hypertension, insulin resistance and renal dysfunction in Dahl salt-sensitive rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010,9:32.
- [22] Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012,30(3):146-155.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2014-12-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.07.048

## TOMM40 基因多态性与阿尔茨海默病的相关性研究进展

王丽霞 综述, 杨林 $\Delta$  审校

(大理学院附属医院神经内科, 云南大理 671000)

[关键词] 阿尔茨海默病; TOMM40 基因; 相关性研究

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)07-0983-03

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是一种常见的与年龄相关的进行性神经变性疾病。临床上表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间能力损害、抽象思维和计算力损害、人格和行为改变等<sup>[1]</sup>。以神经炎性斑 (neuritic plaques, NP)、神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 及脑血管淀粉样变性 (cerebrovascular amyloidosis, CAA) 为典型病理特征。虽然 AD 的病因还未完全清楚, 但随着遗传分子生物学的发展, 人类开始从基因层面来寻找 AD 的发病机制。研究发现 58%~79% 的 AD 与遗传因素有关<sup>[2]</sup>。全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 发现许多染色体区域很可能

存在与 AD 有关的基因突变, 目前只有载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)  $\epsilon$ 4 等位基因在世界范围内得到了公认, 但 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因只占迟发型阿尔茨海默病 (late-onset alzheimer's disease, LOAD) 患者遗传风险的 42%<sup>[3]</sup>, 其基因的多态性并不能完全解释所有因染色体 19q13 等区域突变而引起的基因变异。因此, 寻找更多的候选基因, 对 AD 的基因诊断和治疗至关重要。随着研究的进行, 有学者发现线粒体外膜转移酶 40 (translocase of outer mitochondrial membrane 40, TOMM40) 基因多态性可增加 AD 的易感性<sup>[4]</sup>。本文就 TOMM40 基因多态性与 AD 的相关性研究进展综述如下。

## 1 TOMM40 概述

TOMM40 定位于 19q13, 是外膜转移酶(translocase of the outer membrane, TOM)形成的复合体, 是在蛋白进入线粒体的重要入口通道形成的亚基, 它对于蛋白质导入线粒体必不可少, 与 AD 密切相关, 其可变长度的多态性常可预测 LOAD 的年龄<sup>[5]</sup>。线粒体是哺乳动物细胞内惟一含有 DNA 的细胞器, 是细胞内氧化磷酸化和合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的主要场所, 为细胞的活动提供了能量。线粒体包含 37 种基因: 2 种 RNA, 22 种 tRNA, 其余基因编码 13 种氧化磷酸化系统所需的蛋白质。作为一种细胞器, 线粒体功能及其 DNA 的复制、表达等同时受到核基因的调控<sup>[6-8]</sup>。此外, 与线粒体有关的特定蛋白质如 DNA 聚合酶, 重组与修复所需的 RNA 聚合酶、氧自由基清除因子 Mn-SOD 等均由核基因编码, 能够正常输入到线粒体是这些蛋白发挥其重要作用的前提。近年来, 研究发现线粒体功能异常在神经系统疾病中起重要作用<sup>[9]</sup>。因此, 维持蛋白质导入线粒体功能的 TOMM40 在相关疾病发病机制中的作用越来越受到重视。

## 2 TOMM40 基因在 AD 中的作用机制

核基因编码线粒体蛋白质向线粒体的输入需要线粒体外膜转移酶(TOMM)如 TOMM20、TOMM40、TOMM70 等和线粒体内膜转移酶(TIMM)如 TIMM23、TIMM44 等的参与<sup>[10]</sup>。前体蛋白首先锚定于前导肽受体 TOMM20 或 TOMM70, 后经主要由 TOMM40 组成的通道转运到线粒体内。随后 TIMM 及分类组装装置将蛋白引导到内膜、外膜、基质或膜间隙发挥作用。同时, TOMM40 是 TOMM 复合体中最主要的元素。有学者进行 TOMM40 对酵母菌的影响研究时发现, 在 TOMM 复合体所有的组成元素中, TOMM40 是酵母菌维持其生长力惟一严格必需的基因, 在生长状态下, TOMM40 的缺失可以导致酵母菌产生致命性的表型<sup>[11]</sup>。另外, 线粒体是机体能量产生的中心, 是氧化磷酸化和合成 ATP 的场所, 在产生能量的同时也产生大量的氧自由基, 大部分内源性活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)都是由线粒体内产生。TOMM40 的异常表达将直接影响到线粒体蛋白质输入功能, 导致核编码蛋白质向线粒体转运受阻, 从而不能进入线粒体发挥正常作用, 最终导致线粒体功能障碍, 产生更多的氧自由基, 形成恶性循环<sup>[12-13]</sup>, 影响脑组织正常功能。

## 3 TOMM40 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与 AD 的相关性研究

**3.1 TOMM40 和 APOE** 20 年前, 首次发现了 APOE 基因型与 AD 相关。Strittmatter 等<sup>[14]</sup> 通过从 30 个家庭, 91 名未进行年龄匹配的人群中选出 30 例 AD 患者, 通过基因分析发现 APOE $\epsilon$ 4 等位基因存在显著差异( $P=0.01$ )。且这些差异很容易在生物学研究中进行复制、观察, 特别是 GWAS 的问世使这个特殊的遗传关系可以在不同人群的研究中被证实。此外, 自从第 1 个 AD 全基因组的相关性研究开始以来, 不断发现位于 19 号染色体上的 APOE 基因附近的位点表现出与 AD 有密切的联系<sup>[15]</sup>。事实上, 不仅仅是在 APOE 内特定染色体的遗传变异表现出与 AD 相关, 在这些基因周围的 SNPs 位点也呈现与 AD 有较强的相关性。因此, 整个 19 号染色体区域均显示与 AD 的关联性。

**3.1.1** 当 Roses 等<sup>[16]</sup> 用系统发育分析方法评估相关基因位点对于 AD 的风险后, 在 19 号染色体上存在的 AD 风险基因(超越了 APOE 多态性)的相关讨论又再次开始。在对 APOE 深度测序后, 她们通过小样本研究分析得出不同的进化分支可

以通过一个重复位于 TOMM40 内含子的聚-T 形态来区分, 长聚-T 与增加 AD 发展的风险以及减小发病的年龄均有关。另外, 在与 AD 遗传研究相关的 AlzGene 数据库中的近 700 个优选候选基因里, 只有不到 15 个基因被认为是 AD 的真正易感基因<sup>[17]</sup>。因此, TOMM40 被认为是一个优选的 AD 候选基因。

**3.1.2** 学者们常进行一些小样本研究来探究 APOE 和 AD 相关的基因在遗传变异中到底扮演什么角色。但 Cruchaga 等<sup>[18]</sup> 通过近 2 500 例样本进行研究评估发现, TOMM40 聚-T 的重复与 AD 发展的显著关联性在原始报告中曾出现过阴性结果, AD 与发病年龄没有确切的关联。这个问题在 Jun 等<sup>[19]</sup> 对 APOE 相关区域的 SNPs 与 AD 的关联进行评价, 并尝试通过进行相关复制来研究 TOMM40 聚-T rs10524523 与 AD 的发病风险和年龄的关系。为此, 他们使用一系列的条件 Logistic 回归模型和生存分析对一个样本数超过 10 000 且控制条件也超过 10 000 项的大型队列进行研究。调整模型的 APOE 基因型后, 在 APOE 相关区域中, AD 和任何 SNPs 的研究并没有表现出他们有显著独立的相关性。通过统计结果, 很难得出 TOMM40 的遗传和 APOE 在 AD 发展的风险和发病年龄间的独立关系。

## 3.2 TOMM40 基因的 SNPs

**3.2.1** Lyall 等<sup>[20]</sup> 发现 TOMM40 rs10524523 独立于 APOE 与 AD 早期病理改变相关, 认为其基因位点的重复可能影响大脑白质的完整性。Roses 等<sup>[21]</sup> 发现 TOMM40 内含子 6 的 rs10524523 位点的多态性、多聚-T 与 AD 的发病年龄相关。Ma 等<sup>[22]</sup> 对 TOMM40 多态性与 LOAD 在中国北方汉族人群中的关系进行了调查分析, 通过观察 3 个 SNPs 位点(rs157580、rs2075650 和 rs11556505)与 LOAD 的风险发现, TOMM40 多态性可能在中国汉族人群的 LOAD 发病机制中扮演一定的角色。

**3.2.2** 但 Bagnoli 等<sup>[23]</sup> 对 TOMM40 在意大利的 AD 和额颞叶痴呆患者中的多态性进行调查分析, 通过观察 3 个 SNPs(rs157580、rs2075650 和 rs157581)发现, TOMM40 多态性与 APOE 有关联, 并未发现 TOMM40 独立于 APOE 成为 LOAD 的风险因素。Bernardi 等<sup>[24]</sup> 调查研究发现, 在家族性 AD 群体中, 在 TOMM40(rs10524523)基因的影响下, AD 的发病年龄略有差异, 但是要排除该差异由附近的其他基因变异引起也尤为困难。

## 4 小 结

总之, 目前对于 TOMM40 的 SNPs 与 AD 的相关性研究有 2 种不同观点。部分学者认为 TOMM40 SNPs 与 AD 发病相关, 可以解释为: (1) TOMM40 与 APOE 的强连锁不平衡, 即 TOMM40 促使 AD 特征性的病理改变 NP、NFT 的形成; (2) TOMM40 SNPs 可直接导致能量代谢障碍、氧化应激损伤等线粒体功能障碍表现。而另一部分学者则认为 TOMM40 在 AD 发展中不能得出明确的独立关系, 对研究中出现的阴性结果<sup>[25]</sup>, 有 3 种可能解释: (1) 在 19 号染色体区域内还存在其他的重要致病基因; (2) APOE 可调控区域内的遗传变异增加了患 AD 的风险; (3) 这些相关性可能只是简单地反映在这些区域的强连锁不平衡, 即该区域的序列变异共同的作用, 于是 AD 在显示出与 APOE  $\epsilon$ 4 相关联的同时也显示出了与邻近区域的 TOMM40 等基因序列变异的多态性相关联。

随着 GWAS 的完善, AD 发病机制中线粒体功能障碍学说的相关研究逐渐增多, 国外已有较多学者对 TOMM40 基因

多态性与 AD 的相关性进行研究,但因结果的不确定性,仍未能将相关基因位点的检测运用到 AD 的基因诊断、预后评估和治疗策略中,且国内相关报道较少。因此,TOMM40 的 SNPs 与 AD 有怎样的相关性,以及如何指导临床工作,有待进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2013:218.
- [2] Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(2):168-174.
- [3] 张继方. 汉族人群中 SLC26A4, 线粒体转录因子 A 基因多态性与阿尔茨海默病的关联研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2013.
- [4] Yu CE, Seltman H, Peskind ER, et al. Comprehensive analysis of APOE and selected proximate markers for late-onset Alzheimer's disease: patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association[J]. *Genomics*, 2007, 89(6):655-665.
- [5] Robinson RA, Joshi G, Huang Q, et al. Proteomic analysis of brain proteins in APP/PS-1 human double mutant knock-in mice within creasing amyloid  $\beta$ -peptide deposition: insights into the effects of in vivo treatment with N-acetylcysteine as a potential therapeutic intervention in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Proteomics*, 2011, 11(21):4243-4256.
- [6] Hill K, Model K, Ryan MT, et al. Tom40 forms the hydrophilic channel of the mitochondrial import pore for preproteins[J]. *Nature*, 1998, 395(6701):516-521.
- [7] von Heijne G, Steppuhn J, Herrmann RG. Domain structure of mitochondrial and chloroplast targeting peptides[J]. *Eur J Biochem*, 1989, 180(4):535-545.
- [8] Dietmeier K, Hnlinger A, Bmer U, et al. Tom5 functionally links mitochondrial preprotein receptors to the general import pore[J]. *Nature*, 1997, 388(6638):195-200.
- [9] 米慧,林蓓,管敏鑫. 线粒体功能缺陷和神经系统疾病[J]. *生命科学*, 2012, 24(6):549-556.
- [10] Dekker PJ, Keil P, Rassow J, et al. Identification of MIM23, a putative component of the protein import machinery of the mitochondrial inner membrane[J]. *FEBS Lett*, 1993, 330:66-70.
- [11] Truscott KN, Kovermann P, Geissler A, et al. A presequence- and voltage-sensitive channel of the mitochondrial preprotein translocase formed by Tim23[J]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8(12):1074-1082.
- [12] Miller BR, Cumsy MG. An unusual mitochondrial import pathway for the precursor to yeast cytochrome c oxidase subunit Va[J]. *J Cell Biol*, 1991, 112:833-841.
- [13] Jensen RE, Dunn CD. Protein import into and across the mitochondrial inner membrane: role of the TIM23 and TIM22 translocases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1592(1):25-34.
- [14] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(5):1977-1981.
- [15] Coon KD, Myers AJ, Craig DW, et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(4):613-618.
- [16] Roses AD, Lutz MW, Amrine-Madsen H, et al. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease[J]. *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(5):375-384.
- [17] Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1):17-23.
- [18] Cruchaga C, Nowotny P, Kauwe JS, et al. Association and expression analyses with single-nucleotide polymorphisms in TOMM40 in Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(8):1013-1019.
- [19] Jun G, Vardarajan BN, Buross J, et al. the Alzheimer's disease genetics consortium. comprehensive search for Alzheimer disease susceptibility loci in the APOE region[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(10):1270-1279.
- [20] Lyall DM, Harris SE, Bastin ME, et al. Alzheimer's disease susceptibility genes APOE and TOMM40, and brain white matter integrity in the Lothian Birth Cohort 1936[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(6):1513.
- [21] Roses AD, Lutz MW, Crenshaw DG, et al. TOMM40 and APOE: requirements for replication studies of association with age of disease onset and enrichment of a clinical trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(2):132-136.
- [22] Ma XY, Yu JT, Wang W, et al. Association of TOMM40 polymorphisms with late-onset Alzheimer's disease in a Northern Han Chinese population[J]. *Neuromolecular Med*, 2013, 15(2):279-287.
- [23] Bagnoli S, Piaceri I, Tedde A, et al. TOMM40 polymorphisms in Italian Alzheimer's disease and frontotemporal dementia patients[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(6):995-998.
- [24] Bernardi L, Gallo M, Anfossi M, et al. Role of TOMM40 rs10524523 polymorphism in onset of Alzheimer's disease caused by the PSEN1 M146L mutation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(2):285-289.
- [25] Lutz MW, Crenshaw DG, Saunders AM, et al. Genetic variation at a single locus and age of onset for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2010, 6(2):125-131.