

肥胖全基因组关联研究的现状与展望

席波 米杰

【关键词】 肥胖; 全基因组关联研究; 体脂和肥胖相关基因
Study on genome wide association in patients with human obesity Xi Bo, Mi Jie. Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: Mi Jie, Email: jiemi@vip.163.com

This work was supported by grants from the Beijing Health System Leading Talent Grant (No. 2009-1-08), National Natural Science Foundation of China (No. 30872165) and Beijing Municipal Science and Technology Commission (No.H030930030031, D08050700320000).

【Key words】 Obesity; Genome wide association study; Fat mass and obesity associated gene

常见复杂性疾病, 又称多基因疾病, 是由多对微效基因与环境因素共同作用所致, 具有明显的遗传异质性、表型复杂性及种族差异性等特征。常见复杂性疾病和单基因疾病的一个最显著的区别是, 它不依照经典的孟德尔模式遗传。伴随着生活环境的改变, 发展中国家正经历着流行病由过去严重传染性疾病向常见慢性疾病的转移^[1]。以肥胖为例, 1980—2002 年期间, 美国 20 岁以上成年人的肥胖率增加了 1 倍; 6~19 岁儿童青少年的超重率增加了 2 倍^[2]。2006 年世界卫生组织 (WHO) 数据显示, 世界肥胖人群已逾 4 亿^[3]。

家系和双生子研究表明, 在肥胖发生过程中遗传因素占 40%~70%^[4]。因此, 从遗传角度探讨易感基因如何调节能量代谢, 以及基因多态性如何影响肥胖, 对于认识肥胖的遗传及生理机制具有重要意义^[5]。近 20 年以来, 候选基因研究和全基因组连锁研究被作为两大主要研究方法, 来探寻复杂疾病及其表型的易感基因和位点, 但仅有少数的基因位点得到普遍证实。其主要原因是这两种方法在研究设计、表型评价和遗传标记覆盖范围方面存在一定局限, 同时样本量不足往往导致统计效能降低。全基因组连锁分析在发现单基因疾病的致病基因方面行之有效, 但该方法研究复杂疾病, 发现的信息量有限, 而且结果的重复性较差^[6]。同时, 候选基因研究需要在研究之前构建假设, 而且仅限于在已知基因内寻找疾病易感位点。对于连锁分析的数据通常采用优势对数法 (LOD)、传递不平衡 (TDT), 以及患者家系对照者分析

(AFBAC)、单倍型相对风险率分析 (HRR) 等方法。分析软件主要有 linkage 和 genehunter。对于家系结构大, 致病基因座在遗传图谱上的位置较为明确的数据, 可运用 linkage 软件进行分析; 而对于家系结构相对较小, 准备进行全基因组 (或部分基因组) 扫描的数据, 运用 genehunter 软件较为合适。候选基因研究, 首先选取已知易感基因的多态性位点或变异 (即遗传标记), 或选取距离目的基因较近的具有高度多态性的标记。继而进行病例对照研究, 检测并比较两组多态性位点的基因频率。对于复杂性疾病, 关联分析较连锁分析更为有效。候选基因研究常用分析方法有 logistic 回归分析等, 常用分析软件有 Plink、R 语言、SPSS 和 SAS 等。

目前, 迫切需要一种具有更高效力的方法来发现复杂疾病的微效基因。2003 年人类基因组计划 (HGP) 的完成为阐明人类基因组序列, 解读生命遗传密码, 推动生命科学的发展奠定了坚实基础; 2005 年国际人类基因组单体型图 (HapMap) 计划的完成, 为发现疾病相关的易感基因及其多态位点提供了重要依据, 从而为预防、诊断和治疗疾病提供了新的思路^[7]。可以说, HGP 和 HapMap 计划共同推动了基因组关联 (GWA) 研究方法的产生和发展。2005 年 Science 杂志报道第一项年龄相关性 (视网膜) 黄斑变性的 GWA 研究^[8]。随后, 一系列 GWA 研究陆续被报道。2006 年, 著名的 Framingham 心脏研究发现胰岛素诱导基因 -2 (INSIG2) rs7566605 的 C 等位基因与 BMI 存在正相关^[9], 但后续的研究结论存在争议。而黑皮质素受体-4 基因 (MC4R) 和体脂和肥胖相关基因 (FTO) 多态性与肥胖的关联几乎在各类人群中得到了重复和验证^[10,11]。

GWA 研究的基本原理, 是利用高通量基因芯片技术, 检测研究个体遍布全基因组的数以百万计的单核苷酸多态性 (SNPs), 进而在全基因组水平上进行大样本人群的关联分析, 发现与疾病及表型相关的阳性位点, 然后将此阳性位点在独立的样本中进行验证, 从而为后续的基因表达和功能研究奠定基础。GWA 研究已经发现了许多以前未知的基因和染色体区域, 为探索人类复杂疾病的发病机制提供了更多的线索。但 GWA 研究需要具备以下条件: 大样本的病例和对照研究人群; 大样本独立样本的重复和验证; 大量的资金支持。这些条件也限制了 GWA 研究的广泛开展^[12]。

为了探寻更多的肥胖基因, 各国科学家作出了不懈努力。2009 年 Nature Genetics 全文报道了 2 篇大规模的 GWA 研究。GIANT Consortium 对 15 项与 BMI 指标相关的 GWA ($n > 32\ 000$) 进行 Meta 分析, 同时还进行另外 14 项队列随访研究 ($n > 59\ 000$), 进一步证实 FTO 和 MC4R 基因与肥胖的关联性, 同时他们还新发现 6 个肥胖基因: 脂肪酸合成酶凋亡

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.12.024

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术领军人才项目 (2009-1-08); 国家自然科学基金 (30872165); 北京市科技计划 (H030930030031, D08050700320000)

作者单位: 100020 北京, 首都儿科研究所流行病学研究室

通信作者: 米杰, Email: jiemi@vip.163.com

抑制分子-2 (*FAIM2*)、SH2B衔接蛋白(*SH2B1*)、脑源性神经营养因子(*BDNF*)、神经生长调节剂-1(*NEGR1*)、Lin-7 C 同系物(*LIN7C*)和跨膜蛋白-18(*TMEM18*)^[12]。与此同时,另一项对3万余人进行的GWA研究也发现3个新的肥胖易感基因,分别为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶-2(*GNPDA2*)、线粒体载体同源-2(*MTCH2*)和含钾通道四聚化域15(*KCTD15*)^[14]。其中大部分基因在中枢神经系统(CNS)高度表达或发挥作用,从而使人类易患肥胖。本文对人类肥胖相关基因的研究现状做如下综述。

1. *FTO* 基因: 在肥胖遗传领域,GWA研究取得的第一次重大突破是*FTO*基因在两次独立研究中被发现与肥胖存在关联^[11,15]。*FTO*基因位于第16号染色体,它的9个外显子全长超过400 kb。目前研究的SNP定位在*FTO*的第1内含子。值得一提的是,当Frayling等^[11]最初进行*FTO*与2型糖尿病的研究时,在控制BMI后,*FTO*与2型糖尿病之间的联系消失,从而意外地发现*FTO*基因与肥胖相关。随后,*FTO*与BMI及肥胖的关联陆续在欧洲独立人群的成年人和儿童中得到重复^[11,15]。目前对*FTO*研究最多的有2个位点,即rs9939609和rs8050136。

最初关于非白种人群的研究发现,在非洲裔美国人群以及中国汉族人群中^[10,16],*FTO*变异与肥胖关联无统计学意义。可能原因为,*FTO*危险等位基因的频率在非洲裔美国人和中国汉族人很低,甚至不及欧洲人群(约为45%)的一半;同时连锁不平衡模式在不同人群中差异较大,当然还包括生活环境的差别。但最近,在中国台湾、韩国以及日本人群中^[17-19],却得到与欧洲人群类似的结论:*FTO*基因多态性与肥胖、BMI存在关联。目前,关于*FTO*基因与其他肥胖相关指标(比如腰围、腰围身高比、腰臀比和体脂百分比)的研究多数限于定量描述^[11,20],这限制了深入探讨*FTO*变异与肥胖关联的生物学机制,如体脂百分比指标更能反映人体的真实肥胖水平。最近还有研究表明,*FTO* rs9939609 A等位基因携带者,相对T等位基因携带者,表现出更显著的代谢综合征特点,包括低高密度脂蛋白血症、胰岛素抵抗、高血糖、高甘油三酯和C反应蛋白水平增高等^[20,21]。因此,关于*FTO*基因与肥胖的关系,还需要涉及更多的肥胖及相关代谢指标,采用前瞻性的队列研究进行验证。

关于*FTO*基因调控能量代谢的生物机制还不甚清楚。实验研究表明^[22],*FTO*基因在小鼠大脑的下丘脑表达较高,而下丘脑是调节机体能量代谢的重要中枢。*FTO*基因通过抑制新陈代谢,降低能量消耗率,从而导致肥胖^[23]。对加拿大魁北克家系的研究($n=908$)表明^[24],*FTO*基因变异影响能量消耗,但不影响能量摄入;而在苏格兰人群中($n=150$)的研究却得出相反的结论^[25]。还有研究表明,*FTO* SNP与能量消耗、体力活动存在显著的交互作用^[26,27]。最近对2726名年龄在4~10岁的苏格兰地区儿童进行研究发现^[28],*FTO*基因主要参与控制食物选择和摄入,而不是参与调节能量消耗,即该基因能导致人类食欲旺盛或者更偏爱于高能量食物。当然,仍需要基因功能表达方面的深入研究。

2. *MC4R* 基因: *MC4R*基因是被位于染色体18q22的单

一外显子编码的322个氨基酸蛋白质,在位于下丘脑中以及中枢神经系统的其他部位表达较高。*MC4R*具有调节增进食欲和减退食欲的信号,进而达到调控饮食摄入和能量消耗的作用。对小鼠和人类的*MC4R*基因进行干扰,可以导致其食欲旺盛和肥胖^[29]。1998年,有2项研究首次报道,*MC4R*显性杂合移码突变与儿童期严重肥胖存在显著相关^[30,31]。其后,超过90种突变在各种研究人群中陆续报道,多数与严重肥胖有关^[32]。相关的发现还包括*MC4R*突变可导致食欲旺盛、儿童身高快速增长(尽管最终身高高于正常)和肥胖人群中骨密度显著增加^[33]。家系研究发现,*MC4R*纯合突变的先证者比杂合突变的亲属更易患严重肥胖。因此,*MC4R*的遗传模式可能为共显性^[33]。既往在肥胖人群中的研究显示,*MC4R*突变率为0.5%~5.8%^[34,35]。最近,研究者发现,*MC4R*突变率在儿童期肥胖人群和成人期肥胖人群中几乎相似^[36]。

家系研究和Meta分析都表明,Val 1031Ie突变可以降低BMI^[37,38]。随后,这种结论在其他以人群为基础的研究中得到验证^[39,40]。这提示改变*MC4R*的表达可能对肥胖具有潜在治疗效果。另外,在成年人的GWA研究中,*MC4R* rs17782313 危险等位基因显示出可以增加BMI和体脂量,从而导致肥胖^[13,41]。在对欧洲儿童和欧洲裔美国儿童的队列研究中^[42,43],*MC4R* rs17782313 多态性对于肥胖的危险性得到重复;但在非洲裔美国儿童中,该关联却未得到验证。最近,在欧洲的成年人和儿童中研究发现,*MC4R*基因可能通过影响人们的体力活动、饮食行为和能量摄入,从而导致肥胖^[44]。同时,*MC4R*基因与肥胖关联的生物学机制仍处于探索阶段。

3. 新发现的基因:在*FTO*和*MC4R*基因与肥胖关联在独立的大样本人群中被验证的同时,科学家们又发现许多新的易感基因^[13,14,45]。研究发现,*SH2B1*参与瘦素的信号传递。通过调控神经细胞内sh2b1的表达,sh2b1敲除的老鼠肥胖可以逆转^[46],这表明*SH2B1*基因对肥胖的影响是通过CNS来实现。NPC1蛋白主要在免疫细胞、大脑(尤其下丘脑)、肺部和胎盘高度表达。动物实验表明,携带Npc1-null的老鼠显示出迟发型的体重降低和饮食不佳,其他症状比如出现神经障碍和胆固醇转运细胞缺陷^[47]。肥胖的神经学基础的证据还来源于:*MTCH2*主要编码线粒体携带蛋白,它的功能可能是调控细胞凋亡^[48];而*NEGR1*作用于神经元生长^[49]。总之,与*FTO*和*MC4R*类似,*SH2B1*、*KCTD15*、*LIN7C*、*TMEM18*、*GNPDA2*、*MTCH2*和*NEGR1*等新发现的基因主要在大脑和下丘脑中高度表达^[50]。因此,大量的证据都支持这些肥胖基因通过神经系统来调控体重,包括食欲、能量消耗和其他行为方面^[51]。关于肥胖基因影响生活行为的具体机制仍然需要继续研究。

4. 展望:GWA研究方法对肥胖遗传领域的研究起到了巨大推动作用,但至今只有少数SNP位点与肥胖的关联在不同人群中得到验证。尽管*FTO*和*MC4R*与肥胖的关联性已得到较为普遍认可,并推断其通过中枢神经系统调控食欲,但这一假设还需要深入研究予以证实。关于将来的肥胖群体遗传学研究,有如下建议:①需要多中心和大量本研究。

假定人群中BMI的遗传度为50%,但目前公认的*FTO*基因仅可以解释BMI约1%的遗传度,也就是说还有大量的肥胖相关基因位点尚未被认识。这些未被发现的单个基因位点对肥胖的影响可能微弱,甚至可能比*FTO*已知的位点还小。因此,今后需要进一步开展多中心和大样本研究。如著名的GIANT Consortium合作研究,该研究致力于探索各种肥胖相关表型的易感基因^[52]。②需要多种学科的交叉。群体遗传学的研究需要遗传学、分子生物学、流行病学、统计学和计算机学等多学科的继续融合,在人群中发现遗传变异与肥胖及其相关评价指标的关系,进而从细胞和生理学角度阐明这种关联的生物学机制^[52]。③需要科学严谨的设计。在病例对照研究的基础上,应更注重队列研究和干预研究的开展,因为前瞻性研究才有助于揭示易感基因与肥胖的因果关联。④需要完善统计分析方法。目前,国内外大部分群体遗传学研究仍更多的关注疾病的遗传易感性,对于遗传环境交互作用研究较少。我们注意到,大多数研究只是对性别和年龄基本变量的校正,而缺乏对于营养膳食、生活方式以及其他环境暴露等变量的宏观把握。在研究基因与肥胖的关联时,应该注意基因-基因之间、基因-环境之间的交互作用。然而,从整体上研究多基因的共同作用对肥胖的影响,仍面临着诸多的挑战;同时基因与环境交互作用的分析方法也尚不够完善。对于GWA数据的分析,为避免假阳性结果,首先要注意多重检验校正和人群分层,而重复研究更是保证基因与疾病真实关联的必要条件。⑤需要重视基因伦理学问题。伴随着基因治疗技术的进一步开展,在个体健康促进的同时,应重视遗传信息的保密,因此基因伦理学问题将来可能面临更多挑战^[53]。

参 考 文 献

- [1] He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China. *NEJM*, 2005, 353(11): 1124-1134.
- [2] Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*, 2006, 295(13): 1549-1555.
- [3] Nugent R. Chronic diseases in developing countries: health and economic burdens. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1136: 70-79.
- [4] Clement K, Sorensen TIA. Obesity: Genomics and Postgenomic. New York: Informa Healthcare, 2008.
- [5] Comuzzie AG. The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002, 16(4): 611-621.
- [6] Sabatti C, Service S, Freimer N. False discovery rate in linkage and association genome screens for complex disorders. *Genetics*, 2003, 164(2): 829-833.
- [7] Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*, 2007, 449(7164): 851-861.
- [8] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor hypomorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308(5720): 385-389.
- [9] Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*, 2006, 312(5711): 279-283.
- [10] Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*, 2007, 3(7): e115.
- [11] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, 316(5826): 889-894.
- [12] Hardy J, Singleton A. Genome wide association studies and human disease. *N Engl J Med*, 2009, 360(17): 1759-1768.
- [13] Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 18-24.
- [14] Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 25-34.
- [15] Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*, 2007, 39(6): 724-726.
- [16] Li H, Wu Y, Loos RJF, et al. Variants in the fat mass- and obesity-associated (*FTO*) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes*, 2008, 57(1): 264-268.
- [17] Chang YC, Liu PH, Lee WJ, et al. Common variation in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes*, 2008, 57(8): 2245-2252.
- [18] Cha SW, Choi SM, Kim KS, et al. Replication of genetic effects of *FTO* polymorphisms on BMI in a Korean population. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(9): 2187-2189.
- [19] Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, et al. Variations in the *FTO* gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet*, 2008, 53(6): 546-553.
- [20] Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, et al. Common variation in the *FTO* gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1419-1426.
- [21] Fisher E, Schulze MB, Stefan N, et al. Association of the *FTO* rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(2): 330-334.
- [22] Fredriksson R, Hagglund M, Olszewski PK, et al. The obesity gene, *FTO*, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2062-2071.
- [23] Gerken T, Girard CA, Tung YCL, et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 2007, 318(5855): 1469-1472.
- [24] Do R, Bailey SD, Desbiens K, et al. Genetic variants of *FTO* influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes*, 2008, 57

- (4):1147-1150.
- [25] Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the *FTO* gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*(Silver Spring), 2008, 16(8):1961-1965.
- [26] Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*, 2008, 57(1):95-101.
- [27] Berentzen T, Kring SI, Holst C, et al. Lack of association of fatness-related *FTO* gene variants with energy expenditure or physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7):2904-2908.
- [28] Cecil JE, Tavendale R, Watt P, et al. An obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*, 2008, 359(24):2558-2566.
- [29] Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*, 2000, 106(2):253-262.
- [30] Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, et al. A frameshift mutation in *MC4R* associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet*, 1998, 20(2):111-112.
- [31] Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, et al. A frameshift mutation in human *MC4R* is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*, 1998, 20(2):113-114.
- [32] Tao YX. Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 239(1-2):1-14.
- [33] Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med*, 2005, 56:443-458.
- [34] Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, et al. Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish obese subjects, the HERITAGE family study, and a Memphis cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(10):4442-4446.
- [35] Miraglia del Giudice E, Cirillo G, Nigro V, et al. Low frequency of melanocortin-4 receptor (*MC4R*) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(5):647-651.
- [36] Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte JM, et al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationships, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5):1811-1818.
- [37] Geller F, Reichwald K, Dempfle A, et al. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(3):572-581.
- [38] Young EH, Wareham NJ, Farooqi S, et al. The V103I polymorphism of the *MC4R* gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(9):1437-1441.
- [39] Heid IM, Vollmert C, Hinney A, et al. Association of the 103I *MC4R* allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet*, 2005, 42(4):e21.
- [40] Xiang Z, Litherland SA, Sorensen NB, et al. Pharmacological characterization of 40 human melanocortin-4 receptor polymorphisms with the endogenous proopiomelanocortin-derived agonists and the agouti-related protein (AGRP) antagonist. *Biochemistry*, 2006, 45(23):7277-7288.
- [41] Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, et al. Combined effects of *MC4R* and *FTO* common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med*, 2009, 87(5):537-546.
- [42] Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*, 2008, 40(6):768-775.
- [43] Grant SF, Bradfield JP, Zhang H, et al. Investigation of the locus near *MC4R* with childhood obesity in Americans of European and African ancestry. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(7):1461-1465.
- [44] Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, et al. Common genetic variation near *MC4R* is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(3):373-378.
- [45] Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*, 2009, 41(2):157-159.
- [46] Ren D, Zhou Y, Morris D, et al. Neuronal *SH2B1* is essential for controlling energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 2007, 117:397-406.
- [47] Xie C, Turley SD, Pentchev PG, et al. Cholesterol balance and metabolism in mice with loss of function of Niemann-pick C protein. *Am J Physiol*, 1999, 276(2 Pt 1):E336-344.
- [48] Pagliarini DJ, Calvo SE, Chang B, et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell*, 2008, 134(1):112-123.
- [49] Schäfer M, Bräuer AU, Savaskan NE, et al. Neurotractin/ kilon promotes neurite outgrowth and is expressed on reactive astrocytes after entorhinal cortex lesion. *Mol Cell Neuro Sci*, 2005, 29(4):580-590.
- [50] Myers AJ, Gibbs JR, Webster JA, et al. A survey of genetic human cortical gene expression. *Nat Genet*, 2007, 39(12):1494-1499.
- [51] Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol*, 2008, 59:55-92.
- [52] Loos RJ, Bouchard C. *FTO*: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*, 2008, 9(3):246-250.
- [53] Mutch DM, Clément K. Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20(4):647-664.

(收稿日期:2010-01-30)

(本文编辑:尹廉)