

溶酶体跨膜蛋白175在帕金森病中的研究进展

任芳丽¹, 周旭¹综述, 杨新玲²审校

摘要: 帕金森病(PD)是一种复杂的神经系统变性疾病,以各种运动症状和非运动症状为特征。已有多项研究表明 *TMEM175* 基因可能是帕金森病及其他神经系统变性疾病治疗的潜在靶点,但具体致病机制尚不明确。跨膜蛋白175(*TMEM175*)是溶酶体蛋白编码基因,编码一种溶酶体质子通道蛋白。本文将对 *TMEM175* 基因及其编码的蛋白特征、基因突变型帕金森病的临床特征及其致病机制的研究进展进行综述。表明 *TMEM175* 对帕金森病的发病有影响,且不同突变位点发病年龄及临床特征也不同,*TMEM175* 突变相较于非突变者发病年龄更早、运动症状更重,更易出现认知损害和非运动症状。本文通过系统综述 *TMEM175* 基因,旨在辅助帕金森病的早期诊断和发现新的疾病修饰疗法和治疗策略。

关键词: 帕金森病; 跨膜蛋白175; *TMEM175* 基因; 溶酶体功能缺陷; α -突触核蛋白

中图分类号: R724.5 **文献标识码:** A

Research advances in lysosomal transmembrane protein 175 in Parkinson disease REN Fangli, ZHOU Xu, YANG Xinling. (The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China)

Abstract: Parkinson disease (PD) is a complex neurodegenerative disorder characterized by a variety of motor and non-motor symptoms. Many studies have shown that the transmembrane protein 175 (*TMEM175*) gene may be a potential target for the treatment of PD and other neurodegenerative disorders, but the specific pathogenic mechanism remains unclear. *TMEM175* is a lysosomal protein-coding gene that encodes a lysosomal proton channel protein. This article reviews the research advances in the characterization of the *TMEM175* gene and its encoded proteins, the clinical features of mutant PD, and related pathogenic mechanism. It is shown that the *TMEM175* gene has an impact on the pathogenesis of PD, and patients with different mutation sites tend to have different ages of onset and clinical features. Compared with the patients without *TMEM175* mutations, the patients with *TMEM175* mutations tend to have an earlier age of onset, more severe motor symptoms, and more susceptibility to cognitive impairment and non-motor symptoms. This article systematically reviews the *TMEM175* gene, in order to assist in the early diagnosis of PD and the discovery of new disease-modifying therapies and treatment strategies.

Key words: Parkinson disease; Transmembrane protein 175; *TMEM175* gene; Lysosomal dysfunction; α -synuclein

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种慢性进行性神经系统变性疾病,其临床特征是静止性震颤、运动迟缓、肢体僵硬和姿势不稳定,以及其他各种运动症状和非运动症状^[1,2]。PD的典型神经病理学特征是黑质致密部 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的异常聚集,在细胞内形成路易小体,通过多种机制促使多巴胺能神经元死亡^[3]。关键的分子致病机制包括 α -突触核蛋白的错误折叠和聚集、线粒体功能障碍、溶酶体功能障碍、神经炎症及氧化应激等^[4]。随着全球人口老龄化和预期寿命的延长,预计到2030年,帕金森病患者的人数将增加50%以上^[5]。在中国60岁以上人群中帕金森病发病率为1.3%,且患病总数随着人口增加而增加,估计中国患有帕金森病的总人数可能高达362万,对人口老龄化构

成了巨大威胁^[6]。

目前其病因尚不完全明确,年龄增长是帕金森病的最大致病风险因素,环境和遗传也被认为会影响发病风险和疾病病情进展。当前已发现帕金森病与几种环境因素之间存在潜在联系,包括农药暴露、吸烟和咖啡因摄入等^[7]。随着基因技术和人群研究,全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)发现了许多与帕金森病相关的基因或基因变异,然而其中大多数基因或基因变异在帕金森病发病机制中的因果作用尚未确定。目前已描

收稿日期:2024-09-25;修订日期:2024-12-20

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82371258)

作者单位:(1. 新疆医科大学第二附属医院,新疆 乌鲁木齐 830063; 2. 新疆医科大学,新疆 乌鲁木齐 830017)

通信作者:杨新玲, E-mail: Yangxinling2014@163.com

述了20多种单基因帕金森病,并确定了100多个基因位点作为帕金森病的风险因素^[8,9]。

最近的几项GWAS研究发现, *TMEM175* (transmembrane protein 175, *TMEM175*) 基因是导致帕金森病的一个遗传风险因素^[10-12]。最近的一项大规模帕金森GWAS Meta分析^[13]在第4号染色体上发现了一个高度显著的风险位点,该位点涵盖多个基因,其中包括 *TMEM175*。 *TMEM175* 基因在帕金森病发病机制中的具体作用仍不明确,推测其可能与细胞自噬及溶酶体功能障碍、线粒体功能障碍等相关。本文将对 *TMEM175* 基因及其编码的蛋白特征、基因突变型帕金森病的临床特征及其致病机制的研究进展进行综述,从而辅助帕金森病的早期诊断和治疗。

1 *TMEM175* 基因及其编码的蛋白质

最近进行的大规模PD GWAS Meta分析描述了4号染色体上的一个高度显著的峰值^[13],位于该峰值下的多个基因包括细胞周期蛋白G相关激酶(cyclin G-associated kinase, GAK)、复合蛋白1(complexin 1, CPLX1)和 *TMEM175*,由于它们参与帕金森病发病相关病理生理过程而被认为是帕金森病致病相关候选基因。GAK是 *LRRK2* 基因的已知结合伙伴,而 *LRRK2* 已被证实是散发性和家族性帕金森病的遗传因素^[14]。另有研究证实小鼠 *CPLX1* 基因敲除(knockout, KO)会导致共济失调表型^[15]和黑质通路损伤^[16]。综上,有理由提出 *TMEM175* 基因也极大可能为帕金森病致病基因。

人源 *TMEM175* 有两个比较常见的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,即 rs34311866 (c. T1178C, p. M393T) 和 rs34884217 (c. A194C, p. Q65P),这两个常见的编码变异与PD发病风险有关^[17-20]。其最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)分别为17.5%、7%^[10,13,21],均超过5%。

TMEM175 基因编码的 *TMEM175* 蛋白是一种定位于溶酶体膜,通过充当溶酶体膜上的质子激活质子选择性通道(lysosomal proton-activated proton-permeant channel, LyPAP)来介导溶酶体质子“泄漏”的蛋白质。人 *TMEM175* (human *TMEM175*, h*TMEM175*) 蛋白是一种同源二聚体结构,每个单体由2×6个跨膜螺旋(transmembrane helices, TM)组成,通道内部有由不同氨基酸残基侧链形成的异亮氨酸收缩。异亮氨酸收缩是通道最窄的部分,是K⁺高选择性的基

础,类似于一种离子闸门,可以通过改变氨基酸残基的排列来改变孔径大小,从而将通道切换到类似门控通道的开启和关闭状态。与其他常见的钾离子通道一样, *TMEM175* 也能渗透多种阳离子,包括Ca²⁺、Na⁺和K⁺,而且在中性环境下对K⁺的渗透性比其他离子更强。然而,最近的研究表明,在溶酶体的生理条件下,即管腔液呈酸性时, *TMEM175* 对质子的选择性要比对K⁺的选择性强得多,而且 *TMEM175* 对质子的选择性转运可能独立于K⁺转运而存在,从而推翻了以往认为 *TMEM175* 是一种钾离子通道的看法,并表明 *TMEM175* 可能实际上能够在人类溶酶体中发挥质子通道的功能。

2 *TMEM175* 基因突变与帕金森病

目前, *TMEM175* 基因突变已经被初步认为是帕金森病患者发病的危险因素之一。Lill等^[22]对1526例丹麦帕金森病患者的23个单核苷酸多态性进行了基因分型,并对发病年龄进行了线性回归分析,得出 *TMEM175/GAK* 中的 rs34311866 ($\beta = -1.19$, $P = 0.004$) 的效应最强,风险等位基因的发病年龄降低了1.2年。加权遗传风险评分提示 rs34311866 与发病年龄降低有显著相关性 ($P = 0.00098$)。Krohn等^[10]对PD和RBD患者进行了基因测序分析,检测了 *TMEM175*、GAK 和 *DGKQ* 基因的编码变异。他们发现 *TMEM175* 基因的非同义变异 p. M393T 与PD和RBD的发病风险增加有关, *TMEM175* 基因的变异 p. Q65P 与PD的发病风险降低有关。其次,研究团队进一步研究了 *TMEM175* 基因的功能,他们发现 *TMEM175* 编码的蛋白是一种溶酶体跨膜通道,可能影响磷酸酶活性。通过测量 β -葡萄糖脑苷脂酶(β -gluco-cerebrosidase, GCase)活性,研究团队发现 *TMEM175* p. M393T 变异与GCase活性降低相关。同时,他们还发现 *TMEM175* p. M393T 变异可能影响 *GBA* 变异携带者的发病年龄。Wie等^[21]在764例PD患者中发现, M393T 型突变的患者认知能力和运动能力明显低于无此突变的患者。此外, Chevalier等^[23]在一项横断面研究中,研究了神经源性直立性低血压(neurogenic orthostatic hypotension, NOH)和PD相关的单核苷酸多态性之间的关联性,得出PD-NOH在 *TMEM175* 基因 rs34311866 位点变异患者中更常见的结论。上述结果均提示 *TMEM175* 基因可能成为帕金森病早期诊断标志物,甚至可能成为帕金森病非运动症状的早期识别标志。

3 TMEM175基因变异增加帕金森病风险的相关机制

3.1 自噬与溶酶体功能紊乱 溶酶体(lysosome)是广泛存在于真核细胞内的一种单层包被的酸性囊泡细胞器,参与多种关键的生物过程,包括自噬、内吞、外吞、Ca²⁺信号传导等^[24],能降解蛋白质、脂肪、氨基酸、衰老细胞器及失活细胞等多种底物为自身更新组织做准备,并与食物泡融合,将细胞吞噬的食物或致病菌等大颗粒物质消化成新的生物大分子,是细胞处理与回收系统^[25-27]。维持酸性环境是溶酶体发挥正常作用所需的必要条件^[28]。溶酶体需要一种空泡型H⁺-腺苷三磷酸酶(V-ATP酶)在膜上形成50~5 000倍的质子浓度梯度^[29],该质子浓度梯度可用于驱动囊泡腔和细胞质之间离子和代谢物的主动运输,是建立和维持溶酶体酸性pH值的主要动力。溶酶体pH正常化可有效去除这些神经退行性疾病中的异常蛋白质聚集体^[30]。溶酶体pH值异常会影响溶酶体降解、货物装载、代谢产物输出、囊泡运动和对营养供应及组成的反应,从而导致阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病和溶酶体贮积症(lysosomal storage disease, LSD)等溶酶体相关疾病发生及病情进展^[26,31,32]。

Cang等^[33]通过膜片钳技术记录细胞器的钾离子传导性,并发现了内体和溶酶体上具有类似“泄漏”的K⁺导电性K_{el},通过候选基因发现了TMEM175形成了K_{el},并且敲除TMEM175后会消除K⁺导电性,并导致细胞器溶酶体pH稳定性受损,以及自噬过程中细胞器融合异常。Jinn等^[34]在神经元模型系统中对TMEM175的功能进行了研究。研究证实, TMEM175缺乏会导致溶酶体pH值不稳定,从而导致溶酶体催化活性降低、溶酶体酶GBA活性降低、溶酶体对自噬体的清除功能受到影响,以及线粒体功能降低。Jinn等^[18]又发现在TMEM175 KO的SH-SY5Y神经母细胞中溶酶体pH不稳定, TMEM175功能异常导致溶酶体内组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)和组织蛋白酶D(cathepsin D, CTSD)活性降低,进一步加剧了 α -突触核蛋白的沉积,导致正常功能的神经元大量凋亡。Wie等^[21]报告了一种由生长因子激活并由蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)控制的溶酶体K⁺通道复合物称之为lysoKGF,且证实lysoKGF是由一个形成孔道的蛋白TMEM175和AKT组成, TMEM175受到AKT的构象变化而非催化活性的开启。当TMEM175发生

突变时, AKT与TMEM175合成受阻, H⁺的排出通道受阻,破坏溶酶体pH值稳定,从而改变溶酶体中各种酶的催化活性及调节因子的表达,使 α -突触核蛋白原纤维异常聚集的易感性增加。

TMEM175既往被报道为溶酶体中的K⁺流出通道^[21,33],但上述结论是在腔内侧pH高于7.0的情况下得出的。而Hu等^[35]通过研究发现当TMEM175腔内侧暴露于酸性pH环境时,具有高度选择性的氢离子渗透功能,介导溶酶体“H⁺泄漏”,来平衡V-ATP酶介导的氢离子流入,从而维持溶酶体pH稳态,来保证其正常的生理功能。在溶酶体生理状态(pH 4.5~5.0)时,研究发现TMEM175对氢离子的渗透性大约是钾离子或钠离子的105倍,且通过TMEM175的离子流中大于90%是由氢离子激活TMEM175后介导发生的。对于稳态内腔pH值为4.6的典型溶酶体,酸化作用由V-ATP酶介导,它将H⁺泵入溶酶体内腔导致H⁺内流,而脱酸作用则由TMEM175 H⁺通道介导,释放内腔H⁺导致H⁺外流。V-ATPase的活性会随着管腔酸化而降低,而当溶酶体过度酸化时, TMEM175介导的质子外流会逐渐增加。在缺乏TMEM175的情况下,由于缺乏质子外流与质子内流的对立,溶酶体过度酸化,损害溶酶体的蛋白水解活性,从而导致病理性 α -syn在溶酶体的聚积,造成细胞的损伤,诱发帕金森病等神经系统变性疾病,这一结论也在帕金森病的细胞模型和小鼠模型上陆续得到了验证^[33,36-38]。作者从细胞实验衍生至小鼠体内,构建了TMEM175基因敲除的小鼠模型,在小鼠神经元组织中也观察到了 α -syn聚集、溶酶体过度酸化、溶酶体功能受损的现象。

Zhang等^[39]利用功能蛋白质组学、单颗粒低温电子显微镜、电生理学和体内成像等研究表明,溶酶体相关膜蛋白LAMP-1(lysosome-associated membrane proteins)和LAMP-2直接与溶酶体质子通道TMEM175相互作用并抑制其活性。这种LAMP抑制作用减轻了TMEM175的质子传导,促进溶酶体酸化到对水解酶最佳活性至关重要的酸性pH环境。破坏LAMP-TMEM175的相互作用会碱化溶酶体pH值,损害溶酶体水解功能。

3.2 线粒体自噬功能障碍及氧化应激 细胞凋亡调节因子Bcl-2(B-cell lymphoma-2)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)都是细胞凋亡的关键调节因子。Bcl-2的表达和活性变化导致的自噬和凋亡失衡可能是导致帕金森病神经元死亡的重要原

因。最新的研究表明 Bcl-2 可与 *TMEM175* 直接结合并抑制 *TMEM175* 的功能,而 Bcl-2 特异性抑制剂则可增强 *TMEM175* 的活性^[40]。适当浓度的 ROS 有助于维持细胞的正常生理功能,而过量的 ROS 则会导致氧化应激反应,进而造成细胞损伤。研究者在此前研究中发现 ROS 和 *TMEM175* 形成了一个正反馈回路,即发现过表达 *TMEM175* 基因会抑制细胞有丝分裂并使线粒体膜电位去极化,从而导致线粒体损伤,进而使 ROS 增加^[40]。ROS 又激活 *TMEM175* 基因,抑制通过有丝分裂清除受损的线粒体,如此反复形成正反馈通路。因此,*TMEM175* 可能是 ROS 与线粒体之间的中继站。

3.3 *TMEM175* 单核苷酸多态性位点变异作用机制 人源 *TMEM175* 有两个比较常见的错义变异,即 p. M393T 和 p. Q65P。Jinn 等^[18]通过 shRNA 对该基因座上的所有基因进行敲除(KO)表明,*TMEM175* 是唯一一个与磷酸化 α -突触核蛋白(p- α -syn)水平变化持续相关的基因。对 p. M393T 变体进行的功能研究显示,它对 *TMEM175* 功能的影响介于野生型(wide type, WT)和基因敲除(KO)表型之间,在饥饿时对溶酶体 pH 的调节降低,自噬底物的清除发生了轻微变化,溶酶体定位减少,p- α -syn 的积累增加。最后,过表达 WT *TMEM175* 会减少 p- α -syn,而过表达 p. M393T 则不会改变 α -syn 磷酸化。这些结果表明,染色体 4p16.3 PD 风险位点的主要信号是由 *TMEM175* p. M393T 变体驱动的。对 *TMEM175* 的调节可能会影响 α -syn 的生物学特性。Wie 等^[21]通过过表达突变蛋白通道的 HEK293T 细胞的电生理记录以及相应的基因敲入小鼠神经元的电生理记录发现,相比较于野生型,M393T 突变型的电流明显降低了约 50%。而对于 Q65P 突变而言,此突变对细胞外生长因子饥饿的抵抗能力更强,野生型饥饿 3 h 后电流消失,而突变型饥饿 3 h 后电流要比野生型更大,6 h 后电流才完全消失。上述结果说明,p. M393T 是功能丧失型突变,而 Q65P 则是功能获得型突变。接下来,研究者进一步证实 *TMEM175* 的缺陷导致小鼠多巴胺能神经元丧失和运动功能受损,而 *TMEM175* 的功能缺陷变体与帕金森病患者认知和运动衰退加速率略有关联。

4 总 结

综上所述,*TMEM175* 具有遗传异质性,对帕金森病的发病有影响,且不同突变位点发病年龄及临床特征也不同。*TMEM175*-PD 相较于非携带者发病

年龄更早、运动症状更重,更易出现认知损害和非运动症状。目前发现 *TMEM175* 突变可通过影响 α -突触核蛋白的沉积与清除、细胞自噬、线粒体功能、溶酶体功能等作用机制引起帕金森病相关病理变化。但关于 *TMEM175* 基因突变与帕金森病具体致病机制之间的相关性仍不明确。目前对 *TMEM175* 的研究还处于表浅阶段,一些研究甚至报告了相互矛盾的结果,并且关于 *TMEM175* 作为离子通道的特性,*TMEM175* 过表达对细胞是有害还是有益,以及溶酶体的功能是否在一定范围内上调,还存在很多争议。重要的是,*TMEM175* 的发现为溶酶体相关神经系统疾病的研究提供了新的早期诊断标志和新的治疗靶点,有效调节和激活 *TMEM175* 的药物可能有助于预防 *TMEM175* 突变个体的神经系统疾病,有助于帕金森病的早期识别、诊断及治疗。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 任芳丽负责筛选文献、设计论文框架、起草、撰写及修改论文;周旭负责文献收集;杨新玲负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [2] Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy[J]. Mov Disord, 2017, 32(9): 1264-1310.
- [3] Dunnett SB, Björklund A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease[J]. Nature, 1999, 399(6738 Suppl): A32-A39.
- [4] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8): 795-808.
- [5] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [J]. Neurology, 2007, 68(5): 384-386.
- [6] Li G, Ma J, Cui S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8: 22.
- [7] Ray Dorsey E, Bloem BR. The parkinson pandemic-a call to action[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(1): 9-10.
- [8] 康纪峰, 唐北沙, 郭纪锋. PLA2 G6 基因与帕金森病[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(2): 145-149.
- [9] Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(3): 274-282.

- [10] Krohn L, Öztürk TN, Vanderperre B, et al. Genetic, structural, and functional evidence link TMEM175 to synucleinopathies[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(1): 139-153.
- [11] Blauwendraat C, Heilbron K, Vallerga CL, et al. Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(6): 866-875.
- [12] Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(10): 1511-1516.
- [13] Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 989-993.
- [14] Beilina A, Rudenko IN, Kaganovich A, et al. Unbiased screen for interactors of leucine-rich repeat kinase 2 supports a common pathway for sporadic and familial Parkinson disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(7): 2626-2631.
- [15] Glynn D, Drew CJ, Reim K, et al. Profound ataxia in complexin I knockout mice masks a complex phenotype that includes exploratory and habituation deficits[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(16): 2369-2385.
- [16] Hook PW, McClymont SA, Cannon GH, et al. Single-cell RNA-seq of mouse dopaminergic neurons informs candidate gene selection for sporadic Parkinson disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(3): 427-446.
- [17] Grover S, Kumar Sreelatha AA, Pihlstrom L, et al. Genome-wide association and meta-analysis of age at onset in Parkinson disease: evidence from the COURAGE-PD consortium[J]. *Neurology*, 2022, 99(7): e698-e710.
- [18] Jinn S, Blauwendraat C, Toolan D, et al. Functionalization of the TMEM175 p. M393T variant as a risk factor for Parkinson disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(19): 3244-3254.
- [19] Iwaki H, Blauwendraat C, Leonard HL, et al. Genetic risk of parkinson disease and progression: an analysis of 13 longitudinal cohorts[J]. *Neurol Genet*, 2019, 5(4): e348.
- [20] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [21] Wie J, Liu Z, Song H, et al. A growth-factor-activated lysosomal K^+ channel regulates Parkinson's pathology[J]. *Nature*, 2021, 591(7850): 431-437.
- [22] Lill CM, Hansen J, Olsen JH, et al. Impact of Parkinson's disease risk loci on age at onset[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6): 847-850.
- [23] Chevalier G, Udovin L, Otero-Losada M, et al. Genetics of neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease, results from a cross-sectional in silico study[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(3): 506.
- [24] Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(9): 623-635.
- [25] Abeliovich A, Gitler AD. Defects in trafficking bridge Parkinson's disease pathology and genetics[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 207-216.
- [26] Ballabio A, Bonifacino JS. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 101-118.
- [27] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-29.
- [28] Xu H, Ren D. Lysosomal physiology[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 57-80.
- [29] Mindell JA. Lysosomal acidification mechanisms[J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 69-86.
- [30] Bonam SR, Wang F, Muller S. Lysosomes as a therapeutic target [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(12): 923-948.
- [31] Fraldi A, Klein AD, Medina DL, et al. Brain disorders due to lysosomal dysfunction[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2016, 39: 277-295.
- [32] Carmona-Gutierrez D, Hughes AL, Madeo F, et al. The crucial impact of lysosomes in aging and longevity[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 32: 2-12.
- [33] Cang C, Aranda K, Seo YJ, et al. TMEM175 is an organelle K^+ channel regulating lysosomal function[J]. *Cell*, 2015, 162(5): 1101-1112.
- [34] Jinn S, Drolet RE, Cramer PE, et al. TMEM175 deficiency impairs lysosomal and mitochondrial function and increases α -synuclein aggregation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(9): 2389-2394.
- [35] Hu M, Li P, Wang C, et al. Parkinson's disease-risk protein TMEM175 is a proton-activated proton channel in lysosomes[J]. *Cell*, 2022, 185(13): 2292-2308. e20.
- [36] Lee C, Guo J, Zeng W, et al. The lysosomal potassium channel TMEM175 adopts a novel tetrameric architecture[J]. *Nature*, 2017, 547(7664): 472-475.
- [37] Oh S, Paknejad N, Hite RK. Gating and selectivity mechanisms for the lysosomal K^+ channel TMEM175[J]. *eLife*, 2020, 9: e53430.
- [38] Brunner JD, Jakob RP, Schulze T, et al. Structural basis for ion selectivity in TMEM175 K^+ channels[J]. *eLife*, 2020, 9: e53683.
- [39] Zhang J, Zeng W, Han Y, et al. Lysosomal LAMP proteins regulate lysosomal pH by direct inhibition of the TMEM175 channel [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(14): 2524-2539. e7.
- [40] Qu L, Lin B, Zeng W, et al. Lysosomal K^+ channel TMEM175 promotes apoptosis and aggravates symptoms of Parkinson's disease[J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(9): e53234.

引证本文:任芳丽,周旭,杨新玲.溶酶体跨膜蛋白175在帕金森病中的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2025,42(2):121-125.