

## · 综 述 ·

## 角膜晶状体蛋白的概念及其研究进展

李芳 综述 李轩 审校

300020 天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 南开大学医学院

通信作者:李轩, Email: xuanli08@yahoo. com

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 12. 022

**【摘要】** 晶状体蛋白包括酶类晶状体蛋白和非酶类晶状体蛋白,对维持晶状体透明性具有重要作用。目前研究发现角膜中也存在晶状体蛋白,在角膜透明性及眼部正常结构稳定性的维持中起到重要作用。角膜晶状体蛋白指的是包括酶类晶状体蛋白在内的、一类具有酶及结构组成双重功能、具有物种特异性的水溶性蛋白。人类角膜晶状体蛋白主要包括乙醛脱氢酶( ALDH)和转酮醇酶( TKT)。这些角膜晶状体蛋白在角膜组织中可通过结构改变吸收紫外线,减少正常组织的损伤,也可通过降解脂质过氧化反应中产生的有毒醛类,抗氧化作用保护眼正常结构的稳定性。同时,角膜晶状体蛋白也在角膜透明性的维持过程中发挥重要作用。此外,部分角膜晶状体蛋白还参与到细胞周期的调控。本文就角膜晶状体蛋白的概念、种类、结构、分布及作用等行为学研究的现状及进展进行综述。

**【关键词】** 晶状体蛋白; 透明性; 角膜**基金项目:** 国家自然科学基金项目( 81170828); 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目( 11JCYBJC27200)**The concept and research progress of corneal crystallin** Li Fang, Li Xuan

Tianjin Eye Hospital, Tianjin Eye Institute, Tianjin Key Lab of Ophthalmology, Medical School of Nankai University, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Li Xuan, Email: xuanli08@yahoo. com

**【Abstract】** Crystallin plays an important role in the maintenance of lens transparency, which can be divided into enzymatic crystallin and non-enzymatic crystallin. Recent researches showed that identical proteins, mainly the enzymatic crystallin, also existed in the cornea, which was important to maintain corneal transparency and normal structural stability of the eye. Corneal crystallin refers to a kind of water soluble protein of species specificity including enzymes crystallin, which has both function of enzymes and structure formation. Human corneal crystallin mainly consists of two kinds: aldehyde dehydrogenase (ALDH) and transketolase (TKT). Corneal crystallin can protect the inner ocular tissues from ultraviolet radiation induced damage through its specific conformation to absorb ultraviolet, and act as enzyme to metabolize toxic aldehydes, scavenging reactive oxygen species, thus maintaining corneal transparency. Besides, the presence of some corneal crystallin in nucleus suggests a role in cellular growth regulation. This article aimed to review the current research and progress in the concept, category, structure, distribution and function of corneal crystallin.

**【Key words】** Crystallin; Transparency; Cornea**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81170828); Tianjin Applied Basic and Frontier Technology Research Project (11JCYBJC27200)

晶状体蛋白是哺乳动物晶状体中重要的结构蛋白,不仅可以减少眼球紫外线的辐射损伤,而且与晶状体的透明性密切相关。晶状体蛋白根据结构可分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\tau$ 、 $\lambda$ 和 $\xi$ 等不同家族,其中 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 晶状体蛋白主要作为结构成分,称为非酶类晶状体蛋白;其余晶状体蛋白不仅作为结构成分,还具有酶的

功能,分布于肌肉组织、神经系统、生殖系统等全身组织<sup>[1-2]</sup>以及角膜、睫状体、虹膜、视网膜等眼部组织中<sup>[3-4]</sup>,称为酶类晶状体蛋白。角膜与晶状体均为起源于外胚层的透明、无血管组织,且角膜上皮细胞中发现存在有酶类晶状体蛋白,因此角膜晶状体蛋白的概念逐渐形成,成为近年来研究的热点。本文就

角膜晶状体蛋白的概念、种类、结构、分布及作用等行为学研究现状 & 进展进行综述。

## 1 角膜晶状体蛋白的概念及研究意义

1973 年, Holt 等<sup>[5]</sup>最早报道牛角膜水溶性提取物中包含一种显著的蛋白成分, 并将其命名为 BCP54 (bovine corneal protein 54), 随后研究证实该蛋白是目前研究最多的角膜晶状体蛋白乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 3A1<sup>[6-7]</sup>。研究发现, 很多动物角膜中的酶也具有结构组成成分的作用, 在角膜正常结构及透明性维持方面起到重要作用, 其中部分酶已被证实为酶类晶状体蛋白。研究者将这种在非透明组织中以酶的形式少量表达、在透明组织中同时参与结构组成、大量表达且具有物种特异性的细胞质水溶性蛋白统称为角膜晶状体蛋白<sup>[8-10]</sup>。

基于角膜与晶状体中晶状体蛋白的相似性, Piatigorsky<sup>[11]</sup>在 2001 年提出 refracton 假设, 认为可以将角膜和晶状体视为一个屈光单元的前后组成部分, 它们共同在光的传递以及物象的形成中发挥作用。很多研究都支持这一假设: Jester<sup>[12]</sup>发现角膜晶状体蛋白在维持角膜透明性中的作用与晶状体蛋白在维持晶状体透明性中作用相似; Lassen 等<sup>[9]</sup>发现, 两者在对抗紫外线辐射损伤的过程中有相同的作用机制; Davis 等<sup>[13]</sup>研究发现, 转录因子 Pax6、Oct1 和 p300 不仅可以促进角膜晶状体蛋白基因的表达, 而且参与晶状体中晶状体蛋白表达的调节。晶状体蛋白水溶性的降低可以改变晶状体的透明性, 导致白内障形成<sup>[14]</sup>, 故角膜晶状体蛋白对于角膜结构及功能的影响也值得进一步研究和探讨。

## 2 角膜晶状体蛋白的种类及其在角膜中的表达分布

人类角膜晶状体蛋白主要包括 ALDH (主要为 ALDH3A1、ALDH1A1/晶状体蛋白  $\eta$ ) 和转酮醇酶 (transketolase, TKT), 以及  $\alpha$  烯醇化酶/晶状体蛋白  $\tau$ 、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)/晶状体蛋白  $\varepsilon$ 、磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, G3PDH)/晶状体蛋白  $\pi$  等<sup>[15-19]</sup>。

ALDH 是一系列可以将芳香醛和脂肪族醛氧化为相应酸的酶, 分为 ALDH1、ALDH2、ALDH3 和 ALDH4。角膜中主要表达 ALDH1A1 和 ALDH3A1。ALDH3A1 主要在哺乳动物 (兔除外) 的角膜组织中表达, 在角膜上皮水溶性蛋白中占 5% ~ 50%<sup>[19]</sup>。在人类角膜中, ALDH3A1 主要分布于角膜上皮和基质细胞中, 但在角膜内皮中尚未发现有 ALDH3A1 表达<sup>[20]</sup>。ALDH1A1 在兔角膜及小鼠晶状体中大量表达<sup>[21]</sup>, 而在人类的角膜上皮水溶性蛋白中仅占 3%。ALDH1A1 在兔角膜上皮、角膜基质细胞及角膜内皮水溶性蛋白中分别占 3%、16% 和 11%<sup>[16]</sup>。TKT 是磷酸戊糖旁路非氧化分支的关键酶, 在小鼠角膜可溶性蛋白中占 10%, 在角膜上皮层丰富表达, 在基质细胞和内皮中表达较少<sup>[3, 13]</sup>。

关于人类角膜中是否有非酶类晶状体蛋白 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  晶状体蛋白) 的表达, 尚无明确报道。Krishnan 等<sup>[22]</sup>研究发现, 两栖动物的角膜中有大量非酶类晶状体蛋白的表达。目前, Ren 等<sup>[23]</sup>研究发现, 小鼠的角膜以及正常人的角膜环中存在有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  晶

状体蛋白表达, 并推测非酶类晶状体蛋白普遍表达于哺乳动物正常角膜中。

## 3 角膜晶状体蛋白的结构

作为酶类, 角膜晶状体蛋白本身的结构特点与催化功能密切相关。例如, 催化残基 Cys302、Lys192、Glu268 分别存在于相应的 ALDH 同工酶中, 从而保证酶的活性<sup>[24]</sup>。ALDH3A1 以及 ALDH1A1 分别以同源二聚体、同源四聚体的形式存在, 每个单体由 500 ~ 600 个氨基酸组成, 包含  $\beta\alpha\beta$  N 端辅助因子 [如 NAD(P)<sup>+</sup>] 结合区、 $\beta\alpha\beta$  催化区域和 C 端小  $\beta$  片层寡聚区域 3 个功能区。疏水通道残基决定了底物特异性<sup>[25]</sup>。ALDH3A1 对芳香醛和中链饱和及不饱和醛类具有高亲和力, 对短链脂族醛类亲和力差<sup>[20]</sup>。TKT 大多是同型二聚体, 由 2 个相对分子质量为 65 000 ~ 68 000 的亚基聚合而成, 具有 2 个催化活性中心<sup>[26]</sup>。

## 4 角膜晶状体蛋白的作用

角膜晶状体蛋白通过直接吸收紫外线、清除活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)、对抗脂质过氧化反应中有毒醛类的产生, 起到保护眼组织, 维持角膜透明性的作用。

### 4.1 抑制紫外线辐射损伤作用

紫外线 (ultraviolet, UV) 主要分为 UV-A、UV-B 和 UV-C, 其中 UV-C (100 ~ 280 nm) 被地球上层大气吸收, 无法到达地面; UV-B (280 ~ 315 nm) 主要由角膜吸收; UV-A (315 ~ 380 nm) 主要由晶状体吸收; 可见光 (380 ~ 770 nm) 可透过角膜和晶状体到达视网膜形成物象<sup>[25]</sup>。紫外线辐射产生的 ROS 可以引起脂质过氧化, 破坏脂质的生物膜结构, 诱导过氧化物产生并导致脂膜上离子泵功能受损; 破坏 DNA, 导致基因突变、细胞凋亡和死亡; 引起细胞中一些重要蛋白空间构象发生改变, 导致蛋白质聚集和失活<sup>[9, 19]</sup>。研究证实, 角膜晶状体蛋白可通过酶和非酶作用抵抗紫外线引起氧化损伤。

**4.1.1 结构组成成分作用** ALDH3A1 在牛角膜可溶性蛋白中仅占 17%, 却吸收了 50% 的紫外线辐射<sup>[27]</sup>。角膜晶状体蛋白通过竞争性吸收紫外线的大部分能量来保证细胞中其余重要蛋白结构及功能的稳定。ALDH3A1 在紫外线照射下发生结构转变, 原先二级结构中的  $\alpha$  螺旋及  $\beta$  片层结构部分展开, 彼此通过共价或非共价结合方式发生聚集, 形成相对分子质量 500 000 的聚合物<sup>[19, 28-29]</sup>。这种非自然构象下的聚集形式并不影响晶状体蛋白的分子伴侣作用, 也不降低蛋白的可溶性, 角膜透明性不受影响。然而这种聚集形式会使角膜晶状体蛋白的酶活性下降 80%, 甚至是灭活, 称为角膜晶状体蛋白的自杀效应<sup>[6]</sup>。但由于角膜晶状体蛋白在角膜中大量表达, 自杀效应总体上并未影响到其降解有毒醛类<sup>[10, 20]</sup>。

### 4.1.2 酶类作用

**4.1.2.1 将脂质过氧化反应中生成的有毒醛类降解为无毒产物** UV-B 使细胞脂质发生过氧化反应, 产生 4-羟壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等有毒醛类。4-HNE 是一种强力的亲电体, 可以与蛋白质的亲核位点及 DNA 相结合, 使细胞功能丧失, 细胞凋亡, 是脂质过氧

化反应中产生的最具细胞毒性的产物。4-HNE 还可使细胞内重要的功能蛋白,如葡萄糖 6 磷酸脱氢酶 (glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 灭活,直接影响细胞的正常代谢<sup>[19]</sup>。MDA 虽然不会引起 G6PD 结构的改变,但可以改变分子间的共价结合方式,诱导蛋白的聚集。ALDH3A1 对 4-HNE 有高亲和力,并将其代谢为无毒产物,而 ALDH1A1 主要代谢 MDA。角膜中 ALDH1A1 与 ALDH3A1 相互补充、共同作用,完成对有毒醛类的代谢过程<sup>[20,30]</sup>。

**4.1.2.2 抗氧化作用** (1)直接作为活性氧破坏的靶位点,减少 ROS 对其他蛋白的影响。ALDH3A1 羰基化程度是其氧化破坏程度的标志。Lassen 等<sup>[31]</sup>发现,在氧化剂处理时,兔成纤维细胞中 ALDH3A1 羰基化程度增加 2~3 倍;(2)通过 NAD(P)<sup>+</sup>H 起作用,NAD(P)<sup>+</sup>H 作为递氢体或脱氢酶的辅酶,可以直接通过氧化脱氢反应清除活性氧<sup>[32]</sup>;(3)参与还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的生成,通过 GSH 清除 ROS,保持吡啶核苷酸氧化还原酶的还原潜能<sup>[25]</sup>。

**4.1.2.3 上调蛋白酶体的活性并直接清除受损的蛋白质** Lassen 等<sup>[31]</sup>发现在 ALDH3A1 过表达的兔角膜纤维母细胞中,蛋白酶体活性上调;在 ALDH3A1 基因敲除小鼠中蛋白酶体活性下降<sup>[33-34]</sup>。蛋白酶体可降解受损的蛋白质,抑制蛋白质的非正常聚集,维持细胞的正常功能及角膜透明性。

## 4.2 维持角膜透明性

角膜是人体最主要的屈光介质,其透明性对于视觉质量具有十分重要的意义。胶原纤维直径一致、排列整齐,同时角膜基质中的蛋白多糖通过水合作用维持胶原纤维间距一致,共同减少光散射,维持角膜透明。散在分布于胶原纤维间的角膜基质细胞对于光散射的作用也逐渐成为研究的热点。Jester<sup>[12]</sup>发现,在活体激光扫描共焦显微镜下,光的散射主要分为 2 种:一种是弥散光,主要是由位于深层基质稍粗大的胶原纤维形成的光散射;另外一种是在角膜基质细胞基础上的单独的散射光。角膜透明性下降与角膜基质细胞光散射增强,细胞中角膜晶状体蛋白的表达下降有关。研究发现,ALDH3A1 过表达的人角膜基质细胞的光散射减弱,ALDH3A1 基因敲除的小鼠角膜透明性下降<sup>[25]</sup>。

**4.2.1 角膜透明性的形成与角膜晶状体蛋白的表达相关** 大多数哺乳动物刚出生时,角膜为半透明状态,直到眼睑睁开时为透明角膜。Davis 等<sup>[13]</sup>研究发现,ALDH3A1 和 TKT 的表达在小鼠出生后 9~14 d 时迅速增高,恰好与小鼠眼睑睁开的时间一致。Jester 等<sup>[35]</sup>发现兔在眼睑睁开后,ALDH1A1 的表达大量增加,角膜透明性形成。

**4.2.2 损伤后角膜混浊与肌成纤维母细胞中角膜晶状体蛋白表达下降有关** Jester 等<sup>[17]</sup>研究发现在兔角膜冻伤模型中,迁移的成纤维细胞光散射增强,其中 TKT 和 ALDH1A1 表达明显减少。转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 诱导角膜基质细胞分化为肌成纤维母细胞后,肌成纤维母细胞区域中 ALDH 基本无表达<sup>[12]</sup>,但单个细胞的光散射增强<sup>[16]</sup>。取人类角膜上皮,胶原酶消化得到角膜基质细胞后立即转化为肌成纤维母细胞,也检测到 ALDH3A1 以及 TKT 表达下降<sup>[36]</sup>。研究

表明,损伤后角膜混浊与 ALDH3A1 的表达下降有关<sup>[37]</sup>。角膜晶状体蛋白的表达对维持角膜的透明性具有重要作用,其可能的机制为角膜中的晶状体蛋白可以减少反射指数的空间波动,从而保持角膜的透明性<sup>[10]</sup>。研究发现,肌成纤维母细胞与角膜基质细胞中角膜晶状体蛋白水平并无太大变化,而在肌成纤维母细胞中角膜晶状体蛋白在水溶性蛋白中的比例下降,光散射增强<sup>[36]</sup>。因此,究竟是蛋白所占比例下降还是蛋白绝对表达量的下降造成角膜透明性的改变,目前尚无定论。除此之外,分子层面研究发现,混浊角膜中 TKT 表达的下降低与血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 介导的 Akt 和 JNK 通路相关,ALDH1A1 表达下降与 TGF- $\beta$  通路相关<sup>[38]</sup>。

## 4.3 抑制细胞增生

研究发现,ALDH3A1 为角膜上皮细胞核蛋白,可参与细胞周期的调控<sup>[39]</sup>。ALDH3A1 过表达的人类角膜上皮细胞系中,ALDH3A1 通过抑制细胞周期蛋白及周期蛋白激酶,使人类角膜上皮细胞倍增时间延长<sup>[12]</sup>。另外,ALDH3A1 可通过降解 4-HNE,抑制 4-HNE 诱导的 caspase-3 激活,抑制 DNA 修复酶的裂解,进而抑制 DNA 的降解,为细胞修复提供时间,对抗氧化应激损伤<sup>[40-41]</sup>。研究发现,与 ALDH3A1<sup>-/-</sup> 敲除鼠及 ALDH1A1<sup>-/-</sup> 敲除鼠相比,只有 ALDH1A1<sup>-/-</sup> 和 ALDH3A1<sup>-/-</sup> 双敲除的小鼠中角膜上皮基底层细胞增生效应明显,这说明 ALDH1A1 与 ALDH3A1 可相互补偿,都具有抑制细胞增生的效应,这可能与肿瘤抑制基因 p53 的缺失相关<sup>[42]</sup>。目前也有研究认为 ALDH3A1 可通过 PAX6 参与细胞分化的调控,进而参与到角膜微环境的稳定及透明性的维持<sup>[43]</sup>。

## 5 小结与展望

近年来,研究者对角膜晶状体蛋白的结构及功能进行了深入研究,为角膜抵抗 UV 辐射、透明性维持理论提供了大量的证据。角膜晶状体蛋白对于细胞功能的影响及其在角膜损伤愈合过程中的作用尚未完全明确。有研究表明,在小鼠结膜下注射  $\alpha$ A 晶状体蛋白可增加可溶性血管内皮生长因子受体-1 的表达,明显减少角膜新生血管的生成<sup>[44]</sup>,由此推测角膜晶状体蛋白在抑制角膜新生血管生成中应该也发挥重要作用,但尚无相关报道。目前关于 ALDH3A1 及 ALDH1A1 以外的角膜晶状体蛋白研究较少,但随着研究的深入,角膜晶状体蛋白在 UV 辐射引起的角膜损伤、角膜变性等过程中的病理作用将不断被揭示,这将为角膜混浊等疾病的治疗提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Bhat SP, Nagineni CN. alpha B subunit of lens-specific protein alpha-crystallin is present in other ocular and non-ocular tissues[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 158(1): 319-325.
- [2] Duprey KM, Robinson KM, Wang Y, et al. Subfertility in mice harboring a mutation in betaB2-crystallin[J]. Mol Vis, 2007, 13: 366-373.
- [3] Guo J, Sax CM, Piatigorsky J, et al. Heterogeneous expression of transketolase in ocular tissues[J]. Curr Eye Res, 1997, 16(5): 467-474.
- [4] Head MW, Sedowofia K, Clayton RM. Beta B2-crystallin in the mammalian retina[J]. Exp Eye Res, 1995, 61(4): 423-428.
- [5] Holt WS, Kinoshita JH. The soluble proteins of the bovine cornea[J]. Invest Ophthalmol, 1973, 12(2): 114-126.



- [6] Chen Y, Koppaka V, Thompson DC, et al. Focus on molecules: ALDH1A1: from lens and corneal crystallin to stem cell marker [J]. Exp Eye Res, 2012, 102: 105–106. DOI: 10.1016/j.exer.2011.04.008.
- [7] Cooper DL, Baptist EW, Enghild JJ, et al. Bovine corneal protein 54K (BCP54) is a homologue of the tumor-associated (class 3) rat aldehyde dehydrogenase (RATALD) [J]. Gene, 1991, 98(2): 201–207.
- [8] Pei Y, Reins RY, McDermott AM. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 3A1 expression by the human keratocyte and its repair phenotypes [J]. Exp Eye Res, 2006, 83(5): 1063–1073. DOI: 10.1016/j.exer.2006.05.011.
- [9] Lassen N, Black WJ, Estey T, et al. The role of corneal crystallins in the cellular defense mechanisms against oxidative stress [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(2): 100–112. DOI: 10.1016/j.semedb.2007.10.004.
- [10] Piatigorsky J. Gene sharing in lens and cornea: facts and implications [J]. Prog Retin Eye Res, 1998, 17(2): 145–174.
- [11] Piatigorsky J. Lens and cornea: the “refracton hypothesis” [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(2): 69–70. DOI: 10.1016/j.semedb.2007.10.010.
- [12] Jester JV. Corneal crystallins and the development of cellular transparency [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(2): 82–93. DOI: 10.1016/j.semedb.2007.09.015.
- [13] Davis J, Davis D, Norman B, et al. Gene expression of the mouse corneal crystallin Aldh3a1: activation by Pax6, Oct1, and p300 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(5): 1814–1826. DOI: 10.1167/iov.07-1057.
- [14] Derham BK, Harding JJ. Alpha-crystallin as a molecular chaperone [J]. Prog Retin Eye Res, 1999, 18(4): 463–509.
- [15] Cuthbertson RA, Tomarev SI, Piatigorsky J. Taxon-specific recruitment of enzymes as major soluble proteins in the corneal epithelium of three mammals, chicken, and squid [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(9): 4004–4008.
- [16] Jester JV, Budge A, Fisher S, et al. Corneal keratocytes: phenotypic and species differences in abundant protein expression and *in vitro* light-scattering [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(7): 2369–2378. DOI: 10.1167/iov.04-1225.
- [17] Jester JV, Moller-Pedersen T, Huang J, et al. The cellular basis of corneal transparency: evidence for ‘corneal crystallins’ [J]. J Cell Sci, 1999, 112 (Pt 5): 613–622.
- [18] Kathiresan T, Krishnan K, Krishnakumar V, et al. Triose phosphate isomerase, a novel enzyme-crystallin, and tau-crystallin in crocodile cornea. High accumulation of both proteins during late embryonic development [J]. FEBS J, 2006, 273 (14): 3370–3380. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05344.x.
- [19] Estey T, Cantore M, Weston PA, et al. Mechanisms involved in the protection of UV-induced protein inactivation by the corneal crystallin ALDH3A1 [J]. J Biol Chem, 2007, 282(7): 4382–4392. DOI: 10.1074/jbc.M607546200.
- [20] Pappa A, Estey T, Manzer R, et al. Human aldehyde dehydrogenase 3A1 (ALDH3A1): biochemical characterization and immunohistochemical localization in the cornea [J]. Biochem J, 2003, 376(Pt 3): 615–623. DOI: 10.1042/BJ20030810.
- [21] King G, Holmes RS. Human corneal aldehyde dehydrogenase: purification, kinetic characterisation and phenotypic variation [J]. Biochem Mol Biol Int, 1993, 31(1): 49–63.
- [22] Krishnan K, Kathiresan T, Raman R, et al. Ubiquitous lens alpha-, beta-, and gamma-crystallins accumulate in anuran cornea as corneal crystallins [J]. J Biol Chem, 2007, 282(26): 18953–18959. DOI: 10.1074/jbc.M609275200.
- [23] Ren S, Liu T, Jia C, et al. Physiological expression of lens  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -crystallins in murine and human corneas [J]. Mol Vis, 2010, 16: 2745–2752.
- [24] Koppaka V, Thompson DC, Chen Y, et al. Aldehyde dehydrogenase inhibitors: a comprehensive review of the pharmacology, mechanism of action, substrate specificity, and clinical application [J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(3): 520–539. DOI: 10.1124/pr.111.005538.
- [25] Chen Y, Thompson DC, Koppaka V, et al. Ocular aldehyde dehydrogenases: protection against ultraviolet damage and maintenance of transparency for vision [J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 33: 28–39. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.10.001.
- [26] Sax CM, Salamon C, Kays WT, et al. Transketolase is a major protein in the mouse cornea [J]. J Biol Chem, 1996, 271(52): 33568–33574.
- [27] Mitchell J, Cenedella RJ. Quantitation of ultraviolet light-absorbing fractions of the cornea [J]. Cornea, 1995, 14(3): 266–272.
- [28] Estey T, Chen Y, Carpenter JF, et al. Structural and functional modifications of corneal crystallin ALDH3A1 by UVB light [J/OL]. PLoS One, 2010, 5(12): e15218 [2015-03-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015218>. DOI: 10.1371/journal.pone.0015218.
- [29] Manzer R, Pappa A, Estey T, et al. Ultraviolet radiation decreases expression and induces aggregation of corneal ALDH3A1 [J]. Chem Biol Interact, 2003, 143–144: 45–53.
- [30] Manzer R, Qamar L, Estey T, et al. Molecular cloning and baculovirus expression of the rabbit corneal aldehyde dehydrogenase (ALDH1A1) cDNA [J]. DNA Cell Biol, 2003, 22(5): 329–338. DOI: 10.1089/104454903322216671.
- [31] Lassen N, Pappa A, Black WJ, et al. Antioxidant function of corneal ALDH3A1 in cultured stromal fibroblasts [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 41(9): 1459–1469. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.08.009.
- [32] Vasilou V, Thompson DC, Smith C, et al. Aldehyde dehydrogenases: from eye crystallins to metabolic disease and cancer stem cells [J]. Chem Biol Interact, 2013, 202(1–3): 2–10. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.10.026.
- [33] Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome [J]. Biochimie, 2001, 83(3–4): 301–310.
- [34] Lassen N, Bateman JB, Estey T, et al. Multiple and additive functions of ALDH3A1 and ALDH1A1: cataract phenotype and ocular oxidative damage in Aldh3a1<sup>(-/-)</sup>/Aldh1a1<sup>(-/-)</sup> knock-out mice [J]. J Biol Chem, 2007, 282(35): 25668–25676. DOI: 10.1074/jbc.M702076200.
- [35] Jester JV, Lee YG, Huang J, et al. Postnatal corneal transparency, keratocyte cell cycle exit and expression of ALDH1A1 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(9): 4061–4069. DOI: 10.1167/iov.07-0431.
- [36] Jester JV, Brown D, Pappa A, et al. Myofibroblast differentiation modulates keratocyte crystallin protein expression, concentration, and cellular light scattering [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(2): 770–778. DOI: 10.1167/iov.11-9092.
- [37] Pei Y, Sherry DM, McDermott AM. Thy-1 distinguishes human corneal fibroblasts and myofibroblasts from keratocytes [J]. Exp Eye Res, 2004, 79(5): 705–712. DOI: 10.1016/j.exer.2004.08.002.
- [38] LaGier AJ, Gordon GM, Katzman LR, et al. Mechanisms for PDGF, a serum cytokine, stimulating loss of corneal keratocyte crystallins [J]. Cornea, 2013, 32(9): 1269–1275. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318296e0b9.
- [39] Stagos D, Chen Y, Cantore M, et al. Corneal aldehyde dehydrogenases: multiple functions and novel nuclear localization [J]. Brain Res Bull, 2010, 81(2–3): 211–218. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2009.08.017.
- [40] Pappa A, Chen C, Koutalos Y, et al. Aldh3a1 protects human corneal epithelial cells from ultraviolet- and 4-hydroxy-2-nonenal-induced oxidative damage [J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34(9): 1178–1189.
- [41] Estey T, Piatigorsky J, Lassen N, et al. ALDH3A1: a corneal crystallin with diverse functions [J]. Exp Eye Res, 2007, 84(1): 3–12. DOI: 10.1016/j.exer.2006.04.010.
- [42] Koppaka V, Chen Y, Mehta G, et al. ALDH3A1 plays a functional role in maintenance of corneal epithelial homeostasis [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146433 [2016-03-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708999/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0146433.
- [43] Ou J, Lowes C, Collinson JM. Cytoskeletal and cell adhesion defects in wounded and Pax6<sup>+/-</sup> corneal epithelia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(3): 1415–1423. DOI: 10.1167/iov.09-4023.
- [44] Zhu W, Qi X, Ren S, et al.  $\alpha$ A-crystallin in the pathogenesis and intervention of experimental murine corneal neovascularization [J]. Exp Eye Res, 2012, 98: 44–51. DOI: 10.1016/j.exer.2012.03.005.

(收稿日期: 2016-03-29)

(本文编辑: 刘艳 张宇)