

FYCO1 基因突变研究进展

何晨昊¹ 李瑜颖² 综述 钟子琳¹ 陈建军² 审校

¹同济大学医学院附属第十人民医院眼科研究所,上海 200072;²同济大学医学院医学遗传学教研室,上海 200092

通信作者:钟子琳,Email:zhong_emily@sina.com;陈建军,Email:chenjianjun@tongji.edu.cn

【摘要】 FYVE and coiled-coil domain containing 1 (FYCO1) 是一种细胞自噬过程的衔接因子,含有 RUN 结构域、卷曲螺旋结构域、FYVE 结构域、GOLD 域和 LIR 结构域。FYCO1 蛋白的表达十分广泛,主要与 Atg8 家族蛋白、基于微管的驱动蛋白和磷脂酰肌醇-3-磷酸 (PI3P) 等相互作用。FYCO1 蛋白参与驱动蛋白沿微管的运动过程以及自噬囊泡向微管正末端定向转运的过程,并与人类晶状体的发育和透明度的维持有关。FYCO1 基因突变是导致人类常染色体隐性遗传先天性白内障的原因之一,该突变可抑制自噬体向溶酶体转运的过程,导致晶状体纤维细胞中线粒体和其他细胞器降解过程失败,使晶状体发生混浊,从而形成白内障。目前,在 FYCO1 上已鉴定出 18 个与白内障相关的基因突变。此外, FYCO1 蛋白还在细胞分裂等生命过程中扮演重要角色,并与帕金森病、癌症、散发性包涵体肌炎、瘢痕瘤等多种疾病之间存在联系。本文就目前 FYCO1 基因突变的研究进展进行综述。

【关键词】 FYCO1; 先天性白内障; 自噬

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81371062); 国家重点基础研究发展计划项目 (2015CB964601)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.014

Research progress of FYCO1 gene mutation

He Chenhao¹, Li Yuying², Zhong Zilin¹, Chen Jianjun²

¹Department of Ophthalmology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji Eye Institute, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China; ²Department of Medical Genetics, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding authors: Zhong Zilin, Email: zhong_emily@sina.com; Chen Jianjun, Email: chenjianjun@tongji.edu.cn

【Abstract】 FYVE and coiled-coil domain containing 1 (FYCO1) is an adaptor of cellular autophagy which has RUN domain, coiled coil domain, FYVE domain, GOLD domain and LIR domain. FYCO1 protein is widely expressed and mainly interacts with Atg8 family proteins, microtubule-based kinesins, phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P). The FYCO1 protein involved in the movement of kinesins along microtubules and the microtubule plus end-directed transport of autophagy vesicles and related to the development and transparency maintenance of human lens. FYCO1 mutations are one of the causes inducing autosomal recessive congenital cataract. Mutations of FYCO1 can inhibit the process of autophagosome transport to lysosomes, leading to the failure of mitochondrial and other organelle degradation processes in lens fibroblasts and causing opacity of the lens. Eighteen cataract-related mutations have been identified in FYCO1 currently. In addition, FYCO1 protein plays an important role in life processes, such as cell division, and is associated with various diseases, such as Parkinson's disease, cancer, sporadic inclusion body myositis and keloid. This article reviewed the current research progress of FYCO1 gene mutations.

【Key words】 FYCO1; Congenital Cataracts; Autophagy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81371062); National Basic Research Program of China (2015CB964601)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.09.014

FYVE and coiled-coil domain containing 1 (FYCO1) 基因是 FYCO1 蛋白质的编码基因。FYCO1 蛋白在进化上高度保守,并广泛表达于心脏、骨骼肌、皮肤、脂肪组织和卵巢中^[1-2],在眼组织中 FYCO1 蛋白也有表达。已有研究证实 FYCO1 基因突变是导致常染色体隐性遗传性先天性白内障的主要原因^[1]。随着对各先天性白内障相关基因功能及突变致病机制探索的日益深入,关注 FYCO1 等先天性白内障相关疾病致病基因的研究具有重要的临床意义。本文就 FYCO1 基因突变及其与自噬

和相关疾病的关系进行综述。

1 FYCO1 的基本信息

人类的 FYCO1 基因位于 3 号染色体上,长度为 79 kb,包含 18 个外显子,编码 1 478 个氨基酸,编码 FYCO1 蛋白相对分子质量为 167 000 Da^[2-4]。FYCO1 蛋白含有 1 个长的中心卷曲螺旋结构域,N 末端为 α -螺旋 RUN 结构域,C 末端为 FYVE 结构域,并特有 GOLD 结构域形式的 C 末端延伸和连接 FYVE 及

GOLD 结构域的非结构化环区域 LIR。小鼠的 *FYCO1* 基因位于 9 号染色体上,其编码的蛋白结构与人类相似但长度略有不同(图 1)。

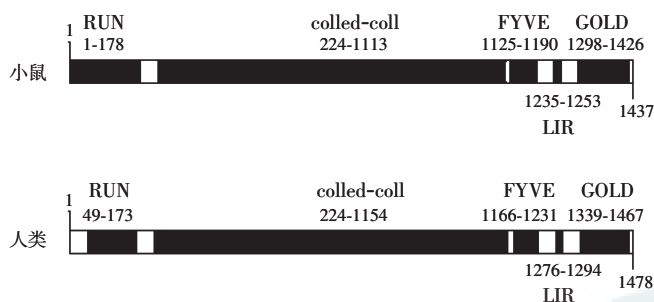


图 1 小鼠与人类 *FYCO1* 蛋白的结构域结构示意图

FYCO1 蛋白通过与小 GTP 酶 Rab7、磷脂酰肌醇-3-磷酸 (Phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P) 和自噬体标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated proteins light chain 3, LC3) 相互作用,参与驱动蛋白沿微管的运动过程以及自噬囊泡向微管正末端定向转运的过程^[3]。*FYCO1* 的 N 末端 RUN 结构域可与 Rab 和 Rap 家族蛋白相互作用,LIR 基序的疏水残基可与 Atg8 家族蛋白的疏水口袋相互作用,中心的卷曲螺旋结构域参与 *FYCO1* 蛋白的二聚化以及与驱动蛋白 Rab7、KIF5B 相互作用。*FYCO1* 蛋白 C 末端的 FYVE 与 PI3P 结合,是 *FYCO1* 靶向膜结构所必需。还有实验研究表明,*FYCO1* 可与磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (glypican-3, GPC3) 相互作用^[5]。GOLD 结构域也涉及膜结合的相关功能,但其功能目前尚未被完全阐明。

2 *FYCO1* 与自噬

FYCO1 蛋白是一种细胞自噬过程的衔接因子,连接自噬体和基于微管的驱动蛋白,参与驱动蛋白沿微管的运动以及自噬囊泡向微管正末端的定向转运^[3]。在小鼠胚胎和成年小鼠的晶状体中均显示有 *FYCO1* 基因的表达,且其表达在小鼠出生后第 12 天时达峰值^[1]。*FYCO1* 蛋白主要分布在细胞溶酶体和自噬体中,特别是在核周区域高尔基复合体附近的溶酶体和自噬体中含量较高。当细胞中缺乏 *FYCO1* 蛋白时会导致核周区域自噬体的积聚,当 *FYCO1* 蛋白过表达时,自噬囊泡将重新分配至细胞外周的微管末端^[6]。

FYCO1 蛋白在人类自噬系统中扮演着重要的角色,其通过 LIR 序列与自噬体外膜上 Atg8 家族蛋白相互作用,使 Atg8 家族蛋白构象发生变化^[7]。哺乳动物 Atg8 蛋白由 LC3 和 GABARAP 亚家族组成,通过磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 结合在自噬体膜上,PE 是目前唯一已知的与自噬体膜相连的泛素样蛋白^[8-10]。*FYCO1* 的 LIR 序列的 N 末端和 C 末端的侧翼序列和四肽核心序列可以被 LC3A 和 LC3B 特异性识别并结合,结合的特异性是由 *FYCO1* 中 Asp1285 与 LC3B 中 His57 之间相互作用所导致的^[3]。*FYCO1* 蛋白在自噬过程中选择性地被募集到自噬体外膜上^[11],其 FYVE 结构域通过与自噬体膜上 LC3、Rab7 以及 PI3P 相互作用来介导微管末端自噬体定向转运,自噬体沿微管运输并最终与溶酶体融合

为自溶酶体,从而促使自噬体的成熟^[12]。LC3 蛋白存在于传统自噬体中,涉及调节微生物杀灭、抗原加工和吞噬体成熟。当吞噬细胞吞噬诱导活性氧产生的病原体时,LC3 相关的吞噬作用将被激活,通过 *FYCO1*-LAMP1 募集加速吞噬体的成熟,同时活性氧的生成减少^[13]。LC3 可以加速 *FYCO1* 募集到 dectin-1 吞噬体的过程,*FYCO1* 可调节 dectin-1 信号转导和吞噬体成熟的持续时间^[14]。Rab7 涉及自噬体的融合和转运,当细胞缺少 *FYCO1* 时,自噬体在核周聚集,*FYCO1* 过表达则将 Rab7 阳性囊泡重新分配到细胞外周的微管正末端^[6]。

3 *FYCO1* 基因突变与疾病

3.1 *FYCO1* 基因突变与先天性白内障

先天性白内障是指在胎儿期由于各种因素使晶状体发育受到影响所导致的白内障,先天性白内障的全球发病率为 0.01% ~ 0.06%^[15]。先天性白内障是导致儿童盲的主要原因之一,每年先天性白内障致盲婴儿数量约占婴儿盲总数的三分之一。先天性白内障抑制了视觉发育从而导致永久性盲,因此先天性白内障的致盲性较其他类型白内障更严重。遗传、代谢、感染、X 射线照射等原因均可导致胚胎发育过程中出现 *CRYA*、*MIP* 和 *FYCO1* 等基因突变或染色体异常,从而导致先天性白内障发生^[16]。先天性白内障在临床和遗传上具有异质性,约 8.3% ~ 25.0% 的非综合征性先天性白内障具有遗传性^[17]。目前为止,已经报道的先天性白内障候选致病突变基因约 37 个,包含有数百个突变位点^[16]。先天性白内障相关基因目前主要包括晶状体蛋白基因、膜蛋白基因、细胞骨架蛋白基因和转录因子基因等^[18]。

在对 83 个常染色体隐性遗传性先天性白内障巴基斯坦家族人群使用全基因组连锁分析中,约 37.1% (43/116) 人群中检测到了基因突变,其中 *FYCO1* 基因突变占 14%,是常见的突变基因^[19]。具有相同突变类型的个体白内障的形态和严重程度并不相同,可能是由于其遗传背景或环境因素的差异所引起;具有相似形态的白内障也可能是由参与不同生物途径的基因突变所引起。目前,在 *FYCO1* 基因上已鉴定出 18 个与先天性白内障相关的突变(表 1)。

自噬在晶状体纤维细胞的成熟以及晶状体纤维细胞中细胞器的程序性降解过程中起关键作用,涉及人晶状体的发育过程并影响晶状体的透明性^[20]。成熟晶状体是一种无血管、多细胞、透明的器官,其细胞通过广泛存在的缝隙连接网络很好地耦合在一起。覆盖晶状体前部的上皮细胞表达晶状体中的大部分活性转运蛋白。不含细胞器的成熟纤维细胞填充了晶状体的大部分体积,表达膜转运蛋白并释放维持稳态所必需的抗氧化剂。在晶状体上皮细胞和成熟纤维细胞之间存在正在分化的纤维细胞,其仍具有细胞器,但具有与上皮细胞不同的膜转运蛋白^[21]。

晶状体纤维细胞成熟之后会失去线粒体、细胞核及其他细胞器。晶状体的透明度依赖于晶状体上皮和未成熟纤维细胞中包含的线粒体的代谢功能以及在晶状体细胞成熟时发生的线粒体及其他细胞器的程序性降解。晶状体上皮中线粒体功能

表 1 目前已鉴定出的与白内障相关的 *FYCO1* 基因突变

外显子/ 内含子	核苷酸 变化	氨基酸 变化	人群	白内障 表型
Ex6	c. 449T>C	p. I150T	沙特阿拉伯	后囊膜缺损
Ex8	c. 808C>T	p. Q270X	中国	
IVS12	c. 3587+1G>T	Splice Variant	中国	
Ex8	c. 1045C>T	p. Q349X	巴基斯坦	核性?
Ex8	c. 1546C>T	p. Q516X	以色列	(CATC2)?
Ex8	c. 2206C>T	p. Q736X	巴基斯坦	核性
Ex8	c. 2206C>T	p. Q736X	巴基斯坦	
Ex8	c. 2345delA	p. Q782RfsX32	巴基斯坦	
Ex8	c. 2345del	p. Q782RfsX32	巴基斯坦	
Ex8	c. 2714_2715del	p. T905SfsX2	巴基斯坦	
Ex8	c. 2505del	p. A836PfsX80	沙特阿拉伯	先天性
Ex8	c. 2761C>T	p. R921X	巴基斯坦	
Ex8	c. 2830C>T	p. R944X	巴基斯坦	
IVS9	c. 3150+1G>T	splice variant	巴基斯坦	
IVS9	c. 3151-2A>C	p. A1051DfsX27	巴基斯坦	
Ex13	c. 3670C>T	p. R1224X	英国	
Ex13	c. 3755delC	p. A1252DfsX71	巴基斯坦	
Ex14	c. 3858_3862dupGGAAT	p. L1288WfsX37	巴基斯坦	
IVS14	c. 3945-1G>C	splice variant	英国	
Ex16	c. 4127T>C	p. L1376P	巴基斯坦	

注:Ex:外显子;IVS:内含子

的丧失或晶状体纤维细胞中线粒体和其他细胞器降解过程失败均可导致晶状体混浊,从而形成白内障^[20]。*FYCO1* 蛋白涉及人类晶状体发育和透明度的维持。在分化的晶状体纤维细胞中 *FYCO1* 的表达量较高。晶状体发育过程中 *FYCO1* 的缺失可抑制自噬体向溶酶体的转运,导致 LC3-II 阳性囊泡向自噬体运输的过程出现障碍,使 LC3-II 阳性囊泡积累并最终导致晶状体透光性受损及透明度的丧失,从而形成白内障^[22]。此外,还有研究发现常染色体隐性遗传 *FYCO1* 突变会导致双侧后囊膜缺损^[23]。

通过对 *FYCO1* 的研究阐明其导致遗传性先天性白内障的发病机制使得从基因水平防治遗传性先天性白内障成为可能。通过基因治疗的方法,也许能够防止晶状体内的自噬过程出现障碍,阻止晶状体混浊,从而达到治疗的目的。因此,*FYCO1* 为未来先天性遗传性白内障的基因治疗提供了新的思路。

3.2 与 *FYCO1* 基因突变有关的其他疾病

除了常染色体隐性遗传先天性白内障之外,*FYCO1* 还在细胞分裂等生命过程中扮演重要角色,与其他生命过程和疾病存在关联。

3.2.1 生殖系统疾病

FYCO1 在雄性动物生殖系统中表达量较高。雄性动物单倍体圆形精子细胞胞质中存在一种特殊的核糖核蛋白(ribonucleoprotein,RNP)颗粒,称为拟染色体。在拟染色体中有 20 种蛋白与 *FYCO1* 之间存在相互作用,*FYCO1* 被敲除后,拟染色体的完整性遭到了破坏,但其可能导致的疾病及对生殖系统的影响尚不明确^[24]。目前尚无临床研究探讨拟染色体与

男性生育力降低或不育之间的关系。

3.2.2 帕金森病 α -突触核蛋白在黑质纹状体处多巴胺能神经元细胞中聚集是引发帕金森病的主要原因,而 Rab7 的过表达可诱导聚集蛋白的清除。Rab7 与 *FYCO1* 的 FYVE 结构域相互作用,当应用小干扰 RNA (small interfere RNA, siRNA) 敲低 *FYCO1* 的表达后,Rab7 诱导聚集清除的效果下降,且 *FYCO1* 会在 α -突触核蛋白聚集体周围富集^[25]。以上研究证明,*FYCO1* 蛋白可能对帕金森病起治疗作用。

3.2.3 癌症 末端有丝分裂中间体是一种富含微管和蛋白质的细胞器,聚集 AuroraB 和 PIK1 等细胞周期调节激酶。在细胞分裂后,末端有丝分裂中间体不均等地分配到 2 个子细胞中。*FYCO1* 与有丝分裂后末端有丝分裂中间体周围形成含 LC3 的膜结构有关,该结构在分裂后末端有丝分裂中间体的降解过程中起关键作用。当 *FYCO1* 表达量降低时,子细胞中末端有丝分裂中间体积聚。Hela 细胞和鳞状细胞癌细胞末端有丝分裂中间体的大量积累会导致其不能贴壁生长,从而增加癌细胞的侵袭能力^[26]。此外,有研究发现,鳞状细胞癌干细胞比非癌干细胞积累了更多的 *FYCO1* 蛋白^[27]。*FYCO1* 还是结肠癌和直肠癌中腺瘤向癌转变的关键因素之一,侵袭性乳腺癌细胞系中 *FYCO1* 蛋白的表达量较其他体细胞高^[28]。

3.2.4 散发性包涵体肌炎 散发性包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM) 是 50 岁以上人群中常见的后天性肌肉疾病,患者通常在被确诊后 10 ~ 15 年失去行走能力。有研究表明 *FYCO1* 基因突变与 IBM 有关,在很多 IBM 患者中可检测到 *FYCO1* 罕见的错义突变或功能缺失^[29]。

3.2.5 瘢痕瘤 瘢痕瘤是皮肤的良性纤维增生性肿瘤,常见于肤色较深的人群中,目前认为瘢痕瘤的发病机制与细胞凋亡、细胞外基质形成和免疫系统中一些重要的基因发生异常有关^[30-31]。*FYCO1* 的甲基化可能与瘢痕瘤的发病机制有关^[32]。由于目前对瘢痕瘤发病机制的了解十分有限,尚无有效的治疗方法。

4 小结

FYCO1 蛋白作为一种细胞自噬过程的衔接因子,参与驱动蛋白沿微管的运动过程以及自噬囊泡向微管正末端定向转运的过程。目前,已有研究确定 *FYCO1* 基因突变可以引起人常染色体隐性遗传的先天性白内障,这与其在自噬方面的相关功能有关。通过对 *FYCO1* 基因导致遗传性先天性白内障发病机制的研究,增进了对先天性白内障发病原因的了解,使得先天性白内障的基因诊断和药物治疗或基因治疗等新疗法成为可能。此外,*FYCO1* 蛋白还在细胞分裂等生命过程中扮演重要角色,并与帕金森病、癌症、IBM 等多种疾病存在联系。随着分子生物学技术及基因检测技术的快速发展,*FYCO1* 基因的功能和先天性白内障的发病机制将会进一步阐明,为未来先天性白内障及其他 *FYCO1* 基因相关疾病的基因靶向治疗提供了可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Chen J, Ma Z, Jiao X, et al. Mutations in FYCO1 cause autosomal-recessive congenital cataracts [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88 (6) : 827-838. DOI:10.1016/j.ajhg.2011.05.008.
- [2] Kiss H, Yang Y, Kiss C, et al. The transcriptional map of the common eliminated region 1 (C3CER1) in 3p21.3 [J]. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10 (1) : 52-61. DOI:10.1038/sj.ejhg.5200758.
- [3] Olsvik HL, Lamark T, Takagi K, et al. FYCO1 contains a C-terminally extended, LC3A/B-preferring LC3-interacting Region (LIR) motif required for efficient maturation of autophagosomes during basal autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (49) : 29361-29374. DOI:10.1074/jbc.M115.686915.
- [4] Kiss H, Darai E, Kiss C, et al. Comparative human/murine sequence analysis of the common eliminated region 1 from human 3p21.3 [J]. *Mamm Genome*, 2002, 13 (11) : 646-655. DOI:10.1007/s00335-002-3037-y.
- [5] Vongchan P, Linhardt RJ. Characterization of a new monoclonal anti-glypican-3 antibody specific to the hepatocellular carcinoma cell line, HepG2 [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9 (7) : 368-384. DOI:10.4254/wjh.v9.i7.368.
- [6] Pankiv S, Johansen T. FYCO1: linking autophagosomes to microtubule plus end-directing molecular motors [J]. *Autophagy*, 2010, 6 (4) : 550-552. DOI:10.4161/autophagy.6.4.11670.
- [7] Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, et al. Network organization of the human autophagy system [J]. *Nature*, 2010, 466 (7302) : 68-76. DOI:10.1038/nature09204.
- [8] Geng J, Klionsky DJ. The Atg8 and Atg12 ubiquitin-like conjugation systems in macroautophagy: Protein modifications; beyond the usual suspects' review series [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9 (9) : 859-864. DOI:10.1038/embor.2008.163.
- [9] Shpilka T, Weidberg H, Pietrokovski S, et al. Atg8: an autophagy-related ubiquitin-like protein family [J/OL]. *Genome Biol*, 2011, 12 (7) : 226 [2019-04-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867568>. DOI:10.1186/gb-2011-12-7-226.
- [10] Ichimura Y, Kirisako T, Takao T, et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation [J]. *Nature*, 2000, 408 (6811) : 488-492. DOI:10.1038/35044114.
- [11] Cheng X, Wang Y, Gong Y, et al. Structural basis of FYCO1 and MAP1LC3A interaction reveals a novel binding mode for Atg8-family proteins [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (8) : 1330-1339. DOI:10.1080/15548627.2016.1185590.
- [12] Sakurai S, Tomita T, Shimizu T, et al. The crystal structure of mouse LC3B in complex with the FYCO1 LIR reveals the importance of the flanking region of the LIR motif [J]. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 2017, 73 (Pt 3) : 130-137. DOI:10.1107/S2053230X17001911.
- [13] Sanjuan MA, Dillon CP, Tait SW, et al. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis [J]. *Nature*, 2007, 450 (7173) : 1253-1257. DOI:10.1038/nature06421.
- [14] Ma J, Becker C, Reyes C, et al. Cutting edge: FYCO1 recruitment to dectin-1 phagosomes is accelerated by light chain 3 protein and regulates phagosome maturation and reactive oxygen production [J]. *J Immunol*, 2014, 192 (4) : 1356-1360. DOI:10.4049/jimmunol.1302835.
- [15] Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight [J]. *Bull World Health Organ*, 2001, 79 (3) : 227-232.
- [16] Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2011, 74 (2) : 136-142.
- [17] Reddy MA, Francis PJ, Berry V, et al. Molecular genetic basis of inherited cataract and associated phenotypes [J]. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49 (3) : 300-315. DOI:10.1016/j.survophthal.2004.02.013.
- [18] 姚克. 关注先天性白内障的疾病相关基因研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32 (6) : 481-484. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.001.
Yao K. Attention to the research about congenital cataract candidate gene [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32 (6) : 481-484. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.001.
- [19] Chen J, Wang Q, Cabrera PE, et al. Molecular genetic analysis of pakistani families with autosomal recessive congenital cataracts by homozygosity screening [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (4) : 2207-2217. DOI:10.1167/iovs.17-21469.
- [20] Costello MJ, Brennan LA, Basu S, et al. Autophagy and mitophagy participate in ocular lens organelle degradation [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 116 : 141-150. DOI:10.1016/j.exer.2013.08.017.
- [21] Mathias RT, White TW, Gong X. Lens gap junctions in growth, differentiation, and homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90 (1) : 179-206. DOI:10.1152/physrev.00034.2009.
- [22] Frost LS, Mitchell CH, Boesze-Battaglia K. Autophagy in the eye: implications for ocular cell health [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 124 : 56-66. DOI:10.1016/j.exer.2014.04.010.
- [23] Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Phenotypes of recessive pediatric cataract in a cohort of children with identified homozygous gene mutations (An American Ophthalmological Society Thesis) [J/OL]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2015, 113 : T7 [2019-02-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26622071>.
- [24] Da Ros M, Lehtiniemi T, Olotu O, et al. FYCO1 and autophagy control the integrity of the haploid male germ cell-specific RNP granules [J]. *Autophagy*, 2017, 13 (2) : 302-321. DOI:10.1080/15548627.2016.1261319.
- [25] Saridaki T, Nippold M, Dinter E, et al. FYCO1 mediates clearance of α -synuclein aggregates through a Rab7-dependent mechanism [J]. *J Neurochem*, 2018, 146 (4) : 474-492. DOI:10.1111/jnc.14461.
- [26] Fededa JP, Gerlich DW. Molecular control of animal cell cytokinesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14 (5) : 440-447. DOI:10.1038/ncb2482.
- [27] Eissa S, Matboli M, Awad N, et al. Identification and validation of a novel autophagy gene expression signature for human bladder cancer patients [J/OL]. *Tumour Biol*, 2017, 39 (4) : 1010428317698360 [2019-02-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28381171>. DOI:10.1177/1010428317698360.
- [28] Dionne LK, Peterman E, Schiel J, et al. FYCO1 regulates accumulation of post-mitotic midbodies by mediating LC3-dependent midbody degradation [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130 (23) : 4051-4062. DOI:10.1242/jcs.208983.
- [29] Britson KA, Yang SY, Lloyd TE. New Developments in the genetics of inclusion body myositis [J/OL]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20 (5) : 26 [2019-02-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29611059>. DOI:10.1007/s11926-018-0738-0.
- [30] Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment [J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206 (4) : 731-741. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.001.
- [31] Shih B, Bayat A. Genetics of keloid scarring [J]. *Arch Dermatol Res*, 2010, 302 (5) : 319-339. DOI:10.1007/s00403-009-1014-y.
- [32] Jones LR, Greene J, Chen KM, et al. Biological significance of genome-wide DNA methylation profiles in keloids [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127 (1) : 70-78. DOI:10.1002/lary.26063.

(收稿日期:2019-07-11 修回日期:2019-08-06)

(本文编辑:张宇)