

· 综 述 ·

基因敲除白内障小鼠模型回顾及分析

吴泽华¹ 刘向远² 李瑜颖³ 综述 钟子琳² 陈建军¹ 审校

¹同济大学医学院附属上海市第四人民医院脑功能与人工智能转化研究所,上海 200081;²同济大学医学院附属上海市第十人民医院眼科研究所,上海 200072;³同济大学医学院医学遗传学教研室,上海 200092

通信作者:陈建军,Email:chenjianjun@tongji.edu.cn

【摘要】 白内障是常见的眼科致盲疾病,具有普遍的临床异质性和遗传异质性。目前已报道 50 多个基因与人先天性白内障发生相关。而在小鼠上,与人相关的白内障部分基因被敲除后小鼠也能出现白内障表型。对基因敲除的白内障小鼠模型进行研究有助于研究晶状体的正常发育、白内障的致病机制和基因的功能。部分基因虽尚未报道与人的白内障相关,但敲除该基因后小鼠却出现白内障表型。本文对已报道的基因敲除的白内障小鼠模型进行回顾和总结,以期了解白内障相关基因的致病分子机制。

【关键词】 白内障; 小鼠模型; 晶状体; 敲除**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.cn115989-20190227-00087

Review and analysis on knockout mouse models with cataractWu Zehua¹, Liu Xiangyuan², Li Yuying³, Zhong Zilin², Chen Jianjun¹

¹Translation Research Institute of Brain and Brain-Like Intelligence, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University School of Medicine, Shanghai 200081, China; ²Department of Ophthalmology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji Eye Institute, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China; ³Department of Medical Genetics, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding authors: Chen Jianjun, Email:chenjianjun@tongji.edu.cn

【Abstract】 Cataract is the leading cause of blindness worldwide, which is a generally clinical and genetic heterogeneity eye disease. To date, more than 50 genes have been reported to be associated with congenital cataract. While for mouse, parts of human cataract related genes knockout mouse can also resulted cataract. As we know, the model of cataract related gene knockout mice can help us to understand the phenotype, pathogenesis, progress and prognosis of human cataract and it can also help to find unknow genes that not reported in human cataract yet. In this review, knockout mouse models with cataract are summarized, which can help to facilitate identification of cataract genes and clarification of the mechanisms of cataractogenesis.

【Key words】 Cataract; Mouse model; Gene; Knockout

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

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190227-00087

先天性白内障是一种致盲眼病,遗传因素是其发病的主要因素。晶体蛋白基因、连接蛋白基因、水孔蛋白基因、热休克蛋白、与眼前节发育不良相关的转录因子及与细胞骨架和代谢相关的基因等均与先天性白内障有关^[1]。人与小鼠的基因有高度同源性,基因敲除小鼠白内障模型建立有助于先天性白内障致病机制和基因功能的研究、白内障基因的鉴定及其致病机制研究^[2-3]。本文对已报道的基因敲除的白内障小鼠模型进行回顾与总结,以期了解白内障相关基因的致病分子机制。

1 晶状体蛋白基因**1.1 晶体蛋白编码基因**

晶体蛋白是晶状体重要的组成成分。编码晶状体蛋白的 *Cryaa* 和 *Crybb2* 基因敲除后小鼠出现白内障表型。

1.1.1 *Cryaa* 基因 αA 晶体蛋白 (crystallin- αA , *Cryaa*) 是晶状体主要的结构蛋白之一,由 *Cryaa* 亚基和 *Cryab* 亚基组成四聚体。*Cryaa* 与细胞骨架蛋白有关,具有激酶活性,可影响 γ -晶状

体活性。这 2 个 α 晶体蛋白基因在晶状体中表达均较高, *Cryaa* 基因最初在 E 10.0~10.5 小鼠晶状体中表达, 随后出现在晶状体囊后半部; 出生后, *Cryaa* 基因则在晶状体纤维细胞中表达较高。 *Cryaa* 基因缺陷小鼠晶状体结构正常, 但体积小于野生型。 *Cryaa*^{-/-} 小鼠晶状体核出现混浊, 随着年龄增长, 混浊程度加深。光学显微镜和透射电子显微镜检查结果显示, *Cryaa*^{-/-} 小鼠晶状体纤维细胞中存在致密包涵体。研究表明, *Cryaa* 是保持晶状体透明的关键, 可能是通过某种与小热休克蛋白密切相关的 *Cryab* 或其他蛋白质的作用保持其可溶性^[4]。

1.1.2 *Crybb2* 基因 *Crybb2* 在晶状体早期发育阶段开始表达, 继续上升, 在晶状体皮质浓度最高。除了晶状体, *Crybb2* 也在睾丸、视网膜和大脑中表达。敲除小鼠的晶状体在出生后几个月发育正常。随年龄增长, 敲除小鼠晶状体的体质量和直径明显小于野生型小鼠, 出生几个月后白内障形成, 其严重程度逐渐增加; 同时晶状体匀浆上清的热稳定性降低, 晶状体对氧化应激的抵抗能力也下降。 *Crybb2* 可能通过与其他晶状体蛋白相互作用来增强对热变性和氧化应激的抵抗能力^[5]。

1.1.3 骨架蛋白编码基因 晶状体有串珠丝结构蛋白 1 (beaded filament structural protein 1, Bfsp1)、Bfsp2 和 Vim 等 3 种骨架蛋白。骨架蛋白参与晶状体纤维细胞骨架的稳定, 可促进 α -晶状体装配的分子伴侣活性, 维持晶状体透明。研究发现, 采用靶向基因组删除技术造成的 *Bfsp2* 缺失纯合子小鼠不会形成白内障, 但其晶状体会出现轻微混浊, 且随年龄增长混浊程度加深。Bfsp2 可能通过丝蛋白分子伴侣的装配来维持晶状体纤维细胞正常分化, 保持晶状体光学清晰度^[6]。

1.2 膜蛋白编码基因

晶状体纤维细胞依赖晶状体上皮细胞维持其正常的代谢, 因此晶状体上皮细胞对晶状体起营养作用。晶状体膜蛋白对于晶状体上皮细胞之间以及上皮细胞与纤维细胞间的信号传递、维持晶状体正常形态有重要作用。截至目前, 与小鼠白内障发生相关的膜蛋白编码基因包括间隙连接蛋白 *Gja3* 和 *Gja8*、水通道蛋白 *Mip* 以及膜蛋白 *Lim2*。

1.2.1 *Gja3* 间隙连接在细胞间通讯中起重要作用, 间隙连接蛋白是细胞与细胞间信号传递以及相邻细胞之间离子运输的通道。在晶状体中, 间隙连接是防止白内障形成的关键部分。 *Gja3* 最初在晶状体囊泡表达, 主要存在于柱状细胞顶端的外侧表面, 其编码的蛋白在晶状体囊泡和晶状体囊泡后部的细胞间黄斑部大量堆积。当初级纤维伸长时, *Gja3* 编码的间隙连接蛋白 (connexin46, Cx46) 出现在晶状体两端和前后。Cx46 在晶状体的发育和成熟以及在维持晶状体的透明中有重要作用。 *Gja3* 缺失对晶状体形成的早期阶段和晶状体纤维的分化无明显影响, 但 *Gja3* 缺失纯合子小鼠患核性白内障, 其原因目前认为与晶状体蛋白的水解有关^[7]。

1.2.2 *Cx50* *Gja8* 也是间隙连接蛋白家族成员, 在维持细胞与细胞间信号传递以及相邻细胞之间离子通道运输中起重要作用。 *Gja8* 在晶状体中特异性表达, 主要存在于晶状体纤维细胞, 在晶状体发育和成熟中起重要作用。研究发现, 对小鼠进行 *Gja8* 的靶向删除, 敲除小鼠出现小眼症和核性白内障^[8]。

出生后第 7 天, *Cx50* 敲除小鼠的晶状体检测到晶状体异常, 并出现带状粉末状白内障, 出生后第 14 天, *Cx50* 敲除小鼠眼球体质量比野生型小鼠眼球轻 32%, 但晶状体质量下降 46%。 *Gja8* 基因可保持晶状体透明度, 是眼正常发育所必需的。

1.2.3 *Lim2* *Lim2* 是晶状体纤维细胞膜第二大整合蛋白, *Lim2* 基因编码的 MP19 蛋白对于维持晶状体纤维细胞间、上皮细胞间以及上皮细胞和纤维细胞间的离子交换和代谢平衡有重要作用。 *Lim2* 在维持晶状体屈光度方面起关键作用^[9]。研究发现, 杂合子 *Lim2* 缺陷小鼠晶状体形态与野生型无明显区别, 但纯合子 *Lim2* 基因缺陷小鼠晶状体则产生粉状白内障; 纯合 *Lim2* 缺陷小鼠晶状体周围皮质的光线折射强度大于正常值, 说明晶状体内梯度折射率受到干扰。

1.2.4 *Mip* 水通道蛋白 Aquaporin-0 是晶状体纤维细胞膜内蛋白的主要来源, 可能参与晶状体渗透调节功能。研究发现, *AQP0*^{-/-} 缺陷小鼠 3 周龄时晶状体表现出多态混浊, 而杂合子小鼠的晶状体 *AQP0*^{+/-} 是透明的, 约 24 周龄时出现混浊。 *AQP0*^{+/-} 和 *AQP0*^{-/-} 小鼠晶状体渗透系数分别降至野生型的 46% 和 20%, 且 *AQP0*^{+/-} 晶状体的聚焦能力明显低于野生型。 *AQP0* 杂合子丢失引起小鼠白内障发生, *Mip* 是晶状体聚焦所必需的^[10]。

1.2.5 *Nectin-3* *Nectin-3* 为参与眼发育中 Nectin 蛋白介导的细胞-细胞黏附机制的关键基因。 *Nectin-3* 蛋白在小鼠胚胎的睫状体和晶状体中表达。研究发现, 3 号染色体易位所致的基因位置效应使 *Nectin-3* 表达量与野生型相比降低 40%。出生后第 1 天, *Nectin-3* 无效突变体的眼球表现出小眼症且无玻璃体和房水。另外, 与正常晶状体相比, *Nectin-3* 无效突变的晶状体表现出: 即将分化成纤维细胞的晶状体上皮细胞 (纤维细胞前体细胞) 与相邻的中央皮质纤维细胞之间存在有小的狭缝状分离。这些小的狭缝状分离也存在于纤维细胞前体细胞与相邻的纤维细胞的外周皮质中。因此, *Nectin-3* 纯合无效突变体症状表现在纤维细胞前体细胞与纤维细胞结合并且 *Nectin-3* 表达的区域中具有小眼症和晶状体缺陷。另外, *Nectin-3* 杂合小鼠没有出现晶状体缺陷^[11]。

1.3 其他质膜相关基因

1.3.1 *Epha2* *Epha2* (Eph receptor A2) 受体是脊椎动物晶状体膜蛋白中含量丰富的一种受体。 *Epha2* 表达受到时间和空间的调控, 在晶状体的上皮细胞和分化的纤维细胞中表达, 在纤维细胞分化后期被降解。研究发现, *Epha2* 的缺失会导致 *HSP25* 基因 (人 *HSP27* 的小鼠同源物) 的表达显著增加。而在磷酸化不足的情况下, 过表达的 *HSP25* 会造成细胞压力从而导致大量蛋白质折叠不当。在 2 个不同小鼠品系中, *Epha2* 的纯合缺失都会导致渐进性的皮质白内障。出生 1 个月时, *Epha2* 缺失小鼠皮质液泡持续发育, 3 个月时可见白内障, 6 个月时发育为成熟白内障^[12]。因此, *Epha2* 在生长发育过程中保持晶状体清晰度方面很重要。

1.3.2 *Nrcam* 与跨膜糖蛋白 *Ngcarn* (neuroglia cell adhesion molecule) 相关的细胞黏附分子 (NRCAM) 是 L1 亚群的免疫球蛋白超家族成员之一, 主要分布在细胞膜上, 能与锚蛋白相互作用

用。研究发现, *NrCAM* 缺陷小鼠中, 晶状体纤维的紊乱、细胞解体和细胞碎片的堆积导致了白内障。在胚胎发育后期, 纤维细胞主要产生组织学上的紊乱, 包括细胞骨架和间隙连接蛋白的缝隙连接异常^[13]。

1.3.3 Sparc 骨粘连蛋白 BM40 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 是一种分泌 Ca^{2+} 的糖蛋白, 分布在基底膜内或周围, 能与一系列的细胞外基质分子 (包括胶原 IV) 相互作用。研究发现 *Sparc* 缺陷小鼠在 1~2 个月时发生后皮质白内障和前皮质白内障, 在约 4 个月时可以观察到白内障, 其他并发症, 如脱位晶状体前房、晶状体或后粘连上的虹膜色素沉着和晶状体囊破裂发生在 5~8 个月时^[14]。

2 转录因子基因

2.1 Hsf4

热休克转录因子 4 (heat shock transcription factor 4, HSF4) 被认为参与晶状体的发育和分化, *Hsf4* 在晶状体中表达纤维细胞生长因子, 此外 *Hsf4* 还激活 γ -晶状体蛋白的编码基因表达。研究发现, 在 *Hsf4* 敲除小鼠中发现了含有内含物样结构的异常晶状体纤维细胞的白内障, 可能就是由于维持蛋白稳定性的 γ -晶体蛋白表达降低所致。此外还发现突变小鼠晶状体上皮细胞出现过度增生以及过早分化的现象^[15]。

2.2 Rest

REST 转录因子是一种转录抑制因子, 主要分布在细胞核内。研究发现, 在 *Rest* 的条件性敲除小鼠模型中小鼠出生后表现出晶状体形态异常, 表现为晶状体上皮细胞的增生略有减少, 形成液泡, 而凋亡细胞并不会增加。虽然该研究未检测到迟发性白内障标志物蛋白的异常表达, 但出生前后, Notch 信号相关基因 (包括先前发现的静止靶基因) 表达上调, c-Maf、Prox1 等晶状体纤维调节蛋白表达下调。*Rest* 的条件性敲除小鼠刚出生时会产生独特的白内障表型, 可能与增强 Notch 信号通路和下调晶状体纤维调节基因的表达有关。研究发现, *Rest* 在晶状体纤维形成中具有重要作用, 是保持晶状体结构完整所必需的^[16]。

2.3 Six5

同源框蛋白 SIX5 (sine oculis-related homeobox 5, Six5) 也是一个转录因子, 位于细胞核, 在晶状体以及多个组织均有表达, 被认为参与调控器官发生。研究发现, *Six5* 纯合子晶状体混浊发生率高于野生型小鼠, *Six5* 基因敲除可导致小鼠白内障的形成^[17]。

3 酶基因

3.1 Atm

丝氨酸蛋白激酶 (Ataxia telangiectasia mutated homolog, ATM) 共济失调毛细血管扩张突变同源体, 是一种具有多种功能的丝氨酸蛋白激酶, 主要分布在细胞核, 在胚胎组织中广泛表达。从 E 13.5 d 开始贯穿小鼠发育全过程, 小鼠发育成熟时表达减少。它参与信号转导和细胞周期控制, 可能有抑癌作用, 在囊泡和/或蛋白质运输中也可能发挥作用。研究发现, 当 *Atm* 的杂合子和纯合子基因敲除小鼠暴露于 0.5、1.0、2.0 和 4.0 Gy

的 X 射线, 任何剂量下纯合子小鼠晶状体均会产生混浊^[18]。

3.2 Aldh1a1 和 Aldh3a1

乙醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (aldehyde dehydrogenase1 A1, Aldh1a1) 和乙醛脱氢酶 3A1 (aldehyde dehydrogenase3 A1, Aldh3a1) 均属于醛脱氢酶家族成员, 分布在细胞质。Aldh1a1 在角膜和晶状体中催化水平较低; Aldh3a1 在小鼠角膜中大量存在, 在晶状体中无法检测到。研究发现, *Aldh1a1/Aldh3a1* 双敲和 *Aldh3a1* 缺失小鼠在 1 个月龄时前、后囊下区及皮质发生点状混浊而形成白内障, *Aldh1a1* 敲除小鼠在出生后 6~9 个月也会患上白内障。角膜 Aldh3a1 酶和晶状体 Aldh1a1 酶通过非酶 (光过滤) 和酶 (解毒) 抑制白内障形成^[19]。

3.3 DLAD

核酸降解酶 Dnase2b (deoxyribonuclease II beta) 在晶状体和肝脏中特异性表达, 在晶状体中高表达。研究发现, 缺乏 *DLAD* 基因的小鼠在晶状体细胞分化过程中无法降解 DNA, 导致未降解的 DNA 在纤维细胞中积累。*DLAD*^{-/-} 小鼠发生晶状体核白内障, 对视网膜电图的反应严重减弱^[20]。

3.4 Ephrin-a5

Ephrin-a5 (Efn5) 是 ephrin 受体酪氨酸激酶的配体, 分布在细胞膜上, 参与晶状体的发育和分化。Efn5 在维持晶状体纤维细胞形态和细胞相互作用中起关键作用, 通过细胞-细胞相互作用将晶状体纤维细胞组织成高度有序的结构以保持透明度。研究发现, 缺乏 Ephrin-a5 功能的小鼠晶状体纤维细胞在横截面上呈圆形或不规则形, 而野生型小鼠晶状体纤维细胞则为六边形, 约 87% 的 *Efn5* 基因敲除小鼠发生白内障。Eph 受体及其配体是晶状体发育和维持的关键调控因子^[21]。

3.5 Galk1

半乳糖激酶 (galactokinase 1, Galk1) 是半乳糖代谢的主要酶, 在乳糖代谢中, Galk1 能利用 ATP 将 d-半乳糖催化成 d-半乳糖 1-磷酸。研究发现, 缺乏 *Galk1* 小鼠的半乳糖代谢差, 且半乳糖和半乳糖醇在 *Galk1* 缺陷小鼠组织中积累。高半乳糖饮食后, *Galk1* 缺陷小鼠不产生白内障。*Galk1* 缺陷小鼠插入人类醛糖还原酶基因, 则产生了先天性白内障^[22]。

3.6 Gpx-1

谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, Gpx-1) 基因编码的蛋白质属于 Gpx-1 家族, 其成员通过谷胱甘肽催化 H_2O_2 的还原, 从而保护细胞免受氧化损伤。研究发现, 与正常动物相比, *Gpx-1* 敲除小鼠细胞中 GPX-1 活性较低, 因而导致晶状体易受 H_2O_2 的细胞毒性作用以及纤维膜易被氧化。由于脂质过氧化物是 GPX-1 的底物, 所以 *Gpx-1* 基因敲除而导致小鼠的晶状体改变可能是由于该基因敲除导致脂质过氧化物降解过程受阻而造成过氧化物的堆积。*Gpx-1* 基因敲除小鼠出生后早期产生板层白内障, 约 15 个月时形成成熟期白内障^[23]。*Gpx-1* 在晶状体核抗氧化防御机制中起重要作用。

3.7 Dcoh

双功能蛋白 dcoh (Dimerizing co-factor For HNF1) 是中间代谢中的一种酶, 是 HNF1 家族转录激活因子家族的伴侣蛋白。Dcoh 作为 HNF1 的辅助因子, 稳定了二聚体 HNF1 复合物。

Dcoh 还催化四氢生物蝶呤的回收,是芳香氨基酸羟化酶的辅助因子。研究发现,缺乏 *dcoh* 的小鼠同样具有生存能力和生育能力,但表现出高苯丙氨酸血症和形成白内障的倾向,但白内障发病年龄差异较大,最早发现在出生后 12 d,大多数受影响的动物于出生后 24 周患上白内障。*Dcoh* 敲除小鼠的 HNF1 功能仅轻微受损,与糖尿病小鼠相比,*Dcoh* 敲除小鼠轻度葡萄糖耐受,表明糖代谢相关基因在白内障形成的作用^[24]。

4 细胞周期基因

4.1 *Cdkn2a*

细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (cyclin dependent kinase inhibitor 2A, *Cdkn2a*) 编码 2 个肿瘤抑制蛋白 p16 和 p19,能与 CDK4 和 CDK6 相互作用,作为正常细胞增生的负调控因子。*Cdkn2a* 敲除小鼠显示晶状体有空泡,形成白内障,与视网膜发育不良和胚胎透明质血管系统退化缺陷有关。研究发现,*Cdkn2a* 敲除的晶状体首次改变发生在胚胎第 15.5 天,晶状体纤维细胞迁移的改变导致晶状体分化紊乱,这可能是由于晶状体纤维细胞最终失去细胞核而分化造成的^[25]。

4.2 *Clock*

昼夜运动输出周期蛋白 Clock (Circadian locomotor output cycles protein kaput) 是一种与生物钟及衰老调节有关的特殊蛋白。该蛋白是昼夜节律系统的核心组成部分,在协调昼夜节律方面发挥着核心作用。Clock 蛋白主要分布在细胞核,染色体,细胞质中,在脑、眼、肝、肾等组织中均有表达且其表达与昼夜节律无关。研究发现与野生型小鼠相比,*Clock*^{-/-}小鼠的平均寿命减少了 15%。*Clock* 缺失也会导致小鼠产生年龄特异性病理,白内障和皮炎,并且发病率比野生型小鼠高得多^[26]。研究结果表明,*Clock* 基因在衰老过程中起着重要的作用,生物钟活动对于调节正常生理及晶状体和皮肤的衰老至关重要。

4.3 *Nbn*

Nbn (nibrin) 是 MRE11-RAD50-NBN (MRN complex) 的组成部分,主要分布在细胞核,染色体以及端粒上,在 DNA 损伤的反应和染色体完整性的维持中起关键作用。研究发现 *Nbn* 缺陷晶状体在早期都会发生白内障,包括晶状体上皮和纤维细胞结构的破坏以及纤维细胞的不完全去核。此外,*Nbn* 缺陷小鼠显示出各种晶状体蛋白基因的转录失调。这些特征暗示 Nbn 在晶状体纤维细胞的终末分化和白内障发生中发挥功能。由于 DNA 修复中的缺陷经常与过早衰老过程相关,因此 *Nbn* 基因所对应相应的修复和细胞周期控制蛋白可能参与年龄相关白内障的形成^[27]。

5 晶状体发育相关基因

5.1 *Bin3*

BIN3 编码一个进化上保守且普遍表达的 BAR 超家族成员和 GTPase 结合蛋白,包括 BAR、pch/f-bar 和 i-bar 衔接蛋白,他们与信号转导和囊泡转运有关。研究发现小鼠 *Bin3* 的纯合性缺失导致在衰老过程中白内障和淋巴瘤的易感性增加。白内障的表型主要表现为晶状体纤维的多种形态缺陷,包括皮质纤

维中液泡的形成和晶状体纤维细胞(而非上皮细胞)中的 F-肌动蛋白几乎全失去,表明 *Bin3* 在晶状体发育和衰老过程中起着重要作用^[28]。

5.2 *Smad4*

疯狂同族体 4 (Mothers against decapentaplegic homolog 4) 是 SMAD 家族成员,能在人体中任意表达,位于细胞核和细胞质,是异源三聚体 SMAD2/SMAD3-SMAD4 复合物的组成部分,在细胞核中形成,是转化生长因子介导的信号通路所必需的成分。研究发现条件缺失眼表外胚层 *Smad4* 会导致角膜发育不良、虹膜角膜角闭合、角膜粘连的白内障。*Smad4* 功能的丧失抑制了 *Smad4* 缺陷眼晶状体上皮细胞和角膜上皮细胞 E-钙黏蛋白的表达。N-钙黏蛋白在角膜上皮和角膜基质中的表达上调。突变眼小梁网区 E-钙黏蛋白和 N-钙黏蛋白均下调,这表明 *Smad4* 对眼部发育至关重要,通过调节上皮-间充质转化,可能是彼得斯异常的候选致病基因^[29]。*Twist2* 可以被 *Smad4* 调控,在晶状体发育中起着至关重要的作用。

5.3 *Lgr4/gpr48*

G 蛋白偶联受体 48 (gpr48/LGR4) 属于 G 蛋白偶联受体家族,主要分布在细胞膜上,对眼前段结构的发展起重要作用。研究发现 *gpr48* 的破坏会引起广泛的前节发育不良,包括微眼炎、虹膜发育不全、虹膜皮质角畸形、角膜发育不良和白内障。在出生后早期的眼球发育中,可检测到 *gpr48*^(-/-) 小鼠虹膜肌生成及其眼细胞外基质内稳态失衡,而 6 月龄的 *gpr48*^(-/-) 小鼠则检测到神经节细胞丢失、内核层变薄和青光眼^[30]。

5.4 *Tdrd7*

TDRD7 (tudor domain containing 7) 是一个 Tudor 结构域的 RNA 结合蛋白,表达在晶状体的纤维细胞中。研究发现小鼠的 *Tdrd7*-null 杂合子会产生白内障,青光眼以及精子产生停滞。*Tdrd7* 能够与特异的晶状体信使 RNAs 形成免疫共沉淀,并且参与 mRNA 的转录后控制,而 mRNA 的转录后控制对于正常晶状体的发育起着关键性作用^[31]。

5.5 *Lct1*

Lct1 (lactase-like) 属于 Klotho 蛋白家族,在眼球晶状体中高度表达且主要分布在赤道上皮上,且比其他组织高。研究发现小鼠 *Lct1* 通过同源重组删除,将同窝出生 *Lct1* 敲除和野生型小鼠进行病理检查及比较,表型均正常;然而,敲除小鼠在幼时晶状体表面上正常,却有聚焦缺陷,并通过裂隙灯检查发现其存在与年龄相关的皮质性白内障。在敲除小鼠中出现紊乱晶状体结构(敲除小鼠的晶状体形成一个松散的 double-y 或 x 而不是野生型的紧密的 double-y 或 x) 同时在 *lct1*-敲除晶状体中发现了 *Clc5* (小鼠模型中与纤毛/基体相关的听觉缺陷相关的一种蛋白质) 转录的完全缺失,而 *Clc5* 基因能够在控制晶状体纤维细胞扩展和组织的机制中起着重要的作用。这些结果表明,*Lct1* 对于晶状体中 *Clc5* 特异性表达是必需的^[32]。

6 总结

利用动物表现出来的先天性遗传性疾病来进行人类相关疾病的研究是促进医学发展的重要途径之一,无论在探究疾病

的发生和发展机制还是预防和治疗方面,都起着重要的作用。利用小鼠模型可以克服人白内障发展缓慢,潜伏期长,发病原因多样以及经常伴有各种其他疾病等因素干扰的困扰,利用单一的病因,在短时间内复制出典型的动物疾病模型用于研究。近年来,小鼠模型被越来越广泛的应用于白内障致病基因的致病性研究中,同时,晶状体的发育过程也通过小鼠模型得以丰富和完善。随着越来越多的白内障致病基因被定位与克隆、晶状体内表达的重要功能蛋白被发现和研究,将来可以更加充分地揭示白内障的致病机制,甚至还可以为年龄相关性白内障的治疗提供方向。

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] Shiels A, Bennett TM, Hejtmancik JF. Cat-Map: putting cataract on the map [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 2007-2015.
- [2] Graw J. Mouse models of cataract [J]. *J Genet*, 2009, 88 (4): 469-486. DOI: 10. 1007/s12041-009-0066-2.
- [3] 杨秀兰, 苏玉虹, 李文龙. 遗传性白内障动物模型的研究进展 [J]. *遗传*, 2007, 29 (2): 137-144. DOI: 10. 3321/j. issn: 0253-9772. 2007. 02. 003.
Yang XL, Su YL, Li WL. Progress in animal models for inherited cataract [J]. *Hereditas*, 2007, 29 (2): 137-144. DOI: 10. 3321/j. issn: 0253-9772. 2007. 02. 003.
- [4] Ma X, Jiao X, Ma Z, et al. Polymorphism rs7278468 is associated with age-related cataract through decreasing transcriptional activity of the CRYAA promoter [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23206. DOI: 10. 1038/srep23206.
- [5] Zhang J, Li J, Huang C, et al. Targeted knockout of the mouse betaB2-crystallin gene (Crybb2) induces age-related cataract [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (12): 5476-5483. DOI: 10. 1167/iovs. 08-2179.
- [6] FitzGerald P, Sun N, Shibata B, et al. Expression of the type VI intermediate filament proteins CP49 and filensin in the mouse lens epithelium [J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 970-989.
- [7] Su D, Hu S, Guan L, et al. Down-regulation of GJA3 is associated with lens epithelial cell apoptosis and age-related cataract [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484 (1): 159-164. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2017. 01. 050.
- [8] Ceroni F, Aguilera-Garcia D, Chassaing N, et al. New GJA8 variants and phenotypes highlight its critical role in a broad spectrum of eye anomalies [J]. *Hum Genet*, 2019, 138 (8-9): 1027-1042. DOI: 10. 1007/s00439-018-1875-2.
- [9] Shiels A, King JM, Mackay DS, et al. Refractive defects and cataracts in mice lacking lens intrinsic membrane protein-2 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (2): 500-508. DOI: 10. 1167/iovs. 06-0947.
- [10] Shiels A, Bassnett S, Varadaraj K, et al. Optical dysfunction of the crystalline lens in aquaporin-0-deficient mice [J]. *Physiol Genomics*, 2001, 7 (2): 179-186. DOI: 10. 1152/physiolgenomics. 00078. 2001.
- [11] Lachke SA, Higgins AW, Inagaki M, et al. The cell adhesion gene PVRL3 is associated with congenital ocular defects [J]. *Hum Genet*, 2012, 131 (2): 235-250. DOI: 10. 1007/s00439-011-1064-z.
- [12] Jun G, Guo H, Klein BE, et al. EPHA2 is associated with age-related cortical cataract in mice and humans [J/OL]. *PLoS Genet*, 2009, 5 (7): e1000584 [2019-02-01]. <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1000584>. DOI: 10. 1371/journal.pgen.1000584.
- [13] Moré MI, Kirsch FP, Rathjen FG. Targeted ablation of NrCAM or ankyrin-B results in disorganized lens fibers leading to cataract formation [J]. *J Cell Biol*, 2001, 154 (1): 187-196. DOI: 10. 1083/jcb. 200104038.
- [14] Gilmour DT, Lyon GJ, Carlton MB, et al. Mice deficient for the secreted glycoprotein SPARC/osteonectin/BM40 develop normally but show severe age-onset cataract formation and disruption of the lens [J]. *EMBO J*, 1998, 17 (7): 1860-1870. DOI: 10. 1093/emboj/17. 7. 1860.
- [15] Fujimoto M, Izu H, Seki K, et al. HSF4 is required for normal cell growth and differentiation during mouse lens development [J]. *EMBO J*, 2004, 23 (21): 4297-4306. DOI: 10. 1038/sj. emboj. 7600435.
- [16] Aoki H, Ogino H, Tomita H, et al. Disruption of rest leads to the early onset of cataracts with the aberrant terminal differentiation of lens fiber cells [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (9): e0163042 [2019-02-01]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163042>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0163042.
- [17] Klesert TR, Cho DH, Clark JI, et al. Mice deficient in Six5 develop cataracts; implications for myotonic dystrophy [J]. *Nat Genet*, 2000, 25 (1): 105-109. DOI: 10. 1038/75490.
- [18] Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, et al. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (15): 9836-9839. DOI: 10. 1073/pnas. 162349699.
- [19] Lassen N, Bateman JB, Estey T, et al. Multiple and additive functions of ALDH3A1 and ALDH1A1: cataract phenotype and ocular oxidative damage in Aldh3a1 (-/-)/Aldh1a1 (-/-) knock-out mice [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (35): 25668-25676. DOI: 10. 1074/jbc. M702076200.
- [20] Nishimoto S, Kawane K, Watanabe-Fukunaga R, et al. Nuclear cataract caused by a lack of DNA degradation in the mouse eye lens [J]. *Nature*, 2003, 424 (6952): 1071-1074. DOI: 10. 1038/nature01895.
- [21] Cooper MA, Son AI, Komlos D, et al. Loss of ephrin-A5 function disrupts lens fiber cell packing and leads to cataract [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (43): 16620-16625. DOI: 10. 1073/pnas. 0808987105.
- [22] Ai Y, Zheng Z, O'Brien-Jenkins A, et al. A mouse model of galactose-induced cataracts [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9 (12): 1821-1827. DOI: 10. 1093/hmg/9. 12. 1821.
- [23] Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, et al. Glutathione peroxidase-1 deficiency leads to increased nuclear light scattering, membrane damage, and cataract formation in gene-knockout mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (13): 3247-3255.
- [24] Bayle JH, Randazzo F, Johnen G, et al. Hyperphenylalaninemia and impaired glucose tolerance in mice lacking the bifunctional DCoH gene [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (32): 28884-28891. DOI: 10. 1074/jbc. M201983200.
- [25] Cheong C, Sung YH, Lee J, et al. Role of INK4a locus in normal eye development and cataractogenesis [J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127 (7): 633-638. DOI: 10. 1016/j. mad. 2006. 02. 010.
- [26] Dubrovsky YV, Samsa WE, Kondratov RV. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2 (12): 936-944. DOI: 10. 18632/aging. 100241.
- [27] Yang YG, Frappart PO, Frappart L, et al. A novel function of DNA repair molecule Nbs1 in terminal differentiation of the lens fibre cells and cataractogenesis [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2006, 5 (8): 885-893. DOI: 10. 1016/j. dnarep. 2006. 05. 004.
- [28] Ramalingam A, Duhadaway JB, Sutanto-Ward E, et al. Bin3 deletion causes cataracts and increased susceptibility to lymphoma during aging [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (6): 1683-1690. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-07-6072.
- [29] Li J, Qin Y, Zhao FK, et al. Anterior segment dysgenesis correlation with epithelial-mesenchymal transition in Smad4 knockout mice [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9 (7): 943-947. DOI: 10. 18240/ijo. 2016. 07. 02.
- [30] Weng J, Luo J, Cheng X, et al. Deletion of G protein-coupled receptor 48 leads to ocular anterior segment dysgenesis (ASD) through down-regulation of Pitx2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (16): 6081-6086. DOI: 10. 1073/pnas. 0708257105.
- [31] Lachke SA, Alkuray FS, Kneeland SC, et al. Mutations in the RNA granule component TDRD7 cause cataract and glaucoma [J]. *Science*, 2011, 331 (6024): 1571-1576. DOI: 10. 1126/science. 1195970.
- [32] Fan J, Lerner J, Wyatt MK, et al. The klotho-related protein KLPB (Iclt) has preferred expression in lens and is essential for expression of clic5 and normal lens suture formation [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 169: 111-121. DOI: 10. 1016/j. exer. 2018. 02. 001.

(收稿日期: 2019-12-27 修回日期: 2020-07-01)

(本文编辑: 杜娟)