

先天性白内障致病基因研究进展

胡姗姗 综述 齐艳华 审校

【摘要】 先天性白内障是导致儿童低视力及盲的常见眼科疾病之一。在众多致病因素中,遗传因素占首要地位。随着分子生物学技术的发展,已经明确了与先天性白内障有关的基因近 30 余个,且数量仍在不断增加。更多致病基因的发现及其功能的研究对于了解晶状体的生物学特性和白内障的病理生理学机制具有重要的价值,这有利于寻找预防白内障的新方法,使个体化基因干预成为可能。本研究从晶状体胚胎学及与先天性白内障相关的基因两方面就先天性白内障致病基因的研究进展进行综述。

【关键词】 先天性白内障; 遗传; 基因; 突变

Recent advances in genetic factor of congenital cataract Hu Shanshan, Qi Yanhua. Department of Ophthalmology, Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157000, China
Corresponding author: Qi Yanhua, Email: qi_yanhua@yahoo.com

【Abstract】 Congenital cataract is one of the leading causes of children vision impairment and blindness. Among the many causative factors, inheritance plays a critical role in the development of congenital cataract. With the development of molecular biology techniques, more than 30 genes have been found to be associated with congenital cataract, and the number is still increasing. More pathogenic genes discovery and functional researches have the important values to understand the lens biological characteristics and the cataract pathophysiology mechanism. Discovering new ways to prevent cataracts may make it possible for human to achieve individualized genetic intervention. This article reviewed the recent advances in the study of lens embryology and genes related to congenital cataract.

【Key words】 Congenital cataract; Inherited; Gene; Mutation

先天性白内障在世界范围内的患病率为 0.01% ~ 0.06%^[1],预防先天性白内障引起的视力损害是世界卫生组织“视觉 2020,根治可避免盲”的重要内容。中国先天性白内障的患病率约为 0.05%^[2],其病因包括遗传、代谢性疾病、宫内感染及自发性等因素,其中约 1/3 与遗传有关。

遗传性先天性白内障可仅表现为单眼或双眼晶状体混浊,也可伴发其他眼部异常(小眼球、小角膜、虹膜缺损、前房发育异常或眼底发育异常),或表现为多系统遗传性综合征(唐氏综合征、威尔森疾病、强直性肌营养不良等^[3])的一部分,通过对致病基因的定位、突变位点的确定及突变蛋白质的功能研究可以使我们对白内障的病理生理学机制有更深入的了解。

1 晶状体胚胎学

对动物模型和人类的晶状体进行胚胎学及形态学的研究表明,晶状体的形成是一系列的诱导进程(图 1)^[4],发育的时间和空间失调可能导致遗传性先天性白内障的不同眼部表现^[5]。

晶状体的形成开始于覆盖视泡的表皮外胚层。妊娠 25 d,由前脑两侧神经嵴内陷发育成的视泡开始出现远端膨大,并向表皮外胚层生长、贴近,当视泡与表皮外胚层接触后,诱导该处的表皮外胚层单层立方上皮细胞增厚,形成晶状体板。随后晶状体板内陷入视泡的神经外胚层,产生有中央凹陷(即晶状体凹)的晶状体泡和中空的晶状体腔。妊娠 33 d,晶状体泡与表皮外胚层脱离,前部细胞是单层立方上皮,分化为晶状体上皮,后部细胞拉长向前部延伸,闭塞内腔囊泡,形成初级晶状体纤维,并开始晶状体蛋白的合成。妊娠第 3 个月,赤道部的前端晶状体上皮细胞不断延伸拉长并压缩,形成次级晶状体纤维,原有的初级晶状体纤维及细胞核逐渐退化形成晶状体核。

在球形胚胎核的前后极,次级晶状体纤维以末端终点相互毗邻的形式出现,形成晶状体缝。前部晶状体缝是正 Y 形结构,后部是反 Y 形结构。次级晶状体纤维规律地排列,极向生长,此后,从胚胎到成体后每条纤维的产生都会附着于原先形成的纤维上,赤道部纤维的不断添加使晶状体逐渐变成椭圆形,这种趋势持续终身。晶状体纤维的不同形状和长度以及精确的空间位置排列构成晶状体独特光学特性,恰似破坏衍射光栅,减少光线散射,保持晶状体透明状态。若晶状体在发育过程中发生障碍,将形成先天异常,如各种类型的先天性白内障。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.06.019

作者单位:157000 牡丹江医学院红旗医院眼科(胡姗姗);150086 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科(齐艳华)

通信作者:齐艳华,Email:qi_yanhua@yahoo.com

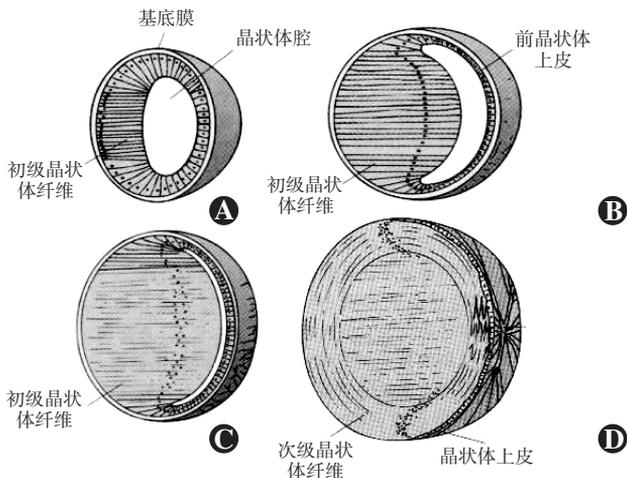


图1 晶状体形态发育过程^[4] A:原始晶状体纤维的形成 B:晶状体内空腔渐闭塞 C:晶状体弓形成 D:次级晶状体纤维形成

2 与先天性白内障相关的基因

定位致病基因座及候选基因、筛查突变位点是研究先天性白内障分子遗传学缺陷的关键步骤。迄今为止,已报道的与先天性白内障有关的基因有近 30 个,且数量仍在不断增加,部分基因异常除表现为先天性白内障外,还伴有其他系统的发育异常,多数为发育综合征的一部分。另外,还有一些基因座与先天性白内障连锁,但突变的基因尚未鉴定出。

2.1 晶状体蛋白基因

晶状体蛋白是晶状体中含量最丰富的结构蛋白。纤维细胞失去细胞核而合成稳定的非再生的高浓度晶状体蛋白,介导了晶状体的高折射率,对晶状体的透明性和屈光性起重要作用。根据凝胶排阻层析的洗脱顺序可分为 α 型、 β 型和 γ 型,分别由 11 种晶状体蛋白基因编码其各个亚基。

α -晶状体蛋白占人体晶状体蛋白的 40%,分为 αA 和 αB 2 个亚基,以 3:1 的比例存在,分别由定位于染色体 21q22 的 *CRYAA* 基因和定位于 11q22 的 *CRYAB* 基因编码。编码 α -晶状体蛋白的基因除了主要在晶状体中表达外,在其他组织,如脑、肌肉、肺脏中也有微量表达。 αA 与 αB 亚基能够在晶状体中相互识别组成异质或同质聚合物,且体外功能相似,研究表明 *CRYAA* 基因突变会导致 αA -晶状体蛋白和 αB -晶状体蛋白异质聚合物的沉积,继而致先天性白内障的发生^[6]。 α -晶状体蛋白与小热休克蛋白家族同源,具有分子伴侣活性,可介导体内蛋白质的正确折叠,以维持晶状体纤维细胞结构的完整性及内环境稳态。作为晶状体内的一类特殊蛋白, α -晶状体蛋白能捕捉具有聚集倾向的蛋白质,如 β -晶状体蛋白和 γ -晶状体蛋白,抑制蛋白变性沉积,保持晶状体的透明性,此外还可与细胞骨架蛋白相互作用,调节纤维细胞的构建^[7]。

β -晶状体蛋白和 γ -晶状体蛋白因相似的蛋白结构统称为 β/γ -晶状体蛋白超家族,均含有 2 个结构域,中间由 8~10 个氨基酸多肽链连接。每个结构域由 2 个高度保守的 Greek key 基序组成,每个 Greek key 基序又由 4 个反向平行的 β -链构成,被形象地称为“ β 三明治”结构,对维持蛋白的正确空间构象、

蛋白的稳定性及蛋白间的相互作用至关重要^[8]。多数 β -晶状体蛋白和 γ -晶状体蛋白的突变会对蛋白质空间构象造成破坏,晶状体纤维细胞内突变体蛋白质从溶液中析出、沉淀,并可作为其他蛋白质变性、沉淀的一个内核,最终导致白内障的形成。

β -晶状体蛋白以高度聚合的形式存在,占晶状体蛋白总量的 35%。 β -晶状体蛋白家族有 2 组 7 个成员, $\beta A1 \sim A4$ 晶状体蛋白为酸性蛋白, $\beta B1 \sim B3$ 晶状体蛋白为碱性蛋白,分别由 6 个基因编码,其中 $\beta A1$ -晶状体蛋白和 $\beta A3$ -晶状体蛋白均由 *CRYBA1/A3* 编码(定位于 17q11.2-q12)。编码 $\beta A2$ -晶状体蛋白的基因定位于 2q34-q36,编码 $\beta A4$ -、 $\beta B1$ -、 $\beta B2$ -、 $\beta B3$ -晶状体蛋白的基因定位于 22q11.2-q13.1。 β -晶状体蛋白基因致先天性白内障的特征性突变热点主要发生在 *CRYBA1/A3* 基因拼接位点突变(*IVS3+1G>A/C*)和 $\Delta G91$ 缺失突变及 *CRYBB2* 基因 *Q155X* 突变。自 Kannabrian^[9] 等在一印度先天性白内障家系发现 *CRYBA1/A3* 基因第 3 内含子 5' 端 *G>A* 突变后,相继在 2 个中国家系和另 2 个印度家系中均发现了同一拼接位点突变^[10-12],相关临床表型有层状、缝状、粉尘核性及极性白内障。 $\beta A1/\beta A3$ -晶状体蛋白第 91 位甘氨酸缺失在中国、瑞士及英国的多个先天性白内障家系中被发现^[13-16]。缺失的第 91 位甘氨酸位于第 1 个结构域的 Greek key 基序 II 内,推断此缺失突变严重影响 $\beta A1/\beta A3$ -晶状体蛋白氨基端结构域的正常折叠,也导致蛋白空间构象改变。 $\beta B2$ -晶状体蛋白 *Q155X* 突变在不同种族家系可致花冠状白内障和伴有/不伴有缝性的蓝点状白内障等临床表型^[17-18]。经分析,在所有无亲缘关系患者 *CRYBB2* 基因的突变位点周围均有 1 个 9~104 bp 基因序列与附近的假基因 *CRYBP1* 高度同源,说明修饰基因对表型表达的重要性^[19]。动物实验证实, $\beta B2$ -晶状体蛋白突变引起的白内障小鼠伴有生育能力的下降^[20];同时体外实验表明此蛋白能促进视网膜神经节神经轴突的再生^[21],说明 $\beta B2$ -晶状体蛋白还具有其他重要的生物学功能。以往认为 *CRYBA2* 基因是年龄相关性白内障的易感基因^[22],然而最近 Reis 等^[23] 通过对先天性白内障家系进行基因组全外显子测序分析显示,*CRYBA2* 基因 *V50M* 突变为该家系的可能致病原因,并通过动物实验证实,*cryba2* 转录体表达于斑马鱼的早期晶状体发育发展过程中,继而将 *CRYBA2* 基因确定为先天性白内障的新致病基因。因此,7 种 β -晶状体蛋白基因突变均会导致先天性白内障。

γ -晶状体蛋白是一组高度对称的寡聚体同源蛋白,占晶状体蛋白总量的 25%,包括 γA 、 γB 、 γC 、 γD 、 γE 、 γF 、 γG 和 γS 亚基,其中 γC 、 γD 和 γS 亚基在人类晶状体中高表达,其余亚基在细胞中基本无表达。 γ -晶状体蛋白基因在眼组织发育早期表达,主要存在于晶状体核中,对晶状体纤维细胞的分化和透明性的维持起重要作用,这与 γ -晶状体蛋白突变的主要临床表型为核性或点状白内障相符。尽管先天性白内障无明确的基因型和表型相关性,但通过对珊瑚状白内障家系的遗传研究中发现,目前该表型多数由 *CRYGD* 基因突变引起^[24-25],这提示我们对此类表型家系进行致病基因研究时可从 *CRYGD* 基因开始筛查。通过对先天性白内障发病机制的研究发现,一些 γD -晶状体蛋白突变在未改变蛋白空间构象的情况下也能降低蛋白

质的溶解度。经证实,突变蛋白的表面特性被改变,如分子间氢键的形成、局部氨基酸极性的改变以及硫醇化物的介导等都会加速蛋白突变体的成核速率,继而沉淀形成白内障^[26]。

2.2 膜蛋白基因

晶状体是无血管的组织,处于终末分化阶段、失去细胞器的晶状体纤维细胞完全依赖上皮细胞维持物质代谢和离子交换平衡,而晶状体细胞表面的膜蛋白能运输营养物质及细胞代谢产物,介导细胞间信号转导,对保持晶状体的内稳态及透明性起重要作用。

2.2.1 主要内源性蛋白基因

主要内源性蛋白(major intrinsic protein, MIP)又称为水通道蛋白 0(aquaporin 0, AQP0),其特异性表达于晶状体纤维细胞质膜上,占晶状体膜蛋白总量的 80%。MIP 蛋白为四聚体,完整的 MIP 分子有 6 个疏水性跨膜结构域(H1~H6)、3 个细胞外袢(袢 A、C 和 E)、2 个细胞内袢(袢 B 和 D)以及位于细胞质内的 N 端和 C 端。在袢 B 和袢 E 上各有一段进入但不贯穿质膜的顶对顶的短 α 螺旋,在螺旋顶端各有一个高度保守的 NPA 基序,其限制包括质子在内的小分子物质通过水通道,只对水分子有特异选择性^[27]。

最初人们把 MIP 归类于缝隙连接蛋白(connexin, Cx)家族,在对 MIP 基因完整克隆后,发现其与 AQP 家族有共同的分子结构特点,并确定了 MIP 有弱的水分子转运通道活性。体外实验证明,MIP 的水通道活性受 pH 值、 Ca^{2+} 浓度调控^[28]。近年来发现晶状体核内纤维细胞上的 MIP 蛋白还有着黏附分子的功能,介导细胞有序排列^[29]。此外,MIP 还可与晶状体内的其他组分,如晶状体蛋白、脂类和细胞骨架蛋白、Cx、钙调蛋白等交互作用。因而,MIP 可调节晶状体纤维细胞的形态和功能,对维持晶状体的通透性有重要意义。人类和小鼠的 MIP 基因突变均会导致常染色体显性遗传性白内障,这些突变使 AQP 不能有效地从内质网中转运到细胞质膜上,影响其水通道的形成,丧失运输水的功能,破坏纤维细胞内水平衡,导致白内障的发生。此外 MIP 蛋白 C 端糖基化及磷酸化会干扰 Ca^{2+} 介导的正常生理过程,加速白内障的形成^[30]。

2.2.2 Cx 基因

Cx 是构成缝隙连接的主要成分,其主要功能是介导相对分子质量小于 1 000 的营养物质、代谢产物、离子、第二信使等物质在细胞间的传递,对维持细胞内代谢平衡和内稳态起重要作用。晶状体内表达 Cx43、Cx46 和 Cx50,分别由 *GJA1*、*GJA3* 和 *GJA8* 基因编码,Cx43 仅在早期赤道部上皮细胞分化时表达,随后被 Cx46 和 Cx50 取代。Cx50 在上皮细胞和纤维细胞上均有表达,而 Cx46 仅表达在纤维细胞膜上。*GJA3* 和 *GJA8* 基因突变能引发常染色体显性遗传性白内障。

Cx 结构相似,均为 4 次跨膜,形成 2 个细胞外环(E1 和 E2)、1 个细胞质内环及位于细胞质内的 N 端和 C 端。相邻 6 个 Cx 相互作用形成一个连接子,相邻细胞间的 2 个连接子再相互连接,形成细胞间的缝隙连接通道,晶状体纤维细胞间依靠这些缝隙连接通道形成细胞间广泛的通讯网来运输营养物质及细胞代谢产物,以保持晶状体的内稳态及透明性。通过动物实验及体外研究发现,Cx 不同结构域对通道的形成及功能作用不同:N 端主要参与电压门控通道的控制;细胞外环 E1 和

E2 是形成连接子的重要部位,而且 Cx46 的 E1 环还参与调控细胞间电阻高低以利于离子物质在细胞间的通透及通道的开放,对传递细胞间的生物信息至关重要^[31];跨膜区形成通道孔并调控细胞渗透性,是缝隙连接通道形成的关键区域;细胞内细胞质内环参与通道渗透性维持,部分还具有核定位信号功能;C 端主要提供蛋白磷酸化位点,成熟晶状体纤维细胞的 Cx46 和 Cx50 被磷酸化,C 端被降解,但仍具有形成缝隙连接功能。

Cx 在晶状体纤维细胞的分化和成熟过程中也起着不可忽视的作用。研究表明,相较于敲除 *GJA3* 基因的小鼠而言,敲除 *GJA8* 基因的小鼠在同样表现出白内障的同时还有小晶状体的表型^[32],而 *GJA3* 和 *GJA8* 共敲除小鼠则患有严重的核性白内障伴小眼球^[31]。在随后的转基因小鼠研究中发现,敲除 *GJA8* 基因同时转入 *GJA3* 基因的小鼠晶状体透明,但体积变小^[33],说明 *GJA8* 影响晶状体及眼球的正常发育进程,而维持晶状体透明的作用稍逊于 *GJA3*。最新研究表明,*GJA3* 还参与纤维细胞内蛋白的迁移和分布,去细胞核过程与 *GJA8* 有关^[34]。

2.2.3 晶状体内在膜蛋白 2 基因

晶状体内在膜蛋白 2(lens integral membrane protein 2, LIM2)是一种由 173 个氨基酸组成的跨膜蛋白,在晶状体纤维细胞中的含量仅次于 MIP,主要分布于晶状体的皮质区。LIM2 的生理功能目前尚不确定,推测其参与组成细胞间通道,在维持晶状体纤维细胞间、上皮细胞间、纤维细胞和上皮细胞间的离子交换和代谢平衡发挥重要作用。人类 *LIM2* 基因定位于染色体 19q13.4。动物实验显示,*LIM2* 基因突变的 *To*³ 小鼠杂合子表现为全白内障,纯合子表现为全白内障伴小角膜^[35],而人类 *LIM2* 基因 F105V 突变可以导致常染色体隐性遗传性白内障^[36],但 LIM2 蛋白在晶状体中的确切功能及突变蛋白致白内障的分子机制仍待研究。

2.3 细胞骨架蛋白基因

晶状体细胞结构框架的形成是由细胞骨架和细胞质内晶状体蛋白间的相互作用实现的,是晶状体细胞结构的正常发育和透明性得以维持的基础。细胞骨架是由细胞内一系列丝状结构组成的网络,起维持细胞形态和参与细胞运动的作用。晶状体细胞表达 3 种丝状结构,即微丝、微管和中间丝。微丝和微管能促进细胞质内离子的交换,中间丝能帮助晶状体细胞克服生理压力,提高适应力。

念珠状纤维蛋白(beaded filament structural protein, BFSP)是一种特有的晶状体纤维细胞中间丝,能与 α -晶状体蛋白结合,形成串珠样结构,参与构成纤维细胞的骨架。编码 BFSP 蛋白的基因包括 *BFSP1*(filensin/CP115)和 *BFSP2*(phakinin/CP49),分别定位于染色体 20p11.23-p12.1 和 3q21-25。BFSP 的异常表达可造成纤维细胞延长不全,*BFSP1* 和 *BFSP2* 基因为遗传性白内障的候选致病基因,并相继有突变位点报道。

2.4 生长和转录因子基因

晶状体的发育进程受到一系列生长和转录因子在时间和空间上协调作用的影响,这些蛋白调控着晶状体分化时期许多组织特异性基因的转录活性。编码生长及转录因子基因的突变往往引起多种眼前段发育异常,特别是先天性白内障。

2.4.1 热休克转录因子 4 基因 热休克转录因子 4 (heat shock transcription factor 4, HSF4) 可以对高温和其他应激起反应, 通过与特定的热休克反应元件结合, 调节包括晶状体内 α B-晶状体蛋白等许多热休克蛋白的表达, 借此调控胚胎期晶状体的发育。人类 HSF4 基因定位于染色体 16q22.1。Bu 等^[37]通过对先天性白内障家系进行全基因组扫描首次发现 HSF4 基因 L115P 突变的致病性, 位于 DNA 结合域的突变影响该结构域内 α -螺旋的形成, 减弱了热休克蛋白与 DNA 的结合, 从而下调下游基因的表达。此后发现的几种 HSF4 基因突变多为常染色体隐性遗传。

2.4.2 肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物基因 肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 (avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog, MAF) 基因定位于人染色体 8q24, 编码转录因子 Maf 蛋白, 是亮氨酸拉链转录因子家族一个独特的亚基, 具有激活区、DNA 结合区和亮氨酸拉链区 3 个功能结构区。小鼠模型实验显示, Maf 表达于晶状体泡后极部细胞开始分化、延长为初级晶状体纤维细胞时期, 能与小鼠 α A-晶状体蛋白、 β B2-晶状体蛋白的启动子区域特异性结合, Maf 蛋白缺陷会影响初级和次级晶状体纤维细胞发育成熟^[38]。MAF 基因突变会引起常染色体显性先天性白内障或伴有眼前段发育不全^[39]。

2.4.3 成对同源结构域转录因子 3 基因 成对同源结构域转录因子 3 (paired-like homeodomain transcription factor 3, PITX3) 基因是 RIEG/PITX 同源盒基因家族成员之一, 定位于人染色体 10q25, 主要参与早期眼组织的发育, 其突变主要导致先天性白内障, 常合并眼前段间叶组织发育不全, 包括角膜混浊、虹膜粘连、小角膜和小眼球等。PITX3 基因存在 2 种突变: 第 657 位碱基插入一段 17 bp 长的核苷酸序列, 导致开放阅读框移位; 另一种为外显子 2 区 G>A 点突变, 但致病机制尚待研究。

此外, 还有一些发育调控基因的突变也可导致先天性白内障以及晶状体外疾病的发生, 如 PAX6 基因突变可导致包括白内障在内的眼前段发育畸形, FOXE3 基因突变可引起白内障合并眼前段间充质组织发育不全, CHX10 基因高表达于发育中的神经视网膜, 其突变可引起白内障伴有小眼球虹膜缺陷。

2.5 代谢相关蛋白基因及其他

2.5.1 铁蛋白轻链基因 铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 基因定位于染色体 19q13.33, 是储铁蛋白的一个亚基。FTL 基因编码区的 5' 非翻译区有一呈茎环结构的铁效应元件, 它可结合铁调控蛋白, 以抑制铁蛋白 mRNA 的翻译。FTL 基因突变可导致高铁蛋白血症-白内障综合征, 患者表现为血清铁蛋白水平显著增高和双眼先天性白内障, 为常染色体显性遗传, 发病机制为 FTL 基因 5' 非翻译区突变, 导致铁蛋白过度表达, 晶状体内铁蛋白结晶, 表现为面包屑样的皮质及核混浊。

2.5.2 生促红素人肝细胞受体 A2 基因 生促红素人肝细胞受体 A2 (Eph-receptor type-A2, EPHA2) 基因定位于染色体 1p36.13, 其编码的 EPHA2 蛋白属于受体酪氨酸激酶超家族, 参与细胞双向信号传导通路, 介导细胞黏附、排斥、增生、分化、迁移等多种生理活动, 此外还涉及肿瘤的血管形成及神经突的发育。敲除肝配蛋白 A5 (Epha2 配体) 的小鼠表现出晶状体纤

维细胞黏附功能受损, 导致白内障发生。自 2008 年 Shiels 等^[40]首次在一常染色体显性遗传性白内障家系中发现 EPHA2 基因 c.2842G>T 突变以来, EPHA2 基因已被列为先天性白内障的致病候选基因, 但其病理机制尚待进一步研究。

2.5.3 半乳糖激酶 1 和半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶基因 分别由位于染色体 17q25.1 的半乳糖激酶 1 (galactokinase 1, GALK1) 基因和位于染色体 9p13.3 的半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶 (galactose-1-phosphate uridylyltransferase, GALT) 基因编码的 GALK1 蛋白和 GALT 均为半乳糖代谢途径中的关键酶, 缺乏任意一种酶均会导致半乳糖血症。肝脏、脑和晶状体中半乳糖蓄积会诱发肝脏损害、智力发育障碍和白内障。

2.5.4 葡萄糖胺基转移酶 2 基因 葡萄糖胺基转移酶 2 [glucosaminyl (N-acetyl) transferase 2, GCNT2] 基因定位于染色体 6p24.3-p24.2, 编码 β -1,6-N-乙酰葡萄糖胺基转移酶, 其负责将红细胞胎儿 I 抗原转变为成人 I 抗原。GCNT2 基因表达有 A、B、C3 种方式, 方式 C 的转录物表达于网织红细胞, 方式 B 的转录物表达于晶状体上皮细胞。经常出现在亚洲个体的纯合突变会导致白内障的发生, 呈现 I 抗原血细胞特征^[41]。

2.5.5 其他基因 人类染色质修饰蛋白 4B (charged multivesicular body protein 4B, CHMP4B) 基因定位于染色体 20q11.22, 是酵母 Snf7/Vps32 的同源物基因, 用于内涵体-溶酶体途径蛋白质的分类和运输。Shiels 等^[42]对一常染色体显性早期进行性后囊下白内障家系研究中发现 CHMP4B 基因 D129V 突变, 随后又报道了一日本家系的青少年进行性白内障与 CHMP4B 基因的 E161K 突变相关。位于性染色体 Xp22.13 上的 NHS 基因突变将导致 X-连锁 Nance-Horan 综合征, 包括核性白内障、小角膜和牙齿异常, 偶尔伴有智力低下和畸形。

3 小结与展望

随着分子生物学技术高速发展, 全基因组扫描、全外显子测序、目标区域捕获测序、全基因组重测序等技术的应用必定会发现更多的先天性白内障家系致病基因和突变位点, 明确先天性白内障的遗传学缺陷。通过对先天性白内障相关致病基因及其突变表达产物的进一步功能研究, 对于从分子水平了解晶状体的生物学特性及白内障的病理生理机制具有重要价值, 有利于发现预防白内障的新方法, 使个体化基因干预成为可能。

参考文献

- [1] Huang B, He W. Molecular characteristics of inherited congenital cataracts [J]. Eur J Med Genet, 2011, 53(6): 347-357. doi:10.1016/j.ejmg.2010.07.001.
- [2] Lu Q, Zheng Y, Sun B, et al. A population-based study of visual impairment among pre-school children in Beijing; the Beijing study of visual impairment in children [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(6): 1075-1081. doi:10.1016/j.ajo.2008.11.021.
- [3] Hejtmancik JF. Congenital cataracts and their molecular genetics [J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(2): 134-149. doi:10.1016/j.semcdb.2007.10.003.
- [4] Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, et al. The eye basic sciences in practice [M]. 3rd ed. Beijing: People's Military Medical Press, 2010: 120-122.

- [5] Francis PJ, Berry V, Bhattacharya SS, et al. The genetics of childhood cataract [J]. *J Med Genet*, 2000, 37(7) : 481-488. doi:10.1136/jmgen.37.7.481.
- [6] Horwitz J. Alpha crystalline; the quest for a homogeneous quaternary structure [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(2) : 190-194. doi:10.1016/j.exer.2008.07.007.
- [7] Graw J. Genetics of crystallins; cataract and beyond [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(2) : 173-189. doi:10.1016/j.exer.2008.10.011.
- [8] Yi J, Yun J, Li ZK, et al. Epidemiology and molecular genetics of congenital cataracts [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4(4) : 422-432. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.20.
- [9] Kannabiran C, Rogan PK, Olmos L, et al. Autosomal dominant zonular cataract with sutural opacities is associated with a splice mutation in the betaA3/A1-crystallin gene [J/OL]. *Mol Vis*, 1998, 4 : 21 [2014-06-20]. <http://www.molvis.org/molvis/v4/a21/>.
- [10] Gu Z, Ji B, Wan C, et al. A splice site mutation in CRYBA1/A3 causing autosomal dominant posterior polar cataract in a Chinese pedigree [J]. *Mol Vis*, 2010, 16 : 154-160.
- [11] Yu Y, Li J, Xu J, et al. Congenital polymorphic cataract associated with a G to A splice site mutation in the human beta-crystallin gene CRYBA3/A1 [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 2213-2220.
- [12] Devi RR, Yao W, Vijayalakshmi P, et al. Crystallin gene mutation in Indian families with inherited pediatric cataract [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 1157-1170.
- [13] Lu S, Zhao C, Jiao H, et al. Two Chinese families with pulverulent congenital cataracts and delta G91 CRYBA1 mutations [J]. *Mol Vis*, 2007, 13 : 1154-1160.
- [14] Ferrini W, Schorderet DF, Othenin-Girard P, et al. CRYBA3/A1 gene mutation associated with suture-sparing autosomal dominant congenital nuclear cataract; a novel phenotype [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(5) : 1436-1441. doi:10.1167/iovs.03-0760.
- [15] Yang G, Zhai X, Zhao J. A recurrent mutation in CRYBA1 is associated with an autosomal dominant congenital nuclear cataract disease in a Chinese family [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 1559-1563.
- [16] Reddy MA, Bateman OA, Chakarova C, et al. Characterization of the G91del CRYBA1/3-crystallin protein; a cause of human inherited cataract [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(9) : 945-953. doi:10.1093/hmg/ddh110.
- [17] Litt M, Carrero-Valenzuela R, LaMorticella DM, et al. Autosomal dominant cerulean cataract is associated with a chain termination mutation in the human beta-crystallin gene CRYBB2 [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(5) : 665-668. doi:10.1093/hmg/6.5.665.
- [18] Li FF, Zhu SQ, Wang SZ, et al. Nonsense mutation in the CRYBB2 gene causing autosomal dominant progressive polymorphic congenital coronary cataracts [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 750-755.
- [19] Wang L, Lin H, Gu J, et al. Autosomal-dominant cerulean cataract in a Chinese family associated with gene conversion mutation in beta-B2-crystallin [J]. *Ophthalmic Res*, 2009, 41(3) : 148-153. doi:10.1159/000209668.
- [20] 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.
- [21] Thanos S, Böhm MR, Meyer zu Hörste M, et al. Role of crystallins in ocular neuroprotection and axonal regeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2014, 42 : 145-161. doi:10.1016/j.preteyeres.2014.06.004.
- [22] Puk O, Ahmad N, Wagner S, et al. First mutation in the betaA2-crystallin encoding gene is associated with small lenses and age-related cataracts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(5) : 2571-2576. doi:10.1167/iovs.10-6443.
- [23] Reis LM, Tyler RC, Muheisen S, et al. Whole exome sequencing in dominant cataract identifies a new causative factor, CRYBA2, and a variety of novel alleles in known genes [J]. *Hum Genet*, 2013, 132(7) : 761-770. doi:10.1007/s00439-013-1289-0.
- [24] Mackay DS, Andley UP, Shiels A. A missense mutation in the gamma D crystallin gene (CRYGD) associated with autosomal dominant "coral-like" cataract linked to chromosome 2q [J]. *Mol Vis*, 2004, 10 : 155-162.
- [25] Li F, Wang S, Cao C, et al. Mutation G61C in the CRYGD gene causing autosomal dominant congenital coralliform cataract [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 378-386.
- [26] Pande A, Ghosh KS, Banerjee PR, et al. Increase in surface hydrophobicity of the cataract-associated P23T mutant of human gammaD-crystallin is responsible for its dramatically lower, retrograde solubility [J]. *Biochemistry*, 2010, 49(29) : 6122-3129. doi:10.1021/bi100664s.
- [27] Andrews S, Reichow SL, Gonen T. Electron crystallography of aquaporins [J]. *IUBMB Life*, 2008, 60(7) : 430-436. doi:10.1002/iub.53.
- [28] Suzuki M, Tanaka S. Molecular and cellular regulation of water homeostasis in anuran amphibians by aquaporins [J]. *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 2009, 153(3) : 231-241. doi:10.1016/j.cbpa.2009.02.035.
- [29] Kumari SS, Varadaraj K. Intact AQP0 performs cell-to-cell adhesion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3) : 1034-1039. doi:10.1016/j.bbrc.2009.10.103.
- [30] Golestaneh N, Fan J, Zelenka P, et al. PKC putative phosphorylation site Ser235 is required for MIP/AQP0 translocation to the plasma membrane [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 1006-1014.
- [31] Jiang JX. Gap junctions or hemichannel-dependent and independent roles of connexins in cataractogenesis and lens development [J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10(9) : 851-863. doi:10.2174/156652410793937750.
- [32] Rong P, Wang X, Niesman I, et al. Disruption of Gja8 (alpha8 connexin) in mice leads to microphthalmia associated with retardation of lens growth and lens fiber maturation [J]. *Development*, 2002, 129(1) : 167-174.
- [33] White TW. Unique and redundant connexin contributions to lens development [J]. *Science*, 2002, 295(5553) : 319-320.
- [34] Cheng C, Xia C, Li L, et al. Gap junction communication influences intercellular protein distribution in the lens [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(6) : 966-974. doi:10.1016/j.exer.2008.03.015.
- [35] Steele EC Jr, Kerscher S, Lyon MF, et al. Identification of a mutation in the MP19 gene, *Lim2*, in the cataractous mouse mutant To3 [J/OL]. *Mol Vis*, 1997, 3 : 5 [2014-06-23]. <http://www.molvis.org/molvis/v3/a5/>.
- [36] Ponnamp SP, Ramesha K, Tejwani S, et al. A missense mutation in LIM2 causes autosomal recessive congenital cataract [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 1204-1208.
- [37] Bu L, Jin Y, Shi Y, et al. Mutant DNA-binding domain of HSF4 is associated with autosomal dominant lamellar and Marnier cataract [J]. *Nat Genet*, 2002, 31(3) : 276-278.
- [38] Vanderford NL. Regulation of beta-cell-specific and glucose-dependent MafA expression [J]. *Islets*, 2011, 3(1) : 35-37.
- [39] Shiels A, Hejtmancik JF. Genetics of human cataract [J]. *Clin Genet*, 2013, 84(2) : 120-127. doi:10.1111/cge.12182.
- [40] Shiels A, Bennett TM, Knopf HL, et al. The EPHA2 gene is associated with cataracts linked to chromosome 1p [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 2042-2055.
- [41] Yu LC, Twu YC, Chou ML, et al. The molecular genetics of the human I locus and molecular background explain the partial association of the adult i phenotype with congenital cataracts [J]. *Blood*, 2003, 101(6) : 2081-2088. doi:10.1182/blood-2002-09-2693.
- [42] Shiels A, Bennett TM, Knopf HL, et al. CHMP4B, a novel gene for autosomal dominant cataracts linked to chromosome 20q [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3) : 596-606. doi:10.1086/519980.

(收稿日期:2014-09-23)

(本文编辑:刘艳)