

· 专家述评 ·

认识人类配对盒基因 *Pax6*, 一个控制眼和大脑发育的关键基因

David Wan-Cheng Li

【摘要】 人类配对盒基因 6 (*Pax6*) 是控制眼和大脑发育的关键基因。*Pax6* 基因突变或表达水平改变导致一系列的眼部疾病。作为转录因子, *Pax6* 在胚胎发育早期多个不同组织原基表达, 单独或与其他转录因子共同作用, 直接或间接调控不同下游基因的表达来调控眼、大脑、垂体、鼻及胰脏的发育。*Pax6* 存在 4 种异构体, 其功能受多种翻译后修饰的调控。全面认识 *Pax6* 的结构与功能及其与各种疾病的关系有助于眼科医师研究其突变或表达改变而引起的相关眼病的病理机制, 为相关疾病的防治提供新的思路。

【关键词】 配对盒基因 6; 转录因子; 人; 眼部异常基因; 突变; 基因表达调控; 脑发育; 眼发育

A new understanding of Pax6, a master regulator in eye and brain development State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China
Corresponding author: David Wan-Cheng Li, Email: dwli1688@hotmail.com

[Abstract] Background Paired box gene 6 (*Pax6*) is a master regulator for eye and brain development. *Pax6* mutations or changes in its expression cause a series of ocular diseases including absence of iris, corneal opacity, cataract, glaucoma, abnormal fovea, retinoblastoma, and Wilm's tumor-aniridia-genital abnormalities-retardation (WAGR). As a transcription factor, it is expressed in the region of anterior surface ectoderm corresponding to the future adenohipophyseal, olfactory and lens placodes, optic vesicle and other parts of the future brain and thus control the development of eye, brain, pituitary gland, nose and pancreas. *Pax6* exists in 4 different isoforms, whose functions are subjected to regulation by different post-translation modifications. A complete understanding of the structure and functions of *Pax6* and its associations with relevant diseases is helpful for ophthalmologists to investigate the pathogenesis and treatment of implicated ocular diseases caused by *Pax6* gene mutation or changing in its expression.

[Key words] Paired box gene 6; Transcription factor; Humans; Eye abnormalities-causing gene; Mutation; Regulation of gene expression; Brain development; Eye development

人类配对盒基因 6 (paired box gene 6, *Pax6*) 是控制大脑发育的关键基因, 其突变、表达水平改变或功能状态变化导致一系列眼部疾病。本文对 *Pax6* 的发现、结构、表达、功能及其调控机制、突变和表达改变造成的相关疾病等方面进行了系统和详细的评述, 期待为眼科同道对 *Pax6* 基因有一个较为全面的了解。

1 *Pax6* 基因的发现

1.1 小鼠小眼与人类无虹膜症

在 *Pax6* 被发现之前, 学者们已开始关注小鼠小

眼 (small eye, *Sey*) 与人类无虹膜症 (aniridia, AN)^[1-3]。小鼠 *Sey* 是指小眼基因在杂合子 (*Sey*+) 的情况下, 其眼球小于野生型小鼠, 视杯小缝融合推迟, 眼呈匙孔状; 而纯合子 (*Sey/Sey*) 的胚胎发育则出现无眼和鼻发育停滞, 导致鼻短小及结构缺陷^[2,4]。纯合子小鼠出生后即因鼻发育异常导致呼吸困难而死亡。通过特异标记基因分析研究发现, 小鼠 *Sey* 基因与 2 号染色体上已被克隆的 5 个标记基因, 即 *Hox5-1*、*Cas-1*、*Fshb*、*Bmp-2a* 和 *Bmp-1d* 密切相关, *Sey* 位于 *Fshb* 和 *Cas-1* 之间^[5-7]。同时, 人类基因定位研究表明, 位于人类 11 号染色体的无虹膜症基因 (AN) 的定位也在 *Fshb* 和 *Cat* 之间^[8-9]。无虹膜症杂半盒子 (AN+) 与小鼠小眼杂合子 (*Sey*+) 表型相似^[6,9], 纯合子 (AN/AN) 胚胎发育到 37 周即死亡^[10]。推测人类 AN 基因与小鼠 *Sey* 基因为同源基因^[4-10]。

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 07. 001

基金项目: 眼科学国家重点实验室经费支持项目

作者单位: 510060 广州, 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

通信作者: David Wan-Cheng Li, Email: dwli1688@hotmail.com

1.2 小鼠和人 Pax6 基因的克隆

20 世纪 80 年代,果蝇发育分子遗传学研究为研究脊椎动物的发育机制带来了重要启示^[11-14]。同源合结构域、锌指结构域、螺旋-环-螺旋结构域等的发现为相应脊椎动物基因的克隆带来了有利条件^[11-14]。最早发现的包含有配对合结构域 (paired box, PD) 基因是在控制果蝇发育的 gooseberry-distal (*gsb-d*, BSH-4)、gooseberry-poximal (*gsb-p*, BSH-9)、paired 及组织特异性基因 *pox neuro*、*pox meso*^[15-17]。利用基因同源性及配对结构保守性的特点, Walther 等^[18]从小鼠中克隆了多个 Pax 基因, 同属一个多基因家族, 即 Pax 家族。所有 Pax 基因均表现出发育表达的时空特异性, Walther 等^[19]分离出 2 个 Pax6 cDNA, 分别编码 422 个和 436 个氨基酸, 其编码产物有 p46 Pax6 和 p48 Pax6。与此同时, 一些研究者利用位置克隆法克隆了小鼠和人 Pax6 基因, 随后多项研究也克隆了人类 Pax6 基因^[20-23]。

2 Pax6 基因结构及所编码的 3 种异构体

2.1 Pax6 基因的结构

哺乳动物 Pax6 基因包含 16 个外显子, 约 28 kb 的 DNA 长度 (图 1A), 其 14 个经典外显子按 0~13 的顺序命名, 另有 2 个外显子分别命名为 α 和 5α ^[23-25], 其中 α 位于外显子 4 和外显子 5 的内含子之间, 5α 位于外显子 5 和外显子 6 的内含子之间。因此, α 和 5α 2 个外显子仅在差异剪接时产生。Pax6 基因有 2 个主要的启动子, P0 (转录出最长的 mRNA) 和 P1 分别位于外显子 0 和外显子 1 的上游起点^[26-27]。在胚胎发育过程中, P0 和 P1 启动子产生的 mRNA 均编码同样含有 422 个氨基酸的 p46 Pax6^[19]。P0 和 P1 mRNA 在眼部和大脑中的表达具有明显的时空特异性, 表明各

自的调控机制不同^[28-29]。

2.2 Pax6 基因的调控序列

调控 Pax6 基因的元素位于 Pax6 基因的上下游及其内部, 胰岛特异表达的控制元素位于 Pax6 基因的上游离启动子 P0 2.3 kb 和 4.6 kb 处^[24,30], 外胚层特异表达的增强子及角膜和晶状体特异表达控制元素位于启动子 P0 3.9 kb 的位置^[24,31]。Pax6 基因的内含子也存在调控顺式元素, 如离 P0 启动子下游的 1.5~6.5 kb 处有促进嗅脑、后脑及脊椎表达的增强子, P0 上游 2.3 kb 处和下游 3.5 kb 处均存在视网膜或光受体前体细胞的增强子^[24,30], 在下游 14 kb 处存在视网膜神经细胞、睫状体和虹膜表达的控制元素^[24,26,30]。眼发育后期需要离 P0 17.5 kb 处的增强子, 而下游 19 kb 处和 21 kb 处分别存在间脑和嗅脑的调节元素^[32], 在 P0 下游 110~165 kb 处均有晶状体、不同脑神经组织、视网膜色素上皮及松果体的表达调控元素^[33-35]。

2.3 p46 Pax6 蛋白结构特点

小鼠和人的 P46 Pax6 是果蝇 Eyeless 和 Twin of Eyeless (toy) 功能等位基因, 是体内表达水平最高的异构体^[36-37]。从 N 端到 C 端, P46 Pax6 共包含 422 个氨基酸, 来自 10 个外显子, 编码 3 个主要结构域, 即 PD、同源结构域 (homeodomain, HD) 及富含脯氨酸、丝氨酸及苏氨酸的结构域 (proline-serine-threonine rich domain, PST) (图 1B)^[19,38]。PD 和 HD 均为 DNA 结合结构域, 分别包含 128 个 (3~131 号) 和 61 个 (209~270 号) 氨基酸^[19,38], PD 是所有 Pax6 基因共有的结构域^[18], Pax6 的 PD 来自外显子 4~7。人类 p46 Pax6 及果蝇的 prd 蛋白的 PD 结构域均包括 2 个亚结构, 即 N 端的 PAI 亚域和 C 端的 RED 亚域, 2 个结构域均折叠成 3 个 α -螺旋, 其中 2 个形成 HTH 结构。2 个亚域由 15 个氨基酸组成的链接结构连接在一起^[39-40], 此结构域的保守 DNA 结合序列为 ANNTTCACGCA/TTG/CANT-G/TA/CAT/C (其中 N 为任意核苷酸)。PD 结构域中 PAI 亚域与 DNA 结合的亲和力高于 RED^[30,41], 而这又取决于 PAI 亚域的 3 个关键氨基酸, 即 ILE-59、Glu-61 和 Asp-64^[42]。HD 存在于多种转录因子蛋白中^[14,38], Pax6 的 HD 来自外显子 8~10, 所编码的 61 个氨基酸序列与其他转录因子的 HD 结构域不同, Pax6 的 HD 结构可以同源或异源二聚体的形式与 1 个倒置的保守回文 DNA 序列 TAATFNNATTA (N 为任意核苷酸) 结合^[37-38,42-43]。Pax 的 PST 结构域由外显子 10~13 编码, 来自不同外显子的蛋白质构成亚域, 以协同作用的方式激活下游基因的表达^[42,44-46]。PST 结构除了介导磷酸化调节外^[45,47-48],

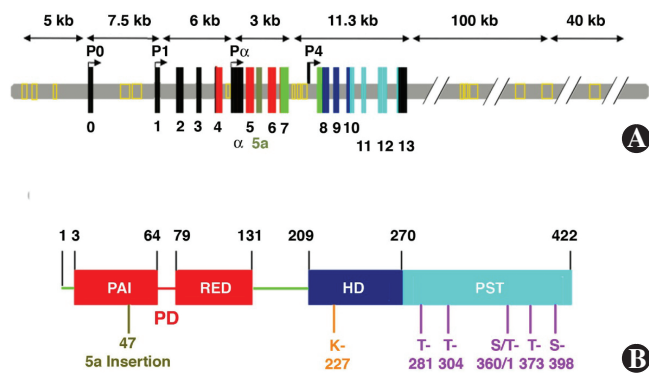


图 1 Pax6 基因及蛋白的结构示意图 A: Pax6 基因结构中外显子用阿拉伯数字标明, 黄色小格代表控制元素 B: Pax6 蛋白结构中 PD 代表配对结构域, HD 代表同源结构域, PST 代表富含脯氨酸、丝氨酸及苏氨酸的结构域, 磷酸化残基及类泛素小分子修饰蛋白化残基用不同颜色的阿拉伯数字标明

主要功能是介导 Pax6 与其他转录因子的相互作用。此外,PD 和 HD 也参与了与其他因子的相互作用^[46]。

2.4 4 种主要的 Pax6 异构体

根据相对分子质量的不同,*Pax6* 基因可产生 4 种主要的异构体,分别是 48 000 的 p48 Pax6、46 000 的 p46 Pax6、43 000 的 p43 Pax6 和 32 000 的 p32 Pax6^[49-51],p48 和 p46 Pax6 是被同时发现的。与 p46 相比较,p48 有 14 个氨基酸片段,由不同剪接产生的 5a 外显子编码,在 Pax6 第 47 位氨基酸后插入,把 PD 结构域的 PAI 亚域分割成 2 个部分,改变了原来 PD 与 DNA 结合的方式。p48 Pax6(5a)的 PD 只有 RED 亚域与 DNA 结合,其保守的 DNA 结合序列为 ATGCTCAGTGAATGTTTCATYGA。这一特征能让 p48 Pax6 形成四聚体,即 4 个 RED 亚结构域共同结合到上述 DNA 位点^[41](图 2)。

p43 Pax6 有 2 种不同的来源,其一是通过在 P0 和 P1 启动子转录而来的 RNA 经过不同剪接产生特异 mRNA 来编码相对分子质量为 43 000 的 Pax6^[50],在这种情况下,完全失去 PD 结构域的 RED 亚域,而 HD 结构域则保留完整。不同剪接产生的 p43 Pax6 的具体功能尚未清楚,尽管它在转基因小鼠中表达,造成正常小鼠和小眼杂合子出现严重的小眼畸形^[25,52]。组织学观察表明,晶状体尽管可以正常地起始发育,但在胚胎 12 d 和 13 d,严重的晶状体上皮细胞(lens epithelial cells,LECs)凋亡导致小眼发生^[25,52]。p43 也可能从基因内部的 P α 启动子起始转录而产生,但是这一推测尚未被证实。另一种 p43 的来源是新近发现的,Yan 等^[49]在体外比较 Pax6 异构体与 DNA 结合的能力时,发现体外合成的 Pax6,无论是 p32 Pax6 还是 p46 Pax6,均不具备与靶基因的靶序列结合的能力,通过把核蛋白提取液进行不同成分的排查,p32 Pax6 需要经过翻译后类泛素小分子修饰蛋白(small ubiquitin-like modifiers,SUMOs)修饰,即在 227 号赖氨酸连接 1 个 SUMO1 的小分子,才能紧密与靶基因的靶 DNA 位点结合,产生由 SUMO 化而来的 p43 Pax6,通过免疫共沉降共轭的 Western blot 发现,约有 5% 的 P32 Pax6 可被 SUMO 化(图 2)。新生小鼠眼中 p32 Pax6 的表达水平较高,仅次于 p46 Pax6 的表达水平,故 p32 Pax6 经过 SUMO 化后在体外能调节下游基因的表达,在体内也一定有重要的功能,有待进一步探讨。

2.5 Pax6 蛋白结合 DNA 的多样性

Pax6 与 DNA 的结合表现出复杂的多样性。首先,经典 PD 结构域结合保守的 DNA 序列,即称之为 P6CON 序列^[19,38],而 HD 结构域则结合到称之为

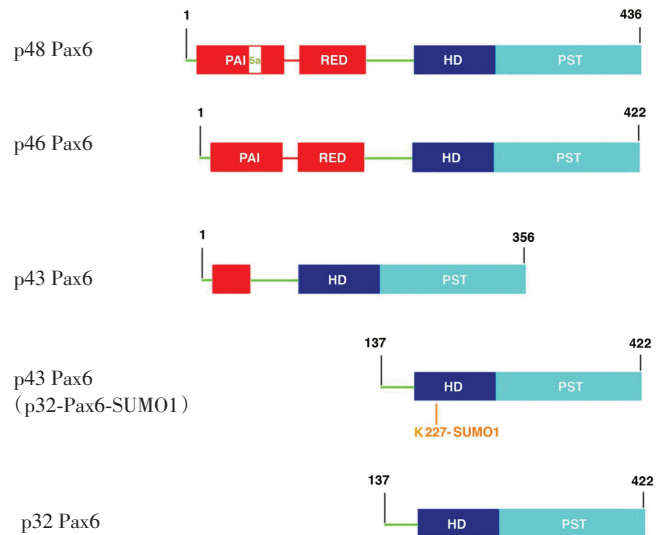


图 2 4 种 Pax6 异构体示意图 P43 Pax6 有 2 种不同的来源:一种是来自于不同的 mRNA 剪接^[50],另一种来自于 p32 Pax6 被 SUMO1 介导的 SUMO 化^[49]。被 SUMO1 介导 SUMO 化的氨基酸为 p32 Pax6 中第 91 号赖氨酸,这一位点在 p48 Pax6 中处在第 241 号氨基酸位点,在 p46 Pax6 中处在第 227 号氨基酸位点,在剪接而来的 p43 Pax6 中这一赖氨酸基团处在第 161 号位点 PD:配对合结构域;HD:同源结构域;PST:富含脯氨酸、丝氨酸及苏氨酸的结构域;SUMO:类泛素小分子修饰蛋白

P2-TAATNNATTA 的保守回文序列^[37-38,42-43]。Pax6 中 PD 和 HD 之间存在动态的相互影响,通过总结和分析小鼠 *Pax6* 基因突变的多种不同表型,Haubst 等^[53]发现了 PD 结构域主要负责眼部和大脑发育的定型及特异性,而 5 α 插入改变的 PD 结构域也与细胞增生密切相关,HD 结构域则在大脑发育中的定界起重要作用。突变表型分析还表明,一个结构域的氨基酸突变可以影响另一个结构域与 DNA 的结合,如 PAI 亚域的突变直接影响 RED 亚域的结合功能,RED 亚域的完整性是 PAI 亚域发挥作用的前提,而 HD 结构域的功能似乎更依赖 PD 结构域的功能完整性。Pax6 下游基因包括白细胞介素(interleukin,IL)、Gcg 和 *Sfrp α* 基因的调节,均需要 Pax6 不同结构域的协同作用^[54-57]。其次,Pax6 的 PST 结构域也能影响 PD 和 HD 的功能。PST 结构域的无义突变或缺失突变均会影响 HD 结构域的功能^[45-47,53,58-62]。再次,体外凝胶电泳迁移率位移动分析(electrophoretic mobility shifting assay,EMSA)研究证明,Pax6 除了与 P6CON 和 P2 保守序列结合外,还与 PHO 序列结合,PHO 序列的特点是同时包含 PD 和 HD 结合的特异氨基酸排列^[63-66],因此,Pax6 可通过 PD 结构以单分子形式与靶基因的启动子结合,也可通过 HD 结构域以二聚体形式与靶基因的启动子结合,还可以单分子形式通过折叠让 PD 和 HD 在同一位置上与靶基因启动子结合,而缺乏 PD 结构域的 p43 和

pP32 Pax6 还可以四聚体的形式与靶基因启动子结合^[63-66]。研究表明, Pax6 还可以结合除上述序列以外的 DNA 序列, Zhou 等^[67-68]通过 EMSA 研究证明, Pax6 可与基因组之间的重复序列, 如 Alu 和 B1 DNA 结合序列结合。最后, Pax6 可与其他转录因子相互作用来调节基因表达, 如在鸡胚晶状体发育过程中 Pax6 和 Sox2 协同结合, 共同调节 γ -crystallin 基因的表达^[69]。在胰脏组织中, Pax6 与 Cdx 和 Pdx 相互作用, 调节 *Gcg* 和 *Sst* 基因的表达^[70-71]。

3 Pax6 基因的表达

小鼠胚胎发育 8 d 时 Pax6 在前脑和后脑的部分区域表达。发育 8.5 d 时, 神经管内侧的前后轴上进行有丝分裂的细胞中均有 Pax6 表达, 正在发育的眼、腺垂体和鼻嗅上皮外胚层组织中均有 Pax6 表达^[19]。Northern blot 研究表明, Pax6 在胚胎发育中仅表达长度为 3.0 kb 的 mRNA, 发育 10.5 d 时, 胚胎 Pax6 mRNA 的表达水平最高, 之后逐渐减弱, 在成体大脑中 Pax6 mRNA 表达微弱。在其他成体组织, 如肾脏、心脏、肠道、肝脏、肺脏、脾脏、精巢和卵巢中均无 Pax6 mRNA 的表达^[19]。原位杂交技术显示, 发育 6.5 d 和 7.5 d 时胚胎中无 Pax6 的表达, 而发育 8 d 时 Pax6 mRNA 仅表达于外胚层及相关的衍生组织, 唯一例外的是, 胰脏中有小部分细胞表达 Pax6 mRNA。

3.1 Pax6 在神经系统中的表达

在神经系统中, 发育 8 d 时胚胎组织中 Pax6 在未来的前脑和后脑中表达, 但在未来的中脑和间脑中则不表达。发育 15.5 d 时, 间脑中可检测到 Pax6 的表达。在脊椎发育中, Pax6 在神经管的融合处及侧壁表达^[19]。

3.2 Pax6 在眼部组织中的表达

胚胎发育 8.5 d 时, Pax6 即开始在前脑的基部出现视泡沟中表达, 发育 9.5 d 时视泡形成, Pax6 在视泡、与外胚层连接的视柄及将形成晶状体泡的外胚层中均有表达。发育 10~12 d 时, 视杯形成, 晶状体泡形成, 可发现视杯的视神经层及晶状体泡中 Pax6 呈强表达, 而在视杯的色素视网膜层 Pax6 表达水平则明显下调。发育 12.5 d 时, Pax6 表达模式与 11 d 时相似, 初级纤维分化的晶状体纤维细胞也强烈表达 Pax6。胚胎发育 15.5 d 时, 视网膜的视神经内外层、晶状体前部上皮细胞和角膜上皮细胞中均有 Pax6 表达^[19]。

3.3 Pax6 在垂体和嗅觉上皮中的表达

发育 10.5 d 时, 可检测到 Pax6 在腺垂体部分的上皮细胞中表达, 发育 12.5 d 时表达水平达到高峰, 随

后下降。发育 15.5~18.5 d, 腺垂体上皮细胞中 Pax6 呈微弱表达^[19]。Pax6 在嗅觉上皮的表达始于发育 10.5 d 时, 至 18.5 d 成体鼻状结构形成过程中均有 Pax6 的表达^[19]。

4 Pax6 的功能

4.1 Pax6 在视泡发育中的功能

Pax6 是眼早期“眼域”转录因子 (eye field transcription factors, EFTFs) 之一。EFTF 基因包括 *Six3*、*Lhx2*、*Rax (RX)*、*Tbx3*、*Otx2 (Six6)*、*Nr2el (Tlx)*、*Pax6* 和 *Otx2*, 这些转录因子在“眼域”呈现重叠的时空表达模式^[72-74], 同时在蟾蜍胚胎中过表达, 诱导外部眼的形成^[73, 75-76]。Pax6 在果蝇的过表达能诱导外部复眼的形成^[77], 但在蟾蜍胚胎中仅诱导类晶状体结构^[73], 而将 Pax6 与其他 EFTFs 因子共同注入蟾蜍胚胎则可促进眼部的完整发育^[73]。研究表明, Pax6 基因可诱导人体胚胎干细胞分化为神经外胚层, 而小鼠 Pax6 基因不是神经发育的必需基因^[78]。Pax6 基因敲除小鼠视泡正常地内陷, 而其他 EFTFs 基因的表达正常, 视神经和色素细胞前体状态也正常, 但视泡不能继续发育, 因为视泡中的细胞分裂明显减少^[79-80]。其次, 胚胎神经系统缺失 Pax6 后发育提前, 与 *Ascl1* 基因表达上调时相似, 然而胚胎的神经系统却不能正常发育^[81-82]。再次, 视泡中的视网膜神经上皮层和视网膜色素上皮层能够分化, 但视网膜色素上皮层不能分化成熟^[83-85]。

4.2 Pax6 在晶状体发育中的功能

Spemann^[86]最早开始关注 Pax6 在晶状体发育中的作用。研究表明, 晶状体诱导是多步骤的过程^[87-90], 相对于视泡来说, Pax6 对晶状体泡前体的发育有决定作用^[91-92]。Pax6 在将形成垂体腺体、嗅觉及晶状体板的外胚层上皮细胞中表达^[19], 与在视泡中的作用不同, Pax6 在晶状体泡的形成过程中呈现自主性调控, 即 Pax6 蛋白结合到 Pax6 基因的启动子上, 正向调节 Pax6 表达^[91-92]。此外, Pax6 和 Six3 在晶状体中互相调控, 形成正向调控圈^[91-92]。体细胞 Pax6 基因敲除后, Pax6 是确定晶状板前体 (pre-placodal region) 的主要因子^[93-95]。此外, 在晶状体泡不同发育时期 Pax6 功能发生变化, 胚胎发育 8.5 d 时 Pax6 失活, 转录因子 SOX2、Sfrp2 和 Six3 在晶状体板中的表达消失, 导致晶状体发育终止。此外, Pax6 在晶状体板中能激活 Fbn1 的表达, Fbn1 是晶状体板形成所需要的主要因子之一^[96]。在随后的发育中, Pax6 杂合子 (Sey/+) 胚胎中的晶状体不能与上面的外胚层分离, 导致 Sey

和白内障,这是因为 Pax6 控制的下游基因 *FoxE* 和 *Mab21L1* 的表达受到抑制所致^[96]。在晶状体分化过程中,前端和赤道周围的上皮细胞及在赤道区进入分化的细胞中均有 Pax6 表达。晶状体中缺乏 Pax6 将导致上皮细胞无法从分裂后期进入分化状态,进入分化的细胞则停止分化,发生凋亡,最终造成晶状体分化终止^[97-98]。Pax6 下调是晶状体细胞分化顺利进行的必要条件,高活性的 Pax6 可导致 C-Maf 表达水平调低,下游的晶状体蛋白表达下降,纤维细胞不能形成正常的纤维结构^[98]。

4.3 Pax6 在角膜发育中的功能

Pax6 在外胚层上皮细胞中可检测到,对角膜分化起重要作用。在成体角膜上皮中也有 Pax6 的表达, Pax6 在角膜表达的上调和下调均可导致角膜周边血管化和角膜混浊等疾病^[99-100]。

5 Pax6 功能的调节

5.1 磷酸化/去磷酸化调节 Pax6

磷酸化/去磷酸化是调节生物体各种功能的重要方式,约有 33% 的生物体内的蛋白受磷酸化/去磷酸化的调节^[101]。Pax6 是一个磷酸化的蛋白^[19], PST 结构域介导 Pax6 磷酸化/去磷酸化调节。Mikkola 等^[45]在斑马鱼的正 PST 结构域确定了 3 个保守的磷酸化位点,受丝裂原蛋白激酶 p38 和 Erk2 调控,其中 Ser-413 号位点(即小鼠 398 号位点)从海胆到人均是完全保守的,因此具有重要的作用,磷酸化在这些位点调节 Pax6 的激活,而与其稳定性及与 DNA 的结合作用不明显。Kim 等^[102]研究表明, H1PK2 能介导其他位点的磷酸化,调节 Pax6 的活性,如对 *Gcg* 基因的调节。最近的研究表明,蛋白磷酸酶-1 是调节 Pax6 去磷酸化的关键酶。上述位点的去磷酸化则导致 Pax6 失去转录活性^[48],虽尚未证明,磷酸化/去磷酸化对 Pax6 与其他转录因子的相互作用可能起着重要作用。

5.2 SUMO 化对 Pax6 功能的调节

蛋白质 SUMO 化是指 SUMOs 与其他底物蛋白相结合的过程^[103](图 3)。SUMO 化已成为蛋白质翻译后一种重要的修饰作用,具有重要的生理功能,特别是在基因表达和细胞分化的调控方面^[104-105]。在脊椎动物中, SUMOs 主要存在 SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 3 种异构体,成熟的 SUMO2 和 SUMO3 的序列相似性达 97%,其结构和功能也高度相似^[106-116]。与 SUMO1 相比, SUMO2 和 SUMO3 序列差异达 55%,因此在结构和功能上与 SUMO1 有明显差异。SUMO1 和 SUMO2/3 敲除后它们可能有重叠的底物和功能,但不同的研究结

果不同,这一推论有待确定^[117-118]。SUMO 小分子和蛋白质的结合作用依赖于 3 种不同连接酶的功能,连接酶 1(E1)是由 SAE1 和 SAE2 构成的异源二聚体,被激活后把 SUMO 分子转移到共同的连接酶 2(Ubc9、E2)上,后者在某些情况下直接与底物蛋白作用,使 SUMO 小分子结合到底物蛋白上,而更多的情形是 Ubc9 与不同的连接酶 3(E3)共同作用,使 SUMO 小分子转至底物蛋白。SUMO 化是高度动态的过程,该过程可被脱 SUMO 化酶迅速逆转^[104-105]。

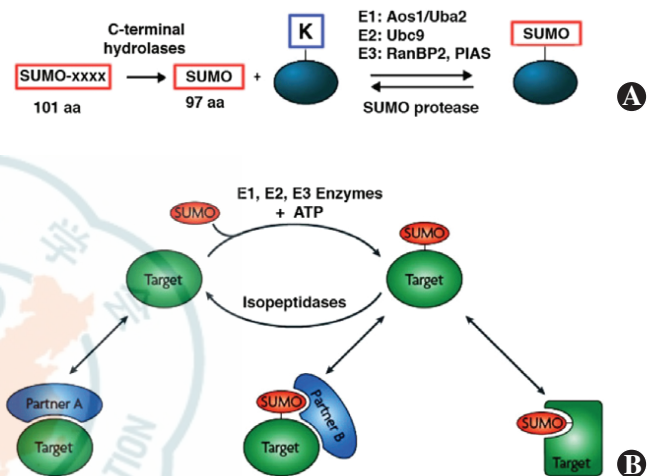


图 3 蛋白质 SUMO 化修饰示意图^[103] A: SUMO 小分子经过 C 端水解酶修饰后成为成熟的 SUMO 小分子(含有 97 个氨基酸),之后在 3 种不同连接酶的作用下与底物上特定结构域的赖氨酸相连接完成 SUMO 化修饰 B: SUMO 修饰后改变底物蛋白的构象,产生能与其他蛋白质或 DNA 相互作用的新构象 SUMO: 类泛素小分子修饰蛋白

在眼发育过程中, SUMO 化对视网膜和晶状体的发育均发挥调节作用。首先, SUMO 化决定视网膜上视锥细胞和视杆细胞的分化方向。Onishi 等^[106]研究发现,正常情况下促进视锥细胞分化的转录因子 Nr2e3 经 Pias3 连接酶 SUMO 化后可转变为视杆细胞分化促进因子,同时能抑制视锥细胞分化。此外, Roger 等^[107]研究发现,控制 Nr2e3 的上游调节基因 *NRL* 也同样受 SUMO 调节,第 20 位赖氨酸基团被 SUMO 化后, *NRL* 才成为视杆细胞分化的促进因子。其次,最近的研究表明,在小鼠晶状体发育过程中 SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 在胚胎 16.5 d 以后出现明显的分化表达模式, SUMO1 在上皮细胞和纤维细胞中均有表达,而 SUMO2 和 SUMO3 则仅在上皮细胞中表达。SUMO1 具有促进 LECs 分化的功能,而 SUMO2 和 SUMO3 则能抑制 LECs 的分化^[48]。SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 对 LECs 分化表现的作用完全不同,通过对同一底物因子或不同底物的功能进行修饰来完成。进

一步的研究表明, SUMO1 和 SUMO2 均能使转录因子 SP-1 SUMO 化, 但 SUMO 化的结果完全不同, SUMO1 介导的 K16 位点的 SUMO 化增强 SP-1 对 β -crystallin 基因的调节功能, 因为 SUMO1 介导的 K16 SUMO 化促进 SP-1 与共同激活因子 (co-activator) P300 相互作用, 从而使其紧密结合到 β -crystallin 基因启动子上, 排除 SP-3 抑制因子的结合而被 SUMO2 介导的 SP-1 K16 位点的 SUMO 化, 促进 SP-1 降解。此外, 在 SUMO2/3 特异性位点 K683 基因上发生的 SUMO 化使 SP-1 与 P300 的相互作用受阻, 导致 SP-1 与 β -crystallin 基因启动子结合弱化, 被抑制因子 SP3 取代^[108]。

在 4 种 Pax6 的异构体中, p43 和 p32 的功能机制尚没有详细探讨。最近的研究表明, 体外合成的 p32 Pax6 不能直接结合到靶基因的靶位, 即 TAATGCGATTA 序列上。核蛋白成分的分析表明, 体外合成的 Pax6 需要被 SUMO1 介导的 SUMO 化改变其功能后, 方可与靶基因的靶位点 DNA 在调节 $\alpha\beta$ 启动子驱动的报告基因时结合。SUMO1 介导 SUMO 化的 p32 Pax6 转变成成为 p43 Pax6, 显示出与 p46 Pax6 几乎相同的转录活性。研究发现, SUMO 化对不同 Pax6 异构体似乎均有调节作用, 可能是调节 Pax6 与其他转录因子相互作用的重要机制^[108]。

5.3 其他调节 Pax6 功能的修饰

Tuoc 等^[109] 研究表明, 泛素化连接酶 3 (Trim11) 能够介导 Pax6 蛋白的泛素化, 促使其通过泛素途径降解, 从而改变 Pax6 的稳定性和功能。Lefebvre 等^[110] 研究表明, 鸽子的 p46 Pax6 受糖基化调节, 通过 O-键乙酰糖苷连接到 PD 结构域的氨基酸能对 Pax6 与其他转录因子的相互作用进行调节。

6 与 Pax6 突变或表达改变相关的眼部疾病

Pax6 突变数据库的记录表明, Pax6 突变出现在外显子 4~13 突变频率较高的外显子是 5~10, 以无义突变最常见, 约占 30%。突变频率最高的位点是 R203X、R240X、R261X 和 317X, 其次是移码突变, 约占 20%。无义突变和移码突变多导致无虹膜症及其他眼部疾病^[111]。

6.1 无虹膜症

无虹膜症是一种罕见的先天性发育异常造成的眼部疾病, 临床主要表现为部分或全部虹膜缺失。无虹膜症患者常伴有角膜混浊、白内障、青光眼、视盘或黄斑缺失、眼球震颤等其他眼部异常, 发病率为 1/50 000~10 000^[112]。无虹膜症患者中约 70% 有家族遗传史, 属常染色体显性遗传, 30% 无虹膜症患者为散发病例。

大部分无虹膜症为单纯的眼部病变, 为 Pax6 基因突变所致^[113-131], 少数无虹膜症患者表现为肾母细胞瘤-无虹膜症-生殖器异常-发育迟缓 (Wilm's tumor-aniridia-genital abnormalities-retardation, WAGR) 综合征, 可能是 Pax6 基因突变或其他基因突变所致^[132]。

6.2 白内障

目前已知的与先天性白内障相关的 Pax6 基因突变已有 40 余种, 多发生在与 DNA 结合的结构域^[133-142], 如 Pax6 的 G18W 突变导致 PD 结构域改变, 干扰与靶基因的结合, 降低转录活性; R103X 突变导致编码赖氨酸的密码突变为终止密码, 这种仅有部分 PD 结构域的 Pax6 无正常功能。

6.3 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是小儿常见的原发性眼内恶性肿瘤, 占小儿恶性肿瘤的第 2 位, 仅次于白血病, 严重危害患儿视力和生命, 其发病机制尚不明确。研究表明, RB 患儿中 Pax6 表达水平明显升高^[143-149], Pax6 与 RB 发生的关系尚待进一步研究。

6.4 Pax6 基因突变与其他眼部疾病

Pax6 基因突变可造成其他眼部疾病, 包括角膜混浊^[150-151]、青光眼^[152-153]、Peters 异常^[154-155]、先天性眼球震颤^[156]、黄斑发育不良^[157] 和先天性视神经发育异常^[158-159]。

7 结语

Pax6 是一个控制眼和大脑发育的关键基因, 其正常的表达可促进眼外部的发育, 胚胎发育过程中其表达缺失则导致眼和鼻发育异常。Pax6 基因连同其上下游的调控元素跨越染色体近 200 kb 的距离。通过不同的启动子或转录后的不同剪接, 或同一 mRNA 的不同翻译起始位点及翻译后的 SUMO 化修饰即可产生多种异构体。Pax6 中 PD、HD 和 PST 结构域相互影响, 在不同发育时期和不同组织中, 依靠不同的 DNA 结构域或他们的协同作用, 或与不同转录因子和不同染色质修饰因子相互作用特异性地调节下游基因的表达, 以达到对眼、大脑、嗅觉器官、腺垂体及胰腺正常发育的调控^[160-164]。Pax6 基因突变及其表达水平改变则导致一系列的眼部疾病和神经系统疾病。目前, 尚未全面了解 Pax6 结构、功能及相关病理机制, 未来的研究需关注以下问题: (1) Pax6 是怎样被调控达到准确和特异的时空表达模式? (2) 在不同的发育时期或不同组织中, Pax6 究竟是与何种转录因子相互作用以达到控制下游基因表达的? (3) 在不同的发育时期或不同组织中, Pax6 是与何种染色质修饰蛋白相互作用

以达到改变染色质的构象而允许被控制的基因进行协同表达的? (4)不同的信号通路如何在生长因子激活下调节 Pax6 的分化表达及对下游靶基因表达进行控制的? (5)蛋白质 SUMO 化是如何修饰 Pax6 的不同异构体,及其与其他转录因子和染色质修饰因子是如何相互作用的? (6)蛋白质磷酸化如何影响 Pax6 与靶基因的靶位点 DNA 相互作用? (7) Pax6 的突变或表达水平改变如何导致所观察的病理现象? (8) P43 Pax6 的确切功能是什么? 如何调节靶基因的表达? 回答这些问题有助于对 Pax6 功能机制和其突变或表达改变而引起的病理机制的理解,为相关眼部疾病的细胞和分子水平的治疗开辟新的途径。

参考文献

- [1] Roberts RC. Small eyes-a new dominant mutation in the mouse [J]. *Genetic Res Camb*, 1967, 9: 121-122.
- [2] Hogan BL, Horsburgh G, Cohen J, et al. Small eyes (Sey): a homozygous lethal mutation on chromosome 2 which affects the differentiation of both lens and nasal placodes in the mouse [J]. *J Embryol Exp Morphol*, 1986, 97: 95-110.
- [3] Shaw MW, Falls HF, Neel JV. Congenital aniridia [J]. *Am J Hum Gen*, 1960, 12(4 Pt 1): 389-415.
- [4] Schmahl W, Knoedlseder M, Favor J, et al. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations are associated with Small eye (Sey) in the mouse, a point mutation at the Pax-6-locus [J]. *Acta Neuropathol*, 1993, 86(2): 126-135.
- [5] van der Meer-de Jong R, Dickinson ME, Woychik RP, et al. Location of the gene involving the small eye mutation on mouse chromosome 2 suggests homology with human aniridia 2 (AN2) [J]. *Genomics*, 1990, 7(2): 270-275.
- [6] Glaser T, Lane J, Housman D. A mouse model of the aniridia-Wilms tumor deletion syndrome [J]. *Science*, 1990, 250(4982): 823-827. doi: 10.1126/science.2173141.
- [7] Theiler K, Varnum DS, Stevens LC. Development of Dickie's small eye, a mutation in the house mouse [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1978, 155(1): 81-86.
- [8] Lyons LA, Martha A, Mintz-Hittner HA, et al. Resolution of the two loci for autosomal dominant aniridia, AN1 and AN2, to a single locus on chromosome 11p13 [J]. *Genomics*, 1992, 13(4): 925-930.
- [9] Mannens M, Bleeker-Wagemakers EM, Blik J, et al. Autosomal dominant aniridia linked to the chromosome 11p13 markers catalase and D11S151 in a large Dutch family [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1989, 52(1-2): 32-36.
- [10] Hodgson SV, Saunders KE. A probable case of the homozygous condition of the aniridia gene [J]. *J Med Genet*, 1980, 17(6): 478-480.
- [11] Akam M. The molecular basis for metameric pattern in the Drosophila embryo [J]. *Development*, 1987, 101(1): 1-22.
- [12] Ingham PW. The molecular genetics of embryonic pattern formation in Drosophila [J]. *Nature*, 1988, 335(6185): 25-34. doi: 10.1038/335025a0.
- [13] Scott MP, Carroll SB. The segmentation and homeotic gene network in early Drosophila development [J]. *Cell*, 1987, 51(5): 689-698.
- [14] Scott MP, Tamkun JW, Hartzell GW 3rd. The structure and function of the homeodomain [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 989(1): 25-48. doi: 10.1016/0304-419X(89)90033-4.
- [15] Bopp D, Burri M, Baumgartner S, et al. Conservation of a large protein domain in the segmentation gene paired and in functionally related genes of Drosophila [J]. *Cell*, 1986, 47(6): 1033-1040.
- [16] Baumgartner S, Bopp D, Burri M, et al. Structure of two genes at the gooseberry locus related to the paired gene and their spatial expression during Drosophila embryogenesis [J]. *Genes Dev*, 1987, 1(10): 1247-1267.
- [17] Bopp D, Jamet E, Baumgartner S, et al. Isolation of two tissue-specific Drosophila paired box genes, Pox meso and Pox neuro [J]. *EMBO J*, 1989, 8(11): 3447-3457.
- [18] Walther C, Guenet JL, Simon D, et al. Pax: a murine multigene family of paired box-containing genes [J]. *Genomics*, 1991, 11(2): 424-434. doi: 10.1016/0888-7543(91)90151-4.
- [19] Walther C, Gruss P. Pax-6, a murine paired box gene is expressed in the developing CNS [J]. *Development*, 1991, 113(4): 1435-1449.
- [20] Hill RE, Favor J, Hogan BL, et al. Mouse small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene [J]. *Nature*, 1991, 354(6354): 522-525. doi: 10.1038/354522a0.
- [21] Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, et al. Positional cloning and characterization of a paired box and homeobox-containing gene from the aniridia region [J]. *Cell*, 1991, 67(6): 1059-1074.
- [22] Ton CC, Miwa H, Saunders GF. Small eye (Sey): cloning and characterization of the murine homolog of the human aniridia gene [J]. *Genomics*, 1992, 13(2): 251-256. doi: 10.1016/0888-7543(92)90239-0.
- [23] Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene [J]. *Nat Genet*, 1992, 2(3): 232-239. doi: 10.1038/ng1192-232.
- [24] Kammandel B, Chowdhury K, Stoykova A, et al. Distinct cis-essential modules direct the time-space pattern of the Pax6 gene activity [J]. *Dev Biol*, 1999, 205(1): 79-97. doi: 10.1006/dbio.1998.9128.
- [25] Kim J, Lauderdale JD. Analysis of Pax6 expression using a BAC transgene reveals the presence of a paired-less isoform of Pax6 in the eye and olfactory bulb [J]. *Dev Biol*, 2006, 292(2): 486-505. doi: 10.1016/j.ydbio.2005.12.041.
- [26] Plaza S, Dozier C, Langlois MC, et al. Identification and characterization of a neuroretina-specific enhancer element in the quail Pax-6 (Pax-QNR) gene [J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(2): 892-903.
- [27] Xu S, Sunderland ME, Coles BL, et al. The proliferation and expansion of retinal stem cells require functional Pax6 [J]. *Dev Biol*, 2007, 304(2): 713-721. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.01.021.
- [28] Anderson TR, Hedlund E, Carpenter EM. Differential Pax6 promoter activity and transcript expression during forebrain development [J]. *Mech Dev*, 2002, 114(1-2): 171-175. doi: 10.1016/S0925-4773(02)00051-5.
- [29] Xu PX, Zhang X, Heaney S, et al. Regulation of Pax6 expression is conserved between mice and flies [J]. *Development*, 1999, 126(2): 383-395.
- [30] Xu ZP, Saunders GF. Transcriptional regulation of the human PAX6 gene promoter [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(6): 3430-3436. doi: 10.1074/jbc.272.6.3430.
- [31] Williams SC, Altmann CR, Chow RL, et al. A highly conserved lens transcriptional control element from the Pax-6 gene [J]. *Mech Dev*, 1998, 73(2): 225-229. doi: 10.1016/S0925-4773(98)00057-4.
- [32] Kleinjan DA, Seawright A, Childs AJ, et al. Conserved elements in Pax6 intron 7 involved in (auto) regulation and alternative transcription [J]. *Dev Biol*, 2004, 265(2): 462-477. doi: 10.1016/j.ydbio.2003.09.011.
- [33] Kleinjan DA, Seawright A, Mella S, et al. Long-range downstream enhancers are essential for Pax6 expression [J]. *Dev Biol*, 2006, 299(2): 563-581. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.08.060.
- [34] Kleinjan DA, Seawright A, Schedl A, et al. Aniridia-associated

- translocations, DNase hypersensitivity, sequence comparison and transgenic analysis redefine the functional domain of Pax6 [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(19) : 2049–2059. doi:10.1093/hmg/10.19.2049.
- [35] Kleinjan DA, van Heyningen V. Long-range control of gene expression: emerging mechanisms and disruption in disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(1) : 8–32.
- [36] Quiring R, Walldorf U, Kloter U, et al. Homology of the eyeless gene of *Drosophila* to the small eye gene in mice and aniridia in humans [J]. *Science*, 1994, 265(5173) : 785–789. doi:10.1126/science.7914031.
- [37] Czerny T, Halder G, Kloter U, et al. Twin of eyeless, a second Pax-6 gene of *Drosophila*, acts upstream of eyeless in the control of eye development [J]. *Mol Cell*, 1999, 3(3) : 297–307.
- [38] Wilson D, Sheng G, Lecuit T, et al. Cooperative dimerization of paired class homeo domains on DNA [J]. *Genes Dev*, 1993, 7(11) : 2120–2134. doi:10.1101/gad.7.11.2120.
- [39] Xu HE, Rould MA, Xu W, et al. Crystal structure of the human Pax6 paired domain-DNA complex reveals specific roles for the linker region and carboxy-terminal subdomain in DNA binding [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(10) : 1263–1275.
- [40] Xu W, Rould MA, Jun S, et al. Crystal structure of a paired domain-DNA complex at 2.5 Å resolution reveals structural basis for Pax developmental mutations [J]. *Cell*, 1995, 80(4) : 639–650.
- [41] Epstein JA, Glaser T, Cai J, et al. Two independent and interactive DNA-binding subdomains of the Pax6 paired domain are regulated by alternative splicing [J]. *Genes Dev*, 1994, 8(17) : 2022–2034. doi:10.1101/gad.8.17.2022.
- [42] Czerny T, Busslinger M. DNA-binding and transactivation properties of Pax-6: three amino acids in the paired domain are responsible for the different sequence recognition of Pax-6 and BSAP (Pax-5) [J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(5) : 2858–2871.
- [43] Wilson DS, Guenther B, Desplan C, et al. High resolution crystal structure of a paired (Pax) class cooperative homeodomain dimer on DNA [J]. *Cell*, 1995, 82(5) : 709–719.
- [44] Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, et al. Pax6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects [J]. *Nat Genet*, 1994, 7(4) : 463–471. doi:10.1038/ng0894-463.
- [45] Mikkola I, Bruun JA, Bjorkoy G, et al. Phosphorylation of the transactivation domain of Pax6 by extracellular signal-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(12) : 15115–15126.
- [46] Tang HK, Singh S, Saunders GF. Dissection of the transactivation function of the transcription factor encoded by the eye developmental gene PAX6 [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(13) : 7210–7221. doi:10.1074/jbc.273.13.7210.
- [47] Mikkola I, Bruun JA, Holm T, et al. Superactivation of Pax6-mediated transactivation from paired domain-binding sites by dna-independent recruitment of different homeodomain proteins [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(6) : 4109–4118.
- [48] Yan Q, Liu WB, Qin J, et al. Protein phosphatase-1 dephosphorylates Pax-6, a transcription factor controlling brain and eye development [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19) : 13954–13965. doi:10.1074/jbc.M008882200.
- [49] Yan Q, Gong L, Deng M, et al. Sumoylation activates the transcriptional activity of Pax-6, an important transcription factor for eye and brain development [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(49) : 21034–21039. doi:10.1073/pnas.1007866107.
- [50] Carriere C, Plaza S, Martin P, et al. Characterization of quail Pax-6 (Pax-QNR) proteins expressed in the neuroretina [J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(12) : 7257–7266. doi:10.1128/MCB.13.12.7257.
- [51] Cvekl A, Piatigorsky J. Lens development and crystallin gene expression; many roles for Pax-6 [J]. *Bioessays*, 1996, 18(8) : 621–630.
- [52] Kim J, Lauderdale JD. Overexpression of pairedless Pax6 in the retina disrupts corneal development and affects lens cell survival [J]. *Dev Biol*, 2008, 313(1) : 434–454. doi:10.1016/j.ydbio.2007.10.043.
- [53] Haubst N, Berger J, Radjendirane V, et al. Molecular dissection of Pax6 function: the specific roles of the paired domain and homeodomain in brain development [J]. *Development*, 2004, 131(24) : 6131–6140. doi:10.1242/dev.01524.
- [54] Chauhan BK, Yang Y, Cveklóvá K, et al. Functional interactions between alternatively spliced forms of Pax6 in crystallin gene regulation and in haploinsufficiency [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(5) : 1696–1709. doi:10.1093/nar/gkh334.
- [55] Mishra R, Gorlov IP, Chao LY, et al. Pax6, paired domain influences sequence recognition by the homeodomain [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(51) : 49488–49494. doi:10.1074/jbc.M206478200.
- [56] Singh S, Stellrecht CM, Tang HK, et al. Modulation of Pax6 homeodomain function by the paired domain [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(23) : 17306–17313. doi:10.1074/jbc.M000359200.
- [57] Singh S, Tang HK, Lee JY, et al. Truncation mutations in the transactivation region of Pax6 result in dominant-negative mutants [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(34) : 21531–21541. doi:10.1074/jbc.273.3.
- [58] Chalepakis G, Wijnholds J, Giese P, et al. Characterization of Pax-6 and Hoxa-1 binding to the promoter region of the neural cell adhesion molecule L1 [J]. *DNA Cell Biol*, 1994, 13(9) : 891–900.
- [59] Grapp M, Teichler S, Kitz J, et al. The homeodomain of Pax6 is essential for Pax6-dependent activation of the rat glucagon gene promoter: evidence for a PHO-like binding that induces an active conformation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1789(5) : 403–412. doi:10.1016/j.bbagen.2009.02.001.
- [60] Duncan MK, Haynes JI 2nd, Cvekl A, et al. Dual roles for Pax-6: a transcriptional repressor of lens fiber cell-specific beta-crystallin genes [J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(9) : 5579–5586.
- [61] Králová J, Czerny T, Spanielová H, et al. Complex regulatory element within the gammaE- and gammaF-crystallin enhancers mediates Pax6 regulation and is required for induction by retinoic acid [J]. *Gene*, 2002, 286(2) : 271–282. doi:10.1016/S0378-1119(02)00425-0.
- [62] Jun S, Desplan C. Cooperative interactions between paired domain and homeodomain [J]. *Development*, 1996, 122(9) : 2639–2650.
- [63] Jun S, Wallen RV, Goriely A, et al. Lune/eye gone, a Pax-like protein, uses a partial paired domain and a homeodomain for DNA recognition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(23) : 13720–13725. doi:10.1073/pnas.95.23.13720.
- [64] Xie Q, Cvekl A. The orchestration of mammalian tissue morphogenesis through a series of coherent feed forward loops [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50) : 43259–43271. doi:10.1074/jbc.M111.264580.
- [65] Coutinho P, Pavlou S, Bhatia S, et al. Discovery and assessment of conserved Pax6 target genes and enhancers [J]. *Genome Res*, 2011, 21(8) : 1349–1359. doi:10.1101/gr.124115.111.
- [66] Ninkovic J, Pinto L, Petricca S, et al. The transcription factor Pax6 regulates survival of dopaminergic olfactory bulb neurons via crystallin α A [J]. *Neuron*, 2010, 68(4) : 682–694. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.030.
- [67] Zhou Y, Zheng JB, Gu X, et al. A novel Pax-6 binding site in rodent B1 repetitive elements: coevolution between developmental regulation and repeated elements? [J]. *Gene*, 2000, 245(2) : 319–328. doi:10.1016/S0378-1119(00)00019-6.
- [68] Zhou YH, Zheng JB, Gu X, et al. Novel Pax6 binding sites in the human genome and the role of repetitive elements in the evolution of gene regulation [J]. *Genome Res*, 2002, 12(11) : 1716–1722. doi:10.

- 1101/gr.188302.
- [69] Kamachi Y, Uchikawa M, Tanouchi A, et al. Pax6 and SOX2 form a co-DNA-binding partner complex that regulates initiation of lens development [J]. *Genes Dev*, 2001, 15(10): 1272-1286.
- [70] Andersen FG, Heller RS, Petersen HV, et al. Pax6 and Cdx2/3 form a functional complex on the rat glucagon gene promoter G1-element [J]. *FEBS Lett*, 1999, 445(2-3): 306-310.
- [71] Andersen FG, Jensen J, Heller RS, et al. Pax6 and Pdx1 form a functional complex on the rat somatostatin gene upstream enhancer [J]. *FEBS Lett*, 1999, 445(2-3): 315-320.
- [72] Li H, Tierney C, Wen L, et al. A single morphogenetic field gives rise to two retina primordia under the influence of the prechordal plate [J]. *Development*, 1997, 124(3): 603-615.
- [73] Zuber ME. Eye field specification in *Xenopus laevis* [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2010, 93: 29-60. doi:10.1016/B978-0-12-385044-7.00002-3.
- [74] Zuber ME, Gestri G, Viczian AS, et al. Specification of the vertebrate eye by a network of eye field transcription factors [J]. *Development*, 2003, 130(21): 5155-5167. doi:10.1242/dev.00723.
- [75] Altmann CR, Chow RL, Lang RA, et al. Lens induction by Pax-6 in *Xenopus laevis* [J]. *Dev Biol*, 1997, 185(1): 119-123. doi:10.1006/dbio.1997.8573.
- [76] Chow RL, Altmann CR, Lang RA, et al. Pax6 induces ectopic eyes in a vertebrate [J]. *Development*, 1999, 126(19): 4213-4222.
- [77] Halder G, Callaerts P, Gehring WJ. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila* [J]. *Science*, 1995, 267(5205): 1788-1792. doi:10.1126/science.7892602.
- [78] Zhang X, Huang CT, Chen J, et al. Pax6 is a human neuroectoderm cell fate determinant [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(1): 90-100. doi:10.1016/j.stem.2010.04.017.
- [79] Grindley JC, Davidson DR, Hill RE. The role of Pax-6 in eye and nasal development [J]. *Development*, 1995, 121(5): 1433-1442.
- [80] Marquardt T, Ashery-Padan R, Andrejewski N, et al. Pax6 is required for the multipotent state of retinal progenitor cells [J]. *Cell*, 2001, 105(1): 43-55.
- [81] Phillips GT, Stair CN, Young Lee H, et al. Precocious retinal neurons: Pax6 controls timing of differentiation and determination of cell type [J]. *Dev Biol*, 2005, 279(2): 308-321.
- [82] Oron-Karni V, Farhy C, Elgart M, et al. Dual requirement for Pax6 in retinal progenitor cells [J]. *Development*, 2008, 135(24): 4037-4047. doi:10.1242/dev.028308.
- [83] Bäumer N, Marquardt T, Stoykova A, et al. Pax6 is required for establishing naso-temporal and dorsal characteristics of the optic vesicle [J]. *Development*, 2002, 129(19): 4535-4545.
- [84] Bäumer N, Marquardt T, Stoykova A, et al. Retinal pigmented epithelium determination requires the redundant activities of Pax2 and Pax6 [J]. *Development*, 2003, 130(13): 2903-2915.
- [85] Leconte L, Lecoin L, Martin P, et al. Pax6 interacts with cVax and Tbx5 to establish the dorsoventral boundary of the developing eye [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(45): 47272-47277.
- [86] Spemann H. Über Correlationen in der Entwicklung des Auges [J]. *Verh Anat Ges*, 1901, 15: 61-79.
- [87] Grainger RM. Embryonic lens induction: shedding light on vertebrate tissue determination [J]. *Trends Genet*, 1992, 8(10): 349-355. doi:10.1016/0168-9525(92)90280-H.
- [88] Saha MS, Spann CL, Grainger RM. Embryonic lens induction: more than meets the optic vesicle [J]. *Cell Differ Dev*, 1989, 28(3): 153-171.
- [89] Sullivan CH, Braunstein L, Hazard-Leonards RM, et al. A re-examination of lens induction in chicken embryos; in vitro studies of early tissue interactions [J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48(8-9): 771-782. doi:10.1387/ijdb.041894cs.
- [90] Streit A. The preplacodal region: an ectodermal domain with multipotential progenitors that contribute to sense organs and cranial sensory ganglia [J]. *Int J Dev Biol*, 2007, 51(6-7): 447-461. doi:10.1387/ijdb.072327as.
- [91] Aota S, Nakajima N, Sakamoto R, et al. Pax6 autoregulation mediated by direct interaction of Pax6 protein with the head surface ectoderm-specific enhancer of the mouse Pax6 gene [J]. *Dev Biol*, 2003, 257(1): 1-13.
- [92] Ashery-Padan R, Marquardt T, Zhou X, et al. Pax6 activity in the lens primordium is required for lens formation and for correct placement of a single retina in the eye [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(21): 2701-2711. doi:10.1101/gad.184000.
- [93] Macatee TL, Hammond BP, Arenkiel BR, et al. Ablation of specific expression domains reveals discrete functions of ectoderm- and endoderm-derived FGF8 during cardiovascular and pharyngeal development [J]. *Development*, 2003, 130(25): 6361-6374. doi:10.1242/dev.00850.
- [94] Smith AN, Miller LA, Radice G, et al. Stage-dependent modes of Pax6-Sox2 epistasis regulate lens development and eye morphogenesis [J]. *Development*, 2009, 136(17): 2977-2985. doi:10.1242/dev.037341.
- [95] St-Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, et al. Pax6 is required for differentiation of glucagon-producing alpha-cells in mouse pancreas [J]. *Nature*, 1997, 387(6631): 406-409. doi:10.1038/387406a0.
- [96] Huang J, Rajagopal R, Liu Y, et al. The mechanism of lens placode formation: a case of matrix-mediated morphogenesis [J]. *Dev Biol*, 2011, 355(1): 32-42. doi:10.1016/j.ydbio.2011.04.008.
- [97] Shaham O, Smith AN, Robinson ML, et al. Pax6 is essential for lens fiber cell differentiation [J]. *Development*, 2009, 136(15): 2567-2578. doi:10.1242/dev.032888.
- [98] Zhao S, Hung FC, Colvin JS, et al. Patterning the optic neuroepithelium by FGF signaling and Ras activation [J]. *Development*, 2001, 128(24): 5051-5060.
- [99] Collinson JM, Hill RE, West JD. Different roles for Pax6 in the optic vesicle and facial epithelium mediate early morphogenesis of the murine eye [J]. *Development*, 2000, 127(5): 945-956.
- [100] Dorà N, Ou J, Kucerova R, et al. PAX6 dosage effects on corneal development, growth, and wound healing [J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(5): 1295-1306. doi:10.1002/dvdy.21528.
- [101] Olsen JV, Blagoev B, Gnäd F, et al. Global, in vivo and site-specific phosphorylation dynamics in signaling network [J]. *Cell*, 2006, 127(3): 635-648.
- [102] Kim EA, Noh YT, Ryu MJ, et al. Phosphorylation and transactivation of Pax6 by homeodomain-interacting protein kinase 2 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(11): 7489-7497. doi:10.1074/jbc.M507227200.
- [103] Johnson ES. Protein modification by SUMO [J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73: 355-382. doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.074118.
- [104] Alkuraya FS, Saadi I, Lund JJ, et al. SUMO1 haploinsufficiency leads to cleft lip and palate [J/OL]. *Science*, 2006, 313(5794): 1751 [2015-02-08]. <http://www.sciencemag.org/content/313/5794/1751>. long. doi:10.1126/science.1128406.
- [105] Zhang FP, Mikkonen L, Toppari J, et al. Sumo-1 function is dispensable in normal mouse development [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17): 5381-5390. doi:10.1128/MCB.00651-08.
- [106] Onishi A, Peng GH, Hsu C, et al. Pias3-dependent SUMOylation directs rod photoreceptor development [J]. *Neuron*, 2009, 61(2): 234-246. doi:10.1016/j.neuron.2008.12.006.
- [107] Roger JE, Nellissery J, Kim DS, et al. Sumoylation of bZIP transcription factor NRL modulates target gene expression during

- photoreceptor differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (33) : 25637-25644. doi:10.1074/jbc.M110.142810.
- [108] Gong L, Ji W, Hu XH, et al. Sumoylation differentially regulates SP-1 to control cell differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (15) : 5574-5579. doi:10.1073/pnas.1315034111.
- [109] Tuoc TC, Stoykova A. Trim11 modulates the function of neurogenic transcription factor Pax6 through ubiquitin-proteasome system [J]. *Genes Dev*, 2008, 22 (14) : 1972-1986. doi:10.1101/gad.471708.
- [110] Lefebvre T, Planque N, Leleu D, et al. O-glycosylation of the nuclear forms of Pax-6 products in quail neuroretina cells [J]. *J Cell Biochem*, 2002, 85 (1) : 208-218. doi:10.1002/jcb.10119.
- [111] Tzoulaki I, White IM, Hanson IM. Pax6 mutations: genotype-phenotype correlations [J/OL]. *BMC Genet*, 2005, 6 : 27 [2015-02-07]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/6/27>. doi: 10.1186/1471-2156-6-27.
- [112] Hanson I, Brown A, van Heyning V. A new Pax6 mutation in familial aniridia [J]. *J Med Genet*, 1995, 32 (6) : 488-489.
- [113] Glaser T, Lane J, Housman D. A mouse model of the aniridia-Wilms tumor deletion syndrome [J]. *Science*, 1990, 250 (4982) : 823-827. doi:10.1126/science.2173141.
- [114] 张小燕, 唐凯, 荣运久, 等. Pax6 基因 5' 端非编码区剪接突变能够引起先天性无虹膜症 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17 (12) : 12-14.
- [115] 刘绮, 向浩天, 黄永志, 等. 先天性无虹膜二家系报道并文献复习 [J]. *国际眼科杂志*, 2011, 1 (11) : 154-157. doi: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.01.056.
- [116] 康杨, 原慧萍, 李雪, 等. Pax6 基因 IVS10+1G>A 新突变导致中国东北地区一先天性无虹膜家系 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27 (4) : 376-380. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.04.004.
- [117] 庄建福, 阳菊华, 朱益华, 等. Pax6 基因 R203X 无义突变导致家族性先天无虹膜 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15 (12) : 1372-1374. doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.12.021.
- [118] 陈园园, 宋书娟, 洪天配, 等. Pax6 基因突变的无虹膜症患者中糖代谢异常的病理生理学特征 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17 (5) : 327-330. doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2009.05.003.
- [119] 丛日昌, 韩丽川, 宋书娟. Pax6 基因突变至先天性无虹膜一家系的临床相关性研究 [J]. *眼科新进展*, 2008, 28 (11) : 420-423.
- [120] 布娟, 李静, 杜伟, 等. Pax6 基因在一先天性无虹膜家系中的突变筛查 [J]. *眼科研究*, 2010, 28 (8) : 783-785. doi: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.08.025.
- [121] 闰乃红, 王云, 向浩天, 等. 三个先天性无虹膜症家系中 Pax6 基因的突变分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (1) : 78-81. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.01.019.
- [122] 赵晓彬, 晏晓明. 先天性无虹膜的角膜病变 [J]. *国际眼科纵览*, 2006, 30 (4) : 254-258. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2006.04.012.
- [123] 陈琳琳, 刘红梅, 李栋, 等. 先天性无虹膜家系 Pax6 基因的突变研究 [J]. *眼科新进展*, 2007, 27 (6) : 420-423. doi:10.3969/j.issn.1003-5141.2007.06.006.
- [124] 谢佳孜, 沈鉴东, 孙雪萍, 等. 先天性无虹膜一家系 Pax6 基因突变分析 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2014, 33 (3) : 212.
- [125] 郭子丹. 先天性无虹膜与 Pax6 基因相关性的研究 [J]. *黑龙江医学*, 2010, 34 (12) : 889-892. doi: 10.3969/j.issn.1004-5775.2010.12.004.
- [126] 李杨. 先天性无虹膜症 Pax6 基因突变分析中应重视大片段缺失的检测 [J]. *国际眼科纵览*, 2013, 37 (1) : 1-4. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2013.01.001.
- [127] 丛日昌, 宋书娟, 刘英芝. 先天性无虹膜症家系的基因突变位点研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42 (12) : 1113-1117. doi:10.3760/j.issn.0412-4081.2006.12.012.
- [128] 李鹏程, 姚淇, 任翔, 等. 先天性无虹膜症一家系 Pax6 基因 Q310X 突变的致病研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2009, 45 (10) : 931-934. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.10.015.
- [129] 林婴, 黎静, 杨洋, 等. 一个先天性无虹膜合并白内障家系 Pax6 基因突变研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 5 (2) : 542-545. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.05.015.
- [130] 康杨, 原慧萍, 李元媛. 一个先天性无虹膜家系 Pax6 基因的新突变 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25 (2) : 172-175. doi:10.3321/j.issn.1003-9406.2008.02.012.
- [131] 李娟, 赵丽, 柴晓静, 等. 一个先天性无虹膜家系 Pax6 基因突变分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30 (5) : 579-581. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.05.015.
- [132] 王犁明, 应铭, 王霞, 等. 一个先天性无虹膜家系 Pax6 基因突变研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26 (5) : 546-549. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2009.05.016.
- [133] 张棣, 周青, 薛敏, 等. 一先天性无虹膜家系 Pax6 基因的突变检测 [J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48 (8) : 945-948.
- [134] 孟岩, 苏亮, 宋翔宇, 等. 一先天性无虹膜症家系的 Pax6 基因突变研究 [J]. *医学研究杂志*, 2010, 39 (9) : 30-32. doi:10.3969/j.issn.1673-548X.2010.09.011.
- [135] 孙大光, 阳菊华, 童绎, 等. 遗传性先天无虹膜患者的 Pax6 基因新突变 (c.1286delC) [J]. *遗传*, 2008, 30 (10) : 1301-1306. doi:10.3321/j.issn.0253-9772.2008.10.010.
- [136] 林玉华, 代海燕, 邱璐璐, 等. 中国一先天性无虹膜家系在 Pax6 基因的突变位点 [J]. *国际眼科杂志*, 2013, 13 (3) : 639-640. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.73.
- [137] 刘英芝, 丛日昌, 崔珊珊, 等. 家族性先天性无虹膜症眼部病变特征 [J]. *国际眼科杂志*, 2005, 5 (2) : 291-293. doi:10.3969/j.issn.1672-5123.2005.02.025.
- [138] Francke U, Holmes LB, Atkins L, et al. Aniridia-Wilms tumor association; evidence for specific deletion of 11p13 [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1979, 24 (3) : 185-192.
- [139] Thomas S, Thomas MG, Andrews C, et al. Autosomal-dominant nystagmus, foveal hypoplasia and presenile cataract associated with a novel Pax6 mutation [J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22 (3) : 342-349. doi:10.1038/ejhg.2013.162.
- [140] 金怡萍. 先天遗传性白内障的基因定位与克隆研究 [J]. *国外医学眼科学分册*, 2002, 26 (5) : 299-302. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2002.05.010.
- [141] 曹志红, 李杨. 转录调节因子基因突变与先天性白内障 [J]. *国际眼科纵览*, 2007, 31 (2) : 92-95. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2007.02.006.
- [142] 侯志强, 郝燕生, 王薇, 等. 家族性先天性无虹膜合并白内障患者晶状体前囊膜异常的临床病理学研究 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2005, 37 (5) : 494-497. doi:10.3321/j.issn.1671-167X.2005.05.010.
- [143] 乐琦骅, 卢奕. 先天性白内障的基因定位 [J]. *国外医学眼科学分册*, 2002, 26 (4) : 193-198. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2002.04.001.
- [144] 夏欣一, 杨滨, 崔英霞, 等. 常染色体显性先天性白内障致病基因研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16 (6) : 10-12. doi:10.3969/j.issn.1006-9534.2008.06.004.
- [145] 袁芳, 李健. 先天性白内障致病基因及其功能的研究进展 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28 (1) : 10-13. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.01.003.
- [146] 牟雨莎, 徐晶莹, 徐国彤. 先天性遗传性白内障致病基因研究进展 [J]. *国际眼科纵览*, 2011, 35 (2) : 73-78. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2011.02.001.
- [147] 宋籽浔, 肖伟. 先天性白内障致病基因研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2013, 13 (8) : 1564-1568. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.

2013. 08. 14.
- [148] 白海霞, 白淑玮, 李彬, 等. 视网膜母细胞瘤 *Pax6*、*Ki-67* 和 *MMP-9* 的表达及其与组织病理学的关系[J]. 眼科, 2014, 5(23): 343-347.
- [149] 申令, 史季桐, 李彬, 等. *Pax6* 基因及其下游促分化基因在视网膜母细胞瘤分化过程中的作用[J]. 眼科, 2011, 20(6): 408-411.
- [150] 李彬, 张浩, 王慧娟. *Pax6* 基因在视网膜母细胞瘤发生发展中的作用[J]. 眼科, 2009, 18(2): 137-138.
- [151] 黄海东, 李莉洋, 郭颖, 等. *Pax6* 基因在视网膜母细胞瘤中的表达及临床意义[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(7): 1314-1316. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.07.04.
- [152] 钟秀凤, 李永平, 葛坚, 等. 人视网膜母细胞瘤干细胞的分离培养[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(6): 1177-1181.
- [153] 王慧娟, 李彬, 张浩, 等. 眼发育调控基因 *Pax6* 在视网膜母细胞瘤中表达的初步研究[J]. 眼科, 2008, 17(5): 352-356.
- [154] Pearee WG, Mielke BW, Hassard DT, et al. Autosomal dominant keratitis; a possible aniridia variant [J]. Can J Ophthalmol, 1995, 30(3): 131-137.
- [155] Mirzayans F, Pearee WG, MacDonald IM, et al. Mutation of the *Pax6* gene in patients with autosomal dominant keratitis [J]. Am J Hum Genet, 1995, 57(3): 539-548.
- [156] 潘志强, 张文华. 角膜上皮细胞 *Pax6* 基因表达分析[J]. 眼科研究, 2001, 19(2): 97-100.
- [157] Riise R, Storhang K, Brøndum-Nielsen K. Rieger syndrome is associated with *Pax6* deletion [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2001, 79(2): 201-203.
- [158] Tham CC, Pang CP, Leung AT, et al. A family with Rieger's syndrome and aniridia [J]. Eye (Lond), 2000, 14(Pt4): 675-676.
- [159] Hanson IM, Fletcher JM, Jordan T, et al. Mutations at the *Pax6* locus are found in heterogeneous anterior segment malformations including Peters' anomaly [J]. Nat Genet, 1994, 6(2): 168-173.
- [160] Malandrini A, Mari F, Palmeri S, et al. *Pax6* mutation in a family with aniridia, congenital ptosis, and mental retardation [J]. Clin Genet, 2001, 60(2): 151-154.
- [161] 布娟, 刘敬, 李爱军, 等. 常染色体显性遗传眼球震颤家系的临床表现及致病基因的研究[J]. 眼科新进展, 2014, 11(34): 1042-1044. doi:10.13389/j.cnki.rao.2014.0288.
- [162] Azuma N, Nishina S, Yanagisawa H, et al. *Pax6* missense mutation in isolated foveal hypoplasia [J]. Nat Genet, 1996, 13: 141-142.
- [163] Sonoda S, Isashiki Y, Tabata Y, et al. A novel *Pax6* gene mutation (P118R) in a family with congenital nystagmus associated with a variant form of aniridia [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000, 238(7): 552-558.
- [164] Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the *Pax6* gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations [J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(6): 1565-1570.

(收稿日期: 2015-03-26)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

本刊投稿方式

投稿请登录中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>), 登录后点击“业务中心”, 经中华医学会远程稿件处理系统 (<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>) 或中华医学会杂志社网站 (<http://www.medline.org.cn/>), 根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式 (.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则, 郑重承诺审稿过程中尊重和爱护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件, 编辑部将告知作者专家的审理意见, 对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议, 但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再审稿的稿件, 如 2 个月没有修回, 视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出, 投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起, 即视为双方建立合约关系, 作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段, 作者不应提出自撤稿件, 在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者, 编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿, 作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文, 本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业进行文字加工、修改和删减, 修改后的稿件作者须认真校对核实, 修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外, 作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者, 视作自行撤稿。

(本刊编辑部)