

鸡卵白蛋白上游启动子转录因子对胚眼发育的调控作用

杜亚茹 综述 于靖 审校

【摘要】 鸡卵白蛋白上游启动子转录因子(COUP-TFs)是类固醇/甲状腺激素受体超家族中的一类孤核受体,包括 COUP-TF I 和 COUP-TF II 2 个亚型。COUP-TFs 在胚胎发育、器官形成、神经系统形成和细胞分化中起着至关重要的作用。许多研究表明 COUP-TFs 也参与胚眼的发育,COUP-TFs 基因突变由于可导致眼组织缺损、小眼球、视神经萎缩、眼发育迟缓、斜视、弱视等表型形成而备受关注。然而 COUP-TFs 对胚眼发育的调控机制目前尚不明确。就 COUP-TFs 的来源、分子结构、分类和生物学功能、COUP-TFs 调控靶基因转录的作用机制以及对胚眼发育的影响及其作用机制进行综述。

【关键词】 鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 I ; 鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 II ; 胚眼发育; 视网膜发育

Regulation roles of COUP transcription factors in the development of embryonic eye Du Yaru, Yu Jing.
Department of Ophthalmology, Affiliated Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China
Corresponding author: Yu Jing, Email: dryujing@aliyun.com

[Abstract] Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factors (COUP-TFs) are the orphan receptors of the steroid/thyroid hormone receptor superfamily. These factors include COUP-TF I and COUP-TF II, which play critical roles in embryonic development, organogenesis, neurogenesis and cellular differentiation. Many studies showed that COUP-TFs were also involved in the development of embryonic eye. More attention has been paid to the issue that mutations of COUP-TFs genes lead to phenotypes of coloboma, small eyes, optic atrophy, eye retardation, strabismus, and amblyopia. However, the mechanisms of COUP-TFs regulating the development of embryonic eye are not clear. The origin, molecular structure, classification, biological functions, mechanisms of regulating the target genes transcription and development of embryonic eye of COUP-TFs were reviewed.

[Key words] COUP transcription factor I ; COUP transcription factor II ; Development of embryonic eye; Retinal development

鸡卵白蛋白上游启动子转录因子(chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factors, COUP-TFs)属于细胞核受体中的孤核受体家族^[1]。COUP-TFs 参与胚胎发育、神经系统生成、心血管发育、器官形成等生理活动^[2-3],并在干细胞/祖细胞的分化、自我更新等生理活动中起到至关重要的作用^[4]。研究发现,COUP-TF I /TF II 双基因敲除可导致眼组织缺损、小眼球、视神经萎缩、眼发育迟缓、斜视和弱视等表型,提示 COUP-TFs 可能参与胚眼发育^[5-8]。本文就 COUP-TFs 对胚眼发育的调控机制进行综述。

1 COUP-TFs 的概述

1.1 COUP-TFs 的来源

COUP-TFs 最初是从鸡输卵管细胞和 hela 细胞中提取出来,并通过形成二聚体与鸡卵白蛋白基因上反应元件相结合后激活 COUP 基因转录。孤核受体是指一类无配体或尚未发现其配体的核受体,它可以在孤核受体相关辅助因子的调控下,以单体或多聚体形式与孤核受体作用元件作用来调控基因,从而调节机体的生理活动^[9]。COUP-TFs 是细胞核受体中的孤核受体家族的成员^[1]。细胞核受体超家族由甾体激素、甲状腺激素、维甲酸、维生素 D 等化学信号的受体及多种孤核受体组成。

1.2 COUP-TFs 的位置和结构

COUP-TFs 基因在染色体上的位置具有种属差异。小鼠 COUP-TF I 基因位于第 13 号染色体远侧区域,COUP-TF II 基因位于第 7 号染色体中央区域;人类 COUP-TF I 基因位于第 5 号染色体长臂 14 位点(5q14),COUP-TF II 基因位于第 15 号染色体长臂 26 位点(15q26)^[10]。COUP-TFs 基因表达的蛋白由 414 个氨基酸组成,具有核受体的结构,共分为 5 个部分,即 A/B、C、D、E、F 区。N 端(A/B 区)包含有活性的非配体依赖性的转录激活域,被称为激活功能元件-1(activation function-1,

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.08.017

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81470648);上海市卫生系统优秀青年人才培养计划项目(XYQ2011067)

作者单位:200072 上海,同济大学附属第十人民医院眼科

通信作者:于靖,Email:dryujing@aliyun.com

AF-1),由 73 个氨基酸组成。核受体最保守的区域是 C 区,即 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD),该区包含 2 个保守的锌指结构,DBD 可与靶基因的特殊 DNA 序列-激素反应元件(hormone response elements, HERs)结合。在 DBD 和配体结合域(ligand binding domain, LBD)(E 区)之间有一较短且不保守的结构称为绞链区(D 区),主要在 C 区和 E 区间起绞链作用。E 区可以与配体结合后形成配体-受体复合物,直接与靶基因的 DNA 应答元件相互作用,从而调节靶基因的表达。E 区还有一个激活功能域 AF-2,与辅助因子的功能有关。F 区可协助 AF-2 发生构相变化,从而易化 AF-2 与其他辅活化因子或转录因子顺式反应元件的结合^[9]。

1.3 COUP-TFs 的分类

虽然 *COUP-TFs* 基因在人类和许多物种中广泛存在,但其只有 2 种亚型,即 COUP-TF I (又称 EAR-3 或 NR2F1) 和 COUP-TF II (又称 ARP-1 或 NR2F2)^[9]。COUP-TF I 和 COUP-TF II 在小鼠中的基因序列相似度达 80%,二者编码的氨基酸序列同源性达 87%,其 DBD 和 LBD 区域氨基酸同源性分别为 97% 和 98%^[1,9]。尽管 2 种亚型的同源性和作用机制相似,但是其在哺乳动物发育过程的作用并不相同。COUP-TF I 主要参与神经系统形成和感觉器官发育^[2],而 COUP-TF II 在心血管发育、生殖系统发育、器官形成、脂肪形成和肿瘤形成中起重要的作用^[3]。

2 COUP-TFs 调控靶基因转录的作用机制

COUP-TFs 主要分布在细胞核内,可以同直接重复序列 AGGTCA 和不同间隔的回文序列结合。COUP-TFs 通常被认为是靶基因转录的抑制剂,然而越来越多的研究表明,其也有激活靶基因转录的作用。

2.1 COUP-TFs 抑制靶基因转录的机制

2.1.1 直接竞争结合位点 COUP-TFs 可直接与 HERs 结合来抑制基因转录。HERs 分为 3 种形式:直接重复序列(direct repeats, DRs)、外翻重复序列和内翻重复序列,其中 DRs 最常见。COUP-TFs 可以与多种 DRs 结合,包括 DR1、DR3、DR4 和 DR5,而 DR1、DR3、DR4 和 DR5 又分别是过氧化物酶体增生激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)、甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)、视黄酸受体(retinoic acid receptor, RAR)的反应元件,因此 COUP-TFs 可通过竞争结合目的基因 PPAR、VDR、TR、RAR 的反应元件来抑制 PPAR、VDR、TR、RAR 的转录作用^[11]。

2.1.2 与维甲酸 X 受体结合抑制转录 PPAR、VDR、TR 和 RAR 核受体通常需要与维甲酸 X 受体(retinoic acid X receptor, RXR)形成异源二聚体 PPAR/RXR、VDR/RXR、TR/RXR 和 RAR/RXR,才能发挥最大的转录激活作用,而 COUP-TFs 可以分离该类异源二聚体,从而抑制这些核受体激活靶基因转录的功能^[11]。

2.1.3 与辅抑制因子的相互作用 COUP-TFs 已被证明能抑制包括 DR3、DR4 等 HERs 的胸苷激酶受体的转录作用。与其

他核受体相同,COUP-TFs 在 LBD 的 C 端有沉默作用的区域,该区域可以转移到一个异源 GAL4 的 DBD,从而显示出抑制转录活性的能力^[11]。

2.1.4 反式抑制 COUP-TFs 在没有同源反应元件的情况下,能与其他核激素受体发生 LBD-LBD 相互作用,从而反式抑制 TR、RAR、PPAR 等配体依赖的核受体^[11]。

2.2 COUP-TFs 激活靶基因转录的机制

COUP-TFs 可通过 3 个方面的分子机制来激活转录:首先,COUP-TFs 可以直接与核受体 DNA 反应元件结合来激活转录;其次,COUP-TFs 可通过结合 DNA 反应元件间接影响其他几个转录因子的表达;第三,COUP-TFs 通过与 DNA 结合因子之间的蛋白质-蛋白质相互作用激活转录。这些 DNA 结合因子包括肝细胞核因子-1a 基因启动子上的肝细胞核因子-4 和 Oct-1。COUP-TFs 也可以通过与转录因子 Sp1 作用来实现其激活转录作用^[11]。

3 COUP-TFs 的生物学功能

3.1 参与神经系统形成

在小鼠胚胎的中枢神经系统中,可见 COUP-TF I 高表达,但未发现 COUP-TF II 表达^[12];另外,COUP-TF I 还可以调节丘脑和皮层之间的连接,这对于神经元轴突的形成是必需的^[13],以上研究提示 COUP-TF I 可能参与神经系统的形成。

3.2 参与感觉器官发育

COUP-TF I 在发育中的耳蜗上皮、分化中的毛细胞和支柱细胞中表达,它能够调节哺乳动物耳蜗毛细胞和前庭神经外侧支柱细胞的发育^[14]。COUP-TF I 过表达会抑制耳蜗螺旋器的分化,体外敲除 *COUP-TF I* 基因可增加耳蜗毛细胞的分化^[15]。Tang 等^[5]研究发现,*COUP-TF I/TF II* 双基因敲除可导致眼组织缺损和小眼球等表型。因此,COUP-TF I 对于调节眼耳感觉器官的发育是必需的。

3.3 参与心血管系统发育

在血管发育中,COUP-TF II 能促进新生血管分化为具有不同功能和结构的动静脉^[16]。*COUP-TF II* 基因敲除小鼠在胚胎发育 9.5 d 可表现为心房腔体积减小、静脉窦减少与主动脉异常,并且会因为心血管发育异常而在胚胎发育早期死亡^[17],表明 COUP-TF II 可能参与心血管系统发育。

3.4 参与脂肪代谢

对于 COUP-TF II 在脂肪代谢中的作用存在 2 种观点:一是 COUP-TF II 表达不足会导致脂肪形成减少;二是 COUP-TF II 表达下调可以促进脂肪形成。Li 等^[18]研究表明,在小鼠脂肪前体细胞中敲除 *COUP-TF II* 基因可导致脂肪组织分化减少,脂肪形成减少。Xu 等^[19]研究结果却与之相反。总体而言,两者的观点都说明 *COUP-TF II* 基因在脂肪形成中具有重要作用。

3.5 参与葡萄糖稳态

Bardoux 等^[20]利用 cre-loxp 系统建立了 *COUP-TF II* 基因敲除小鼠模型,发现敲除 *COUP-TF II* 基因的小鼠可出现胰岛素分泌失常和外周胰岛素抵抗,提示 COUP-TF II 通过调节胰岛 β 细胞中胰岛素基因的表达来维持葡萄糖稳态。

4 COUP-TFs 对胚眼发育的影响

4.1 COUP-TFs 在胚眼发育中的表达

为了确定 COUP-TFs 是否在小鼠胚眼发育中起作用, Tang 等^[5]利用免疫组织化学法来检测其在胚眼发育过程中的表达情况。胚胎发育 9.5 d, COUP-TF I 和 COUP-TF II 在背侧远端的视泡中均高表达。在假定的视网膜色素上皮 (retinal pigmented epithelium, RPE) 层的区域, COUP-TFs 的表达形成了一种“腹侧高水平-背侧低水平”的梯度模式。在视泡近端区域(视柄区), COUP-TF I 广泛表达; COUP-TF II 明显地表达于背侧视泡, 而在腹侧视泡中表达水平较低。胚胎发育 11.5 d, 在视柄区近端, COUP-TFs 表达模式无明显改变; 在视柄区远端, COUP-TF I 主要在神经视网膜 (neural retina, NR) 中表达, 而 COUP-TF II 仅在 RPE 中表达, 并且这种表达模式一直持续到小鼠成年期^[5]。在分化发育的视网膜中, COUP-TF I 表达在整个视网膜的内核层和神经节细胞层, 并且在腹侧区的表达多于背侧区。与之相反, COUP-TF II 在视网膜背侧区的所有细胞层均有表达, 但在无长突细胞的表达只局限于中心区和视网膜腹侧区^[21]。这种进化的保守性提示 COUP-TFs 在胚眼发育中具有重要作用。

4.2 COUP-TF I /TF II 单基因敲除对胚眼发育的影响

研究表明, 在眼球形态发生过程中, COUP-TF I 和 COUP-TF II 对胚眼发育的调控作用互相补充^[5], 主要表现在 COUP-TF I 单基因敲除小鼠胚胎发育 11.5 d 可见 COUP-TF I 表达明显减少, 而 COUP-TF II 在 RPE 中的表达依然很高, 且在 NR 的表达比 COUP-TF I 基因未敲除前表达增加; COUP-TF II 单基因敲除小鼠胚眼发育中可见 COUP-TF I 在 RPE 的表达增加, 而 COUP-TF II 的表达却未能检测到, 并且 COUP-TF I /TF II 单基因敲除并未影响眼的表型。为了维持眼形态的正常发育, 即使 COUP-TF I /TF II 基因中一个基因缺失, 也可以通过增强另一个基因的作用来弥补, 由此可见两者作用是互补的。

4.3 COUP-TF I /TF II 双基因敲除对胚眼发育的影响

COUP-TF I /TF II 双基因敲除小鼠背侧远端视泡的祖细胞难以正常分化, 导致 RPE 转分化为 NR 以及背侧视柄细胞的非正常分化, 这些非正常分化最终可形成眼组织的缺损和小眼症^[5-8]。

4.3.1 影响眼表型 正常胚胎发育 13.5 d, 视杯腹侧的视裂缝完全闭合, 如果闭合不全, 将会导致虹膜、睫状体、脉络膜或视盘的缺损^[22]。COUP-TF I /TF II 3 个等位基因敲除小鼠在胚胎发育 14.5 d 视裂缝闭合不全, 最终形成眼组织缺损表型; 若是 4 个等位基因全敲除, 眼组织缺损更严重, 并且形成小眼球^[5-8]。

4.3.2 影响 NR 和腹侧视柄的分化 正常胚胎发育中的小鼠可在视盘处形成一界限来隔开腹侧视柄 (ventral optic stalk, vOS) 和 NR, 并且 vOS 是 NR 和中线神经管的连接部分^[22-23]。COUP-TF I /TF II 双基因敲除小鼠在发育中未发现视盘和 vOS 细胞的生长, 反而在该位置发现 NR 样的结构生长并直接延伸至间脑^[5], 提示 COUP-TF I /TF II 双基因敲除可影响 NR 和

vOS 的分化和发育。

4.3.3 导致 RPE 转分化为 NR 在野生型小鼠胚胎发育中, RPE 可围着 NR 形成单一细胞层^[22]。在 COUP-TF I /TF II 双基因突变小鼠中却发现在将要分化成 RPE 的区域没有 RPE 结构, 但可见 NR 样结构生长, 并且在 NR 样结构中检测到 Pax6 和 Chx10 基因 (NR 的标记基因) 的表达, 而 RPE 标记基因 Mitf 和 Otx2 的表达未检测到, 提示 COUP-TF I /TF II 双基因缺乏的小鼠可能导致 RPE 转分化为 NR^[5]。

4.4 COUP-TFs 调控胚眼发育的机制

研究发现, COUP-TFs 通过调节胚眼发育相关转录因子的表达来参与胚眼发育。在 COUP-TF I /TF II 双基因敲除小鼠的胚眼发育中可以检测到 Vax1/2 和 Pax2 表达减少, Pax6 的表达增加。在早期视泡发育中, Pax2 和 Pax6 可以通过互相抑制来调控 NR 和 vOS 的界限形成^[22]。Mui 等^[24]研究发现, Vax1 和 Vax2 可负性调节 Pax6 表达使视泡腹侧化, 提示 COUP-TFs 可能通过调节 Vax1/2 和 Pax2/6 的表达来决定 NR 和 vOS 的特性。

在体外培养的 ARPE-19 细胞中, 敲除 COUP-TF I /TF II 双基因后发现 Pax6 表达增加, 而 RPE 形成所需的关键基因 Otx2 和 Mitf 表达显著降低, 并且 Pax6 基因的负性调节因子 Vax2 表达也下降; 而过表达 COUP-TFs 可以使 Pax6 表达减少^[5]。Azuma 等^[25]研究发现, 仅 Pax6 过表达就足以使 RPE 细胞转分化为 NR 细胞。这些研究结果提示 COUP-TFs 可以通过抑制 Pax6 表达, 活化 Mitf、Otx2、Vax2 表达来决定 RPE 的最终分化特性。

有研究利用染色质免疫共沉淀技术发现 COUP-TFs 可以直接结合到 Pax6 的 DR1 位点上来抑制 Pax6 转录, 通过直接结合到 Otx2 的 Sp1 位点上来激活 Otx2 转录^[5]。由此可见, COUP-TFs 是通过直接或间接调节眼形态形成所需的转录因子, 即 Pax2/6、Otx2、Mitf、Vax1/2 的表达来调控胚眼发育的。

5 小结

综上所述, 在小鼠胚眼发育过程中, COUP-TF I 主要在 NR 中表达, 而 COUP-TF II 仅在 RPE 表达。双基因敲除小鼠背侧远端视泡的祖细胞难以正常分化, 导致背侧视柄细胞的不正常分化, 最终形成眼组织的缺损和小眼球。另外, COUP-TFs 可通过直接或间接调节眼形态形成所需的转录因子, 即 Pax2/6、Otx2、Mitf、Vax1/2 的表达来调控胚眼发育^[5], 然而 COUP-TFs 在眼原基诱导分化时的作用尚不清楚。深入研究 COUP-TFs 的作用机制将会对发现眼发育异常的发病机制提供更多的线索。

参考文献

- [1] Tsai SY, Tsai MJ. Chick ovalbumin upstream promoter-transcription factors (COUP-TFs): coming of age [J]. Endocr Rev, 1997, 18 (2): 229-240. doi:10.1210/edrv.18.2.0294.
- [2] Armentano M, Filosa A, Andolfi G, et al. COUP-TF I is required for the formation of commissural projections in the forebrain by regulating axonal growth [J]. Development, 2006, 133 (21): 4151-4162. doi:10.1242/dev.02600.
- [3] Lin FJ, Qin J, Tang K, et al. Coup d'Etat: an orphan takes control [J]. Endocr Rev, 2011, 32 (3): 404-421. doi:10.1210/er.2010-0021.

[4] Xie X, Tang K, Yu CT, et al. Regulatory potential of COUP-TFs in development; stem/progenitor cells [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2013, 24 (10-12) : 687-693. doi:10.1016/j.semedb.2013.08.005.

[5] Tang K, Xie X, Park JI, et al. COUP-TFs regulate eye development by controlling factors essential for optic vesicle morphogenesis [J]. *Development*, 2010, 137 (5) : 725-734. doi:10.1242/dev.040568.

[6] Cardoso C, Boys A, Parrini E, et al. Periventricular heterotopia, mental retardation, and epilepsy associated with 5q14.3-q15 deletion [J]. *Neurology*, 2009, 72 (9) : 784-792. doi:10.1212/01.wnl.0000336339.08878.2d.

[7] Al-Kateb H, Shimony JS, Vineyard M, et al. NR2F1 haploinsufficiency is associated with optic atrophy, dysmorphism and global developmental delay [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A (2) : 377-381. doi:10.1002/ajmg.a.35650.

[8] Bosch DG, Boonstra FN, Gonzaga-Jauregui C, et al. NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94 (2) : 303-309. doi:10.1016/j.ajhg.2014.01.002.

[9] Robinson-Rechavi M, Escriba Garcia H, Laudet V. The nuclear receptor superfamily [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116 (Pt 4) : 585-586. doi:10.1242/jcs.00247.

[10] Qiu Y, Krishnan V, Zeng Z, et al. Isolation, characterization, and chromosomal localization of mouse and human COUP-TF I and II genes [J]. *Genomics*, 1995, 29 (1) : 240-246. doi:10.1006/geno.1995.1237.

[11] Park JI, Tsai SY, Tsai MJ. Molecular mechanism of chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor (COUP-TF) actions [J]. *Keio J Med*, 2003, 52 (3) : 174-181.

[12] Kim BJ, Takamoto N, Yan J, et al. Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II (COUP-TF II) regulates growth and patterning of the postnatal mouse cerebellum [J]. *Dev Biol*, 2009, 326 (2) : 378-391. doi:10.1016/j.ydbio.2008.11.001.

[13] Tomassy GS, De Leonibus E, Jabaudon D, et al. Area-specific temporal control of corticospinal motor neuron differentiation by COUP-TF I [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (8) : 3576-3581. doi:10.1073/pnas.0911792107.

[14] Tang LS, Alger HM, Pereira FA. COUP-TF I controls Notch regulation of hair cell and support cell differentiation [J]. *Development*, 2006, 133 (18) : 3683-3693. doi:10.1242/dev.02536.

[15] Kiernan AE, Xu J, Gridley T. The Notch Ligand JAG1 is required for sensory progenitor development in the mammalian inner ear [J/OL]. *PLoS Genet*, 2006, 2 (1) : e4 [2015-01-13]. <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.0020004>. doi:10.1371/journal.pgen.0020004.

[16] You LR, Lin FJ, Lee CT, et al. Suppression of Notch signalling by the COUP-TF II transcription factor regulates vein identity [J]. *Nature*, 2005, 435 (7038) : 98-104. doi:10.1038/nature03511.

[17] You LR, Takamoto N, Yu CT, et al. Mouse lacking COUP-TF II as an animal model of Bochdalek-type congenital diaphragmatic hernia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (45) : 16351-16356. doi:10.1073/pnas.0507832102.

[18] Li L, Xie X, Qin J, et al. The nuclear orphan receptor COUP-TF II plays an essential role in adipogenesis, glucose homeostasis, and energy metabolism [J]. *Cell Metab*, 2009, 9 (1) : 77-87. doi:10.1016/j.cmet.2008.12.002.

[19] Xu Z, Yu S, Hsu CH, et al. The orphan nuclear receptor chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II is a critical regulator of adipogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (7) : 2421-2426. doi:10.1073/pnas.0707082105.

[20] Bardoux P, Zhang P, Flamez D, et al. Essential role of chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II in insulin secretion and insulin sensitivity revealed by conditional gene knockout [J]. *Diabetes*, 2005, 54 (5) : 1357-1363. doi:10.2337/diabetes.54.5.1357.

[21] Inoue M, Iida A, Satoh S, et al. COUP-TF I and COUP-TF II nuclear receptors are expressed in amacrine cells and play roles in regulating the differentiation of retinal progenitor cells [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90 (1) : 49-56. doi:10.1016/j.exer.2009.09.009.

[22] Chow RL, Lang RA. Early eye development in vertebrates [J]. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17 : 255-296. doi:10.1146/annurev.cellbio.17.1.255.

[23] Heavner W, Pevny L. Eye development and retinogenesis [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4 (12) : a008391 [2014-11-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504437/>; doi:10.1101/cshperspect.a008391.

[24] Mui SH, Kim JW, Lemke G, et al. Vax genes ventralize the embryonic eye [J]. *Gene Dev*, 2005, 19 (10) : 1249-1259. doi:10.1101/gad.1276605.

[25] Azuma N, Tadokoro K, Asaka A, et al. Transdifferentiation of the retinal pigment epithelia to the neural retina by transfer of the Pax6 transcriptional factor [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 (8) : 1059-1068. doi:10.1093/hmg/ddi098.

(收稿日期:2015-02-02)

(本文编辑:刘艳 张宇)

读者 · 作者 · 编者

常用英文缩略语名词解释

DDR2: 盘状结构域受体 2 (discoidin domain receptor 2)

MMP-13: 基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13)

CFB: 补体因子 B (complement factor B)

RNAi: RNA 干扰 (RNA interference)

B6-Co: C57BL/6 角膜混浊表型的突变系 (C57BL/6-corneal opacity)

RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)

RNFL: 视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer)

CS: 对比敏感度 (contrast sensitivity)

LOXL1: 赖氨酰氧化酶样 1 (Lysyl oxidase-like 1)

SNPs: 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms)

XFS: 剥脱综合征 (exfoliation syndrome)

MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1)

LHON: Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy)

(本刊编辑部)