

· 综 述 ·

USH2A 基因变异引起视网膜色素变性的机制研究进展

韩珊珊 综述 王德成 审校

三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室 三峡大学基础医学院, 宜昌 443002

通信作者: 王德成, Email: dcwang99@163.com

【摘要】 视网膜色素变性(RP)是一类以视网膜感光细胞退行性死亡为特征的眼科遗传病,是遗传性视觉损害和致盲的最主要原因之一。*USH2A* 作为综合征性 RP(如 II 型 Usher 综合征)和非综合征性 RP 的主要致病基因,阐明其功能以及致病机制具有重要理论意义和临床应用价值。然而 *USH2A* 基因变异范围广泛,其产物 *USH2A* 蛋白分子量巨大、蛋白结构复杂,导致 *USH2A* 变异引起 RP 的分子病理机制尚未研究清楚,阻碍了基因治疗的进展,也给研究人员和临床医生提出了许多挑战。近年来,随着基因编辑技术的发展和动物模型的建立,对 *USH2A* 基因和 *USH2A* 蛋白功能研究不断地深入。例如,*USH2A* 在视网膜基底膜参与细胞黏附;*USH2A* 与其他 USH 蛋白共同作用维持感光细胞的结构和可塑性;*USH2A* 可参与感光细胞内节到外节的囊泡运输过程;*USH2A* 通过调节自噬维持感光细胞正常功能等。本文就 *USH2A* 变异导致 RP 的发病机制研究进行综述。

【关键词】 *USH2A*; 基因变异; 视网膜色素变性; 致病机制

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82000914); 湖北省教育厅科研计划项目(B2020025); 湖北省卫健委科研项目(WJ2019H528)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220527-00250

Research progress on the pathogenesis of *USH2A* variations causing retinitis pigmentosa

Han Shanshan, Wang Decheng

Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China

Corresponding author: Wang Decheng, Email: dcwang99@163.com

【Abstract】 Retinitis pigmentosa (RP) is a kind of ophthalmic hereditary disease characterized by degenerative dystrophy of photoreceptors in the retina. It is one of the main causes of hereditary visual impairment and blindness. *USH2A* gene is the primary pathogenic gene of both syndromic RP (e.g., Usher syndrome type II, *USH2*) and non-syndromic RP, so elucidating its function and pathogenesis is of important theoretical significance and clinical application value. However, due to the wide range of *USH2A* gene variations, as well as *USH2A* protein has huge molecular weight and complex protein structure, the molecular pathogenesis of RP caused by *USH2A* variations remains unknown, which has hindered the progress of gene therapy and also poses many challenges to researchers and clinicians. Recently, with the development of gene editing technology and the establishment of animal models, the function of *USH2A* gene has been further studied. For example, *USH2A* is involved in cell adhesion at retinal basal membrane. *USH2A* interacts with other USH proteins to maintain photoreceptor structure and plasticity. *USH2A* can participate in vesicle transport from the inner segment to the outer segment of photoreceptors. *USH2A* maintains the normal function of photoreceptor cells by regulating autophagy. This article reviews the pathogenesis of RP induced by variations of *USH2A* gene.

【Key words】 *USH2A*; Gene variation; Retinitis pigmentosa; Pathogenesis

Fund program: National Natural Science Foundation Youth Project of China (82000914); Research Project of Hubei Provincial Department of Education (B2020025); Scientific research projects of Hubei Health Commission (WJ2019H528)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220527-00250



视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一类以视网膜感光细胞渐进性死亡为特征的眼部疾病,是致盲的主要原因。RP 病理表现主要为视杆细胞、视锥细胞渐进性退化和视网膜色素上皮细胞功能丧失,在世界范围内发病率约为 1/4 000^[1-2]。RP 具有高度的遗传异质性,目前已鉴定出 100 多个致病基因,这些基因变异可导致非综合征性 RP,也可造成综合征性的 RP,例如 Usher 综合征、Bardet-Biedl 综合征等^[3-4]。RP 遗传方式复杂多样,包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁遗传、线粒体遗传及双基因遗传等^[5-8]。目前 RP 的发病机制尚不十分清楚,且缺乏有效治疗方法,尽管激光治疗和视网膜移植等技术在不断进步,但它们主要用于减缓疾病的进展,无法抑制或逆转感光细胞死亡^[1,9-10]。RP 治疗是当前眼科领域的重点研究课题之一,深入探讨 RP 的发病机制对开发 RP 新疗法具有重要意义。

1990 年,Kimberling 等首次发现 *USH2A* 基因变异可导致 USH^[11]。后续研究通过遗传分析共鉴定出 13 个 USH 致病基因,其中 37%~45% 的 USH 发病由 *USH2A* 基因变异造成^[12-13]。此外,*USH2A* 基因变异也可以导致非综合征性 RP^[14-16]。然而,由于 *USH2A* 基因分子量巨大,变异范围广泛,其变异导致 RP 的分子病理机制尚不明晰。阐明 *USH2A* 在视网膜的功能,可为研究 *USH2A* 变异导致 RP 的机制和开展针对性治疗提供基础。本文针对 *USH2A* 基因变异导致 RP 的机制研究进展作一综述。

1 视网膜细胞黏附减弱

研究发现 *USH2A* 在人类有 2 个转录本,即 isoform_a 与 isoform_b。其中,先发现的 isoform_a 含 21 个外显子,较晚发现的 isoform_b 含 72 个外显子,在内耳和视网膜中,*USH2A* 主要表达 isoform_b^[17-18]。*USH2A* 基因可编码 usherin 蛋白 (USH2A)。USH2A 是跨膜蛋白,其胞外部分含有 LN 模块、LE 结构域、LG 结构域、FN3 结构域等重复排布的结构域 (图 1),而这些特征性结构域在胞外基质蛋白中多见。根据 USH2A 的这些 motif 特征,预测 USH2A 可能会通过其结构域与感光细胞基质蛋白或基底膜蛋白相互作用。有研究显示,USH2A 可通过 LE 结构域与四型胶原的 7S 结构域相互作用。然而并非全部的 LE 结构域均可与四型胶原发生作用。LE 结构域可形成 4 个 loop 结构,分别命名为 a~d,只有产生 b loop 结构变化的变异如 R535T、C536R、G713R 才会影响 USH2A 与胶原的绑定作用,而产生 LE 结构域其他部位变化的变异如 L555V、C620F 则对这种相互作用无影响^[19]。在四型胶原敲除的小鼠模型 (Alport syndrome model) 中未检测到 USH2A^[19-20],说明 USH2A 与胶原相互作用对 USH2A 在视网膜基底膜中的稳定性至关重要。另有研究显示,在视网膜基底膜中 USH2A 通过 LE 结构域的 d loop 与纤连蛋白 (fibronectin, FN) 相互作用。*USH2A* 基因的 L555V、C572S 和 C620F 变异导致编码蛋白的 d loop

发生变化,出现 USH2A 无法与 FN 相互作用^[21]。四型胶原、FN 均为胞外基质的重要成分,有效维持视网膜基底膜的稳定性并参与视网膜细胞黏附。推测在视网膜组织中 USH2A 可以通过其胞外结构域与四型胶原和 FN 等细胞外基质蛋白相互作用,从而减弱视网膜细胞黏附性。2018 年,本团队发现 USH2A 在斑马鱼视网膜基底膜有表达,敲除 *USH2A* 的斑马鱼基底膜中 FN 表达减弱且分布不规则,同时整合素表达减弱,反映了视网膜细胞在基底膜上的黏附作用下降,导致基底膜对细胞的营养和支持作用减弱,从而造成包括感光细胞在内其他视网膜结构的逐渐退化^[22]。USH2A 的缺失可能影响了基底膜与视网膜细胞的黏附作用,这可能是 *USH2A* 变异引起 RP 的原因之一。

2 感光细胞结构破坏

USH2A 的胞内部分羧基末端结构域称为 PDZ 结合基序 (PDZ binding motif, PBM)。研究表明 USH2A 可通过 PBM 与其他 Usher 综合征相关蛋白相互作用,形成 USH 蛋白复合体^[23-26]。USH2A 与 USH2C、USH2D 以及 PDZD7 共同定位于小鼠内耳静纤毛连接结构,USH2A、USH2C、USH2D 和 PDZD7 基因变异均引起静纤毛发育缺陷,并导致听力损伤^[27-29]。USH2A 在视网膜高表达,其编码蛋白 USH2A 已被证实与 USH2C、USH2D 和 USH1G 在视网膜中相互作用^[30-33]。有研究报道 *USH2A* 靶向敲除的小鼠模型 (*USH2A*^{-/-}, *KM*^{ush/ush}) 具有听力和视力损伤,并且视网膜感光细胞层随着年龄增长呈现渐进性退化^[34-35]。有研究显示,*USH2A* 基因敲除的斑马鱼 (*USH2A*^{-/-}, *ush2a*^{rmc1} 及 *USH2A*^{b1245}) 视网膜功能受损,而感光细胞出现结构改变较迟^[22,28]。这些特征接近 *USH2A* 变异患者表型,表明 *USH2A* 并不参与感光细胞的发育,而是调控感光细胞的长期稳定。此外,追踪 USH2A 的视网膜定位发现 USH2A 主要定位于感光细胞连接纤毛周围复合体 (periciliary membrane complex, PMC)^[23,34]。PMC 是位于感光细胞内节顶端、与连接纤毛结构相对的膜性结构,与感光细胞新生膜盘结构维持以及外节蛋白的运输有关^[36]。USH2A 巨大的胞外域在 PMC 与连接纤毛之间,考虑到 PMC 与连接纤毛膜间隙不足 0.1 μm,推测 USH2A 能够与连接纤毛膜表面蛋白相互作用。在敲除 *USH2C* 或 *USH2D* 基因小鼠中,均可检测到 USH2A 的定位异常和表达下调^[30,31,37-38]。此外通过透射电子显微镜分析感光细胞亚显微结构,发现 *USH2A* 基因敲除小鼠在 PMC 与连接纤毛之间有膜融合现象,两者之间的纤维连接也消失^[32],表明感光细胞结构破坏。以上结果一方面反映了在感光细胞中 USH2A 能够与其他 USH 蛋白共同作用,另一方面反映了 USH2A 可将

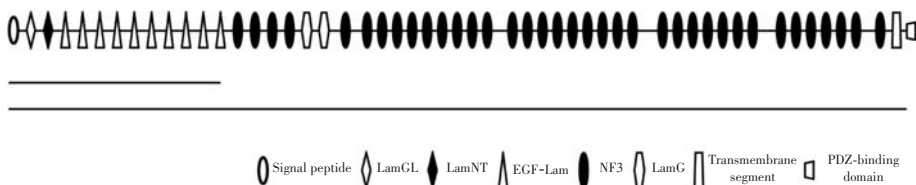


图 1 人类 *USH2A* 蛋白的 motif 排列^[21] *USH2A* 下方的 2 条横线表示 2 个预测的 *USH2A* 转录本 (Isoform_a 和 Isoform_b)。图底部给出了不同符号代表的结构域

连接纤毛固定到周围的细胞间质,从而维持其结构和可塑性(图2)。另外,感光细胞 PMC 与内耳踝连接属于同源结构^[39],也为 USH2A 在感光细胞起结构功能提供了证据。

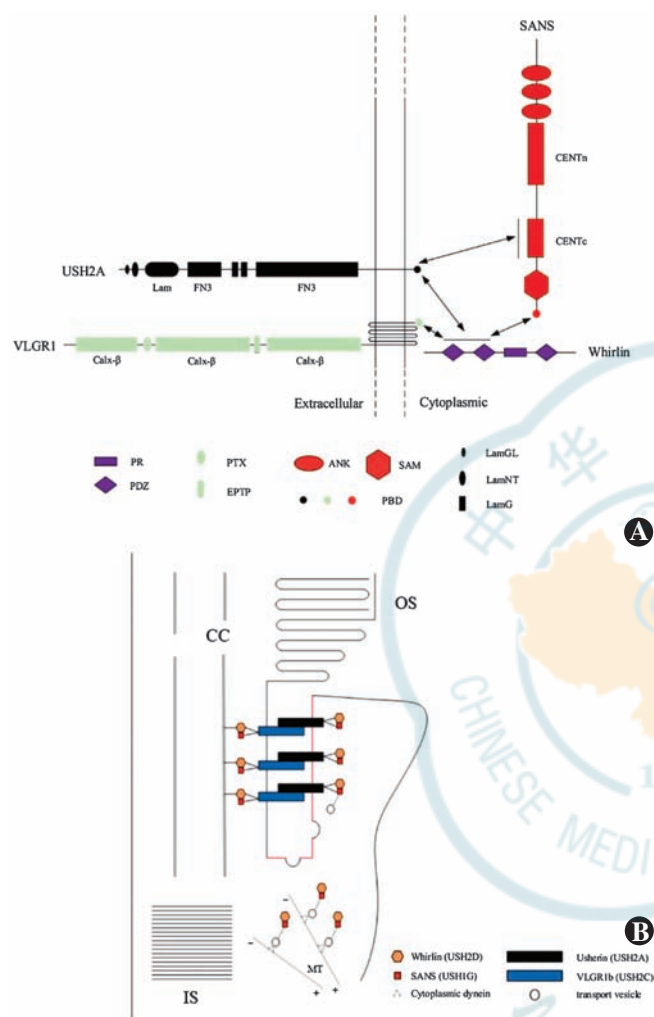


图2 感光细胞中 USH 蛋白复合体网络及其可能的功能示意图^[32]

A: USH2A、VLGR1、Whirlin 和 SANS 之间的相互作用 B: 纤毛/纤毛周围 USH 蛋白网络的示意图及其与纤毛结构维持和感光细胞中运输囊泡运输的关系 LamGL: 层粘连蛋白 G 样的结构域; LamNT: 层粘连蛋白氨基末端结构域; EGF-Lam: 层粘连蛋白型表皮生长因子样结构域; FN3: 纤连蛋白 3 型结构域; LamG: 层粘连蛋白 G 结构域; Calx-β: 钙离子结合 β 结构域; PTX: 穿透素结构域; EPTP: 五聚素结构域; ANK: 锚蛋白重复序列; CENT: 中央结构域; SAM: 无 α 基序; PR: 脯氨酸富集区; PDZ: 突触后密度蛋白-95/盘状同源物-区域分选蛋白结构域; PBD: PDZ 结合基序; OS: 外节; CC: 连接纤毛; IS: 内节

3 感光细胞物质运输紊乱

感光细胞外节属于高度特化的初级纤毛,是发生光转导的场所^[40]。此外,组成外节的膜盘也不断更新以维持感光细胞正常结构。感光细胞外节不含细胞器,因此,大量的外节蛋白和膜脂需要在内节合成,包裹在囊泡中运输到内节顶端,并通过连接纤毛内的鞭毛内运输系统运送至外节^[41-42]。囊泡运输需要调控因子进行精确调控,如 Rab GTP 酶和 SNAREs 复合体(图3),囊泡运输的任何缺陷都可能导致视网膜疾病^[43-44]。

USH2A 在哺乳动物感光细胞定位于 PMC,这一结构与囊泡的对接和融合有关^[34,45],提示 USH2A 可能参与外节蛋白运输。研究发现小鼠 PMC 周围的胞质中有大量含视紫红质的囊泡^[43]。然而在 *USH2A* 基因敲除小鼠中,外节蛋白运输的表型在不同研究之间存在较大差异。Liu 等^[34]和 Yao 等^[35]在 *USH2* 致病基因敲除小鼠模型中未检测到视紫红质或其他外节蛋白的错误定位现象。而 Lu 等^[46]研究发现 *USH2A*^{-/-} 小鼠红绿视锥视蛋白定位异常,且这种错误定位现象随着年龄增长以及视网膜退化愈发严重。另外,近期一项研究通过免疫荧光技术检测到 *USH2A* 基因敲除斑马鱼模型(*ush2a*^{u507}) 在 6 月龄和 12 月龄时视网膜有视紫红质错误定位,同时 12 月龄时蓝视锥视蛋白也出现定位异常,荧光信号可由外节延伸至内节^[13]。本团队构建了 *USH2A*^{-/-} 斑马鱼模型,并利用透射电子显微镜发现连接纤毛附近有囊泡异常积累^[47]。以上研究进一步证明 *USH2A* 缺陷可能与囊泡运输过程中囊泡不能与质膜融合有关,(图3)。由此可见 *USH2A* 变异导致 RP 的致病机制可能与感光细胞蛋白运输紊乱有关。不同研究存在感光细胞内物质运输差异的原因,可能包括 *USH2A* 缺失后有其他蛋白功能冗余、外节蛋白靶向运输有多种调控通路,此外还可能与实验动物物种、品系、遗传背景等因素有关。*USH2A* 在感光细胞中调控物质运输的功能还需进一步深入探究。

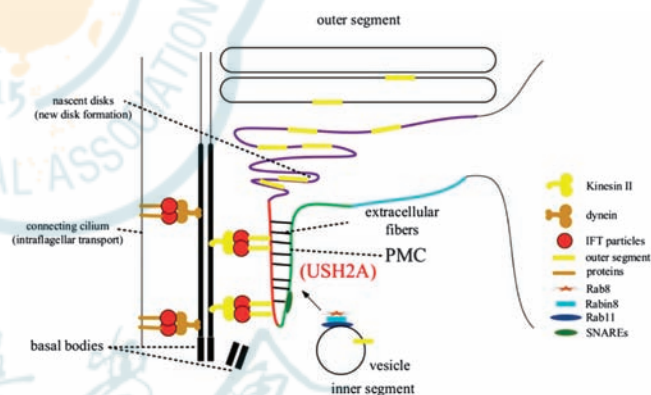


图3 感光细胞 USH2A 定位示意图和可能的调控囊泡运输的机制^[48] PMC(绿色线条)位于连接纤毛(红色线条)的对面。囊泡在囊泡运输相关因子的调节下运输到内节顶端。在与 PMC 对接和融合后,囊泡成分进入鞭毛内运输系统并被运输到外节,囊泡膜参与外节膜盘的形成

4 自噬异常激活

研究表明,自噬异常是 RP 的重要致病机制。自噬通过降解过量的光转导蛋白,防止其在内节的毒性积累,在维持感光细胞正常生理功能方面发挥着关键作用,自噬异常激活或者降低均会导致视网膜感光细胞变性^[49-52]。2018 年本研究团队在 *CERKL* 基因敲除斑马鱼(*cerkl*^{-/-}) 视网膜中检测到自噬受损,且这种受损出现在感光细胞明显变性之前^[53]。有研究检测到 *USH2A* 基因敲除斑马鱼品系 *ush2a*^{rmc1} 视紫红质的错误定位,并通过免疫荧光技术标记视网膜切片 LC3,发现自噬小体数量增加,自噬相关基因 *ATG5*、*ATG12* 以及自噬小体成核步骤的关键

蛋白 BECLIN1 表达上调^[13], 这些结果表明视紫红质错误定位可诱导自噬。然而, *ush2a^{rmc1}* 斑马鱼自噬接头蛋白 SQSTM1/P62 的表达是上调的。SQSTM1/P62 是泛素化蛋白的选择性自噬受体, 通常与其配体一起通过自噬途径降解^[54-55]。*ush2a^{rmc1}* 斑马鱼中 SQSTM1/P62 的上调表明自噬溶酶体降解可能受到阻碍, 通过电子显微镜观察发现, 该斑马鱼模型感光细胞溶酶体的数量显著增加^[13]。因此, *USH2A* 基因变异会导致视网膜感光细胞自噬异常激活, 可能是造成 RP 的原因之一。同时, *USH2A* 基因变异影响自噬也可作为 *USH2A* 变异导致的 RP 的治疗研究提供理想靶点。然而, *USH2A* 是否直接参与自噬调控, 以及参与调控的具体机制, 还有待进一步研究。

5 小结

受到 *USH2A* 变异范围广泛、*USH2A* 蛋白巨大的分子量 (600 000) 和复杂的蛋白结构等限制, 目前关于 *USH2A* 在视网膜的功能知之甚少, *USH2A* 变异导致 RP 的分子病理机制尚不清楚, 临床上尚缺乏能有效逆转 RP 进展、恢复患者视力的治疗手段。本文概述了 *USH2A* 变异引起视网膜色素变性的机制, 有助于对 *USH2A* 功能进行进一步深入研究, 并以此为基础探寻治疗靶点。近年来, 第二代全基因组测序技术的发展促进了临床医师和遗传学科科研人员对 *USH2A* 相关的诊断和基因型-表型相关性的研究^[56-58]。在分子水平上, 尽管其发病机制尚未阐明, 但最近出现的使用 hiPSCs 或 CRISPR/Cas9 生成的 *USH2A* 基因敲除细胞系和动物模型^[59-61], 以及基于多能干细胞定向诱导分化视网膜类器官技术在 *USH2A* 变异的机制与治疗中的应用^[62], 都将有助于进一步阐明 *USH2A* 变异引发 RP 的发病机制。*USH2A* 功能的研究将可能为 RP 的治疗提供新的途径与方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢华中科技大学生命科学与技术学院刘木根教授在本文写作过程中给予的指导, 以及三峡大学基础医学院胡悦、王琼、程美琦、周卓在文章写作思路、稿件审校方面做出的贡献

参考文献

- [1] Tsang SH, Sharma T. Retinitis pigmentosa (non-syndromic) [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1085 : 125 - 130. DOI: 10. 1007/978-3-319-95046-4_25.
- [2] Newton F, Megaw R. Mechanisms of photoreceptor death in retinitis pigmentosa [J]. Genes (Basel), 2020, 11 (10) : 1101120. DOI: 10. 3390/genes11101120.
- [3] Karuntu JS, Almushattat H, Nguyen XT, et al. Syndromic retinitis pigmentosa [J]. Prog Retin Eye Res, 2024, 107 : 101324. DOI: 10. 1016/j. pretyeres. 2024. 101324.
- [4] Suleman N. Current understanding on retinitis pigmentosa: a literature review [J]. Front Ophthalmol (Lausanne), 2025, 5 : 1600283. DOI: 10. 3389/fopht. 2025. 1600283.
- [5] Tsang SH, Sharma T. Autosomal dominant retinitis pigmentosa [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1085 : 69 - 77. DOI: 10. 1007/978-3-319-95046-4_15.
- [6] Colombo L, Maltese PE, Castori M, et al. Molecular epidemiology in 591 Italian probands with nonsyndromic retinitis pigmentosa and Usher syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62 (2) : 13. DOI: 10. 1167/iov. 62. 2. 13.
- [7] Tsang SH, Sharma T. X-linked retinitis pigmentosa [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1085 : 31 - 35. DOI: 10. 1007/978-3-319-95046-4_8.

- [8] Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial retinopathies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 23 (1) : 210. DOI: 10. 3390/ijms23010210.
- [9] Fahim A. Retinitis pigmentosa: recent advances and future directions in diagnosis and management [J]. Curr Opin Pediatr, 2018, 30 (6) : 725 - 733. DOI: 10. 1097/MOP. 0000000000000690.
- [10] Gawęcki M. Laser treatment in retinitis pigmentosa-a review [J]. Lasers Med Sci, 2020, 35 (8) : 1663 - 1670. DOI: 10. 1007/s10103-020-03036-9.
- [11] Kimberling WJ, Weston MD, Möller C, et al. Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q [J]. Genomics, 1990, 7 (2) : 245 - 249. DOI: 10. 1016/0888-7543(90)90546-7.
- [12] Mathur P, Yang J. Usher syndrome: hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852 (3) : 406 - 420. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2014. 11. 020.
- [13] Toms M, Dubis AM, de Vrieze E, et al. Clinical and preclinical therapeutic outcome metrics for *USH2A*-related disease [J]. Hum Mol Genet, 2020, 29 (11) : 1882 - 1899. DOI: 10. 1093/hmg/ddaa004.
- [14] Toualbi L, Toms M, Moosajee M. *USH2A*-retinopathy: from genetics to therapeutics [J/OL]. Exp Eye Res, 2020, 201 : 108330 [2025 - 06 - 30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33121974>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2020. 108330.
- [15] 容维宁, 基瑞, 王晓光, 等. 中国宁夏地区视网膜色素变性患者基因突变频谱分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37 (9) : 750 - 754. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 09. 013.
Rong WN, Qi R, Wang XG, et al. Gene mutation spectrum analysis of retinitis pigmentosa patients in Ningxia Region of China [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37 (9) : 750 - 754. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 09. 013.
- [16] 周玲玲, 周梦涵, 沈吟. 51 个视网膜色素变性家系遗传学特征分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2024, (10) : 909 - 918. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20230221-00058.
Zhou LL, Zhou MH, Shen Y. Genetic characteristics of 51 retinitis pigmentosa families [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2024, (10) : 909 - 918. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20230221-00058.
- [17] van Wijk E, Pennings RJ, te Brinke H, et al. Identification of 51 novel exons of the *Usher syndrome type 2A (USH2A)* gene that encode multiple conserved functional domains and that are mutated in patients with Usher syndrome type II [J]. Am J Hum Genet, 2004, 74 (4) : 738 - 744. DOI: 10. 1086/383096.
- [18] Dulla K, Slijkerman R, van Diepen HC, et al. Antisense oligonucleotide-based treatment of retinitis pigmentosa caused by *USH2A* exon 13 mutations [J]. Mol Ther, 2021, 29 (8) : 2441 - 2455. DOI: 10. 1016/j. ymthe. 2021. 04. 024.
- [19] Bhattacharya G, Kalluri R, Orten DJ, et al. A domain-specific usherin/collagen IV interaction may be required for stable integration into the basement membrane superstructure [J]. J Cell Sci, 2004, 117 (Pt 2) : 233 - 242. DOI: 10. 1242/jcs. 00850.
- [20] Bhattacharya G, Miller C, Kimberling WJ, et al. Localization and expression of usherin: a novel basement membrane protein defective in people with Usher's syndrome type IIa [J]. Hear Res, 2002, 163 (1-2) : 1 - 11. DOI: 10. 1016/S0378-5955(01)00344-6.
- [21] Bhattacharya G, Cosgrove D. Evidence for functional importance of usherin/fibronectin interactions in retinal basement membranes [J/OL]. Biochemistry, 2005, 44 (34) : 11518 - 11524 [2025 - 06 - 30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16114888>. DOI: 10. 1021/bi050245u.
- [22] Han S, Liu X, Xie S, et al. Knockout of *ush2a* gene in zebrafish causes hearing impairment and late onset rod-cone dystrophy [J]. Hum Genet, 2018, 137 (10) : 779 - 794. DOI: 10. 1007/s00439-018-1936-6.
- [23] Sorusch N, Bauß K, Plutniok J, et al. Characterization of the ternary Usher syndrome SANS/*ush2a*/whirlin protein complex [J]. Hum Mol Genet, 2017, 26 (6) : 1157 - 1172. DOI: 10. 1093/hmg/ddx027.
- [24] Zou J, Chen Q, Almishaal A, et al. The roles of USH1 proteins and PDZ domain-containing USH proteins in USH2 complex integrity in cochlear hair cells [J]. Hum Mol Genet, 2017, 26 (3) : 624 - 636. DOI: 10. 1093/hmg/ddw421.
- [25] Toms M, Bitner-Glindzicz M, Webster A, et al. Usher syndrome: a review of the clinical phenotype, genes and therapeutic strategies [J]. Expert Rev Ophthalmol, 2015, 10 (3) : 241 - 256. DOI: 10. 1586/17469899. 2015. 1033403.
- [26] Géléoc G, El-Amraoui A. Disease mechanisms and gene therapy for



- Usher syndrome [J/OL]. *Hear Res*, 2020, 394 : 107932 [2025 - 06 - 30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32199721>. DOI: 10.1016/j.heares.2020.107932.
- [27] Du H, Zou L, Ren R, et al. Lack of PDZD7 long isoform disrupts ankle-link complex and causes hearing loss in mice [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1) : 1136-1149. DOI:10.1096/fj.201901657RR.
- [28] Dona M, Slijckerman R, Lerner K, et al. Usher defects lead to early-onset retinal dysfunction in zebrafish [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 173 : 148-159. DOI:10.1016/j.exer.2018.05.015.
- [29] Whatley M, Francis A, Ng ZY, et al. Usher syndrome: genetics and molecular links of hearing loss and directions for therapy [J]. *Front Genet*, 2020, 11 : 565216. DOI:10.3389/fgene.2020.565216.
- [30] Yang J, Liu X, Zhao Y, et al. Ablation of whirlin long isoform disrupts the USH2 protein complex and causes vision and hearing loss [J/OL]. *PLoS Genet*, 2010, 6(5) : e1000955 [2025 - 06 - 30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502675>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000955.
- [31] Zou J, Luo L, Shen Z, et al. Whirlin replacement restores the formation of the USH2 protein complex in whirlin knockout photoreceptors [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(5) : 2343-2351. DOI:10.1167/iops.10-6141.
- [32] Maerker T, van Wijk E, Overlack N, et al. A novel Usher protein network at the periciliary reloading point between molecular transport machineries in vertebrate photoreceptor cells [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(1) : 71-86. DOI:10.1093/hmg/ddm285.
- [33] El-Amraoui A, Petit C. The retinal phenotype of Usher syndrome: pathophysiological insights from animal models [J]. *C R Biol*, 2014, 337(3) : 167-177. DOI:10.1016/j.crv.2013.12.004.
- [34] Liu X, Bulgakov OV, Darrow KN, et al. Usherin is required for maintenance of retinal photoreceptors and normal development of cochlear hair cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(11) : 4413-4418. DOI:10.1073/pnas.0610950104.
- [35] Yao L, Zhang L, Qi LS, et al. The time course of deafness and retinal degeneration in a Kunming mouse model for Usher syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5) : e0155619. DOI:10.1371/journal.pone.0155619.
- [36] Delmaghani S, El-Amraoui A. The genetic and phenotypic landscapes of Usher syndrome: from disease mechanisms to a new classification [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3-4) : 709-735. DOI:10.1007/s00439-022-02448-7.
- [37] Reiners J, van Wijk E, Märker T, et al. Scaffold protein harmonin (USH1C) provides molecular links between Usher syndrome type 1 and type 2 [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(24) : 3933-3943. DOI:10.1093/hmg/ddi417.
- [38] Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, et al. Usher syndromes due to *MYO7A*, *PCDH15*, *USH2A* or *GPR98* mutations share retinal disease mechanism [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(15) : 2405-2415. DOI:10.1093/hmg/ddn140.
- [39] Wang L, Wei B, Fu X, et al. Identification of whirlin domains interacting with espin: a study of the mechanism of Usher syndrome type II [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6) : 5111-5117. DOI:10.3892/mmr.2019.10728.
- [40] Chen HY, Kelley RA, Li T, et al. Primary cilia biogenesis and associated retinal ciliopathies [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 110 : 70-88. DOI:10.1016/j.semedb.2020.07.013.
- [41] May-Simera H, Nagel-Wolfrum K, Wolfrum U. Cilia - the sensory antennae in the eye [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 60 : 144-180. DOI:10.1016/j.pretyeres.2017.05.001.
- [42] Kannabiran C. Review: intraflagellar transport proteins in the retina [J]. *Mol Vis*, 2020, 26 : 652-660.
- [43] Hollingsworth TJ, Gross AK. Defective trafficking of rhodopsin and its role in retinal degenerations [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 293 : 1-44. DOI:10.1016/B978-0-12-394304-0.00006-3.
- [44] Adnan M, Islam W, Zhang J, et al. Diverse role of SNARE protein Sec22 in vesicle trafficking, membrane fusion, and autophagy [J]. *Cells*, 2019, 8(4) : 337. DOI:10.3390/cells8040337.
- [45] Zou J, Li R, Wang Z, et al. Studies of the periciliary membrane complex in the Syrian hamster photoreceptor [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1185 : 543-547. DOI:10.1007/978-3-030-27378-1_89.
- [46] Lu B, Wang S, Francis PJ, et al. Cell transplantation to arrest early changes in an *ush2a* animal model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(4) : 2269-2276. DOI:10.1167/iops.09-4526.
- [47] Han S, Wang Q, Cheng M, et al. The effects of *USH2A* gene knockout on vesicle transport in photoreceptors [J]. *Gene*, 2024, 892 : 147885. DOI:10.1016/j.gene.2023.147885.
- [48] Yang J, Wang L, Song H, et al. Current understanding of usher syndrome type II [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17(3) : 1165-1183. DOI:10.2741/3979.
- [49] Yao J, Jia L, Feathers K, et al. Autophagy-mediated catabolism of visual transduction proteins prevents retinal degeneration [J]. *Autophagy*, 2016, 12(12) : 2439-2450. DOI:10.1080/15548627.2016.1238553.
- [50] Venkatesh A, Ma S, Punzo C. TSC but not PTEN loss in starving cones of retinitis pigmentosa mice leads to an autophagy defect and mTORC1 dissociation from the lysosome [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6) : e2279 [2025 - 026 - 30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362797>. DOI:10.1038/cddis.2016.182.
- [51] Zhou Z, Doggett TA, Sene A, et al. Autophagy supports survival and phototransduction protein levels in rod photoreceptors [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3) : 488-498. DOI:10.1038/cdd.2014.229.
- [52] Qiu Y, Yao J, Jia L, et al. Shifting the balance of autophagy and proteasome activation reduces proteotoxic cell death: a novel therapeutic approach for restoring photoreceptor homeostasis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8) : 547. DOI:10.1038/s41419-019-1780-1.
- [53] Hu X, Lu Z, Yu S, et al. CERKL regulates autophagy via the NAD-dependent deacetylase SIRT1 [J]. *Autophagy*, 2019, 15(3) : 453-465. DOI:10.1080/15548627.2018.1520548.
- [54] Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) [J]. *Autophagy*, 2016, 12(1) : 1-222. DOI:10.1080/15548627.2015.1100356.
- [55] Gallagher ER, Holzbaur E. The selective autophagy adaptor p62/SQSTM1 forms phase condensates regulated by HSP27 that facilitate the clearance of damaged lysosomes via lysophagy [J/OL]. *Cell Rep*, 2023, 42(2) : 112037 [2025 - 06 - 30]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36701233>. DOI:10.1016/j.celrep.2023.112037.
- [56] Fu YC, Chen N, Qiu ZL, et al. Compound pathogenic mutation in the *USH2A* gene in Chinese RP families detected by whole-exome sequencing [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6) : 5016-5022. DOI:10.3892/mmr.2018.9530.
- [57] Reurink J, Dockery A, Oziębło D, et al. Molecular inversion probe-based sequencing of *USH2A* exons and splice sites as a cost-effective screening tool in *USH2* and *arRP* cases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12) : 6419. DOI:10.3390/ijms22126419.
- [58] 王瑛, 黄辉, 樊宁, 等. 目标区域捕获技术鉴定一 RP 家系 *USH2A* 基因的新复合杂合突变 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(3) : 244-247. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.03.011.
- Wang Y, Huang H, Fan N, et al. Identification of novel compound heterozygous mutations of *USH2A* gene in a RP pedigree by targeted-capture next generation sequencing [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(3) : 244-247. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.03.011.
- [59] Fuster-García C, García-García G, González-Romero E, et al. *USH2A* gene editing using the CRISPR system [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8 : 529-541. DOI:10.1016/j.omtn.2017.08.003.
- [60] Sanjurjo-Soriano C, Erkilic N, Baux D, et al. Genome editing in patient iPSCs corrects the most prevalent *USH2A* mutations and reveals intriguing mutant mRNA expression profiles [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17 : 156-173. DOI:10.1016/j.omtm.2019.11.016.
- [61] Suzuki K, Tsunekawa Y, Hernandez-Benitez R, et al. *In vivo* genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration [J]. *Nature*, 2016, 540(7631) : 144-149. DOI:10.1038/nature20565.
- [62] 谢林瑶, 陈建苏, 郭永龙. 基于类器官的视网膜色素变性疾病模型构建及研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(5) : 473-477. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230808-00061.
- Xie LY, Chen JS, Guo YL. Construction and research progress of organoid models for retinitis pigmentosa [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42(5) : 473-477. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230808-00061.

(收稿日期:2024-10-28 修回日期:2025-07-03)

(本文编辑:张宇 骆世平)

