

· 综 述 ·

富含亮氨酸重复序列相关蛋白在眼科疾病中的作用

魏尧 综述 蒋灵晰 石毅 审校

四川省医学科学院·四川省人民医院 遗传性疾病四川省重点实验室,成都 610072

通信作者:石毅,Email:shiyi1614@126.com

【摘要】 富含亮氨酸重复序列(LRR)是一种常见的蛋白结构,存在于多种蛋白质中,对维持这些蛋白的生物学功能具有至关重要的作用。眼组织是重要的感官系统,并通过视神经与神经系统相连,已有相关研究证实眼组织中的多种蛋白,如富含亮氨酸的小蛋白聚糖、角蛋白聚糖、富含亮氨酸重复序列 8、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 和 NYX 等富含 LRR 序列,直接或者间接参与近视、视网膜疾病、青光眼、葡萄膜炎、夜盲、角膜病和眼部纤毛病变等多种眼病的发生。本文以 LRR 相关蛋白在眼科疾病中的功能研究为核心进行回顾性阐述,希望通过关注对眼部发育至关重要的 LRR 相关蛋白,为各种眼科疾病的诊断和治疗提供新思路。

【关键词】 富含亮氨酸重复序列;眼病;发病机制;富含亮氨酸重复序列相关蛋白**基金项目:** 国家自然科学基金(82571261)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220813-00374

Role of proteins containing leucine rich repeat motif in ophthalmic diseases

Wei Yao, Jiang Lingxi, Shi Yi

Genetic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Department of Laboratory Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Shi Yi, Email: shiyi1614@126.com

【Abstract】 Leucine rich repeat (LRR) is a common protein structure that exists in many kinds of proteins and plays a crucial role in maintaining the biological function of these proteins. Eye tissue is an important sensory system and connects with nervous system through the optic nerve. There are relevant studies to confirm that a variety of LRR proteins in eye tissue, such as small leucine-rich proteoglycans, keratocan, leucines-rich repeat-containing 8, NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 and NYX, which take part in multiple ocular diseases including myopia, retinal diseases, glaucoma, uveitis, night blindness, corneal diseases and eye fibropathy. This article focuses on the functional research of LRR-related proteins in ophthalmic diseases. The hope is that focusing on LRR-related proteins crucial to ocular development will provide new ideas for the diagnosis and treatment of various ophthalmic diseases.

【Key words】 Leucine rich repeat; Eye diseases; Pathogenesis; LRR proteins**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82571261)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220813-00374

富含亮氨酸重复序列(leucine rich repeat, LRR)由 Takahashi 等^[1]从人血 $\alpha 2$ 糖蛋白中首次发现,随后不断有研究发现该序列主要介导蛋白与蛋白的相互结合,并且也广泛参与到多种生物学功能的过程中,如激素与受体的相互作用、细胞黏附、维持细胞外基质功能、抑制酶的活性和细胞内运转等^[2]。目前已有数千个富含 LRR 结构域的蛋白被报道,这些蛋白的表达分布具备物种多样性的同时(哺乳动物和病毒等多个物种),在细胞亚结构上也表现出非特异性分布特征。目前已发现超过 60 种人类疾病与 LRR 相关基因突变有关,并且这些突

变位点多位于 N 端和 C 端的帽子结构以及保护 LRR 疏水核心的区域内^[3]。

眼组织是 LRR 相关蛋白高表达的组织之一,也是研究 LRR 相关蛋白生物学功能的重要靶器官。目前,已有多个研究报道 LRR 相关蛋白与部分眼部疾病之间存在相关性,包括高度近视、青光眼、夜盲和葡萄膜炎等。本文着重介绍 LRR 相关蛋白在眼科疾病中的功能,以及其在维持正常眼组织生物学功能中所起的作用,希望为眼科疾病的治疗提供新的研究方向与治疗靶点。

1 LRR 的结构特征与分类

1.1 LRR 的结构特征

LRR 是一种短序列基序,该序列存在于多种蛋白质中,且具有多种生物学功能。大多数 LRR 结构域包含 2~45 个富含亮氨酸的重复序列,每个重复序列包含 20~30 个亮氨酸残基。LRR 结构域通常可分为高度保守段 (highly conserved segment, HCS) 和可变段 (variable segment, VS)。HCS 部分由 11 或 12 个残基延伸组成,其常见的组合为 LxxLxLxxNx (x/-) L, 其中“L”为 Leu、Ile、Val 或 Phe,“N”为 Asn、Thr、Ser 或 Cys,“x”为非保守残基,“-”为可能的缺失位点。在结构上,以第 1 个被确定的含有 LRR 基序的蛋白核糖核酸酶抑制剂 (ribonuclease inhibitor, RI) 的晶体结构^[4]为例,RI 晶体结构的 LRR 域呈弧形或马蹄形,凹面由平行 β 链组成,凸面包括螺旋,代表着可变的二级结构区域^[5],一般认为 LRR 结构的凹面包含其配体结合位点 (图 1)。由于其弧形结构的存在,重复序列之间特别适合形成蛋白质-蛋白质相互作用的弯曲螺旋管结构。通常认为,LRR 结构的凹面包含其配体结合位点。这种结合模式已在 LRR 蛋白结构域与其配体复合物的几种晶体结构中得到证实^[6],但也有些含有 LRR 结构的蛋白通过螺旋面的替代与配体结合。有研究发现,一些 LRR 相关蛋白利用其凹面形成非常稳定的二聚体^[7],表明通过 LRR 结构介导蛋白质-蛋白质相互作用的方式多样,因此 LRR 结构域被认为是提供蛋白与蛋白互作的结构基础。

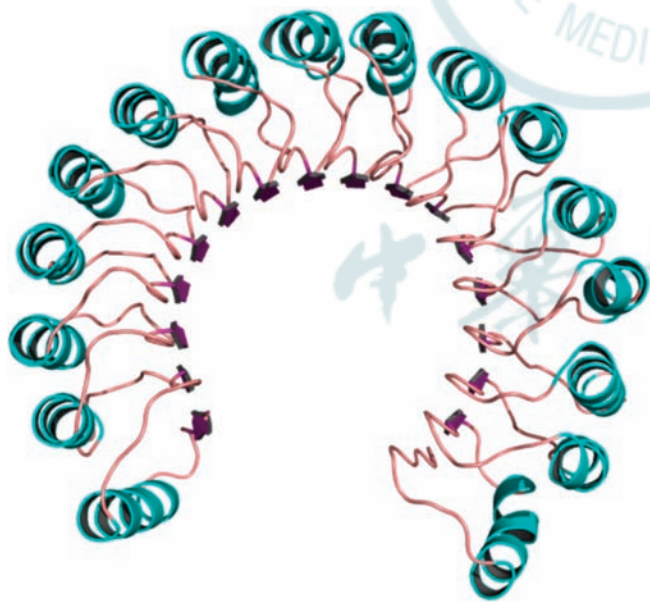


图 1 LRR 的 3D 结构 (RI, PDB code 2BNH, <https://www.rcsb.org/>)
 β 链以紫红色显示,组成 LRR 结构中包含配体结合位点的凹面;螺旋以蓝色显示,组成 LRR 结构的凸面;其余部分为粉色

1.2 LRR 蛋白家族的多种分类方式

LRR 序列存在于多种蛋白中,且相关蛋白广泛分布于细胞质、细胞膜、细胞核和细胞外基质中,组成进化上保守、功能多样的 LRRC 超家族^[8]。有研究通过自动注释方法识别出大量

含有 LRR 结构域的蛋白质 (数量可达数千个),然而这些研究同样指出,由于该蛋白家族的定义标准不一,导致了其分类方式的多样性。(1)根据重复序列 VS 部分的长度和一致序列的不同,可将 LRR 分为 7 类,即 RI-like、SDS22-like、Cystine-containing、Bacterial、Typical、Plant-specific 和 TpLRR^[9];(2)若将动物中分泌型的 LRR 超家族蛋白进行分类,可按照 LRR 相关蛋白胞外结构的差异分为含有 LRR 结构的蛋白、含有 Toll 样受体结构的蛋白、免疫球蛋白、含有纤连蛋白 3 型蛋白结构的蛋白等^[10];(3)若将 LRR 相关蛋白按生物学功能进行分类可分为氨基酸激酶受体蛋白类、细胞黏附分子类、细胞外基质糖蛋白类、核糖核酸酶抑制剂类和多种病毒因子等。

2 LRR 相关蛋白在眼内组织和细胞中的表达

LRR 相关蛋白种类繁多且分布广泛,有研究通过人类蛋白质图谱数据库分析整理了 LRR 相关蛋白在眼组织和眼内细胞中的表达情况 (基因在眼内细胞的表达情况数据均来源于 GSE137537)。在搜索相关文献和在线人类孟德尔遗传网站数据后,整理了 LRR 相关蛋白突变或缺失会导致的眼部疾病,统计了其目前的一些治疗手段 (表 1)。总体而言,LRR 相关蛋白主要表达于视锥细胞、视杆细胞、其他感受器细胞、双极细胞、神经胶质细胞和水平细胞中,并参与了多种眼科疾病,如高度近视、视网膜疾病、青光眼、葡萄膜炎、夜盲、角膜病以及眼部纤毛病等的发生和发展。

3 LRR 相关蛋白在眼科疾病中的作用

3.1 LRR 中富含亮氨酸的小蛋白聚糖家族在近视中的作用

在高度近视相关的机制研究中,胶原蛋白的合成通常被认为具备重要作用。玻璃体腔、巩膜、角膜、细胞外基质中均含有大量胶原纤维和蛋白来保护眼球和维持眼屈光系统的正常运作。富含亮氨酸的小蛋白聚糖 (small leucine-rich proteoglycans, SLRPs) 是一类细胞外基质分子家族,该蛋白家族的特征是具有 6~10 个相邻的 LRR 核心蛋白,侧边是二硫键结合域,并存在取代硫酸软骨素或硫酸角蛋白的附着位点^[28]。有研究指出,LRR 相关蛋白中的 SLRPs 可能参与胶原纤维表面的相互作用。SLRPs 主要包括核心蛋白聚糖、纤维调节蛋白和光蛋白聚糖^[11]。这些蛋白可以与其他分子相互作用,在胶原纤维表面形成一层涂层,阻碍胶原酶的进入^[11,18],原纤维免受胶原酶的切割。实际上,SLRPs 大量存在于结缔组织的细胞外基质中,也可以和多种蛋白质直接调控胶原纤维的生命活动,如细胞外基质 SLRPs 可直接调节胶原纤维的直径和间隔^[29],因此 SLRPs 家族在近视中的作用不可忽视。

Majava 等^[29]收集 85 例英国和 40 例芬兰高度近视患者的 DNA 样本,与正常人群对比分析后发现,高度近视患者的基因组中存在 23 个基因发生突变,其中 4 个属于 SLRPs 蛋白亚家族,可能与高度近视相关。这 4 个基因分别为编码玻璃体中主要的聚糖蛋白的 *OPTICIN* 基因^[30]、由非色素的纤毛上皮细胞表达的 *PRELP* 基因^[31]、编码光蛋白聚糖的 *LUMICAN* 基因和纤调蛋白聚糖的 *FIBROMODULIN* 基因^[32],均是参与眼内不同组

表 1 LRR 相关蛋白在眼组织与细胞中的表达情况

基因	中文	眼内细胞的表达情况	突变/缺失导致的眼科疾病	疾病的治疗手段
<i>SLRPs</i> <i>OPTICIN</i> <i>SLITRK6</i>	富含亮氨酸的小蛋白聚糖 视蛋白 SLIT 和 NTRK 样家族成员 6	神经胶质细胞 双极细胞 双极细胞、纤毛细胞	高度近视 ^[11] 高度近视 ^[12] 高度近视 ^[13]	角膜塑形术、阿托品、晶状体 植入手术、光折变性角膜切除 术、准分子激光屈光性角膜切 削术 ^[14] 等
<i>LRRTM4</i>	富含亮氨酸重复序列跨膜神经 蛋白 4	双极细胞	遗传性黄斑变性 ^[15]	无
<i>KERA</i> <i>LRRC8</i>	角蛋白聚糖 富含亮氨酸重复序列 8	成纤维细胞 棒状光感受器细胞、锥形光感受器细胞、双极 细胞、神经胶质细胞	青光眼 ^[16] 青光眼 ^[17]	激光、药物(降眼压滴眼液)、 手术 ^[18]
<i>TLR</i>	Toll 样受体	神经胶质细胞、内皮细胞	功能障碍性泪液综合征 ^[19]	药物、手术 ^[20]
<i>NLRP3</i>	含有 NACHT、LRR 和 PYD 结构域 的蛋白 3	内皮细胞	葡萄膜炎 ^[7]	药物 ^[21]
<i>NYX</i> <i>LRIT3</i>	Nyctalopin 蛋白 富含亮氨酸重复序列、免疫球蛋白 样结构域和跨膜结构域蛋白 3	双极细胞 神经胶质细胞、双极细胞	夜盲 ^[22] 夜盲 ^[24]	药物 ^[23]
<i>LRRC56</i>	富含亮氨酸重复序列 56	棒状光感受器细胞、锥形光感受器细胞、水平 细胞	纤毛病 ^[25]	无
<i>LRRC6</i>	富含亮氨酸重复序列 6	纤毛细胞、光感受器细胞、双极细胞、神经胶质 细胞、内皮细胞	原发性睫状体运动障碍 ^[26]	药物、基因治疗 ^[27]
<i>LRRC2</i> <i>LRRC14</i>	富含亮氨酸重复序列 2 富含亮氨酸重复序列 14	神经胶质细胞、水平细胞、内皮细胞 光感受器细胞、双极细胞、神经胶质细胞、水平 细胞	无 无	无 无
<i>LRRC24</i> <i>LRRIQ3</i>	富含亮氨酸重复序列 24 富含亮氨酸重复蛋白 Q3	双极细胞、光感受器细胞、水平细胞 锥形光感受器细胞、双极细胞	无 无	无 无
<i>LRRN1</i> <i>LRRN3</i>	富含亮氨酸重复序列神经蛋白 1 富含亮氨酸重复序列神经蛋白 3	双极细胞、水平细胞 双极细胞	无 无	无 无
<i>TPBG</i> <i>AMIGO2</i>	滋养层糖蛋白 黏附分子 IgG 样结构域蛋白 2	双极细胞、水平细胞 双极细胞	无 无	无 无
<i>Gpr24</i> <i>LRRC50</i>	G 蛋白偶联受体 24 富含亮氨酸重复序列 50	神经胶质细胞、双极细胞 光感受器细胞	无 无	无 无
<i>DNALI1</i>	动力蛋白轻链 1	光感受器细胞、神经胶质细胞、双极细胞、水平 细胞、内皮细胞	无	无

注:LRR:富含亮氨酸重复序列

组织中胶原蛋白合成的重要蛋白。其中,LUMICAN 已被证明是新生儿角膜基质发育的关键分子^[33],一旦功能缺失极易造成角膜功能性改变,诱发屈光不正。同时,这些研究中筛选到的突变位点(*LUMICAN* 基因的 Gly147Asp、Leu199Pro;*FIBROMODULIN* 基因的 Arg324Thr)均位于高度保守的 LRR 区域。

3.2 LRR 中 SLRPs 家族在视网膜疾病中的作用

在视网膜中存在大量的 SLRPs 蛋白,这些 SLRPs 参与了视网膜中调节细胞分化、黏附、生长和修复机制的多种信号通路。它们通过改变纤溶酶原浓度来调节基质金属蛋白酶活性和上皮-间充质细胞的转化,同时还能调节补体,甚至参与促进突触信号传导。因此,SLRPs 在维持视网膜内的稳态中发挥至关重要的作用,以 SLRPs 家族中的成员 Decorin 蛋白为例,Decorin 在损伤、缺氧、屏障通透性增加、纤维和血管生成过程中具有调节视网膜稳态的多功能作用(图 2)^[34]。

OPTC 蛋白属于 SLRPs,大量表达于眼组织中,其结构中含

有 1 个较大的 LRR 结构域。Hobby 等^[35]通过对虹膜建立的 cDNA 文库,在表达序列标签分析后发现了该蛋白,并使用特定肽抗体进行蛋白检测,发现该蛋白在虹膜、睫状体、玻璃体、脉络膜和视网膜等多种组织中广泛表达。有研究指出,OPTC 蛋白在小鼠眼组织中还分布在无色素睫状体内,并参与了胶原纤维的调控与形成^[12]。另外有研究报道,该蛋白不仅参与了屈光形成相关胶原蛋白的合成^[36],还可调控年龄相关性黄斑变性等视网膜血管异常疾病的发生和发展^[37]。综上,SLRPs 可以通过影响视网膜稳态、屈光形成、巩膜重塑和角膜曲率维持等在视网膜疾病中发挥至关重要的作用。

3.3 LRR 相关蛋白在青光眼中的作用

原发性开角型青光眼是常见的青光眼类型,患者通常表现为视神经损伤和功能性视力丧失。目前通常认为眼压升高是导致青光眼的直接原因。眼压一般通过纤毛产生的房水和房水排出量之间的平衡来维持。虹膜角闭合、负责房水排出的小

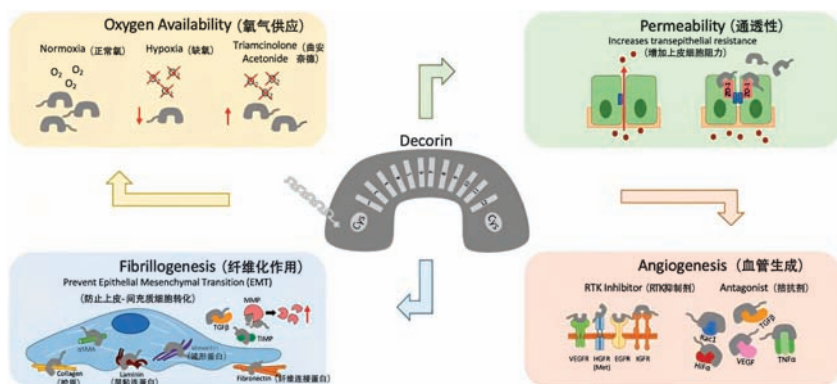


图2 SLRPs 家族成员 Decorin 的多种功能汇总^[34] Decorin 核心蛋白由 12 个 LRR 组成,其两侧为富含半胱氨酸的残基。其 GAG 侧链通常为硫酸软骨素/皮聚糖。该蛋白可参与眼组织的氧气供应、增加上皮细胞阻力、减少参与纤维形成的蛋白质和调节血管生成等多种生命活动

梁网阻塞、晶状体与虹膜之间的瞳孔阻塞等可能导致青光眼的发生^[38],在人体内,房水流出的主要路径包括小梁网和 Schlemm 管。小梁网细胞通过调节房水的引流来维持生理性眼压^[39]。同时,房水流出的调节也与小梁网生理活动相关,包括小梁网细胞外基质的组成与重塑、小梁网细胞的收缩/舒张和体积的调节^[40],当小梁网功能受损时,房水流出阻力增加,从而导致高眼压和青光眼^[41]。而 LRR 相关蛋白通过体液调节的负离子通道(volume regulated anion channel,VRAC)在小梁网细胞体液调节中起关键作用。如富含亮氨酸重复序列 8(leucines-rich repeat-containing 8,LRRC8)蛋白属于 LRR 的家族成员,VRAC 由 LRRC8 蛋白的异构体组成,除了必需的亚基 LRRC8A,还需要至少 1 种其他 LRRC8 亚型在质膜中形成异多聚体通道,LRRC8 通道不仅传导氯离子和其他卤素离子,而且传导各种有机分子^[42]。该蛋白通过调节房水的平衡在青光眼的生理功能中发挥重要作用(图 3),细胞体积增加和细胞内离子浓度降低均可以激活该通道,从而通过传导阴离子来调节房水体积的平衡。Gasull 等^[17]用来自非青光眼供体和开角型青光眼患者的小梁网细胞来检测 LRRC8 介导通道的表达和功能活性,发现青光眼患者的人体外小梁网细胞 LRRC8A-E 亚基的表达水平较正常人降低,从而对小梁网细胞的 VRAC 电流活性和体积调节有显著影响,并且导致细胞体积调节受损,使房水流出和眼压改变,最终导致青光眼的发生。

3.4 LRR 相关蛋白在葡萄膜炎中的作用

多项研究表明,LRR 相关蛋白在葡萄膜炎中发挥重要作用,其中一种三聚体蛋白 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)被广泛研究,NLRP3 的一个羧基末端含有亮氨酸重复结构域,炎性体由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)和蛋白酶原 1

组成。在病原体存在的情况下,NLRP3 与 ASC 结合,从而激活前蛋白酶 1,其本身将促炎性白细胞介素(interleukin,IL)1 β 和 IL-18 转化为其活性形式^[43]。荆锋等^[44]比较 290 例葡萄膜炎患者和 280 例健康者的 NLRP3 和 IL-1 β 表达水平,发现葡萄膜炎患者 NLRP3 相对表达水平、IL-1 β 水平均高于健康组;并通过相关分析发现葡萄膜炎的严重程度评分与 NLRP3、IL-1 β 的表达均呈正相关。另一种 LRR 相关蛋白 LRRC2 与葡萄膜炎关系密切。Wandu 等^[45]利用光受体视黄醇结合蛋白(interphoto-receptor retinoid-binding protein,IRBP)建立自身免疫性葡萄膜炎模型,发现 *Lrrk2* 敲除可有效延缓实验性自身免疫性葡萄

膜炎的发展并减少对 IRBP 的相关适应性免疫反应,提示减少葡萄膜炎中 LRRC2 蛋白的含量或许是治疗葡萄膜炎的突破方向之一。

3.5 LRR 相关蛋白在夜盲中的作用

先天性静止性夜盲(congenital stationary night blindness,CSNB)是一组非进行性遗传性视网膜疾病,表现为视杆细胞光感受器功能障碍或光感受器细胞与双极细胞之间的信号转导障碍,并伴有各种临床特征,如眼球震颤、近视和斜视、视力下降、眼底异常等^[46]。

Pusch 等^[47]通过构建并分析了位于遗传标记 DXS993 和 DSS228 之间的重叠群,确定 CSNB 患者中发生了新的基因突变,将该基因命名为 *NYX*。*NYX* 基因由 3 个外显子组成,可编码 481 个氨基酸,在视网膜、大脑、睾丸和肌肉等组织中低水平表达。经预测,该基因编码的蛋白是一种糖基磷脂酰醇锚定的胞外蛋白,具有 11 种类型和 2 个富含半胱氨酸的重复序列 LRR。迄今为止,已有超过 50 个 *NYX* 突变被报道与 CSNB 有关。这些突变包括错义、无义、剪接位点突变以及插入和缺失。然而,*NYX* 突变引起 CSNB 的确切分子发病机制仍有待阐明。有研究指出,*NYX* 突变可能导致 Nyctalopin 蛋白本身表达和定位异常,进而无法辅助 TRPM1 通道在突触后膜的正确组装与锚定,最终造成视网膜内部视觉信号通路中断,尤其是介导暗视觉的信号通路功能丧失,从而诱发 CSNB 的发生和发展^[22]。

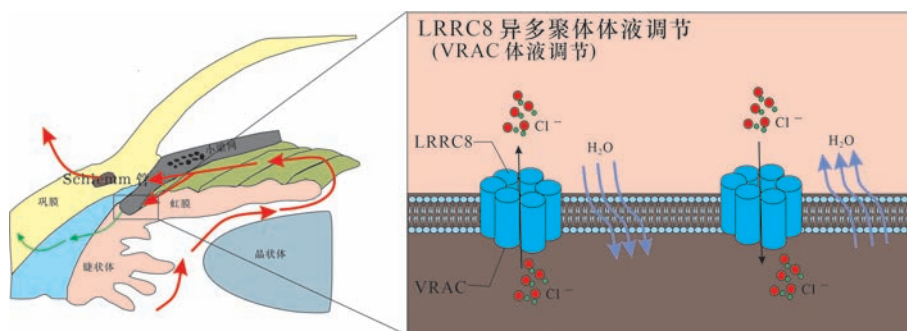


图3 LRRC8 对房水平衡的调节 Cl⁻用红色和绿色的圆表示;LRRC8 通道(VRAC)用蓝色柱状表示;LRRC8 通过控制 Cl⁻的进出来调节房水的平衡 LRRC8:富含亮氨酸重复序列 8;VRAC:体液调节的负离子通道

3.6 LRR 相关蛋白在角膜病中的作用

研究表明, LRR 在维持角膜的稳定性中具有一定功能, 如 LRR 的 G 蛋白偶联受体 5 (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, LGR5) 是 Wnt 信号传导的靶标, 是小鼠肠、胃和毛囊干细胞的标志物^[48]。Hirata-Tominaga^[48] 等进行了 LGR5 功能获得和丧失研究, 结果显示 LGR5 特异表达在人角膜内皮细胞 (corneal endothelial cells, CEC) 的外周区域, 其持续表达可维持 CEC 的内皮细胞形态, 并通过 Wnt 途径抑制间充质转化, 是调节人类角膜内皮干/祖细胞稳态的重要蛋白。

角蛋白聚糖 (keratocan, KERA) 是角膜中常表达的 3 种主要硫酸角蛋白聚糖之一, 也是一种富含亮氨酸的蛋白多糖, 其核心是 LRR, 两侧是胱氨酸簇, 对维持蛋白质的三维结构至关重要。有研究认为 KERA 是胶原纤维蛋白生成的关键调节因子, 可通过调节纤维直径和纤维间距影响角膜透明度^[49]。Kumari 等^[16] 报道了 1 例来自印度东部 41 岁女性常染色体隐性遗传双侧角膜平坦症患者的新型 KERA 突变, 其中 1 个突变 (c. 371_373deTCT) 导致 KERA 第 3 个 LRR 中高度保守氨基酸苯丙氨酸 (p. Phe125del) 的缺失, 使蛋白质的三级结构发生异常, 从而引发角膜疾病的发生。

3.7 LRR 相关蛋白与纤毛疾病的关联

纤毛是人体几乎所有细胞上的毛发状突起。初级纤毛是感知环境线索的信号中枢, 对器官发育和功能、组织停滞和维持人类健康至关重要。纤毛有着共同的解剖结构, 其功能特征的多样化是通过进化上保守的功能模块来实现的, 这些模块被精密地组织在纤毛的各个亚区室中。这些功能模块的缺陷可导致一系列疾病, 统称为纤毛病。脊椎动物的眼组织广泛存在着基于微管结构的纤毛细胞。视杆细胞是一种特化的纤毛细胞, 也是目前研究的主要对象, 然而, 脊椎动物的眼实质上是一个高度“纤毛化”的器官, 其中还广泛分布着其他多种类型的纤毛细胞, 这些细胞存在于角膜、睫状体、虹膜、晶状体、小梁网和视网膜色素上皮。这些纤毛有助于器官发生和组织稳态维持。纤毛功能的破坏也可能导致视力损害^[50]。

LRR 相关蛋白在纤毛相关的眼部疾病中发挥着重要作用, 如 Shoc2 和 Erbin 蛋白作为信号传导支架, 调控纤毛相关的 Hedgehog 通路, 其功能异常可能导致纤毛信号转导缺陷, 进而影响眼部发育和稳态^[51]。此外, 含有 LRR 结构域的 BBS6 蛋白与肌动蛋白结合蛋白 Fascin-1 协同调控纤毛信号和细胞骨架动态, 其缺陷可引发 Bardet-Biedl 综合征, 典型表现为视网膜变性^[52]。

4 小结与展望

LRR 相关蛋白种类繁多, 广泛分布在眼组织中, 发挥着不可忽视的作用。LRR 蛋白家族在眼部多个关键生物学过程中发挥着重要作用, 主要可分为: (1) 视网膜上神经突触形成与信号传递 (Islr2、LRRTM4、LRIT3、TPBG、AMIGO2、Lrrn1); 参与视神经中枢的突触发生 (Slitrk 家族); (2) 血管生成和炎症调控 (NLRP3 在内的 NLRs 蛋白、LRRK2、hCIAS1); (3) 巩膜、虹膜、角膜中的蛋白多糖类蛋白合成 (SLRP、KERA、Gp50、Opticin);

(4) 眼组织免疫功能 (ISLR、NLRP3、TLR); (5) 胚胎时期眼组织发育 (Kek1); (6) 夜间视物 (LRIT3、NYX); (7) 神经递质释放 (LRRK2) 以及纤毛发育 (LRRC6、LRRC50、LRRC56、DNAL1)。这七类蛋白参与眼组织发育生长的多种功能, 如细胞黏附和信号传递^[2]、RNA 加工^[6]、血小板聚集^[53]、细胞外基质组装^[11]、神经元发育^[54]、致病菌对宿主细胞的黏附和入侵^[55]、病原体识别和免疫反应^[56]以及介导蛋白质与蛋白质的相互作用^[57]等。目前, 大多数研究主要以探讨 LRR 的蛋白功能为主, 多种功能的蛋白均富含 LRR 序列, 提示其中可能存在功能上的共性, 对 LRR 的结构及功能展开进一步的深入研究, 可以在该共性上寻找突破口, 以阐释 LRR 在眼组织中的最根本作用。

综上所述, 由于 LRR 相关蛋白在眼组织中的重要作用, 该类蛋白也先后在不同的眼部疾病中被报道。深入研究该家族成员在眼科疾病发展中的作用有助于发展眼科疾病的新标志物和靶向治疗分子, 为眼科疾病的诊断和治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Takahashi N, Takahashi Y, Putnam FW. Periodicity of leucine and tandem repetition of a 24-amino acid segment in the primary structure of leucine-rich alpha 2-glycoprotein of human serum [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82 (7) : 1906-1910. DOI: 10. 1073/pnas. 82. 7. 1906.
- [2] 李丹, 李桂源. 富亮氨酸重复超家族成员与脑瘤的研究进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26 (6) : 466-469. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-2588. 2006. 06. 002.
- [3] Li D, Li GY. Progression of brain tumor and members of leucine-rich repeat superfamily [J]. Int J Pathol Clin Med, 2006, 26 (6) : 466-469. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-2588. 2006. 06. 002.
- [4] Matsushima N, Takatsuka S, Miyashita H, et al. Leucine rich repeat proteins: sequences, mutations, structures and diseases [J]. Protein Pept Lett, 2019, 26 (2) : 108-131. DOI: 10. 2174/0929866526666181208 170027.
- [5] Kobe B, Deisenhofer J. Crystal structure of porcine ribonuclease inhibitor, a protein with leucine-rich repeats [J]. Nature, 1993, 366 (6457) : 751-756. DOI: 10. 1038/366751a0.
- [6] Ng A, Xavier RJ. Leucine-rich repeat (LRR) proteins: integrators of pattern recognition and signaling in immunity [J]. Autophagy, 2011, 7 (9) : 1082-1084. DOI: 10. 4161/auto. 7. 9. 16464.
- [7] Price SR, Evans PR, Nagai K. Crystal structure of the spliceosomal U2B'-U2A' protein complex bound to a fragment of U2 small nuclear RNA [J]. Nature, 1998, 394 (6694) : 645-650. DOI: 10. 1038/29234.
- [8] Hochheiser IV, Pilsl M, Hagelueken G, et al. Structure of the NLRP3 decamer bound to the cytokine release inhibitor CRID3 [J]. Nature, 2022, 604 (7904) : 184-189. DOI: 10. 1038/s41586-022-04467-w.
- [9] 史婧怡, 陈妍珂. LRRC 超家族成员在肿瘤的研究进展 [J]. 世界肿瘤研究, 2018, 8 (2) : 81-85. DOI: 10. 12677/wjcr. 2018. 82013.
- [10] Shi JY, Chen YK. The progress of research on LRRC super family members in cancer [J]. World J Cancer Res, 2018, 8 (2) : 81-85. DOI: 10. 12677/wjcr. 2018. 82013.
- [11] Matsushima N, Mikami T, Tanaka T, et al. Analyses of non-leucine-rich repeat (non-LRR) regions intervening between LRRs in proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1790 (10) : 1217-1237. DOI: 10. 1016/j. bbagen. 2009. 06. 014.
- [12] Dolan J, Walshe K, Alsbury S, et al. The extracellular leucine-rich repeat superfamily: a comparative survey and analysis of evolutionary relationships and expression patterns [J]. BMC Genomics, 2007, 8 : 320. DOI: 10. 1186/1471-2164-8-320.
- [13] Geng Y, McQuillan D, Roughley PJ. SLRP interaction can protect

- collagen fibrils from cleavage by collagenases [J]. *Matrix Biol*, 2006, 25 (8) : 484-491. DOI: 10. 1016/j. matbio. 2006. 08. 259.
- [12] Takanosu M, Boyd TC, Le Goff M, et al. Structure, chromosomal location, and tissue-specific expression of the mouse opticon gene [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (10) : 2202-2210.
- [13] Tekin M, Chioza BA, Matsumoto Y, et al. SLITRK6 mutations cause myopia and deafness in humans and mice [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (5) : 2094-2102. DOI: 10. 1172/JCI65853.
- [14] Evans JR, Lawrenson JG, Ramke J, et al. Identification and critical appraisal of evidence for interventions for refractive error to support the development of the WHO package of eye care interventions: a systematic review of clinical practice guidelines [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2022, 42 (3) : 526-533. DOI: 10. 1111/opo. 12963.
- [15] Kawamura Y, Suga A, Fujimaki T, et al. LRRTM4-C538Y novel gene mutation is associated with hereditary macular degeneration with novel dysfunction of ON-type bipolar cells [J]. *J Hum Genet*, 2018, 63 (8) : 893-900. DOI: 10. 1038/s10038-018-0465-4.
- [16] Kumari D, Tiwari A, Choudhury M, et al. A novel KERA mutation in a case of autosomal recessive cornea plana with primary angle-closure glaucoma [J/OL]. *J Glaucoma*, 2016, 25 (2) : e106-109 [2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967529/>. DOI: 10. 1097/IJG. 0000000000000258.
- [17] Gasull X, Castany M, Castellanos A, et al. The LRRC8-mediated volume-regulated anion channel is altered in glaucoma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 5392. DOI: 10. 1038/s41598-019-41524-3.
- [18] Muñoz-Negrete FJ, González-Martín-Moro J, Casas-Llera P, et al. Guidelines for treatment of chronic primary angle-closure glaucoma [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2015, 90 (3) : 119-138. DOI: 10. 1016/j. oftal. 2014. 09. 014.
- [19] Redfern RL, Patel N, Hanlon S, et al. Toll-like receptor expression and activation in mice with experimental dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (2) : 1554-1563. DOI: 10. 1167/iovs. 12-10739.
- [20] Milner MS, Beckman KA, Luchs JJ, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 27 Suppl 1 (Suppl 1) : 3-47. DOI: 10. 1097/01. icu. 0000512373. 81749. b7.
- [21] Dingerkus V, Becker MD, Doycheva D. Biologics in the treatment of uveitis [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2022, 239 (5) : 686-694. DOI: 10. 1055/a-1737-4425.
- [22] Dai S, Ying M, Wang K, et al. Two novel NYX gene mutations in the Chinese families with X-linked congenital stationary night blindness [J]. *Sci Rep*, 2015, 5 : 12679. DOI: 10. 1038/srep12679.
- [23] Zhang WJ, Zhao ZY, Chang LK, et al. Atractylodis rhizoma: a review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266 : 113415. DOI: 10. 1016/j. jep. 2020. 113415.
- [24] Zeitz C, Jacobson SG, Hamel CP, et al. Whole-exome sequencing identifies LRIT3 mutations as a cause of autosomal-recessive complete congenital stationary night blindness [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92 (1) : 67-75. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2012. 10. 023.
- [25] Mazar M, Alkrinawi S, Chalifa-Caspi V, et al. Primary ciliary dyskinesia caused by homozygous mutation in DNAL1, encoding dynein light chain 1 [J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88 (5) : 599-607. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2011. 03. 018.
- [26] Horani A, Ferkol TW, Shoseyov D, et al. LRRC6 mutation causes primary ciliary dyskinesia with dynein arm defects [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (3) : e59436 [2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23527195/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0059436.
- [27] Paff T, Omran H, Nielsen KG, et al. Current and future treatments in primary ciliary dyskinesia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18) : 9834. DOI: 10. 3390/ijms22189834.
- [28] Hocking AM, Shinomura T, McQuillan DJ. Leucine-rich repeat glycoproteins of the extracellular matrix [J]. *Matrix Biol*, 1998, 17 (1) : 1-19. DOI: 10. 1016/s0945-053x(98)90121-4.
- [29] Majava M, Bishop PN, Hägg P, et al. Novel mutations in the small leucine-rich repeat protein/teglycan (SLRP) genes in high myopia [J]. *Hum Mutat*, 2007, 28 (4) : 336-344. DOI: 10. 1002/humu. 20444.
- [30] Fincham GS, James S, Spickett C, et al. Posterior vitreous detachment and the posterior hyaloid membrane [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125 (2) : 227-236. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2017. 08. 001.
- [31] Kolb J, Tsata V, John N, et al. Small leucine-rich proteoglycans inhibit CNS regeneration by modifying the structural and mechanical properties of the lesion environment [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1) : 6814. DOI: 10. 1038/s41467-023-42339-7.
- [32] Gesteira TF, Verma S, Coulson-Thomas VJ. Small leucine rich proteoglycans: biology, function and their therapeutic potential in the ocular surface [J]. *Ocul Surf*, 2023, 29 : 521-536. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2023. 06. 013.
- [33] Beecher N, Chakravarti S, Joyce S, et al. Neonatal development of the corneal stroma in wild-type and lumican-null mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (1) : 146-150. DOI: 10. 1167/iovs. 05-0907.
- [34] Low S, Connor TB, Kassem IS, et al. Small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) in the retina [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14) : 7293. DOI: 10. 3390/ijms22147293.
- [35] Hobby P, Wyatt MK, Gan W, et al. Cloning, modeling, and chromosomal localization for a small leucine-rich repeat proteoglycan (SLRP) family member expressed in human eye [J]. *Mol Vis*, 2000, 6 : 72-78.
- [36] Patnaik S, Rai M, Jalali S, et al. An interplay of microglia and matrix metalloproteinase MMP9 under hypoxic stress regulates the opticon expression in retina [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 7444. DOI: 10. 1038/s41598-021-86302-2.
- [37] Ma J, Zhu TP, Moe MC, et al. Opticon production is reduced by hypoxia and VEGF in human retinal pigment epithelium via MMP-2 activation [J]. *Cytokine*, 2012, 59 (1) : 100-107. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2012. 03. 025.
- [38] Siwko S, Lai L, Weng J, et al. Lgr4 in ocular development and glaucoma [J]. *J Ophthalmol*, 2013, 2013 : 987494. DOI: 10. 1155/2013/987494.
- [39] Lütjen-Drecoll E. Importance of trabecular meshwork changes in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2000, 9 (6) : 417-418. DOI: 10. 1097/00061198-200012000-00001.
- [40] Soto D, Comes N, Ferrer E, et al. Modulation of aqueous humor outflow by ionic mechanisms involved in trabecular meshwork cell volume regulation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45 (10) : 3650-3661. DOI: 10. 1167/iovs. 04-0060.
- [41] Saccà SC, Pulliero A, Izzotti A. The dysfunction of the trabecular meshwork during glaucoma course [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230 (3) : 510-525. DOI: 10. 1002/jcp. 24826.
- [42] Zhou C, Chen X, Planells-Cases R, et al. Transfer of cGAMP into bystander cells via LRRC8 volume-regulated anion channels augments STING-mediated interferon responses and anti-viral immunity [J]. *Immunity*, 2020, 52 (5) : 767-781. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2020. 03. 016.
- [43] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19 (8) : 477-489. DOI: 10. 1038/s41577-019-0165-0.
- [44] 荆锋, 宋志红. NLRP3 炎症小体与葡萄膜炎的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18 (5) : 690-693. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 035.
- [45] Wandu WS, Tan C, Ogbeifun O, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 (Lrrk2) deficiency diminishes the development of experimental autoimmune uveitis (EAU) and the adaptive immune response [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (6) : e0128906 [2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067490/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0128906.
- [46] Zeitz C, Labs S, Lorenz B, et al. Genotyping microarray for CSNB-associated genes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (12) : 5919-5926. DOI: 10. 1167/iovs. 09-3548.
- [47] Pusch CM, Zeitz C, Brandau O, et al. The complete form of X-linked congenital stationary night blindness is caused by mutations in a gene encoding a leucine-rich repeat protein [J]. *Nat Genet*, 2000, 26 (3) :



- 324–327. DOI:10. 1038/81627.
- [48] Hirata-Tominaga K, Nakamura T, Okumura N, et al. Corneal endothelial cell fate is maintained by LGR5 through the regulation of hedgehog and Wnt pathway[J]. Stem Cells, 2013, 31 (7) : 1396 – 1407. DOI: 10. 1002/stem. 1390.
- [49] Rada JA, Cornuet PK, Hassell JR. Regulation of corneal collagen fibrillogenesis in vitro by corneal proteoglycan (lumican and decorin) core proteins[J]. Exp Eye Res, 1993, 56 (6) : 635 – 648. DOI: 10. 1006/exer. 1993. 1081.
- [50] 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. preteyeres. 2017. 05. 001.
- [51] Jang H, Stevens P, Gao T, et al. The leucine-rich repeat signaling scaffolds Shoc2 and Erbin; cellular mechanism and role in disease[J]. FEBS J, 2021, 288(3) : 721–739. DOI:10. 1111/febs. 15450.
- [52] Brückner L, Becker SK, Maissl V, et al. The actin-bundling protein Fascin-1 modulates ciliary signalling[J]. J Mol Cell Biol, 2023, 15(4) : mjad022. DOI:10. 1093/jmcb/mjad022.
- [53] Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis [J]. Thromb Res, 2004, 114 (5–6) : 447–453. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2004. 07. 020.
- [54] Ko J, Kim E. Leucine-rich repeat proteins of synapses[J]. J Neurosci Res, 2007, 85 (13) : 2824–2832. DOI:10. 1002/jnr. 21306.
- [55] Bierre H, Sabet C, Personnic N, et al. Internalins; a complex family of leucine-rich repeat-containing proteins in Listeria monocytogenes[J]. Microbes Infect, 2007, 9 (10) : 1156–1166. DOI: 10. 1016/j. micinf. 2007. 05. 003.
- [56] Ryan CA, Huffaker A, Yamaguchi Y. New insights into innate immunity in Arabidopsis[J]. Cell Microbiol, 2007, 9(8) : 1902–1908. DOI:10. 1111/j. 1462-5822. 2007. 00991. x.
- [57] Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands[J]. Annu Rev Biochem, 2007, 76 : 141–165. DOI: 10. 1146/annurev. biochem. 76. 060305. 151318.

(收稿日期:2025-02-10 修回日期:2025-08-31)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

视-隔发育不良伴单眼颞侧偏盲 1 例

范梦杰¹ 周洲¹ 朱益华² 刘旭阳^{1,3}¹厦门大学附属厦门眼科中心, 厦门 361000; ²福建医科大学附属第一医院眼科, 福州 350004;³深圳市人民医院眼科 暨南大学第二临床医学院, 深圳 518000

范梦杰现在福建医科大学附属第一医院眼科

范梦杰和周洲对本文有同等贡献

通信作者:刘旭阳, Email: xliu1213@126. com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82471071)

Septo-optic dysplasia with bitemporal hemianopsia on single eye: a case report

Fan Mengjie¹, Zhou Zhou¹, Zhu Yihua², Liu Xuyang^{1,3}¹Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, China;²Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China;³Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, 2nd Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518000, China

Fan Mengjie now works at Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University

Fan Mengjie and Zhou Zhou contributed equally to this article

Corresponding author: Liu Xuyang, Email: xliu1213@126. com

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82471071)

DOI:10. 3760/cma. j. cn115989-20210108-00018

患者男, 24 岁, 因发现右眼视野缺损 1 年余于 2020 年 11 月至厦门大学附属厦门眼科中心就诊。2019 年 12 月 20 日于外院查垂体 MRI 平扫+增强, 提示双侧侧脑室前脚呈“方盒状”, 双侧侧脑室扩张, 右侧视神经较对侧纤细, 垂体信号无异常(图 1), 考虑视-隔发育不良(septo-optic dysplasia, SOD)。患者体格及智力发育正常, 平素有吸烟、饮酒、熬夜等生活习惯, 否认其他疾病史及外伤史; 系足月顺产, 母亲孕期无特殊, 出生时无吸氧抢救史; 父母体健, 非近亲婚配, 无家族遗传史。眼科检查: 右眼裸眼视力 0.5, -0.50 DS/-1.25 DC×155°=1.0; 左眼裸眼视力 0.5, -1.50 DS=1.0; 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3 mm, 直接及间接对光反射存在, 双眼前节未见明显异常。眼

底检查: 右眼视盘较对侧偏小, 色淡, 边界欠清, 鼻侧血管可见白鞘, 鼻、颞侧及上方可见黄色外晕包绕形成双环征, A/V=2:3, 视网膜平伏, 黄斑中心凹反光可见; 左眼后极部及眼底未见明显异常(图 2)。双眼眼位正, 眼球各方向运动均未见明显异常, 未见眼球震颤。双眼眼压正常。眼轴右眼 23.71 mm, 左眼 24.39 mm。视野检查(Humphrey 24-2 SITA Standard)示右眼颞侧偏盲, 平均缺损(mean defect, MD)为-12.51 dB, 模式标准偏差(pattern standard deviation, PSD)为 15.21 dB, 视觉功能指数(visual field index, VFI)为 64%; 左眼 MD 为-0.39 dB, PSD 为 1.37 dB, VFI 为 100%(图 3)。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查显示黄斑厚度中心子区右眼