

先天性白内障一家系 *CRYBA4* 基因新变异及临床表型分析

张荣¹ 张婉泽² 路溪¹ 陈文琪³ 张炜¹ 于湄³

¹石家庄市第四医院眼科, 石家庄 050000; ²河北医科大学研究生学院, 石家庄 050000; ³石家庄市第四医院产前诊断分中心, 石家庄 050000

通信作者: 于湄, Email: yumeicqzd@163.com

【摘要】目的 探讨先天性白内障一家系的临床特点和遗传学病因。**方法** 采用家系调查研究, 纳入 2022 年 5 月于石家庄市第四医院眼科确诊的汉族先天性白内障一家系, 对先证者及家系中部分成员进行眼科临床检查。对先证者进行全外显子测序 (WES), 筛选与先天性白内障相关变异, 对家系其他成员行 Sanger 测序验证。采用 MutationTaster、PolyPhen-2、PROVEN 和 REVEL 软件对新发现的变异位点进行致病性分析; 采用 UGENE 软件在多物种中评估变异位点的保守性; 采用 SWISS-MODEL 软件比对变异型蛋白和野生型蛋白在三维结构上的差异。依据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 遗传变异分类标准与指南对新发现的变异位点进行评分。**结果** 该家系共 4 代 50 人, 其中患者 11 例, 男女患病比例接近 1:1, 且每代均有患者, 符合常染色体显性遗传。家系患者临床表现为双眼晶状体全层混浊, 均自幼发病。WES 结果提示先证者 *CRYBA4* 基因第 4 外显子存在 1 个新的杂合错义变异 c. 220T>C, 导致第 74 位氨基酸由酪氨酸变异为组氨酸 (p. Y74H)。Sanger 测序结果验证该变异符合家系共分离。MutationTaster、PolyPhen-2、PROVEN 和 REVEL 软件预测结果均显示该变异为致病或有害变异; UGENE 软件分析结果显示该位点在人、马、犬、牛及黑猩猩等多个物种间均高度保守; 蛋白结构预测显示, 该位点变异后 TYR-74 与 GLU-70 之间的 2 个氢键丢失, Greek Key 结构域 II 中变异位点周围结构部分破坏, 可能影响蛋白结构稳定性和功能。依据 ACMG 指南评分 (PM2+PP3+PP1+PP4+PP5) 提示该变异为可能致病变异。**结论** *CRYBA4* 基因 c. 220T>C (p. Y74H) 错义变异可能是该先天性白内障家系的遗传学病因, 该变异为首次报道。

【关键词】 先天性白内障; *CRYBA4* 基因; 基因变异; 家系

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20241586)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240918-00258

New variation and clinical phenotype analysis of *CRYBA4* gene in a family with congenital cataract

Zhang Rong¹, Zhang Wanze², Lu Xi¹, Chen Wenqi³, Zhang Wei¹, Yu Mei³

¹Department of Ophthalmology, The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China; ²Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ³Department of Prenatal Diagnosis, The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Yu Mei, Email: yumeicqzd@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and genetic etiology of a congenital cataract family. **Methods** A pedigree investigation was performed. A Chinese Han family with congenital cataract diagnosed in the Department of Ophthalmology of the Fourth Hospital of Shijiazhuang in May 2022 was enrolled. Ophthalmological clinical diagnoses were performed on the proband and certain members of the family. Whole exome sequencing (WES) was performed on the proband to screen for congenital cataract-related variants, and Sanger sequencing was performed on other family members. MutationTaster, PolyPhen-2, PROVEN, and REVEL software were used to analyze the pathogenicity of newly discovered variant sites; UGENE software was used to assess the conservation of variant sites in multiple species; SWISS-MODEL software was used to compare the differences in three-dimensional structure between variant proteins and wild-type proteins. The data of the new variation site were analyzed according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) classification and guidelines for genetic variation. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Ethics Committee of The Fourth Hospital of Shijiazhuang (No. 20230074). Both the subjects and their guardians were informed of the study purpose and voluntarily signed the informed consent form. **Results** This family consisted of 50 individuals in 4 generations, including 11 patients, with the male to female ratio of 1:1, and every

generation had patients. This family conformed to autosomal dominant inheritance. The clinical manifestation was total opacification of the crystalline lens in both eyes, all of which had free onset. WES results indicated that there was a new heterozygous variation c. 220T>C in exon 4 of the *CRYBA4* gene in the proband, which resulted in the variation of amino acid 74 from tyrosine to histidine (p.Y74H). Sanger sequencing results confirmed that the variation was consistent with family co-segregation. The prediction results of MutationTaster, PolyPhen-2, PROVEN and REVEL software all showed that the variation was pathogenic or harmful; the analysis results of UGENE software showed that this locus was highly conserved among many species including human, horse, dog, cattle and chimpanzee; protein structure prediction showed that after the variation of this locus, the two hydrogen bonds between TYR-74 and GLU-70 were lost, and the structure around the mutation site in Greek Key Domain II was partially destroyed, which might affect the stability and function of the protein structure. According to the ACMG guideline score (PM2+PP3+PP1+PP4+PP5), the variation site might cause disease. **Conclusions** The missense variation of the *CRYBA4* gene, c. 220T>C (p. Y74H), might be the genetic cause of congenital cataract in this family. This is the first report of this variant.

[Key words] Congenital cataract; *CRYBA4* gene; Genetic variation; Pedigree

Fund Program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20241586)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240918-00258

先天性白内障作为全球儿童可逆性盲的主要原因,总体患病率为 0.63/10 000~9.74/10 000,在亚洲地区患病率相对较高,可达 7.43/10 000^[1-2]。先天性白内障的临床表现主要是晶状体出现不同程度和不同形态的混浊,此外,患者有时还会伴随其他眼部及全身其他系统异常,例如小角膜、小眼球以及眼-脑-肾综合征等^[3-4]。先天性白内障的病因复杂多样,单侧白内障通常与眼部畸形有关,如小眼畸形、永存原始玻璃体增生症等;双侧白内障多与遗传因素关系密切,遗传方式以常染色体显性遗传较为常见,少数为常染色体隐性遗传及 X 染色体连锁隐性遗传^[5-6]。先天性白内障表现出显著的遗传和临床异质性,同一种基因变异可能导致不同的临床表现,而同一临床表现可能由不同的基因变异造成,这给临床诊断和遗传咨询工作带来挑战^[3]。

CRYBA4 基因位于人染色体 22q12.1,编码 *CRYBA4* 蛋白,该蛋白属于晶状体蛋白家族,对维持晶状体透明度至关重要^[7]。多项研究发现,*CRYBA4* 基因致病变异与多发性白内障 23 型 (OMIM:610425) 密切相关^[8]。截至目前,人类基因突变数据库已发现并收录了与先天性白内障相关的 13 种 *CRYBA4* 基因致病变异,其中 12 个为错义变异,仅有 1 个为移码变异^[8-11]。本研究拟采用高通量测序技术对先天性白内障一家系的致病变异进行筛查,旨在明确其遗传学病因。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用家系调查研究方法,纳入 2022 年 5 月于石家

庄市第四医院眼科确诊的汉族先天性白内障一家系,该家系包括 4 代共 50 名成员,其中 11 人患病,39 人表型正常, I -1、IV -12 已去世,该家系无近亲婚配史。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经石家庄市第四医院伦理委员会批准(批文号:20230074),受试者或其监护人均对本研究知情并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床检查 对家系中部分成员进行全面的眼科检查,包括最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、非接触眼压计 (ST-1000,重庆贝奥新视野医疗设备有限公司)、手持裂隙灯显微镜 (PSL Classic,英国 Keeler 公司)、裂隙灯显微镜 (SL 980N,意大利 CSO 公司)、彩色多普勒超声 (IU22 型,荷兰飞利浦公司)、直接检眼镜 (YZ11D,苏州六六视觉科技有限公司)、眼科 A/B 型超声诊断仪 (ODM-2200,天津迈达医学科技股份有限公司) 及角膜地形图测试仪 (DEA520,上海美沃精密仪器股份有限公司) 等,并进行全身检查以排除伴有其他系统异常。

1.2.2 外周全血标本采集及 DNA 提取 采用 EDTA 抗凝管收集先证者及部分家系成员外周全血各 5 ml; 选取 100 名无血缘关系且表型正常的健康志愿者血液标本作为对照。依据 DNA 提取试剂盒 (德国 Qiagen 公司) 的操作说明书提取基因组 DNA,并采用紫外分光光度计测定 DNA 的浓度和纯度,确保检测结果在合理范围内,最后采用电泳法验证提纯后 DNA 的完整性。

1.2.3 全外显子测序及 Sanger 测序验证 将提纯后的 DNA 进行打断、筛选、连接、扩增及纯化,完成文库构建。对文库依次进行杂交、单链环化及无意义 DNA 片段清除,采集目标 DNA; 采用高通量测序平台



(NovaSeq 6000, 美国 Illumina 公司) 对受检者进行全外显子测序, 多次循环后得到原始测序数据, 筛选先天性白内障相关变异。参照前期研究结果, 对筛选的 *CRYBA4* 基因变异位点 c. 220T>C 和 *UNC45B* 基因变异位点 c. 1695+18G>T 设计引物进行 Sanger 测序验证; *CRYBA4* 基因正向引物序列: 5'-ACCGTTCTAGACCCAATTGCTG-3', 反向引物序列: 5'-GGCTCTGGTCAGATGTTATACG-3'; *UNC45B* 基因正向引物序列: 5'-AAATCGCTTCACCCTCTTGACC-3', 反向引物序列: 5'-AAACTGCCCTCCTGTGCATCTT-3'; 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。将所得结果与 *CRYBA4* 和 *UNC45B* 基因标准序列进行比对, 从而验证基因芯片捕获和高通量测序结果。

1.2.4 变异位点致病性分析 采用 MutationTaster、PolyPhen-2、PROVEN 和 REVEL 软件对新发现的变异位点进行致病性分析。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 遗传变异分类标准与指南^[12] 对新发现的变异位点进行注释, 并预测其对蛋白功能的影响。采用 UGENE 软件在多物种中评估变异位点的保守性。应用 SWISS-MODEL 在线软件比对变异型蛋白和野生型蛋白在三维结构上的差异。

2 结果

2.1 家系成员临床表现分析

该家系男女患病比例接近 1:1, 且每代均有患者, 符合常染色体显性遗传模式(图 1)。先证者(IV-5), 男, 2 日龄, 足月顺产, 出生体重 2 900 g。出生后 2 d 体检, 经手持裂隙灯显微镜检查发现双眼晶状体全层混浊(图 2A); 彩色多普勒超声检查提示双眼晶状体密度增高(图 2B); 双眼角膜直径约 9.8 mm; 眼轴长度约 16.2 mm; 眼压: 右眼 12 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 11 mmHg。家系中其他患者均表现为双眼晶状体全层混浊(图 2C), 且自幼发病, 随年龄增长, 视力严重下降(表 1)。其他眼部检查及全身系统性检查未见明显异常。

2.2 基因检测及 Sanger 测序验证结果

通过靶向高通量测序发现先证者(IV-5) *CRYBA4* 基因第 4 外显子存在 1 个新的杂合错义变异 c. 220T>C, 导致编码蛋白第 74 位氨基酸由酪氨酸变异为组氨酸(p. Y74H)。Sanger 测序验证发现先证者祖母(II-5)、姨妈(II-9)、父亲(III-9)、叔叔(III-14)及表姑(III-18)均携带该变异, 而先证者表型正常的母亲(III-10)、叔叔(III-12)、同母异父兄长(IV-7)、表哥(IV-13)均未携带

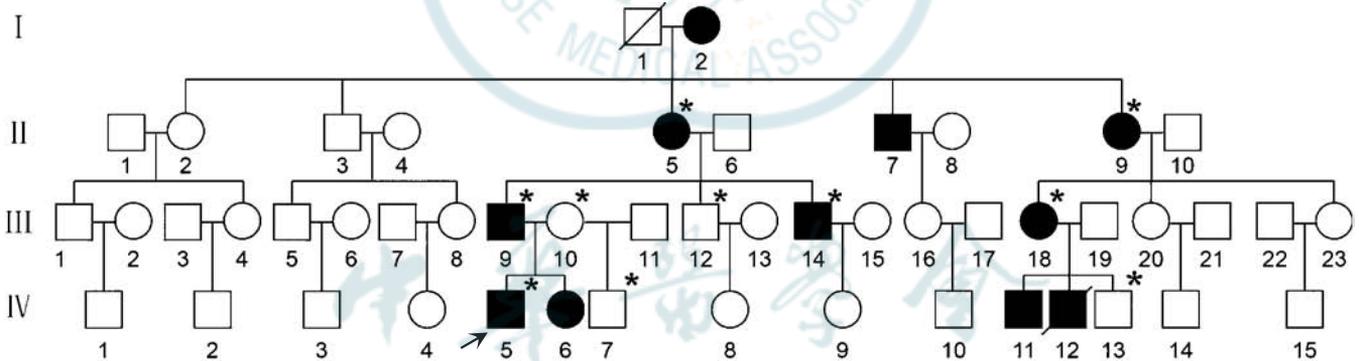


图 1 先天性白内障家系图 家系中 9 例患者(II -5、II -7、II -9、III -9、III -14、III -18、IV -5、IV -6、IV -11) 和 5 位表型正常成员(III -10、III -12、III -19、IV -7、IV -13) 纳入研究 □: 正常男性; ○: 正常女性; ■: 男性患者; ●: 女性患者; /: 已故; ↗: 先证者; *: 进行基因检测成员

Figure 1 Pedigree of a congenital cataract family Nine patients (II -5, II -7, II -9, III -9, III -14, III -18, IV -5, IV -6, IV -11) and five phenotypically normal members (III -10, III -12, III -19, IV -7, IV -13) in the family were included □: normal male; ○: normal female; ■: male patient; ●: female patient; /: deceased; ↗: proband; *: people underwent genetic test

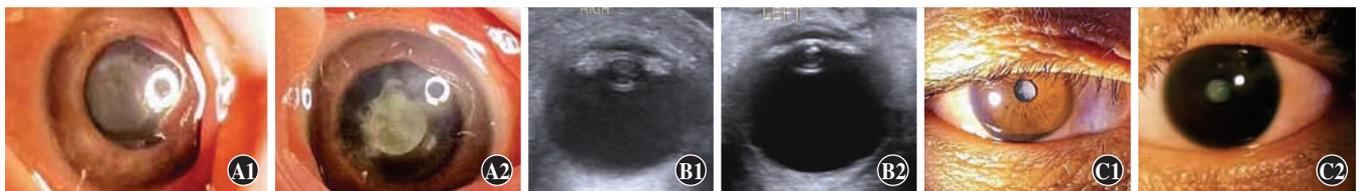


图 2 家系成员裂隙灯显微镜和超声检查图像 A: 先证者(IV-5) 双眼晶状体全层混浊 B: 先证者(IV-5) 双眼晶状体密度增高 C: 先证者父亲(III-9) 双眼晶状体全层混浊 A1、B1、C1: 右眼 A2、B2、C2: 左眼

Figure 2 Slit-lamp microscopy and ultrasound examination images of family members A: Complete opacification of the full layers in both eyes of the proband (IV-5) B: Increased lens density in both eyes of the proband (IV-5) C: Complete opacification of the full layers in both eyes of the proband's father (III-9) A1, B1, C1: Right eye A2, B2, C2: Left eye

该变异,符合家系共分离(图 3)。100 名无血缘关系的健康对照者中亦未发现该变异。此外,患先天性白内障家系成员(Ⅱ-5、Ⅱ-9、Ⅲ-18)和临床表型正常成员(Ⅲ-12)的 *UNC45B* 基因存在剪接变异 c. 1695+18G>T。

2.3 生物信息学分析及变异位点致病性分析

MutationTaster、PolyPhen-2、PROVEN 和 REVEL 软件预测结果均显示, *CRYBA4* 基因 c. 220T>C (p. Y74H) 为致病或有害变异(表 2); UGENE 软件分析发现,该变异位点在人、马、犬、牛及黑猩猩等多个物种间均高度保守(图 4)。蛋白结构预测显示, *CRYBA4* 基因 c. 220T>C (p. Y74H) 变异后 TYR-74 与 GLU-70 之间的 2 个氢键丢失, Greek Key 结构域 II 中变异位点周围结构部分破坏,可能影响蛋白结构稳定性和功能(图 5)。

错义变异 c. 220T>C (p. Y74H) 为罕见变异,在千人数据库和东亚人群数据库 (ExAC_EAS) 中未见收录 (PM2); 多种方法预测该变异会对基因或基因产物造成有害影响 (PP3); 经 Sanger 测序验证,变异与疾病在家系中共分离 (PP1); 变异携带者的表型高度符合先天性白内障 (PP4); 有可靠信誉来源的报告认为该变异致病 (PP5)。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南,该变异被评为可能致病变异 (PM2+PP3+PP1+PP4+PP5)。

UNC45B 基因 c. 1695+18G>T 剪接变异在家系患者和临床表型正常成员中都存在,在 ESP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库正常对照人群中未见收录,生物信息学软件预测提示为良性,其中 SplceAI 预测值为 0.05,因此,该变异与先天性白内障无明显相关性,予以排除。

表 1 该家系患者眼部临床表现
Table 1 Ocular clinical manifestations of patients in this family

患者	性别	确诊年龄	视力 (右眼/左眼)	晶状体混浊情况	目前眼部情况	角膜直径 (右眼/左眼, mm)	眼轴长度 (右眼/左眼, mm)	是否手术	手术年龄及术式	<i>CRYBA4</i> 基因变异位点	氨基酸改变
Ⅱ-5	女	8 岁	0.50/0.02	/	右眼人工晶状体眼,左眼无晶状体眼	10.6/10.6	24.2/24.6	是	14 岁行双眼白内障摘除术,61 岁行右眼人工晶状体植入术	c. 220T>C	p. Y74H
Ⅱ-7	男	7 岁	0.60/0.70	/	双眼人工晶状体眼	10.7/10.7	24.9/24.4	是	8 岁行双眼白内障摘除手术,10 岁行双眼人工晶状体植入术	/	/
Ⅱ-9	女	5 岁	0.02/0.30	/	右眼无晶状体眼,左眼人工晶状体眼	10.4/10.4	24.5/25.1	是	17 岁行右眼白内障摘除术,56 岁行左眼白内障超声乳化吸除+人工晶状体植入术	c. 220T>C	p. Y74H
Ⅲ-9	男	2 岁	0.06/0.04	全层混浊	双眼人工晶状体眼	10.9/10.9	25.1/25.4	是	41 岁行双眼白内障超声乳化吸除+人工晶状体植入术	c. 220T>C	p. Y74H
Ⅲ-14	男	3 岁	无光感/无光感	全层混浊	/	10.9/10.9	/	否	因外伤放弃手术	c. 220T>C	p. Y74H
Ⅲ-18	女	2 岁	0.20/光感	全层混浊	右眼人工晶状体眼	10.3/10.4	/	是	8 岁行右眼白内障摘除+人工晶状体植入术	c. 220T>C	p. Y74H
Ⅳ-5	男	2 日龄	追物可	全层混浊	双眼眼球震颤,人工晶状体眼	9.8/9.8	16.2/16.2	是	10 个月行双眼白内障超声乳化吸除+前部玻璃体切割+后囊切除术,2 岁 2 个月行双眼人工晶状体植入术	c. 220T>C	p. Y74H
Ⅳ-6	女	2 日龄	追物可	全层混浊	双眼无晶状体眼	9.5/9.5	16.3/16.1	是	3 个月行双眼白内障超声乳化吸除+前部玻璃体切割+后囊切除术	/	/
Ⅳ-11	男	15 日龄	追物可	全层混浊	双眼人工晶状体眼	9.8/9.7	16.3/16.5	是	8 个月行双眼白内障超声乳化吸除+前部玻璃体切割+后囊切除术,2 岁行双眼人工晶状体植入术	/	/

注: /: 未知

Note: /: unknown

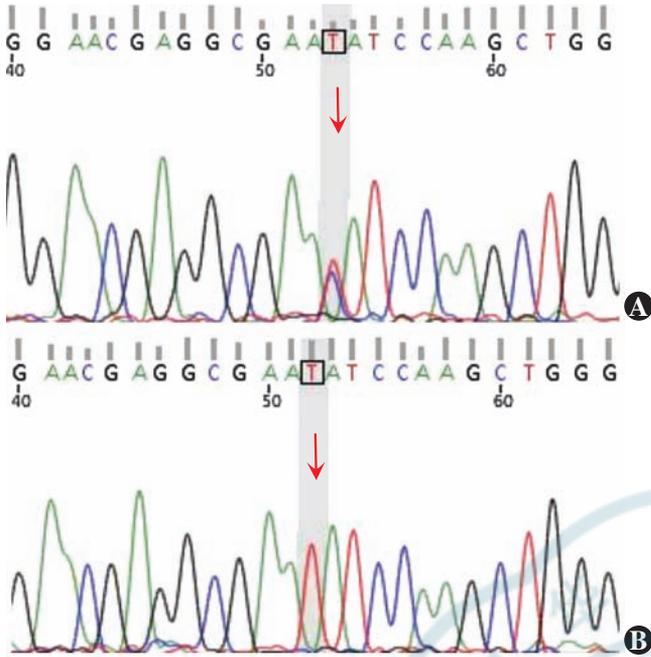


图 3 先天性白内障家系 *CRYBA4* 基因变异 Sanger 测序验证 A: 先证者及其他白内障患者 (II-5、II-9、III-9、III-14、III-18、IV-5) 均存在 *CRYBA4* 基因杂合变异 c. 220T>C (箭头) B: 正常表型家系成员 (III-10、III-12、IV-7、IV-13) 未检测到该变异 (箭头)

Figure 3 Sanger sequencing of *CRYBA4* gene in the congenital cataract family A: The proband and other cataract patients (II-5, II-9, III-9, III-14, III-18, IV-5) all had a heterozygous variation c. 220T>C (arrow) in the *CRYBA4* gene B: The variation (arrow) was not detected in any member of the normal phenotypic family (III-10, III-12, IV-7, IV-13)

表 2 *CRYBA4* 基因 c. 220T>C 变异位点致病性预测
Table 2 Pathogenicity prediction of the c. 220T>C variation sites in the *CRYBA4* Gene

软件名称	致病概率	评分	变异类型
MutationTaster	1		
PolyPhen-2		0.98	致病变异
PROVEN		-4.94	有害变异
REVEL		0.851	有害变异



图 4 *CRYBA4* 基因 c. 220T>C (p. Y74H) 变异位点保守性分析 *CRYBA4* 基因编码蛋白第 74 位氨基酸酪氨酸 (方框) 在不同物种间高度保守

Figure 4 Conservation analysis of *CRYBA4* gene c. 220T > C (p. Y74H) variation site Tyrosine was highly conserved in position 74 (box) of the *CRYBA4* gene in different species

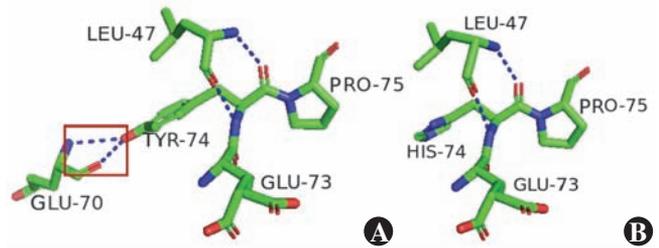


图 5 *CRYBA4* 蛋白结构预测 变异后 TYR-74 与 GLU-70 之间的 2 个氢键丢失 (红色方框), Greek Key 结构域 II 中变异位点周围结构部分破坏, 可能影响蛋白结构稳定性和功能 A: 野生型 B: 突变型
Figure 5 *CRYBA4* protein structure prediction Two hydrogen bonds between TYR-74 and GLU-70 were lost after variation (red box), and Greek Key domain II was partially destroyed around the variation site, which might affect the structural stability of the protein A: Wild type B: Mutant type

3 讨论

CRYBA4 基因变异导致的先天性白内障主要在儿童期发病, 表现为先天性板层白内障或核性白内障, 部分患者还可伴有小角膜、小眼畸形等^[7]。本家系患者主要表现为晶状体全层混浊, 自幼双眼发病, 从第 I 代至第 IV 代确诊年龄呈逐渐降低趋势, 推测主要与时代和家庭对该疾病的认知程度有关。本家系每代均有患者, 且男女比例均等, 无性别差异, 符合常染色体显性遗传模式。经生物信息学分析及变异位点致病性分析, 推测 *CRYBA4* 基因 c. 220T>C 变异是该先天性白内障家系的致病变异位点。

CRYBA4 蛋白属于晶状体蛋白家族, 主要富集于晶状体纤维间隙区域, 与晶状体结构稳定性和透明度密切相关, 是晶状体透明度的主要维持因素之一^[13]。该蛋白主要由 *CRYBA4* 基因编码, 其翻译产物为一种由 196 个氨基酸组成的多肽链, 包含 N 端和 C 端延伸以及 2 个结构域, 每个结构域由 2 个高度保守的 β 链组成, 每个 β 链又由 4 个称“Greek key”的反平行 β -折叠组成, 这种特殊的结构对于维持蛋白的正常空间构象、蛋白稳定性以及蛋白之间的相互作用至关重要^[13]。 β -折叠的稳定性依赖于氢键, 氢键破坏会影响蛋白空间结构的稳定性^[14]。c. 249A>G (p. T84A) 变异位于 β -折叠区, 其导致白内障的原因可能是通过破坏氢键减少蛋白质的结构接触区域, 进而改变蛋白自身结构及与其他蛋白的相互作用^[15]。c. 71G>T (p. G24V) 变异后破坏了 Gly-24 与两侧的 Gln-23 和 Glu-19 之间的氢键, 使缬氨酸与 Gln-23 和 Glu-19 之间的相互作用发生冲突, 最终破坏 β -折叠的稳定性^[8]。本研究中 c. 220T>C (p. Y74H) 错义变异位于 β -折叠区, 经蛋白结构预测, TYR-74 与 LEU-47 和 GLU-70 之间各以 2 个氢键连接, 变异后破坏了与 GLU-70 之间连接的 2 个氢键, 故推测氢键破坏可能是该家系的致病原因。

CRYBA4 蛋白与 CRYBB1 蛋白相互作用形成异源寡聚体,与类伴侣蛋白 CRYAA 相互作用来保持晶状体蛋白的稳定性和溶解度,防止白内障形成^[8]。既往研究发现,大多数晶状体蛋白基因致病变异破坏了晶状体蛋白的 Greek Key 结构域^[8]。迄今为止,已报道的导致先天性白内障的 CRYBA4 基因致病性变异位点共 13 个,其中 8 个位于 Greek Key 结构域 II,3 个位于 Greek Key 结构域 I,其余 2 个分别位于 Greek Key 结构域 IV 和氨基端^[8-11]。本研究中 c. 220T>C 变异位于 Greek Key 结构域 II 热点变异区域,推测可能与该区域氨基酸序列保守性更强有关。位于该结构域的变异,大多通过破坏 β -折叠结构,降低蛋白质稳定性,最终引起晶状体透明度改变^[16-17]。通过体外实验, Li 等^[17]发现 c. 225G>T (p. G64W) 变异导致 CRYBA4 蛋白错误折叠和稳定性下降,进而阻断其与 CRYBB1 蛋白的相互作用,但维持了与 CRYAA 蛋白的相互作用,这些改变可能是该变异导致先天性白内障的分子机制。c. 317T>C (p. F94S) 变异为亲水性丝氨酸取代高度保守的疏水性苯丙氨酸,降低了蛋白单体的稳定性^[7]。c. 199T>A (p. Y67N) 变异虽未引起蛋白构象的显著改变,但通过增加蛋白分子的构象灵活性,影响了其结构动力学稳定性及蛋白-蛋白相互作用^[15]。c. 71G>T (p. G24V) 变异可能导致 CRYBA4 蛋白无法与 CRYBB1 蛋白形成异二聚体,使其蛋白溶解度降低,进而引发白内障^[8]。因此推测本研究中 c. 220T>C 变异导致先天性白内障的原因是, TYR-74 与 GLU-70 之间的氢键被破坏,蛋白结构变得松散,一方面影响了 β -折叠,从而降低 CRYBA4 蛋白的稳定性;另一方面导致 CRYBA4 蛋白无法与 CRYBB1 蛋白和 CRYAA 蛋白相互作用,降低了蛋白质溶解度,形成白内障。Liu 等^[18]在 1 个中国先天性白内障家系中发现了 CRYBA2 基因 1 个新的错义变异 c. 223T>C (p. Y75H), 该变异通过降低 α -螺旋和 β -转角的比例,影响 β A2 晶状体蛋白的理化性质及稳定性,最终导致白内障。本研究中变异位点 c. 220T>C 是否影响 CRYBA4 蛋白的理化性质,需要进一步验证。

综上所述,本研究在中国先天性白内障一家系中发现 CRYBA4 基因新变异 c. 220T>C (p. Y74H), 与家系临床表型共分离,根据 ACMG 指南标准,该变异被评为可能致病变异。该变异位点的发现,不仅扩展了先天性白内障致病基因谱,还为家系的遗传咨询与产前诊断提供了重要依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张荣:设计试验、实施研究、采集/分析数据、文章撰写

及修改;张婉泽、路溪、陈文琪、张炜:设计试验、实施研究、采集数据;于涓:设计试验、实施研究、文章审阅及定稿

参考文献

- Sheeladevi S, Lawrenson JG, Fielder AR, et al. Global prevalence of childhood cataract: a systematic review[J]. Eye (Lond), 2016, 30(9): 1160-1169. DOI: 10.1038/eye.2016.156.
- Wu X, Long E, Lin H, et al. Global prevalence and epidemiological characteristics of congenital cataract: a systematic review and meta-analysis[J]. LANCET, 2016, 388: S55. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31982-1.
- Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract[J]. Arq Bras Oftalmol, 2011, 74(2): 136-142. DOI: 10.1590/s0004-27492011000200016.
- 张荣, 王雅从, 李凯, 等. 先天性白内障一家系 CRYAB 基因新变异及临床特点分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2025, 43(12): 1120-1125. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250319-00086.
- Zhang R, Wang YC, Li K, et al. A novel CRYAB gene variation and clinical features in a family with congenital cataracts[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(12): 1120-1125. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250319-00086.
- Lin N, Song H, Zhang Y, et al. Truncation mutations of CRYGD gene in congenital cataracts cause protein aggregation by disrupting the structural stability of γ D-crystallin[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 277(Pt 2): 134292. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134292.
- 张荣, 王雅从, 李凯, 等. X 连锁显性遗传型 Nance-Horan 综合征 1 例[J]. 中华眼科杂志, 2025, 61(12): 1020-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20250815-00345.
- Zhang R, Wang YC, Li K, et al. X-linked dominant Nance-Horan syndrome: a case report[J]. Chin J Ophthalmol, 2025, 61(12): 1020-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20250815-00345.
- Billingsley G, Santhiya ST, Paterson AD, et al. CRYBA4, a novel human cataract gene, is also involved in microphthalmia[J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(4): 702-709. DOI: 10.1086/507712.
- Zhang X, Liang C, Liu M, et al. A novel missense variant c. 71G>T (p. Gly24Val) of the CRYBA4 gene contributes to autosomal-dominant congenital cataract in a Chinese family[J]. Int Ophthalmol, 2023, 43(1): 43-50. DOI: 10.1007/s10792-022-02386-3.
- Liu HL, Zhang DW, Hu FY, et al. Mutational spectrum in a Chinese cohort with congenital cataracts[J/OL]. Mol Genet Genomic Med, 2023, 11(9): e2196[2025-09-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37337769/. DOI: 10.1002/mgg3.2196.
- Caswell RC, Gunning AC, Owens MM, et al. Assessing the clinical utility of protein structural analysis in genomic variant classification: experiences from a diagnostic laboratory[J]. Genome Med, 2022, 14(1): 77. DOI: 10.1186/s13073-022-01082-2.
- Sergouniotis PI, Barton SJ, Waller S, et al. The role of small in-frame insertions/deletions in inherited eye disorders and how structural modelling can help estimate their pathogenicity[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 125. DOI: 10.1186/s13023-016-0505-0.
- 盛迅伦. 《ACMG 遗传变异分类标准与指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(9): 898-903. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142.
- Sheng XL. Interpretation of standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(9): 898-903. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00142.
- Ghosh KS, Chauhan P. Crystallins and their complexes[J]. Subcell Biochem, 2019, 93: 439-460. DOI: 10.1007/978-3-030-28151-9_14.
- Rose GD, Fleming PJ, Banavar JR, et al. A backbone-based theory of protein folding[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(45): 16623-16633. DOI: 10.1073/pnas.0606843103.
- Kumar M, Agarwal T, Kaur P, et al. Molecular and structural analysis of genetic variations in congenital cataract[J]. Mol Vis, 2013, 19: 2436-2450.
- Yu Y, Qiao Y, Ye Y, et al. Identification and characterization of six β -crystallin gene mutations associated with congenital cataract in Chinese families[J/OL]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(3): e1617[2025-09-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594837/. DOI: 10.1002/mgg3.1617.
- Li W, Ji Q, Wei Z, et al. Biochemical characterization of G64W mutant of acidic beta-crystallin 4[J]. Exp Eye Res, 2019, 186: 107712. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107712.
- Liu Y, Ye Z, Yu H, et al. A novel base substitution mutation of the CRYBA2 gene is associated with autosomal dominant congenital cataract[J]. Gene, 2024, 927: 148726. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148726.

(收稿日期:2025-09-20 修回日期:2025-12-17)

(本文编辑:施晓萌)