

# 晶状体上皮细胞凋亡调控基因与白内障的研究

李伟华, 亢泽峰, 李 凌, 田吟桦

基金项目: 中国自然科学基金资助项目 (No. 30772889)  
作者单位: (810007) 中国青海省西宁市, 青海省人民医院眼科  
作者简介: 李伟华, 青海大学医学院在读硕士研究生。  
通讯作者: 亢泽峰, 主任医师, 博士生导师. zefeng2531@163.com  
收稿日期: 2009-11-23 修回日期: 2009-12-17

## Research of controlling genes of lens epithelial cell apoptosis and cataract

Wei-Hua Li, Ze-Feng Kang, Ling Li, Yin-Hua Tian

Foundation item: Natural Science Foundation of China (No. 30772889)

Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Correspondence to: Ze-Feng Kang. Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China. zefeng2531@163.com

Received: 2009-11-23 Accepted: 2009-12-17

### Abstract

• Cataract is one of the most common eye diseases causing blind, lens epithelial cell apoptosis is the cellular basis of all kinds of cataract except congenital cataract. Recent studies have shown that: a variety of regulatory genes involved in lens epithelial cell apoptosis. This article reviewed the recent advances in the researches on lens epithelial cell apoptosis and cataract.

• KEYWORDS: lens epithelial cell apoptosis; controlling gene; cataract

Li WH, Kang ZF, Li L, et al. Research of controlling genes of lens epithelial cell apoptosis and cataract. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(1):88-89

### 摘要

白内障是最常见的致盲眼病之一,晶状体上皮细胞的凋亡是除先天性白内障以外的所有类型白内障发生的共同细胞学基础。近些年的研究表明:多种调控基因参与了晶状体上皮细胞凋亡。我们将近年来晶状体上皮细胞凋亡调控基因与白内障的研究情况做一综述。

关键词: 晶状体上皮细胞凋亡; 调控基因; 白内障

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.01.028

李伟华, 亢泽峰, 李凌, 等. 晶状体上皮细胞凋亡调控基因与白内障的研究. 国际眼科杂志 2010;10(1):88-89

### 0 引言

晶状体上皮细胞 (lens epithelial cell, LEC) 是晶状体前囊膜的单层上皮细胞, 是晶状体内代谢最活跃的部位, 担负着晶状体的生长、分化及损伤修复, 在保护整个晶状体的透明性和内环境稳定上起着重要作用。一旦由于某

些原因, 如氧化作用、紫外线照射、Ca<sup>2+</sup> 增高等因素损害了晶状体上皮细胞的正常结构和功能, 就可能导致晶状体上皮细胞凋亡。国外一些学者用透射电镜观察正常及白内障患者晶状体上皮细胞超微结构时发现: 正常晶状体上皮细胞形态规则, 细胞膜结构清晰, 相邻细胞及晶状体囊皮细胞结合紧密, 细胞质及染色质均匀无凝缩。白内障患者晶状体上皮细胞可见凋亡细胞。这些凋亡细胞与相邻细胞及晶状体囊膜疏松结合, 细胞外形不规则、扭曲, 进而微绒毛消失, 以出芽的方式形成有膜包被的凋亡小体。从而提出了 LEC 凋亡是除先天性白内障以外的所有类型白内障形成的细胞学基础。因此, 白内障的发生与晶状体上皮细胞凋亡有直接关系。另一些学者研究发现, 目前有 20 余种基因与白内障的发生、发展、预防、治疗密切相关, 按基因表达产物对凋亡过程的作用分为两类: (1) 促进细胞凋亡的基因, 如 *c-myc*, *P53*, *c-Jun*, *c-fos* 和 *Bcl-xs* 等; (2) 抑制细胞凋亡的基因, 如 *Bcl-2*, *Bcl-xl*, *Mcl* 和 *MyD16* 等。从国内外的报道资料来看: *P53*, *Bcl-2*, *c-myc* 与白内障的关系研究较多, 得到了广泛认可。

### 1 P53 与白内障

1.1 P53 的一般生物学特性 P53 是一种典型的抑癌基因, 是目前发现的与人类肿瘤相关性最高的基因, 被誉为基因组的守护者。编码的蛋白位于细胞核内, 对细胞生长起负调节作用, 能促进程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD)。P53 在正常细胞中表达量极低, 但是当细胞受到低氧、紫外照射、化合物刺激等反应后表达量快速急剧增加并被激活, 由于含有一段序列专一性 DNA 转录结合序列, 作为转录因子, P53 可调节大量靶基因的表达, 从而影响细胞周期阻滞、凋亡、分化、静息、DNA 损伤、血管生成和转移的抑制以及其他功能<sup>[1-4]</sup>。P53 分为野生型和突变型两种, 野生型 P53 对 PCD 具有激发作用, 而突变型 P53 则有抑制 PCD 的作用。研究表明正常组织中野生型 P53 蛋白表达很低, 当细胞 DNA 损伤后, P53 基因激活, P53 蛋白增多, 终止细胞增殖, 使损伤的 DNA 得以修复, 保持细胞基因组的完整性; 如果 DNA 修复失败, P53 蛋白持续升高, 便可引起细胞凋亡。当 P53 基因发生突变时, 突变的 P53 蛋白不能引起细胞增殖的停滞或凋亡, 导致细胞生长失控, 肿瘤发生。

1.2 P53 与白内障的关系 随着对晶状体上皮细胞凋亡调控基因的深入研究, 越来越多的学者发现 P53 与白内障密切相关。李桂荣等<sup>[5]</sup> 应用免疫组化的方法, 对白内障患者的晶状体前囊膜进行分析, 发现 P53 在正常晶状体上皮细胞中蛋白表达阳性细胞率 < 15%, 在老年白内障晶状体上皮细胞中阳性细胞率平均为 28%, 两型之间存在显著差异 ( $P < 0.01$ ), 进一步说明 P53 基因促进了晶状体上皮细胞凋亡, 导致了晶状体混浊。李元彬等<sup>[6]</sup> 通过免疫组化法发现: 在正常透明晶状体中未见到 P53 蛋白表达阳性细胞, 在白内障组中有 16.9% ~ 19.1% 阳性细胞, 也说明了 P53 基因促进了晶状体上皮细胞的凋亡, 导致了晶状体混浊。赵学英等<sup>[7]</sup> 探讨衣霉素诱导细胞 P53 表达升高, 并且 P53 参与了内质网应激诱导的晶状体上皮细

胞凋亡,导致了白内障的发生。国外学者 Ayala 等<sup>[8]</sup>通过紫外线对比照射大鼠晶状体,应用免疫组化及 RT-PCR 技术定量分析得出结论:经紫外线照射后的晶状体上皮细胞内 P53 明显增高,由紫外线诱导的晶状体上皮细胞凋亡与 P53 的表达增高有密切关系。

## 2 Bcl-2 与白内障

**2.1 Bcl-2 的一般生物学特性** 目前已经发现的 Bcl-2 蛋白家族按功能可分为两类,一类是象 Bcl-2 一样具有抑制凋亡作用,如哺乳动物的 Bcl-X1, Bcl-W, Mcl-1, A1, 线虫 Ced-9, 牛痘病毒 E1B119kD 等,而另一类具有促进凋亡作用,如 Bax, Bcl-Xs, Bad, Bak, Bik/Nbk, Bid 和 Harakiri。首先, Bcl-2 是一种促癌基因,能抑制细胞凋亡。其蛋白定位于核膜、内质网、线粒体膜。它不能阻止氧自由基形成,而能阻止其损伤效应,包括对膜脂质的氧化损伤。在无氧条件下培养细胞只能抑制活性氧自由基(ROS)诱导的细胞凋亡而不能抑制其它细胞凋亡,且 Bcl-2 能在无氧条件下保护细胞不发生凋亡,所以认为 Bcl-2 不一定通过对 ROS 的抑制作用而发挥功能。其次,在 Bcl-2 这个家族基因中, Bcl-2, Bcl-xl 和 Bax 是其重要成员,它们主要通过线粒体途径参与凋亡调控,当细胞受到死亡信号刺激,与 Bcl-2 或 Bcl-xl 蛋白相结合的 Bax 蛋白就会被置换出来,线粒体膜通透性增加,它介导的细胞色素 C 释放出一系列物质,最终导致细胞死亡<sup>[9]</sup>。

**2.2 Bcl-2 与白内障的关系** 近年来研究发现 Bcl-2 与晶状体上皮细胞凋亡所致的白内障的关系日益密切。Schwartz 等<sup>[10]</sup>认为 Bcl-2 是一种抗氧化剂,能抑制过氧化物诱导的凋亡,与晶状体上皮细胞凋亡呈负相关。Huang 等<sup>[11]</sup>应用 TUNEL 法及透射电镜在大鼠身上进行实验,发现由过氧化物引起的晶状体上皮细胞凋亡能被复方水蛭滴眼液所抑制,而复方水蛭滴眼液在晶状体上皮细胞凋亡中的分子机制归因于 Bcl2 基因的调节。Mao 等实验结果显示, Bcl-2 能调节兔晶状体上皮细胞表达,通过下调  $\beta$ -晶状体蛋白基因, Bcl-2 减弱由 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的兔晶状体上皮细胞对凋亡的抵抗力。翁景宁观察胚胎、儿童和老年性白内障患者晶状体上皮细胞 Bcl2 基因蛋白表达结果显示,胚胎、儿童组 Bcl-2 基因蛋白表达阳性率为 100%,老年性白内障患者 Bcl2 基因蛋白表达阳性率为 0%。范伟等<sup>[12]</sup>通过 TUNEL 法检测晶状体上皮的凋亡细胞发现:在年龄相关性白内障患者的晶状体上皮细胞的超微结构中可见凋亡之细胞,健康成年人晶状体上皮细胞正常。年龄相关性白内障患者的晶状体上皮细胞凋亡百分率为 21.20%,健康成年人的晶状体上皮细胞凋亡百分率为 0.25%。年龄相关性白内障患者晶状体上皮细胞的 Bcl2 基因表达为 0,健康成年组和胚胎晶状体上皮细胞的 Bcl-2 基因表达为 100%。其研究结果显示,年龄相关性白内障患者晶状体上皮细胞 Bcl2 基因蛋白表达为阴性,说明年龄相关性白内障患者晶状体上皮细胞受着凋亡相关基因的调控而出现细胞凋亡,并显示出 Bcl2 基因在晶状体上皮细胞中的表达与晶状体上皮细胞凋亡百分率呈负相关。这提示我们,在临床上也许可以通过影响 Bcl2 基因的表达以抑制晶状体上皮细胞凋亡来预防白内障的产生,从而在基因水平上治疗白内障,开辟非手术治疗白内障的另一条新途径。

## 3 c-myc 与白内障

**3.1 c-myc 的一般生物学特征** c-myc 基因属原癌基因或凋亡调节基因,具有潜在的抑制细胞凋亡的作用。它主要参与转录,而在转录过程中可以是激活启动而诱导细胞周期

进程和分化,也可以是抑制启动而导致阻止细胞分化或程序死亡,因此它既是激活子又是抑制子。这种取决于在有足够的促进增殖因子存在时, c-myc 促进癌细胞增殖,当某些生长因子缺乏和有抑癌因子存在时,则可诱导细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

**3.2 c-myc 与白内障的关系** 自 1972 年 Kerr 等首次发现并命名细胞凋亡以来,有关细胞凋亡的研究迅速在生物医学的各个领域兴起,国内外的广大学者对白内障晶状体上皮细胞进行超微结构观察和生化特征检测,揭示了白内障的发生与晶状体上皮细胞凋亡的关系,并从分子水平上探讨了细胞凋亡调控基因 c-myc 在晶状体上皮细胞中的蛋白表达,为白内障的预防及基因治疗提供了有力的实验依据。Hann 等<sup>[14]</sup>发现半乳糖白内障早期有 c-myc 基因的高表达,说明在白内障发生过程中也存在有“快速早期反应”核因子的变化,白内障后期 c-myc 基因的蛋白表达水平可恢复正常。林宏华等<sup>[15]</sup>的研究发现, LEC 中 c-myc 水平在半乳糖诱导 7d 和 14d 均高于对照组,尽管 24d 接近正常水平,但 LEC 凋亡率却很高。可见 c-myc 基因参与了 LEC 的凋亡过程,导致晶状体混浊的发生。

## 4 展望

白内障是最常见的致盲眼病之一,虽然大部分可以通过手术治疗,但并发症较多,所以防治尤为关键。随着细胞生物学和分子生物学的发展,越来越多的晶状体上皮细胞凋亡调控基因被人们所认识,其调控机制也将会得到进一步揭示,有望通过促进凋亡抑制基因的表达、抑制激活基因的表达,或通过抑制凋亡诱导物和阻抑其活性物的形式而达到预防或治疗目的。因此,深入研究晶状体上皮细胞凋亡的发生机制及基因调节机制,可以为白内障的治疗以及药物的开发提供新的思路。

## 参考文献

- 1 Helton ES, Chen X. r63 modulation of the DNA damage response. *J Cell Biochem* 2007;100(4):883-896
- 2 Stiewe T. The 053 family in differentiation and tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):165-168
- 3 Sherr CJ, McCormick F. The RB and 053 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2002;2(2):103-112
- 4 Laptenko O, Prives C. Transcriptional regulation by 053: one protein, many possibilities. *Cell Death Differ* 2006;13(6):951-961
- 5 李桂荣,苏冠方,周鸿雁.老年白内障晶状体上皮细胞凋亡及凋亡基因的表达. *中国老年学杂志* 2007;27(12):1186
- 6 李元彬,陈薇,李守明,等.老年性白内障晶状体上皮细胞凋亡及相关基因蛋白的表达. *眼科研究* 2003;12(6):615-618
- 7 赵学英,高顺玉,李树德,等. p53 基因在内质网应激诱导的晶状体上皮细胞凋亡中的作用. *昆明医学院学报* 2009;30(1):36-38
- 8 Ayala M, Strid H, Jacobsson U, et al. P53 expression and apoptosis in the lens after ultraviolet radiation exposure 2007;48(9):4187-4191
- 9 Veresov VG, Davidovskii AI. Activation of Bax by joint action of tBid and mitochondrial outer membrane: Monte Carlo simulations. *Eur Biophys J* 2009;38(7):941-960
- 10 Schwartz PS, Hockenbery DM. Bcl-2-related survival proteins. *Cell Death Differ* 2006;13(8):1250
- 11 Huang XR, Qi MX, Wang ZY, et al. Inhibition effects of compound leech eye drops on apoptosis of lens epithelial cells and expressions of Bcl-2 and Bax genes in rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2007;5(6):681-685
- 12 范伟,吉祥,喻长泰.晶状体上皮细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 表达与年龄相关性白内障形成的关系. *眼视光学杂志* 2003;5(2):75-78
- 13 Ifandi V, Al-Rubeai M. Regulation of cell proliferation and apoptosis in CHO-K1 cells by the coexpression of c-myc and Bcl-2. *Biotechnol Prog* 2005;21(3):671
- 14 Hann SR. Role of post-translational modifications in regulatin c-Myc proteolysis, transcriptional activity and biological function. *Semin Cancer Biol* 2006;16(4):288