

PAX6 基因在眼发育中的调控作用

李志清, 黄悦, 孙慧敏

基金项目: 国家自然科学基金资助 (No. 30973272)

作者单位: (300384) 中国天津市, 天津医科大学眼科医院

作者简介: 李志清, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 孙慧敏, 医学学士, 主任医师, 教授, 研究方向: 白内障。

doctorsunhuimin@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-11-27 修回日期: 2013-03-27

Regulation role of PAX6 gene in the eye development

Zhi-Qing Li, Yue Huang, Hui-Min Sun

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 30973272)

Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Correspondence to: Hui-Min Sun. Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China. doctorsunhuimin@yahoo.com.cn

Received: 2012-11-27 Accepted: 2013-03-27

Abstract

• PAX6 gene plays an important role on the embryological development through regulating cell proliferation, migration, differentiation and adhesion. This is supported by the fact that expression of PAX6 is dysregulated in several congenital diseases, especially in eye, nose, nerve system, pancreatic gland and endocrinologic system. In this review a general background of the PAX6 gene was summarized, and we also give a brief introduction of roles on genes up and down stream from PAX6 gene and its genetic mutation within eye development.

• KEYWORDS: PAX6 gene; genetic mutation; embryological development

Citation: Li ZQ, Huang Y, Sun HM. Regulation role of PAX6 gene in the eye development. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013; 13 (4): 685-687

摘要

PAX6 基因在胚胎发育过程中起着重要的作用。它通过调节细胞增殖迁移、分化和黏附等活动, 在不同的组织和细胞中发挥不同的功能。PAX6 基因的异常表达是许多先天性疾病的原因, 尤其在眼睛、神经系统、鼻、胰腺和内分泌腺等组织器官的先天性疾病。我们介绍 PAX6 基因的背景知识, 并对其上下游基因和基因突变对眼发育的影响进行综述。

关键词: PAX6 基因; 基因突变; 胚胎发育

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.04.12

引用: 李志清, 黄悦, 孙慧敏. PAX6 基因在眼发育中的调控作用. *国际眼科杂志* 2013; 13(4): 685-687

0 引言

PAX6 基因是在研究 WAGR 综合征 (Wilms 瘤) 的致病基因时发现的^[1], 后来在对无综合征表现的无虹膜病例中也发现了 PAX6 基因突变, 确定了 PAX6 基因与先天性无虹膜密切相关^[2]。在随后的研究中发现, PAX6 基因在胚胎发育过程中起着重要的调控作用^[3-7]。PAX 基因家族有九个成员^[3], 分别命名为 PAX1 ~ PAX9。其中 PAX6 在眼、神经系统、鼻、胰腺和内分泌等组织器官的发育中起着重要作用, 它广泛地参与细胞增殖、迁移、分化和黏附等生命活动^[4-6], 在不同的组织和细胞中发挥不同的功能。人类杂合子 PAX6 基因突变除了导致先天无虹膜外, 还可以有多种表现形式, 如先天性白内障、青光眼、眼球震颤等。我们就 PAX6 基因位置和结构、在眼部的作用、上下游调控因子和基因突变这几个方面进行综述。

1 PAX6 基因的位置和结构

PAX6 基因位于人染色体第 11 号染色体长臂 13 位点 (11p13), PAX6 有配对盒序列和同源结构域序列。PAX6 配对盒基元保守序列为 387bp, 编码 129 个氨基酸。PAX6 同源结构域编码 61 个氨基酸, 两结合域的蛋白质二级结构均含 3 个 α 螺旋, 通过识别并结合特定的 DNA 靶位点而调节靶基因表达。PAX6 基因 ORF 的 3' 端 1/3 区域编码了 145 个氨基酸组成的富含脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸区域 (PST), 该区域具有转录激活因子功能。PST 区末端的 40 个氨基酸组成了一个高度保守的 C-末端肽, 可能对同源结合域连接的 DNA 起调节作用^[7], PAX6 基因结构在脊椎动物和无脊椎动物均十分保守^[8-10]。人类与啮齿类动物的整个编码区域相似性为 100%, 与家禽类和斑马鱼的相似性分别为 96% 和 93%^[11]。由于 PAX6 基因在进化过程中的高度保守性, 意味着该基因在发育过程中起着至关重要的作用^[12]。

2 PAX6 基因在眼部的作用

PAX6 基因的正常表达在多种器官发生中起着决定性作用^[13-17], 例如在眼睛发育过程中, PAX6 从胚胎第 8d 前表达, 时间早于任何形态学分化^[18, 19]。表面外胚层中, 形成基板前 PAX6 就已经表达, 一直持续表达达到晶状体分化, 最终存在于成人晶状体和角膜上皮。在前神经板中 PAX6 表达, 但在视泡中, PAX6 表达被限制在远端, 即视柄和 RPE 外。当神经元分化开始, PAX6 在多数分化的神经元中降调节, 但在神经节和无长突细胞中仍表达。这种动态的和进化的保守性暗示了 PAX6 在眼发育中扮演了

重要的作用^[20]。

眼的发育对 *PAX6* 的表达水平极其敏感。当 *PAX6* 活性缺乏时,视泡与表面外胚层的接触不能维持,神经视网膜和视网膜色素上皮不能分化,最终视泡退化,表面外胚层源性的眼结构完全缺失。但是当 *PAX6* 仅从表面外胚层中移出时,视泡和表面外胚层的接触仍能维持^[20]。综上所述,在眼发育过程中,*PAX6* 表达于视神经、晶状体、角膜上皮、虹膜、睫状体、视网膜及色素上皮层^[21-22]。*PAX6* 表达异常导致眼发育异常,在人类表现为先天无虹膜,在小鼠表现为“小眼”畸形。在人类晶状体发生中,*PAX6* 基因结合位点的启动子对于晶状体的特定表达是必需的^[16,22],而且在实验性晶状体培养中 *PAX6* 持续表达,其下游相关基因如 *Six3* 和 *Prox1* 等^[23] 也持续表达。

PAX6 基因在晶状体发育的不同时间所起到的作用有可能是不同的。例如在摘除晶状体的蝾螈眼睛内,通过 morpholins 处理来敲除 *PAX6* 基因,发现在再生不同时期敲除该基因可以阻止细胞增殖和晶状体蛋白的表达,但是一旦晶状体蛋白表达、晶状体纤维分化开始,那么即使没有该基因的表达,晶状体蛋白仍然能够持续表达^[24,25]。说明该基因是在晶状体再生的早期阶段调控细胞的增殖,在晶状体蛋白表达后控制晶状体纤维分化。

3 *PAX6* 基因在晶状体发生中的上下游调控因子

PAX6 在组织发育中的重要性表现在,它能与多种因子结合,并通过这种结合,直接或间接地调控多种其他转录因子、蛋白、激素等靶目标,从而调节多种生命活动的进行^[26-28]。目前比较公认的晶状体再生过程中涉及的因子及通路如下^[29-32]: 目前已知与 *PAX6* 基因直接或间接相关的上游基因包括^[32] *Bmp4*, *Bmp7*, *Shh*, *Rx*, *Fgf* 等; 下游调控基因包括转录因子是 *PAX3*, *Chx10*, *Six3*, *Eya1*, *Eya2*, *Sox2*, *Foxe3*, *Maf*, *Mitf*, *Atoh7*, *Hex1*, *Ascl1*, *Prox1*, *Lhx2*, *TFIID* 复合体, *Rb1*, *Pitx3*, *Etv6* 等; 结构蛋白为晶状体蛋白: *Cryaa*, *Cryab*, *Crybb1*, *Cryba4*, *Cryz*, *keratin Krt1-12*; 形态发生的调控因子: *MMP9*, *Paralemmin*; 细胞黏附因子 *L1cam*; 胰腺分泌的激素 *Insulin*, *Gcg*, *Smst*; 酶/裂解因子 *Mocx3*, *Cpsf1* 等。

目前发现 *PAX6* 基因相关的信号通路为 FGF/BMP 信号通路,在晶状体、神经管发育分化过程中,转录因子 *PAX6*, *Six3*, *Sox2* 受 FGF 和 BMP 信号的调控^[32]。如 BMP 信号促进 *PAX6* 在神经管腹侧的表达, BMP 信号还通过水平依赖性方式调控 *PAX6* 的表达,即高水平 BMP 信号可减弱 *PAX6* 表达,中等水平 BMP 信号可使神经管中间区域高水平表达的 *PAX6* 向腹侧转移,低水平 BMP 信号使神经管中间区域表达的 *PAX6* 向腹侧扩展。研究表明, BMP 通路有可能是通过调节 *PAX* 及 *HLH* 基因表达来调节背腹神经管、中间神经管的发育和分化的^[33]。

4 *PAX6* 基因突变

4.1 *PAX6* 基因与表现型呈剂量依赖关系 *PAX6* 基因的一个基本特征就是如果杂合突变存在,被影响的器官可表现为体积减小;纯合突变存在时,则表现为器官缺失,即剂量依赖性的表现型^[33]。如 *PAX6* 无效突变的纯合鼠表现为无眼;当减少 *PAX6* 剂量时出现小眼型,并能够影响视网膜神经节细胞轴索的形成^[34],过度表达也引起了小眼

型和光感受体的丢失,由此提示在眼的正常发育过程中, *PAX6* 的表达量是被严格控制的。

4.2 *PAX6* 基因突变表现型 人类 *PAX6* 基因的杂合突变能引起无虹膜和其他先天性眼发育异常,黄斑发育不良、视神经发育不良等神经缺陷也比较普遍^[33]。人类和小鼠的 *PAX6* 纯合突变是致命的,导致严重的发育异常包括无眼、严重的嗅觉结构缺失以及脑的畸形,个体常常不能存活。在对单纯无虹膜的患者进行脑部 MRI 检查时发现了一系列特征性的异常,最普遍以及最显著的就是前联合的缺失及异常。其他的异常包括松果体发育异常、胼胝体白质的改变以及小脑灰质的异常。功能性的改变包括嗅觉减退和半球内听力传导异常^[34,35]。

4.3 *PAX6* 基因突变型与表现型的关系 *PAX6* 突变最普遍的就是先天性虹膜缺失^[36],但同时也能影响角膜、晶状体和视网膜。*PAX6* 突变也能引起一组无虹膜表现型的其他异常,比如视神经缺损、角膜变性、小眼畸形、以及黄斑发育不良。

已经发现的 *PAX6* 突变类型包括移码、错义突变、无义突变、剪切点错误、缺失及插入突变等^[37,38]。分析 *PAX6* 基因突变位置的分布情况以及基因型和表现型的关系发现:将终止密码子 (PTC) 提前引入开放区读码框的突变明显导致无虹膜;非无虹膜类型表现主要与错义突变相关。

5 结语

综上所述, *PAX6* 基因对眼和神经的正常发育起着重要作用。 *PAX6* 基因的表达与其表现型呈现明显的剂量依赖关系。深入研究 *PAX6* 基因的上下游基因及调控因子将有助于发现 *PAX6* 基因作用的不同通路,对发现 *PAX6* 基因相关疾病的发病机制提供更多线索。

参考文献

- 1 Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, et al. Positional cloning and characterization of a paired-box and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991;67(6):1059-1074
- 2 Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, et al. The human *PAX6* gene is mutated in two patients with aniridia. *Nat Genet* 1992;1(5):328-332
- 3 Stapleton P, Weith A, Urbanak P, et al. Chromosomal localization of seven Pax genes and cloning of a novel family member, Pax9. *Nat Genet* 1993;3:292-298
- 4 李艺. 胎儿酒精中毒综合征及其发病机理的研究进展. *中国神经精神疾病杂志* 2008;34(3):188-190
- 5 刘旭阳, 傅涛. Pax6 基因与眼发育异常. *国外医学眼科学分册* 2004;28(4):217-220
- 6 Grindley JC, Davidson DR, Hill RE. The role of Pax6 in eye and nasal development. *Development* 1995;121:1433-1442
- 7 Singh S, Chao LY, Mishra R, et al. Missense mutation at the C-terminus of *PAX6* negatively modulates homeodomain function. *Hum Mol Genet* 2001;10(9):911-918
- 8 Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human Pax6 gene. *Nat Genet* 1992;2:232-239
- 9 Ton CC, Miwa H, Saunders GF. Small eye (Sey): cloning and characterization of the murine homolog of the human aniridia gene. *Genomics* 1992;13:251-256
- 10 Tang HK, Chao LY, Saunders GF. Functional analysis of paired box missense mutations in the Pax6 gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:381-386

- 11 Gehring WJ, Ikeo K. Pax 6: mastering eye morphogenesis and eye evolution. *Trends Genet* 1999;15(9):371-377
- 12 Simpson TI, Price DJ. Pax6: a pleiotropic player in development. *Bioessays* 2002;24(11):1041-1051
- 13 Engelkamp D, Rashbass P, Seawright A, et al. Role of Pax6 in development of the cerebellar system. *Development* 1999;126:3585-3596
- 14 Collinson JM, Quinn JC, Hill RE, et al. The roles of Pax6 in the cornea, retina, and olfactory epithelium of the developing mouse embryo. *Developmental Biology* 2003;255:302-303
- 15 钟兴武,葛坚,邓文国,等.光学离焦性近视眼视网膜 Pax6 基因表达的研究. *中华眼底病杂志* 2003;19(4):442
- 16 潘志强. Pax6 基因在眼球发育和疾病发生中的作用. *国外医学眼科学分册* 1998;5:275-278
- 17 杨珂,杨恬,姜自玲. Pax6 基因和蛋白在大鼠触须毛囊中的表达. *第三军医大学学报* 2008;30(13):1296-1298
- 18 Liu YZ, Cong RC, Cui SS, et al. Characteristics of ocular pathological changes in familial congenital aniridia. *Int J Ophthalmol* 2005;5(2):291-293
- 19 Graw J. Genetic aspects of embryonic eye development in vertebrates. *Dev Genet* 1996;18(3):181-197
- 20 Hanson IM, Seawright A, Hardman K, et al. PAX6 mutations in aniridia. *Hum Mol Genet* 1993;2(7):915-919
- 21 Ashery-Padan R, Gruss P. Pax6 lights - up the way for eye development. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13(6):706-714
- 22 Halder G, Callaerts P, Gehring WJ. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in Drosophila. *Science* 1995;267:1788-1792
- 23 Grogg MW, Call MK, Tsonis PA. Signaling during lens regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2006;17(6):753-758
- 24 Madhavan M, Haynes TL, Frisch SC, et al. The role of Pax6 in lens regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14848-14853
- 25 Mizuno N, Mochii M, Yamamoto TS, et al. Pax6 and Prox1 expression during lens regeneration from Cynops iris and Xenopus cornea: evidence for a genetic program common to embryonic lens development. *Differentiation* 1999;65:141-149
- 26 Chauhan BK, Yang Y, Cveklova K, et al. Functional interactions between alternatively spliced forms of PAX6 in crystallin gene regulation and in haploinsufficiency. *Nucleic Acids Res* 2004;32(2):1696-1709
- 27 Veronica van H, Kathleen AW. PAX6 in sensory development. *Human Molecular Genetics* 2002;11(10):1161-1167
- 28 Stuart ET, Gruss P. Pax genes: what's new in developmental biology and cancer? *Human Mol Gene* 1995;4:1717-1720
- 29 孙大光,阳菊华,童绎,等.遗传性先天无虹膜患者的 Pax6 基因新突变(c.1286delC). *遗传* 2009;30(10):1301-1306
- 30 Adler R, Canto-Soler MV. Molecular mechanisms of optic vesicle development: Complexities, ambiguities and controversies. *Dev Biol* 2007;305(1):1-13
- 31 赵晓彬,晏晓明.先天性无虹膜的角膜病变. *国际眼科纵览* 2006;30(4):254-258
- 32 Timmer JR, Wang C, Niswander L. BMP signaling patterns the dorsal and intermediate neural tube via regulation of homeobox and helix-loop-helix transcription factors. *Development* 2002;129:2459-2472
- 33 Hanson IM. PAX6 and Congenital Eye Malformations. *Pediatr Res* 2003;54(6):791-796
- 34 Bamiou DE, Musiek FE, Sisodiya SM, et al. Deficient auditory interhemispheric transfer in patients with PAX6 mutations. *Ann Neurol* 2004;56(4):503-509
- 35 Sebastlan-Serrano A, Sandonls A, Cardoze M, et al. Pax6 expression in postmitotic Neurons modiates the growth of axons in response to SFRP1. *PloS One* 2012;7(2):e31590
- 36 Ioanna T, Ian MSW, Isabel MH. PAX6 mutations: genotype - phenotype correlations. *BMC Genetics* 2005;6(1):27
- 37 Chao LY, Mishra R, Strong LC, et al. Missense mutations in the DNA-binding region and termination codon in PAX6. *Hum Mutat* 2003;21(2):138-145
- 38 Inoue K, Khajavi M, Ohyama T, et al. Molecular mechanism for distinct neurological phenotypes conveyed by allelic truncating mutations. *Nat Genet* 2004;36(4):361-369