

先天性白内障致病基因研究进展

宋籽浔,肖伟

基金项目:中国国家自然科学基金资助项目(No. 30973276)
作者单位:(110004)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科
作者简介:宋籽浔,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障。
通讯作者:肖伟,毕业于中国医科大学,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:遗传性白内障基因突变筛查及儿童白内障手术治疗. xiaow@sj-hospital.org
收稿日期:2013-04-23 **修回日期:**2013-07-16

认识日渐清晰。到目前为止已发现三十多种致病基因和上百个突变位点与先天性白内障有关。本文就这些致病基因的研究进展进行综述。

关键词:先天性白内障;基因;突变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.08.14

引用:宋籽浔,肖伟.先天性白内障致病基因研究进展.国际眼科杂志2013;13(8):1564-1568

Molecular genetics of congenital cataract

Zi-Xun Song, Wei Xiao

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 30973276)

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Wei Xiao. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. xiaow@sj-hospital.org

Received:2013-04-23 Accepted:2013-07-16

Abstract

• Cataract can be defined as any opacity of the crystalline lens. Congenital cataract is particularly serious because it has the potential for inhibiting visual development, resulting in permanent blindness. Approximately half congenital cataract is inherited, either in isolation or as part of a syndrome of ocular or systemic anomalies. Advances in genetic technology and analytical algorithms have greatly accelerated elucidation of the genetic contribution to cataractogenesis. Currently, more than thirty specific genes and hundreds of loci have been identified by linkage analysis or mutational screening. In this paper, research progresses of these disease-causing genes were reviewed.

• **KEYWORDS:** congenital cataract; gene; mutation

Citation: Song ZX, Xiao W. Molecular genetics of congenital cataract. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(8):1564-1568

摘要

任何影响晶状体透明性的因素均可导致白内障。由于先天性白内障阻挡视通路,阻碍视觉发育,可能会导致终生弱视,所以先天性白内障的早期诊断与治疗尤为重要。将近一半的先天性白内障与遗传有关,白内障可以孤立存在,也可以合并眼部其他异常,或者作为多系统综合征的一部分。基因技术的发展和连锁分析的应用,大大提高了先天性白内障致病基因筛查和定位的效率,对发病机制的

0 引言

先天性白内障是导致儿童失明的主要原因之一,其发病具有明显的遗传异质性^[1]。代谢、感染、X线照射等原因^[2],均可导致胚胎发育过程中出现基因突变或染色体异常,从而导致白内障。所以对导致先天性白内障的突变基因进行筛查和鉴定,可以帮助我们较为深入地地了解先天性白内障的发病机制,同时也有助于更加明确正常晶状体的发育和生理机制。1963年Renwick等^[3]通过连锁分析发现第一个与先天性白内障有关的染色体位点。其后许多学者进行了深入广泛的研究,到目前为止已发现三十多种致病基因和上百个突变位点与先天性白内障相关。本文就遗传性白内障致病基因做一综述。

1 晶体蛋白基因

晶体蛋白有近90%是可溶性蛋白,根据蛋白在排阻色谱凝胶的洗脱顺序分为 α 、 β 、 γ 晶体蛋白(分别由CRYA,CRYB,CRYG基因编码,表1)。晶状体透明性的维持有赖于晶体蛋白分子间紧密而有序的排列。

1.1 α -晶体蛋白 α -晶体蛋白占晶体蛋白质总量的40%,包括两种亚单位: α -A多肽和 α -B多肽。 α -晶体蛋白主要在应激状态下诱导产生,起分子伴侣作用,能与晶状体毒性蛋白结合,消除或缓冲这些物质对晶状体透明度的影响。 α -晶体蛋白基因突变导致的先天性白内障在不同地域不同个体中表现出明显多态性。带状、板层状、核性、皮质性、后极性、Y字缝状白内障等表现型以往均有报道^[4]。

1.2 β -晶体蛋白 β -晶体蛋白是晶状体中最多的水溶性蛋白,占晶体蛋白质总量的35%。该家族共有7个成员: β -A1~A4, β -B1~B3,它们都是晶状体主要的结构蛋白。以往曾认为晶状体基因突变导致的先天性白内障均为常染色体显性遗传。Riazuddin等^[5]第一次报道了一个常染色体隐性遗传的先天性白内障近亲巴基斯坦家系,通过连锁分析,将致病基因确定为 β -晶体蛋白基因,通过基因测序,在CRYBB3第6个外显子中方发现一个G到C的突变,Real-time分析发现mRNA表达水平无明显减低,可能是分子电荷的改变导致第4个希腊钥匙结构稳定性降低,从而大大降低了整个蛋白分子的稳定性。

1.3 γ -晶体蛋白 γ -晶体蛋白占晶体蛋白质总量的25%,是晶状体主要的结构蛋白之一,在眼组织发育的早

期就开始表达,在晶状体纤维细胞的分化和维持晶状体透明的过程中起重要作用。这个家族有6个基因成员,其中A-D是真基因,E和F是假基因。目前已经明确该家族中有三种基因与ADCC关系密切。Zhang等^[6]对一常染色体显性遗传性先天性白内障家族的基因筛查研究发现,在编码 γ -D晶体蛋白的基因CRYGD的494位的G缺失,导致从493位密码子后发生读码框架移位,其结果是突变位点后的氨基酸全部发生错译,伴多肽链合成提前终止,以及溶解度明显降低。正常的 γ -D晶体蛋白存在于细胞核和胞浆中,而变异型 γ -D晶体蛋白则被核纤层蛋白A/C限制在核膜上。这可能阻碍了细胞核变形和纤维细胞分化,从而导致晶状体混浊。

表1 人类晶体蛋白基因及染色体定位

染色体定位	晶体蛋白基因	晶体蛋白
21q22.3	CRYAA ^[7]	α -A
11q22.3-q23.1	CRYAB ^[8]	α -B
17q11.2-q12	CRYBA1/A3 ^[9]	β -A1 β -A3
2q34-q36	CRYBA2 ^[10]	β -A2
22q11.2-q13.1	CRYBA4 ^[11]	β -A4
	CRYBB1 ^[12]	β -B1
	CRYBB2 ^[13]	β -B2
	CRYBB3 ^[5]	β -B3
2q33-q35	CRYGC ^[14]	γ -C
	CRYGD ^[15]	γ -D
3q27	CRYGS ^[16]	γ -S

2 膜蛋白基因

晶状体组织通过囊膜及其上皮细胞的主动转运和扩散作用从房水中获取营养,维持代谢和离子平衡,调节晶状体渗透压,保证细胞间信号的正常传递。膜蛋白(基因与染色体定位见表2)对维持晶状体的透明性起着重要作用。

2.1 缝隙连接通道蛋白 缝隙连接(gap junction, GJ)是一种细胞间的通道,由6个单体聚合而成。分子量小于1kD的物质如离子、氨基酸以及cAMP等重要的第二信使都能通过缝隙连接进入邻近的细胞。由于晶状体中无血管走行,且晶状体纤维细胞在发育过程中丢失了所有细胞器,所以纤维细胞的生存对细胞间通讯高度依赖。缝隙连接通道在细胞间形成广泛的通信网络。这种广泛的网络结构对维持晶状体纤维细胞的渗透压和代谢平衡至关重要,并最终维持晶状体的透明^[17]。缝隙连接通道蛋白(Cx)家族共有8个成员,在晶状体内表达的是 α 1(GJA1, Cx43)、 α 3(GJA3, Cx46)、 α 8(GJA8, Cx50)。GJA1只在上皮细胞和分化早期的纤维细胞中表达,在分化后的纤维细胞中为GJA3和GJA8所取代。GJA8和GJA3突变的表现型均为核性粉尘状白内障。肖伟等^[18]在对一常染色体显性遗传的白内障家系调查中发现,在编码缝隙连接蛋白50(connexin 50, CX50)的基因的第2个外显子的773位核苷酸上发生了C到T的错义突变,导致其蛋白产物258位丝氨酸被苯丙氨酸替代,突变基因表达的蛋白产物不能正常的参与缝隙连接蛋白的合成,细胞间通道形成受到抑制,影响了晶状体纤维细胞的代谢,导致晶状体混浊。

2.2 主要内源性蛋白 主要内源性蛋白(MIP, MP26)是跨

表2 人类晶状体膜蛋白基因及染色体定位

染色体定位	基因	膜蛋白
1q21.1	GJA8	Cx50
13q11-q12	GJA3	Cx46
12q14.1-q14.3	MIP 基因	MIP
19q13.4	LIM2 基因	MP19

膜水通道蛋白 aquaporin 家族中的一员,在晶状体膜内高表达,是晶状体特异性蛋白质。在细胞膜内MIP单体结合成四聚体,形成水通道,选择性转运水分子通过细胞膜。通过减少晶状体纤维细胞间的空隙维持晶状体的透明。Lin等^[19]发现一个新的错义突变,第4个外显子第702位的G变为A,使第223位密码子由精氨酸变为赖氨酸,导致羧基端 α 螺旋结构被破坏,这提示精氨酸对该蛋白的羧基端的功能至关重要。Xiao等^[20]对一个常染色体显性遗传的蓝色白内障大家族进行基因测序和基因连锁分析,将致病基因定位于12q13-q22,对其主要内源性蛋白基因测序,发现了一个杂合的起始密码突变,c.2T>C(p. Met1?)。起始密码子的突变可能导致该基因编码的蛋白无法表达,或者激活一个新的翻译起始点。

2.3 内源性膜蛋白19 内源性膜蛋白19(LIM2/MP19)也是重要的晶状体细胞膜蛋白,对于维持晶状体纤维细胞间、上皮细胞间、上皮细胞和纤维细胞间的离子交换和代谢平衡有着非常重要的作用。该基因最早在转基因小鼠模型上发现与先天性白内障有关,后来Ponnam等^[21]在人类常染色体隐性遗传的先天性白内障患者中发现了LIM2基因错意突变(Gly154Glu),该突变可能导致了MP19蛋白功能丧失。

3 调节眼球发育的基因

3.1 垂体同源盒基因3 垂体同源盒基因3(PITX3)是RIEG/PITX同源盒基因家族的成员,主要参与眼组织的早期发育。在胚胎发育过程中协调基因的活性,在决定细胞的命运中起着重要的作用^[22]。其基因定位于人染色体10q25。

3.2 成对合同源盒基因6 成对合同源盒基因6(PAX6)基因的编码产物是有两个DNA结合域的调控蛋白,对于眼组织的早期发育、晶状体的分化和CRYAA、CRYAB基因在晶状体中的早期表达均起重要作用。PAX6基因突变可能导致患者双侧先天性眼球震颤,前极性白内障,虹膜组织缺失,和中央凹发育不良伴严重的视觉敏感度下降。该基因定位于人染色体11p13^[23]。王琪玮等^[24]报道一先天性无虹膜伴进展性白内障的中国家系,检测候选基因发现一发生在PAX6编码区的c.307C>T杂合改变,这一变化导致了一个高度保守的精氨酸密码子变为终止密码子(p. R103X)。该突变导致了基因表达提早终止,使PAX6基因的编码产物(DNA结合域调控蛋白)不能正常行使其功能。其产物所调控的基因出现异常表达,从而导致先天性无虹膜伴进展性白内障的形成。

3.3 FOXE3 基因 FOXE3编码一种与晶状及其周围结构形成有关的转录因子^[25]。Anjum等^[26]报道了一个由于FOXE3基因突变导致先天性无晶状体眼的近亲巴基斯坦家族,FOX3可能与晶状体板的早期发育停滞有关,FOXE3功能蛋白的完全缺失导致无晶状体眼。该基因可能接近1p34.3-p32.2。

3.4 MAF 基因 MAF 是一类碱性区域亮氨酸拉链转录调节因子,在脊椎动物晶状体发育期的基板和初级晶状体纤维表达,并调节晶状体蛋白的表达。Jamieson 等^[27]在一个常染色体显性遗传性青春期发病的粉尘状白内障家族发现了位于 16q23 的 MAF 基因突变。而且 MAF 可能在眼前节的发育时发挥更广泛的作用。MAF 基因突变可导致先天性白内障、小角膜、小眼球、虹膜缺损等眼前段发育不全^[28]。

3.5 TMEM114 基因 英国的 Jamieson 等^[29]报道了一个染色体易位 t(16;22)(p13.3;q11.2) 导致白内障家族,并发现了位于断点 16p13.3 区域的基因 TMEM114 可能与先天性白内障有关。该基因在晶状体上皮细胞早期纤维分化和过渡区表达。TMEM114 表达失调可能导致先天性白内障。

3.6 SOX2 基因(SRY 盒 2) 众所周知 SOX2 与无眼、小眼畸形有关。SOX2 与组织特异性伴侣蛋白的相互作用,在眼前段和眼后段发育中起重要作用。Reis 等^[30]对 89 例 SOX2 异常的患者进行筛查,发现其中 28 例患无眼或小眼畸形,61 例眼球大小正常。其中白内障 14 例,眼前段发育不全 28 例,单纯眼组织缺损 5 例,其他眼科疾病 14 例。

4 其它基因

4.1 细胞骨架蛋白基因 细胞骨架蛋白是重要的胞浆蛋白,构成微管、微丝和中间丝。维持细胞形态结构和参与细胞运动。念珠状纤维蛋白只在晶状体纤维细胞内表达,编码念珠状纤维蛋白的基因细胞骨架蛋白基因(BF-SP2)突变与先天性白内障的发生有关。该基因位于人染色体 3q21.2-q22.3^[31]。

4.2 成纤维细胞生长因子基因 成纤维细胞生长因子(FGF)已在组织培养和转基因小鼠上被证明可以诱导晶状体上皮细胞分化^[32]。15q21-22^[33]发现一个与人先天性白内障有关的染色体位点,虽然确切的致病基因及其突变方式还不明确,但是通过连锁分析,认为很可能是成纤维细胞生长因子 FGF-7 基因发生突变所致。

4.3 热休克蛋白转录因子 4 基因 热休克蛋白在蛋白质的合成、组装、转移、折叠、修复以及变性的过程中充当分子伴侣的作用。热休克转录因子调控热休克蛋白基因的表达,该家族由 3 个成员组成。对热休克蛋白转录因子 4(HSF4)基因突变的小鼠研究认为,可能由于 γ -晶体蛋白出现表达降低,导致小鼠晶状体纤维细胞异常;成纤维细胞生长因子(FGF-1, FGF-4, FGF-7)在转基因小鼠上过度表达,可能导致异常的晶状体上皮细胞不良分化和过度增殖,从而导致白内障^[34]。Nakai 等^[35]用原位荧光免疫杂交技术将 HSF4 基因定位于 16q21。

4.4 线粒体 DNA 线粒体主要功能是通过氧化磷酸化作用合成 ATP,为细胞各种生理活动提供能量。晶状体内 3% 的葡萄糖在线粒体中经过三羧酸循环产生 25% 的 ATP。线粒体 DNA(mtDNA)编码三羧酸循环与氧化磷酸化所需的各种酶。mtDNA 基因的异常可能导致晶状体能量代谢的异常从而导致白内障。Roshan 等^[36]近来报道了三个来自于印度南部的母系起源先天性白内障家族,使用 24 对重叠引物对 mtDNA 样品进行线粒体全基因组扩增,筛选、分析编码区和非编码区的变异,并进行生物信息学分析,评估核苷酸变异的影响。发现了 72 个核酸变异位点,部分与白内障有关,其中编码烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

脱氢酶(NADH)亚基(ND)基因的 mtDNA 高度变异。匈牙利的 Bene 等^[37]也曾报道过一种单纯由 mtDNA 大规模缺失引起的神经肌肉病,它是以先天性白内障为首发症状的。

4.5 铁蛋白轻链基因 铁蛋白轻链基因(FTL)基因编码铁蛋白的一个亚基,该蛋白的表达受细胞内铁浓度的调节。一般情况下,FTL 上游调控序列上结合有抑制蛋白。当上游调控序列发生突变后,抑制蛋白与其结合能力下降,FTL 基因表达增加,使晶状体内铁蛋白浓度升高。遗传性高铁白内障综合征(HHCS)是一种常染色体显性遗传性疾病,是由铁蛋白轻链基因突变引起的,表现为不伴铁过载的血清铁蛋白增高和早发性双眼核性白内障。Gasparini 等^[38]通过原位杂交技术将该基因精确定位在 19q13.3。

4.6 葡糖胺(N-乙酰基)转移酶 2 基因 Borck 等^[39]报道了一个患常染色体隐性遗传的先天性白内障的近亲巴基斯坦家庭,将治病基因定位于 6p24 上的葡糖胺(N-乙酰基)转移酶 2 基因(GCNT2)基因。GCNT2 编码一种催化血型抗原形成的酶。

4.7 EphA2 酪氨酸激酶受体基因 Zhang 等^[40]报道了分别来自中国、澳大利亚、英国的 3 个不同祖先的常染色体显性遗传的先天性白内障家系,将治病基因定位于 1p36 的 EphA2 酪氨酸激酶受体基因。Eph-ephrin 信号系统可以调控神经形成、骨骼和血管等多个生长发育过程以及调控正常生理和血多成体器官的动态平衡。这个系统还与癌症发生发展,特别是肿瘤血管生成和侵袭有关。EphA2 高表达已在多种癌症中被检测出来。

4.8 甘油酯激酶基因 Aldahmesh 等^[41]最近发现了一个常染色体隐性遗传的甘油酯激酶基因[acylglycerol kinase (AGK) gene]突变,并将其定位于 7q33-q36.1,这是第一次发现脂类代谢基因与单纯性白内障相关,其导致白内障的机制尚未完全明确,可能由于它影响了晶状体脂质结构,也可能是由于晶状体发育过程中的信号转导发生异常所致。

4.9 类固醇 5 α -还原酶 3 型基因 Kahrizi 等^[42]以他的名字命名了一种常染色体隐性遗传的“Kahrizi 综合征”,表现为智力发育迟滞、眼组织缺失、白内障、驼背。致病基因为类固醇 5 α -还原酶 3 型基因(SRD5A3),是由于位于 4 号染色体着丝粒附近插入了一个 10.4-mb 片段造成移码突变。该基因编码的酶是蛋白质 N 末端糖基化的关键酶,催化多萜醇转变为聚戊烯醇。

4.10 糖类代谢相关酶基因 目前已发现:常染色体隐性遗传的第 17 号染色体上的半乳糖激酶基因缺陷,可导致晶状体胚胎核、胎儿核、Y 字缝及皮质部混浊;第 19 号染色体上的溶酶体 α -甘露糖苷酶基因缺陷,可导致后极部皮质混浊^[43]。此外,山梨醇脱氢酶基因(SORD)异常也与白内障相关^[44]。这可能是由于某些糖代谢通路中的关键酶缺陷,影响了房水成分进而造成晶状体的先天性混浊。晶状体的前部与房水密切接触,通过房水循环带给晶状体所需要的营养和带走其代谢产物。房水成分及性质的改变可严重影响晶状体的代谢。

4.11 性染色体相关基因 到目前为止,所发现的性染色体连锁方式进行遗传的先天性白内障均是某些多系统异常综合征的一个组成部分,染色体定位与相关综合征见表 3。

表3 性染色体定位与相关综合征

染色体定位	综合征
Xp21.1-Xp22.3	Nance-Horan 综合征(NHS) ^[45]
Xq22	Alport 综合征 ^[46]
Xq26.2	Lowe 综合征 ^[47] (OCRL1 基因)
Xp22.3	Conradi-Hünemann-Happle 综合征 ^[48]
Xq27-q28	Oculo-facio-cardio-dental 综合征(OFCD) ^[49]
Xp11.4-p21.2	
Xq24	类似 Nance-Horan 新的综合征 ^[50]
Xp11.22-p11.23	Conradi-Hünemann-Happle 综合征 ^[51] (CHH)

5 结语与展望

近年来,随着分子生物学技术的进展,尤其是基因测序、基因重组、PCR 技术、连锁分析、基因敲除和转基因动物模型、基因芯片等技术的应用,大大提高了先天性白内障致病基因筛查和定位的效率,对发病机制的认识日渐明晰,对晶状体组织胚胎发育及正常生理过程的分子学机制研究更加深入。先天性白内障致病基因的筛查及对致病机制的研究,给疾病的诊断和预防提供了新的思路,让临床治疗有的放矢。

参考文献

- Gill D, Klose R, Munier FL, et al. Genetic heterogeneity of the Coppock-like cataract; a mutation in CRYBB2 on chromosome 22q11.2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(1):159-165
- Santana A, Waiswo M. The genetic and molecular basis of congenital cataract. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74(2):136-142
- Renwick JH, Lawler SD. Probable linkage between a congenital cataract locus and the duffy blood group locus. *Ann Hum Genet* 1963;27:67-84
- Yu Y, Li J, Xu J, et al. Congenital polymorphic cataract associated with a G to A splice site mutation in the human beta-crystallin gene CRYBA3/A1. *Mol Vis* 2012;18:2213-2220
- Riazuddin SA, Yasmeen A, Yao W, et al. Mutations in betaB3-crystallin associated with autosomal recessive cataract in two Pakistani families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2100-2106
- Zhang LY, Yam GH, Fan DS, et al. A novel deletion variant of gammaD-crystallin responsible for congenital nuclear cataract. *Mol Vis* 2007;13:2096-2104
- Su D, Guo Y, Li Q, et al. A novel mutation in CRYAA is associated with autosomal dominant suture cataracts in a Chinese family. *Mol Vis* 2012;18:3057-3063
- Chen Q, Ma J, Yan M, et al. A novel mutation in CRYAB associated with autosomal dominant congenital nuclear cataract in a Chinese family. *Mol Vis* 2009;15:1359-1365
- Zhu Y, Shentu X, Wang W, et al. A Chinese family with progressive childhood cataracts and IVS3+1G>A CRYBA3/A1 mutations. *Mol Vis* 2010;16:2347-2353
- Reis LM, Tyler RC, Muheisen S, et al. Whole exome sequencing in dominant cataract identifies a new causative factor, CRYBA2, and a variety of novel alleles in known genes. *Hum Genet* 2013;132(7):761-770
- Zhou G, Zhou N, Hu S, et al. A missense mutation in CRYBA4 associated with congenital cataract and microcornea. *Mol Vis* 2010;16:1019-1024
- Wang KJ, Wang S, Cao NQ, et al. A novel mutation in CRYBB1 associated with congenital cataract-microcornea syndrome; the p.Ser129Arg mutation destabilizes the betaB1/betaA3-crystallin heteromer but

not the betaB1-crystallin homomer. *Hum Mutat* 2011;32(3):E2050-2060

13 Weissschuh N, Aisenbrey S, Wissinger B, et al. Identification of a novel CRYBB2 missense mutation causing congenital autosomal dominant cataract. *Mol Vis* 2012;18:174-180

14 Guo Y, Su D, Li Q, et al. A nonsense mutation of CRYGC associated with autosomal dominant congenital nuclear cataracts and microcornea in a Chinese pedigree. *Mol Vis* 2012;18:1874-1880

15 Vanita V, Singh D. A missense mutation in CRYGD linked with autosomal dominant congenital cataract of aculeiform type. *Mol Cell Biochem* 2012;368(1-2):167-172

16 Vanita V, Singh JR, Singh D, et al. Novel mutation in the gamma-S crystallin gene causing autosomal dominant cataract. *Mol Vis* 2009;15:476-481

17 Zhou Z, Hu S, Wang B, et al. Mutation analysis of congenital cataract in a Chinese family identified a novel missense mutation in the connexin 46 gene (GJA3). *Mol Vis* 2010;16:713-719

18 肖伟,张天晓,张劲松. 一个新的 GJA8 突变导致一家系遗传性白内障. *眼科新进展* 2011;4:332-334,340

19 Lin H, Hejmancik JF, Qi Y. A substitution of arginine to lysine at the COOH-terminus of MIP caused a different binocular phenotype in a congenital cataract family. *Mol Vis* 2007;13:1822-1827

20 Xiao X, Li W, Wang P, et al. Cerulean cataract mapped to 12q13 and associated with a novel initiation codon mutation in MIP. *Mol Vis* 2011;17:2049-2055

21 Ponnamp SP, Ramesha K, Tejwani S, et al. A missense mutation in LIM2 causes autosomal recessive congenital cataract. *Mol Vis* 2008;14:1204-1208

22 Hill RE, Favor J, Hogan BL, et al. Mouse small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene. *Nature* 1991;354(6354):522-525

23 Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, et al. Nat Genet. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet* 1994;7(4):463-471

24 王琦玮. PAX6 基因突变所致的先天无虹膜伴进展性白内障一个中国家系研究. 浙江大学 2012

25 Doucette L, Green J, Fernandez B, et al. A novel, non-stop mutation in FOXE3 causes an autosomal dominant form of variable anterior segment dysgenesis including Peters anomaly. *Eur J Hum Genet* 2011;19(3):293-299

26 Anjum I, Eiberg H, Baig SM, et al. A mutation in the FOXE3 gene causes congenital primary aphakia in an autosomal recessive consanguineous Pakistani family. *Mol Vis* 2010;16:549-555

27 Jamieson RV, Perveen R, Kerr B, et al. Domain disruption and mutation of the bZIP transcription factor, MAF, associated with cataract, ocular anterior segment dysgenesis and coloboma. *Hum Mol Genet* 2002;11:33

28 Perveen R, Favor J, Jamieson RV, et al. A heterozygous c-Maf transactivation domain mutation causes congenital cataract and enhances target gene activation. *Hum Mol Genet* 2007;16(9):1030-1038

29 Jamieson RV, Farrar N, Stewart K, et al. Characterization of a familial t(16;22) balanced translocation associated with congenital cataract leads to identification of a novel gene, TMEM114, expressed in the lens and disrupted by the translocation. *Hum Mutat* 2007;28(10):968-977

30 Reis LM, Tyler RC, Schneider A, et al. Examination of SOX2 in variable ocular conditions identifies a recurrent deletion in microphthalmia and lack of mutations in other phenotypes. *Mol Vis* 2010;16:768-773

31 Jakobs PM, Hess JF, FitzGerald PG, *et al.* Autosomal – dominant congenital cataract associated with a deletion mutation in the human beaded filament protein gene BFSP2. *Am J Hum Genet* 2000;66(4):1432–1436

32 Lovicu FJ, Overbeek PA. Overlapping effects of different members of the FGF family on lens fiber differentiation in transgenic mice. *Development* 1998;125(17):3365–3377

33 Vanita Singh JR, Sarhadi VK, Singh D, *et al.* A novel form of “central pouchlike” cataract, with sutural opacities, maps to chromosome 15q21–22. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):509–514

34 Fujimoto M, Izu H, Seki K, *et al.* HSF4 is required for normal cell growth and differentiation during mouse lens development. *EMBO J* 2004;23(21):4297–4306

35 Nakai A, Tanabe M, Kawazoe Y, *et al.* HSF4, a new member of the human heat shock factor family which lacks properties of a transcriptional activator. *Mol Cell Biol* 1997;17(1):469–481

36 Roshan M, Kabekkodu SP, Vijaya PH, *et al.* Analysis of mitochondrial DNA variations in Indian patients with congenital cataract. *Mol Vis* 2012;18:181–193

37 Bene J, Nádasi E, Kosztolányi G, *et al.* Congenital cataract as the first symptom of a neuromuscular disease caused by a novel single large–scale mitochondrial DNA deletion. *Eur J Hum Genet* 2003;11(5):375–379

38 Gasparini P, Calvano S, Memeo E, *et al.* Assignment of ferritin L gene (FTL) to human chromosome band 19q13.3 by in situ hybridization. *Ann Genet* 1997;40(4):227–228

39 Borck G, Kakar N, Hoch J, *et al.* An Alu repeat–mediated genomic GCNT2 deletion underlies congenital cataracts and adult i blood group. *Hum Genet* 2012;131(2):209–216

40 Zhang T, Hua R, Xiao W, *et al.* Mutations of the EPHA2 receptor tyrosine kinase gene cause autosomal dominant congenital cataract. *Hum Mutat* 2009;30(5):E603–611

41 Aldahmesh MA, Khan AO, Mohamed JY, *et al.* Identification of a

truncation mutation of acylglycerol kinase (AGK) gene in a novel autosomal recessive cataract locus. *Hum Mutat* 2012;33(6):960–962

42 Kahrizi K, Hu CH, Garshasbi M, *et al.* Next generation sequencing in a family with autosomal recessive Kahrizi syndrome (OMIM 612713) reveals a homozygous frameshift mutation in SRD5A3. *Eur J Hum Genet* 2011;19(1):115–117

43 Maumenee IH. Classification of hereditary cataracts in children by linkage analysis. *Ophthalmology* 1979;86(9):1554–1558

44 Jakobs C, Douwes AC, Brockstedt M, *et al.* Plasma polyol levels in patients with cataract. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(4):517–522

45 Lewis RA, Nussbaum RL, Stambolian D. Mapping X – linked ophthalmic diseases. IV. Provisional assignment of the locus for X – linked congenital cataracts and microcornea (the Nance – Horan syndrome) to Xp22.2–p22.3. *Ophthalmology* 1990;97(1):110–120

46 Antigiac C, Zhou J, Sanak M, *et al.* Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis: deletions in the 5’ end of the COL4A5 collagen gene. *Kidney Int* 1992;42(5):1178–1183

47 Şimşek E, Şimşek T, Dallar Y, *et al.* A novel pathogenic DNA variation in the OCRL1 gene in Lowe syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(1):29–31

48 Horikoshi T, Kikuchi A, Tamaru S, *et al.* Prenatal findings in a fetus with contiguous gene syndrome caused by deletion of Xp22.3 that includes locus for X–linked recessive type of chondrodysplasia punctata (CDPX1). *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(3):671–675

49 Ng D, Thakker N, Corcoran CM, *et al.* Oculofaciocardiodental and Lenz microphthalmia syndromes result from distinct classes of mutations in BCOR. *Nat Genet* 2004;36(4):411–416

50 Craig JE, Friend KL, Gecz J, *et al.* A novel locus for X – linked congenital cataract on Xq24. *Mol Vis* 2008;14:721–726

51 Kolb–Mäurer A, Grzeschik KH, Haas D, *et al.* Conradi–Hünemann–Happle syndrome (X – linked dominant chondrodysplasia punctata) confirmed by plasma sterol and mutation analysis. *Acta Derm Venereol* 2008;88(1):47–51