

遗传相关的先天性白内障基因突变的研究进展

季亚男¹, 张娟美², 赵友财³, 赵军², 姜涛⁴, 张丹¹, 田春柳¹, 张琳琳¹

引用: 季亚男, 张娟美, 赵友财, 等. 遗传相关的先天性白内障基因突变的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(2):255-257

作者单位:¹(266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学医学部;
²(276000) 中国山东省临沂市人民医院眼科;³(261000) 中国山东省潍坊市, 潍坊医学院临床学院;⁴(266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科

作者简介: 季亚男, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 赵军, 毕业于广西医科大学, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障. zhaojunyj@sina.com

收稿日期: 2019-05-06 修回日期: 2019-12-16

摘要

白内障是由于各种原因引起晶状体代谢紊乱, 导致蛋白质变性而发生混浊的一种眼部疾病。先天性的白内障尤为严重, 它是影响婴幼儿视力发育的常见眼病, 可以抑制视觉通路的发育, 造成永久性失明。大约 1/3 病例与遗传相关, 其中常染色体显性遗传为最多见的遗传方式, 其发生发展与参与晶状体发育的基因均可能有关系。迄今为止, 已经发现 40 多个基因上百个突变位点与先天性白内障相关。本综述将对先天性白内障的基因学研究进展进行讨论。

关键词: 先天性白内障; 遗传; 基因突变; 晶状体蛋白基因; 膜蛋白基因; 转录调节因子基因

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.13

Research progress on genetic mutation of congenital cataract

Ya-Nan Ji¹, Juan-Mei Zhang², You-Cai Zhao³, Jun Zhao², Tao Jiang⁴, Dan Zhang¹, Chun-Liu Tian¹, Lin-Lin Zhang¹

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China; ³Clinical College of Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China; ⁴Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Zhao. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China. zhaojunyj@sina.com

Received: 2019-05-06 Accepted: 2019-12-16

Abstract

• Cataract is a kind of eye disease that causes lens metabolic disorder and protein degeneration and turbidity

due to various reasons. Congenital cataract is especially serious. It is a common eye disease that affects the visual development of infants. It can inhibit the development of visual pathway and cause permanent blindness. About one-third of the cases are genetically related, of which autosomal dominant inheritance is the most common genetic mode. It's occurrence and development may be related to genes involved in lens development. Up to now, hundreds of mutation sites in more than 40 genes have been found to be associated with congenital cataract. This article will review the genetic research progress of congenital cataract.

• **KEYWORDS:** congenital cataract; heredity; gene mutation; crystallin gene; membrane protein gene; transcription regulator gene

Citation: Ji YN, Zhang JM, Zhao YC, et al. Research progress on genetic mutation of congenital cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(2):255-257

0 引言

先天性白内障是指出生时或出生后早期发生的晶状体部分或完全混浊, 是导致婴幼儿弱视或失明的常见眼病。由于婴幼儿眼球结构和发育与成人不同, 且处于快速变化时期, 因此手术时机、手术方式的选择均异于成人。如果不能早期诊断、早期治疗, 将会导致形觉剥夺性弱视的发生, 严重情况下可能失明, 给患者及其家庭带来沉重的负担。因此明确先天性白内障的发病原因对于早期的诊断和干预治疗至关重要。目前已经发现 40 多种基因与先天性白内障有关, 其中包括晶状体蛋白基因 (CRYAA、CRYAB、CRYBB1、CRYBB2、CRYBB3、CRYBA1/A3、CRYBA2、CRYBA4、CRYGC、CRYGD 和 CRYGS)、膜蛋白基因 (GJA3、GJA8、MIP、LIM2)、转录调节因子基因 (HSF4、MAF、PITX3) 和其他基因等。本文将分别从这些基因入手, 对先天性白内障的基因突变进行综述。

1 晶状体蛋白基因

晶状体蛋白是哺乳动物主要的晶状体结构蛋白, 占晶状体水溶性蛋白的比例高达 90%^[1]。在晶状体蛋白家族中, 有 α -晶状体蛋白、 β -晶状体蛋白和 γ -晶状体蛋白三种成员, 分别占总量的 40%、35%、25%。三种晶状体蛋白按照合适的比例聚集成稳定的结构, 在晶状体的正常发育和透明性的维持等方面发挥重要的作用^[2]。晶状体蛋白基因的突变会影响晶状体蛋白的稳定性, 致使蛋白质的组成与结构发生改变, 导致不稳定蛋白质的聚集和沉淀, 最终导致晶状体发生混浊形成白内障^[3]。

1.1 α -晶状体蛋白 α -晶状体蛋白属于小分子热休克蛋白 (small heat shock protein, sHSP) 家族, 具有分子伴侣样作用, 能够防止蛋白质在应激时的变性、聚集、沉淀和程序性死亡。此外, α -晶状体蛋白能促进 β 、 γ -晶状体蛋白的

正确折叠,对维持晶状体的透明性具有一定的作用^[4]。 α -晶状体蛋白可以进一步分为由 *CRYAA* 和 *CRYAB* 基因编码的 α A-和 α B-晶状体蛋白。 α A-晶状体蛋白主要在晶状体中表达,在其他组织中仅发现微量,可以说 α A-晶状体蛋白是晶状体的特异性蛋白。 α B-晶状体蛋白存在于晶状体之外的多种组织,尤其是在大脑、心脏和肌肉中^[5]。刘炯等^[6]报道 *CRYAB* 基因 1 号外显子的一处错义突变 c. 59C>T,致使翻译的脯氨酸被精氨酸替代。此突变使氨基酸疏水性增大,降低了蛋白质的溶解性,引起蛋白质聚集,导致白内障的发生。研究显示基因编辑技术敲除家兔 *CRYAA* 基因,使 3~52bp 缺失突变,新生家兔可表现为先天性白内障、小眼球畸形、晶状体过早萎缩等特征^[7]。这为进一步研究 *CRYAA* 基因与人类先天性白内障的关系提供了线索。

1.2 β -晶状体蛋白 β 和 γ -晶状体蛋白均含有 4 个高度保守的“Greek Key”基序,每一个基序又由 4 个 β 折叠构成。这些特殊的结构和独立的空间排列对维持晶状体的透光度至关重要^[8]。 β -晶状体蛋白由 7 个亚基组成,分为酸性蛋白与碱性蛋白。其中酸性蛋白包括 β A1/A3、 β A2、 β A4,碱性蛋白包括 β B1、 β B2、 β B3。Wu 等^[9]报道了致病基因 *CRYBA3/A1* 内含子 1-外显子 2 连接区的一处剪接突变 c. 30-2A>G。该突变产生截短的 mRNA,导致不稳定性蛋白质的聚集和沉淀。在一个多形性先天性白内障家系中,*CRYBB2* 基因的无义突变 c. 463C>T(p. Q155X) 可导致翻译提前终止,影响了编码蛋白质 C-端的长度,造成晶状体蛋白结构异常,从而导致晶状体发生混浊^[10]。*CRYB* 基因的突变可因家系不同表现为核性、粉尘状、全白、皮质性、蓝色点状白内障等^[11]。

1.3 γ -晶状体蛋白 γ -晶状体蛋白是晶状体蛋白家族中最小和最简单的成员。它是由 173~174 个氨基酸残基组成的分子量约为 21kDa 的单体。人类晶状体有三种主要的 γ -晶状体蛋白—— γ C、 γ D 和 γ S。 γ C 和 γ D 是在胚胎发育过程中合成,其基因定位于人染色体 2q33-q35,而 γ S 是在出生后合成,其基因定位于人染色体 3q27。 γ -晶状体蛋白不仅是晶状体的结构蛋白,还参与晶状体细胞的发育、分化及维持其透明度。Zhang 等^[12]在 *CRYGS* 基因第 199 个碱基位点上发现了一个 T→A 碱基替换 c. 199T>A。该突变所导致的 γ S-晶状体蛋白三级结构发生改变是晶状体透明度丧失的基础。 γ -晶状体蛋白基因突变可引起核性、板层状、粉尘状、珊瑚状等多种类型白内障^[13]。

2 膜蛋白基因

晶状体作为一种无血管的组织,完全依赖于晶状体上皮来维持细胞外正常离子状态和氧化还原状态。晶状体细胞表面的膜蛋白在维持细胞代谢和离子交换等方面起着重要作用,以确保细胞间信号分子的正常传输和维持晶状体的透明性。

2.1 缝隙连接通道蛋白 缝隙连接是连接相邻细胞的通道,它允许离子和小分子物质在细胞之间进行交换,是无血管的晶状体细胞间通讯及物质循环的重要通道,对晶状体的稳态和透明性至关重要。目前发现连接蛋白(connexin, Cx)家族的三种同工型——Cx43、Cx46 和 Cx50,分别由基因 *GJA1*、*GJA3*、*GJA8* 编码。Cx43 在晶状体分化后期被 Cx46 和 Cx50 取代。在中国人群先天性白内障突变谱中,*GJA3*、*GJA8* 突变频率均在 10% 以上^[14]。且这两种基因突变主要导致常染色体显性遗传核性粉尘状

白内障的发生。Cx 的突变可以导致通道功能的失活或降低、蛋白的错误折叠和转运障碍、细胞的发育及分化受影响等,进而引起晶状体的混浊^[15]。

2.2 主要内源性蛋白 主要内源性蛋白(major intrinsic protein, MIP)基因定位于 12q13.3,也称为 MIP26 或 AQP0。它是一种内在膜蛋白,占晶状体纤维细胞总膜蛋白的 80%。MIP 单体在细胞膜内结合成四聚体,形成水通道,选择性地将水分子运输通过细胞膜。它主要通过减少晶状体纤维细胞间的空隙维持晶状体透明^[16]。*MIP* 基因的移码突变 c. 682_683delAA,致使 *MIP* 的 C-末端结构丢失,从而影响 *MIP* 的稳定性和亲水性,导致晶状体发生混浊^[17]。

2.3 内在膜蛋白 19 内在膜蛋白 19(membrane protein 19, MP19)是由定位于人染色体 19q13.4 上的 *LIM2* 基因编码。MP19 是脊椎动物眼睛晶状体纤维细胞中第二丰富的整合膜蛋白,仅次于 *MIP*。它对于维持晶状体纤维细胞和上皮细胞间离子交换与代谢平衡、参与晶状体折光系数的形成具有不可或缺的作用。Irum 等^[18]报道了 *LIM2* 基因第 233 位碱基的一处错义突变 c. 233G>A(p. G78D),突变破坏了 MP19 跨膜区的二级结构。有研究显示,转基因小鼠的 *LIM2* 基因突变也与先天性白内障相关^[19]。

3 转录调节因子

大多数转录调节因子的突变发生在 DNA 结合区,这可影响其与靶基因的结合,导致晶状体发育过程中蛋白质异常表达,进而使晶状体发育不良,引起晶状体混浊。

3.1 热休克蛋白转录因子 4 基因 热休克蛋白转录因子 4(*HSF4*)基因定位于 16q21,它能调控热休克蛋白(HSP)的表达,包括 HSP70、HSP90a、HSP27。HSP 作为分子伴侣,在蛋白质的合成、组装、转移、折叠、修复以及变性的过程中发挥重要作用^[16]。Bu 等^[20]在先天性白内障家系中首次发现 *HSF4* 基因的突变,突变位于 DNA 结合域,影响晶状体正常发育。

3.2 MAF 基因 *MAF* 基因定位于 16 号染色体,编码的 *MAF* 转录调控因子由 373 个氨基酸组成。*MAF* 基因在晶状体纤维细胞发育和分化过程中调节眼晶状体蛋白的表达。有文献证明纯合的 *MAF* 突变会使小鼠晶状体纤维细胞分化产生缺陷^[21]。

3.3 垂体同源盒基因 3 垂体同源盒基因 3(*PITX3*)定位于人染色体 10q25,是 *RIEG/PITX* 同源盒家族的一个成员。其编码的蛋白质在眼睛发育过程中参与晶状体的发育。*PITX3* 第 543 位碱基鸟嘌呤的缺失 543delG,导致一个包含 127 个多余氨基酸残基异常蛋白的产生^[22]。

4 其他基因

4.1 细胞骨架蛋白基因 细胞骨架蛋白是由多种丝状物质组成的胞浆蛋白,对于维持细胞形态和参与细胞运动具有重要作用。它与晶状体蛋白之间的相互作用是维持晶状体透明度的基础。念珠状纤维蛋白(BFSP)是一种晶状体特异性细胞骨架蛋白,它包含 BFSP1 和 BFSP2 的两种核心成分,这两种蛋白在 α -晶状体蛋白的存在下结合形成合适的珠状结构,参与晶状体的正常发育。编码 BFSP2 的基因位于人类染色体 3q21 上^[23]。

4.2 铁蛋白轻链基因 Gasparini 等^[24]于 1997 年运用原位杂交技术将铁蛋白轻链基因(*FLT*)定位于人染色体 19q13.3。该基因由 4 个外显子组成,编码铁蛋白的亚基。铁蛋白是一种含有 175 个氨基酸的蛋白质,由 24 个不同

亚型重链铁蛋白和轻链铁蛋白组成。研究表明,铁蛋白轻链基因突变造成白内障可能有两个原因:(1)铁蛋白轻链和重链比例失调使得游离铁离子和活性氧含量增加,影响晶状体正常功能。(2)细胞铁蛋白水平的增加使晶状体蛋白聚集,导致晶状体发生混浊^[23]。

4.3 酪氨酸激酶受体基因 酪氨酸激酶受体基因(*EPHA2*)定位于1p36.1,编码的跨膜酪氨酸激酶受体分子量约为130kD。有研究显示*EPHA2*基因的突变占澳大利亚东南部先天性白内障的4.7%^[25]。另外对于动物模型的研究发现,*EPHA2*功能丧失可以使小鼠表现为小角膜和双眼白内障^[26]。

此外还有很多引起先天性白内障综合征的基因突变,表现为眼-脑-肾综合征的*OCRL*基因突变^[27]。定位于人染色体Xp11.3上的*NDP*基因突变,可表现为先天性白内障、视网膜出血、智力障碍、神经性耳聋^[28],以及引起白内障、牙齿异常、颅面异常的*NHS*基因^[29]等。

5 小结

先天性白内障仍然是全世界失明的主要原因,及早的手术治疗、术后长期弱视训练及视觉重建是目前治疗该病的主要手段,因此早期明确诊断显得尤为重要。在精准医学时代,随着PCR技术、Sanger测序、高通量测序、基因编辑等技术的应用,越来越多的与先天性白内障相关的致病基因被发现,对于白内障的发病机制也日渐明确,这也为基因水平上治疗先天性白内障提供了重要依据。对于有先天性白内障家族史的家系,应进行基因的产前筛查,及早进行治疗,提高我国人口出生质量。

参考文献

- Slingsby C, Wistow GJ. Functions of crystallins in and out of lens: Roles in elongated and post-mitotic cells. *Prog Biophys Mol Biol* 2014; 115(1):52-67
- Vendra VP, Khan I, Chandani S, et al. Gamma crystallins of the human eye lens. *Biochim Biophys Acta* 2016;1860(1 Pt B):333-343
- 王晶莹,曹丽华,宋涛. 先天性白内障致病基因研究进展. *中国医药* 2018;13(12):1916-1920
- Lin DI, Barbash O, Kumar KG, et al. Phosphorylation-dependent ubiquitination of cyclin D1 by the SCFFBX4- α B crystallin complex. *Mol Cell* 2006;24(3):355-366
- 杜植鹏,吴燕,李闻捷. 晶体蛋白与白内障发病机制研究. *国际眼科杂志* 2009;9(10):1923-1925
- 刘娟,李文峰. CRYAB基因与白内障的相关性研究. *华南国防医学杂志* 2018;32(7):460-462,494
- Yuan L, Yao H, Xu Y, et al. CRISPR/Cas9-Mediated Mutation of α A-Crystallin Gene Induces Congenital Cataracts in Rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(6):BIO34-BIO41
- 杨家翼,邢怡桥. 遗传性先天性白内障相关的基因突变和机制的研究进展. *医学综述* 2018;24(23):4640-4646
- Wu MH, Yu YH, Hao QL, et al. A novel splice site mutation of CRYBA3/A1 gene associated with congenital cataract in a Chinese family. *Int J Ophthalmol* 2017;10(1):1-5

- 马成霞,郑广瑛,郝莉莉. 多形性先天性白内障一家系致病突变筛查. *郑州大学学报(医学版)* 2017;52(1):95-97
- 王冬冬,杨海军,易敬林. 先天性白内障相关晶状体蛋白质基因的研究进展. *中华眼科杂志* 2016;52(2):141-149
- Zhang T, Yan L, Leng Y, et al. A novel missense mutation of CRYGS underlies congenital cataract in a Chinese family. *Gene* 2018;675:9-14
- Yang G, Chen Z, Zhang W, et al. Novel mutations in CRYGD are associated with congenital cataracts in Chinese families. *Sci Rep* 2016; 6:18912
- 曹宗富,王雷,喻浴飞,等. 中国人群先天性白内障突变谱的建立. *中国计划生育学杂志* 2018;26(7):545-550
- Berthoud VM, Ngezahayo A. Focus on lens connexins. *BMC Cell Biol* 2017;18(Suppl 1):6
- 植瑞东,何夏怡. 遗传性先天性白内障致病基因的遗传学研究进展. *生物学教学* 2017;42(11):5-8
- Long X, Huang Y, Tan H, et al. Identification of a novel MIP frameshift mutation associated with congenital cataract in a Chinese family by whole-exome sequencing and functional analysis. *Eye (Lond)* 2018; 32(8):1359-1364
- Irum B, Khan SY, Ali M, et al. Mutation in LIM2 Is Responsible for Autosomal Recessive Congenital Cataracts. *PLoS One* 2016; 11(11):e0162620
- Steele EC Jr, Kerscher S, Lyon MF. Identification of a mutation in the MP19 gene, Lim2, in the cataractous mouse mutant To3. *Mol Vis* 1997; 3:5
- Bu L, Jin Y, Shi Y, et al. Mutant DNA-binding domain of HSF4 is associated with autosomal dominant lamellar and Marner cataract. *Nat Genet* 2002;31(3):276-278
- Kawauchi S, Takahashi S, Nakajima O, et al. Regulation of lens fiber cell differentiation by transcription factor c-Maf. *J Biol Chem* 1999;274(27):19254-19260
- Ye X, Zhang G, Dong N, et al. Human pituitary homeobox-3 gene in congenital cataract in a Chinese family. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(12):22435-22439
- Yi J, Yun J, Li ZK, et al. Epidemiology and molecular genetics of congenital cataracts. *Int J Ophthalmol* 2011;4(4):422-432
- 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
- Dave A, Laurie K, Staffieri SE, et al. Mutations in the *EPHA2* gene are a major contributor to inherited cataracts in South-Eastern Australia. *PLoS One* 2013;8(8):e72518
- Jun G, Guo H, Klein BE, et al. *EPHA2* is associated with age-related cortical cataract in mice and humans. *PLoS Genet* 2009; 5(7):e1000584
- 曾向东,胡文广,邓佳,等. 儿童Lowe综合征1例报道. *中国儿童保健杂志* 2018;26(8):927-928
- Fangting L, Lvzhen H, Xiaoxin L. A novel c.2T>A NDP missense mutation in a Chinese family with Norrie disease. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(6):e516-e517
- 洪楠. Nance-Horan综合征家系致病基因突变定位及功能研究. 浙江大学 2015