

眼科疾病的生物信息学研究进展

章爽¹, 高桂平², 曾云¹

引用: 章爽, 高桂平, 曾云. 眼科疾病的生物信息学研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(9):1490-1495

基金项目: 江西省自然科学基金资助项目 (No. 20181BAB205034); 江西省教育厅科学技术研究项目 (No. GJJ170048); 荆门市科学技术研究与开发计划项目 (No. 2021YFYB030)

作者单位:¹(448000) 中国湖北省荆门市第二人民医院眼科;
²(330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

作者简介: 章爽, 毕业于南昌大学, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 角膜病与眼表疾病。

通讯作者: 曾云, 毕业于武汉大学, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 白内障与青光眼疾病. zengyun71@163.com

收稿日期: 2021-10-15 修回日期: 2022-08-02

摘要

生物信息学是一门对基因组学和蛋白质组学进行研究的新兴学科, 是生物学、计算机科学、信息工程和统计学的综合交叉学科。在眼科生物基因研究中, 角膜、晶状体、房水、玻璃体和视网膜因富含大量的生物信息, 是理想的生物信息学研究对象。基因组学检测技术的高效性和准确性有助于对眼科肿瘤及遗传疾病相关差异表达基因的筛查。蛋白质组学有助于分析眼科疾病状态下眼内液体或细胞中基因表达高低所引起的蛋白表达谱及功能改变, 从而揭示疾病的发生机制。本文主要综述生物信息学在眼科疾病的应用, 并初步展望其对相关疾病治疗的影响、目前存在的问题及未来的发展趋势。

关键词: 生物信息学; 眼科疾病; 基因识别; 生物标志物; 差异表达基因; 信号通路; 数据库

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.14

Advances in research on biological information of ophthalmology disease

Shuang Zhang¹, Gui-Ping Gao², Yun Zeng¹

Foundation items: Jiangxi Natural Science Foundation (No. 20181BAB205034); Science and Technology Research Project of Jiangxi Provincial Department of Education (No.GJJ170048); Jingmen Science and Technology Research and Development Program (No.2021YFYB030)

¹Department of Ophthalmology, Jingmen No.2 People's Hospital, Jingmen 448000, Hubei Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yun Zeng. Department of Ophthalmology, Jingmen No.2 People's Hospital, Jingmen 448000, Hubei Province, China. zengyun71@163.com

Received: 2021-10-15 Accepted: 2022-08-02

Abstract

• Bioinformatics, an emerging discipline focusing on genomics and proteomics, is both comprehensive and interdisciplinary of biology, computer science, information engineering and statistics. In the ophthalmic biological genetic research, cornea, lens, aqueous humor, vitreous and retina are ideal bioinformatic research objects in the field of ophthalmic biological genes because of their abundance in biological information. Genomics testing techniques have the characteristics of high efficiency and accuracy, which helps us to screen the differentially expressed genes related to ophthalmic tumors and genetic diseases; Proteomics can help us analyze the protein expression profile and functional changes caused by the high and low gene expression in intraocular fluid or isolated cells in diseases states, revealing the mechanism of disease. This paper mainly summarizes the application of bioinformatics in ophthalmic diseases, and preliminarily envisage its impact on the current treatment, the existing problems and the development trend in the future.

• KEYWORDS: bioinformatics; ophthalmic diseases; gene recognition; biomarkers; differentially expressed genes; signaling pathway; database

Citation: Zhang S, Gao GP, Zeng Y. Advances in research on biological information of ophthalmology disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1490-1495

0 引言

生物信息学是使用计算机对生物信息进行存储、检索和分析的科学。重点研究基因组学和蛋白质组学, 具体来说就是从核酸和蛋白质序列出发, 分析序列中表达的结构功能的生物信息。数据库是生物信息学的主要内容, 常用的数据库有基因表达综合 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库, 可以利用生物信息学分析方法对 GEO 数据库下载的疾病基因和正常人基因库数据进行差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 分析, 并对其进行功能聚类分析、功能富集分析和蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络分析, 然后通过蛋白印迹法 (Western-blot) 和逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 加以验证, 从而得到相应的靶基因并分析其生物学功能以及与临床之间的联系。在过去的几十年中, 微阵列技术和生物信息学分析被广泛应用于筛选基因变化, 这有助于我们识别差异表达基因参与眼科疾病发病机制的发生和发展过程。由于基因芯片技术具有高通量、微型化和自动化等特点, 能够对大量生物样品中的基因平行、快速、敏感、高效地分析, 因而在 DNA 序列测定、基因表达分析、基因组研究、疾病诊断等方面应用广泛, 这有利于深入了解各

种眼科疾病发生、发展所涉及的分子机制,筛选可作为诊断的关键基因和药物治疗靶点^[1],特别是为一些眼科肿瘤疾病、遗传性及炎性眼部疾病的发病机制提供了新的思路。

1 生物信息学在眼部肿瘤中的应用

1.1 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤 (retinoblastom, RB) 是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤,由于致盲率较高,因此也是眼科关注的重点疾病之一。既往研究认为 RB 基因的缺失或失活是 RB 发生的重要机制^[2],Cao 等^[3]通过生物信息学方法分析发现 RB 是一种高度异质性肿瘤,细胞周期相关基因表达水平与 RB 的进展相关,而 LRRC39 基因可能是 RB 进展亚型生物标记物。Huang 等^[4]通过生物信息学方法发现 DGPDC1、NDC80、SHCBP、TOP2A 和 DLGAP5 可能参与 RB 的发生、侵袭及复发过程,这进一步揭示了 RB 发病及转移可能发生的机制。Wu 等^[5]研究发现,在 RB 抑癌基因失活的情况下人类 MYCN 的过度表达会引起糖体相关基因的过度表达,从而促进细胞过度增殖,导致具有间变性变化的 RB,证明除了 RB 基因的缺失或失活外,MYCN 的过度表达也是发病的一大因素,这进一步完善了 RB 的发病机制。而张艳等^[1]通过 RB 基因表达谱芯片进行生物信息学分析研究发现,在筛选出的正常视网膜组织与 RB 组织间下调的 DEGs 中,CNGB1、CNGA1、RHO、SAG 等差异基因主要与光传导信号通路有关,这可能为 RB 发病机制提供了思路。因此,我们考虑 RB 与正常视网膜组织差异基因传导通路可能与光信号传导有关,这进一步引发思考,与正常视网膜相比,这种差异表达基因所引起的光感受器表达减少是否与疾病的严重程度相关值得深入探索。因此通过生物信息学技术帮助筛选除 RB 基因以外的其他诊断的关键基因,不仅完善了 RB 的发病机制,还为寻找 RB 生物诊断标记物及药物治疗靶点提供了帮助。

1.2 脉络膜黑色素瘤

脉络膜黑色素瘤 (choroidal melanoma, CM) 是成年人最常见的眼内恶性肿瘤,由于恶性程度高,易发生转移,危害性大,因此研究其发病机制对于 CM 的及时有效治疗非常有益。刘然等^[6]运用生物信息学方法对 CM 基因进行筛选及验证发现,miR-147a 可以通过靶向调控微小染色体维持蛋白 3 (minichromosome maintenance protein 3, MCM3) 的表达,从而抑制人侵袭性脉络膜黑色素瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。聂爱芹等^[7]通过生物信息学方法分析发现 BAPI 可以作为转录因子进而调控脉络膜黑色素瘤细胞的迁移。此外,应曼曼等^[8]研究发现,miR-9-5p 也能抑制脉络膜黑色素瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,从而促进脉络膜黑色素瘤细胞凋亡,并通过调节 CDH1、CTNNA1 和 ITGA6 表达发挥调控作用,上述研究进一步完善了 CM 的发病机制,并为评估 CM 增殖程度提供帮助。Zhao 等^[9]通过生物信息学和相互作用分析方法分析转移相关富集信号通路发现,上调的 DEGs 主要通过核糖体和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径参与蛋白质合成和细胞增殖过程;下调的 DEGs 主要通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K-Akt) 信号通路参与减少细胞间黏附和促进细胞在细胞外基质中迁移的过程,这一发现为葡萄膜黑色素瘤转移机制提供了参考。聂爱芹等^[7]研究发现,转移葡萄膜黑色素瘤差异表达基因主要富集在血液凝固途径,且与肿瘤转移呈正相关,以往认为肿瘤的转移与新生血管有关,这一发现进一步揭

示了凝血级联过程与肿瘤浸润转移也有联系,为肿瘤转移途径提供了新思路。因此通过生物信息学先筛选出差异基因后,再与分子验证相结合的模式,可避免盲目的实验,费时费力,生物信息学有助于有效分析差异基因的表达情况及相应蛋白表达通路,从而确定临床信息的相关性。

1.3 泪腺腺样囊性癌

泪腺腺样囊性癌 (adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland, LACC) 是最常见的恶性上皮性泪腺肿瘤,通常由于骨和神经周围浸润而预后不良^[10],研究表明约 50% 的患者在 5~10a 内发生局部复发和远处转移^[11-12],然而泪腺癌中的分子遗传学机制仍有待阐明。Jiang 等^[13]通过生物信息学方法分析发现 miR-140-3p 及其靶基因可能在 LACC 高级别转化发病机制中起着重要作用;此外,该研究构建了一个基于微阵列竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 的 circRNA-miRNA-mRNA-ceRNA 网络,这可能有助于确定 LACC 高级别转化中新的针对微小 RNA (microRNA, miRNA) 的治疗靶点。此外,有研究表明 miR-24-3p 在 LACC 组织中下调,并通过下调蛋白激酶 C 表达促进 P53/P21 途径,从而抑制 LACC 细胞增殖、迁移和侵袭^[14]。Hao 等^[15]研究表明,与健康人相比,LACC 患者的组织和血浆中 miR-93-5p 过度表达,且 miR-93-5p 通过调节 Wnt 信号通路靶向下调乳腺癌转移抑制因子-1 蛋白,从而促进 LACC 细胞迁移、侵袭和增殖。这些差异基因的过度表达与细胞增殖、迁移、侵袭相联系,这为研究 LACC 的恶性程度提供了新的见解,并为诊断或治疗策略的确定提供了潜在的生物标志物,有助于进一步分析 LACC 的分子遗传学机制。

2 生物信息学在眼底病中的应用

2.1 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是最常见的视网膜血管病,是 50 岁以上人群主要的致盲疾病之一,然而目前用于 DR 早期检测的生物标志物仍然缺乏。Liu 等^[16]在生物信息学分析的基础上确定 DR 涉及的关键分子特征,在糖尿病大鼠和高糖处理的视网膜细胞模型中获得 743 个 DEGs,这些差异基因多与晶状体分化、胰岛素抵抗和高密度脂蛋白胆固醇代谢相关,通过富集通道及 PPI 网络分析发现氯离子通道、视黄醇代谢和脂肪酸代谢的动态基因表达改变参与大鼠 DR 过程,且 H3K27m3 修饰在 DR 早期调节多数 DEGs 的表达,这一探索及发现将为 DR 提供不同的治疗策略。Shi 等^[17]通过 RNA 测序结合生物信息学工具发现 miR-26a-5p 是早期视网膜神经变性的潜在生物标志物,它可能通过影响视网膜细胞的功能参与 DR 的发展,这一发现为视网膜神经病变的靶向治疗提供了思路。Liang 等^[18]通过生物信息学中的 RNA 测序和 qRT-PCR 确定了早期检测 DR 的特异性循环 miRNA 生物标志物,并验证 miRNA (hsa-let-7a-5p, hsa-miR-novelchr5_15976, hsa-miR-28-3p) 在区分糖尿病伴 DR 与不伴 DR 患者中,其敏感性和特异性较强,同时推测这 3 个 miRNA 标记物可以作为 DR 的非侵入性生物诊断标记物。这一发现对内分泌医生及糖尿病患者提供了帮助,通过血清学基因标记物提前筛选糖尿病患者眼部并发症,这将有助于早期进行眼科医生会诊,从而发现 DR 病变并防止 DR 的进展。Pan 等^[19]研究中,通过生物信息学的方法筛选出增殖型 DR 与非增殖型 DR 血液样本差异表达基因,并从中挑选了 6 个基因,并基于这 6 个基因的表达构建了一个组合分子标记,

发现这一标记物可作为早期检测糖尿病患者增殖型 DR 的潜在生物标记物,可见生物信息学在眼科的应用为相关研究的开展提供了便利。Trotta 等^[20]研究发现血清中的一些循环 miRNA (hsa-miR-195-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-27b-3p 和 hsa-miR-451a) 与视网膜内高反射点之间的相关性,通过生物信息学分析发现这些 miRNA 与属于“肿瘤坏死因子 α 信号”通路的靶基因相关联,这些 miRNA 被证实为预后生物标记物,这一发现对于 DR 预后判断及探索潜在的药理学靶点提供了帮助。通过生物信息学的方法将基因与具体的发病机制联系起来,有利于探索疾病进展后相应功能及解剖形态变化,这将为未来确定 DR 早期诊断标记物提供帮助,同时有利于基因靶向药物的研发,为治疗 DR 提供了新思路。

2.2 视网膜色素变性 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一组遗传性眼病,属于光感受器细胞及色素上皮营养不良性退行性病变。临床上以夜盲、进行性视野缩小、色素性视网膜病变和光感受器功能不良为特征。RP 具有遗传异质性和临床异质性,随着基因组学的发展,越来越多的手段用于 RP 致病基因的筛查。周晓敏等^[21]通过眼科基因芯片测序方法快速排除了 RP 常见候选基因,虽然未定位致病基因,但为进一步分析奠定了研究基础。Dan 等^[22]通过生物信息学分析、Sanger 测序的方法对中国 76 个无血缘关系的 RP 变异基因进行筛选,发现 43 个家族的 15 个基因中存在致病变异,基因测序的广泛应用进一步揭示了 RP 的发病机制。Ng 等^[23]通过全外显子组测序分析发现了 RP 患者 13 个新的变异体,8 个新的错义变异体,且这些变异在不同物种中保持不变。Zhang 等^[24]通过全外显子组测序发现 SNRNP200 的过度表达可能会导致视网膜受损,这一基因突变可能与 RP 发病机制相关。另有研究通过 Sanger 测序及 PCR 技术发现 CYP4V2 基因复合杂合突变与 RP 发病机制相关联^[25]。此外,二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 的广泛应用在肿瘤临床诊断及遗传性疾病筛查中发挥着积极作用^[26-27]。Carrigan 等^[28]使用 NGS 技术观察发现 SLC24A1 等基因突变与 RP 相关。因此测序技术不仅是基因组学的重要研究手段和工具,也是驱动精准医学得以实现的技术之一。因此,测序技术的迅速发展将为遗传性视网膜疾病的早期诊断提供帮助,也可以使得更多的先天性疾病的发生被合理避免。

3 生物信息学在青光眼疾病中的应用

3.1 青光眼早期阶段 青光眼早期主要表现为视野改变 (鼻侧阶梯状缺损,旁中心暗点,生理盲点扩大)、眼底改变 (神经纤维层局限性缺损,盘沿局限性切迹及视乳头放射状出血) 及眼压升高。早期青光眼临床症状可能不明显从而容易被患者忽视,如何早期发现青光眼,对于预防青光眼的发生发展非常重要。方娜^[29]研究通过青光眼基因芯片进行生物信息学分析,筛选出与该疾病相关的 DEGs,并对其进行功能注释、通路分析和 PPI 网络分析,最终筛选出 5 个关键基因 (Alb, Il4, C3, Anxa1, Gnai2),推测这 5 个关键基因通过补体及凝集途径参与早期青光眼过程,这一生物信息学分析为探索青光眼发生、发展的分子机制提供了理论基础。此外,刘静坤等^[30]通过生物信息学方法推测 Tyrp1 基因可能是青光眼早期高眼压的生物学指标,这为探索早期青光眼高眼压对视乳头损害的发病机制及相关通路提供了思路。Liao 等^[31]从 GEO 数据库

下载 GSE2378 基因表达库对有青光眼和无青光眼供体的星形胶质细胞进行分析,并经过基因功能及富集分析,同时使用 MSigDB 检测转录因子的潜在靶点,结果发现这些 DEGs 主要参与细胞表面、分子结合、蛋白质活性变化和信号转导,涉及最重要的途径是癌症途径。同时发现小分子万古霉素可以模拟青光眼的细胞状态,推测青光眼可能不仅由视神经细胞病变本身引起,而且可能是由免疫力下降引起的感染所致,这一发现为青光眼的治疗及靶向药物的研究提供了新的突破。

3.2 原发性开角型青光眼 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 是一种由于眼压升高而致视盘、视网膜神经纤维层损害,视野缺损的眼病,是不可逆性致盲性眼病之一^[32],由于多数患者早期可无任何自觉症状,常常到晚期视功能严重损害时才发现。Zhou 等^[33]利用生物信息学 GEO 数据库筛选出 DEGs,相互作用网络由 PPI 网络分析列出,通过 Western-blot 和 RT-PCR 加以验证,结果发现腺苷 A3 受体的过度表达降低了小梁网组织的活力和迁移,但上调了细胞外基质蛋白的表达,腺苷 A3 受体的过度表达可能会加重小梁网氧化应激损伤,这一发现可能为 POAG 的发生、发展提供了分子理论基础。Zhang 等^[34]使用 GSE2378 数据集对比青光眼患者及正常人视神经组织基因,发现青光眼患者的 3 种基因 (重组骨形态发生蛋白-1、杜氏肌营养不良症基因、有丝分裂原诱导的 GTP 结合蛋白基因) 表达较正常人降低,而这些基因参与某些重要代谢过程。Zhou 等^[35]利用 GEO 数据库研究发现,POAG 患者与健康对照者之间存在差异表达的 lncRNAs 及 mRNAs。Vishal 等^[36]采用全基因组方法发现, MPP-7 在小梁网细胞中大量表达,且在循环机械应力下,小梁网中 MPP-7 显著下调,这一发现使得 MPP-7 成为 POAG 的一个新的候选基因。此外,也有研究证实肌纤蛋白 (MYOC) 基因过表达可能和小梁网细胞外基质相结合,增加房水外流阻力,从而使得眼压增高,导致 POAG 的发生^[37]。这些基因在 POAG 的异常表达可引起小梁网的损害,提示可进一步分析更详细的蛋白通路,从而阻断该过程的发生,这也为 POAG 发病机制的研究提供了新的思路。

4 生物信息学在白内障疾病中的应用

4.1 先天性白内障 先天性白内障是儿童视力障碍或失明的常见原因,具有遗传异质性和临床异质性。先天性白内障是指出生前后即存在或出生后 1a 内逐渐形成的先天性或发育障碍导致的白内障。儿童视觉发育的关键时期是 0~3 岁,由于先天性白内障发现较晚,是导致儿童失明和弱视的重要原因。Shao 等^[38]通过生物信息学分析发现,免疫反应、防御反应可能在 tudor 结构域-7 缺陷所致先天性白内障的发生发展中具有重要作用。Yuan 等^[39]通过外显子组测序和 Sanger 测序在 periaxin 基因中发现了 1 个错义突变体,该突变可能与先天性白内障有关,这一发现为先天性白内障患者晶状体发育异常的发生机制提供了理论基础。Ma 等^[40]通过目标基因的富集和 Sanger 测序鉴定先天性白内障家族中的致病突变,发现先天性白内障家族中 GJA3 基因发生重复杂合非同义突变。另有研究通过靶向外显子测序发现先天性白内障存在 c.443C 突变^[41]及 p.K228fs230X^[42]突变,这为先天性白内障的研究提供了遗传分子依据,拓展了变异谱,有助于更好地理解先天性白内障发病的分子机制。庄晓彤等^[43]通过生物

信息学方法对 DNA 和蛋白质序列及空间结构分析,探讨先天性白内障的可能发生机制,结果发现 CRYGD 基因碱基第 452 位插入 GACT 4 个碱基,发生了移码突变,突变后等电点的变化影响晶状体细胞内的 pH 值,导致功能结构域变短,蛋白质内部重复性变化,从而影响晶状体蛋白功能,该突变为首次报道的由插入突变引起先天性白内障的 CRWD 基因移码突变。靶向外显子组测序是一种快速、经济高效、高通量的基因筛选方法,可用于先天性白内障的常规基因诊断,为研究其功能及其参与白内障的发病机制提供了思路。

4.2 糖皮质激素性白内障 糖皮质激素引起的白内障多见于长期口服或滴用糖皮质激素所致。白内障的发生与用药量和时间有密切关系,糖皮质激素可通过促进晶状体上皮细胞向间质细胞转化,从而导致后囊下白内障的形成。闫楚凡等^[44]关于糖皮质激素性白内障的生物学分析发现,1 μ mol/L 地塞米松可对人晶状体上皮细胞株 HLE-B3 细胞的增生产生负性调控作用,而 miR-15abc、miR-214、miR-23abc、miR-129-5p、miR-132 和 miR-24 基因可能是糖皮质激素作用的靶点,表明激素对晶状体细胞增生的调控作用可能与浓度有关。此外,有研究表明,miR-29a 可以靶向抑制糖皮质激素受体 mRNA 的表达,同时其本身的表达量又依赖糖皮质激素受体的激活,形成一个负反馈回路,这一特点在糖皮质激素治疗过程中有助于减缓糖皮质激素受体水平的降低^[45],为糖皮质激素性白内障的治疗提供了新思路。

5 生物信息学在葡萄膜炎疾病中的应用

Vogt-小柳原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKH 综合征) 是一种涉及自身免疫的全葡萄炎疾病,主要影响全身黑色素细胞,包括眼睛、脑膜、耳朵、皮肤和头发^[46],该综合征中的葡萄膜炎主要表现为反复发作的慢性肉芽肿性炎症^[47]。近些年,蛋白质组学为识别参与正常和病理过程的分子提供了重要工具^[48]。Mao 等^[49]使用无标记蛋白质组学方法研究了活动性 VKH 综合征患者中差异表达的膜蛋白,Western-blot 技术用于验证,蛋白质组学结果显示活动性 VKH 综合征患者 CD4⁺T 细胞中 CD18 和 AKNA 的表达显著降低。张新桥等^[50]研究通过生物信息学方法筛选出的差异表达的 miRNA 基因本体注释 (gene ontology analysis, GO) 及 KEGG 富集通路分析结果显示,差异表达 miRNA 参与多种信号通路,其中 miR-106b、miR-130b 等处于较为核心位置,而这些基因与一些风湿免疫疾病相关联,这进一步揭示了 VKH 综合征与免疫疾病相关,研究具体的关联基因为今后的治疗拓展了思路。此外,可以通过生物信息学方法检测 VKH 综合征患者治疗前后相应基因的表达及转录情况,这将进一步揭示 VKH 综合征的发病机制,但需要更多的临床试验加以验证。

6 生物信息学在翼状胬肉疾病中的应用

翼状胬肉是一种常见的眼表疾病,受多种因素的影响。翼状胬肉的病因尚不清楚,而遗传因素和环境因素均是导致翼状胬肉的原因。研究表明,除了紫外线暴露、风尘等因素,TLR3 表达、核转录因子- κ B (NF- κ B) 活化^[51]也是翼状胬肉发生的因素。此外,有研究发现 RhoA/ROCK 信号可以通过 MRTF-A 调节转化生长因子 (TGF)- β 1 诱导的人翼状胬肉成纤维细胞纤维化作用,这对翼状胬肉的发生也起着一定的作用^[52]。Jiang 等^[53]通过免疫

沉淀测序、RNA 测序和生物信息学分析发现 N6-甲基腺苷修饰对翼状胬肉的发育具有重要作用,这一发现可能成为未来翼状胬肉治疗的潜在新靶点。Xu 等^[54]基于生物信息学分析对翼状胬肉功能基因进行鉴定,发现 LINC00472 在竞争性内源性 RNA 网络中可以通过调控 PID FOXM1 通路从而参与翼状胬肉的发生发展。He 等^[55]采用微阵列及生物学分析发现 TGF- β 和表皮生长因子 (EGF) 可以通过 miR-199a-3p/5p-DUSP5/MAP3K11 轴诱导结膜上皮细胞的上皮-间质转化。徐玉亭等^[56]研究发现,miR-486-3p 基因在翼状胬肉组织中的相对表达量相对正常结膜组织明显升高,通过生物信息学方法对其靶基因进行预测发现 miR-486-3 可能通过 Axon guidance 通路导致翼状胬肉的新生血管异常。此外,Zhang 等^[57]通过基因表达荟萃分析发现翼状胬肉和睑板腺功能障碍数据集之间存在重叠 DEGs,其在角质化、细胞周期调节、细胞凋亡途径中显著富集,表明翼状胬肉和睑板腺功能障碍具有共同基因特征,角质化相关通路可能在这两种疾病的发展中发挥重要作用。上述生物信息学分析有助于对翼状胬肉相关基因进行进一步蛋白通路分析,为进一步开展的关于翼状胬肉的研究奠定了基础。

7 展望与小结

目前,生物信息学通过对疾病组织和正常组织进行 DEGs 筛选,并对其功能注释信号通路分析和 PPI 网络分析,从而揭示疾病的发生、发展和预后的分子机制。通过生物信息学研究,眼科疾病中越来越多的靶向基因被发现,如非编码 RNA 可作为年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 生物标志物和靶向靶点,有益于未来靶向药物的研发^[58];同时,越来越多的眼科疾病发病过程中所涉及的信号通路及代谢改变被发现^[1,30,44,56],利用生物信息学方法富集出差异表达基因的功能及代谢通路,了解眼科疾病状态下基因表达高低所调节的功能改变方向,有利于更精准地分析疾病发生过程中所涉及的异常信号传导通路。虽然生物信息学为实验研究提供了简单快捷的方法,有助于从基因及蛋白质层面研究生命的本质,但是目前仍然存在诸多不足:(1) 由于不同的软件或数据库会得出不同的研究结果,很难评估研究结果的准确性及优缺点;(2) 蛋白质或 RNA 的高级结构很难预测,多数方法只能分析一对蛋白质是否相互作用,只有一小部分方法能够精确构建其三元结合复合物;(3) 一些阴性数据可能被忽视或丢弃,而没有被收集到公共存储库中,这可能出现假阴性的概率^[59],故生物信息学所研究的结果可能并不能完全反映真实信息。生物信息学并不是万能的,在探索的道路上还有很多盲区,需要大量研究去证实,未来可通过公开及融合多种数据资源,部署高性能计算模型去构建更有效的生物信息学在线预测平台。此外,如何利用生物标志物系统性研究蛋白质与蛋白质间的相互作用也依然是个挑战^[60],因此,未来也需要从多分子层面出发,了解基因、mRNA、蛋白质和小分子之间的相互作用,从而更好地探索眼科疾病的发病机制^[61]。

综上所述,生物信息学技术在眼科疾病应用广泛,特别体现在相应眼科疾病靶基因和早期诊断标志物的筛选上,相应疾病由于早期症状不明显,往往不利于疾病的发现,而在这些症状出现前,体内的一些信号通路可能在相关基因驱动下已表现出异常。因此,可以首先对某疾病进行生物信息学分析,在明确有关靶基因的表达情况、相应

蛋白通路后,先做理论推测,再行实验验证,最终应用到临床实践。此外,生物信息技术还有利于靶向药物的精准给药,从而降低药物的无效使用及药物毒副作用,使得基因组科技成果能够更好地服务于精准医学实践。

参考文献

- 1 张艳, 吴瑜瑜. 视网膜母细胞瘤基因表达谱芯片的生物信息学分析. *眼科学报* 2021; 36(5): 326-332
- 2 Benavente CA, Dyer MA. Genetics and epigenetics of human retinoblastoma. *Annu Rev Pathol* 2015; 10: 547-562
- 3 Cao MJ, Wang S, Zou J, et al. Bioinformatics analyses of retinoblastoma reveal the retinoblastoma progression subtypes. *PeerJ* 2020; 8: e8873
- 4 Huang J, Zhang LR, Li ZM, et al. Screening and identification of key biomarkers for retinoblastoma: evidence from bioinformatics analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(20): e19952
- 5 Wu N, Jia DS, Bates B, et al. A mouse model of MYCN-driven retinoblastoma reveals MYCN-independent tumor reemergence. *J Clin Invest* 2017; 127(3): 888-898
- 6 刘然, 应曼曼, 张晓楠, 等. miR-147a 靶向 MCM3 抑制脉络膜黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭. *现代肿瘤医学* 2021; 29(12): 2024-2029
- 7 聂爱芹, 谢宁, 李强, 等. 葡萄膜黑色素瘤高转移相关基因的筛选和分析. *山西医药杂志* 2019; 48(13): 1523-1526
- 8 应曼曼, 张晓楠, 刘然, 等. miR-9-5P 靶向 CDH1、CTNNA1 和 ITGA6 对脉络膜黑色素瘤细胞功能的影响. *中国医科大学学报* 2020; 49(10): 893-898
- 9 Zhao DD, Zhao X, Li WT. Identification of differentially expressed metastatic genes and their signatures to predict the overall survival of uveal melanoma patients by bioinformatics analysis. *Int J Ophthalmol* 2020; 13(7): 1046-1053
- 10 Ford JR, Rubin ML, Frank SJ, et al. Prognostic factors for local recurrence and survival and impact of local treatments on survival in lacrimal gland carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2021; 105(6): 768-774
- 11 Wolkow N, Jakobiec FA, Lee H, et al. Long-term outcomes of globe-preserving surgery with proton beam radiation for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 43-62
- 12 Han JS, Kim YD, Woo KI, et al. Long-term outcomes of eye-sparing surgery for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34(1): 74-78
- 13 Jiang MX, Liu X, Zhang CL, et al. Bioinformatics identification of the candidate microRNAs and construction of a competing endogenous RNA regulatory network in lacrimal gland adenoid cystic carcinoma high-grade transformation. *Oncol Lett* 2021; 21(5): 360
- 14 Zhang MX, Zhang J, Zhang H, et al. miR-24-3p suppresses malignant behavior of lacrimal adenoid cystic carcinoma by targeting PRKCH to regulate p53/p21 pathway. *PLoS One* 2016; 11(6): e0158433
- 15 Hao J, Jin X, Shi Y, et al. miR-93-5p enhance lacrimal gland adenoid cystic carcinoma cell tumorigenesis by targeting BRMS1L. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 72
- 16 Liu CY, Zhu T, Zhang JP, et al. Identification of novel key molecular signatures in the pathogenesis of experimental diabetic retinopathy. *IUBMB Life* 2021; 73(11): 1307-1324
- 17 Shi R, Chen L, Wang WR, et al. Plasma miR-26a-5p is a biomarker for retinal neurodegeneration of early diabetic retinopathy. *Eye* 2021; 35(6): 1587-1599
- 18 Liang Z, Gao KP, Wang YX, et al. RNA sequencing identified specific circulating miRNA biomarkers for early detection of diabetes retinopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018; 315(3): E374-E385
- 19 Pan JB, Liu S, Farkas M, et al. Serum molecular signature for proliferative diabetic retinopathy in Saudi patients with type 2 diabetes.

- Mol Vis* 2016; 22: 636-645
- 20 Trotta MC, Gesualdo C, Platania CBM, et al. Circulating miRNAs in diabetic retinopathy patients: prognostic markers or pharmacological targets? *Biochem Pharmacol* 2021; 186: 114473
- 21 周晓敏, 黄辉, 王瑛, 等. 眼病候选基因芯片在一汉族视网膜色素变性家系分子遗传学中的应用. *中华实验眼科杂志* 2015; 33(8): 699-703
- 22 Dan HD, Huang X, Xing YQ, et al. Application of targeted panel sequencing and whole exome sequencing for 76 Chinese families with retinitis pigmentosa. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(3): e1131
- 23 Ng TK, Cao YJ, Yuan XL, et al. Whole exome sequencing analysis identifies novel Stargardt disease-related gene mutations in Chinese Stargardt disease and retinitis pigmentosa patients. *Eye* 2022; 36(4): 749-759
- 24 Zhang T, Bai JS, Zhang XY, et al. SNRNP200 mutations cause autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Front Med (Lausanne)* 2021; 7: 588991
- 25 Srilekha S, Arokiasamy T, Srikrupa NN, et al. Homozygosity mapping in leber congenital amaurosis and autosomal recessive retinitis pigmentosa in south Indian families. *PLoS One* 2015; 10(7): e0131679
- 26 Lecuit M, Eloit M. The potential of whole genome NGS for infectious disease diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15(12): 1517-1519
- 27 Naccache SN, Federman S, Veeraraghavan N, et al. A cloud-compatible bioinformatics pipeline for ultrarapid pathogen identification from next-generation sequencing of clinical samples. *Genome Res* 2014; 24(7): 1180-1192
- 28 Carrigan M, Duignan E, Malone CP, et al. Panel-based population next-generation sequencing for inherited retinal degenerations. *Sci Rep* 2016; 6: 33248
- 29 方娜. 早期青光眼相关基因的生物信息学分析. 苏州大学 2018
- 30 刘静坤, 王霖邦, 王兵, 等. 生物信息法推算青光眼小鼠视乳头及视网膜功能变化. *国际眼科杂志* 2016; 16(11): 2014-2018
- 31 Liao Q, Sun XY, Guo H, et al. Exploring the potential mechanism and screening small molecule drugs for glaucoma by using bioinformatics approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(1): 132-140
- 32 张孝欢, 张丁丁, 黄璐琳, 等. 散发型原发性开角型青光眼 MYOC 基因的变异分析. *中华医学遗传学杂志* 2019; 36(7): 662-665
- 33 Zhou ZY, Gao ZL, Yan WT, et al. Adenosine A3 receptor activated in H₂O₂ oxidative stress of primary open-angle glaucoma. *Ann Transl Med* 2021; 9(7): 526
- 34 Zhang DW, Zhang SH, Wu JH. Expression profile analysis to predict potential biomarkers for glaucoma; BMP1, DMD and GEM. *PeerJ* 2020; 8: e9462
- 35 Zhou MW, Lu B, Tan W, et al. Identification of lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network associated with primary open angle glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 104
- 36 Vishal M, Sharma A, Kaurani L, et al. Genetic association and stress mediated down-regulation in trabecular meshwork implicates MPP7 as a novel candidate gene in primary open angle glaucoma. *BMC Med Genomics* 2016; 9: 15
- 37 Clark AF, Steely HT, Dickerson JE Jr, et al. Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(8): 1769-1780
- 38 Shao DW, Yang CY, Liu B, et al. Bioinformatics analysis of potential candidates for therapy of TDRD7 deficiency-induced congenital cataract. *Ophthalmic Res* 2015; 54(1): 10-17
- 39 Yuan L, Yi J, Lin Q, et al. Identification of a PRX variant in a Chinese family with congenital cataract by exome sequencing. *QJM* 2016; 109(11): 731-735
- 40 Ma MF, Li LB, Pei YQ, et al. Use of high-throughput targeted exome sequencing in genetic diagnosis of Chinese family with congenital cataract. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(5): 650-654

- 41 Yao YH, Zheng XD, Ge XL, *et al.* Identification of a novel GJA3 mutation in a large Chinese family with congenital cataract using targeted exome sequencing. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184440
- 42 Long XG, Huang YR, 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* 2018; 32(8): 1359-1364
- 43 庄晓彤, 肖伟. 先天性白内障家系致病基因筛查及相关生物信息学分析. *中国医科大学学报* 2017; 46(8): 673-676
- 44 闫楚凡, 韩笑, 张劲松. 糖皮质激素对晶状体上皮细胞生物学功能调控作用的生物信息学分析. *中华实验眼科杂志* 2021; 39(4): 297-303
- 45 Glantschnig C, Koenen M, Gil-Lozano M, *et al.* A miR-29a-driven negative feedback loop regulates peripheral glucocorticoid receptor signaling. *FASEB J* 2019; 33(5): 5924-5941
- 46 Sigle KJ, McLellan GJ, Haynes JS, *et al.* Unilateral uveitis in a dog with uveodermatologic syndrome. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228(4): 543-548
- 47 Read RW, Holland GN, Rao NA, *et al.* Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease; report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5): 647-652
- 48 Kavallaris M, Marshall GM. Proteomics and disease: opportunities and challenges. *Med J Aust* 2005; 182(11): 575-579
- 49 Mao LM, Yang PZ, Hou SP, *et al.* Label-free proteomics reveals decreased expression of CD18 and AKNA in peripheral CD4⁺ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *PLoS One* 2011; 6(1): e14616
- 50 张新桥, 王红. Vogt-小柳原田综合征患者血浆中 microRNA 表达谱的初步研究. *国际眼科杂志* 2016; 16(4): 625-629
- 51 Lai CC, Tseng SH, Hsu SM, *et al.* Conjunctival expression of toll-like receptor 3 plays a pathogenic role in the formation of ultraviolet light-induced pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(10): 6
- 52 Xie JJ, Ning QY, Zhang HN, *et al.* RhoA/ROCK signaling regulates TGF- β 1-induced fibrotic effects in human pterygium fibroblasts through MRTF-A. *Curr Eye Res* 2022; 47(2): 196-205
- 53 Jiang YP, Zhang X, Zhang XY, *et al.* Comprehensive analysis of the transcriptome-wide m6A methylome in pterygium by MeRIP sequencing. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9(1): 670528
- 54 Xu YT, Qiao C, He SY, *et al.* Identification of functional genes in pterygium based on bioinformatics analysis. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 2383516
- 55 He SY, Huang YF, Dong SQ, *et al.* miR-199a-3p/5p participated in TGF- β and EGF induced EMT by targeting DUSP5/MAP3K11 in pterygium. *J Transl Med* 2020; 18(1): 332
- 56 徐玉亭, 乔晨, 何思颖, 等. 人翼状胬肉中 miR-486-3p 的表达及其潜在靶基因的生物信息学分析. *国际眼科杂志* 2021; 21(6): 969-974
- 57 Zhang J, Xiang J, Wu D, *et al.* Shared gene signature between pterygium and meibomian gland dysfunction uncovered through gene-expression meta-analysis. *Ann Hum Genet* 2019; 83(6): 397-404
- 58 Zhang C, Owen LA, Lillvis JH, *et al.* AMD genomics: non-coding RNAs as biomarkers and therapeutic targets. *J Clin Med* 2022; 11(6): 1484
- 59 Li SW, Wu SN, Wang L, *et al.* Recent advances in predicting protein-protein interactions with the aid of artificial intelligence algorithms. *Curr Opin Struct Biol* 2022; 73: 102344
- 60 马骏骏, 王旭初, 聂小军. 生物信息学在蛋白质组学研究中的应用进展. *生物信息学* 2021; 19(2): 85-91
- 61 张慧, 东莉洁, 王琼, 等. 生物信息学方法在眼底疾病中的应用研究现状. *中华眼底病杂志* 2020; 36(7): 570-575