

- [15] Halldén C ,Knobe KE ,Sjörin E ,*et al.* Investigation of disease-associated factors in haemophilia A patients without detectable mutations [J]. *Haemophilia* 2012 ,18(3) : e132-e137.
- [16] El-Maarri O ,Singer H ,Klein C ,*et al.* Lack of F8 mRNA: a novel mechanism leading to hemophilia A [J]. *Blood* ,2006 ,107(7) : 2759-2765.
- [17] Vencesla ,Baena M ,Garrido RP ,*et al.* F8 gene dosage defects in atypical patients with severe haemophilia A [J]. *Haemophilia* , 2012 ,18(5) : 708-713.
- [18] Wakabayashi H ,Fay PJ. Identification of residues contributing to A2 domain-dependent structural stability in factor VIII and factor VIII a [J]. *Biol Chem* 2008 283(17) : 11645-11651.
- [19] Newell JL ,Fay PJ. Acidic residues C-terminal to the A2 domain facilitate thrombin-catalyzed activation of factor VIII [J]. *Biochemistry* 2008 47(33) : 8786-8795.
- [20] Newell JL ,Fay PJ. Cleavage at Arg-1689 influences heavy chain cleavages during thrombin-catalyzed activation of factor VIII [J]. *J Biol Chem* 2009 284(17) : 11080-11089.
- [21] Plantier JL ,Saboulard D ,Pelletier JL ,*et al.* Functional mapping of the A2 domain from human factor VIII [J]. *Thromb Haemost* 2012 , 107(2) : 315-327.
- [22] Lu J ,Pipe SW ,Miao H ,*et al.* A membrane-interactive surface on the factor VIII C1 domain cooperates with the C2 domain for cofactor function [J]. *Blood* 2011 ,117(11) : 3181-3189.
- [23] Liu Z ,Lin L ,Yuan C ,*et al.* Trp2313-His2315 of factor VIII C2 domain is involved in membrane binding: structure of a complex between the C2 domain and an inhibitor of membrane binding [J]. *Biol Chem* 2010 285(12) : 8824-8829.
- [24] Jacquemin M. Factor VIII-von Willebrand factor binding defects in autosomal recessive von Willebrand disease type Normandy and in mild hemophilia A. New insights into factor VIII-von Willebrand factor interactions [J]. *Acta Haematol* 2009 ,121(23) : 102-105.
- [25] Novakovic VA ,Cullinan DB ,Wakabayashi H ,*et al.* Membrane-binding properties of the factor VIII C2 domain [J]. *Biochem J* , 2011 435(1) : 187-196.
- [26] Summers RJ ,Meeks SL ,Healey JF ,*et al.* Factor VIII A3 domain substitution N1922S results in hemophilia A due to domain-specific misfolding and hyposecretion of functional protein [J]. *Blood* , 2011 ,117(11) : 3190-3198.
- [27] Pipe SW ,Morris JA ,Shah J ,*et al.* Differential interaction of coagulation factor VIII and factor V with protein chaperones calnexin and calreticulin [J]. *J Biol Chem* ,1998 273(14) : 8537-8544.
- [28] Spreafico M ,Pewandi F. Combined factor V and factor VIII deficiency [J]. *Semin Thromb Hemost* 2009 35(4) : 390-399.
- [29] Zhang B. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of F V and F VIII [J]. *Br J Haematol* ,2009 ,145(1) : 15-23.

收稿日期: 2013-02-19 修回日期: 2013-05-17 编辑: 相丹峰

眼白化病 1 型的遗传基础研究进展

周琦^{1*} 余国春²(综述) 蒋岸岸²(审校)

(1. 成都职业技术学院 四川 成都 610015; 2. 四川农业大学动物科技学院 四川 雅安 625014)

中图分类号: R771.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2013)24-4433-03

doi: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2013. 24. 006

摘要: 眼白化病是一组眼部着色减少的遗传性疾病,常伴随着视力下降、斜视、眼球震颤等症状。目前将眼白化病分为 X 连锁隐性遗传的眼白化病 1 型(OA1)和常染色体隐性遗传的常染色体隐性眼白化病型。OA1 是最常见的眼白化病类型,源于 GPR143(OA1)基因的突变,其产物 OA1 是一种 G 蛋白受体,介导细胞间的物质运输和信号转导,其功能障碍引起黑色素小体生长失控诱发病变。该文就 OA1 的临床表型、发生机制和遗传基础等的研究进展予以综述。

关键词: 眼白化病; 眼白化病 1 型; GPR143; 基因突变

Research Progress in Genetic Basis of Ocular Albinism Type I ZHOU Qi¹ ,YU Guo-chun² ,JIANG An-an². (1. Chengdu Vocational and Technical College ,Chengdu 610015 ,China; 2. College of Animal Science and Technology ,Sichuan Agricultural University ,Ya'an 625014 ,China)

Abstract: Ocular albinism(OA) is a group of genetic disorders with reduced coloration ,often accompanied by decreased visual acuity ,strabismus ,nystagmus and other symptoms. Currently ,ocular albinism is classified into OA type I(OA1) of recessive X-linked genetic disease and type AROA of autosomal recessive inheritance. Type OA1 ,originated from GPR143(OA1) gene mutation ,is the most common type of ocular albinism. The product of the mutation ,OA1 ,is a G protein receptor which can mediate transport of substances between cells and signal transduction ,its dysfunction causes uncontrolled melanosome growth inducing lesions. Here is to make a review of the research progress in clinical disease phenotype ,pathogenesis and genetic basis of type I ocular albinism.

Key words: Ocular albinism; Ocular albinism type I; GPR143; Gene mutation

白化病是较为罕见(发病率为 0.01%~0.05%)的遗传性代谢性疾病,是由于黑色素合成相关基因的突变导致黑色素合成、转运受阻而产生。根据白化病累及的组织、器官、系统的程度,可将其分为综合征性白化病和非综合征性白化病(仅累及眼和皮肤)两大类。眼白化病隶属于非综合征性白化病,白化症状通常仅发生在眼部,根据其遗传途径又可分为

X 隐性连锁遗传的眼白化病 1 型(ocular albinism type 1 ,OA1)和常染色体隐性遗传的常染色体隐性眼白化病(autosomal recessive ocular albinism ,AROA)型^[1-4]。其中,OA1 是眼白化病最常见的类型,也称为 Nettleship-Falls 型眼白化病,是危害较严重的遗传病之一,已被列入我国出生缺陷干预的疾病中。

1 临床特征

OA1 作为一种 X 连锁隐性遗传病,患者主要为男性,大多只有眼部表现出色素沉积缺陷,对视力损害明显^[5],多数患者视力严重低下,大部分患者接近或达到法定“盲”(视力<0.05),占全部眼白化病患者的 1/10~1/20。女性患者由于 X 染色体的失活,可能伴随有皮肤和毛发着色较浅的体征。此外,眼白化病常与 Xg 血友病、X 连锁遗传的先天性鱼鳞

病^[6]、先天性眼球震颤^[7]等遗传性疾病连锁遗传。

1.1 眼部症状 眼部症状是眼白化病的最主要症状。AROA 型与眼皮肤白化病患者眼部表现一致:视网膜色素缺失、视力低下、眼球震颤、羞明、斜视、视神经中央小凹发育不全^[8]。OA1 除了以上眼部表现外,还伴有虹膜颜色浅淡或阙如,眼底呈晚霞状^[9]。由于眼部缺乏色素,进入虹膜的光线增加,并且全部都透过眼球壁反射,瞳孔区呈现红色反光^[10]。黄斑中央凹的发育不良和视神经通路的改变也是眼白化病最重要的异常改变,即在视交叉处视网膜神经节细胞轴突发生了异常的交叉,此改变将引起斜视、眼球震颤和视力低下等。

1.2 皮肤症状 眼白化病患者皮肤与毛发并未受到累及,患者可能伴随皮肤毛发颜色浅淡的症状。由于缺乏黑色素的保护,患者皮肤对于光线高度敏感,日晒后不变黑却常发生光照性唇炎、微血管扩张,并可发生日光性角化、基底细胞癌或鳞状细胞癌。

2 致病基因

经过多年的深入研究已探明了眼白化病的致病基因。对眼白化病患者的全部编码基因进行检测,发现 GPR143 突变频率竟高达 1/3^[11]。OA1 患者 GPR143 的突变检出率也高达 90%^[12]。后来又经很多学者的研究和探索,最终推测确定 GPR143 为眼白化病的致病基因^[13-14]。

2.1 基因的致病突变 GPR143(OA1)位于 X 染色体远端 Xp22.3,长约 40 kb,有 9 个外显子。目前文献报道与眼白化病相关的 OA1 突变包括 25 种错义突变、1 种无义突变、10 种移码突变和 5 种剪切位点突变。大部分致病突变都发生在第 1、2、3、6、7 外显子,多种突变都涵盖 2 号外显子区域,是导致眼白化病的高频率突变区^[11]。在染色单体随机交换过程中,外显子 2 部分缺失继而引发其他一些甚至全部外显子的部分缺失,导致 GPR143 产物减少或缺失引发黑素体和膜融合受损。

2.2 基因产物的功能 GPR143 编码 OA1 蛋白,含有 404 个氨基酸残基,是 G 蛋白受体家族中的一员^[15]。OA1 定位于存在成熟的黑素体的膜以及溶酶体/前黑素小体的隔室中,具有 7 个跨膜结构,其 N 末端朝向黑素体内部的管腔,C 末端朝向细胞质侧,在两侧各形成 3 个环结构,N 糖基化位点在小体膜腔一侧的第一个环上,能专门化地与质膜、黑素体、溶酶体及其他细胞内细胞器相互作用,介导色素-细胞-色素的特殊转导^[16-17]。OA1 受体可能是黑素小体内某种未知配体的感受器,通过激活位于小体膜细胞质侧的异源三聚体 G 蛋白,进行信息的转导,从而调节黑素小体的生长与成熟。

3 致病机制

白化病的实质是决定肤色深浅的最重要物质黑色素的代谢障碍。色素沉淀是一个复杂的生物学过程,包括有以下几个阶段:①黑色素形成。神经脊细胞在活性的小眼球转录因子协同作用下分化为色素前体细胞,色素前体细胞分化为黑色素细胞,黑色素细胞合成并储存黑色素。②黑色素通过黑素体转移。③色素沉淀。树突结构的形成。其中,黑色素的形成尤其复杂,主要是酪氨酸在酪氨酸酶的作用下逐渐变成多巴,多巴又在酪氨酸酶作用下加速变成多巴醌,继而演变为无色物质多巴色素、二羟吲哚、醌式吲哚,最后形成黑色素^[18]。黑色素生物合成途径信号转导异常,就导致了白化病的产生。

3.1 病理机制 眼白化病的症状基于眼的组织学结构。虹膜是冠状位圆盘形的薄膜,位于眼球壁第二层的葡萄膜上,视力与虹膜着色程度有关。视网膜为大脑的延伸部分,分为神经上皮和色素上皮两部分。视网膜色素上皮是神经视网膜发育的调节因子,正常视网膜色素上皮中含有大量色素,以遮挡来自巩膜的光线,保证视细胞对影像的分辨力。GPR143 的突变导致眼白化患者虹膜、视网膜上皮细胞黑色素沉积过少,进而引起视觉纤维通路的异常^[19],因此出现视力低下。眼白化病连锁遗传的眼球震颤也是导致视力低下的重要原因。

3.2 分子机制 综合征白化病是由于控制酪氨酸酶的基因发生突变,使得黑素小体中酪氨酸酶缺乏,黑色素缺如,因而产生白化症状。GPR143 基因的改变并不导致眼白化病的产生,而是直接或间接作用于黑色素受体等基因,从而影响黑色素沉淀过程^[20-21]。在 OA1 患者中黑色素由巨黑素体合成,不能发挥正常黑色素的功能,视觉通路呈现异常。

根据形态的变化,黑素体发育可以分为 4 个阶段:①具有内质网膜但缺乏色素的前黑素小体;②无色素、基质纤维排列整齐的杆状黑素体;③黑色素基质纤维沉淀;④黑色素在基质纤维上呈均匀分布。OA1 通过对物质的转运和细胞信息的转导调节黑素小体的发育,在早期发育阶段,OA1 调控视网膜色素上皮细胞上黑素体的数目;后期发育阶段,OA1 被用以维持黑素体的正常形态。其功能的缺失导致黑素体数目的减少和巨黑素体的产生^[22]。OA1 可能借助于微管的运动参与黑素小体生成过程中囊泡的分选和转运,在此过程中,OA1 的泛素化与否关系着它是否能与黑素体细胞、非黑素体细胞进行物质交换^[23]。

4 结语

根据国外的资料显示,在年轻人群中,先天性眼部结构缺损及眼球震颤、先天性白内障、先天性视神

经萎缩、白化病等引起的低视力占 69%。根据我国的调查结果,先天性眼球震颤和白化病也位居前列。眼白化病严重影响患者视力,视力障碍又影响教育程度并将最终决定其社会经济地位。近年来,对眼白化病的致病基因、发病机制的研究取得了很大的发展,但尚未发现有效的治疗方法。眼白化病的眼部症状难以通过配戴眼镜等成功矫正,因此只能对眼白病进行预防。公民需遵从禁止近亲结婚的法则,养成婚检、产前诊断的行为习惯。目前发现,产前基因检测对眼白化病的预防相对有效,可在妊娠早期进行,对孕妇伤害较小,且诊断准确率可达 100%。由于 OA1 是 X 连锁隐性遗传,还可以通过性别鉴定的方式进行预防。母亲为眼白化病患者或携带者,宜孕育女性胎儿;父亲为眼白化病患者,尽量孕育男性胎儿。

参考文献

- [1] Renugadevi K, Sil AK, Perumalsamy V, et al. Spectrum of candidate gene mutations associated with Indian familial oculocutaneous and ocular albinism[J]. *Mol Vis* 2010, 16: 1514-1524.
- [2] Berruoco R, Rives S, Camos M, et al. Syndromic albinism and haemophagocytosis[J]. *Br J Haematol* 2010, 148(6): 815.
- [3] Martinez-Garcia M, Riveiro-Alvarez R, Villaverde-Montero C, et al. Identification of a novel deletion in the OA1 gene: report of the first Spanish family with X-linked ocular albinism[J]. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010, 38(5): 489-495.
- [4] Gronskov K, Ek J, Sand A, et al. Birth prevalence and mutation spectrum in danish patients with autosomal recessive albinism[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, 50(3): 1058-1064.
- [5] Fu VL, Bilonick RA, Felius J, et al. Visual acuity development of children with infantile nystagmus syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, 52(3): 1404-1411.
- [6] Carrascosa-Romero MC, Suela J, Alfaro-Ponce B, et al. X-chromosome-linked ichthyosis associated to epilepsy, hyperactivity, autism and mental retardation due to the Xp22.31 microdeletion[J]. *Rev Neurol* 2012, 4(4): 241-248.
- [7] Duncombe-Poulet C. Albinism, frequent etiology of the congenital nystagmus[J]. *Oftalmologia* 2010, 54(3): 21-28.
- [8] McAllister JT, Dubis AM, Tait DM, et al. Arrested development: high-resolution imaging of foveal morphology in albinism[J]. *Vision Res* 2010, 50(8): 810-817.
- [9] Xiao X, Zhang Q. Iris hyperpigmentation in a Chinese family with ocular albinism and the GPR143 mutation[J]. *Am J Med Genet A* 2009, 149A(8): 1786-1788.
- [10] Kruijt B, Franssen L, Prick LJ, et al. Ocular straylight in albinism[J]. *Optom Vis Sci* 2011, 88(5): E585-E592.
- [11] Schiaffino MV, Bassi MT, Galli L, et al. Analysis of the OA1 gene reveals mutations in only one-third of patients with X-linked ocular albinism[J]. *Hum Mol Genet* 1995, 4(12): 2319-2325.
- [12] Schnur RE, Gao M, Wick PA, et al. OA1 mutations and deletions in X-linked ocular albinism[J]. *Am J Hum Genet* 1998, 62(4): 800-809.
- [13] Ohtsubo M, Sato M, Hikoya A, et al. Case of Japanese patient with x-linked ocular albinism associated with GPR143 gene mutation[J]. *Jpn J Ophthalmol* 2010, 54(6): 624-626.
- [14] Micale L, Augello B, Fusco C, et al. GPR143 mutational analysis in two Italian families with X-linked ocular albinism[J]. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009, 13(4): 527-531.
- [15] Sone M, Orlov SJ. The ocular albinism type 1 gene product, OA1, spans intracellular membranes 7 times[J]. *Exp Eye Res* 2007, 85(6): 806-816.
- [16] Palmisano I, Bagnato P, Palmigiano A, et al. The ocular albinism type 1 protein, an intracellular G protein-coupled receptor, regulates melanosome transport in pigment cells[J]. *Hum Mol Genet* 2008, 17(22): 3487-3501.
- [17] Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology[J]. *Int J Biochem Cell Biol* 2010, 42(7): 1094-1104.
- [18] Kondo T, Hearing VJ. Update on the regulation of mammalian melanocyte function and skin pigmentation[J]. *Expert Rev Dermatol* 2011, 6(1): 97-108.
- [19] Rosenberg T, Schwartz M. X-linked ocular albinism: prevalence and mutations—a national study[J]. *Eur J Hum Genet* 1998, 6(6): 570-577.
- [20] Vidal O, Vinas J, Pla C. Variability of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene explains the segregation of the bronze locus in turkey (*Meleagris gallopavo*) [J]. *Poult Sci* 2010, 89(8): 1599-1602.
- [21] Preising MN, Forster H, Gonser M, et al. Screening of TYR, OCA2, GPR143, and MC1R in patients with congenital nystagmus, macular hypoplasia, and fundus hypopigmentation indicating albinism[J]. *Mol Vis* 2011, 17: 939-948.
- [22] Staleva L, Orlov SJ. Ocular albinism 1 protein: trafficking and function when expressed in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Exp Eye Res* 2006, 82(2): 311-318.
- [23] Auta A. Demographic factors associated with insecticide treated net use among Nigerian women and children [J]. *N Am J Med Sci* 2012, 4(1): 40-44.

收稿日期: 2012-11-05 修回日期: 2013-09-02 编辑: 张誉腾

《医学综述》杂志被美国化学文摘社收录

美国化学文摘社(CAS)是全球最大、最全面的化学和科学信息数据库提供机构,是美国化学学会(ACS)的分支机构。美国《化学文摘》是涉及学科领域最广、权威性最高、影响力最大、实用性最强、收集文献类型最全、提供检索途径最多、部卷也最为庞大的一种著名的世界性检索工具。

《医学综述》杂志接到美国化学文摘社(CAS)中国文献处理中心通知,经过严格评估,本刊被列入美国化学文摘社2012年中国期刊收录名单,进入国际著名文摘数据库。由此,标志着本刊办刊水平和学术地位得到了国际化学文献检索权威机构的认可。这是广大作者和全体编审人员的荣耀,是亿万读者的福音,也是我们跨出了与国际交流的第一步,实现了成为国际权威数据库来源期刊的工作目标。

《医学综述》欢迎您阅读,欢迎您赐稿,欢迎您指导。