

【文献综述】

王旭 严宏

1.2 miRNA 的作用机制

miRNA 在生物体内发挥着极其重要的调节作用。它广泛存在于动物、植物和病毒体内,是目前发现最大的一类基因表达调控因子,其功能是与靶基因通过两种不同机制的互补性结合,从而反向调控靶基因的表达^[9]。在植物中普遍存在的作用方式是 miRNA 与靶基因的 mRNA 几乎完全配对,从而在 miRNA 关联的多蛋白 RNA 介导的沉默复合体(miRISC)中被核酸酶剪切,导致靶 mRNA 的降解,达到负调控靶基因的作用。而在大部分动物体内 miRNA 通过与靶基因的 mRNA 的 3' 非翻译区不完全的碱基配对,在转录后抑制基因翻译^[10]。它的负调控作用也有很多优点:较蛋白水

平的调节节省能量;相对于转录调节,miRNA 的效果更快且可逆;对于一些只需微量蛋白改变的现象,可以通过 miRNA 实现;内含子中编码的 miRNA 是一种细胞内资源的高效利用。通过对基因组中 miRNA 的位点分析和一系列研究表明,miRNA 在个体发育、细胞增殖、分化和凋亡、血管发育、神经系统发育和个体行为表现等过程中发挥着重要的作用^[11]。

2 miRNA 与白内障

作为世界上首位致盲眼病,白内障的发病率逐年上升,近年来对其发病机制的研究主要集中在细胞和分子水平上,包括翻译后修饰以及理化因子对晶状体蛋白质(结构蛋白质、细胞骨架、酶、膜复合体等)和上皮细胞作用的研究。在基因水平上,特别是对先天性白内障的致病基因研究中发现,某些基因突变导致晶状体结构和代谢的异常。miRNA 在眼部呈组织和细胞特异性^[12],提示其可能参与调节了眼部组织、细胞的发育和分化。同时,miRNA 在细胞增殖、分化和凋亡等过程中的重要调控作用对白内障发生发展的影响近年来备受关注。

2.1 miRNA 在晶状体中的表达 Wu 等^[13]研究发现,人类晶状体中表达 206 种 miRNA。透明晶状体中高度表达的有 8 种,分别为 miRNA-184、miRNA-7b、miRNA-923、miRNA-1826、miRNA-235b、miRNA-1308、miRNA-26a、miRNA-638。在混浊晶状体中高度表达的有 miRNA-184、miRNA-1826、let-7b/c、miRNA-24、miRNA-23b、miRNA-923、miRNA-23a。而最新的研究进一步证实^[14],白内障大鼠与正常大鼠的晶状体相比,100 种 miRNA 的表达有显著性差异。其中,44 种 miRNA 表达上调,较为明显的是 Let-7c、Let-7b、miRNA-29a、miRNA-29c、miRNA-204,56 种 miRNA 表达下降,较为明显的是 miRNA-126、miRNA-136、miRNA-206、miRNA-451、miRNA-511b。

Makarev 等^[15]通过原位杂交检测发现 miRNA-184 主要表达于晶状体生发区的表皮,miRNA-204 则均匀的位于所有晶状体上皮细胞中,同时在对水螅进行研究时发现,miRNA-124a 与晶状体细胞的再生有着密切的关系。Dunmire 等^[16]通过提取曾经接受过白内障手术患者的房水,检测出 110 种 miRNA。Ryan 等^[17]利用基因芯片技术进一步证明,在大鼠眼部的晶状体组织和角膜上皮中,不同的 miRNA 表达具有特异性。除了已经证明的均匀表达于所有晶状体上皮细胞中的 miRNA-204 外,miRNA-184 在晶状体组织和角膜中的杂交信号最高。

2.2 miRNA 与白内障的相关性

2.2.1 let-7 Laser 等^[18]与 Drummond 等^[19]研究发现,在老化的纤维组织和骨骼肌肉组织中,let-7 的表达上调,从而进一步推测 let-7 有调节细胞老化和组织衰老的作用。Nakamura 等^[20]在对蝶螈晶状体的发育研究中指出,过度表达的 let-7 家族对晶状体细

胞周期和细胞增生的调控发挥重要的作用。

Peng 等^[21]通过实验发现,let-7 的表达上调与晶状体细胞的分化和增生有密切关系。实验将 174 只单纯年龄相关性白内障的晶状体按照患者年龄及晶状体混浊部位分组,通过 RT-PCR 技术检测,在皮质性、核性和后囊下白内障中,let-7 家族的表达均与年龄呈一定的正相关性。此实验也进一步证明晶状体的老化及混浊与 let-7 家族的表达上调有关。Nishino 等^[22]研究证明,let-7 家族中的 let-7b 与年龄的关系最密切,而 let-7b 的表达与胚胎发育过程中参与细胞分化的重要转录因子 hmpg2 的表达负相关。高度表达的 let-7 可以导致晶状体上皮细胞的破坏,从而可能引起白内障的发生,然而其具体机制尚未完全明确,抑制 let-7 家族的表达能否阻止白内障的发生和发展还需进一步研究。

2.2.2 miRNA-204 有研究表明,miRNA-204 对保持晶状体透明和促进黄斑区的发育有重要作用^[23]。Conte 等^[24]在对 medaka 鱼的研究中发现,miRNA-204 可以负向调节 Meis2 基因的表达。Meis 基因是同源基因分枝基因(Non-HOX 基因)中的一种,具有高度保守性,在胚胎发育及细胞分化中起着非常重要的作用。Meis2 在晶状体早期发育中可以调节转录因子 Pax 的表达。因此推测到,在晶状体中,miRNA-204 可通过 Meis2 来调节 Pax 的表达,即 miRNA-204-Meis1/2-Pax6 组成一个负向反馈通路^[25]。Meis 在晶状体早期发育中存在^[26],然而 Pax6 及 miRNA-204 在整个进化过程中均有所表达。在白内障形成过程中,转化生长因子- β 信号通路激活下的上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一个典型的病理特征,并且与 Pax6 的含量减少有关^[27]。Cvekl 等^[28]研究发现,Pax 具有负向调节晶状体蛋白基因 Cryab1 和 Crygf 表达的作用。晶状体蛋白基因突变影响晶状体蛋白的正常结构,使其溶解性降低,进而导致晶状体混浊^[29]。近年来还有研究表明,后发性白内障的形成与 miRNA-204 的改变也有一定的关系^[25]。有研究已经证实^[30],Pax6 不仅表达于晶状体发育的不同时期,并且影响着晶状体上皮细胞的增殖和分化,其正常表达是维持晶状体透明的必要条件。因此可以推测,部分 Pax 抑制白内障的形成是通过 miRNA-204 的调节和重塑来完成的。

2.2.3 miRNA-184 晶状体透明度的维持在光传递给视网膜成像的过程中起到至关重要的作用。Wu 等^[13]通过研究发现高度表达的 miRNA-184 与维持人类晶状体透明度密切相关。最近 Lechner 等^[31]证实 miRNA-184 中种子区域突变与那些伴随前极性白内障的家族性圆锥角膜有关。

2.2.4 miRNA-34 E2F 是一组能够编码转录调节因子的基因,其家族成员在哺乳动物细胞周期的 G₁/S 期的转变过程中扮演重要角色,其中 E2F3 是细胞

周期的重要正向调控因子,Tazawa 等^[32]发现转染 miRNA-34a 后,E2F3 蛋白的表达减少,结合 Pic Tar 数据库分析,预测 E2F3 极有可能是 miRNA-34a 的靶基因。Welch 等^[33]进一步研究 miRNA-34a 直接作用于 E2F3,通过下调其蛋白的表达影响细胞周期。Chong 等^[34]研究证实,E2F3 可以诱导晶状体上皮细胞退出细胞周期,重新分化成纤维细胞,进而导致白内障的形成。在对 miRNA-133a 的研究中发现,靶基因有可能为 γ -S 晶状体蛋白基因(CRYGS),目前普遍认为 CRYGS 是维持晶状体透明度的重要基因,由于 CRYGS 基因表达的下调或者突变,影响了晶状体纤维分化过程中核的降解从而导致晶状体混浊,诱发白内障的产生。

2.2.5 其他 后发性白内障是由于术后残留的晶状体上皮细胞增生为成纤维细胞,虹膜根部和睫状体色素细胞沿成纤维细胞所形成的纤维蛋白网架向后囊膜增生形成。Hoffman 等^[27]研究表明,后发性白内障的形成有两个重要阶段,首先是最初 2 周在 EMT 的微环境下,作为 EMT 的标记物,细胞骨架蛋白 α -平滑肌蛋白的表达上调,同时晶状体蛋白的表达下降;第 2 个阶段则为术后的 2~3 周,晶状体结构蛋白表达上调,以及某些 miRNA 的改变影响晶状体细胞分化^[35]。miRNA-125b 和 let-7/98 家族在术后第 1 周表达上调,而在 3 周后含量降至正常水平。miRNA-184、miRNA-204/211 家族在术后呈上升趋势,后者在 3 周后表达为下降趋势。对在 EMT 过程中特异性表达的 miRNA 研究发现,有 55 种 miRNA 表达异常,其中 miRNA-21、miRNA-24、miRNA-30d 表达上调,miRNA-30c 则表达下降,这可能影响到细胞生长、分化、增生以及 EMT 过程有关的纤维化。最新的研究进一步证明^[36],在后发性白内障的形成中,miRNA-204-5P 通过影响 TGF- β /SMAD4 信号转导通路调节后发性白内障相关 EMT 的过程。值得关注的是 miRNA-184 的表达下降,相反 miRNA-204 表达上调。对于 miRNA 调节细胞增生是否是通过一个相互交织形成的作用网络的问题,Nakamura 等^[20]在水螅晶状体及虹膜的研究中已做出了肯定的回答。因此,miRNA-184 和 miRNA-204 的拮抗作用对于进一步研究导致后发性白内障形成的潜在靶基因的作用网络提供一个新方向。

3 结论与展望

随着分子生物学技术的发展以及检测手段的进步,miRNA 与白内障发生机制的关系越来越受到众多研究者的关注。人们对于高等动物在基因水平上的分子生物学调控的理解也逐步加深,如上所述,miRNA 在白内障发生发展过程中发挥着重要作用,但是目前研究仍处于初级阶段,相关 miRNA 的具体分布、靶基因的位点及对信号转导调控的作用机制等均需要进一步研究,但可以推测,

miRNA 或将成为白内障的生物学标记和药物治疗的新靶点,这将为寻找白内障的防治措施提供新思路。

参考文献

- 1 Resnikoff S,Keys TU. Future trends in global blindness[J]. *Indian J Ophthalmol*,2012,60(5):387-395.
- 2 Ouellet DL,Perron MP,Gobeil LA,Plante P,Provost P. MicroRNAs in gene regulation:When the smallest governs it all[J]. *J Biomed Biotechnol*,2006,2006(4):69616.
- 3 Feng Y,Yu X. Cardinal roles of miRNA in cardiac development and disease[J]. *Sci China Life Sci*,2011,54(12):1113-1120.
- 4 Bang-Berthelsen CH,Pedersen L,Fløyel T,Hagedorn PH,Gylvin T,Pociot F. Independent component and pathway-based analysis of miRNA-regulated gene expression in a model of type 1 diabetes[J]. *BMC Genomics*,2011,12:97.
- 5 Lee RC,Feinbaum RL,Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. *Cell*,1993,75(5):843-854.
- 6 Reinhart BJ,Slack FJ,Basson M,Pasquinelli AE,Bettinger JC,Rougvie AE,et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*,2000,403(6772):901-906.
- 7 Kozomara A,Griffiths-Jones S. MiRBase: Integrating microRNA annotation and deep-sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*,2011,39(Database issue):D152-D157.
- 8 Meister G,Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA[J]. *Nature*,2004,431(7006):343-349.
- 9 Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*,2004,116(2):281-297.
- 10 Hannon GJ. RNA interference[J]. *Nature*,2002,418(6894):244-251.
- 11 Wienholds E,Plasterk RH. MicroRNA function in animal development[J]. *Febs Lett*,2005,579(26):5911-5922.
- 12 Xu S,Witmer PD,Lumayag S,Kovacs B,Valle D. MicroRNA (miRNA) transcriptome of mouse retina and identification of a sensory organ-specific miRNA cluster[J]. *J Biol Chem*,2007,282(34):25053-25066.
- 13 Wu C,Lin H,Wang Q,Chen W,Luo H,Chen W,et al. Discrepant expression of microRNAs in transparent and cataractous human lenses[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2012,53(7):3906-3912.
- 14 Kubo E,Hasanova N,Sasaki H,Singh DP. Dynamic and differential regulation in the microRNA expression in the developing and mature cataractous rat lens [J]. *J Cell Mol Med*,2013,17(9):1146-1159.
- 15 Makarev E,Spence JR,Del RK,Tsonis PA. Identification of microRNAs and other small RNAs from the adult newt eye[J]. *Mol Vis*,2006,12:1386-1391.
- 16 Dunmire JJ,Lagouros E,Bouhenni RA,Jones M,Edward DP. MicroRNA in aqueous humor from patients with cataract[J]. *Exp Eye Res*,2013,108(1):68-71.
- 17 Ryan DG,Oliveira-Fernandes M,Lavker RM. MicroRNAs of the mammalian eye display distinct and overlapping tissue specificity[J]. *Mol Vis*,2006,12:1175-1184.
- 18 Laser J,Lee P,Wei JJ. Cellular senescence in usual type uterine leiomyoma[J]. *Fertil Steril*,2010,93(6):2020-2026.
- 19 Drummond MJ,Mccarthy JJ,Sinha M,Spratt HM,Volpi E,Esser KA,et al. Aging and microRNA expression in human skeletal muscle: A microarray and bioinformatics analysis [J]. *Physiol Genomics*,2011,43(10):595-603.
- 20 Nakamura K,Maki N,Trinh A,Trask HW,Gui J,Tomlinson CR,et al. MiRNAs in newt lens regeneration: Specific control of proliferation and evidence for miRNA networking [J]. *PLoS One*,2010,5(8):e12058.
- 21 Peng CH,Liu JH,Woung LC,Lin TJ,Chiou SH,Tseng PC,et al. MicroRNAs and cataracts: Correlation among let-7 expression, age and the severity of lens opacity [J]. *Br J Ophthalmol*,2012,96(5):747-751.
- 22 Nishino J,Kim I,Chada K,Morrison SJ. Hmga2 promotes neural stem cell self-renewal in young but not old mice by reducing p16Ink4a and p19Arf Expression [J]. *Cell*,2008,135(2):227-239.

引文格式:吴文文,唐莉.低颅压与正常眼压性青光眼的关系[J].眼科新进展,2015,35(4):390-392. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0106

【文献综述】

低颅压与正常眼压性青光眼的关系

吴文文 唐莉

作者简介:吴文文,女,1983年12月出生,河北沧州人,在读硕士研究生。E-mail:605854801@qq.com

About WU Wen-Wen: Female, born in December, 1983. Postgraduate student. E-mail:605854801@qq.com

收稿日期:2014-04-29

修回日期:2014-05-12

本文编辑:董建军

作者单位:610041 四川省成都市,四川大学华西医院眼科

通讯作者:唐莉, E-mail: tangli-1a@163.com

Received date: Apr 29, 2014

Accepted date: May 12, 2014

From the Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Responsible author: TANG Li, E-mail: tangli-1a@163.com

Correlation between low intracranial pressure and normal-tension glaucoma

WU Wen-Wen, TANG Li

【Key words】 low intracranial pressure; normal-tension glaucoma; review

【Abstract】 Glaucoma, as the first cause of irreversible blindness of blindness in humans, is a group of chronic progressive degenerative disease of the optic nerve. The mechanisms of optic nerve damage in glaucoma remain unclear, although the increased intraocular pressure (IOP) is known as a major risk factor for glaucoma development. However, there are some patients who have normal IOP but still represent with glaucomatous optic nerve damage. Therefore, except for IOP, we have to consider other factors involved in the optic neuropathy of this disease. Recent studies show that the imbalance of intracranial pressure and IOP may be one of the reasons for normal-tension glaucoma. This article reviews the correlation between low intracranial pressure and normal-tension glaucoma.

【关键词】 低颅压;正常眼压性青光眼;综述

【摘要】 青光眼作为导致人类不可逆性盲的头号杀手,是一组慢性进行性视神经病变疾病。虽然病理性眼压增高是青光眼发展的主要危险因素,但是其视神经病变机制始终不明。而且有部分患者眼压处于正常值范围内,却依然发生了青光眼性视神经损害,被称为“正常眼压性青光眼”。因此,我们不得不考虑,除眼压外还有其他因素参与青光眼视神经的损害。近年来有研究表明:颅内压与眼压的失衡有可能是正常眼压性青光眼的原因之一,本文就颅内压与正常眼压性青光眼的关系做一综述。

青光眼视神经损害主要表现为:视盘凹陷,盘沿变窄,神经纤维层变薄。其视盘凹陷性损害主要发生在筛板结构区。从筛板的解剖结构来看,筛板前

组织承受着眼压的作用,眼压对筛板产生向后的作用力。筛板后则承受着蛛网膜下腔脑脊液的压力,它对筛板产生向前的作用力。在临床研究中大多应

- 23 Cvekl A, Mitton KP. Epigenetic regulatory mechanisms in vertebrate eye development and disease [J]. *Heredity (Edinb)*, 2010, 105(1): 135-151.
- 24 Conte I, Carrella S, Avellino R, Karali M, Marco-Ferreres R, Bovolenta P, et al. MiR-204 is required for lens and retinal development via Meis2 targeting [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(35): 15491-15496.
- 25 Shaham O, Gueta K, Mor E, Oren-Giladi P, Grinberg D, Xie Q, et al. Pax6 regulates gene expression in the vertebrate lens through miR-204 [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(3): e1003357.
- 26 Heine P, Dohle E, Bumsted-O'Brien K, Engelkamp D, Schulte D. Evidence for an evolutionary conserved role of homothorax/Meis1/2 during vertebrate retina development [J]. *Development*, 2008, 135(5): 805-811.
- 27 Hoffmann A, Huang Y, Suetsugu-Maki R, Ringelberg CS, Tomlinson CR, Del RK, et al. Implication of the miR-184 and miR-204 competitive RNA network in control of mouse secondary cataract [J]. *Mol Med*, 2012, 18: 528-538.
- 28 Cvekl A, Yang Y, Chauhan BK, Cveklova K. Regulation of gene expression by Pax6 in ocular cells: A case of tissue-preferred expression of crystallins in lens [J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48(8-9): 829-844.
- 29 Chen JH, Lin W, Sun G, Huang C, Huang Y, Chen H, et al. A novel PAX6 deletion in a Chinese family with congenital aniridia [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 989-995.
- 30 夏朝霞, 刘奕志, 刘欣华. 同源盒基因 Pax-6 在晶状体发育过程中

- 的表达分析 [J]. *眼科研究*, 2003, 21(1): 4-7.
- 31 Lechner J, Bae HA, Guduric-Fuchs J, Rice A, Govindarajan G, Siddiqui S, et al. Mutational analysis of MIR184 in sporadic keratoconus and myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5266-5272.
- 32 Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, Nakagama H. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(39): 15472-15477.
- 33 Welch C, Chen Y, Stallings RL. MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells [J]. *Oncogene*, 2007, 26(34): 5017-5022.
- 34 Chong JL, Tsai SY, Sharma N, Opavsky R, Price R, Wu L, et al. E2f3a and E2f3b contribute to the control of cell proliferation and mouse development [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(2): 414-424.
- 35 Suetsugu-Maki R, Maki N, Fox TP, Nakamura K, Cowper SR, Tomlinson CR, et al. A complement receptor C5a antagonist regulates epithelial to mesenchymal transition and crystallin expression after lens cataract surgery in mice [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 949-964.
- 36 Wang Y, Li W, Zang X, Chen N, Liu T, Tsonis PA, et al. MicroRNA-204-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 323-332.