

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.01301

遗传性先天无虹膜患者的 *PAX6* 基因新突变(c.1286delC)

孙大光^{1,2}, 阳菊华^{2,4}, 童绎⁵, 赵广健⁶, 马旭^{1,2,3}

1. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730;
2. 国家人口计生委科学技术研究所遗传学研究室, 北京 100081;
3. 世界卫生组织人类生殖研究合作中心, 北京 100081;
4. 福建医科大学医药生物工程中心, 福州 350004;
5. 福建医科大学附属第一医院眼科, 福州 350005;
6. 福州东南眼科医院, 福州 350009

摘要: 为了研究遗传性先天无虹膜(Hereditary congenital aniridia)患者发病的分子遗传学机制, 采用 PCR 扩增 *PAX6* 基因编码区的 11 个外显子(exon 4-13)及外显子和内含子相连接的区域、PCR 产物直接测序的方法对 1 个遗传性先天无虹膜家系的所有成员进行了遗传突变分析。结果表明, 在家系中两个患者的 *PAX6* 基因 exon 11 均存在 c. 1286delC 新突变。此单个碱基的缺失造成了移码突变, 导致肽链自 309 位氨基酸开始产生一段含 55 个氨基酸的异常肽段, 并产生提前终止密码子(Premature termination codon, PTC), 使 *PAX6* 蛋白羧基端的 59 个氨基酸缺失。另外, 通过 PCR-RFLP 分析的方法对家系中所有正常成员和 50 名中国汉族健康对照个体基因组 DNA 进行分析均未检测到该突变。

关键词: 遗传性先天无虹膜; *PAX6* 基因; 家系; 突变

A novel *PAX6* mutation (c.1286delC) in the patients with hereditary congenital aniridia

SUN Da-Guang^{1,2}, YANG Ju-Hua^{2,4}, TONG Yi⁵, ZHAO Guang-Jian⁶, MA Xu^{1,2,3}

1. Graduate School, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China;
2. Department of Genetics, National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081, China;
3. WHO Collaborative Center for Research in Human Reproduction, Beijing 100081, China;
4. Biomedical Engineering Center of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China;
5. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China;
6. Fuzhou Southeast Eye Hospital, Fuzhou 350009, China

Abstract: To study the molecular genetic mechanism of hereditary congenital aniridia, the entire coding exons (exon 4–13) of *PAX6* gene and the flanking exon-intron junctions were amplified through PCR from the genomic DNA of all the two patients in a Chinese family with aniridia. PCR products were purified from agarose gel and sequenced. In both patients, a novel deletion mutation (c. 1286delC) in exon 11 was identified. Compared with the normal product of *PAX6* gene, this mutation caused frame shifting, and generated a novel 55 amino acid peptide from codon 309. This deletion also resulted in

收稿日期: 2008-04-30; 修回日期: 2008-07-03

基金项目: 国家科技基础条件平台项目(编号: 2005DKA2130)资助[Supported by R&D Infrastructure and Facility Development Program (No.2005DKA2130)]

作者简介: 孙大光(1975-), 男, 辽宁人, 硕士研究生, 专业方向: 医学遗传学。Tel: 13811289780; E-mail: tony0828@sohu.com

通讯作者: 马旭(1963-), 男, 北京人, 博士, 研究员, 研究方向: 医学遗传学。Tel: 010-62179059; E-mail: genetic@263.net.cn

a premature termination codon (PTC) and preterminated peptide synthesis. Meanwhile, this mutation was absent in all the unaffected family members and 50 normal control individuals through PCR-RFLP.

Keywords: hereditary congenital aniridia; *PAX6* gene; family; mutation

先天性无虹膜是一种进行性双眼虹膜、角膜、晶状体、房角、视网膜发育异常的常染色体显性遗传病^[1]。在人类, *PAX6* 基因(Paired box 6, NC_000011)杂合突变即造成先天性无虹膜及相关眼睛发育异常疾病。*PAX6* 基因作为人类无虹膜疾病的候选基因最早于 1991 年被定位克隆^[2], 到目前为止已鉴定出近 280 种 *PAX6* 基因突变与无虹膜伴同时有其他多种眼部异常(如眼震、小角膜、白内障、青光眼、中央凹发育不良等)相关, 并收录在人类 *PAX6* 基因突变数据库(Human *PAX6* Allelic Variant Database)(<http://pax6.hgu.mrc.ac.uk/>)^[3]。无虹膜的分子基础是由于 *PAX6* 基因的一个等位基因功能缺失导致整体基因功能降低 50%, 即单倍剂量不足, 而非蛋白结构域异常的基因产物累计造成的^[4, 5]。本研究采用 PCR 扩增、DNA 测序和 PCR-RFLP 分析的方法, 对来自福建的一个先天性无虹膜家系的成员进行了 *PAX6* 基因编码区及外显子-内含子连接区域的突变检测, 以研究先天性无虹膜的分子遗传学机制。

1 材料和方法

1.1 研究对象

无虹膜家系来自福州东南眼科医院, 系谱图见图 1。该家系为中国汉族, 3 代共 9 个成员, 包括 3 个患者和 6 个正常人。参与本研究的 8 位家系成员均通过裂隙灯鉴定临床表型。家系中连续 3 代中的 3 位患者具有相似的先天性眼部疾病。其中在世的两个患者(I:3 和 II:2)均患有双侧局部虹膜缺损同时伴有羞明、先天性眼球震颤和小角膜症状(图 2)。另外, 上述两个患者都具有其他临床症状: 其中患者 III:2 交替内斜视(45°)(图 2)、眼前指数; 患者 I:3 上斜视、角膜缘血管化、角膜云翳浑浊、白内障、视力低于 0.1。两个患者均未发现晶状体、泪腺以及视神经异常。参与本研究的家系成员均签署了知情同意书, 另外从中国人类遗传资源库中随机选取 50 例汉族健康人基因组 DNA 作为正常对照。

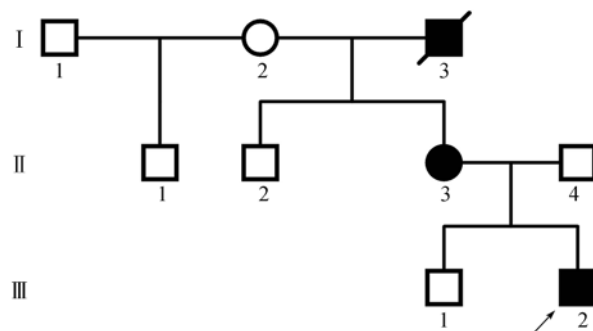


图 1 无虹膜家系系谱图

箭头指示为先证者。

Fig. 1 Pedigree of a family with aniridia

The proband is marked with an arrow.

1.2 方法

1.2.1 外周血基因组 DNA 提取

采集家系中在世的 8 位成员的 EDTA 抗凝外周血样品 2 mL, 用 Wizard Genomic DNA Purification Kit(Promega, Madison, USA)按说明书介绍的方法提取基因组 DNA。

1.2.2 PCR 扩增和测序

参照文献[6]报道的 PCR 扩增引物和反应条件, 扩增 *PAX6* 基因全部编码区的外显子(从 exon 4 至 exon 13)以及外显子两侧的部分内含子序列。PCR 扩增产物用 Wizard SV Gel and PCR Clean-Up System (Promega, Madison, USA)经 1% 琼脂糖凝胶切胶分离纯化目的条带。纯化产物用 BigDye Terminator Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, Foster City, USA)在 ABI 3730XL 自动测序仪上进行双向测序。

1.2.3 TA 克隆和测序

为了确认突变, 将患者的 *PAX6* 基因 exon 11 的扩增产物克隆至 TA 克隆载体 pMD19-T(TaKaRa, 大连)并测序。

1.2.4 PCR-RFLP 分析

设计并合成一对涵盖 *PAX6* 基因 exon 11 突变位点的特异性扩增引物(F: TCCACAACCCACCACA; R:

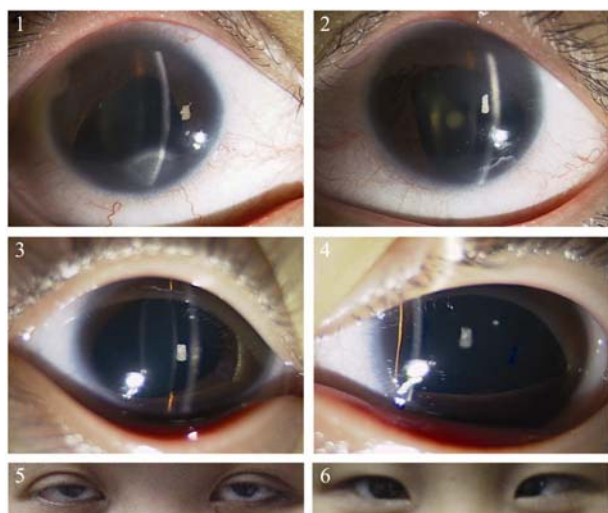


图 2 无虹膜患者双眼眼科检查照片

1: 患者 : 3 左眼裂隙灯照片; 2: 患者 : 3 右眼裂隙灯照片; 3: 患者 : 2 左眼裂隙灯照片; 4: 患者 : 2 右眼裂隙灯照片; 5: 患者 : 3 双眼照片; 6: 患者 : 2 双眼照片。

Fig. 2 Ophthalmological photographs of both eyes of affected individuals with aniridia

1: Left eye's slit lamp photo of patient : 3; 2: Right eye's slit lamp photo of patient : 3; 3: Left eye's slit lamp photo of patient : 2; 4: Right eye's slit lamp photo of patient : 2; 5: A photo of both eyes of affected individual : 3; 6: A photo of both eyes of affected individual : 2.

TGACTGTCTCCGACTTGA)。PCR 反应体系: 50 μ L 反应体积中包含 50~100 ng 基因组 DNA, 上下游引物各 0.2 μ mol/L, 4 种 dNTP 各 200 μ mol/L, $MgCl_2$ 1.5 mmol/L, 1 \times Ex TaqTM DNA polymerase buffer 和 1 U Ex TaqTM DNA polymerase (TaKaRa, 大连)。PCR 反应条件为: 94 预变性 2 min, 94 变性 30 s, 58.5 复性 30 s, 72 延伸 30 s, 35 个循环, 最终 72 延伸 5 min。PCR 扩增产物用 Wizard SV Gel and PCR Clean-Up System 经 1% 琼脂糖凝胶切胶分离纯化目的条带。限制性酶切反应体系: 20 μ L 反应体积包含 15 μ L 切胶纯化的 PCR 扩增产物, 1 \times buffer 1, 1 U *Eco* (NEB, Ipswich, USA)。37 孵育 4 h, 2% 琼脂糖凝胶电泳分析。

2 结果与分析

2.1 PCR 扩增产物和 TA 克隆测序分析

家系成员中两个患者(: 3 和 : 2)的 *PAX6* 基因 exon 11 发现一个单碱基缺失新突变(c.1286delC), 该突变造成缺失位点后的读码框发生移码, 而在家系中的正常成员(: 1, : 2, : 1, : 2, : 4, : 1)未发现该突变(图 3)。TA 克隆测序显示, 该家

系的两个患者均为突变杂合子(图 3)。将野生型氨基酸序列与预测的突变型氨基酸序列比对, 发现 c.1286delC 突变导致突变位点下游的绝大多数氨基酸发生改变, 产生了一段包含 55 个氨基酸的异常肽段。同时该突变产生一个 PTC, 造成翻译提前终止, 肽链截短。

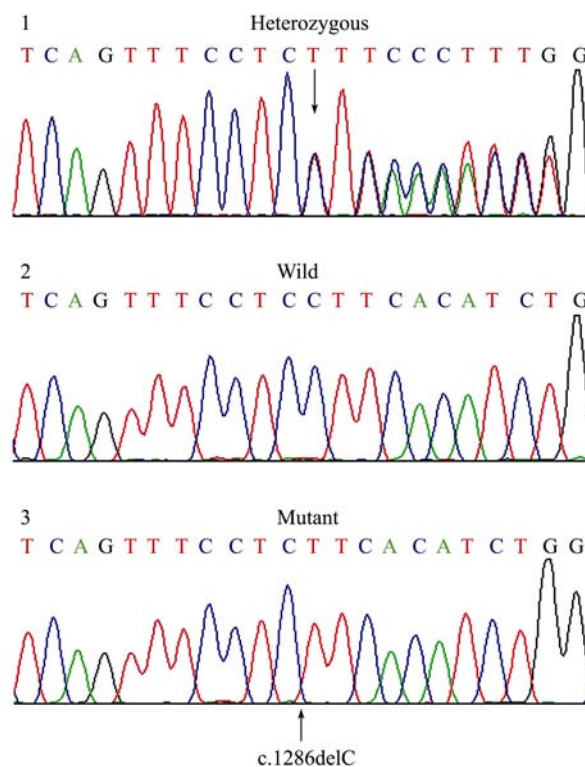


图 3 无虹膜患者 *PAX6* 基因测序结果

1: 通过 PCR 产物测序, 在无虹膜患者的 *PAX6* 基因 exon 11 发现一个新的缺失移码杂合突变, 箭头指示为突变位点; 2: 通过 TA 克隆鉴定无虹膜患者 *PAX6* 基因 exon 11 的野生型等位基因; 3: 通过 TA 克隆鉴定无虹膜患者 *PAX6* 基因 exon 11 的突变型等位基因, 箭头指示为突变位点(c.1286delC)。

Fig. 3 The sequence of the patients with aniridia

1: A heterozygous reading frame shift deletion was observed by sequencing of the PCR products of *PAX6* exon 11 in the aniridia patients. The arrow indicates the location of the mutation; 2: The wild allele of *PAX6* exon 11 was identified by TA clone sequencing of PCR products in the aniridia patients; 3: The mutant allele of *PAX6* exon 11 was identified by TA clone sequencing of PCR products in the aniridia patients. The arrow indicates the location of the mutation (c.1286delC).

2.2 PCR-RFLP 分析

PAX6 基因 c.1286delC 突变造成一个 *Eco* 限制性内切酶识别位点 CTCTTC(N)₁ 的产生。图 4 显示, 家系中的正常成员的 *Eco* 消化产物仅有 1 条 383 bp 条带; 而患者除了有一条野生型的 383 bp 条带外, 还有 129 bp 和 254 bp 两条条带, 显

示为突变杂合子。另外, 50 例非家系成员正常对照呈现与家系正常成员相同的 PCR-RFLP 结果。说明 *PAX6* 基因 c.1286delC 突变与疾病表型共分离。

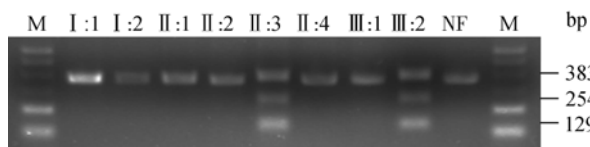


图 4 *PAX6* 基因含突变位点 PCR 产物的 *Ear* 酶切结果 包含 *PAX6* 基因突变(c.1286delC)位点的 PCR 产物经 *Ear* I 酶切, 患者为杂合子含有 383 bp, 254 bp 和 129 bp 3 条带; 而正常人只有 383 bp 一条带。M: 100 bp ladder marker; NF: 非家系正常对照。

Fig. 4 PCR+*Ear* pattern of *PAX6* mutation (c.1286delC)
The PCR products, covering the *PAX6* mutation (c.1286delC), was digested by *Ear* I. The pattern of patients contain three bands (383 bp, 254 bp, and 129 bp) in length. The normal individuals only have one band (383 bp) in length. M: 100 bp ladder marker; NF: Nonfamilial normal control.

3 讨论

PAX6 基因位于人染色体 11p13 区域, 长 22 kb, 包含 14 个外显子, 其中 exon 5a 为选择性剪接。*PAX6* 基因编码两个 DNA 结合结构域, 分别为 PD(Paired domain)和 HD(Homeo domain), 两个结构域之间通过一个 LNK(Linker)片段连接。与 HD 羧基端相连的是一个富含脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸的转录激活结构域, 即 PST^[7]。在细胞中 PST 结构域可以激活 *PAX6* 蛋白调控的下游基因的表达^[8,9]。*PAX6* 蛋白是一种高度保守的转录调控因子, 对于正常眼部和神经系统的发育是十分必要的, 是眼部发育的主要控制基因之一, 在眼睛、脑、嗅觉器官和胰腺组织都有表达^[10]。*PAX6* 基因突变杂合子即造成无虹膜和其它多种先天性眼部异常, 例如: 虹膜发育不良、角膜浑浊、先天性白内障、青光眼等^[5, 11~15]。动物实验中, *PAX6* 基因突变的大鼠和小鼠出现小眼(Sey)表型^[16, 17]。在人群中, 先天性无虹膜的发病率约为 1/60000~100000^[14], 三分之二的病例呈高外显率的常染色体显性遗传模式^[18]。分子遗传学研究揭示发育控制基因 *PAX6* 的突变是造成常染色体显性遗传无虹膜的主要原因^[19], 大约 80% 的先天性无虹膜病例是由于 *PAX6* 基因突变造成的^[2]。统计结果表明, 超过四分之三 of 无虹膜病例是由 *PAX6* 基因突变(包括无义突变、剪接位点突变、由插入和缺失造成的移码突变)在读码框产生 PTC 造成的, 而大多数的错义突变造成非无虹膜表型^[7]。

本研究中, 在一个无虹膜家系的两个患者基因组中, 均鉴定出一个新的 *PAX6* 基因单碱基缺失突变(c.1286delC)。该突变位于 *PAX6* 基因的 exon 11, exon 11 编码 *PAX6* 蛋白的部分 PST 结构域。由于单碱基的缺失, 造成突变位点下游读码框序列发生移码, 致使突变位点下游的绝大多数氨基酸改变, 经生物信息学预测产生一段 55 个氨基酸的异常肽段。该缺失移码突变还产生一个 PTC, 预测突变基因产物为一个缺少了羧基端 59 个氨基酸的截短蛋白。c.1286delC 突变的存在使 *PAX6* 蛋白的 PST 结构域中绝大多数氨基酸发生改变, 丧失转录激活功能^[4, 20, 21]。该突变已提交至人类 *PAX6* 基因突变数据库 (DB-ID: *PAX6_00466*)。

最初相关研究普遍认为包含 PTC 的 *PAX6* 突变等位基因会产生截短蛋白^[20, 22]。一些研究者猜测并通过实验证明在 HD 结构域之后发生截短的突变肽链, 理论上具有正常的 DNA 结合活性而丧失转录激活活性并且产生显性负效应(Dominant negative effect), 干扰正常 *PAX6* 蛋白的功能; 并且认为在 HD 后, 即在 PST 结构域截短可能导致比在 DNA 结合结构域内截短更为严重或者不同的表型^[23~25]。然而, 近年有研究认为无义介导降解(Nonsense-mediated decay, NMD)作为一种主要机制防止了截短蛋白的累积^[26, 27]。这种观点认为包含 PTC 的 mRNA 在翻译成大量截短蛋白之前会被降解, 所有包含 PTC 的等位基因都呈无效等位基因。因为截短的 *PAX6* 蛋白不会有明显的产生, 所以发生截短位置的不同不会造成无虹膜表型上的明显差异。无论是在 PST 内, 还是在 PST 之前发生截短, 其表型都是无虹膜或者相关表型, 如局部无虹膜和虹膜发育不全。这一观点也被已有的 *PAX6* 突变数据库中的记录所证实^[7]。

对于上述两种观点差异的合理解释是前者的实验不是在正常生理条件下的, 而是基于基因技术引入终止密码子的无内含子的 cDNA 实验, 其结果是产生大量的截短蛋白。相反, 在生理条件下, 无虹膜患者同时携带有野生型和含 PTC 的两个等位基因。一旦转录, 含有 PTC 的 RNA 很可能通过 NMD 作用而被降解。NMD 是和源自基因组的 mRNA 的合成、加工、剪接、翻译准备过程紧密联系在一起。通过实验手段构建的 cDNA 在细胞内绕过这些过程直接高水平表达相应蛋白质不能真实反应正常生理状态下的分子机制^[26, 27]。已有的包含 PTC 的 *PAX6* 突变和表型数据与后者的观点一致, 即 NMD 作用于

绝大多数包含 PTC 的 mRNA, 使其成为无效等位基因。因此, 无虹膜是一个 PAX6 等位基因功能丧失造成的单倍剂量不足表型。Zenteno 等^[12]也证明了不论突变在基因中所处的位置, 只要 PAX6 等位基因突变成蛋白截短, 其表型基本均为无虹膜。有关 NMD 作用于 PAX6 基因突变的观点不适用于 PTC 位于 3' 末端最后 44 个密码子的情况。因为 PAX6 蛋白的羧基末端是高度保守的, 并且起着稳定 HD 结构域结合 DNA 的作用^[28]。根据已有研究结果猜测如果缺失发生在这一区域可能造成比无虹膜更为严重的表型。其表型可能类似于目前唯一一例确认的致死 PAX6 复合突变杂合子个体, 该病例呈无眼、无鼻、严重中枢神经系统缺陷^[4]。本研究基因突变产生的 PTC 不是位于该区域中。

本研究家系中连续两代的两个患者被鉴定为携带相同的 PAX6 基因单碱基缺失杂合突变(c.1286delC), 但临床表型也存在差异。患者 :3 双眼呈底部虹膜外侧的扇形缺损, 该患者还患有其它严重的眼部疾病, 包括: 白内障、角膜缘血管化、角膜云翳浑浊、先天性眼球震颤、小角膜和上斜视; 患者 :2 双眼虹膜缺损更为严重(图 2), 同时伴有先天性眼球震颤、小角膜和交替内斜视(图 2)。携带相同 PAX6 基因突变并呈现不同无虹膜表型的家系在过去的相关报道中也有描述^[11, 13, 29], 提示迄今为止可能还有未被发现的因素与这种表型差异相关。例如, Brinckmann 等^[30]已发现 PAX6 复合线粒体 DNA tRNA^{Lys} 双突变与非典型无虹膜和线粒体疾病相关。Henderson 等^[31]也报道过一例小眼畸形和无虹膜患者同时携带有 PAX6、NF1 和 OTX2 三个基因突变。还有一些家族性和散发的无虹膜病例未发现任何 PAX6 基因突变^[15]。

综上所述, 无虹膜表型可能与 PAX6 基因突变在编码框区域产生了 PTC 相关。本研究中鉴定的新的单碱基缺失造成的移码突变丰富了已有的造成遗传性先天无虹膜的 PAX6 基因突变谱。支持了因 PAX6 蛋白截短突变造成的单倍剂量不足是导致先天性无虹膜的主要因素的观点。对于探讨 PAX6 基因突变与无虹膜表型之间的相关性起到一定的提示作用, 相关机制还需更深入的研究。

参考文献(References):

- [1] Gupta SK, De Becker I, Tremblay F, Guernsey DL, Neumann PE. Genotype/phenotype correlations in aniridia. *Am J Ophthalmol*, 1998, 126(2): 203–210. [\[DOI\]](#)
- [2] Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, van Heyningen V, Hastie ND, Meijers-Heijboer H, Drechsler M. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell*, 1991, 67(6): 1059–1074.
- [3] Prosser J, van Heyningen V. PAX6 mutations reviewed. *Hum Mutat*, 1998, 11(2): 93–108. [\[DOI\]](#)
- [4] Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet*, 1994, 7(4): 463–471. [\[DOI\]](#)
- [5] Vincent MC, Pujo AL, Olivier D, Calvas P. Screening for PAX6 gene mutations is consistent with haploinsufficiency as the main mechanism leading to various ocular defects. *Eur J Hum Genet*, 2003, 11(2): 163–169. [\[DOI\]](#)
- [6] Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene. *Nat Genet*, 1992, 2(3): 232–239.
- [7] Tzoulaki I, White IM, Hanson IM. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations. *BMC Genet*, 2005, 6(1): 27–last.
- [8] Grzeskowiak R, Amin J, Oetjen E, Knepel W. Insulin responsiveness of the glucagon gene conferred by interactions between proximal promoter and more distal enhancer-like elements involving the paired-domain transcription factor Pax6. *J Biol Chem*, 2000, 275(39): 30037–30045. [\[DOI\]](#)
- [9] Mishra R, Gorlov IP, Chao LY, Singh S, Saunders GF. PAX6, paired domain influences sequence recognition by the homeodomain. *J Biol Chem*, 2002, 277(51): 49488–49494. [\[DOI\]](#)
- [10] Walther C, Gruss P. Pax-6, a murine paired box gene, is expressed in the developing CNS. *Development*, 1991, 113(4): 1435–1449.
- [11] Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, Tadokoro K, Asaka A, Kawase E, Yamada M. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(6): 1565–1570. [\[DOI\]](#)
- [12] Ramirez-Miranda A, Zenteno JC. PAX6 gene intragenic deletions in Mexican patients with congenital aniridia. *Mol Vis*, 2006, 12: 318–323.
- [13] Sale MM, Craig JE, Charlesworth JC, FitzGerald LM, Hanson IM, Dickinson JL, Matthews SJ, Heyningen V, V, Fingert JH, Mackey DA. Broad phenotypic variability in a single pedigree with a novel 1410delC mutation in the PST domain of the PAX6 gene. *Hum Mutat*, 2002, 20(4): 322. [\[DOI\]](#)
- [14] Song S, Liu Y, Guo S, Zhang L, Zhang X, Wang S, Lu A, Li L. A novel PAX6 gene mutation in a Chinese family with aniridia. *Mol Vis*, 2005, 11: 335–337.
- [15] Wolf MT, Lorenz B, Winterpacht A, Drechsler M, Schumacher V, Royer-Pokora B, Blankenagel A, Zabel B, Wildhardt G. Ten novel mutations found in Aniridia. *Hum*

- Mutat*, 1998, 12(5): 304–313.[\[DOI\]](#)
- [16] Hill RE, Favor J, Hogan BL, Ton CC, Saunders GF, Hanson IM, Prosser J, Jordan T, Hastie ND, van Heyningen V. Mouse small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene. *Nature*, 1991, 354(6354): 522–525.[\[DOI\]](#)
- [17] Matsuo T, Osumi-Yamashita N, Noji S, Ohuchi H, Koyama E, Myokai F, Matsuo N, Taniguchi S, Doi H, Iseki S, A mutation in the *Pax-6* gene in rat small eye is associated with impaired migration of midbrain crest cells. *Nat Genet*, 1993, 3(4): 299–304.[\[DOI\]](#)
- [18] Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, Margo CE, Jackson L. Aniridia. A review. *Surv Ophthalmol*, 1984, 28(6): 621–642.[\[DOI\]](#)
- [19] Gronskov K, Rosenberg T, Sand A, Brondum-Nielsen K. Mutational analysis of *PAX6*: 16 novel mutations including 5 missense mutations with a mild aniridia phenotype. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7(3): 274–286.[\[DOI\]](#)
- [20] Hanson IM, Seawright A, Hardman K, Hodgson S, Zaletayev D, Fekete G, van Heyningen V. *PAX6* mutations in aniridia. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(7): 915–920.[\[DOI\]](#)
- [21] Mirzayans F, Pearce WG, MacDonald IM, Walter MA. Mutation of the *PAX6* gene in patients with autosomal dominant keratitis. *Am J Hum Genet*, 1995, 57(3): 539–548.
- [22] Martha A, Ferrell RE, Mintz-Hittner H, Lyons LA, Saunders GF. Paired box mutations in familial and sporadic aniridia predicts truncated aniridia proteins. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(5): 801–811.
- [23] Singh S, Tang HK, Lee JY, Saunders GF. Truncation mutations in the transactivation region of *PAX6* result in dominant-negative mutants. *J Biol Chem*, 1998, 273(34): 21531–21541.[\[DOI\]](#)
- [24] Duncan MK, Cvekl A, Li X, Piatigorsky J. Truncated forms of *Pax-6* disrupt lens morphology in transgenic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(2): 464–473.
- [25] Yasuda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, Watada H, Yamamoto S, Watarai T, Umayahara Y, Matsuhisa M, Gorogawa S, Kuwayama Y, Tano Y, Yamasaki Y, Hori M. *PAX6* mutation as a genetic factor common to aniridia and glucose intolerance. *Diabetes*, 2002, 51(1): 224–230.[\[DOI\]](#)
- [26] Byers PH. Killing the messenger: new insights into non-sense-mediated mRNA decay. *J Clin Invest*, 2002, 109(1): 3–6.
- [27] Culbertson MR. RNA surveillance. Unforeseen consequences for gene expression, inherited genetic disorders and cancer. *Trends Genet*, 1999, 15(2): 74–80.[\[DOI\]](#)
- [28] Singh S, Chao LY, Mishra R, Davies J, Saunders GF. Missense mutation at the C-terminus of *PAX6* negatively modulates homeodomain function. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(9): 911–918.[\[DOI\]](#)
- [29] Vincent MC, Gallai R, Olivier D, Speeg-Schatz C, Flament J, Calvas P, Dollfus H. Variable phenotype related to a novel *PAX6* mutation (IVS4+5G>C) in a family presenting congenital nystagmus and foveal hypoplasia. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138(6): 1016–1021.[\[DOI\]](#)
- [30] Brinckmann A, Ruther K, Williamson K, Lorenz B, Lucke B, Nurnberg P, Trijbels F, Janssen A, Schuelke M. De novo double mutation in *PAX6* and mtDNA tRNA(Lys) associated with atypical aniridia and mitochondrial disease. *J Mol Med*, 2007, 85(2): 163–168.
- [31] Henderson RA, Williamson K, Cumming S, Clarke MP, Lynch SA, Hanson IM, FitzPatrick DR, Sisodiya S, van Heyningen V. Inherited *PAX6*, *NF1* and *OTX2* mutations in a child with microphthalmia and aniridia. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(8): 898–901.[\[DOI\]](#)

《生命科学研究》2009 年征稿征订启事

《生命科学研究》主要刊登国内外生命科学领域中的具有创造性的学术论文及少量反映国内外重大进展或热点问题的快讯或综述性文章，覆盖的主要学科是：生物化学与分子生物学、发育生物学、细胞生物学、生物技术、遗传学、植物学、动物学、微生物学、解剖学、生理学、基因工程、农业工程、病理学、毒理学、药理学、免疫学、基础医学等等。开设“研究进展与综述”、“研究论文”等栏目。本刊诚邀反映国内外生命科学相关领域最新研究成果的中英文论文，国家自然科学基金等国家级科研课题资助论文将优先发表。

地 址：长沙市湖南师范大学《生命科学研究》编辑部，邮编：410081

投稿 E-mail: smkxyj@gmail.com ; life@hunnu.edu.cn ; **咨询 E-mail:** sky@hunnu.edu.cn

网 址：http://smky.chinajournal.net.cn

咨询电话：0731-8872616 ; **传 真：**0731-8872616

《生命科学研究》2009 年改为双月刊，承诺“特快通道”修回稿件 3 个月内出版，一般稿件修回后 6 个月内出版。热诚欢迎国内外各大专院校、科研院所生命科学相关领域的研究人员投稿。

《生命科学研究》2009 年定价 12 元，全年 72 元。国内邮发代号：42-172，国外发行代号：DK43008。