

## · 综述 ·

# 白化病相关综合征的遗传与分子发病机制

李洪义 郑辉 吴维青

**摘要** 白化病是具有色素缺失表现的一类遗传性疾病的总称,如伴有其他异常,形成具有白化病表型的综合征,如 Hermansky-Pudlak 综合征和 Chediak-Higashi 综合征。Hermansky-Pudlak 综合征有眼皮肤白化病表现、出血倾向并可伴有其他异常,分为 1~6 个亚型,除 Hermansky-Pudlak 综合征 2 的致病基因功能已知外,其他基因作用尚不清楚。Chediak-Higashi 综合征是另一种具有白化病和免疫缺陷等异常的综合征,但目前对其发病机制了解不多。

**关键词** 白化病; Hermansky-Pudlak 综合征; Chediak-Higashi 综合征

白化病(albinism)是表现为色素缺失的一类遗传性疾病的总称。根据色素缺失部位及有无其他表现,可分为 3 个类别,即眼皮肤白化病(OCA)、眼白化病(OA)和同时具有白化病表型和其他异常的综合征,如 Hermansky-Pudlak 综合征(HPS)和 Chediak-Higashi 综合征等。现就 HPS 综合征和 CHS 综合征的遗传学与分子生物学研究进展进行综述。

## 一、Hermansky-Pudlak 综合征

HPS 是一类有眼皮肤白化病表现、出血倾向并可伴有其他异常的遗传性疾病<sup>[1]</sup>。迄今已确定有 6 个基因与之有关,由此将 HPS 分为 1~6 个亚型。除白化病表现外,HPS 另一特点是出血素质,由血小板致密体(platelet dense granule)缺乏、血小板贮存库不足(storage pool deficiency)引起。以上表现反映了黑素小体、血小板致密体等细胞内囊泡结构在合成和(或)移行过程中普遍存在着缺陷<sup>[2]</sup>。

小鼠至少有 15 个基因座与 HPS 有关<sup>[3]</sup>,对这些基因座功能的研究以及与人类同源位点的对比,极大推进了 HPS 亚型的识别。已经确定的 6 个基因中,除了 HPS2 的致病基因 ADTB3A 功能已知之外,其他基因的作用尚待进一步研究。

(一) HPS1:HPS1 主要发生于波多黎各西北部地区,发病率为 1/1800。该地区大约 400 例患者都是 HPS1 基因同一 16 bp 重复突变的纯合子,而在其

他地区,仅有 25%~40% 患者由此种突变引起<sup>[2]</sup>。HPS1 往往因伴有致死性肺纤维化而导致夭折,是最严重的类型之一。

HPS1 基因与小鼠灰耳基因(pale ear,ep)同源,通过连锁分析定位在 10q23.1~23.3,基因长约 30.5 kb,20 个外显子,其中外显子 1、2 为非翻译序列<sup>[4]</sup>。HPS1 基因转录产物长 3.0 kb,在多种组织中表达。利用 Northern 印迹等方法证明 HPS1 基因还存在其他长度的转录产物,如 4.4 kb、1.5 kb、3.9 kb 等。

HPS1 蛋白由 700 个氨基酸残基组成,相对分子质量为 79.3 kD,具有潜在的跨膜结构,未发现与已知蛋白同源的片段。HPS1 是两种高分子复合物即溶酶相关细胞器生成复合体 3(biogenesis of lysosome-related organelles complex 3, BLOC-3) 和 BLOC-4 的组成成分,后两者的相对分子质量分别约为 300 kD、200 kD。在诸如成纤维细胞等非黑素细胞中,HPS1 蛋白参与形成 200 kD 的复合体,广泛分布于细胞质中;在黑素细胞中,BLOC-4 可能只是 BLOC-3 的过渡形式,或后者本身就包含了前者<sup>[5]</sup>。这些复合体的分布情况提示其可能与早期的黑素小体的生成有关。另外几项研究也证明了这种观点。HPS1 完整黑素细胞酪氨酸酶的活性严重降低,而细胞融解物的酶活性却在正常范围之内,说明酪氨酸酶分布异常,提示酶蛋白存在分选(sorting)过程的缺陷<sup>[6]</sup>。与多巴(DOPA)反应相结合的黑素体形态学研究表明,酪氨酸酶的分选需要 HPS1 基因产物的参与。将正常与 HPS1 黑素细胞的 TYRP1 及 granulophysin 蛋白的分布情况进行对比,同样发现二者在 HPS1 中存在转运的异常。以上结

作者单位:510089 广州,中山大学中山医学院医学遗传学实验室(李洪义、吴维青);暨南大学医学院生理学教研室(郑辉)

本文主要缩写:OCA:眼皮肤白化病, OA:眼白化病, HPS: Hermansky-Pudlak 综合征, CHS: Chediak-Higashi 综合征, BLOC: 溶酶相关细胞器生成复合体, TYRP1: 酪氨酸酶相关蛋白 1, AP3: 结合体蛋白复合物 3, LAMP: 溶酶体相关膜蛋白

果提示 HPS1 参与或至少部分参与了早期囊泡反高尔基网(TGN)形成以及分选的过程<sup>[2]</sup>。

(二) HPS2: HPS2 是由 ADTB3A 基因突变引起,迄今为止,全世界仅有 3 例报道,其中两个是同胞兄弟<sup>[1,7]</sup>。此 3 例患者共有的特征是眼皮肤型白化病、血小板致密体缺乏所致出血时间延长、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)相关的中性粒细胞减少症、感染素质。另外他们还有其他异常,如两兄弟的身体平衡障碍、第 3 例患者的轻微畸形等。

ADTB3A 基因与鼠类 pearl(pe)基因同源,利用 RT-PCR 等方法,确定 ADTB3A 基因包含 27 个外显子,cDNA 有 3950 个碱基对,mRNA 长约 4.2 kb<sup>[1]</sup>。ADTB3A 基因是引起 HPS 的几个基因中惟一知道确切功能者,它编码结合体蛋白复合物 3(adaptor complex, AP)的 β3A 亚单位。AP 具有异源四聚体结构,参与衣被囊泡的形成和运输。AP3 作为一种衣被蛋白,参与黑素细胞中的黑素小体、血小板中的致密颗粒等囊泡结构的形成,以及从反高尔基网到相关细胞器的运输。在黑素细胞中,AP3 调节酪氨酸酶的运输,而在成纤维细胞中,则与溶酶体膜蛋白的转运有关,如 LAMP-1、LAMP-2、LAMP-3 等。β3A 亚单位作为 AP3 四个亚单位之一,可能起到维持复合物结构的作用<sup>[7]</sup>。

在已知的 3 例患者中,共检测到 4 种突变。兄弟两人都是 21 个碱基对缺失突变(390-410)和一种错义突变(L580R)的复合杂合子<sup>[8]</sup>,第 3 例患者是两种无义突变 C1578T、G2028T 的复合杂合子<sup>[7]</sup>。前者可能还有残留的 β3A 亚单位,后者就完全不能产生 β3A 亚单位,这与他们的临床表现相一致,第 3 例患者的症状比两兄弟严重的多。

(三) HPS3:HPS3 表型较轻,色素减少、虹膜半透明、视敏度低下等都没有 HPS1 和 HPS2 严重,没有或者只有轻微的肺部异常<sup>[9,10]</sup>。

Anikster 等<sup>[9]</sup>利用纯合子定位法、基因库检索、Northern 印迹等方法,将波多黎各中部 6 个家庭的 HPS3 患者的致病基因 HPS3 定位于 3q24。HPS3 有 17 个外显子,开放读码框长 3 015 bp,编码蛋白包含 1 004 个氨基酸残基,推测产物相对分子质量约为 113.7 kD。HPS3 蛋白功能尚不完全明了。

由于建立者效应(founder effect)来自这 6 个家庭的 15 例患者具有同一种较大的缺失突变,包括了外显子 1 上游 2 874 bp 和整个外显子 1 的 3 904 bp 以及内含子 1 的 673 bp。缺失位于两个 Alu 重复序

列之间,可能是由于同源重组引起。但不是所有的人都具有这两种 Alu 重复序列<sup>[9]</sup>。在非波多黎各的 8 例 HPS 患者中,还查到 HPS3 基因的 7 种其他突变<sup>[10]</sup>。

(四) HPS4:HPS4 是除 HPS1 之外比较常见的亚型,与 HPS1 相似,表型相对严重。与其家庭中其他成员相比,毛发和皮肤的色素轻度到严重缺乏,视敏度降低,缺乏血小板致密体,有过多淤伤史,亦可伴有肉芽肿性结肠炎及肺纤维化<sup>[11]</sup>。

小鼠浅耳基因(light-ear, le)突变后的纯合子与灰耳基因(pale-ear, ep)突变纯合子表型相似,推测人类与小鼠 le 基因的同源的基因可能也会引起某种新的 HPS 亚型,由此 HPS4 基因定位于 22q11.2-q12 区域内<sup>[12]</sup>。HPS4 基因有 14 个外显子,全长约 32 kb。由于 5'末端剪接方式不同,HPS4 基因至少可以产生 2 种不同转录产物,长转录产物包含了 14 个外显子 2 127 个碱基,编码 708 个氨基酸残基的蛋白;短转录产物只含 12 个外显子 2 112 个碱基,编码蛋白有 703 个氨基酸残基。不同转录本表达时的组织特异性不同<sup>[11]</sup>。已经发现 HPS4 基因 9 种不同的突变方式<sup>[11,12]</sup>。

HPS1 蛋白和 HPS4 蛋白在黑素细胞中部分定位一致,且 HPS1 在 le 突变小鼠细胞也缺乏,由此推测在细胞器生成中 HPS4 与 HPS1 以相同的途径发挥作用。实验也证明 HPS4 与 HPS1 一样,是大分子复合物 BLOC-3 和 BLOC-4 的组成成分,参与了溶酶体相关细胞器的生成过程<sup>[5]</sup>,但 HPS4 在其中的具体作用尚不清楚。

(五) HPS5 和 HPS6:红眼小鼠(ruby-eye, ru)和红眼 2 小鼠(ruby-eye 2, ru2)是两种具有类似人类 HPS 症状的动物模型,包括毛皮和眼部色素减少、溶酶体相关细胞器异常等表现,但以眼部症状为主。

Zhang 等<sup>[13]</sup>通过高分辨率的遗传制图和物理制图,将 ru2 及 ru 基因精确定位于小鼠 7 号染色体和 19 号染色体的特定区域,并且找到人的同源基因分别位于 11p13-15 和 10q24.32,依次命名为 HPS5、HPS6。

与 ru2 同源的 HPS5 基因包含 23 个外显子,碱基序列与 ru2 基因有 81% 相同,编码 1129 个氨基酸残基组成的蛋白质,相对分子质量为 127.4 kD ru 基因及同源的 HPS6 基因比较特殊,他们都有相对较长的开放读码框(2418 bp),而 5'和 3'末端非翻译区相对较短,分别只有 93 bp 和 110 bp。HPS6 编码

775 个氨基酸残基构成的蛋白,与小鼠同源蛋白有 80% 相同,后者氨基酸残基数为 805。

小鼠 ru2 和 ru 基因功能未知,无信号序列及跨膜区域。免疫沉淀反应证明 ru2 蛋白和 ru 蛋白可以发生直接的相互反应。有研究证明 ru/HPS6 和 ru2/HPS5 编码产物可形成一种新的复合物 BLOC - 2<sup>[13]</sup>。二者可能参与了溶酶体相关囊泡的合成,但具体功能未知。

对 HPS 患者的 HPS5、HPS6 基因进行突变筛查,各发现一种缺失突变。HPS5 基因 675 - 676 密码子处 4 个碱基(AGTT)的缺失,产生移码突变,造成蛋白多肽约 682 密码子处出现终止密码,使得 C 末端近 40% 的氨基酸缺失。HPS6 基因也发现一种 4 碱基的缺失突变,发生于 571 - 572 密码子处,突变效果与 HPS5 的突变相似,导致 C 末端近 30% 的氨基酸缺失。

## 二、Chediak-Higashi 综合征

CHS 也称为白细胞异常 - 白化病综合征、先天性白细胞颗粒异常综合征。CHS 也是一种罕见的常染色体隐性遗传病,其特点是严重的免疫功能缺陷、程度不等的眼皮肤白化病表现、出血倾向、反复化脓性感染、进行性神经症状和淋巴组织增生综合征。细胞内异常巨大颗粒(giant granules)的存在是 CHS 必要的诊断特征,这些颗粒包括溶酶体、黑素小体、溶细胞颗粒和血小板致密体等,提示存在普遍的囊泡生成或者调节机制障碍<sup>[14]</sup>。

CHS 候选基因 CHS1 定位于 1q42,是人类基因组内最长的基因之一,其 mRNA 长 11.5 kb,编码含 3 801 个氨基酸残基的蛋白质,后者相对分子质量为 430 kD。在 CHS1 基因的各段均发现各种不同形式的突变。CHS1 基因的功能未知,推测可能与囊泡的转运过程有关<sup>[14]</sup>。

## 三、结语

以上概述了几种具有白化病表现的综合征的遗传学和分子生物学基础,包括基因定位、基因突变、蛋白质及其功能等。从以上可以看出,上述综合征的基因已经明确,也发现报告了一些相应的致病等位基因,但是关于蛋白质的结构与功能,特别是基因突变导致临床症状的病理生理机制多数尚不完全明

了,有待进一步研究。此类遗传性综合征的症状复杂,世界各地发病率不一;由于基因已经明确,使在基因水平的诊断成为了可能,这既有利于临床确诊,又有望用于产前诊断,防止患儿出生。

## 参 考 文 献

- Huizing M, Anikster Y, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. *Traffic*, 2000, 1:823 - 835.
- Huizing M, Boissy RE, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome: vesicle formation from yeast to man. *Pigment Cell Res*, 2002, 15: 405 - 419.
- Swaik RT, Novak EK, McGarry MP, et al. Mouse models of Hermansky Pudlak syndrome: a review. *Pigment Cell Res*, 1998, 11:60 - 80.
- Bailin T, Oh J, Feng GH, et al. Organization and nucleotide sequence of the human Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) gene. *J Invest Dermatol*, 1997, 108:923 - 927.
- Chieng PW, Oiso N, Gautam R, et al. The Hermansky-Pudlak syndrome 1 (HPS1) and HPS4 proteins are components of two complexes BLOC - 3 and BLOC - 4, involved in the biogenesis of lysosome-related organelles. *J Biol Chem*, 2003, 278:20332 - 20337.
- Boissy RE, Zhao Y, Gahl WA. Altered protein localization in melanocytes from Hermansky-Pudlak syndrome: support for the role of the HP1 gene product in intracellular trafficking. *Lab Invest*, 1998, 78: 1037 - 1048.
- Huizing M, Scher CD, Strovel E, et al. Nonsense mutations in ADP3A cause complete deficiency of the beta3A subunit of adaptor complex - 3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatr Res*, 2002, 51:150 - 158.
- DeAngelis EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, et al. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3A subunit of the AP - 3 adaptor. *Mol Cell*, 1999, 3: 1 - 21.
- Anikster Y, Huizing M, White J, et al. Mutation of a new gene causes a unique form of Hermansky-Pudlak syndrome in a genetic isolate of central Puerto Rico. *Nat Genet*, 2001, 28:376 - 380.
- Huizing M, Anikster Y, Fitzpatrick DL, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 3 in Ashkenazi Jews and other non-Puerto Rican patients with hypopigmentation and platelet storage-pool deficiency. *Am J Hum Genet*, 2001, 69:1022 - 1032.
- Alderson PD, Huizing M, Claassen DA, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 4 (HPS - 4): clinical and molecular characteristics. *Hum Genet*, 2003, 113:10 - 17.
- Suzuki T, Li W, Zhang Q, et al. Hermansky-Pudlak syndrome is caused by mutations in HPS4, the human homolog of the mouse lighter gene. *Nat Genet*, 2002, 30:321 - 324.
- Zhang Q, Zhao B, Li W, et al. Ru2 and Ru encode mouse orthologs of the genes mutated in human Hermansky-Pudlak syndrome types 5 and 6. *Nat Genet*, 2003, 33:145 - 153.
- Saflett SL, Kaplan J, Ward DM. Chediak-Higashi Syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. *Pigment Cell Res*, 2002, 15:251 - 257.

(收稿日期:2003-10-16)