

原发性开角型青光眼家系致病基因的定位研究

刘 蕊 贺翔鸽

Mapping the disease-causative gene for a Chinese pedigree with primary open angle glaucoma

Liu Ting, He Xiangge. Department of Ophthalmology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Abstract Objective A large Chinese pedigree family with primary open angle glaucoma (POAG) was recently found by our study group in Chongqing city. The inheritance pattern in the members of this family is consistent to Mendel laws of inheritance. This study was to map the disease-causative gene of POAG in the families and significant autosomal dominant inheritance pattern. **Methods** Strict phenotype-defining was made on survival 34 subjects of 4 generations in this pedigree before sampling. Linkage analysis was used to screen the candidate loci of POAG (including *MYOC*, *OPTN*, *WDR36* and *CYP11B1*) by means of short tandem repeat (STR) in a family with 32 subjects including 11 patients and 21 members, and fine mapping was proceeded within the linked region. This study was approved by the Ethics Committee of Daping Hospital, Third Military Medical University and all participants gave the written informed consent. **Results** This spacial family had a total of 7 generations with over 50 members. POAG was determined in 16 members and suspective POAG in 7. The inheritant pattern was consistent to the autosomal dominant inheritance. When $\theta = 0.00$, the LODs of D2S2369, D2S2352, D2S378 and D2S337 was equal to 4.584, 2.992, 6.238 and 4.892, respectively, thus the linked region was narrowed down to 2p15 - p16.3 and there were at least 12 genes expression in the eye within the region. This study was the first time to report so narrow range of locus of disease-causative gene for the POAG pedigree. **Conclusion** The disease-causative gene of the pedigree is mapped to the interval from D2S2369 to D2S337 within 2p15 - p16.3, which is consistent with the study by Suriyapperuma SP in 2007.

Key words open angle glaucoma; pedigree; gene mapping; candidate loci cloning; linkage analysis

摘要 目的 采用候选位点连锁分析的方法对常染色体显性遗传的原发性开角型青光眼 (POAG) 一家系的致病基因进行定位。**方法** 对重庆一大型 POAG 家系进行全面遗传学调查和样本采集,以短串联重复序列 (STR) 为分子遗传学标记,首先采用候选位点连锁分析的方法对该家系进行 *MYOC*、*OPTN*、*WDR36* 和 *CYP11B1* 基因的筛查定位,然后在阳性位点 D2S2259 上下游加密 STR 进一步行精细定位及单体型分析。**结果** 由 D2S2369、D2S2352、D2S378 和 D2S337 所确定的染色体区域与该家系的致病基因紧密连锁 ($\theta = 0.00$ 时, LODs 分别为: D2S2369 = 4.584; D2S2352 = 2.992; D2S378 = 6.238; D2S337 = 4.892)。该区域位于人类染色体 2p15 ~ p16.3,长约 7 cM/7.5 Mb,其中共有 12 个基因在眼部表达。**结论** 研究与 2007 年 Suriyapperuma SP 等对 7 个欧裔成人型 POAG 家系的定位区域一致,且范围更小。

关键词 开角型青光眼; 家系; 基因定位; 候选位点克隆策略; 连锁分析

分类号 775.02 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)05-0401-06

原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 病因尚未明确,但流行病学调查发现遗传因素在 POAG 的发病机制中起着重要作用^[1]。本课题组在重庆地区发现一大型 POAG 家系,该家系因交通不便形成相对隔离群体,而且家系中患者人数较多、表

型特征较一致,具有典型孟德尔遗传特征。为明确该家系的病因,本课题组在对其进行全面遗传学调查、样本采集及严格表型界定的基础上,以短串联重复序列 (short tandem repeat, STR) 为分子遗传学标记,首先采用候选位点连锁分析的方法进行 POAG 候选基因的筛查定位,然后在阳性位点 D2S2259 上下游加密 STR 进一步行精细定位及单体型分析,以期定位该家系的致病基因,为认识中国人群 POAG 的遗传背景及特点、丰

作者单位:400042 重庆,第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所眼科

通讯作者:贺翔鸽 (Email:tingliu1597@126.com)

富人类 POAG 易感基因谱提供线索,并为 POAG 发病机制的研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 家系资料采集

收集重庆一大型 POAG 家系资料,经我院医学伦理委员会批准并征得现存 32 例家系成员同意,共签署相关知情同意书 32 份。通过先证者追踪家系中各成员的情况,已逝者的信息通过询问家族成员或查阅病历而获得,现存者通过实地调查并严格依照 1987 年中华医学会眼科学分会青光眼学组制定的“原发性青光眼早期诊断的初步建议”^[2]进行表型确认。明确家系成员表型后,对 11 例患者和 21 例亲属进行外周血采集,在严格无菌条件下用枸橼酸葡萄糖(acid citrate dextrose, ACD)抗凝管采集每位成员 3~5 mL 外周静脉血。

1.2 候选基因 STR 分子标记的查找及确定

登陆 OMIM 数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>),检索有关 POAG 候选基因的染色体位置及其注释信息;通过 Map Viewer 数据库(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi?taxid=9606)挑选各基因的上下游 STR 标记。

1.3 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增目的片断

采用 QIAamp DNA Blood Mini Kit(QIAGEN)提取家系成员外周血基因组 DNA(genomic DNA, gDNA);PCR 体系 5.0 μ L,包含 gDNA 10 ng, dNTP 1.25 mmol/L,引物(ABI PRISM Linkage Mapping Set, Version 2.5)各 1 pmol/L, Taq 酶 0.2 U;在 GeneAmp PCR System 9700 thermocycler(ABI)上进行巢式扩增,条件设置:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,前 10 个循环为 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,55 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,后 25 个循环为 89 $^{\circ}$ C 变性 30 s,55 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,然后 72 $^{\circ}$ C 终末延伸 10 min。

1.4 PCR 产物纯化

分别采用 95% 乙醇/乙酸铵法和 70% 乙醇进行第一步纯化和第二步纯化,纯化后产物加入 loading 液

(去离子甲酰胺:内标 = 100:1) 6 μ L 进行热变性(95 $^{\circ}$ C, 5 min),待温度降至 20 $^{\circ}$ C 以下时取出,准备上机扫描(ABI 3730XL 高通量基因分析仪)。

1.5 基因分型

采用 GeneMarker 软件对扫描峰图进行判读,根据软件说明,质控依据为 Calibration Charts 中每一个体基因型的 scores ≥ 85 ,对于 Panel 调整后的 scores(评分)仍然 < 80 者,应视情况重复实验,以保证基因分型的真实性和准确性。

1.6 参数法连锁分析

使用 LINKAGE Package 5.1 软件包(<http://linkage.rockefeller.edu>)和 MERLIN 软件(<http://linkage.rockefeller.edu>)进行运算,参数文件中“GENE FREQUENCIES”设为 0.999 9, 0.000 1^[3];PEDCHECK 程序检查基因分型结果是否合理,对于基因型不相容者视情况重复实验;MAKEPED 程序进行两点连锁分析。

1.7 精细定位

分析上一步连锁分析所得结果,在提示连锁的位点(2 点最大 LODs ≥ 2.1 ,重组率 $\theta < 0.10$ ^[4])的上下游选择精细定位用 STR 位点,具体标准:(1)尽可能被三大遗传图谱“Génethon”、“Marshfield”及“deCODE”均收录;(2)间隔基本均匀;(3)产物长度为 150~320 bp,以免影响 PCR 扩增效率;(4)e-PCR 结果无多位点匹配。最终确定的 STR 位点作为引物由上海生物工程技术有限公司合成,并在正向引物的 5' 端用不同颜色的荧光基团修饰(FAM:蓝色;VIC:绿色;NED:黄色)。采用降落 PCR(Touch Down PCR)进行扩增反应,15.0 μ L 体系内包含 gDNA 30 ng, dNTP 0.75 mmol/L,正反向引物各 5 pmol/L,热启动 Tap 酶 0.5 U。95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,退火温度为 61 $^{\circ}$ C~57 $^{\circ}$ C,每 3 个循环依次降低 2 $^{\circ}$ C,时间均为

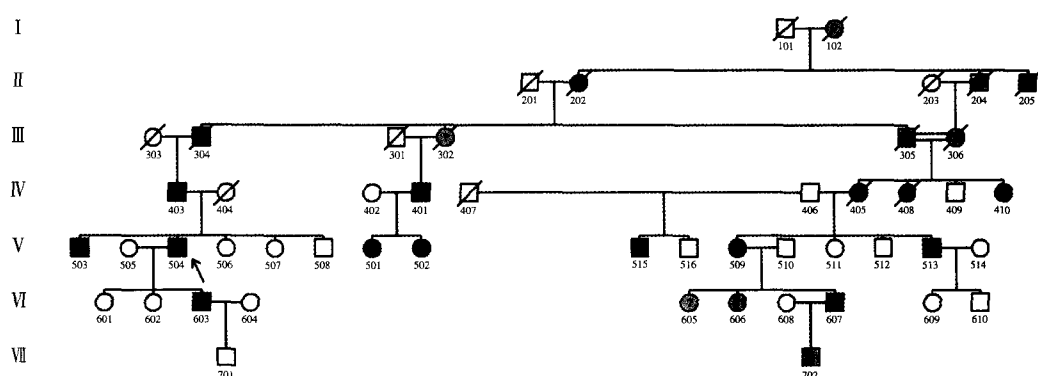


图 1 POAG 家系图
Fig. 1 POAG pedigree map

45 s;72 ℃ 延伸 45 s,3 个循环;95 ℃ 变性 30 s,55 ℃ 退火 45 s,72 ℃ 延伸 45 s,33 个循环;72 ℃ 终末延伸 20 min。其他参见 1.4 ~ 1.6。

1.8 单体型分析

采用以 Markov chain Monte Carlo 算法为核心的 SimWalk 2.4 遗传统计学软件,参数设置不变。

1.9 连锁区域内眼部表达基因的确

检索 Map Viewer 数据库,根据位置对应关系查找连锁区域内的所有基因,然后在 UniGene 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=unigene>) 中挑选上述基因中在眼部表达者。

2 结果

2.1 家系遗传学分析及临床特征

该家系共计 7 代 50 余例,POAG 患者 16 例,疑似者 7 例,现存 4 代 34 例,同意接收调查并采样者 32 例,其遗传具有以下规律:(1)男女患病机会基本均等(男:女=13:10);(2)无隔代遗传现象;(3)患者双亲往往有一方为患者;若双亲均不发病,则子女一般不发病;(4)患者与正常人婚配,则其子女的患病概率约为 50%,符合常染色体显性遗传特征(图 1)。先证者 504 的临床资料见图 2~4。

表 1 家系现存患者临床资料
Table 1 Clinical data of patients in the family

No.	性别	年龄/ 发病年龄	视力	IOP (mmHg)	眼底	房角	症状
401	M	56/26	OD:LP OS:萎缩	Tn ₋₁ Tn ₋₃	ONA	W	视力下降、 虹视、夜间 视力不良
410	F	61/45	OD:萎缩 OS:HM/30 cm	Tn ₋₃ Tn	无法窥视 ONA	W	眼胀、虹视
403	M	84/35	OD:萎缩 OS:萎缩	Tn ₋₃ Tn ₋₃	ONA	W	眼胀、视力 下降
502	F	25/19	OD:NLP OS:萎缩	50 8	ONA	W	眼胀、视力 下降、虹视
509	F	54/47	OD:NLP OS:NLP	20 35	ONA	W	头痛
513	M	38/35	OD:NLP OS:LP	55 51	C/D=0.8 C/D=0.6	W	虹视、视力 下降
515	M	53/31	OD:NLP OS:NLP	44 42	无法窥视 ONA	W	虹视、视力 下降
503	M	65/20	OD:NLP OS:萎缩	Tn ₋₁ Tn ₋₃	ONA 无法窥视	W	虹视、视力 下降
504*	M	63/22	OD:HM/1m OS:萎缩	47 Tn ₋₃	ONA	W	虹视、视力 下降、夜间 视力不良
607	M	29/25	OD:0.5 OS:0.2	26 31	C/D=0.7 C/D=0.8	W	虹视、视力 下降
603	M	32/18	OD:0.5 OS:LP	20 54	C/D=0.5 ONA	W	虹视

M:男性;F:女性;OD:右眼;OS:左眼;LP:光感;NLP:无光感;HM:手动;ONA:视神经萎缩;W:宽角;* :先证者

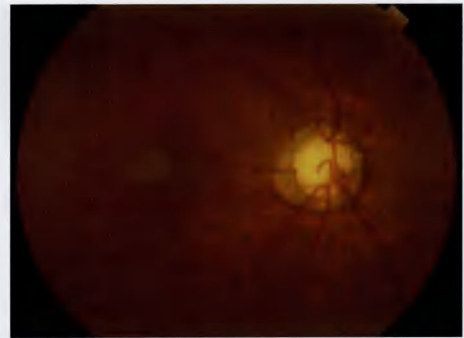


图 2 先证者 504 右眼底彩照 视盘边界清,色苍白,垂直 C/D 为 1.0,视盘周围萎缩弧明显,盘沿多处血管呈“屈膝样”改变,黄斑陈旧性病变

Fig.2 Appearance of the disc of the proband's right eye Optic disc shows severe cupping with the C/D = 1.0, peripapillary choroidal atrophy and bent vessels

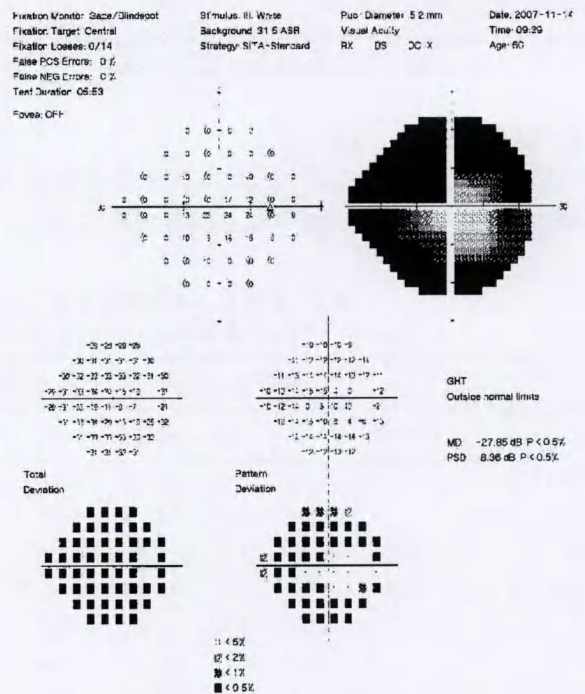


图 3 先证者 504 右眼管状视野

Fig.3 The small central island of the visual field in proband's right eye

现存患者共有以下临床特征:发病年龄均 ≤ 40 岁,眼压高,病情进展快,视神经损害严重,视功能重度丧失,治疗效果差,预后不良。

2.2 候选基因及其 STR 分子标记位点

经生物信息学检索,OMIM 数据库中共收录 31 个 POAG 候选基因及位点,总计 357 Mb,约占全基因组的 12%,为明确该家系致病基因是否为已知致病基因,笔者首先筛查了 MYOC、OPTN、WDR36 和 CYP11B1 的 8 个 STR 位点: D1S196、D1S218、D2S367、D2S2259、D5S471、D5S2115、D10S547 和 D10S1653。

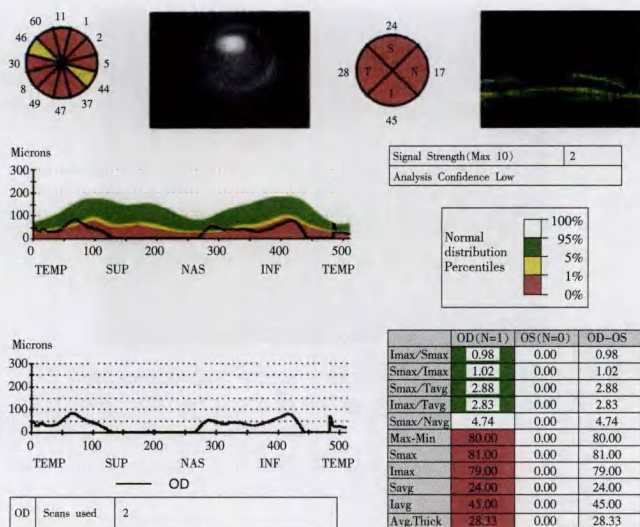


图4 先证者504右眼视网膜神经纤维层厚度 各象限及多个钟点位显著变薄

Fig. 4 The thickness of retinal nerve fiber layer of the proband's right eye shows significant thinning at each quadrant

2.3 候选位点连锁分析

经MERLIN软件计算,家系34例成员进行首批筛查实验的8个STR位点的等位基因及频率见表2。

表2 候选位点两点连锁分析结果
Table 2 Two-point analysis of the candidate loci

STR loci	Position (cM)	LODs between two loci in different θ values							Max LODs (θ)
		0.00	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	
D1S196	1q(181.38)	0.846	0.786	0.652	0.511	0.213	0.107	0.056	0.846(0.00)
D1S218	1q(188.09)	-∞	-4.563	-3.215	-2.156	-1.001	0.020	0.016	0.120(0.36)
D2S367	2p(58.82)	0.021	0.056	1.031	1.596	1.721	1.023	0.468	1.797(0.15)
D2S2259	2p(68.48)	0.356	0.867	1.678	0.890	0.662	0.589	0.502	2.135(0.06)
D5S471	5q(127.44)	-∞	-20.866	-18.965	-17.561	-15.235	-10.231	-4.564	-0.012(0.49)
D5S2115	5q(139.69)	-∞	-21.156	-17.458	-15.479	-12.384	-8.755	-5.651	0.002(0.48)
D10S547	10p(25.53)	-∞	-18.564	-15.486	-13.238	-8.751	0.001	-0.216	0.016(0.42)
D10S1653	10p(38.32)	-∞	-36.125	-34.186	-29.416	-25.443	-14.131	-5.412	-0.017(0.49)

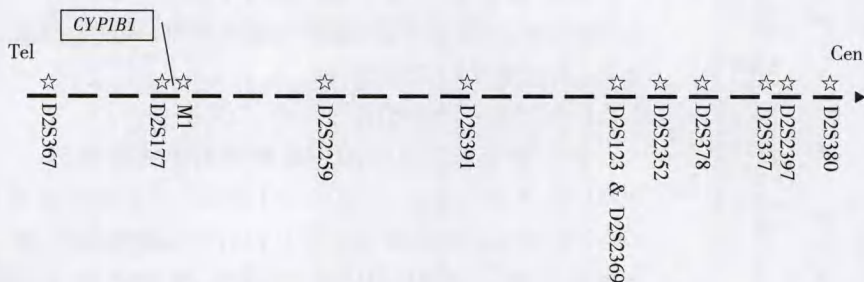


图5 精细定位用STR位点相对遗传位置示意图

Fig. 5 The relative genetic position of the STRs in fine mapping

2.4 精细定位

D2S2259和D2S367的两点最大LODS具有显著意义,二者之间的遗传距离约为10cM(表2)。特别是D2S2259,不论LODS(2.135)还是重组率 θ (0.06)都已达到Lander和Kruglyak于1995年提出的标准($LOD \geq 2.1, \theta < 0.10$)^[4],提示D2S2259与该家系的致病基因连锁,说明围绕其进一步精细定位的必要性。依据“精细定位用STR位点选择标准”(见1.7),本研究先后确定以下位点用于精细定位:D2S177、M1^[5]、D2S391、D2S123、D2S2369、D2S2352、D2S378、D2S337、D2S2397和D2S380,其相对遗传位置见图5。

2.5 单体型分析

该家系在D2S2369-D2S2352-D2S378-D2S337有多种单体型,但所有患者均携带“2-3-3-2”这一单体型,而正常人均非此单体型,提示“2-3-3-2”单体型与家系表型“共分离”;另外,同为“2-3-3-2”致病单体型携带者的605、606和702虽然在采样当时均无POAG的临床表现(图6),但后续随访发现:605和606分别于采样1年和1年半后出现眼胀、虹视、视力下降等症状,并于2008年在我院均确诊为“双眼POAG”,显示了遗传学研究对临床工作的“预警作用”,而702由于年龄尚小(7岁),不能确诊,故仍在密切随访中。

2.6 连锁区域内眼部表达的基因

生物信息学分析显示D2S2369~D2S337连锁区域内至少有12个基因在眼部表达,其功能涉及各种细胞器的组织与维持、细胞骨架与形态、细胞外基质、凋亡与再生、损伤与修复、核转运、翻译调控、能量代谢等多方面。

3 讨论

尽管目前POAG的发病机制尚未阐明,但其具有明显的遗传异质性、基因多效性、外显率低及多基因联合效应等特征,属于多基因遗传病,是遗传因素和环境因素共同作用的结果^[6]。以大型家系为体系进行多基因病的遗传学研究可以显著降低遗传背景的“噪音信号”,提高致病基因定位的效率和成功率,如乳腺癌的易感基因BRCA1,2^[7]。

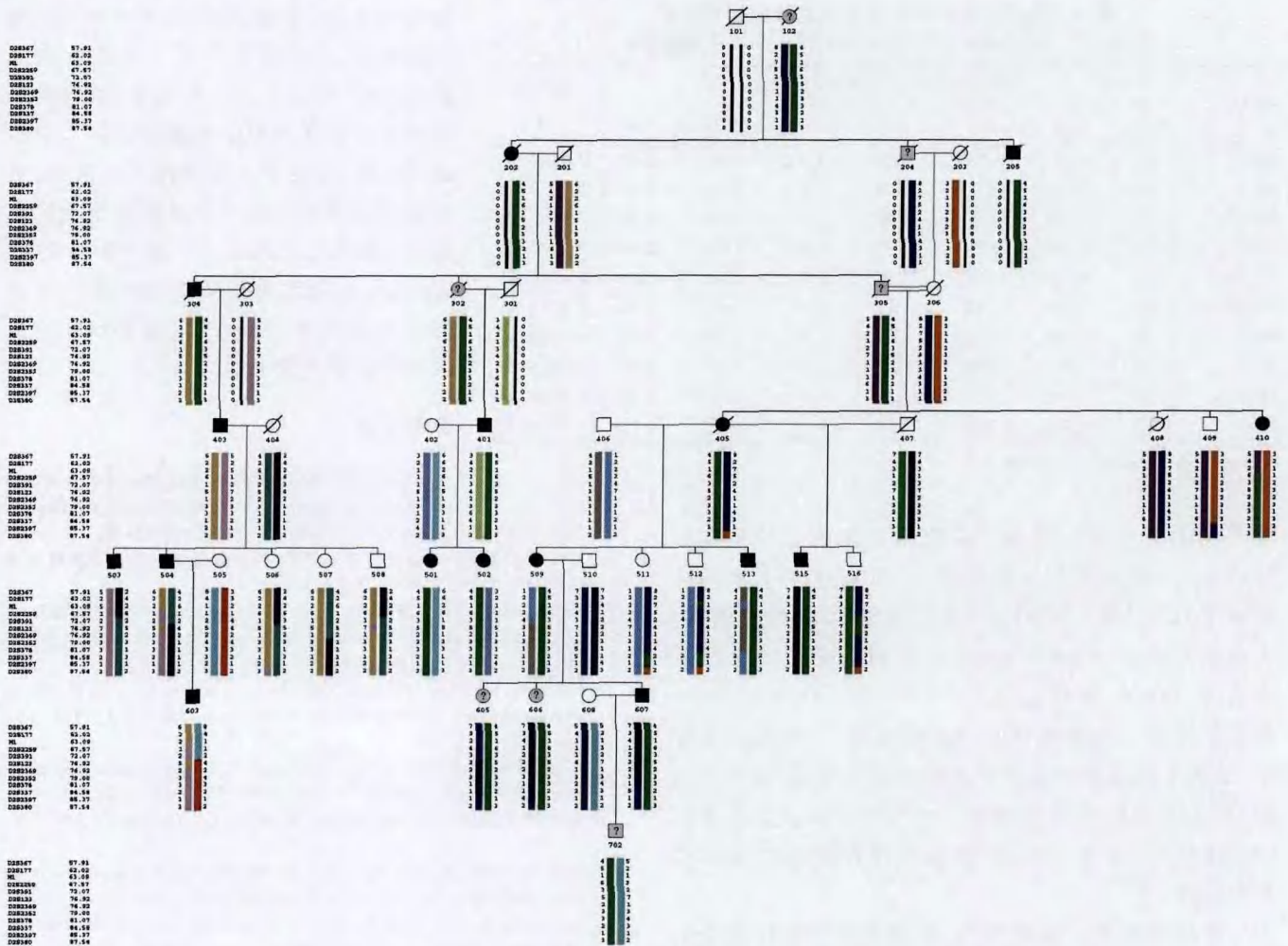


图 6 精细定位用 STR 位点的单体型图

Fig. 6 The haplotype view of the STRs in fine mapping

本研究的 POAG 家系不仅人数众多、表型明确,而且符合以常染色体显性遗传的单基因病的特征,是 POAG 致病基因定位及发病机制研究的理想体系。

3.1 POAG 候选基因的筛查分析

表 2 显示,在 MYOC、OPTN、WDR36、CYP1B1 这 4 个基因中,只有 CYP1B1 上下游的两个 STR 位点的两点最大 LODs 差异有统计学意义 (D2S367 = 1.797, $\theta = 0.15$; D2S2259 = 2.135, $\theta = 0.06$),特别是 D2S2259 的两点最大 LODs 及重组率 θ 提示其与该家系的致病基因连锁;而其余几个 STR 位点的两点最大 LODs 均无显著性意义,从而排除了该家系与 MYOC/TIGR(1q21 ~ q31)、OPTN(10p15 ~ p14)及 WDR36(5q22.1)这 3 个基因连锁的可能性。

位于 CYP1B1 着丝粒侧的 D2S2259 的阳性结果是否意味着 CYP1B1 与该家系发病相关? 本研究围绕 D2S2259 进一步行精细定位。

3.2 D2S2259 连锁区域的精细定位

3.2.1 端粒侧 在 D2S367 与 D2S2259 之间增加了 M1 和 D2S177 两个 STR 位点(图 5),这两个位点均位于 D2S2259 的端粒侧,十分靠近 CYP1B1,其连锁分析的结果可以作为支持或否定“CYP1B1 与该家系发病相关”的有力证据。

然而,表 2 显示:M1 和 D2S177 的两点最大 LODs 及 θ 值并不支持“CYP1B1 与该家系发病相关”(M1 = $-\infty$, $\theta = 0$; D2S177 = 0.022, $\theta = 0$),因而从连锁定位的角度否定了“CYP1B1 可能是该家系的致病基因”这一猜想,并基本排除 D2S2259 端粒侧连锁的可能,将连锁区域限制在其着丝粒侧。

3.2.2 着丝粒侧 D2S2369、D2S2352、D2S378 和 D2S337 这 4 个位点的两点最大 LODs 及其重组率 ($\theta = 0$ 时均 > 3)充分说明这一区域与家系表型相连锁,特别是 D2S378,当 $\theta = 0.00$ 时,LODs = 6.238 (表 3)。

3.2.3 与国外研究的比较 2007 年 Suriyapperuma

表3 精细定位用 STR 位点两点连锁分析结果
Table 3 Two-point analysis of the STRs in fine mapping

STR loci	LODs between two loci in different θ values							Max LODs (θ)
	0.00	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	
D2S177	0.022	0.045	0.259	0.658	0.741	0.623	0.337	0.914(0.14)
M1 ^[5]	$-\infty$	-2.105	-0.187	0.024	0.611	0.413	0.102	0.655(0.19)
D2S391	1.131	1.328	2.567	3.962	3.187	2.176	1.082	3.987(0.12)
D2S123	-20.474	-8.256	0.353	1.673	2.007	1.608	0.886	2.149(0.26)
D2S2369	4.584	4.002	3.855	3.792	2.867	1.869	0.836	4.584(0.00)
D2S2352	2.992	2.851	2.832	2.622	2.043	1.378	0.689	2.992(0.00)
D2S378*	6.238	5.874	5.311	5.234	4.041	2.732	1.318	6.238(0.00)
D2S337	4.892	4.805	4.652	4.553	3.569	2.389	1.131	4.892(0.00)
D2S2397	1.213	1.224	1.267	1.154	0.899	0.583	0.245	1.272(0.08)
D2S380	-0.723	1.116	1.853	2.073	1.756	1.178	0.516	2.104(0.14)

* : the loci obtained max LODs

等^[8]利用7个成人型 POAG 家系对先前已经确定的 2p15~p16 区域进行了饱和定位,发现这7个家系均连锁于 D2S2352~D2S2165 之间约 8.3 Mb 的范围,但无奠基者效应(founder effect),从而报道了一个新的成人型 POAG 致病位点——GLC1H。Suriyapperuma 等所在的这一科研团队在 Sarfarazi 等^[12]教授的指导下,活跃于眼科疾病的分子遗传学研究领域,他们在最近 10 年间先后定位并报道了 OPTN、GLC1B、GLC1D、GLC1E、GLC3A 和 GLC3B 等众多青光眼致病基因或相关位点^[9-15]。

本研究通过一系列工作,也将重庆 POAG 家系的致病基因定位于与 Suriyapperuma 等^[8]研究相同的区域:2p15~2p16.3,但存在以下不同之处:(1)本研究中家系患者的发病年龄(均 ≤ 40 岁)较 Suriyapperuma 等^[8]研究中患者的发病年龄小(48~78岁),IOP 也高得多(55 mmHg vs 36 mmHg),这可能是由于该家系第 3 代近亲结婚导致致病基因纯合化,从而加速 POAG 表型向“早发、严重”方向发展;(2)本研究最终确定的最小连锁区域位于 D2S2369~D2S337,长约 7 cM/7.5 Mb,较 Suriyapperuma 等^[8]确定的范围(8.3 Mb)小,因此对于进一步分析确定连锁区域内的候选基因更加有利。

总之,本研究利用候选位点连锁分析的方法对重庆一大型 POAG 家系进行致病基因的定位研究,结果与 Suriyapperuma 等^[8]的研究一致,且为国内首次报道,有望完善 POAG 的致病基因谱。

3.3 面临的问题及展望

尽管本研究已将连锁区域尽可能地缩小至 7.5 Mb 范围,但对于定位致病基因仍然相对较大,生物信息学分析显示:这一紧密连锁区域内至少有 12 个基因

在眼部表达,如果再加上 EST 序列,将为数更多、功能更繁。为了加快致病基因的克隆,可以采用芯片技术,筛选眼部特异性基因在 POAG 患者及正常人中的表达差异,迅速缩小候选基因的范围,然后利用基因打靶技术构建纯合子动物模型进行研究,从而深入了解 POAG 的发病机制,并动态观测某些药物或治疗方案的应答情况,为最终实现 POAG 的基因治疗提供科学依据。

参考文献

- 1 Klein BEK, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma; the Beaver Dam Eye Study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45: 59-62
- 2 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 原发性青光眼早期诊断的初步建议[J]. 中华眼科杂志, 1987, 23: 127
- 3 Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region[J]. Am J Hum Genet, 1998, 62: 641-652
- 4 Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines of interpreting and reporting linkage results [J]. Nat Genet, 1995, 11: 241-247
- 5 Kong X, Murphy K, Raj T, et al. A Combined linkage-physical map of the human genome[J]. Am J Hum Genet, 2004, 75: 1143-1148
- 6 Wu DD. Genetic basis of glaucoma[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2002, 13: 55-60
- 7 Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics; what we know and what we need[J]. Nat Med, 2001, 7: 552-556
- 8 Suriyapperuma SP, Child A, Desai T, et al. A new locus (GLC1H) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 2p15-p16 region [J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125: 86-92
- 9 Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin [J]. Science, 2002, 295: 1077-1079
- 10 Stoilova D, Child A, Trifan OC, et al. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region[J]. Genomics, 1996, 36: 142-150
- 11 Trifan OC, Traboulsi EI, Stoilova D, et al. A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region [J]. Am J Ophthalmol, 1998, 126: 17-28
- 12 Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region[J]. Am J Hum Genet, 1998, 62: 641-652
- 13 Sarfarazi M, Akarsu NA, Hossain A, et al. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity[J]. Genomics, 1995, 30: 171-177
- 14 Akarsu AN, Turacli ME, Aktan SG, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) maps to the 1p36 region [J]. Hum Mol Genet, 1996, 5: 1199-1203
- 15 Stoilov D, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21 [J]. Hum Mol Genet, 1997, 6: 641-647

(收稿:2009-03-23 修回:2009-04-10)

(本文编辑:高红)