

SCCD 的发病机理及其致病基因 UBIAD1 的功能研究进展

苏振宏¹, 黄玉迪², 张军林², 陶俊峰¹, 袁超¹, 解举民¹

引用: 苏振宏, 黄玉迪, 张军林, 等. SCCD 的发病机理及其致病基因 UBIAD1 的功能研究进展. 国际眼科杂志 2020; 20(6): 981-986

作者单位:¹(435003) 中国湖北省黄石市, 湖北理工学院医学院生化与分子教研室;²(430415) 中国湖北省武汉市, 武汉生物工程学院药学院

作者简介: 苏振宏, 毕业于华中科技大学, 博士, 副教授, 研究方向: 遗传病的分子基础。

通讯作者: 解举民, 毕业于中国科学院武汉病毒研究所, 博士, 实验中心主任, 讲师, 研究方向: SCCD 致病基因 UBIAD1 的功能研究. xiejm922@163.com

收稿日期: 2019-08-30 修回日期: 2020-04-29

摘要

施奈德结晶状角膜营养不良 (SCCD) 是一种稀有的常染色体显性遗传病, 其发病的分子基础为 UBIAD1 基因突变, 致病机理为 UBIAD1 基因突变后, UBIAD1 蛋白构象发生改变而不能与 GGpp 化合物结合, 导致 UBIAD1-HMG CoA 还原酶复合体无法分离, HMG CoA 还原酶不能从内质网膜解离至细胞质被蛋白酶体识别和降解, 从而导致胆固醇和非甾醇类异戊二烯化合物在细胞中合成并积累。本文综述了 SCCD 的临床表现、分子基础及其致病基因 UBIAD1 的功能, 以期对 SCCD 的分子诊断和治疗提供参考, 为阐明 UBIAD1 基因的功能奠定基础。

关键词: 施奈德结晶状角膜营养不良; 致病机理; UBIAD1; 脂质代谢; 遗传病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.12

Functional research progress of UBIAD1 and pathogenesis of SCCD

Zhen-Hong Su¹, Yu-Di Huang², Jun-Lin Zhang², Jun-Feng Tao¹, Chao Yuan¹, Ju-Min Xie¹

¹Department of Biochemical and Molecular Research, Medical College of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435003, Hubei Province, China; ²School of Pharmacy, Wuhan University of Biological Engineering, Wuhan 430415, Hubei Province, China

Correspondence to: Ju-Min Xie. Department of Biochemical and Molecular Research, Medical College of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435003, Hubei Province, China. xiejm922@163.com

Received: 2019-08-30 Accepted: 2020-04-29

Abstract

• The molecular basis of schnyder crystalline corneal

dystrophy (SCCD) is UBIAD1 gene mutation. The pathogenesis of SCCD includes conformational change of UBIAD1 protein which leads to loss of combination with GGpp compounds. UBIAD1 - HMG CoA reductase complexes can't be separated, and the rate-limiting enzyme can't dissociate from endoplasmic reticulum to cytoplasm, which results in loss of recognition and degradation by the proteasome. The direct consequence is the gradual accumulation and biosynthesis of cholesterol and non-sterol isoprenoids compounds in the cell. This paper reviews the clinical manifestation, molecular basis, pathogenesis of SCCD and the function of UBIAD1 which provide guidance for molecular diagnosis and treatment of SCCD and pave the way for elucidating the function of UBIAD1 *in vivo*.

• **KEYWORDS:** schnyder crystalline corneal dystrophy; pathogenesis; UBIAD1; lipid metabolism; genetic disease

Citation: Su ZH, Huang YD, Zhang JL, *et al*. Functional research progress of UBIAD1 and pathogenesis of SCCD. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(6): 981-986

0 引言

施奈德结晶状角膜营养不良 (Schnyder crystalline corneal dystrophy, SCCD, MIM 121800) 是一种稀有的常染色体显性遗传病, 患者双眼角膜随年龄增长逐渐混浊化, 导致视力衰退, 最终丧失视力, SCCD 在男女中患病几率均等, 发病原因为眼角膜中胆固醇和磷脂的异常积累^[1]。SCCD 的分子基础为 1 号染色体短臂 3 区 6 带的 UBIAD1 基因突变^[2-3], 该基因编码一个含有 338 个氨基酸的蛋白质, 分子量为 36.8kDa, 含有一个异戊烯转移酶结构域 (aa: 58-333)。UBIAD1 基因又被称为移行上皮反应基因 (transitional epithelial response gene, TERE1)^[4-5]。现已证实, UBIAD1 突变可以导致 SCCD 的发生^[2-3], 但是致病的分子机制尚不清楚。日本学者证明 UBIAD1 是一种存在于人体内的 4-甲基萘醌合成酶^[6], 参与细胞中脂质代谢。Fredericks 等^[7]将 UBIAD1 (TERE1) 导入 HEK293 细胞和膀胱癌细胞, 发现细胞中胆固醇的积累量增长了 30%, 而且在人膀胱移行细胞癌 J82 细胞中, UBIAD1 的表达量下调了 1/3, 证实 UBIAD1 与细胞内的胆固醇代谢密切相关。SCCD 的临床表现为角膜中胆固醇与磷脂的异常积累^[1]。UBIAD1 基因突变后导致了 SCCD 的发生, 且 SCCD 是一种连续性发展的疾病, 随着年龄的增长, 脂质在角膜处积累逐渐增多, 导致角膜混浊化, 视力衰退。本文旨在系统、全面地综述 SCCD 致病基因 UBIAD1 的突变与疾病发生的关系, 并通过 UBIAD1 基因的功能分析其突变后导致 SCCD 发生的分子机制。

表 1 UBIAD1 基因突变导致 SCCD 的位点

序号	突变位点	突变类型	参考文献
1	75	Ser-Phe	[2]
2	97	Ala-Thr	[21]、[26]
3	98 [#]	Gly-Ser	[13]
4	102 ^{*#}	Asn-Ser	[2]、[3]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]
5	103	Thr-Ile	[26]、[27]
6	112	Asp-Gly	[2]
7	112	Asp-Asn	[21]、[25]、[28]
8	118	Asp-Gly	[19]
9	119	Arg-Gly	[2]、[18]
10	120	Thr-Arg	[28]
11	121	Leu-Phe	[18]、[19]、[23]、[26]
12	121	Leu-Val	[21]
13	122	Val-Glu	[21]
14	122	Val-Gly	[21]
15	171 [#]	Ser-Pro	[19]、[20]、[21]
16	174	Tyr-Cys	[19]、[21]
17	175	Thr-Ile	[2]、[3]、[19]、[21]
18	176	Gly-Glu	[26]
19	177	Gly-Arg	[3]、[21]
20	177	Gly-Glu	[25]、[29]
21	181	Lys-Arg	[19]
22	186	Gly-Arg	[19]
23	188	Leu-His	[21]
24	190	Ile-Thr	[30]
25	232	Asn-Ser	[2]、[21]
26	233	Asn-His	[19]、[21]
27	236	Asp-Glu	[3]、[19]、[21]
28	240	Asp-Asn	[22]

注:#;中国人群中发现的 UBIAD1 突变; *:UBIAD1 突变热点。

1 SCCD 的临床表现

SCCD 是一种稀有的常染色体显性遗传病,其发病特点为连续性双眼角膜混浊化,原因为胆固醇、磷脂等在角膜中异常积累。大部分 SCCD 患者血脂、脂蛋白和胆固醇含量异常,但是角膜逐渐混浊化和结晶化与血脂并没有直接关系^[8]。临床检测发现约 54% SCCD 患者角膜中会出现结晶状沉淀,其余 46% SCCD 患者并没有检测到角膜结晶状沉淀,所以国际命名委员会应 Weiss 等眼科学家的要求将 SCCD 重新命名为 SCD (Schnyder corneal dystrophy, SCD)^[9-11](为避免混淆,本文统一描述为 SCCD)。

SCCD 的临床表现根据发病年龄可以划分为 3 个阶段^[8]:(1)26 岁及以下,表现为在角膜基质上皮中央位置出现结晶状沉淀;(2)27~39 岁,表现为结晶状沉积不断积累,并出现薄雾化;(3)40 岁及以上,表现为随着年龄的增长,结晶化程度不断加重,导致整个角膜混浊化。根据角膜中结晶状沉淀的积累推知该病随着年龄的增长呈连续性发展,导致视力逐渐缺失,最终失明。约 4% SCCD 患者会伴有膝外翻或叉型腿等表型^[1,8,12-13]。SCCD 患者主要通过穿透性角膜移植 (penetrating keratoplasty, PKP) 和光治疗性角膜切削术 (phototherapeutic keratectomy, PTK) 两种方法治疗,恢复部分视力^[8]。通过化学方法检测 SCCD 患者手术移除的眼角膜中胆固醇的含量发现,胆固醇含量增加了 10 倍,磷脂含量增加了 5 倍,高密度脂蛋白

(high density lipoprotein, HDL) 中的载脂蛋白异常积累^[14]。

2 SCCD 发生的分子基础

SCCD 最早由法国眼科医师 Van Went 和 Wibaut 于 1924 年报道,他们在 1 个家族中发现 8 例患者双眼角膜均出现混浊化^[15]。1927 年、1929 年、1939 年瑞士眼科医生 Schnyder 先后阐明本病的临床表现与遗传特性,故此病被称为施奈德结晶状角膜营养不良^[16-17]。直至 2007 年,该疾病的分子基础才被 Orr 等^[2]、Weiss 等^[3]、Yellore 等^[18]研究揭示,证明位于 1 号染色体短臂 3 区 6 带的 UBIAD1 基因突变可导致胆固醇、磷脂等脂质在角膜处异常积累。随后,世界各地的科学家及眼科学家,不断发现和报道新的 SCCD 病例。通过序列分析得到多个 UBIAD1 点突变,证明该基因突变可以导致 SCCD 的发生,进一步阐明了 SCCD 发病的分子基础。

截止目前,通过文献检索共发现 28 个可以引起 SCCD 发生的 UBIAD1 点突变,其中 UBIAD1 第 102 位天冬酰胺突变是所有点突变中的热点,现已在多个 SCCD 家系中发现该突变^[2,3,18-25,26]。国内学者报道的 SCCD 家系中也发现了 102 位氨基酸突变,同时还发现了 98 位和 171 位氨基酸突变^[13,19-21]。我们总结了从 2007 年 SCCD 分子基础被揭示以来至 2019 年发现的导致 SCCD 发生的全部 UBIAD1 点突变^[27-30],见表 1。SCCD 在欧美国家的发病率高于其他国家和地区,分析可能与 UBIAD1 基因的易感性

有关。Dong 等^[31]运用 CRISPR-Cas9 技术构建了 SCCD 小鼠模型,将小鼠 UBIAD1 基因的第 100 位氨基酸引入突变,由天冬酰胺突变为丝氨酸,该位置对应于人第 102 位热点突变,为 SCCD 的治疗与发病机理的研究提供了动物模型。尽管 SCCD 的分子基础已经被证实,但其具体发病机制尚不清楚。

3 SCCD 致病基因 UBIAD1 的功能

UBIAD1 基因于 2001 年被发现,在人体的多种组织中表达,但是在侵入性移行细胞癌中该基因表达量降低或不表达。将该基因转入移行细胞癌 TCC 细胞中,发现细胞的增殖抑制率达 80%~90%^[4],但是该基因的具体功能未知。McGarvey 等^[5]证明,25% 的膀胱肿瘤中未检测到 UBIAD1 表达,将 UBIAD1 基因转入 LNCaP 和 PC-3 两种膀胱癌细胞系中,细胞生长抑制率达 80%,表明 UBIAD1 可以明显抑制膀胱癌细胞增殖,推测该基因是潜在的抑癌基因。2010 年,Nakagawa 等^[6]证明 UBIAD1 是人体中的 MK-4 生物合成酶,参与细胞中胆固醇代谢,UBIAD1 基因的功能研究随之成为热点。有研究通过基因芯片分析发现,在 1/3 的膀胱癌样本中,UBIAD1 的表达量减少。在裸鼠膀胱癌模型中表达 UBIAD1,可以抑制肿瘤的发生发展。UBIAD1 突变可影响其与 APOE 蛋白结合,导致细胞内胆固醇水平异常,从而提高癌细胞中的胆固醇含量。若移行细胞癌中缺失 UBIAD1 表达,MK-4 介导的胆固醇平衡则被打破,癌细胞持续增殖^[7]。

UBIAD1 是一种异戊烯转移酶,在维生素 K2 和辅酶 10 (CoQ10) 的生物合成中起到重要作用。UBIAD1 亚细胞定位在线粒体、内质网和高尔基体上。研究证明,UBIAD1 与线粒体中 TBL2 蛋白存在相互作用,异源表达 UBIAD1 可以提高线粒体跨膜电位,氧化压力和 NO 产量,激活 SXR 靶标。UBIAD1-TBL2 复合物在氧化压力、硝化压力、脂代谢和 SXR 信号通路中具有重要作用^[32]。另有研究报告,在肾透明细胞癌中表达 UBIAD1,可以增加线粒体耗氧量、氢产量、氧化压力和 NO 产量,降低胆固醇含量^[33]。Hegarty 等^[34]研究发现,在多器官的脊椎动物中 UBIAD1 对血管内皮细胞的生存和发育至关重要,其原因可能是 UBIAD1 介导维生素 K2 的合成,而且该基因还具有调节心脏功能的作用,斑马鱼 UBIAD1 同源基因 reddish/reh 突变后,斑马鱼会出现心脏水肿、颅内出血、血管退化等表现。Mugoni 等^[35]利用斑马鱼研究发现,UBIAD1 直系同源基因 barolo/bar 突变的斑马鱼心血管系统发育失败,原因为氧化压力以及 ROS 介导的细胞损伤。UBIAD1 是一个定位于高尔基体的异戊烯转移酶而非定位于线粒体,在高尔基体上合成 CoQ10,UBIAD1 缺失可导致细胞基质中抵御氧化压力的 CoQ10 减少,血管壁细胞中 ROS 介导的脂质过氧化。在心血管中抑制 eNOS 可以阻止 UBIAD1 依赖的氧化损伤,表明 UBIAD1 可通过调控 CoQ10 的合成调节 eNOS 的活性,在 NO 信号通路中起重要作用^[36]。

敲除小鼠 UBIAD1 基因,小鼠胚胎成活 7.5d 后发育停止。UBIAD1^{-/-}胚胎干细胞中不能合成维生素 K2,但是可以合成 CoQ9,与野生型胚胎干细胞相似。UBIAD1^{+/-}小鼠可以正常发育和交配,其组织中维生素 K2 的合成量与含量约是正常小鼠组织的 1/2,但是 CoQ9 的含量与野生型小鼠相比大致相等。UBIAD1^{-/-}小鼠胚胎无法存活,但是给 UBIAD1^{+/-}孕母鼠补充 MK-4 或者 CoQ10 可以延长胚胎的生存时间。UBIAD1 在维生素 K2 的合成中起作用,

但与 CoQ9 的合成不相关^[37]。为了解决这一难题,Nakagawa 团队利用 5a 时间构建了他莫昔芬诱导的 UBIAD1 基因敲除鼠,该小鼠在喂食他莫昔芬后,生存期延长至 60d,小鼠发育成熟,他们用此模型来研究 UBIAD1 基因敲除后小鼠的变化,解剖发现小鼠的胰脏体积变小,胰脏腺泡细胞变成液泡细胞,鉴定后发现,该液泡细胞为脂肪细胞。UBIAD1 基因缺失后,胰脏腺泡细胞氧化压力和自噬增强,导致细胞出现凋亡。这一结果表明 UBIAD1 基因对胰脏腺泡细胞的生存至关重要,而且对细胞内脂质的代谢具有重要作用^[38]。

Hirota 等^[39]借助生信分析及生化检测手段将 UBIAD1 蛋白的 4 个保守结构域逐一进行分析发现,保守域 I (101~133) 参与了底物的结合;保守域 II (140~150) 是氧化还原反应结构域,其中包含 CxxC 结构域;保守域 III (169~184) 铰链区是重要的催化位点中心;保守域 IV (240~253) 是 Mg²⁺ 和异戊二烯基结合位点。该研究为进一步揭示细胞中 UBIAD1 蛋白的工作机制奠定了基础。UbiA 超家族蛋白是一种跨膜的异戊烯转移酶,控制辅酶 Q、维生素 K2、质体醌、亚铁血红素、叶绿素、维生素 E 和结构脂质生物合成的关键步骤,上述脂溶性化合物常作为电子或质子供体参与细胞呼吸、光合作用,也作为抗氧化剂保护细胞免受氧化损伤^[40]。UBIAD1 蛋白是 UbiA 超家族蛋白成员之一,其在慢性肾脏疾病和心血管疾病中也起到重要作用,推测其通过调节细胞中 MK-4 和 CoQ10 的生物合成调控细胞中胆固醇水平,进而影响肾脏细胞和心血管细胞的钙化、凋亡和增殖过程^[41-42]。Huang 等^[43]发现在 N2A 细胞中 UBIAD1 通过调控 PI3K/AKT 信号通路保护因为缺氧和低糖造成的亚细胞器损伤。

UBIAD1 突变可引起脂质在眼角膜中的异常积累,导致 SCCD 的发生^[2-3]。研究发现在哺乳动物细胞中固醇类物质可以刺激 UBIAD1 与 HMG CoA 还原酶 (3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A) 结合,牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸 (GGpp) 存在时,GGpp 可与 UBIAD1 蛋白的催化中心结合,UBIAD1-HMG CoA 还原酶复合物解离,之后 UBIAD1 被转运到高尔基体,HMG CoA 还原酶破膜进入细胞质中被蛋白酶体降解,具体分子机制见图 1^[44-45]。当 UBIAD1 出现点突变以后,其构象发生改变,如最常见的 N102S 点突变,UBIAD1 突变体不能与 GGpp 结合,导致 UBIAD1-HMG CoA 还原酶复合物不发生解离,一直存在于内质网膜^[44-45]。HMG CoA 还原酶是胆固醇和非甾醇类异戊二烯生物合成中的限速酶,HMG CoA 还原酶的正常表达是细胞胆固醇和非甾醇类异戊二烯物质合成的基础。当 HMG CoA 还原酶不能被及时降解时,可导致胆固醇和非甾醇类异戊二烯物质在细胞内积累^[46-48]。因此我们推测,SCCD 的致病分子机制为 UBIAD1 基因突变后,导致 UBIAD1 蛋白构象发生改变,不能与细胞中 GGpp 结合,无法受其调控从 UBIAD1-HMG CoA 还原酶复合体中解离,因此一直定位于内质网膜,同时 HMG CoA 还原酶无法从内质网膜上解离,导致其不能通过蛋白酶体降解,从而在内质网膜大量积累,其作为胆固醇和非甾醇类异戊二烯生物合成步骤中的关键限速酶不能被及时降解,造成细胞中胆固醇和非甾醇类异戊二烯的大量合成并积累。胆固醇和非甾醇类异戊二烯的生物合成见图 2^[44-48]。

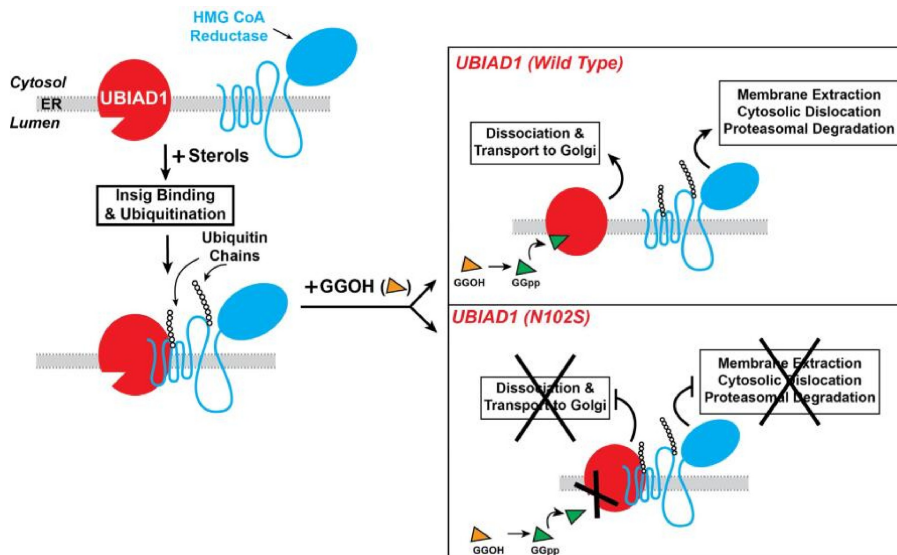


图1 甾醇促进的内质网降解相关的 HMG CoA 还原酶途径中 UBIAD1 的功能。

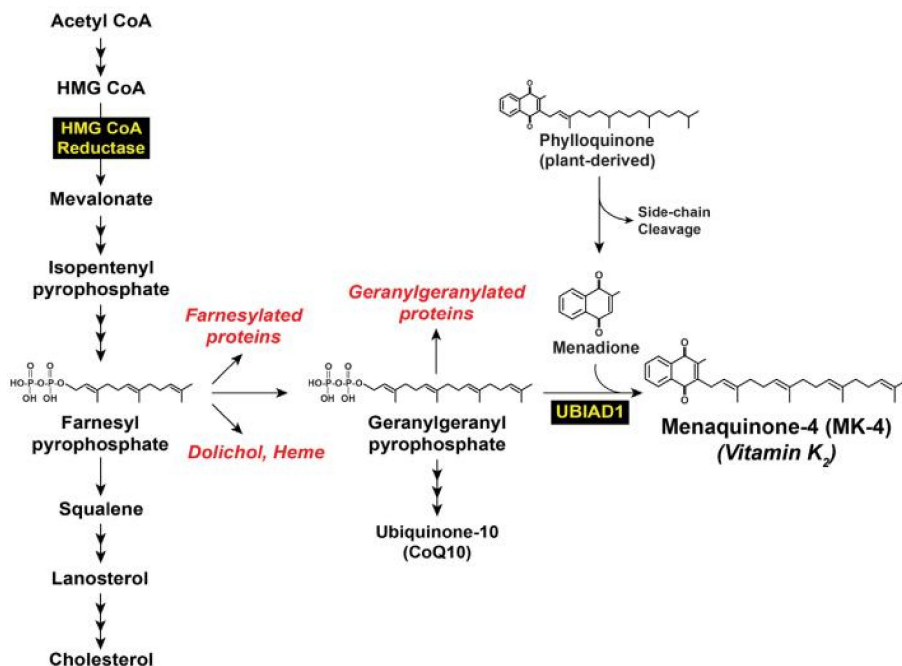


图2 细胞中胆固醇和非甾醇类异戊二烯生物合成通路。

4 小结

SCCD 是一种稀有的常染色体显性遗传病,其临床表现为角膜随年龄增长逐渐混浊化,SCCD 在男女中患病几率均等,因为胆固醇和结构脂类在角膜中的异常积累。该疾病于 1924 年首次报道^[15],瑞士眼科医生 Schnyder^[16] 阐明了本病的临床表现与遗传特性。直至 2007 年 SCCD 的分子基础才被确证^[2-3]。SCCD 的病因学基础为眼角膜中脂质的异常积累,致病机理的阐明为该疾病的分子诊断、靶向药物研发和特异性治疗提供了理论支持。Schumacher 等科学家探究了 UBIAD1 与 HMG CoA 还原酶的作用机制,详细描绘了 UBIAD1-HMG CoA 还原酶在细胞中的角色与功能,为 SCCD 致病机理的阐明奠定了分子基础^[44-48]。

UBIAD1 基因突变可引起 SCCD,但其在膀胱、前列腺等器官中可以作为抑癌因子,同时保护心血管系统免受氧化压力损伤。此外,UBIAD1 也是人体中 MK-4 生物合成酶,在机体发育、脂质代谢和氧化损伤等方面中

起到至关重要的作用,其它功能及作用机制仍需进一步阐明。

参考文献

- Weiss JS. Schnyder corneal dystrophy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(4): 292-298
- Orr A, Dubé MP, Marcadier J, et al. Mutations in the UBIAD1 gene, encoding a potential prenyltransferase, are causal for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *PLoS One* 2007; 2(8): e685
- Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, et al. Mutations in the UBIAD1 gene on chromosome short arm 1, region 36, cause Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(11): 5007-5012
- McGarvey TW, Nguyen T, Tomaszewski JE, et al. Isolation and characterization of the TERE1 gene, a gene down-regulated in transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncogene* 2001; 20(9): 1042-1051
- McGarvey TW, Nguyen T, Puthiyaveetil R, et al. TERE1, a novel gene affecting growth regulation in prostate carcinoma. *Prostate* 2003; 54(2): 144-155

- 6 Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, *et al.* Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010; 468 (7320) : 117-121
- 7 Fredericks WJ, McGarvey T, Wang H, *et al.* The bladder tumor suppressor protein TERE1 (UBIAD1) modulates cell cholesterol; implications for tumor progression. *DNA Cell Biol* 2011; 30 (11) : 851-864
- 8 Weiss JS. Visual morbidity in thirty - four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 616-648
- 9 Weiss JS, Møller HU, Lisch W, *et al.* The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 2008; 27 Suppl 2: S1-83
- 10 Weiss JS. Corneal dystrophy classification. *Ophthalmology* 2009; 116 (5) : 1013-1014
- 11 Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, *et al.* IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2. *Cornea* 2015; 34(2) : 117-159
- 12 Jing Y, Wang L. Morphological evaluation of Schnyder's crystalline corneal dystrophy by laser scanning confocal microscopy and Fourier-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37 (3) : 308-312
- 13 Jing Y, Liu C, Xu J, *et al.* A novel UBIAD1 mutation identified in a Chinese family with Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Mol Vis* 2009; 15: 1463-1469
- 14 Gaynor PM, Zhang WY, Weiss JS, *et al.* Accumulation of HDL apolipoproteins accompanies abnormal cholesterol accumulation in Schnyder's corneal dystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16 (8) : 992-999
- 15 Wibaut F, Van Went JM. Een Zeldzame Erfelijke Hoornvliesandoening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1924; 1: 2996-2997
- 16 Schnyder WF. Scheibenformige Krystallienlagerungen in der Hornhautmitte als Erb leiden. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1939; 103: 494-502
- 17 Gillespie FD, Covelli B. Crystalline corneal dystrophy. Report of a case. *Am J Ophthalmol* 1963; 56: 465-467
- 18 Yellore VS, Khan MA, Bourla N, *et al.* Identification of mutations in UBIAD1 following exclusion of coding mutations in the chromosome 1p36 locus for Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Mol Vis* 2007; 13: 1777-1782
- 19 Weiss JS, Kruth HS, Kuivaniemi H, *et al.* Genetic analysis of 14 families with Schnyder crystalline corneal dystrophy reveals clues to UBIAD1 protein function. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(3) : 271-283
- 20 Mehta JS, Vithana EN, Venkataraman D, *et al.* Surgical management and genetic analysis of a Chinese family with the S171P mutation in the UBIAD1 gene, the gene for Schnyder corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(7) : 926-931
- 21 Nickerson ML, Kostihina BN, Brandt W, *et al.* UBIAD1 mutation alters a mitochondrial prenyltransferase to cause Schnyder corneal dystrophy. *PLoS One* 2010; 5(5) : e10760
- 22 Weiss JS, Wiaux C, Yellore V, *et al.* Newly reported p. Asp240Asn mutation in UBIAD1 suggests central discoid corneal dystrophy is a variant of Schnyder corneal dystrophy. *Cornea* 2010; 29(7) : 777-780
- 23 Al-Ghadeer H, Mohamed JY, Khan AO. Schnyder Corneal Dystrophy in a Saudi Arabian Family with Heterozygous UBIAD1 Mutation (p. L121F). *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18(1) : 61-64
- 24 Du C, Li Y, Dai L, *et al.* A mutation in the UBIAD1 gene in a Han Chinese family with Schnyder corneal dystrophy. *Mol Vis* 2011; 17: 2685-2692
- 25 Nickerson ML, Bosley AD, Weiss JS, *et al.* The UBIAD1 prenyltransferase links menaquinone - 4 [corrected] synthesis to cholesterol metabolic enzymes. *Hum Mutat* 2013; 34(2) : 317-329
- 26 Evans CJ, Dudakova L, Skalicka P, *et al.* Schnyder corneal dystrophy and associated phenotypes caused by novel and recurrent mutations in the UBIAD1 gene. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1) : 250
- 27 Lin BR, Frausto RF, Vo RC, *et al.* Identification of the First De Novo UBIAD1 Gene Mutation Associated with Schnyder Corneal Dystrophy. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 1968493
- 28 Sarosiak A, Udziela M, Sciezynska A, *et al.* Clinical diversity in patients with Schnyder corneal dystrophy - a novel and known UBIAD1 pathogenic variants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(11) : 2127-2134
- 29 Kitazawa K, Wakimasu K, Kayukawa K, *et al.* Long-Term Outcome After Penetrating Keratoplasty in a Pedigree With the G177E Mutation in the UBIAD1 Gene for Schnyder Corneal Dystrophy. *Cornea* 2018; 37 (5) : 554-559
- 30 Dudakova L, Skalicka P, Davidson AE, *et al.* Coincidental Occurrence of Schnyder Corneal Dystrophy and Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy Type 3. *Cornea* 2019; 38(6) : 758-760
- 31 Dong F, Jin X, Boettler MA, *et al.* A Mouse Model of Schnyder Corneal Dystrophy with the N100S Point Mutation. *Sci Rep* 2018; 8 (1) : 10219
- 32 Fredericks WJ, McGarvey T, Wang H, *et al.* The TERE1 protein interacts with mitochondrial TBL2; regulation of trans - membrane potential, ROS/RNS and SXR target genes. *J Cell Biochem* 2013; 114 (9) : 2170-2187
- 33 Fredericks WJ, Yin H, Lal P, *et al.* Ectopic expression of the TERE1 (UBIAD1) protein inhibits growth of renal clear cell carcinoma cells; altered metabolic phenotype associated with reactive oxygen species, nitric oxide and SXR target genes involved in cholesterol and lipid metabolism. *Int J Oncol* 2013; 43(2) : 638-652
- 34 Hegarty JM, Yang H, Chi NC. UBIAD1 - mediated vitamin K2 synthesis is required for vascular endothelial cell survival and development. *Development* 2013; 140(8) : 1713-1719
- 35 Mugoni V, Postel R, Catanzaro V, *et al.* Ubiad1 is an antioxidant enzyme that regulates eNOS activity by CoQ10 synthesis. *Cell* 2013; 152 (3) : 504-518
- 36 Mugoni V, Medana C, Santoro MM. 13C-isotope-based protocol for prenyl lipid metabolic analysis in zebrafish embryos. *Nat Protoc* 2013; 8 (12) : 2337-2347
- 37 Nakagawa K, Sawada N, Hirota Y, *et al.* Vitamin K2 biosynthetic enzyme, UBIAD1 is essential for embryonic development of mice. *PLoS One* 2014; 9(8) : e104078
- 38 Nakagawa K, Fujiwara K, Nishimura A, *et al.* UBIAD1 Plays an Essential Role in the Survival of Pancreatic Acinar Cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20(8). pii: E1971
- 39 Hirota Y, Nakagawa K, Sawada N, *et al.* Functional characterization of the vitamin K2 biosynthetic enzyme UBIAD1. *PLoS One* 2015; 10 (4) : e0125737
- 40 Li W. Bringing Bioactive Compounds into Membranes; The UbiA Superfamily of Intramembrane Aromatic Prenyltransferases. *Trends Biochem Sci* 2016; 41(4) : 356-370
- 41 Yan B, Sun Y, Wang J. Depletion of ubiA prenyltransferase domain containing 1 expression promotes angiotensin II - induced hypertrophic response in AC16 human myocardial cells via modulating the expression levels of coenzyme Q10 and endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med Rep* 2017; 16(5) : 6910-6915
- 42 Liu S, Guo W, Han X, *et al.* Role of UBIAD1 in Intracellular Cholesterol Metabolism and Vascular Cell Calcification. *PLoS One* 2016; 11(2) : e0149639

43 Huang Y, Hu Z. UBIAD1 protects against oxygen - glucose deprivation/reperfusion - induced multiple subcellular organelles injury through PI3K/AKT pathway in N2A cells. *J Cell Physiol* 2018; 233(9): 7480-7496

44 Schumacher MM, Elsabrouty R, Seemann J, et al. The prenyltransferase UBIAD1 is the target of geranylgeraniol in degradation of HMG CoA reductase. *Elife* 2015; 5: 4

45 Schumacher MM, Jun DJ, Jo Y, et al. Geranylgeranyl - regulated transport of the prenyltransferase UBIAD1 between membranes of the ER and Golgi. *J Lipid Res* 2016; 57(7): 1286-1299

46 Schumacher MM, Jun DJ, Johnson BM, et al. UbiA prenyltransferase domain - containing protein - 1 modulates HMG - CoA reductase degradation to coordinate synthesis of sterol and nonsterol isoprenoids. *J Biol Chem* 2018; 293(1): 312-323

47 Johnson BM, DeBose-Boyd RA. Underlying mechanisms for sterol - induced ubiquitination and ER - associated degradation of HMG CoA reductase. *Semin Cell Dev Biol* 2018; 81: 121-128

48 Jo Y, Hamilton JS, Hwang S, et al. Schnyder corneal dystrophy - associated UBIAD1 inhibits ER - associated degradation of HMG CoA reductase in mice. *Elife* 2019; 8. pii: e44396

中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1891(3036)	2(2)	0.954(1.191)	1(4)	71.5	1
眼科新进展	1428(2775)	3(3)	0.902(1.656)	2(1)	65.3	2
中华实验眼科杂志	1021(1721)	4(4)	0.775(1.292)	3(3)	49.9	3
国际眼科杂志	2257(5484)	1(1)	0.628(1.628)	5(2)	49.3	4
中华眼科医学杂志电子版	108	10	0.340	10	48.0	5
中华眼底病杂志	843	5	0.668	4	45.4	6
临床眼科杂志	467	7	0.470	6	33.9	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	579	6	0.448	7	24.8	8
眼科	404	8	0.412	9	23.5	9
中国斜视与小儿眼科杂志	253	9	0.448	7	18.0	10

摘编自 2019 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)