

DNA 甲基化在晶状体发育及白内障中的研究进展

王勇 综述 管怀进 审校

226001 南通大学附属医院眼科 南通大学眼科研究所

通信作者:管怀进,Email:guanhuajin@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.017

【摘要】 表观遗传学是指基因碱基序列在未发生改变的情况下调控基因表达的一门学科,其研究领域主要涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA,其中 DNA 甲基化沉默基因的表达是表观遗传学重要的调控机制。DNA 甲基化状态受环境因素的影响,而晶状体发育异常及白内障形成由多种致病因素决定,其中包括环境因素。因此,研究 DNA 甲基化在晶状体发育及白内障形成过程中的作用机制尤为重要。本文就近年来 DNA 甲基化在晶状体发育、年龄相关性白内障、并发性白内障、后发性白内障发病机制中的作用进行综述,通过对 DNA 甲基化在上述眼部疾病及晶状体发育过程中作用机制的认识及研究,有望在白内障临床治疗中开辟新的途径。

【关键词】 DNA 甲基化; 表观遗传学; 晶状体发育; 白内障; DNA 甲基化转移酶

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81070718)

Research progress of DNA methylation in lens development and cataract Wang Yong, Guan Huaijin

Eye Institute, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

Corresponding author: Guan Huaijin, Email: guanhuajin@163.com

【Abstract】 Epigenetics is the study of genomic structural modifications that affects gene expression without DNA sequence change. Epigenetic mechanisms for the regulation of gene expression include DNA methylation, histone modifications, and microRNAs. DNA methylation may contribute to silencing gene expression which is a major mechanism of epigenetic gene regulation. DNA methylation regulatory mechanisms in lens development and pathogenesis of cataract represent exciting areas of research that have opened new avenues for association with aging and environment. This review concludes current understanding of the major mechanisms and function of DNA methylation in lens development, pathogenesis of age-related cataract, secondary cataract and complicated cataract. By understanding the role of DNA methylation in the lens disease and development, it may help to develop a new therapeutic approach to clinical treatment of cataract.

【Key words】 DNA methylation; Epigenetic; Lens development; Cataract; DNA methyltransferase

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81070718)

表观遗传学的概念首先由生物学家 Waddington 提出,并选用“epigenetics”这一术语进行命名^[1]。表观遗传学是指在不改变 DNA 碱基序列的情况下,调控基因表达的一种可逆转的遗传生物学现象^[2]。目前,表观遗传学研究主要涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA^[3],其中 DNA 甲基化是研究最早也是最多的一类表观遗传学调控机制。DNA 甲基化在保持染色体结构稳定性、基因印记、X-染色体失活、沉默重复 DNA 序列及发育等重要的生物学功能中发挥着极为重要的作用^[4-7]。许多眼病是由遗传和环境交互作用引起的,特别是白内障^[8]。我们前期的研究表明,一些基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与年龄相关性白内障的发病有一定关联^[9],但临床及基础研究中的部分现象却不能用此解释。

比如,一些基因在白内障患者晶状体中的表达下调与 SNP 之间没有关联性,因此有必要深入研究表观遗传学在白内障发病机制中的作用。本文就近年来 DNA 甲基化在晶状体发育、年龄相关性白内障、并发性白内障、后发性白内障发病机制中的作用进行综述。

1 DNA 甲基化

DNA 甲基化过程是在 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 的催化作用下将 S-腺苷甲硫氨酸的甲基基团转移并添加到 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳原子上,从而形成 5-甲基化胞嘧啶。在哺乳动物体内,直接催化 DNA 甲基化的 DNMT 主要分为两类:(1) DNMT3A 和 DNMT3B 其主

要功能是使未甲基化的 DNA 变成甲基化状态^[10]; (2) DNMT1 其主要功能是在 DNA 复制过程中使新合成的子链重新获得与母链一致的 DNA 甲基化状态, 从而使新分裂的细胞继承亲代细胞的表观遗传修饰^[11]。在基因组中, CpG 常集中出现在一段 DNA 序列中, 称之为 CpG 岛, 一般定义该岛为 CG 含量 > 50%、实际 CpG 数目/期待 CpG 数目 ≥ 0.6 、长度 > 500 bp 的区域^[12]。CpG 岛常出现在基因的启动子区, 部分延伸到编码区^[13], 并且 70% 人类基因的启动子区均有该岛的存在。围绕该区域的研究表明, 通常基因启动子区的 CpG 岛甲基化程度很低, 而在启动子区以外的 CpG 甲基化程度却很高。基因启动子区 DNA 高甲基化通常导致该基因的表达沉默, 非 CpG 岛区域的 DNA 低甲基化导致染色体结构不稳定。肿瘤相关研究发现, 大量抑癌基因的 CpG 岛甲基化程度较正常及毗邻肿瘤组织的甲基化程度高, 而原癌基因 CpG 岛甲基化程度较正常及毗邻肿瘤正常组织的甲基化程度低, 以及全基因组的低甲基化^[14]。近年来, 把距 CpG 岛 2 000 bp 的周围区域定义为 CpG 岛海岸线 (CpG island shores), 研究发现该区域的 DNA 甲基化常导致基因表达改变, 而非出现在传统的 CpG 岛内^[15-16]。

DNA 甲基化及去甲基化是动态可逆的。去甲基化的过程主要由 TET 基因家族 (TET1、TET2 和 TET3) 催化完成, 该基因家族的主要作用是催化 5-甲基化胞嘧啶使其变成 5-羟甲基化胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosin, 5-hmC)。尽管该功能已被发现超过 30 年^[17], 但直到近年才发现其在催化 DNA 去甲基化过程中的重要作用^[18]。5-hmC 又可以被反复氧化成 5-甲酰胞嘧啶和 5-羧基胞嘧啶^[19], 随后可被胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶识别并切除, 从而使 DNA 高甲基化状态得以逆转, 这使得表观遗传学的研究进入了一个新的时代。

2 DNA 甲基化与晶状体发育

40 多年前就开始有学者关注晶状体发育过程中 DNA 甲基化对基因表达的调控作用。Grainger 等^[20]在鸡晶状体的发育过程中发现, 在晶状体合成 δ -晶状体结构蛋白前, δ -晶状体结构蛋白基因出现低甲基化, 使其表达上调。随后 Peek 等^[21]研究发现, 在小鼠晶状体发育中, 当晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 分化为纤维细胞时, γ -晶状体结构蛋白基因启动子区也出现低甲基化。但由于当时对表观遗传学的研究还不够深入且实验技术局限, 这些研究仅能观察到这些现象, 具体的调控机制尚不明确。近年来, 有学者不断关注 DNMTs 在晶状体发育过程中所起的作用。由于斑马鱼便于基因的敲除且通体透明, 因此其对于研究组织发育的表型变化是个较好的工具。Tittle 等^[22]研究发现, 敲除 *uhrfl* 和 *Dnmt1* 基因的斑马鱼卵其晶状体发育过程中出现异常表型, 包括晶状体前节混浊、晶状体异位、晶状体结构紊乱等, 而 *uhrfl* 是 *Dnmt1* 基因发挥功能必不可少的基因, 其可以招募 *Dnmt1* 去 DNA 半甲基化位点。*uhrfl* 和 *Dnmt1* 基因表达的缺乏不能引起 DNA 的甲基化, 导致全基因组 DNA 的低甲基化, 从而影响 LECs 向晶状体纤维细胞分化, 并且出现大量晶状体细胞的凋亡。该研究还发现, *uhrfl* 和 *Dnmt1* 仅在晶状体上皮活跃增生区域表达^[22]。

该研究证实, *uhrfl* 和 *Dnmt1* 在斑马鱼晶状体发育过程, 尤其是上皮分化过程中起到重要作用, 但该研究仅探讨了甲基化转移酶基因中的一类^[22]。随后在同一实验室, Seritrakul 等^[23]研究了其他甲基化转移酶 (*dnmt3 ~ dnmt8*) 在斑马鱼晶状体发育中的作用, 包括人类 *DNMT3A* 和 *DNMT3B* 的同源基因。该研究发现, *dnmt3* 和 *dnmt5* 的表达在晶状体组织中未被检测到。研究结果预示这些 *dnmt* 基因可能是在晶状体的发育过程中起重要作用。但这项研究仅仅是研究了这些基因的表达, 并没有进一步研究敲除这些基因对晶状体发育过程中表型的影响。同时, Bonnin 等^[24]研究了在正常人眼前节中 *DNMTs* 的表达和分布, 发现在人类晶状体前囊膜上皮细胞中均能检测到该家族基因的表达, 这是首次在人类晶状体上皮中研究 *DNMTs* 表达, 而且 *DNMT3B* 在晶状体上皮标本中的表达量较人类 LECs 细胞株中的表达量低。但该研究只是比较了 *DNMTs* 在各类眼前节组织和各细胞株之间的表达差异, 后续需要在白内障患者和正常对照中进行比较。该研究为我们深入研究该基因家族在人类晶状体及眼前节疾病中所起到的作用提供了一个很好的方向。尽管 DNA 甲基化在晶状体发育中进行了一系列研究, 而且先天性白内障和晶状体发育异常与相关基因突变有关, 但鲜有学者关注相关基因的 DNA 甲基化状态。有必要在基因敲除模型中深入研究其具体的调控机制。

3 DNA 甲基化与年龄相关性白内障

年龄相关性白内障是全球范围内的首要致盲疾病, 其发病机制至今尚未完全阐明。研究表明其发病因素是多方面的, 包括遗传易感和环境因素^[8]。Zhou 等^[25]研究发现, 在年龄相关性白内障中 α -晶状体蛋白基因 (*α A-crystallin, CRYAA*) 表达明显下调, 该基因表达晶状体中主要的结构蛋白, 对维持晶状体的透明性起到关键作用; 同时发现, 与正常对照相比, 该基因启动子区 1 个 CpG 岛在核性白内障晶状体上皮中有明显的高甲基化。去甲基化药物泽布林 (zebularine) 处理培养的人 LECs 细胞株后能使该基因的表达上调。这项研究表明 *CRYAA* 基因启动子区 DNA 高甲基化在年龄相关性白内障的形成中起一定的作用。但是该研究未能进一步阐明 DNA 甲基化如何影响该基因的表达以及与转录因子的相互作用对该型白内障形成的影响。尽管年龄相关性白内障的确切发病机制尚不明确, 但晶状体中氧化应激引起的 DNA 损伤是较为公认的机制之一^[26]。所以我们在 3 名正常人和 3 例白内障患者的 LECs 中使用人类 DNA 修复基因芯片板筛选出差异表达基因 11 个, 其中相对于对照者, 在白内障患者中检测到 10 个基因表达下调, 1 个基因表达上调^[27]。为了进一步探讨这些基因表达调控的确切机制, 我们对这些表达有差异的基因的启动子区进行 DNA 甲基化分析, 结果显示 *MGMT* 基因在白内障晶状体中启动子呈高度甲基化, 并且与该基因的低表达有相关性^[27]。目前, 绝大部分基因的表达研究均集中在晶状体上皮, 而白内障的混浊部位往往出现在晶状体皮质的不同部位, 鲜有学者在晶状体皮质中研究基因的表达。研究表明, 晶状体上皮和皮质的基因表达存在明显的差异^[28]。Wang 等^[29]使用人类 DNA 修复基因芯片

板在 3 名正常人及 3 例白内障患者的晶状体皮质中进行基因表达的研究,结果发现基因表达改变模式不同于 LECs,其中 *OGGI* 基因表达在白内障患者晶状体皮质中明显下调;随后进一步深入研究该基因第 1 外显子 1 个 CpG 岛的 15 个 CpG 位点在白内障晶状体皮质中甲基化程度,结果发现其第 1 外显子明显高甲基化并与其低表达有明显相关;使用去甲基化药物 5-氮杂-2 脱氧胞苷 (5-aza-2'-deoxycytidine, 5-aza-dC) 处理 LECs 细胞株 (HLE B-3),发现能重塑该基因的表达;随后使用小干扰 RNA 技术在 LECs 细胞株中沉默该基因表达后发现,LECs 在紫外线照射下调亡明显增加。这些实验证明 *OGGI* 基因表达受到 DNA 甲基化的调控,并且与白内障的形成有一定的关联。随后的研究中发现,*WRN* 基因在皮质性、核性和后囊下型白内障晶状体上皮和皮质中的表达均较正常对照组低,但该基因启动子区甲基化在正常对照和白内障患者晶状体皮质中却没有差异,而在白内障患者 LECs 中其 DNA 甲基化明显高于正常对照,5-aza-dC 处理 LECs 细胞株可以重塑其表达;同时发现组蛋白 H3 在皮质性、核性和后囊下型白内障患者晶状体上皮中的乙酰化水平较在正常对照中表达下调,而且组蛋白 H3-K9 出现明显甲基化^[30]。该研究表明,在白内障的形成过程中不仅 DNA 甲基化参与基因的表达调控,还有其他表观遗传机制,如组蛋白修饰同时也参与调控基因的表达调控。Jin 等^[31]把研究对象分成 3 个组(18~30 岁透明晶状体组、40~49 岁白内障组和 67~85 岁白内障组),研究发现 *Klotho* 基因在晶状体上皮中随着年龄的增加表达下调,同时其启动子区甲基化程度也随之增高。因为 *Klotho* 基因是一个抗老化基因,所以该基因在晶状体上皮中的下调与表观遗传的调控可能与年龄相关性白内障有关。该研究同样只是研究其表达与 DNA 甲基化的关联,并没有进一步研究其调控机制。核转录激活因子 2 (nuclear factor erythroid 2 p45 related factor 2, Nrf2) 是能激活多种抗氧化酶的重要分子,而细胞质蛋白伴侣分子 1 (kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 能够结合到 Nrf2 导致蛋白酶体的降解。Gao 等^[32]在研究不同年龄阶段正常人晶状体上皮中 *Keap1* 和 *Nrf2* 基因的表达时发现,*Keap1* 基因随着年龄的增加表达上调,而 *Nrf2* 基因的表达则逐渐下降。随后在年龄相关性白内障晶状体上皮中发现,*Keap1* 启动子区甲基化低于正常对照,同时在 68~80 岁正常人晶状体上皮中也发现该基因的低甲基化。所以该基因启动子区低甲基化是否与白内障的发病特异性相关尚需进一步研究。目前,绝大部分学者还只是在年龄相关性白内障中研究 CpG 岛 DNA 甲基化的状态,但其具体的调控机制鲜有研究,如哪些 CpG 位点甲基化是调控具体某个基因的关键位点,以及 DNMTs 与其他转录因子的相互作用尚不清楚。DNMTs 和 DNA 去甲基化酶的调控平衡还需要进一步研究。

4 DNA 甲基化与并发性白内障及后发性白内障

Palsamy 等^[33]研究发现,*Keap1* 启动子区在糖尿病患者的 LECs 中呈低甲基化,而在正常对照 LECs 中保持高甲基化,并且随着年龄的增加其启动子区的甲基化程度会逐渐降低,认为 *Keap1* 基因 DNA 低甲基化导致表达增加,随后与 Nrf2 结合导致

抗氧化能力的下降。有研究表明,癫痫患者易并发白内障,并且丙戊酸(一种抗癫痫药物)的摄入可以引起并发性白内障,随后研究发现,丙戊酸诱导的白内障是由于该药物引起的细胞质内质网应激,并且该药物在 LECs 细胞株中同时诱导 3 种 DNMTs 的蛋白质表达下调而 *TET1* 蛋白质表达上调,同时引起 *Keap1* 基因的启动子区去甲基化^[34]。在亚硒酸钠诱导的白内障大鼠模型中同样发现 LECs 的凋亡,以及 *Keap1* 基因的启动子区去甲基化,随后使用丙酮醛处理 LECs 细胞株时,同样出现 *Keap1* 基因启动子区低甲基化,导致 Nrf2 活性下调,与在基因敲除 *Nrf2*^{-/-} 和 *Nrf2*^{+/+} 小鼠中研究结果一致^[35]。这一系列研究提出如果能够阻断这条通路,使 *Keap1* 基因重新获得甲基化,将可以预防白内障的形成^[36]。Zhu 等^[37]在高度近视并发性白内障研究中发现,*CRYAA* 基因启动子区 DNA 相对于正常对照和同样分级的年龄相关核性白内障呈现高甲基化,而且晶状体核的颜色越深其甲基化程度越高。随后该团队继续研究了经平坦部玻璃体切割术后并发核性白内障中的 *CRYAA* 基因表达时发现,在白内障 LECs 中该基因的表达明显下调,而且该基因的启动子同样出现明显高甲基化。但在玻璃体腔使用不同充填物组间,该基因启动子甲基化程度及表达差异无统计学意义^[38]。剥脱综合征在眼部可以并发前囊膜剥脱性白内障,Ye 等^[39]研究了前囊膜剥脱性白内障 LECs 中 *LOXLI* 基因的表达,发现相对于正常年龄相关性白内障其表达下调,同时其启动子区出现高甲基化,表明该基因的表达受 DNA 甲基化的调控,这可能是该病一个重要的发病机制。

后发性白内障是白内障囊外摘出术后常见的远期并发症,尤其在儿童白内障手术后,其严重影响白内障术后的远期视力。YAG 激光后囊膜切开术是后发性白内障的主要治疗手段,但常会导致人工晶状体损伤、视网膜脱离、高眼压、眼内炎等并发症。术中残留的晶状体前囊膜上皮细胞向后囊膜的分化和迁移是后发性白内障主要的病理学改变。Zhou 等^[40]在使用甲基化转移酶抑制剂 zebularine 处理 HLE B-3 时发现,该药物以浓度依赖的方式抑制该细胞株的增生、黏附及迁移,而且该药物较 5-aza-dC 的毒性作用和不良反应更小,可能为表观遗传治疗发性白内障提供新的选择。但是该研究为体外细胞实验,其在体内实验、具体的给药方式(前房给药或局部药物点眼)以及该药物对眼内其他正常细胞的毒性等仍需进一步研究。

5 展望

近年来,越来越多的学者关注 DNA 甲基化在眼科疾病中的作用^[41-43],特别是其与晶状体疾病的联系^[44]。但是白内障,特别是年龄相关性白内障的发病机制比较复杂,目前倾向于认为该病是遗传因素与环境因素相互作用所导致的一类疾病。表观遗传学与环境、衰老的变化关系密切^[45-46],研究表观遗传学在白内障发病机制中的作用具有重要意义。目前的基础研究还只是停留在观察到一些表观遗传学现象出现在晶状体疾病及发育过程中,鲜有学者深入研究其详细的调控机制,如 DNMTs 与其他转录因子的相互作用,如何在晶状体发育及病理状态下调节基因的表达,DNA 甲基化如何在 LECs 分化过程中

保持动态平衡等。另外,如何将表观遗传学的治疗手段应用于临床白内障患者的治疗还有很长的过程。目前,也罕见有学者将表观遗传学与大规模流行病学研究结合在一起。如何从基因组学的功能研究向表观遗传基因组的功能研究转变,以及这两者之间的相互关系和作用等均需进一步研究。相信随着表观遗传学受到越来越多学者的关注,其在白内障的发病机制中的作用将逐渐得以阐明。

参考文献

- [1] Waddington CH. The epigenotype. 1942 [J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(1): 10-13. DOI: 10. 1093/ije/dyr184.
- [2] Lee HJ, Hore TA, Reik W. Reprogramming the methylome: erasing memory and creating diversity [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(6): 710-719. DOI: 10. 1016/j. stem. 2014. 05. 008.
- [3] Yan B, Yao J, Tao ZF, et al. Epigenetics and ocular diseases: from basic biology to clinical study [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(7): 825-833. DOI: 10. 1002/jcp. 24522.
- [4] Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting [J]. *Nature*, 1993, 366(6453): 362-365. DOI: 10. 1038/366362a0.
- [5] Brockdorff N. Chromosome silencing mechanisms in X-chromosome inactivation: unknown unknowns [J]. *Development*, 2011, 138(23): 5057-5065. DOI: 10. 1242/dev. 065276.
- [6] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(7): 484-492. DOI: 10. 1038/nrg3230.
- [7] Qureshi IA, Mehler MF. An evolving view of epigenetic complexity in the brain [J/OL]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1652): pii: 20130506 [2016-04-07]. <http://rstb. royalsocietypublishing. org/content/369/1652/20130506. long>. DOI: 10. 1098/rstb. 2013. 0506.
- [8] 杨梅, 苏舒, 周婧, 等. 年龄相关性白内障人群 DNA 损伤修复基因与环境因素的交互作用 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(15): 1147-1151. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2014. 15. 008.
Yang M, Su S, Zhou J, et al. Study on gene-gene, gene-environmental interactions of DNA repair genes related with age-related cataract [J]. *Natl Med J China*, 2014, 94(15): 1147-1151. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2014. 15. 008.
- [9] Su S, Yao Y, Zhu R, et al. The associations between single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes, DNA damage, and age-related cataract: Jiangsu Eye Study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2): 1201-1207. DOI: 10. 1167/iovs. 12-10940.
- [10] Okano M, Bell DW, Haber DA, et al. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development [J]. *Cell*, 1999, 99(3): 247-257.
- [11] Sharif J, Muto M, Takebayashi S, et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA [J]. *Nature*, 2007, 450(7171): 908-912. DOI: 10. 1038/nature06397.
- [12] Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation [J]. *Nature*, 1986, 321(6067): 209-213. DOI: 10. 1038/321209a0.
- [13] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(7): 484-492. DOI: 10. 1038/nrg3230.
- [14] Pronina IV, Loginov VI, Burdennyy AM, et al. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression [J]. *Gene*, 2017, 604: 1-8. DOI: 10. 1016/j. gene. 2016. 12. 018.
- [15] Doi A, Park IH, Wen B, et al. Differential methylation of tissue- and cancer-specific CpG island shores distinguishes human induced pluripotent stem cells, embryonic stem cells and fibroblasts [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(12): 1350-1353. DOI: 10. 1038/ng. 471.
- [16] Vanderkraats ND, Hiken JF, Decker KF, et al. Discovering high-resolution patterns of differential DNA methylation that correlate with gene expression changes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(14): 6816-6827. DOI: 10. 1093/nar/gkt482.
- [17] Kroeze LI, van der Reijden BA, Jansen JH. 5-Hydroxymethylcytosine: an epigenetic mark frequently deregulated in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(2): 144-154. DOI: 10. 1016/j. bbcan. 2015. 01. 001.
- [18] Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1 [J]. *Science*, 2009, 324(5929): 930-935. DOI: 10. 1126/science. 1170116.
- [19] Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine [J]. *Science*, 2011, 333(6047): 1300-1303. DOI: 10. 1126/science. 1210597.
- [20] Grainger RM, Hazard-Leonards RM, Samaha F, et al. Is hypomethylation linked to activation of delta-crystallin genes during lens development? [J]. *Nature*, 1983, 306(5938): 88-91.
- [21] Peek R, Niessen RW, Schoenmakers JG, et al. DNA methylation as a regulatory mechanism in rat gamma-crystallin gene expression [J]. *Nucleic Acids Res*, 1991, 19(1): 77-83.
- [22] Tittle RK, Sze R, Ng A, et al. Uhrfl and Dnmt1 are required for development and maintenance of the zebrafish lens [J]. *Dev Biol*, 2011, 350(1): 50-63. DOI: 10. 1016/j. ydbio. 2010. 11. 009.
- [23] Seritkul P, Gross JM. Expression of the de novo DNA methyltransferases (dnmt3-dnmt8) during zebrafish lens development [J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(2): 350-356. DOI: 10. 1002/dvdy. 24077.
- [24] Bonnin N, Belville C, Chiambaretta F, et al. DNA methyl transferases are differentially expressed in the human anterior eye segment [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(5): e366-371 [2016-06-05]. <http://onlinelibrary. wiley. com/doi/10. 1111/aos. 12365/pdf>. DOI: 10. 1111/aos. 12365.
- [25] Zhou P, Luo Y, Liu X, et al. Down-regulation and CpG island hypermethylation of CRYAA in age-related nuclear cataract [J]. *FASEB J*, 2012, 26(12): 4897-4902. DOI: 10. 1096/fj. 12-213702.
- [26] Balaiya S, Abu-Amero KK, Kondkar AA, et al. Sirtuins expression and their role in retinal diseases [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3187594 [2017-02-12]. <https://www. hindawi. com/journals/omcl/2017/3187594/>. DOI: 10. 1155/2017/3187594.
- [27] Li F, Wang Y, Zhang G, et al. Expression and methylation of DNA repair genes in lens epithelium cells of age-related cataract [J]. *Mutat Res*, 2014, 766-767: 31-36. DOI: 10. 1016/j. mrfmm. 2014. 05. 010.
- [28] Hawse JR, Hejtmancik JF, Horwitz J, et al. Identification and functional clustering of global gene expression differences between age-related cataract and clear human lenses and aged human lenses [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(6): 935-940. DOI: 10. 1016/j. exer. 2004. 04. 007.
- [29] Wang Y, Li F, Zhang G, et al. Altered DNA methylation and expression profiles of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 in lens tissue from age-related cataract patients [J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40(8): 815-821. DOI: 10. 3109/02713683. 2014. 957778.
- [30] Zhu X, Zhang G, Kang L, et al. Epigenetic regulation of Werner Syndrome gene in age-related cataract [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 579695 [2016-10-20]. <https://www. hindawi. com/journals/joph/2015/579695/>. DOI: 10. 1155/2015/579695.
- [31] Jin SL, Zhang Y, Chen ZH, et al. Epigenetic changes of the Klotho gene in age-related cataracts [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(14): 2544-2553.
- [32] Gao Y, Yan Y, Huang T. Human age-related cataracts: epigenetic suppression of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated antioxidant system [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1442-1447. DOI: 10. 3892/mmr. 2014. 2849.
- [33] Palsamy P, Ayaki M, Elanchezian R, et al. Promoter demethylation of Keap1 gene in human diabetic cataractous lenses [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(3): 542-548. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2012. 05. 164.
- [34] Palsamy P, Bidasee KR, Shinohara T. Valproic acid suppresses Nrf2/Keap1 dependent antioxidant protection through induction of

- endoplasmic reticulum stress and Keap1 promoter DNA demethylation in human lens epithelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 121 : 26–34. DOI:10.1016/j.exer.2014.01.021.
- [35] Palsamy P, Bidasee KR, Shinohara T. Selenite cataracts: activation of endoplasmic reticulum stress and loss of Nrf2/Keap1-dependent stress protection [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842 (9) : 1794–1805. DOI:10.1016/j.bbdis.2014.06.028.
- [36] Palsamy P, Bidasee KR, Ayaki M, et al. Methylglyoxal induces endoplasmic reticulum stress and DNA demethylation in the Keap1 promoter of human lens epithelial cells and age-related cataracts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 72 : 134–148. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.010.
- [37] Zhu XJ, Zhou P, Zhang KK, et al. Epigenetic regulation of α A-crystallin in high myopia-induced dark nuclear cataract [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (12) : e81900 [2016-04-12]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081900>. DOI:10.1371/journal.pone.0081900.
- [38] Zhu XJ, Zhang KK, Zhou P, et al. α A-crystallin gene CpG islands hypermethylation in nuclear cataract after pars plana vitrectomy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (7) : 1043–1051. DOI:10.1007/s00417-015-2949-7.
- [39] Ye H, Jiang Y, Jing Q, et al. LOXL1 hypermethylation in pseudoexfoliation syndrome in the Uighur population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (10) : 5838–5843. DOI:10.1167/iovs.15-16618.
- [40] Zhou P, Lu Y, Sun XH. Effects of a novel DNA methyltransferase inhibitor Zebularine on human lens epithelial cells [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 22–28.
- [41] 李晓华. 表观遗传学与视网膜疾病的关联研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29 (8) : 753–758. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.08.020.
- Li XH. Association of retinal diseases with epigenetics mechanism [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29 (8) : 753–758. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.08.020.
- [42] 张珍珍. 去乙酰化酶抑制与视网膜病变 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (9) : 861–864. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.023.
- Zhang ZZ. Histone deacetylases inhibition and retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30 (9) : 861–864. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.023.
- [43] Samuel S Zhang. 从组蛋白及组蛋白修饰看视网膜疾病 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33 (1) : 1–4. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.001.
- Zhang SS. Histones and histone modifications of retina conditions and disorders [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33 (1) : 1–4. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.001.
- [44] 郭海科, 黎清兰, 孟倩丽. 应重视表观遗传学与晶状体的相关研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32 (10) : 865–869. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.001.
- Guo HK, Li QL, Meng QL. Pay close attention to the advances of epigenetics in lens [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32 (10) : 865–869. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.001.
- [45] Waterland RA. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? [J]. *Horm Res*, 2009, 71 Suppl 1 : 13–16. DOI:10.1159/000178030.
- [46] Hernandez DG, Nalls MA, Gibbs JR, et al. Distinct DNA methylation changes highly correlated with chronological age in the human brain [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20 (6) : 1164–1172. DOI:10.1093/hmg/ddq561.

(收稿日期:2017-02-26)

(本文编辑:刘艳)

消息

CNKI 推出《中国高被引图书年报》

日前,中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心推出了一套《中国高被引图书年报》,该报告基于中国大陆建国以来出版的 422 万余本图书被近 3 年内期刊、博硕论文、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据研制方介绍,他们统计并分析了 2013—2015 年中国学术期刊 813 万余篇、中国博硕士学位论文 101 万余篇、中国重要会议论文 39 万余篇,累计引文达 1 451 万条。根据统计数据,422 万本图书至少被引 1 次的图书达 72 万本。研制方根据中国图书馆分类法,将 72 万本图书划分为 105 个学科,分为 1949—2009 年和 2010—2014 年 2 个时间段,分别遴选被引频次最高的 TOP 10% 图书,共计选出 70 911 本优秀图书收入《中国高被引图书年报》。统计数据显示,这 7 万余本高被引优秀图书虽然仅占全部图书的 1.68%,却获得 67.4% 的总被引频次,可见这些图书质量上乘,在同类图书中发挥了更加重要的作用。该报告还首次发布各学科“学科 h 指数”排名前 20 的出版单位的评价指标,对客观评价出版社的社会效益,特别是学术出版物的社会效益具有重要的参考价值。

该报告从图书被引用的角度出发,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标无法准确评价学术图书的缺憾,科学、客观地评价了图书、图书作者以及出版单位对各学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供了有用的信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司出版。该产品的形式为光盘电子出版物,分为理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学 6 个分卷,随盘赠送图书,欢迎您咨询、订购。

咨询电话:010-82710850,82895056 转 8599,Email:aspt@cnki.net。

(中国科学文献计量评价研究中心)