

引文格式:刘阳,兰长骏,廖莹.近视的表观遗传学研究[J].眼科新进展,2018,38(10):909-912. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0215

【近视专题】

# 近视的表观遗传学研究<sup>△</sup>

刘阳 兰长骏 廖莹

## Review progress on epigenetics of myopia

LIU Yang, LAN Chang-Jun, LIAO Xuan

**【Abstract】** Myopia is the most common type of refractive error in the world. In the past few decades, the incidence of myopia has increased year by year and the age of onset has been younger than before, which has become a major public health problem. Myopia is considered as a complex disease caused by genetic and environmental factors and gene-environment interaction. The exact etiology and pathogenesis of myopia has not been elucidated, although a lot of experimental researches have explored it. Epigenetics, as a hotspot in biomedical research, has deepened our understanding, and this present article will give a review on the recent progress of the epigenetics of myopia.

**【Key words】** epigenetics; myopia; DNA methylation; miRNA; histone modification

**【摘要】** 近视是全球范围内最常见的一类屈光不正,在过去几十年间,近视发病率逐年上升而发病年龄趋于提前,已成为重大的公共卫生问题。近视被认为是由遗传因素和环境因素以及基因-环境交互作用影响的多因素复杂疾病,尽管大量的实验研究对近视的发生发展机制进行了探索,但其确切病因及病理机制仍未阐明。表观遗传学作为目前生物医学研究的热点,加深了人们对近视发生发展机制的认识。本文就近年来近视表观遗传方面的研究进行综述。

**【关键词】** 表观遗传学;近视;DNA 甲基化;miRNA;组蛋白修饰

**【中图分类号】** R778.1

近视是全球范围内最常见的一类屈光不正,在过去几十年间,近视发病率逐年上升而发病年龄趋于提前,已成为重大的公共卫生问题。近视被认为是由遗传因素和环境因素以及基因-环境交互作用影响的多因素复杂疾病,尽管大量的实验研究对近视的发生发展机制进行了探索,但其确切病因及病理机制仍未阐明。表观遗传学作为目前生物医学研究的热点,加深了人们对近视发生发展机制的认识。本文就近年来近视表观遗传方面的研究进行综述。

## 1 概述

**1.1 近视** 近视被定义为在调节放松的状态下,平行光线经眼球屈光系统后聚焦在视网膜之前的一种屈光不正状态。由于视觉系统的光学缺陷以及过度生长,导致眼球屈光力与眼轴长度不匹配,影响视敏度和视觉质量,并潜在地危害视功能,严重者可以出现巩膜、脉络膜以及视网膜的病理性改变,或引发黄斑变性、视网膜脱离以及青光眼等病理性疾病,导致不能完全矫正的低视力甚至致盲的严重后果。流行病学研究显示,近几十年来近视发病率明显增加、发病年龄逐渐提前、近视程度不断加重。目前全球范围内有近16亿人罹患近视,约占世界人口的1/4。预计到2050年,全球近视患者将达48亿人,约占世界人口的1/2;高度近视也将近10亿人,达世界人口的1/10<sup>[1]</sup>。研究显示,加索人群<sup>[3]</sup>。

近视被认为是一种多因素复杂疾病,涉及遗传因素和环境或行为因素及其交互作用的影响。早期的分子遗传学研究和遗传流行病学证据已经建立了近视的遗传基础。大量调查研究证实了近视尤其是

**作者简介:**刘阳,女,1993年8月出生,四川峨眉人,在读硕士研究生。联系电话:18227317730; E-mail: nsmclj@163.com; ORCID: 0000-0002-6401-2591

**About LIU Yang:** Female, born in August, 1993. Postgraduate student. Tel: 18227317730; E-mail: nsmclj@163.com; ORCID: 0000-0002-6401-2591

**收稿日期:**2017-01-16

**修回日期:**2018-06-21

**本文编辑:**王燕

**△基金项目:**四川省卫计委科研项目(编号:17PJ529);南充市市校科技战略合作项目(编号: NSMC20170450);川北医学院博士科研基金项目(编号: CBY14-QD-05);四川省教育厅自然科学重点项目(编号:14ZA0183)

**作者单位:**637000 四川省南充市,川北医学院附属医院眼科,川北医学院眼视光学系

**通讯作者:**廖莹, E-mail: alexand@163.com; ORCID: 0000-0003-0097-684X

**Received date:** Jan 16, 2017

**Accepted date:** Jun 21, 2018

**Foundation item:** Projects of Sichuan Health and Family Planning Commission (No: 17PJ529); Nanchong City and College Cooperation (No: NSMC20170450); Doctoral Research Project of NSMC(No: CBY14-QD-05); Natural Science Foundation of Sichuan Education Department (No: 14ZA01-83)

From the Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

**Responsible author:** LIAO Xuan, E-mail: alexand@163.com; ORCID: 0000-0003-0097-684X

欧洲人群总体近视患病率为24.3%,其中年轻人(25~29岁)近视患病率为47.2%,几乎是中老年人(55~59岁)的2倍(27.5%)<sup>[2]</sup>。在中国西部地区,学龄前儿童的近视发病率已达54.9%,近视发病率和近视进展率均高于中国大多数其他地区和欧洲高

高度近视的发生有明显的家族聚集现象。在基于双生子和家庭的研究中,近视遗传度(heritability)高达50%~90%<sup>[4-5]</sup>。近年来,全基因组关联研究在近视遗传研究领域也取得了阶段性成果,鉴定出大量近视遗传易感位点和候选区域,极大地加深了对近视遗传学基础的认识<sup>[6-7]</sup>。也有证据表明,环境因素,如受教育程度、城市化水平、近距离工作和户外活动时间等,明显地在近视形成中发挥了作用<sup>[8-10]</sup>。但迄今为止,遗传因素和环境因素以及二者之间的相互作用仍然无法完全揭示近视发生发展机制。表观遗传学研究的出现开拓了近视基础研究的新视角。近年来不断有研究者提出近视发生可能与表观遗传学有关联,而且有越来越多的实验研究也证明了该观点。

**1.2 表观遗传学** 经典的遗传学认为生物遗传的分子基础是核酸,生物体的各种遗传信息均储存在核酸的DNA序列里,DNA序列的改变会导致基因表达水平发生变化,从而引起生物体表型的改变,而且这种表型改变可以稳定地遗传到下一代。这些碱基序列改变方式主要包括基因突变、基因杂合丢失和微卫星不稳定等。随着生命科学的发展,人们发现有些疾病的遗传特点并不能完全用经典的遗传观点来解释。1942年Waddington首次提出表观遗传学(Epigenetics)<sup>[11]</sup>,对孟德尔经典遗传学进行进一步补充及发展,主要研究在没有细胞核DNA序列改变的情况下,基因功能的可逆和可遗传的改变,并最终导致了表型的变化。它并不符合孟德尔遗传规律的核内遗传。表观遗传学主要指基于非基因序列改变所致基因表达水平变化,也即研究环境和行为因素等对遗传因素的作用。这种改变是细胞内除了DNA序列以外的其他可遗传物质发生的改变,并且在细胞增殖和生物体发育过程中能稳定传递。

表观遗传的本质是表观遗传修饰,已知有基因组DNA的修饰、基因组印记、RNA编辑和染色质重塑等。这些修饰方式虽然没有直接引起细胞核DNA序列的改变,但仍然可以通过作用于DNA、RNA、蛋白质等生物大分子,从而引起可遗传表型的可逆变异。由此目前认为,基因组含有两类遗传信息,一类是传统意义上的遗传信息,即DNA序列所提供的遗传信息;另一类是表观遗传学信息,它提供了何时、何地、以何种方式去应用遗传信息的指令。近年来,随着遗传学研究的深入,表观遗传学更是成为生物领域和医学领域的研究热点,其中最常见表观遗传修饰主要包括DNA甲基化、组蛋白的各种修饰以及非编码RNA调控。

## 2 表观遗传学与近视相关研究

**2.1 DNA甲基化与近视** DNA甲基化是生物体的重要表观遗传修饰方式。DNA甲基化是指在DNA甲基化转移酶的催化作用下,以S-腺苷甲硫氨酸为

甲基供体,将甲基转移到胞嘧啶鸟嘌呤(CG)二核苷酸的胞嘧啶5'碳位,从而将胞嘧啶转化为5-甲基胞嘧啶的过程,也有研究发现了5-羟甲基胞嘧啶、5-乙酰基胞嘧啶和5-羧基胞嘧啶的形成。DNA甲基化一般与基因沉默有关,而去甲基化与基因活化有关,DNA甲基化和去甲基化之间的微妙平衡决定了最终表观模式。CpG二核苷酸在人类基因组中约占1%,是主要的DNA甲基化位点。正常情况下哺乳动物CpG分散于基因组DNA中,或以CpG结构高度聚集的CpG岛的形式存在于某些区域,如启动子区。分散于DNA中的CpG位点通常是甲基化的,而位于基因转录调控区域附近的CpG岛呈去甲基化状态,此时机体允许基因进行转录。CpG岛的甲基化能通过多种途径改变相关基因的构型、影响转录因子的转录,从而影响基因的表达<sup>[12]</sup>。

在调节眼球生长的过程中,巩膜细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑导致眼球轴长和屈光状态发生变化,是近视的重要特征<sup>[13]</sup>。组织学及动物模型研究显示其与巩膜胶原的表达和积聚异常密切相关,其中I型胶原(collagen type I  $\alpha 1$ , COL1A1)在巩膜的病理改变与近视的发生中起重要作用<sup>[14]</sup>。COL1A1基因位于人类第17号染色体(17q21.33),位于高度近视候选位点MYP5(17q21-22)<sup>[15]</sup>。研究已发现,COL1A1功能的缺失会导致成骨不全,巩膜变薄等系统疾病和近视的发生<sup>[16]</sup>。树鼯巩膜中COL1A1 mRNA的表达在近视诱导期间减少,在近视恢复期间增加到正常水平<sup>[17-19]</sup>。Zhou等<sup>[20]</sup>进一步发现豚鼠的形觉剥夺性近视眼与正常对照眼相比,COL1A1的CpG启动子位点总甲基化水平在形觉剥夺4周后明显增加,去形觉剥夺7d后甲基化水平降低至与对照眼相同的水平,表明巩膜中诱导COL1A1启动子CpG岛甲基化的频率增加,COL1A1转录的信使RNA减少。重要的是,在近视恢复期间COL1A1 mRNA的表达增加,对应于CpG甲基化的降低。结果表明COL1A1启动子的DNA甲基化水平越高,越可能抑制巩膜胶原合成,从而促进近视发展。

**2.2 非编码RNA与近视** 非编码RNA是不翻译成蛋白质的功能性RNA,包括小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)、转运RNA(transfer ribonucleic acid, tRNA)和核糖体RNA(ribosome RNA, rRNA)等,其中针对miRNA的研究较多。miRNA是一类广泛存在于真核生物中的内源性RNA分子,多数miRNA具有高度保守性、基因表达时序性和组织特异性。RNA转录后的片段在细胞核内被特异的双链RNA核酸酶Drosha处理为70~100个核苷酸的发夹结构RNA,并运输到细胞质,被另一特异的双链RNA核酸酶Dicer剪切为19~23个核苷酸的成熟miRNA。RNA诱导的沉默复合物负责识别配对的miRNA,并将其拆解

为单链的 miRNA,从而对特异的 mRNA 进行抑制。miRNA 可以通过多种方式调控基因的表达,主要作用机制是与 mRNA 互补,让 mRNA 沉默或降解。miRNA 能通过结合 DNA(如启动子区)或结合蛋白质(如转录因子)等方式,在基因水平与染色体水平对基因表达进行调控,在细胞信号传导、细胞增殖和凋亡、组织形态发生和生物体发育时序等方面起重要作用<sup>[21-22]</sup>。近年来 miRNA 在近视发生发展机制中的可能作用也得到较为广泛的关注和研究。

已有研究发现多种 miRNA 在人类和动物的巩膜和视网膜中表达有差异。Tkatchenko 等<sup>[23]</sup>对 C57BL/6J 小鼠进行单眼形觉剥夺诱导出(-6.93 ± 2.44)D 的近视后,通过使用 miRNA-mRNA 相互作用网络分析,发现在近视眼视网膜中共有 53 种 miRNA 出现差异表达,包括 37 个上调和 16 个下调,但在巩膜中没有鉴别到有差异表达的 miRNA。Luo 等<sup>[24]</sup>的实验结果发现,在形觉剥夺诱导近视的小鼠视网膜和巩膜中显示出具有差异表达的 75 个 miRNA,其中包括 miRNA 家族的 -302、-466、-669 等。Metlapally 等<sup>[25]</sup>研究也发现行觉剥夺近视小鼠模型中 miRNA 和 mRNA 的全基因组巩膜表达谱显示差异表达。微阵列分析结果表明巩膜中总共有 54 个 miRNA 出现显著的差异表达(24 个 miRNA 被上调,30 个 miRNA 被下调),共有 261 个 mRNA 表达显著改变(177 个显示上调,84 个显示下调);qPCR 结果提示 Let-7a、miR-16、外周蛋白 2(Prph2)和鸟嘌呤核苷酸结合蛋白等表达变化具有统计学意义,支持 miRNA 参与近视的形成。

配对盒 6(PAX6)基因参与中枢神经系统和眼睛的发育,可以诱导晶状体和视网膜的分化,被认为是眼部发育的主要基因<sup>[26]</sup>。在台湾一项病例对照关联研究中发现,PAX6 的 3' 非翻译区功能性单核苷酸多态 rs662702 位于 miRNA-328 结合位点,该风险等位基因可能被 miRNA-328 下调导致 PAX6 蛋白水平降低,与极高度近视有关<sup>[27]</sup>。此外,研究也显示 PAX6 通过人视网膜色素上皮细胞中视黄酸(retinoic acid, RA)介导的 miRNA-328 上调,调节转化生长因子-β3 介导的信号通路参与近视的形成<sup>[28]</sup>。Tan 等<sup>[29]</sup>发现 miRNA-29 的过表达可以通过 Wnt3a/β-catenin 信号通路,抑制由转化生长因子-β1 引起的 ECM 合成和成纤维细胞增殖,也可通过抑制 Wnt 3a/β-catenin 信号传导途径来降低 COL1A1 的表达,提示 miRNA-29 可能在近视的发生发展过程中发挥着重要作用。

**2.3 组蛋白修饰与近视** 组蛋白修饰是表观遗传学的另一种重要的修饰方式,在哺乳动物基因组中组蛋白可以有很多修饰形式。组蛋白是存在于真核细胞染色质内的结构蛋白,包括 H1、H2A、H2B、H3 和 H4,其中 H1 在核小体间起连接作用,H2、H3、H4 是功能性组蛋白。由其组成的八聚体和 147 bp 缠绕

在外面的 DNA 构成染色质的基本单位核小体。组成核小体的组蛋白的核心部分状态大致是均一的,游离在外的 N-端氨基酸残基则可以受到各种各样的共价修饰,包括组蛋白末端在相关酶作用下发生甲基化与去甲基化、乙酰化与去乙酰化、磷酸化与去磷酸化、泛素化与去泛素化、腺苷二磷酸核糖基化等修饰的过程,这些修饰的位置及类型等构成组蛋白密码,并由此调控基因的特异性表达与功能。组蛋白修饰对基因表达的调控主要包括两种途径:通过影响核小体中组蛋白与 DNA 双链的结合能力而改变染色质结构的致密或疏松状态;或通过影响结构基因启动子与转录因子的亲和性,从而发挥基因调控作用<sup>[30-31]</sup>。

Liao 等<sup>[32]</sup>在一项中国汉族人群的病例对照关联研究中,鉴定了候选基因 KCNQ5 单核苷酸多态位点与高度近视的关联性,并发现阳性易感多态位于组蛋白标志 H3K9me3,提示可能通过影响组蛋白 H3 的乙酰化能力来影响 KCNQ5 基因的表达和近视的发生。Rao 等<sup>[33]</sup>研究发现哺乳动物视网膜存在有与基因的转录活化有关的因子 H3K4me3,以及与抑制基因转录有关的 H3K27me3。Watanabe 等<sup>[34]</sup>通过对不同发育阶段的全视网膜提取物进行 ChIP-qPCR 检测,发现在多个基因位点的组蛋白 H3K27 和 H3K4 甲基化水平以及组蛋白 H3 乙酰化水平发生了显著变化,这些基因在视网膜增殖分化过程中起重要作用。Park 等<sup>[35]</sup>评价了筛板(lamina cribrosa, LC)和视盘周围巩膜(peripapillary sclera, PPS)的 ECM 和组蛋白修饰,发现韩国人较白种人的组蛋白去乙酰化酶 HDAC2 和 HDAC3 表达水平降低,而乙酰化组蛋白 H3 增加;韩国人 LC 中 LOXL2、elastin 和 fibrillin-1 基因的启动子区域被高度乙酰化,相应的基因表达显著高于白种人,这种差异可能决定近视等眼病的易感性。组蛋白乙酰化会影响 ECM 主要成分 elastin 和 fibrillin 表达,因此推测乙酰化参与近视的发生发展,但二者之间具体的作用机制还需进一步的研究证据来支持。

### 3 结语

表观遗传修饰影响基因表达的方式复杂多样, DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、非编码 RNA 等以及其他表观遗传因子可以交互作用,构成极为复杂的细胞基因调控网络系统,参与眼球的生长发育、生理功能的维持、疾病发生发展等过程。从表观遗传现象的认识对表观遗传机制的研究,近年来表观遗传技术和研究已经取得了巨大发展,对重大医学问题的阐明作出了积极贡献。表观遗传信号的建立与传递及其与细胞信号的相互作用,表观遗传对于生理病理过程的影响以及与环境行为因素的关系等正在逐渐被揭示。相信随着研究的广泛开展和不断深入,表观遗传学与近视发生发展机制之间的内在联

系研究将会取得进一步的突破,进而促进视觉健康保障和近视防控工作的深入开展,最终达到降低近视发病率及减少相关并发症的目的。

## 参考文献

- [1] HOLDEN B A, FRICKE T R, WILSON D A, JONG M, NAIDOO K S, SANKARIDURG P, *et al.* Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5):1036-1042.
- [2] WILLIAMS K M, BERTELSEN G, CUMBERLAND P, WOLFRAM C, VERHOEVEN V J, ANASTASOPOULOS E, *et al.* Increasing prevalence of myopia in Europe and the impact of education [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(7):1489-1497.
- [3] ZHOU W J, ZHANG Y Y, LI H, WU Y F, XU J, LV S, *et al.* Five-Year progression of refractive errors and incidence of myopia in school-aged children in western China [J]. *J Epidemiol*, 2016, 26(7):386-395.
- [4] SANFILIPPO P G, HEWITT A W, HAMMOND C J, MACKAY D A. The heritability of ocular traits [J]. *Surv Ophthalmol* 2010, 55(6):561-583.
- [5] KIM M H, ZHAO D, KIM W, LIM D, SONG Y, GUALLAR E, *et al.* Heritability of myopia and ocular biometrics in Koreans: The healthy twin study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(5):3644-3649.
- [6] WOJCIECHOWSKI R, CHENG C Y. Involvement of multiple molecular pathways in the genetics of ocular refraction and myopia [J]. *Retina*, 2018, 38(1):91-101.
- [7] LIAO X, LAN C J, LIAO D, TIAN J, HUANG X Q. Exploration and detection of potential regulatory variants in refractive error GWAS [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:33090.
- [8] ROSE K A, FRENCH A N, MORGAN I G. Environmental factors and myopia: paradoxes and prospects for prevention [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2016, 5(6):403-410.
- [9] FAN Q, VERHOEVEN V J, WOJCIECHOWSKI R, BARATHI V A, HYSI PG, GUGGENHEIM J A, *et al.* Meta-analysis of gene-environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11008.
- [10] GOLDSCHMIDT E, JACOBSEN N. Genetic and environmental effects on myopia development and progression [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(2):126-133.
- [11] CHOUDHURI S. From Waddington's epigenetic landscape to small noncoding RNA: some important milestones in the history of epigenetics research [J]. *Toxico Mech Methods*, 2011, 21(4):252-274.
- [12] RAVICHANDRAN M, JURKOWSKA R Z, JURKOWSKI T P. Target specificity of mammalian DNA methylation and demethylation machinery [J]. *Org Biomol Chem*, 2018, 16(9):1419-1435.
- [13] METLAPALLY R, WILDSOET C F. Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134:241-248.
- [14] MCBRIEN N A, CORNELL L M, GENTLE A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42:2179-2187.
- [15] NAKANISHI H, YAMADA R, GOTOH N, HAYASHI H, OTANI A, TSUJIKAWA A, *et al.* Absence of association between COL1A1 polymorphisms and high myopia in the Japanese population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(2):544-550.
- [16] YANG Z, KE Z F, ZENG C, WANG Z, SHI H J, WANG H L. Mutation characteristics in type I collagen genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta [J]. *Genet Mol Res*, 2011, 10(1):177-185.
- [17] GENTLE A, LIU Y, MARTIN J E, CONTI G L, MCBRIEN N A. Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278:16587-16594.
- [18] SIEGWART JT JR, NORTON T T. Steady state mRNA levels in tree shrew sclera with form-deprivation myopia and during recovery [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42:1153-1159.
- [19] SIEGWART JR J T, NORTON T T. The time course of changes in mRNA levels in tree shrew sclera during induced myopia and recovery [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43:2067-2075.
- [20] ZHOU X, JI F, AN J, ZHAO F, SHI F, HUANG F, *et al.* Experimental murine myopia induces collagen type I  $\alpha 1$  (COL1A1) DNA methylation and altered COL1A1 messenger RNA expression in sclera [J]. *Mol Vis*, 2012, 18:1312-1324.
- [21] JUNG H J, SUH Y. Circulating miRNAs in ageing and ageing-related diseases [J]. *J Genet Genomics*, 2014, 41(9):465-472.
- [22] FABBRI M. MicroRNAs and miRceptors: a new mechanism of action for intercellular communication [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1737):20160486.
- [23] TKATCHENKO A V, LUO X, TKATCHENKO T V, VAZ C, TANAVDE V M, MAURER-STROH S, *et al.* Large-scale microRNA expression profiling identifies putative retinal miRNA-mRNA signaling pathways underlying form-deprivation myopia in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162541.
- [24] LUO X Y, TKATCHENKO T, TKATCHENKO A, METLAPALLY R, GONZALEZ P, YOUNG T. Evaluation of MicroRNA expression profiles for form-deprivation myopia in mouse [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(15):3673.
- [25] METLAPALLY R, PARK H N, CHAKRABORTY R, WANG K K, TAN C C, LIGHT J G, *et al.* Genome-wide scleral MicroRNA and Messenger-RNA regulation during myopia development in the mouse [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14):6089-6097.
- [26] TSONIS P A, FUENTES E J. Focus on molecules: Pax-6, the eye master [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(2):233-234.
- [27] LIANG C L, HSI E, CHEN K C, PAN Y R, WANG Y S, JUO S H. A functional polymorphism at 3' UTR of the PAX6 gene may confer risk for extreme myopia in the Chinese [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6):3500-3505.
- [28] CHEN K C, HSI E, HU C Y, CHOU W W, LIANG C L, JUO S H. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(6):2732-2739.
- [29] TAN J, TONG B D, WU Y J, XIONG W. MicroRNA-29 mediates TGF $\beta$ 1-induced extracellular matrix synthesis by targeting wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human orbital fibroblasts [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11):7571-7577.
- [30] PEREZ-CADAHLA B, DROBIC B, KHAN P, SHIVASHANKAR C C, DAVIE J R. Current understanding and importance of histone phosphorylation in regulating chromatin biology [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2010, 13(5):613-622.
- [31] STRAHL B D, ALLIS C D. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403(6765):41-45.
- [32] LIAO X, YAP M K H, LEUNG K H, KAO P Y P, LIU L Q, YIP S P. Genetic association study of KCNQ5 polymorphisms with high myopia [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(3):1-7.
- [33] RAO R C, TCHEDRE K T, MALIK M T, COLEMAN N, FANG Y, MARQUEZ V E, *et al.* Dynamic patterns of histone lysine methylation in the developing retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(12):6784-6792.
- [34] WATANABE S, MURAKAMI A. Regulation of retinal development via the epigenetic modification of histone H3 [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854:635-641.
- [35] PARK H L, KIM J H, JUNF Y, PARK C K. Racial differences in the extracellular matrix and histone acetylation of the Lamina Cribrosa and peri-papillary sclera [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(10):4143-4154.