

## 线粒体动力学与视网膜神经节细胞

胡欣欣 综述 戴毅 审校

200031 上海, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科

通信作者: 戴毅, Email: ydai@fudan.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.016

**【摘要】** 线粒体动力学是指细胞中的线粒体不断地分裂、融合、移动、运输和线粒体自噬等, 这些动态的过程在调节线粒体的形态与功能中发挥关键作用, 并对细胞的存活、代谢、功能等有重要影响。视网膜神经节细胞(RGCs)作为视网膜中一类特殊且重要的神经元, 对线粒体的动力学改变特别敏感。有关常染色体显性遗传性视神经萎缩疾病的研究发现, 控制线粒体融合的相关基因与 RGCs 功能密切相关。实验性青光眼模型提示, 眼压升高引起 RGCs 的线粒体分裂增多, 改变调节线粒体融合基因的表达, 最终诱导 RGCs 的凋亡; 线粒体在 RGCs 中的正常运输和分布对于 RGCs 轴突的功能至关重要。以上遗传性和实验性视神经病变的研究表明, 线粒体动力学在调节 RGCs 的生存中发挥着核心作用, 通过调控线粒体动力学来保护 RGCs 可能是一个非常前景的治疗策略。本文将对线粒体动力学的主要内容和 RGCs 中的线粒体动力学进行阐述。

**【关键词】** 线粒体; 视网膜神经节细胞; 分裂; 融合; 运输

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81170838)

**The role of mitochondrial dynamics in retinal ganglion cells** Hu Xinxin, Dai Yi

Department of Ophthalmology, Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Dai Yi, Email: ydai@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Mitochondrial dynamics refers to the constant fission, fusion, docking, transportation, and mitophagy of mitochondria within cells. These dynamic processes are not only critical to regulating mitochondrial morphology and function, but also playing key roles in cell survival, metabolism and function. Retinal ganglion cells (RGCs) are special and important neurons in retina and are exquisitely sensitive to disturbances in mitochondrial dynamics. Recent studies on autosomal dominant optic atrophy have demonstrated that genes which encode a mitochondrial protein involved in mitochondrial fusion are closely associated with the function of RGCs. In experimental glaucoma models, increased intraocular pressure induced mitochondrial fission, changes of optic atrophy 1 (OPA1) mRNA and protein expression, and resulted in RGCs death. The normal transportation and distribution of mitochondria in RGCs are critical for the function of axons. The studies on inherited and experimental optic neuropathies suggest that mitochondrial dynamics plays a central role in regulating the survival of RGCs. Manipulating mitochondrial dynamics has emerged as a promising strategy in RGCs protection. This paper reviewed the main content of mitochondrial dynamics and the role of mitochondrial dynamics in RGCs.

**【Key words】** Mitochondria; Retinal ganglion cells; Fission; Fusion; Transportation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81170838)

线粒体在细胞活动中扮演着重要的角色, 如能量的生产、代谢、衰老和细胞死亡等<sup>[1]</sup>。正常生理状态下, 细胞内的线粒体一直处于动态变化中。近年来, 线粒体动力学成为研究热点, 细胞中的线粒体不断分裂、融合、移动、运输和线粒体自噬等动态过程被认为在调节线粒体的形态以及细胞功能中起关键作用<sup>[2-4]</sup>。

神经元作为一种高度分化的细胞, 对线粒体的代谢需求非常高。在对神经退变性疾病的研究中发现, 线粒体动力学异常

在这些疾病的发病机制中发挥着关键性作用。视网膜作为大脑的延伸部分, 是全身第二大能量消耗的组织。果蝇的视网膜 ATP 消耗占整个机体的 10%<sup>[5]</sup>。因此, 线粒体在维持视网膜的正常功能中起着至关重要的作用。而线粒体功能障碍与许多视网膜疾病相关<sup>[6]</sup>, 如青光眼、糖尿病视网膜病变和年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 等。本研究中对线粒体动力学的主要内容和其细胞功能以及视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 中的线粒体动力学进行综述。

## 1 线粒体动力学

### 1.1 线粒体分裂

线粒体的分裂由保守的动力相关蛋白 GTP 酶介导,该酶在哺乳动物中称为 Drp1 (又称为 DLPI),在酵母中称为 Dnm1<sup>[2,7]</sup>。它们主要定位在细胞质中,被招募到线粒体来调节线粒体的分裂<sup>[8]</sup>。Drp1 的翻译后修饰,包括磷酸化、泛素化和 SUMO 化修饰,调节其与线粒体的相互作用。Drp1 结合到线粒体外膜上,具有 GTP 酶的活性,形成多聚体环状结构或低聚物,低聚物中 GTP 水解引起构象的变化,其螺旋结构环绕、收缩部分变窄的线粒体<sup>[9]</sup>,以拉紧的方式来切断线粒体<sup>[10]</sup>,将线粒体膜一分为二,导致分裂的发生。研究已表明在线粒体分裂的早期阶段,即装配 Drp1 到达线粒体之前,内质网小管已缠绕和挤压线粒体<sup>[11]</sup>。由于 Drp1 螺旋的直径小于线粒体小管,内质网线粒体分裂完成后,Drp1 螺旋可能从线粒体解离下来用作线粒体之后的分裂。

线粒体分裂产生的子代线粒体是不均一的,分裂使损坏的线粒体与健康线粒体分隔开来<sup>[9]</sup>,功能障碍的子代线粒体暂时储存,接着被线粒体自噬清除;健康的子代继续分裂繁殖。线粒体分裂还能促进线粒体自噬、细胞死亡和线粒体的转运。

### 1.2 线粒体融合

线粒体融合由保守的动力相关蛋白 (mitofusins, Mfns) 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 介导<sup>[7]</sup>。Mfns 有 Mfn1 和 Mfn2 亚型,这 2 种蛋白质位于线粒体外膜,通过同型和异型的相互作用,融合相邻小管的线粒体外膜。OPA1 位于线粒体内膜<sup>[12]</sup>,与 Mfns 相互作用形成内膜蛋白复合物,连接线粒体内外膜介导融合。Mfns 或 OPA1 的损失会导致一个类似的表现,即线粒体的破碎,这表明线粒体外膜和内膜的融合过程都受到了影响。

线粒体融合是通过合并一个健康的线粒体,使受损的线粒体恢复健康<sup>[9]</sup>。线粒体融合允许内容物混合并能阻断线粒体自噬。过度的线粒体融合和积累的氧化损伤将进一步转变线粒体的形状,使之成为大球型。这种大的圆形线粒体与线粒体的运输缺陷有关<sup>[4]</sup>。

线粒体分裂和融合之间的动态相互作用不仅维持线粒体的形状、大小、数量以及它们生理功能的稳定<sup>[9,13]</sup>,还能调控细胞死亡、线粒体自噬和线粒体的分布。在细胞凋亡过程中,Drp1 和 OPA1 分别促进和抑制细胞色素 C 从线粒体的释放。最近的一项研究表明,Drp1 也在细胞凋亡和坏死中起作用<sup>[14]</sup>。因此,线粒体分裂促进细胞的凋亡和坏死,线粒体融合能从一定程度上缓解细胞凋亡。许多神经退行性疾病与线粒体分裂和融合的改变相关,如阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森综合征、肌萎缩侧索硬化、精神疾病和脑卒中<sup>[15-16]</sup>。

### 1.3 线粒体自噬

线粒体自噬是自我吞噬介导的线粒体降解<sup>[17-18]</sup>。线粒体自噬消除不正常的线粒体及其毒性内容物,从而保护细胞。线粒体自噬相关蛋白包括 E3 泛素连接酶 (Parkin) 以及 PTEN 基因诱导的线粒体激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1,

PINK1)。Parkin 被招募到这些功能障碍的线粒体上<sup>[19]</sup>,泛素化修饰线粒体蛋白,并通过自噬体来促进线粒体自噬。功能障碍的线粒体表达 PINK1 导致膜电位降低。

线粒体自噬过程中,线粒体的分裂超过融合,部分原因是 Mfns 的退化<sup>[20]</sup>。研究表明,线粒体分裂功能的正常是有效进行线粒体自噬的关键<sup>[21]</sup>。因为线粒体自噬依赖于细胞分裂蛋白将线粒体网络分成足够小的片段,然后被包裹入自噬体,且抑制分裂可减少线粒体自噬的发生<sup>[20,22]</sup>。因此,线粒体分裂在线粒体自噬中起重要作用。

### 1.4 线粒体运输和分布

大多数神经元体积较大,如人体中的运动神经元轴突可达 1 m。神经元中的线粒体功能性定位在需要 ATP 和 Ca<sup>2+</sup> 缓冲的高能量区域,如轴突起始段、郎飞结、生长锥和突触前末梢<sup>[23]</sup>。能量产生区域和能量使用区域在空间上间隔很远,因此利用神经元活动和神经信号转导通路,线粒体的位置可受到动态的调控,快速运输和分布到能量需求增加的亚细胞区域<sup>[24]</sup>。线粒体在轴突中通过能量依赖的马达蛋白 (motors) 进行运输,马达蛋白分为驱动蛋白 (kinesin) 和动力蛋白 (dynein),线粒体利用驱动蛋白和动力蛋白沿着微管分别顺行和逆行运输<sup>[25]</sup>。

在神经元中,线粒体分裂和融合对于线粒体的运输十分重要<sup>[26]</sup>。在浦肯野细胞中证实了抑制 Drp1 影响线粒体的运输<sup>[27]</sup>。Mfns 对线粒体的运输和运动也很有意义。在 Mfn1 和 Mfn2 基因缺失的小鼠胚胎成纤维细胞中,线粒体失去定向运动<sup>[28]</sup>。最近发现 GTP 酶家族中的 Miro 蛋白与 Mfns 相互作用,协调线粒体分裂融合与线粒体运输之间的关系<sup>[24]</sup>。

线粒体的分裂和融合相关蛋白影响着线粒体的运输和分布。此外, Parkin 和 PINK1 也可能通过调节线粒体运输影响线粒体的分布。Wang 等<sup>[29]</sup>研究发现, Parkin 和 PINK1 抑制线粒体在神经元轴突内的运输。Miro 蛋白连接线粒体到驱动蛋白上。线粒体功能障碍时, PINK1 磷酸化 Miro 蛋白, parkin 泛素化 Miro 蛋白,这两者都导致 Miro 蛋白的降解,引起线粒体从驱动蛋白处解离,阻碍了线粒体的运输。因此, PINK1 和 Parkin 可能对功能障碍的线粒体运动到神经元的突起中起到抑制作用。

## 2 RGCs 中的线粒体动力学

### 2.1 RGCs 与线粒体的特殊相关性

RGCs 作为视网膜中一类重要的神经元,其特性和线粒体功能密切相关。神经元作为一种高度分化的细胞,对线粒体的代谢需求特别高,其细胞质中含有大量的线粒体,当树突和轴突的能量需求增高时,需要线粒体主动运输进入到相应的部位<sup>[4]</sup>。因此,神经元对线粒体的功能下降特别敏感。在一系列神经退行性疾病中,如阿尔茨海默病、帕金森病<sup>[30]</sup>和脑卒中<sup>[31]</sup>等,线粒体动力学异常在这些疾病的发病机制中发挥着关键作用。阿尔茨海默病的发病机制尚不清楚,但许多证据提示与线粒体分裂蛋白 Drp1 有关,可能的机制是神经元突起内 Drp1 的活动<sup>[32]</sup>导致线粒体中 A 粒片段的增加和线粒体质量的下降。最近研究发现,常染色体隐性遗传性帕金森病中存在 PINK1 和

parkin 蛋白的突变或过度表达,这 2 种蛋白可能通过线粒体自噬来影响线粒体动力学<sup>[33]</sup>。

RGCs 拥有其独特的性质:第一,RGCs 的细胞体平均直径为 20  $\mu\text{m}$ ,体积约为 4 000  $\mu\text{m}^3$ ;RGCs 的轴突到达外侧膝状体的距离约为 8 cm,体积约为 80 000  $\mu\text{m}^3$ ,相当于 20 倍的细胞体体积。第二,视网膜是人体内消耗氧和能量最多的组织之一。这些特点使得 RGCs,特别是其轴突,与线粒体的分裂、融合、运输、分布等动力学特性密切相关。研究发现,生理状态下线粒体在 RGCs 轴突的分布是不均匀的,其在筛板前无髓的区域数量相当多,而在筛板后有髓神经纤维的区域数量剧减,活性降低。因此,RGCs 对于线粒体动力学改变特别敏感<sup>[34]</sup>。

## 2.2 常染色体显性遗传性视神经萎缩

近年来在遗传性和散发性的视神经病变中发现,线粒体动力学在调节 RGCs 的生存中发挥着核心作用<sup>[35-36]</sup>。常染色体显性遗传性视神经萎缩 (autosomal dominant optic atrophy, ADOA) 是常见的遗传性视神经病变,以渐进性视力丧失、RGCs 和视神经髓鞘的减少为主要特征<sup>[37]</sup>。60% ~ 80% 的 ADOA 是由于 *OPA1* 突变造成的<sup>[38]</sup>。*OPA1* 基因位于人染色体 3q28-q29,在 ADOA 患者中的 *OPA1* 基因已发现超过 200 个突变位点,约 1/2 的 *OPA1* 突变导致过早的终止密码子、移码突变、缺失突变和剪接位点突变<sup>[39-40]</sup>。如前文所述,*OPA1* 在线粒体动力学以及细胞凋亡的调控中起着重要作用。*OPA1* 的突变使线粒体融合受损和分裂增多,降低线粒体能量合成,导致线粒体碎片化<sup>[41]</sup>及 RGCs 的变性和凋亡<sup>[42]</sup>。

通过对 ADOA 患者第 2 代基因测序发现 *OPA1* 突变与 ADOA 相关,并且观察到线粒体形态异常<sup>[43]</sup>。*OPA1* 突变的 ADOA 患者常出现线粒体的损伤,表现出能量的短缺,而由于 *OPA1* 表达减少和功能障碍,能量持续缺乏,最终导致 RGCs 的累积性损伤,加剧细胞的凋亡,这就是 ADOA 患者视力损害持续存在的原因。研究显示 *OPA1* 基因突变的小鼠中损失的 RGCs 与 *OPA1* 的突变有直接联系<sup>[44]</sup>。虽然其具体的机制仍不清楚,但以上证据也从侧面证明 *OPA1* 及线粒体的融合分裂与 RGCs 功能密切相关。

## 2.3 青光眼

RGCs 的进行性凋亡是青光眼视神经病变的主要病理基础。近年来,越来越多的研究发现线粒体功能障碍与青光眼视网膜 RGCs 的损害密切相关<sup>[45]</sup>。线粒体动力学的改变对青光眼 RGCs 的细胞功能具有重要的生物学意义。

### 2.3.1 RGCs 中的线粒体融合和分裂

线粒体的分裂增加和融合功能障碍可能导致 RGCs 的凋亡增加。Ju 等<sup>[46]</sup>在慢性高血压性青光眼模型 DBA/2J 小鼠中发现,眼压升高导致 *OPA1* 的表达下降,Drp1 的表达增加,线粒体的形态和结构发生变化:基质肿胀,嵴的数量大幅减少,甚至出现异常的嵴缺失。进一步的研究表明,使用 AAV2 载体系统增加 RGCs 中 *OPA1* 的表达,阻断 RGCs 的线粒体分裂,减轻青光眼视神经病变中 RGCs 的凋亡<sup>[47]</sup>。Dai 等<sup>[48]</sup>使用角膜缘激光光凝小梁网建立慢性高血压大鼠模型后发现,*OPA1* 的 mRNA 及蛋白质表达显著增加,可能是机体对抗压力相关性 RGCs 死亡的一种重要的细胞防

御机制。眼压升高的同时一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 也增加。因此,腹腔注射选择性 NOS 的抑制剂氨基胍可以恢复 *OPA1* 的正常表达,减轻视网膜的反应,增加 RGCs 在高血压大鼠中的生存。

在缺血-再灌注的小鼠急性高血压模型中,RGCs 早期缺血时分裂相关的 Drp1 蛋白表达增加<sup>[49]</sup>。线粒体分裂抑制剂 mdivi-1 可通过抑制 Drp1 介导的过度的线粒体分裂来保护 RGCs。因此,在青光眼视网膜损伤中,阻断 Drp1 的组装可对抗压力增高引起的缺血,作为 RGCs 的一种保护机制。转基因青光眼模型小鼠 RGCs 中线粒体分裂增加,线粒体融合和分裂的平衡被打破,RGCs 凋亡增加<sup>[50]</sup>。

### 2.3.2 RGCs 中的线粒体运输和分布

在慢性高血压性青光眼模型 DBA/2J 小鼠中发现,顺行性轴浆运输的阻断比逆行性轴浆运输的阻断更早出现,影响程度更大,因为轴浆运输阻断是导致青光眼 RGCs 损伤的早期机制之一<sup>[51]</sup>。Munemasa 等<sup>[52]</sup>激光光凝大鼠小梁网后发现眼压升高会损害线粒体的正常功能,还会引起 RGCs 轴浆运输的阻断。进一步提示青光眼轴浆运输障碍发生在 RGCs 轴突变性和细胞死亡之前,线粒体相关马达蛋白的表达下降引起线粒体在 RGCs 中的异常分布。

最近在视神经横断损伤模型中发现,伸展蛋白 (syntaphilin, *SNPH*) 的基因和蛋白表达下降,RGCs 的死亡和轴突变性诱导线粒体和 *SNPH* 一起聚集在 RGCs 的胞体中<sup>[53]</sup>。*SNPH* 是线粒体中的一种停靠蛋白 (docking protein),与微管相互作用以影响线粒体的分布<sup>[54]</sup>。因此,线粒体动力学变化可能在青光眼 RGCs 早期损伤中起着关键作用,且线粒体在 RGCs 中的分布和定位对于 RGCs 轴浆运输至关重要<sup>[55]</sup>。

## 3 小结

对于高度活跃的 RGCs 而言,线粒体动力学在其生存中发挥着核心作用。有关 ADOA 疾病的研究表明,控制线粒体融合的 *OPA1* 基因与 RGCs 密切相关。实验性青光眼模型提示眼压升高引起 RGCs 的线粒体分裂增多,改变调节线粒体融合的 *OPA1* 基因表达,最终诱导 RGCs 的凋亡。线粒体在 RGCs 中的正常运输和分布对于 RGCs 轴突的功能至关重要。针对以上现象,改变线粒体动力学可能是保护 RGCs 非常有前景的治疗策略。

尽管我们对调节 RGCs 线粒体分裂和融合等的变化已有一定的认识,但对引起 RGCs 线粒体改变的机制,特别是上游信号途径所知甚少。线粒体动力学调节的线粒体自噬在维护细胞内环境的稳定中起重要作用,但需要进一步的研究来阐述线粒体动力学对 RGCs 线粒体自噬的调节机制。可否通过干预线粒体的动力学改善青光眼性视神经轴浆运输的障碍有待进一步证实。实时观察 RGCs 线粒体动力学的模型有待建立。进一步探索以线粒体动力学为靶点的基因治疗和药物干预的视神经保护效果,有望为相关神经保护的策略制定提供新的方案。

## 参考文献

[1] Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria; in sickness and in health [J].

- Cell, 2012, 148 (6) : 1145–1159. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.035.
- [2] Kageyama Y, Zhang Z, Sesaki H. Mitochondrial division; molecular machinery and physiological functions [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23 (4) : 427–434. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.04.009.
- [3] Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1817 (10) : 1833–1838. DOI: 10.1016/j.bbabi.2012.02.033.
- [4] Itoh K, Nakamura K, Iijima M, et al. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23 (2) : 64–71. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.10.006.
- [5] Laughlin S, de Ruyter, van Steveninck R, et al. The metabolic cost of neural information [J]. *Nat Neurosci*, 1998, 1 (1) : 36–41. DOI: 10.1038/236.
- [6] Barot M, Gokulgandhi MR, Mitra AK. Mitochondrial dysfunction in retinal diseases [J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36 (12) : 1069–1077. DOI: 10.3109/02713683.2011.607536.
- [7] Tamura Y, Itoh K, Sesaki H. SnapShot: Mitochondrial dynamics [J/OL]. *Cell*, 2011, 145 (7) : 1158 [2015–12–08]. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674\(11\)00660-X](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674(11)00660-X). DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.018.
- [8] Otera H, Ishihara N, Mihara K. New insights into the function and regulation of mitochondrial fission [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833 (5) : 1256–1268. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.02.002.
- [9] Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress [J]. *Science*, 2012, 337 (6098) : 1062–1065. DOI: 10.1126/science.1219855.
- [10] Kaden TR, Li W. Autophagy, mitochondrial dynamics, and retinal diseases [J]. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Phila)*, 2013, 2 (5) : 341–348. DOI: 10.1097/APO.0b013e31829d3e33.
- [11] Friedman JR, Lackner LL, West M, et al. ER tubules mark sites of mitochondrial division [J]. *Science*, 2011, 334 (6054) : 358–362. DOI: 10.1126/science.1207385.
- [12] Song Z, Ghochani M, McCaffery JM, et al. Mitofusins and OPA1 mediate sequential steps in mitochondrial membrane fusion [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20 (15) : 3525–3532. DOI: 10.1091/mbc.E09-03-0252.
- [13] Hoppins S, Nunnari J. Mitochondrial dynamics and apoptosis—the ER connection [J]. *Science*, 2012, 337 (6098) : 1052–1054. DOI: 10.1126/science.1224709.
- [14] Wang Z, Jiang H, Chen S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways [J]. *Cell*, 2012, 148 (1–2) : 228–243. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.030.
- [15] Xun Z, Rivera-Sánchez S, Ayala-Peña S, et al. Targeting of XJB-5-131 to mitochondria suppresses oxidative DNA damage and motor decline in a mouse model of Huntington's disease [J]. *Cell Rep*, 2012, 2 (5) : 1137–1142. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.10.001.
- [16] Mudo G, Makela J, di Liberto V, et al. Transgenic expression and activation of PGC-1 $\alpha$  protect dopaminergic neurons in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69 (7) : 1153–1165. DOI: 10.1007/s00018-011-0850-z.
- [17] Shutt TE, McBride HM. Staying cool in difficult times; mitochondrial dynamics, quality control and the stress response [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833 (2) : 417–424. DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.05.024.
- [18] Karbowski M, Youle RJ. Regulating mitochondrial outer membrane proteins by ubiquitination and proteasomal degradation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23 (4) : 476–482. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.05.007.
- [19] Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin [J/OL]. *PLoS Biol*, 2010, 8 (1) : e1000298 [2015–12–19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811155/>. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000298.
- [20] Tanaka A, Cleland MM, Xu S, et al. Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin [J]. *Cell Biol*, 2010, 191 (7) : 1367–1380. DOI: 10.1083/jcb.201007013.
- [21] Gomes LC, Di BG, Scorrano L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (5) : 589–598. DOI: 10.1038/ncb2220.
- [22] Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11 (12) : 872–884. DOI: 10.1038/nrm3013.
- [23] Saxton WM, Hollenbeck PJ. The axonal transport of mitochondria [J]. *Cell Sci*, 2012, 125 (Pt 9) : 2095–2104. DOI: 10.1242/jcs.053850.
- [24] Birsá N, Norkett R, Higgs N, et al. Mitochondrial trafficking in neurons and the role of the Miro family of GTPase proteins [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41 (6) : 1525–1531. DOI: 10.1042/BST20130234.
- [25] Coughlin L, Morrison RS, Horner PJ, et al. Mitochondrial morphology differences and mitophagy deficit in murine glaucomatous optic nerve [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (3) : 1437–1446. DOI: 10.1167/iovs.14-16126.
- [26] Sheng ZH, Cai Q. Mitochondrial transport in neurons; impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13 (2) : 77–93. DOI: 10.1038/nrn3156.
- [27] Kageyama Y, Zhang Z, Roda R, et al. Mitochondrial division ensures the survival of postmitotic neurons by suppressing oxidative damage [J]. *Cell Biol*, 2012, 197 (4) : 535–551. DOI: 10.1083/jcb.201110034.
- [28] Chen H, Detmer S, Ewald A, et al. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development [J]. *Cell Biol*, 2003, 160 (2) : 189–200. DOI: 10.1083/jcb.200211046.
- [29] Wang X, Winter D, Ashrafi G, et al. PINK1 and Parkin target miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility [J]. *Cell*, 2011, 147 (4) : 893–906. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.018.
- [30] Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease [J]. *Free Radical Biology Med*, 2013, 62 : 90–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.014.
- [31] Jung J, Kim G, Chen H, et al. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke; from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection [J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41 (2–3) : 172–179. DOI: 10.1007/s12035-010-8102-z.
- [32] Cho DH, Nakamura T, Fang J, et al. S-Nitrosylation of Drp1 mediates amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury [J]. *Science*, 2009, 324 (5923) : 102–105. DOI: 10.1126/science.1171091.
- [33] Shin J, Ko HS, Kang H, et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 $\alpha$  contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2011, 144 (5) : 689–702. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.010.
- [34] Knott AB, Perkins G, Schwarzenbacher R, et al. Mitochondrial fragmentation in neurodegeneration [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9 (7) : 505–518. DOI: 10.1038/nrn2417.
- [35] Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies; disease mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30 (2) : 81–114. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.11.002.
- [36] Yu-Wai-Man P, Bailie M, Atawan A, et al. Pattern of retinal ganglion cell loss in dominant optic atrophy due to OPA1 mutations [J]. *Eye (Lond)*, 2011, 25 (5) : 596–602. DOI: 10.1038/eye.2011.2.
- [37] Formichi P, Radi E, Giorgi E, et al. Analysis of opa1 isoforms expression and apoptosis regulation in autosomal dominant optic atrophy (ADOA) patients with mutations in the opa1 gene [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 351 (1–2) : 99–108. DOI: 10.1016/j.jns.2015.02.047.
- [38] Delettre C, Lenaers G, Griffioen JM, et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy [J]. *Nat Genet*, 2000, 26 (2) : 207–210. DOI: 10.1038/79936.
- [39] Alexander C, Votruba M, Pesch UE, et al. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28 [J]. *Nat Genet*, 2000, 26 (2) : 211–215. DOI: 10.1038/79944.
- [40] Ferre M, Amati-Bonneau P, Tourmen Y, et al. eOPA1: an online database for OPA1 mutations [J]. *Hum Mutat*, 2005, 25 (5) : 423–428. DOI: 10.1002/humu.20161.
- [41] Kao SH, Yen MY, Wang AG, et al. Changes in mitochondrial morphology and bioenergetics in human lymphoblastoid cells with four

- novel OPA1 mutations[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(4): 2269-2278. DOI: 10.1167/iov.14-16288.
- [42] Fülöp L, Rajki A, Maka E, et al. Mitochondrial  $Ca^{2+}$  uptake correlates with the severity of the symptoms in autosomal dominant optic atrophy[J]. Cell Calcium, 2015, 57(1): 49-55. DOI: 10.1016/j.ceca.2014.11.008.
- [43] Zhang L, Shi W, Song L, et al. A recurrent deletion mutation in OPA1 causes autosomal dominant optic atrophy in a Chinese family[J/OL]. Sci Reports, 2014, 4: 6936 [2016-03-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221781/>. DOI: 10.1038/srep06936.
- [44] Heiduschka P, Schnichels S, Fuhrmann N, et al. Electrophysiological and histologic assessment of retinal ganglion cell fate in a mouse model for OPA1-associated autosomal dominant optic atrophy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(3): 1424-1431. DOI: 10.1167/iov.09-3606.
- [45] Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma[J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31(2): 152-181. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.002.
- [46] Ju WK, Kim KY, Lindsey JD, et al. Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(11): 4903-4911. DOI: 10.1167/iov.07-1661.
- [47] Ju WK, Kim KY, Duong-Polk KX, et al. Increased optic atrophy type 1 expression protects retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma[J]. Mol Vis, 2010, 16: 1331-1342.
- [48] Dai Y, Weinreb RN, Kim KY, et al. Inducible nitric oxide synthase-mediated alteration of mitochondrial OPA1 expression in ocular hypertensive rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5): 2468-2476. DOI: 10.1167/iov.10-5873.
- [49] Park SW, Kim KY, Lindsey JD, et al. A selective inhibitor of drp1, mdivi-1, increases retinal ganglion cell survival in acute ischemic mouse retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5): 2837-2843. DOI: 10.1167/iov.09-5010.
- [50] Ganapathy PS, Perry RL, Tawfik A, et al. Homocysteine-mediated modulation of mitochondrial dynamics in retinal ganglion cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5551-5558. DOI: 10.1167/iov.11-7256.
- [51] Dengler-Crisch CM, Smith MA, Inman DM, et al. Anterograde transport blockade precedes deficits in retrograde transport in the visual projection of the DBA/2J mouse model of glaucoma[J/OL]. Front Neurosci, 2014, 8: 290 [2016-03-04]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2014.00290/full>. DOI: 10.3389/fnins.2014.00290.
- [52] Munemasa Y, Kitaoka Y, Kuribayashi J, et al. Modulation of mitochondria in the axon and soma of retinal ganglion cells in a rat glaucoma model[J]. J Neurochem, 2010, 115(6): 1508-1519. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.07057.x.
- [53] Miki A, Kanamori A, Nakamura M, et al. The expression of syntaphilin is down-regulated in the optic nerve after axonal injury[J]. Exp Eye Res, 2014, 129: 38-47. DOI: 10.1016/j.exer.2014.10.017.
- [54] Kang JS, Tian JH, Pan PY, et al. Docking of axonal mitochondria by syntaphilin controls their mobility and affects short-term facilitation[J]. Cell, 2008, 132(1): 137-148. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.024.
- [55] Yu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability[J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 36: 217-246. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.07.001.

(收稿日期: 2016-03-20)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

## 眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- $\gamma$ :  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ )
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光原位角膜磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核因子 (nuclear factor)
- OCT: 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 泪液分泌试验 (Schirmer I test)
- shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)