

视网膜能量代谢的 Warburg 效应及其调控机制

韩国鸽¹ 综述 邢怡桥² 审校

¹天津市眼科医院 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 300020;

²武汉大学人民医院眼科中心 430060

通信作者:韩国鸽,Email:dovehanguoge@hotmail.com

【摘要】 视网膜的代谢过程包括物质代谢和能量代谢,视网膜是人体高耗能的神经组织,故维持其能量代谢过程的稳态对于视网膜正常功能的维持极其重要。视网膜能量代谢特征与生长非常快速的肿瘤组织类似,即在有氧情况下主要依赖糖酵解途径供能,称为视网膜 Warburg 效应。视网膜能量代谢的 Warburg 效应重要意义在于,相比于氧化磷酸化途径,葡萄糖可以迅速通过糖酵解途径产生 ATP,并可为快速增生的细胞的生物合成过程供给所需的碳源。视网膜的代谢能量是视网膜中各种细胞代谢活动产能的总和,涉及光感受器细胞、色素上皮细胞、Müller 细胞以及视网膜血管内皮细胞等,研究这些细胞产生 Warburg 效应的原因及细胞间代谢偶联的机制对了解视网膜能量代谢活动的过程非常重要。作为糖酵解途径的关键酶,HK2、PFKFB3 和 PKM2 活性及其表达水平的变化与细胞增生和新生血管的生成有着密切的关联,深入研究这些机制有望为年龄相关性黄斑变性(AMD)等视网膜能量代谢障碍疾病的治疗提供新的思路。本文就视网膜能量代谢的 Warburg 效应及其调控机制进行综述。

【关键词】 视网膜; 能量代谢; Warburg 效应; 关键酶; 调控机制

基金项目: 国家自然科学基金项目(81700849); 天津市自然科学基金项目(18JCQNJC10600)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200717-00505

Warburg effect of retinal energetic metabolism and its regulatory mechanism

Han Guoge¹, Xing Yiqiao²

¹Tianjin Eye Hospital, School of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China; ²Eye Center, Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Han Guoge, Email: dovehanguoge@hotmail.com

[Abstract] Retinal metabolism includes material metabolism and energetic metabolism. Retina is one of the most energy-consuming nerve tissue in human body and mainly relies on glycolysis for energy production, which is similar to very fast-growing tumor tissue. This process is known as Warburg effect. Warburg effect is of great significance, which is demonstrated that glucose is metabolized via glycolysis in a more rapid approach in comparison with oxidative phosphorylation pathway. In addition, glucose also supplies neoplastic tissue with carbon source or metabolic intermediates due to biosynthesis. The produced energy of retina is a summation of different retinal cells and tissue, such as photoreceptors, retinal pigment epithelium (RPE), Müller cells and retinal capillary endothelial cells etc. To understand the underlying mechanism contributing to Warburg effect and provide insight into metabolic coupling between neuron and glia is of important significance. Since key glycolysis enzymes (HK2, PFKFB3 and PKM2) take a pivotal role in controlling retinal cell proliferation and neovascularization, bioenergetic strategy targeting these enzymes suggests new idea in the treatment of retinal diseases where energy failure is part of the pathogenesis. Investigating underlying mechanism of retinal energy metabolism can provide new ideas for the treatment of age-related macular degeneration (AMD) and other diseases related to disordered retinal energy metabolism. The Warburg effect of retinal energetic metabolism and its regulatory mechanism were reviewed in this article.

[Key words] Retina; Energetic metabolism; Warburg effect; Key enzyme; Regulation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81700849); Natural Science Foundation of Tianjin City (18JCQNJC10600)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200717-00505



正常情况下,视网膜组织和细胞的代谢过程包括物质代谢和能量代谢,物质代谢主要满足机体与周围环境不断地进行物质交换,主要代谢方式包括同化作用和异化作用。能量代谢则是通过一系列化学反应来维持细胞和组织生命活动的过程,可分为合成反应和分解反应^[1]。视网膜是人体高耗能的中枢神经组织之一,其能量代谢的稳态对于正常视网膜功能的维持和病理状态下组织的功能修复具有极其重要的作用^[2]。研究发现,尽管糖酵解和氧化磷酸化代谢途径是视网膜能量代谢的主要方式,但是作为中枢系统大脑组织的一部分,视网膜能量代谢特点与生长快、代谢需求高的肿瘤组织类似,即使在氧气充足的条件下也以依赖糖酵解途径供能方式为主,即视网膜的 Warburg 效应^[3]。视网膜 Warburg 效应对于正常视觉功能的维持具有重要作用,我们应当了解视网膜是如何通过对相关的代谢通路进行调控来满足自身所需能量和合成代谢过程,以及这些代谢通路影响视网膜功能和细胞生存状态的方式,这有助于深入了解视网膜疾病状态下能量应激所导致视网膜神经元的凋亡机制^[4-6]。视网膜能量代谢损伤是许多致盲眼病的重要病理生理过程及始控环节,如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和遗传性视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)等^[7-8]。研究视网膜能量代谢的基本特征及其调控机制可及时减轻视网膜的能量损伤,并为以视网膜能量障碍为靶点相关疾病的临床治疗提供新的思路^[9]。

1 视网膜 Warburg 效应的发现

葡萄糖是哺乳动物视网膜能量代谢的主要来源,可通过糖酵解和氧化磷酸化 2 种代谢途径为视网膜细胞供能。糖酵解是将葡萄糖分解形成的丙酮酸直接还原为乳酸,产生 2 个分子腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的过程,而葡萄糖完全氧化磷酸化可产生 36 分子的 ATP。就 ATP 产生效率来说,糖酵解途径产能远低于氧化磷酸化途径,正常情况下只有在氧气缺乏的情况下才会利用糖酵解途径供能。20 世纪 20 年代,德国科学家 Otto Heinrich Warburg 及其团队发现肿瘤细胞即使在氧气充足的条件下也能消耗葡萄糖而产生大量乳酸,称为有氧糖酵解,即 Warburg 效应^[3]。之后在不同组织筛查中,该研究团队发现哺乳动物的正常视网膜组织也表现出类似于肿瘤组织的能量代谢特征,命名为视网膜 Warburg 效应,但并未深入研究其产生的原因和机制^[10-11]。

近年来,随着 Warburg 效应在肿瘤领域研究的逐渐深入,视网膜的 Warburg 效应及其机制逐渐受到关注。Noell^[12]发现给动物注射可抑制 3-磷酸甘油醛脱氢酶从而选择性抑制糖酵解途径的碘乙酸后视力受损严重,表明视网膜对糖酵解反应敏感,之后的离体实验也证实视网膜代谢过程中约 80% 的葡萄糖通过糖酵解途径产生大量的代谢物乳酸^[13-14]。此外,研究发现视网膜神经传导活动高度依赖糖酵解途径的活性,糖酵解途径受阻时视网膜光传导活动严重下降^[15]。然而,为什么视网膜葡萄糖代谢主要通过糖酵解途径而不是氧化磷酸化途径,其具体机制仍不清楚。

2 视网膜中不同组织细胞 Warburg 效应的意义及其原因

视网膜 Warburg 效应的意义主要在于 ATP 合成速度更快及为视网膜合成代谢提供所需的碳源^[2]。一些快速增生的细胞存在生物合成以及能量需求之间的摆动现象,称为能量代谢的节约系统(metabolic budget system)^[16]。这一系统被看作是 Warburg 效应存在的重要意义,即在有限的葡萄糖供应下,增生细胞通过糖酵解途径生成 ATP 供给能量,同时为细胞的生物合成活动制造原料^[17]。视网膜代谢是视网膜组织中不同细胞代谢的总和,这些细胞具有不同的代谢活性和代谢特征,且细胞间存在偶联机制。

2.1 视网膜光感受器细胞

人视网膜光感受器细胞包括视锥细胞和视杆细胞,是一种高度特异性的神经元。视网膜光感受器细胞在感光换能进而进行光传导形成视觉的过程中具有重要作用。研究发现,哺乳动物视网膜组织中的光感受器细胞主要依赖糖酵解途径进行能量代谢^[18]:(1)在肿瘤细胞中调节 Warburg 效应重要的关键酶,如己糖激酶(hexokinase 2, HK2)和丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)均在视网膜光感受器细胞中呈高表达^[19-20];(2)不同生物种类视网膜的 Warburg 效应的程度与光感受器细胞中视紫红质的更新比例呈正相关^[21-22];(3)无论是在有氧还是无氧的环境中,视网膜光感受器细胞均产生大量乳酸,同时对糖酵解途径相关酶抑制剂敏感^[15];(4)特异性地抑制糖酵解反应会减少视杆细胞外节的合成,导致外节变短^[20],表明糖酵解水平对于视杆细胞外节的合成具有重要作用。

糖酵解途径对于视网膜光感受器细胞生理功能的维持具有重要意义。首先,脊椎动物视网膜光感受器细胞具有极强的代谢活性,能量消耗较高^[23],相较于氧化磷酸化途径,糖酵解途径可以更快地产生 ATP,为细胞提供所需的能量。其次,糖酵解分支途径,如丝氨酸生物合成途径以及糖原合成途径,可为氨基酸的合成代谢提供代谢中间产物,视网膜光感受器细胞在感光换能过程中大量膜盘脱落或更新,并合成视紫红质,需要大量的能量和氨基酸来满足自身合成代谢的需求^[15]。视紫红质是一种 G 蛋白偶联受体,富含丝氨酸。糖酵解的中间代谢产物 3-磷酸甘油酸在一系列酶的作用下转换成丝氨酸,为磷脂丝氨酸以及鞘氨醇的合成提供原料。丝氨酸代谢异常与视网膜疾病相关。研究发现,黄斑变性以及黄斑毛细血管扩张症患者丝氨酸代谢相关基因发生异常,血浆中丝氨酸水平下降^[24],同时视紫红质的糖基化过程所需的多聚糖也主要是通过糖酵解的中间产物 6-磷酸果糖转换生成的^[2,25-26]。

糖酵解途径的中间代谢产物 6-磷酸葡萄糖还可通过磷酸戊糖途径产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),这对于脂肪酸的生物合成、维持细胞氧化还原状态、抑制细胞凋亡以及减少光漂白作用(促进视黄醛转化成全反式视黄醇)有重要意义^[27]。虽然磷酸戊糖途径仅占葡萄糖氧化代谢的 1.5%~10.0%^[28],但是在大鼠视网膜细胞培养过程中发现,磷酸戊糖途径受到阻断后细胞的凋亡率和坏死率均升高,这表明磷酸戊糖途径对于视网

膜代谢有极其重要的作用^[9]。

2.2 视网膜色素上皮细胞

视网膜色素上皮 (retinal pigmented epithelium, RPE) 细胞位于脉络膜毛细血管内皮细胞层与光感受器细胞层之间, 构成血-视网膜屏障, 对于维持视网膜光感受器细胞的正常生理功能具有重要作用。RPE 细胞与视网膜光感受器细胞之间的分子交换和代谢联系非常紧密, 共同构成视网膜-RPE 代谢生态系统^[29]。离体实验结果显示, RPE 细胞具有极强的糖酵解活性, 组织中葡萄糖缺乏时 RPE 细胞还可利用乳酸供能; 而在体研究结果显示, RPE 层更倾向于将葡萄糖转移给光感受器细胞以供能^[30]。RPE 细胞膜中葡萄糖转运蛋白 1 呈高表达, 可促进葡萄糖从血中转运到光感受器细胞^[31]。光感受器细胞糖酵解产生大量的乳酸为 RPE 细胞提供能量物质, 同时抑制 RPE 细胞利用糖酵解供能, 促进葡萄糖通过血-视网膜屏障^[29]。研究发现, 促进 RPE 细胞糖酵解活性可导致光感受器细胞发生凋亡, 而光感受器细胞能量代谢相关基因突变也会导致 RPE 细胞发生退行性病变^[32-33]。

2.3 视网膜 Müller 细胞

Müller 细胞是脊椎动物视网膜主要的神经胶质细胞, 位于内界膜和 RPE 层之间, 是唯一贯穿于视网膜各层的细胞。离体实验表明, 视网膜 Müller 细胞具有极强的 Warburg 效应, 在有氧条件下约 99% 的葡萄糖转化成乳酸^[34-35]。实验还发现, 即使线粒体功能受抑制, Müller 细胞也能存活, 但是抑制糖酵解过程则严重影响其 ATP 的合成^[35]。

视网膜 Müller 细胞的 Warburg 效应具有重要的生理意义。由于视网膜 Müller 细胞与视网膜光感受器细胞存在代谢偶联机制, Müller 细胞通过 Warburg 效应所产生的乳酸可被神经元再利用进行三羧酸循环。另外, 因为糖酵解途径无需消耗氧气, 因此可以为周围的神经元提供更多的氧气, 有证据表明 Müller 细胞缺失的动物模型中视网膜光感受器细胞发生退行性病变^[36]。然而, Müller 细胞 Warburg 效应的分子调控机制尚未完全阐明, 仍待进一步研究。

2.4 视网膜神经节细胞

视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 位于视网膜内层, 其轴突汇集形成视神经, 对于视觉信号从视神经传导到中枢神经系统具有重要作用。神经元信号的传递过程需要消耗大量能量, 与光感受器细胞和 Müller 细胞不同, RGCs 主要依赖氧化磷酸化过程供能。视网膜内 RGCs 轴突没有髓鞘包裹, 因此周围的神经胶质细胞, 特别是 Müller 细胞对其具有重要的保护作用^[37]。推测 Müller 细胞代谢产生的乳酸可为 RGCs 提供必需的能源物质, 视网膜内层中和表达乳酸羧基转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) 和 MCT4^[38], 也进一步印证了上述假设。Vohra 等^[39]研究发现, 培养液中是否存在葡萄糖对 RGCs 乳酸代谢率无明显影响, 而在无葡萄糖的培养基中加入乳酸会提高 RGCs 的存活率, 因此 RGCs 更倾向于利用乳酸而非葡萄糖作为能源物质, 这对于其生存和能量代谢具有重要作用, 这是因为进入 RGCs 的乳酸被迅速转化为丙酮酸进入线粒体进行氧化磷酸化以供能, 可避免过多乳酸堆积

引起的酸中毒对 RGCs 的损伤。对于视神经损伤模型的研究发现, 受损的 RGCs 更倾向于利用氧化磷酸化途径以供能, 这会增加氧化应激反应, 从而加重视神经损伤, 用相关药物增强糖酵解通路的活性后可改善 RGCs 存活率, 这些研究结果为视神经损伤的治疗研究奠定了基础^[40]。

2.5 视网膜毛细血管内皮细胞

视网膜毛细血管内皮细胞是构成血-视网膜屏障的重要组成部分, 对于维持视网膜的正常结构和生理功能发挥重要作用。视网膜毛细血管内皮细胞主要依赖糖酵解途径而不是氧化磷酸化进行供能^[41]。例如, 在氧诱导的视网膜病变模型中, 上调视网膜血管内皮细胞腺苷 A2a 受体的表达可以增强缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible transcription factor-1, HIF-1) 依赖的血管内皮细胞糖酵解活性, 对于病理性新生血管的生成具有重要作用^[42]。另外, 骨髓来源的血管内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 可以对血管生成过程发挥调控作用, 主要体现在损伤或缺血条件下的血管修复以及新生血管的生成过程中, 可能与 Warburg 效应的调控相关。例如, 经典 Wnt 信号通路改变 EPCs 线粒体的生物合成功能, 通过调控糖酵解活性在降低 EPCs 干细胞特性的同时促进其分化为血管内皮细胞, 诱导病理性新生血管生成^[43]。

研究发现, 视网膜除了主要利用葡萄糖供能外, 还可以利用其他物质进行能量代谢, 如脂肪酸^[2]。在线粒体内, 脂肪酸通过 β -氧化过程产生乙酰辅酶 A, 从而进入三羧酸循环产生 ATP。视网膜光感受器细胞上富含极低密度脂蛋白受体 (very-low-density lipoprotein receptor, VLDLR), 其主要功能是负责脂肪酸的摄取。实验证明, *Vldlr* 基因表达的缺失会阻碍动物模型中视网膜脂肪酸代谢以及线粒体功能, 进而诱导视网膜病变。因此, 除了利用葡萄糖代谢以外, 视网膜脂质代谢异常也可能是视网膜病变的始动因素^[4]。

3 视网膜 Warburg 效应的调控机制

视网膜糖酵解途径异常与多种眼科疾病的发生和发展密切相关, 糖酵解途径的关键酶是调控的关键位点, 在调控视网膜细胞糖酵解的过程中发挥重要作用, 可能成为相关疾病潜在的诊断标志物和治疗靶点。基于在肿瘤领域研究的成果, 视网膜 Warburg 效应调控机制的深入研究成为关注的热点。

3.1 己糖激酶

葡萄糖代谢的第一步是由己糖激酶 (hexokinase, HK) 完成的。HK 是一种磷酸化酶, 可以催化葡萄糖发生磷酸化反应, 生成 6-磷酸-葡萄糖。HK 有 4 种亚型 (HK1~4), 其中 HK2 的催化活性较强, 这与其独特的结构特征有关。HK2 蛋白的氨基 N 端突出区域有 α -螺旋与其 C 端相连, 这对于维持 HK2 高催化活性具有重要作用^[44]。HK2 在大多数肿瘤细胞中表达量显著升高, 活性增加, 促进细胞糖酵解, 与细胞增生密切相关。与肿瘤细胞类似, 光感受器细胞中 HK2 蛋白的高表达与其快速增生、高合成和能量代谢需求有关。小鼠视网膜蛋白组学分析发现, HK1 分布于视网膜各层, 而 HK2 则特异性地表达于光感受器细胞, 同时 HK2 与线粒体共定位, 与线粒体结合后其分解代

谢活性明显升高^[6]。研究发现,己糖激酶相关基因表达缺失可导致 RP^[45]。己糖激酶结构域蛋白 HKDC1 是己糖激酶类似物,可参与葡萄糖代谢,但其酶活性较低, *Hkdc1* 基因主要表达于视网膜光感受器细胞内节, *Hkdc1* 基因敲除小鼠暗视视网膜电图反应下降,视网膜外核层变薄,与常染色体隐性遗传视网膜变性的发生有关^[46]。

HK2 蛋白的表达调控受多因素的影响,代谢适应、炎症反应和氧化还原内稳态之间的动态平衡与肿瘤进展密切相关。炎症因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 可通过 JNK 通路影响 HK2 的核转录,同时伴随 SIRT6、Nrf2 以及 XOR 表达量升高^[47]。首先, Nrf2 可调控 HIF-1 α 的聚集过程,而在 *Hk2* 基因启动子区有 HIF-1 α 顺式反应元件,因此可促进核内 HK2 表达^[48];其次, SIRT6 是一种 NAD⁺ 组氨酸脱乙酰酶,可影响 β -catenin/Wnt 通路,进而负性调控 *Hk2* 基因的表达^[49-50]。

3.2 果糖-2,6-二磷酸酶 3

6-磷酸果糖激酶-1 (6-phosphofructokinase 1, PFK1) 是糖酵解途径的第 2 个关键酶,催化 6-磷酸果糖生成 1,6-二磷酸果糖^[51]。PFK1 由 2,6-二磷酸果糖变构激活,果糖-2,6-二磷酸酶 3 (fructose-2,6-bisphosphatase isoform 3, PFKFB3) 具有显著的激酶活性,可正向调节葡萄糖摄取,增加果糖-2,6-二磷酸含量^[52]。因此 PFKFB3 是糖酵解途径的重要调节器,可增强糖酵解,加速细胞周期活动,促进血管生成^[53]。血管内皮细胞代谢所需的能量供应 80% 以上来自于糖酵解^[54], PFKFB3 对血管内皮细胞糖酵解活性具有重要的调节作用,研究表明,在血管内皮细胞中 PFKFB3 蛋白表达下降 76%~84% 的情况下,糖酵解活性下降 35%~40%^[55]。此外,有研究表明 PFKFB3 在新生血管的形成过程中发挥着至关重要的作用,而病理性的血管生成与多种视网膜疾病重要的病理生理过程有关,如糖尿病视网膜病变以及 AMD。在氧诱导的视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy, OIR) 以及 AMD 鼠模型中,抑制 PFKFB3 蛋白表达会显著抑制视网膜新生血管的形成^[55-56]。因此, PFKFB3 作为有氧糖酵解过程中的重要调节酶之一,可能成为调节新生血管形成、治疗视网膜相关疾病的潜在作用靶点。

3.3 丙酮酸激酶

丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 是磷酸烯醇式丙酮酸 (phosphoenolpyruvate, PEP) 形成丙酮酸盐最后一步的关键酶,由 *PKLR* (pyruvate kinase isozymes R) 以及 *PKLM* (pyruvate kinase isozymes M) 基因编码。M 型 PK 在哺乳动物组织中表达更多,其中 M1 型和 M2 型 PK 的区别在于第 9 外显子和第 10 外显子的不同,而 PKM2 表达于许多哺乳动物肿瘤组织中^[57]。Christofk 等^[58] 研究发现,将 PKM1 亚型转换为 PKM2 亚型表达于肿瘤组织中可促进 Warburg 效应,并证明 PKM2 与有氧糖酵解有关。研究发现, PKM2 广泛表达于大多数哺乳动物视网膜内层,如光感受器细胞中,在 Müller 细胞等胶质细胞中也有少量表达,而 PKM1 则更多定位于视网膜外层如 RGCs 中^[59]。

PKM2 的磷酸化水平变化在代谢、转录等多个水平精确调控细胞增生以及细胞周期等活动^[60]。首先,研究表明光照可以影响小鼠光感受器细胞内 PKM2 在 Tyr105 位点的磷酸化水平变

化,并降低细胞内丙酮酸激酶活性,促进 Warburg 效应^[61],这可能与磷酸化 PKM2 在细胞质水平上影响其活性四聚体形式含量有关。另外,作为激酶, PKM2 以及其磷酸化形式还可以通过调节有丝分裂检查点、染色体分离以及细胞质分裂促进细胞周期^[62-63]。其次,在转录方面,磷酸化的 PKM2 可以与 PIN 结合形成顺反异构化,进而与核定位信号肽受体蛋白相互作用,进入细胞核内可以作为辅助激活因子,放大激酶级联效应^[64]。

有氧糖酵解与湿性 AMD (wet AMD, wAMD) 的发生和发展有着密切的联系^[65]。wAMD 患者视网膜光感受器细胞中 PKM2 表达明显增加,同时患者血液中可检测出 PKM2 抗体^[66]。另有研究发现, wAMD 患者乳酸与丙酮酸含量比值升高,表明糖酵解活性增强^[67]。wAMD 以脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 生成成为特征,炎症过程与 WNT/ β -catenin 通路活性上调有关。WNT/ β -catenin 通路可通过上调 PI3K/Akt 通路活化 HIF-1 α ,进而促进糖酵解相关的酶 HK2 和 PKM2 表达升高^[8],促使光感受器细胞通过糖酵解途径代谢葡萄糖,阻止葡萄糖进入三羧酸循环进行代谢,从而减少氧化应激损伤^[68],同时促使细胞质内的丙酮酸转换成乳酸,高浓度的乳酸促进组织中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达,血管内皮细胞依赖有氧糖酵解为其生长和增生功能供能,进而诱导 CNV 的形成。

综上所述,视网膜能量代谢状态对于维持视网膜神经元的正常结构和功能发挥至关重要的作用。视网膜 Warburg 效应不仅为视网膜细胞的能量代谢提供了大量的 ATP,同时还提供了用于细胞生物合成的大量中间产物。然而,在某些视网膜疾病状态下,如 AMD 视网膜糖酵解活性将发生变化;作为糖酵解途径的关键酶, HK2、PFKFB3 和 PKM2 活性及其表达水平的变化与细胞增生和新生血管的生成有着密切的关联,深入研究这些机制有望为视网膜能量代谢相关疾病的治疗提供新的思路和治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邵彦,李筱荣.从能量代谢角度看糖尿病相关眼病的诊疗[J].中华实验眼科杂志,2020,38(9):729-732. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200527-00377. Shao Y, Li XR. A metabolic perspective in diabetic ocular disease[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(9): 729-732. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200527-00377.
- [2] Joyal JS, Gantner ML, Smith L. Retinal energy demands control vascular supply of the retina in development and disease; the role of neuronal lipid and glucose metabolism [J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 64: 131-156. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.002.
- [3] Bayley JP, Devilee P. The Warburg effect in 2012 [J]. Curr Opin Oncol, 2012, 24(1): 62-67. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834deb9e.
- [4] Joyal JS, Sun Y, Gantner ML, et al. Retinal lipid and glucose metabolism dictates angiogenesis through the lipid sensor Ffar1 [J]. Nat Med, 2016, 22(4): 439-445. DOI: 10.1038/nm.4059.
- [5] Ali N, Fridlich R, Millet-Puel G, et al. Rod-derived cone viability factor promotes cone survival by stimulating aerobic glycolysis [J]. Cell, 2015, 161(4): 817-832. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.023.
- [6] Zhang L, Du J, Justus S, et al. Reprogramming metabolism by targeting sirtuin 6 attenuates retinal degeneration [J]. J Clin Invest, 2016,

- 126(12):4659-4673. DOI:10.1172/JCI86905.
- [7] Petit L, Ma S, Cipi J, et al. Aerobic glycolysis is essential for normal rod function and controls secondary cone death in retinitis pigmentosa[J]. Cell Rep, 2018, 23(9):2629-2642. DOI:10.1016/j.celrep.2018.04.111.
- [8] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, et al. Aerobic glycolysis hypothesis through WNT/beta-catenin pathway in exudative age-related macular degeneration[J]. J Mol Neurosci, 2017, 62(3-4):368-379. DOI:10.1007/s12031-017-0947-4.
- [9] Han G, Wood JP, Chidlow G, et al. Mechanisms of neuroprotection by glucose in rat retinal cell cultures subjected to respiratory inhibition[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(12):7567-7577. DOI:10.1167/iovs.13-12200.
- [10] Fiske BP, Vander Heiden MG. Seeing the Warburg effect in the developing retina[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(8):790-791. DOI:10.1038/ncb2554.
- [11] Ng SK, Wood JP, Chidlow G, et al. Cancer-like metabolism of the mammalian retina[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2015, 43(4):367-376. DOI:10.1111/ceo.12462.
- [12] Noell WK. The effect of iodoacetate on the vertebrate retina[J]. J Cell Comp Physiol, 1951, 37(2):283-307. DOI:10.1002/jcp.1030370209.
- [13] Winkler BS, Pourcho RG, Starnes C, et al. Metabolic mapping in mammalian retina: a biochemical and ³H-2-deoxyglucose autoradiographic study[J]. Exp Eye Res, 2003, 77(3):327-337. DOI:10.1016/s0014-4835(03)00147-7.
- [14] Wang L, Kondo M, Bill A. Glucose metabolism in cat outer retina. Effects of light and hyperoxia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(1):48-55.
- [15] Winkler BS. Glycolytic and oxidative metabolism in relation to retinal function[J]. J Gen Physiol, 1981, 77(6):667-692. DOI:10.1085/jgp.77.6.667.
- [16] Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(7):969-980. DOI:10.1016/j.biocel.2010.02.005.
- [17] Agathocleous M, Love NK, Randlett O, et al. Metabolic differentiation in the embryonic retina[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(8):859-864. DOI:10.1038/ncb2531.
- [18] Casson RJ, Chidlow G, Han G, et al. An explanation for the Warburg effect in the adult mammalian retina[J/OL]. Clin Exp Ophthalmol, 2013, 41(5):517[2020-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23231728>. DOI:10.1111/ceo.12050.
- [19] Ng SK, Wood JP, Chidlow G, et al. Cancer-like metabolism of the mammalian retina[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2015, 43(4):367-376. DOI:10.1111/ceo.12462.
- [20] Chinchore Y, Begaj T, Wu D, et al. Glycolytic reliance promotes anabolism in photoreceptors[J/OL]. Elife, 2017, 6:e25946[2020-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598329/>. DOI:10.7554/eLife.25946.
- [21] Young RW. The renewal of photoreceptor cell outer segments[J]. J Cell Biol, 1967, 33(1):61-72. DOI:10.1083/jcb.33.1.61.
- [22] Agathocleous M, Love NK, Randlett O, et al. Metabolic differentiation in the embryonic retina[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(8):859-864. DOI:10.1038/ncb2531.
- [23] Hsu SC, Molday RS. Glucose metabolism in photoreceptor outer segments. Its role in phototransduction and in NADPH-requiring reactions[J]. J Biol Chem, 1994, 269(27):17954-17959.
- [24] Scerri TS, Quagliari A, Cai C, et al. Genome-wide analyses identify common variants associated with macular telangiectasia type 2[J]. Nat Genet, 2017, 49(4):559-567. DOI:10.1038/ng.3799.
- [25] Murray AR, Fliesler SJ, Al-Ubaidi MR. Rhodopsin: the functional significance of asn-linked glycosylation and other post-translational modifications[J]. Ophthalmic Genet, 2009, 30(3):109-120. DOI:10.1080/13816810902962405.
- [26] Asano T, Katagiri H, Takata K, et al. The role of N-glycosylation of GLUT1 for glucose transport activity[J/OL]. J Biol Chem, 1991, 266(36):24632-24636[2020-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1761560>.
- [27] Punzo C, Xiong W, Cepko CL. Loss of daylight vision in retinal degeneration; are oxidative stress and metabolic dysregulation to blame? [J]. J Biol Chem, 2012, 287(3):1642-1648. DOI:10.1074/jbc.R111.304428.
- [28] Winkler BS, Arnold MJ, Brassell MA, et al. Glucose dependence of glycolysis, hexose monophosphate shunt activity, energy status, and the polyol pathway in retinas isolated from normal (nondiabetic) rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(1):62-71.
- [29] Kanow MA, Giarmarco MM, Jankowski CS, et al. Biochemical adaptations of the retina and retinal pigment epithelium support a metabolic ecosystem in the vertebrate eye[J/OL]. Elife, 2017, 6:e28899[2020-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901286>. DOI:10.7554/eLife.28899.
- [30] Coffe V, Carbajal RC, Salceda R. Glucose metabolism in rat retinal pigment epithelium[J]. Neurochem Res, 2006, 31(1):103-108. DOI:10.1007/s11064-005-9236-7.
- [31] Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, et al. Regulation of retinal blood flow in health and disease[J]. Prog Retin Eye Res, 2008, 27(3):284-330. DOI:10.1016/j.preteyeres.2008.02.002.
- [32] Kurihara T, Westenskow PD, Gantner ML, et al. Hypoxia-induced metabolic stress in retinal pigment epithelial cells is sufficient to induce photoreceptor degeneration[J/OL]. Elife, 2016, 5:e14319[2020-06-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978795>. DOI:10.7554/eLife.14319.
- [33] Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, et al. Photoreceptor degeneration; genetic and mechanistic dissection of a complex trait[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(4):273-284. DOI:10.1038/nrg2717.
- [34] Winkler BS, Starnes CA, Sauer MW, et al. Cultured retinal neuronal cells and Müller cells both show net production of lactate[J]. Neurochem Int, 2004, 45(2-3):311-320. DOI:10.1016/j.neuint.2003.08.017.
- [35] Winkler BS, Arnold MJ, Brassell MA, et al. Energy metabolism in human retinal Müller cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(10):3183-3190.
- [36] Chung SH, Shen W, Gillies MC. Laser capture microdissection-directed profiling of glycolytic and mTOR pathways in areas of selectively ablated Müller cells in the murine retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(10):6578-6585. DOI:10.1167/iovs.13-12311.
- [37] Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina[J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 51:1-40. DOI:10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.
- [38] Chidlow G, Wood JP, Graham M, et al. Expression of monocarboxylate transporters in rat ocular tissues[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 288(2):C416-428. DOI:10.1152/ajpcell.00037.2004.
- [39] Vohra R, Aldana BI, Bulli G, et al. Lactate-mediated protection of retinal ganglion cells[J]. J Mol Biol, 2019, 431(9):1878-1888. DOI:10.1016/j.jmb.2019.03.005.
- [40] Zhu J, Li P, Zhou YG, et al. Altered energy metabolism during early optic nerve crush injury; implications of Warburg-like aerobic glycolysis in facilitating retinal ganglion cell survival[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(7):761-777. DOI:10.1007/s12264-020-00490-x.
- [41] Ghesquière B, Wong BW, Kuchnio A, et al. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease[J]. Nature, 2014, 511(7508):167-176. DOI:10.1038/nature13312.
- [42] Liu Z, Yan S, Wang J, et al. Endothelial adenosine A2a receptor-mediated glycolysis is essential for pathological retinal angiogenesis[J/OL]. Nat Commun, 2017, 8(1):584[2020-06-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28928465>. DOI:10.1038/s41467-017-00551-2.
- [43] Shao Y, Chen J, Freeman W, et al. Canonical Wnt signaling promotes neovascularization through determination of endothelial progenitor cell fate via metabolic profile regulation[J]. Stem Cells, 2019, 37(10):1331-1343. DOI:10.1002/stem.3049.
- [44] Nawaz MH, Ferreira JC, Nedyalkova L, et al. The catalytic inactivation



- of the N-half of human hexokinase 2 and structural and biochemical characterization of its mitochondrial conformation [J/OL]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1): BSR20171666 [2020-06-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298880>. DOI: 10.1042/B SR20171666.
- [45] Woldetsadik AD, Vogel MC, Rabeh WM, et al. Hexokinase II-derived cell-penetrating peptide targets mitochondria and triggers apoptosis in cancer cells [J]. *FASEB J*, 2017, 31(5): 2168-2184. DOI: 10.1096/fj.201601173R.
- [46] Zhang L, Sun Z, Zhao P, et al. Whole-exome sequencing revealed HKDC1 as a candidate gene associated with autosomal-recessive retinitis pigmentosa [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(23): 4157-4168. DOI: 10.1093/hmg/ddy281.
- [47] Sheikh T, Gupta P, Gowda P, et al. Hexokinase 2 and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 transcriptionally coactivate xanthine oxidoreductase expression in stressed glioma cells [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(13): 4767-4777. DOI: 10.1074/jbc.M117.816785.
- [48] Kim JW, Gao P, Liu YC, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(21): 7381-7393. DOI: 10.1128/MCB.00440-07.
- [49] Gupta P, Sheikh T, Sen E. SIRT6 regulated nucleosomal occupancy affects Hexokinase 2 expression [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357(1): 98-106. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.05.005.
- [50] Singh A, Sen E. Reciprocal role of SIRT6 and Hexokinase 2 in the regulation of autophagy driven monocyte differentiation [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 365-374. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.09.028.
- [51] Ros S, Schulze A. Balancing glycolytic flux; the role of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2, 6-bisphosphatases in cancer metabolism [J/OL]. *Cancer Metab*, 2013, 1(1): 8 [2020-06-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24280138/>. DOI: 10.1186/2049-3002-1-8.
- [52] Rodríguez-García A, Samsó P, Fontova P, et al. TGF- β 1 targets Smad, p38 MAPK, and PI3K/Akt signaling pathways to induce PFKFB3 gene expression and glycolysis in glioblastoma cells [J]. *FEBS J*, 2017, 284(20): 3437-3454. DOI: 10.1111/febs.14201.
- [53] Cruys B, Wong BW, Kuchnio A, et al. Glycolytic regulation of cell rearrangement in angiogenesis [J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12240 [2020-06-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436424>. DOI: 10.1038/ncomms12240.
- [54] De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting [J]. *Cell*, 2013, 154(3): 651-663. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.037.
- [55] Xu Y, An X, Guo X, et al. Endothelial PFKFB3 plays a critical role in angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6): 1231-1239. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303041.
- [56] Schoors S, De Bock K, Cantelmo AR, et al. Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(1): 37-48. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.11.008.
- [57] Yang W, Lu Z. Nuclear PKM2 regulates the Warburg effect [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(19): 3154-3158. DOI: 10.4161/cc.26182.
- [58] Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth [J]. *Nature*, 2008, 452(7184): 230-233. DOI: 10.1038/nature06734.
- [59] Casson RJ, Wood JP, Han G, et al. M-type pyruvate kinase isoforms and lactate dehydrogenase A in the mammalian retina; metabolic implications [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(1): 66-80. DOI: 10.1167/iovs.15-17962.
- [60] Filipov FV. Cancer metabolism meets systems biology: pyruvate kinase isoform PKM2 is a metabolic master regulator [J/OL]. *J Carcinog*, 2013, 12: 14 [2020-06-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23961261>. DOI: 10.4103/1477-3163.115423.
- [61] Rajala RV, Rajala A, Kooker C, et al. The Warburg effect mediator pyruvate kinase M2 expression and regulation in the retina [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37727 [2020-06-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27883057>. DOI: 10.1038/srep37727.
- [62] Jiang Y, Li X, Yang W, et al. PKM2 regulates chromosome segregation and mitosis progression of tumor cells [J]. *Mol Cell*, 2014, 53(1): 75-87. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.11.001.
- [63] Jiang Y, Wang Y, Wang T, et al. PKM2 phosphorylates MLC2 and regulates cytokinesis of tumour cells [J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5566 [2020-06-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412762>. DOI: 10.1038/ncomms6566.
- [64] Yang W, Zheng Y, Xia Y, et al. ERK1/2-dependent phosphorylation and nuclear translocation of PKM2 promotes the Warburg effect [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(12): 1295-1304. DOI: 10.1038/ncb2629.
- [65] Chiu CJ, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(1): 18-53. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.09.001.
- [66] Morohoshi K, Ohbayashi M, Patel N, et al. Identification of anti-retinal antibodies in patients with age-related macular degeneration [J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 93(2): 193-199. DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.03.007.
- [67] Yokosako K, Mimura T, Funatsu H, et al. Glycolysis in patients with age-related macular degeneration [J]. *Open Ophthalmol J*, 2014, 8: 39-47. DOI: 10.2174/1874364101408010039.
- [68] Léveillard T, Sahel JA. Metabolic and redox signaling in the retina [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(20): 3649-3665. DOI: 10.1007/s00018-016-2318-7.

(收稿日期: 2020-07-17 修回日期: 2021-06-13)

(本文编辑: 尹卫靖)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

立宝舒(卡波姆眼用凝胶) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页

尼目克司(醋甲唑胺片) 杭州仟源保灵药业有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

欧蓝(人工晶状体) 天津高视晶品医疗技术有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底