

视神经疾病与能量代谢及轴浆转运的关系

王江华¹⁾ 田国红²⁾ 何士刚^{1)*}

(¹⁾ 上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200240; ²⁾ 复旦大学附属耳鼻喉科医院, 上海 200031)

摘要 神经细胞的特化之一是其轴突, 长度可达胞体直径的几百甚至几千倍. 轴浆转运维系着胞体和轴突终末之间大量的物质交流, 保证神经细胞发挥正常功能. 轴浆转运障碍可以导致神经细胞功能受损直至凋亡. 在一些视神经疾病中, 轴浆转运功能的改变是最早出现的症状, 因此也可能成为治疗的潜在靶点. 在青光眼和视神经缺血的动物模型中, 轴浆转运功能的下降是最早出现的变化之一. 而 Leber's 遗传性视神经病变(LHON)和常染色体显性视神经萎缩(ADOA)是已知线粒体功能障碍引起的视神经疾病. 不难想象, 长距离轴浆转运功能对能量代谢尤其敏感, 因此在 LHON 和 ADOA 中可能也有不同程度的下降, 但似乎并没有受到足够关注. 本文首先回顾了微管和马达蛋白在轴浆转运中的作用, 比较分析以上所述几种疾病的发病机制、临床表现及治疗手段, 试图发现它们之间的共同特点以及这些特点与能量代谢、轴浆转运之间的潜在关系, 为其治疗提供新的思路.

关键词 视神经疾病, 青光眼, Leber's 遗传性视神经病变, 常染色体显性视神经萎缩, 能量代谢, 轴浆转运

学科分类号 R774.6

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0373

神经元是一种极化细胞, 即它具有树突、胞体和轴突. 细胞内的物质运输是其进行生命活动的基本功能之一, 而神经元轴突相对胞体极大的长度, 对细胞器和蛋白质以及其他物质在细胞内的转运形成了一定的挑战. 细胞内的物质运输依赖微管和马达蛋白. 视网膜神经节细胞是视网膜的输出元件, 它的轴突组成视神经, 在一些视觉系统疾病中, 视神经轴浆转运可能也会是易感环节. 在青光眼中, 有大量研究表明轴浆转运功能障碍的出现远早于视网膜神经节细胞的死亡. 轴浆转运是一个耗能的过程, 对青光眼模型的研究表明, 轴浆转运障碍可能与线粒体功能受到各种影响而发生异常有关. 这使我们联想到 Leber's 遗传性视神经病变和常染色体显性视神经萎缩这两种已明确的线粒体异常引起的视神经疾病中轴浆转运可能也会发生异常. 我们比较分析了这几种疾病的病因、症状及治疗方法, 试图发现提高能量代谢水平或重塑轴浆转运功能的方法, 为这些疾病的治疗提供新思路.

的最基本功能之一, 对神经元尤为重要. 因为神经元拥有一个独特的结构——轴突, 其长度可达胞体直径的几千倍. 很多蛋白质和细胞器需要从胞体运输到轴突及其终末, 而轴突终末从靶位置摄取的某些物质, 也需要运输到胞体发挥作用, 有些甚至可以影响细胞存活.

细胞的物质运输系统由微管和马达蛋白组成. 微管是由 13 个原丝聚合形成的中空管状结构, 每个原丝都是由结构相似的球蛋白 α 、 β 微管蛋白 (α -, β -tubulin) 异二聚体组合成的. 其聚合和水解较快的一端被称为正极, 另一端则为负极. 正极分布于细胞外周, 负极则集中在细胞核附近的中心粒. 由于微管蛋白结合的鸟苷酸可以有二磷酸或三磷酸的形式, 所以微管蛋白在一定条件下会表现出动态不稳定(dynamic instability), 即微管蛋白的一端会在延伸和缩短之间转换. 在神经细胞的轴突中, 微管的排列方向与胞体内是一致的: 正极朝向

1 轴浆转运

细胞内蛋白质和细胞器的运输是进行生命活动

* 通讯联系人.

Tel: 021-34206164, E-mail: shiganghe@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2015-11-30, 接受日期: 2015-12-07

突触终末而负极朝向胞体。微管是轴浆转运的轨道,微管蛋白的翻译后修饰能形成更为稳定的微管结构。Hammond等^[1]认为微管的动力学特性主要是由微管蛋白的翻译后修饰等引起。2010年,Janke和Kneussel^[2]发现,在成熟稳定的轴突中富含乙酰化的 α -tubulin,它们与微管的稳定相关。2012年,Cho等^[3]也发现在外周神经系统中的轴突损伤处乙酰化的神经微管蛋白明显减少。

与微管结合的马达蛋白有2种:驱动蛋白(kinesins)家族和动力蛋白(dyneins)家族。驱动蛋白结构与肌球蛋白(myosin II)相似,由2条重链和2条轻链组成。重链的头部是球型马达结构域,尾部由2条重链组成二聚体。驱动蛋白超家族拥有至少10个家族。大多数成员的马达域在N端,向微管的正极运输,而一些成员的马达域在C端,向微管的负极运输。驱动蛋白的运输速度在2~3 mm/s。动力蛋白家族则负责向微管的负极运输。轴浆转运中涉及的是胞浆动力蛋白(cytoplasmic dyneins)。它们通常是重链的同二聚体,有2个大的马达域构成的头部,运输速度可达14 mm/s。动力蛋白本身就是一个大的蛋白质复合体,在运送细胞器时,它们还需要和另一个大的复合体动力蛋白激活蛋白(dynactin)形成复合体。

根据物质运输的速度,轴浆转运可分为快速运输和慢速运输。我们对轴浆转运速度的认识多来自于经典的脉冲追踪术,这种方法用于多种动物的在体研究,发现一部分被标记的蛋白(膜性细胞器和膜蛋白)运动速度较快,为50~200 mm/d,细胞骨架蛋白如微管蛋白、神经纤维丝以及成百上千种可溶的或胞浆蛋白如代谢酶、热休克蛋白、马达蛋白等这些蛋白运动速度很慢,为0.2~10 mm/d,其中微管蛋白和神经纤维丝速度最慢,为0.2~1 mm/d。现普遍认为快速运输是由驱动蛋白和动力蛋白负责的顺向转运和逆向转运组成。慢速转运多为顺向运输,也有极少的逆向转运被报道。最经典的研究是Fink和Gainer^[4-5]将轴突中间标记,之后观察到慢速运输向两个方向进行。之后又有动力蛋白参与慢速运输的相关报道^[6-7]。一些研究表明,无论是快速运输还是慢速运输,都是由分子马达参与的,之所以后者速度慢,是因为其在运动过程中存在长时间的停顿^[8-9]。当然,慢速运输的机制比快速运输复杂得多,而且可能不止上述一种^[10]。

2 视神经疾病及其与轴浆转运障碍的可能关系

视网膜神经节细胞是视网膜的输出元件,以动作电位编码光刺激,通过其轴突,即视神经将其信号传至更高级的视觉中枢。绝大部分的视神经投射至丘脑外侧膝状体,换元后投射至初级视皮层,为成像作贡献。大部分的轴突亦有分支投射至中脑上丘,控制眼动。另有一些节细胞投射至下丘脑、中脑等一些核团,控制瞳孔反射、昼夜节律等非成像视觉功能。

视神经病变,如青光眼、Leber's遗传性视神经病变及常染色体视神经萎缩等,它们病程最终的结果都是视网膜神经节细胞退化从而致盲。

2.1 青光眼

青光眼是仅次于白内障的第二大致盲疾病。青光眼是由主要风险因子眼内压的升高^[11]或其他多因素导致的以视乳头凹陷、视盘受损后周边神经纤维层变薄、视网膜神经节细胞退行性病变、视功能进行性损害为主要特点的慢性进展性疾病。青光眼通常被分为开角型青光眼和闭角型青光眼两类。前者起病时并无明显症状,早期患者视力并无明显损害,随着疾病的逐渐发展,视盘周围神经纤维进一步丢失,患者视野表现为进行性缩小,疾病终晚期患者视力丧失。闭角型青光眼则为急性发作,有眼压增高及疼痛。少数患者表现为以视乳头黄斑束最先损害的中心视野缺损。两种类型青光眼最终均可致盲。

青光眼病因复杂且尚无定论。转基因动物DBA/2J小鼠中部分动物眼压随年龄上升,较好地模拟了人类开角型青光眼。2008年,Buckingham等^[12]的研究表明:3月龄时小鼠眼压上升;6月龄时,轴浆转运荧光金的功能开始下降;12月龄时轴突断裂;18月龄时细胞体固缩,凋亡。Dengler-Crish等^[13]在2014年也在DBA/2J的小鼠模型中讨论了轴浆顺向运输和逆向运输障碍发生的关系问题,他们发现在9~10月龄的小鼠中,CTB标记的上丘面积的减少较荧光金标记的节细胞数量的减少更甚,表明轴浆顺向运输障碍要比逆向运输障碍更为严重。

在青光眼中,也有多项研究显示与轴浆转运相关的马达蛋白确实出现异常。2006年,Martin等^[14]采用了一个激光灼烧房水流出区域造成房水循环受

阻的慢性青光眼大鼠模型, 他们发现在眼压升高 3 天后, 视神经乳头处 72 ku 的动力蛋白中间链就发生积累. 在急性高眼压模型中, 将眼压升至较高水平时, 荧光金标记的大鼠视神经轴浆的逆向转运功能明显下降^[15], 而眼压升至 40~50 mmHg 时, 大鼠逆向转运功能先下降, 不过在一周后又恢复至正常水平^[16]. 普遍认为青光眼中视神经乳头是轴浆转运最早发生障碍的部位^[17-21]. 2011 年, Chidlow 等^[22]发现, 在慢性激光灼烧小梁网的慢性青光眼模型中, 视神经乳头处蛋白的积累早在模型后 8 h 就已发生, 且在 24 h 蛋白的积累达到顶峰. 但近来也有研究显示轴突远端先受影响^[23].

何士刚实验室长期观察了急性视网膜缺血模型后视网膜神经节细胞轴浆转运功能, 轴突连续性及视功能的变化, 证实了轴浆转运功能的下降早于轴突连续性的变化, 并且轴浆转运功能的下降与视锐度和反差灵敏度测试表征的视功能下降有很强的相关性. 我们发现, 一旦出现视功能障碍即进行治疗, 视功能便可基本恢复至正常状态^[15]. 这些证据表明, 早期的视功能下降, 可能包括早期的视野缺失, 并非完全是不可逆的. 恢复了轴浆转运, 就有可能逆转视功能的下降.

有研究表明, 青光眼的发生及视觉丧失与线粒体功能障碍有关^[24-25]. 眼内压升高会使视网膜处于供血不足的状态, 导致线粒体功能受损^[26]. 视网膜神经节细胞中的线粒体作为独立的部件, 通过轴浆快速转运, 从胞体运输至轴突末梢^[27-28]. 这个过程是由驱动蛋白和微管介导的, 需要 ATP 的参与. 在大鼠中, 线粒体的生命周期一般为 3 周^[29]. 一旦能量代谢异常, 会影响线粒体在节细胞中的运输, 进而造成恶性循环, 更严重地影响能量代谢和轴浆转运. 2015 年, Takihara 等^[30]发现: 在 4 月龄的慢性青光眼模型小鼠上, 节细胞死亡之前轴浆转运线粒体的数量就已经减少, 但线粒体的其他转运指标, 如持续时间、转运距离和工作周期等均未发生变化; 到 23~25 月龄时, 转运线粒体的时间、距离及工作周期均有下降. 青光眼发病和进展随年龄增长而增长, 这可能也和线粒体随着年龄的增长所出现的结构和功能的退化相关. 比如氧化磷酸化能力减弱、活性氧的产生增加、线粒体 DNA 的突变增多等等. 因为视神经中含有丰富的线粒体, 对这些变化可能尤其敏感, 而视神经的损害, 进而会影响视觉功能^[25].

最初治疗青光眼的目标主要是降低眼内压. 使

眼压下降 20%~40% 能够将视野缺失的速度减半^[31-32]. 最早降眼压的滴眼液于 1875 年问世, 目前常用的降眼压药物主要为 β 受体阻断剂、碳酸酐酶抑制剂、前列腺素类似物、 α_2 肾上腺素受体激动剂、拟副交感神经药物等. 除了单一成分的滴眼液之外, 也存在一些复合制剂. 以上这些滴眼液可以减少房水的形成或增加其排出. 不过由于青光眼病因不明, 也可能是视神经轴浆转运障碍造成的神经营养因子的运输障碍^[33], 以致视网膜神经节细胞缺乏神经营养因子(尤其是脑源性营养因子 BDNF 和神经生长因子 NGF)而死亡^[34-35]. 例如, 2000 年 Pease 等^[36]发现在急性高眼压的猴子和大鼠的视神经乳头处 BDNF 及其受体 Trk B 都有积累. 因此, 通过直接或基因治疗方式在视网膜中施加神经营养因子, 保护神经细胞及改善能量代谢和轴浆转运功能^[15, 37-38], 可能也不失为治疗青光眼的策略之一.

2.2 常染色体显性视神经萎缩(ADOA)

常染色体显性视神经萎缩(ADOA)也叫做 Kjer's 视神经萎缩, 因丹麦的眼科医生 Kjer 发现了 19 个 ADOA 家族而得名, 其遗传遵循孟德尔遗传法则. 随后在英国、美国和法国又有大的家族被报道患有该病. 引起 ADOA 的基因 OPA1 直到 2000 年才被发现^[39-40], 是由染色体 3q28 的核 DNA 编码, 而该基因的蛋白质产物靶向线粒体发挥功能, 其线粒体损伤致疾病的本质才完全被证明.

ADOA 在全世界的患病率达 3/100 000, 在丹麦, 它的发病率更是高达 1/10 000^[41]. 该病发病较早, 在儿童时期就已发病. ADOA 在发病初期没有明显症状, 且多为双侧视神经病变. 患者一般会经历缓慢的疾病恶化过程——视力逐渐退化. 在个别成人中也有视力急剧下降的报道. 眼底检查发现在视盘颞侧有双边对称的白色区域, 说明汇聚至视神经轴突的神经纤维确实减少. ADOA 视野的丢失从中央开始, ADOA 患者还有视敏度下降、色觉受损等症状. 有一小部分患者会有一些额外的临床表现, 如神经性耳聋、进行性眼外肌麻痹、共济失调和肌肉病变等^[42-43], 被称为 ADOA+.

截至目前, 已发现 3 个与 ADOA 相关的基因: OPA1、OPA3 和 OPA7, 均编码线粒体内膜上的蛋白. OPA1 编码的蛋白是动力蛋白相关的鸟苷三磷酸酶, 该蛋白在线粒体融合和细胞色素 C 的释放中发挥重要作用^[44], 并作为一个关键蛋白在线粒体动力学网络中发挥作用. 线粒体的动力学是指线粒体沿细胞骨架的运动以及线粒体形态的变化, 由融

合和分裂控制, 其正常进行能保证线粒体正确选择形成管状结构还是网状网络. OPA1 基因编码的蛋白能确保内膜的融合, 它分布于膜间隙、内膜和线粒体的嵴上, 另外, OPA1 还能在兴奋性毒性的环境下促进神经元的存活^[45]. 所以, ADOA 是由核 DNA 突变引起的线粒体动力学障碍致使节细胞死亡视神经萎缩的疾病.

2009 年, White 等^[46]发现, 在 ADOA 的小鼠模型中, 6 月龄的小鼠模型与正常小鼠在视神经轴突形态上并无明显差异, 9 月龄的小鼠视神经开始出现变性, 到 24 个月时, 模型鼠视神经数量比正常小鼠明显减少, 此时节细胞层的自噬小体的数量也明显增多. 2010 年, Heiduschka 等^[47]用荧光金逆行标记 ADOA 模型视网膜节细胞, 发现 20 月龄的 ADOA 小鼠模型视网膜外周和中央节细胞的数量都明显下降. 荧光金标记的节细胞减少反映了 ADOA 模型视神经轴浆转运的逆向运输发生了障碍. 但也有研究推测 ADOA 并非仅由线粒体一个原因所致, OPA1 的另一个作用是与嵴相互联系, 从而在细胞凋亡中起作用^[48].

ADOA 的临床表现与开角青光眼比较相似, 在发病早期甚至会造成误诊. 而开角青光眼患者 OPA1 基因的表达也可以出现异常^[49]. 有研究发现, 在 DBA/2J 的慢性青光眼模型视神经乳头处, 线粒体融合、嵴的体积等都有异常, 且在此处 OPA1 基因的表达也有所下降^[50]. 神经元的存活在一定程度上与由线粒体功能决定的能量供给直接相关. 2012 年, Park 等^[51]发现在大鼠的青光眼模型中存在自噬小体产生的现象. 这些发现表明, ADOA 中节细胞的死亡机制与青光眼模型有许多相似之处. 对 ADOA 视神经轴浆转运方面的研究还很少, 如果在动物模型上对顺向转运和逆向转运进行详尽的研究, 也可能为该疾病的治疗提供线索.

目前, ADOA 还没有有效的治疗手段. 在一个果蝇的 ADOA 模型中发现增加的活性氧能够影响果蝇的病理学表型^[52], 这使抗氧化治疗成为可能的方案. 因为 ADOA 是显性遗传, 对患者的基因检测及基因治疗, 理论上应该可以获得满意的疗效, 但目前尚未见到对 ADOA 基因治疗的报道. 而青光眼和 ADOA 相似的症状及神经节细胞相似的凋亡机制提示, 神经保护及轴浆转运的恢复, 可能也不失为治疗 ADOA 的策略. 在凋亡诱导因子 (AIF) 基因突变的小鼠中, 用 AAV 携带正常的 AIF 基因进行眼内注射, 显示基因治疗后能够减少视神

经的萎缩^[53]. AIF 是核基因, 其缺陷也影响到视网膜线粒体功能. 所以这项研究, 为用基因治疗修复与线粒体功能相关的核基因治疗视神经萎缩, 为 ADOA 可能的干预提供技术路线.

2.3 Leber's 遗传性神经病变(LHON)

150 年前, 第一例 LHON 由 von Graefe 报道, 而因 Theodor Leber 于 1871 年对其进行深入的临床分析而得名. 这种遗传的视神经病变在任何一个年龄阶段都会出现, 但多数发生在 20~40 岁之间, 且往往双眼都患病. 由于在男性青年中多发, 一度被认为是伴 X 染色体遗传.

1988 年, Wallace 和他的同事们^[54]发现了第一个 LHON 相关的线粒体基因的突变——ND4 基因, 一个编码 NADH 脱氢酶的基因, 此病才被证实是线粒体染色体发生突变的母系遗传. 随后, 其他的线粒体突变基因也被发现^[55-56]. 导致 LHON 最重要的原因是线粒体基因编码涉及电子传递链复合体 I 蛋白的突变. 有研究表明, LHON 中节细胞的死亡机制可能是细胞凋亡^[57], 而离体研究表明这可能是由于 ATP 供给不足造成葡萄糖的合成困难而引起的^[58]. 复合体 I 是活性氧的主要来源, LHON 可能由于活性氧的增加导致节细胞凋亡. 另有研究表明, 已有突变的线粒体阻隔 Ca^{2+} 的能力也有所下降, 致使线粒体内 Ca^{2+} 的浓度增加^[59]. 这些改变都可能导致神经节细胞的损伤甚至凋亡.

LHON 病人也会表现出视敏度下降、色觉障碍, 严重时, 视神经成杯状并萎缩^[26], 这可能是因为视神经的乳头黄斑束处纤维更薄更容易受到破坏, 也可能是由于能量代谢异常引起轴浆转运功能下降而在视神经上表现出的相似症状. 但是, 目前似乎并没有关于 LHON 中轴浆转运功能是否或如何受到影响的报道. 不过, 线粒体功能障碍可能对轴浆转运有重要影响也不是无端的推测. 2000 年, Sadun 等^[60]对两例 LHON 患者的节细胞死亡及视神经减少的情况进行了分析, 发现这两例 LHON 患者的视神经轴突减少量从 95%~99% 不等, 位于中央的较小直径的轴突损伤最为严重, 外围直径大的轴突相对比较完整. 当然由于患者年龄、患病时间等因素的不同, 不同 LHON 病人的视神经减少程度也不尽相同.

关于治疗 LHON 的探索一直在持续, 但到目前为止还没有十分有效的方法. 常规的是化学药物治疗, 主要研究有维生素和溴莫尼定. 虽然维生素 B12 不能成功治疗 LHON, 但它在由 LHON 维生素

B12 缺乏引起的视力丧失方面还是能够发挥一定作用的^[61-62]。溴莫尼定是一种肾上腺素 $\alpha 2$ 受体激动剂, 能够通过上调 Bcl-2 减少节细胞的死亡^[63-64], 但由于受试者招募数量和并未达到减轻视觉损伤的目的, 该药在临床试验阶段即被终止^[65]。另外还有一些抗氧化的药物, 如辅酶 Q10 和艾地苯醌。辅酶 Q10 是线粒体电子传递链的一个辅因子, 但现在还没有辅酶 Q10 治疗 LHON 成功的案例, 一个可能的原因是辅酶 Q10 从磷脂膜往线粒体的传送存在障碍。艾地苯醌是辅酶 Q10 的衍生物, 克服了上述辅酶 Q10 的缺点。2009 年, Eng 等^[66]的研究显示, 7 名接受艾地苯醌治疗的 LHON 患者的视敏度、色觉及视野都有所恢复。

LHON 最根本的原因是线粒体基因 ND4 的突变。从目前的情况看, 也许可以通过基因治疗根治 LHON。2012 年 Yu 等^[67]成功地将能够表达线粒体 ND4 基因的 AAV 病毒载体注射至 LHON 小鼠眼中, 发现在线粒体中 ND4 DNA 的表达升至 80%。Bainbridge 等^[68]发现, 经过基因治疗的患者视敏度

在治疗后 6~12 个月时恢复至最高水平, 12 个月之后又有所下降, 但较未治疗眼仍为明显好转。从上述讨论可以看出, 基因治疗对 LHON 来讲是从最根本致病机理出发的一种治疗方法, 也是效果最为显著的一种方法。因为 LHON 是一个双侧眼均病变的视神经疾病, 且发病时间有一定的差别, 所以在确诊后对未发病眼的干预, 推测可以达到令人满意的疗效。不过, 基因治疗后可能的免疫反应会影响其实施, 如何用最小剂量的载体病毒表达出最多的 ND4 蛋白^[69], 也是一个亟待解决的问题。

3 总结与展望

本文重点讨论了青光眼、ADOA、LHON 三种疾病的症状和病因, 希望阐释能量代谢和轴浆转运功能障碍对这几种疾病产生的相似影响, 提示改善能量代谢和轴浆转运功能, 可能成为治疗这几种疾病的共同策略。

我们现将上述讨论内容中三者的不同之处总结于表 1。

Table 1 Comparison of the clinical symptoms among Glaucoma, LHON and ADOA
表 1 青光眼、LHON、ADOA 临床特点比较

比较项目	疾病名称		
	青光眼	LHON	ADOA
性别	—	男性 > 女性	男性=女性
发病年龄	老年	青年	儿童
发病过程	慢性	急性或亚急性	慢性
视野丧失情况	外周先丧失	中央暗点或颞侧盲	中央先丧失
发病原因	不明	mtDNA 基因突变	核 DNA 基因突变
治疗方法	降眼压、补充神经营养因子、基因治疗	艾地苯醌药物基因治疗	—

青光眼的致病因素比较复杂, 不过在慢性和急性眼内压升高的动物模型中, 都观察到在神经节细胞受损之前, 较早出现的是轴浆转运功能障碍, 进而轴突断裂和细胞凋亡。可能的机制之一是眼内压升高后, 视网膜的血供受到影响, 从而影响了能量代谢及轴浆转运。相比之下, ADOA 的病因非常明确, 是由于线粒体相关的核基因突变造成线粒体功能障碍, 即能量代谢障碍引起的。其诸多与青光眼相似的症状, 被误诊为青光眼的可能, 以及少量轴浆转运受损的报道, 这些事实在一定程度上说明了 2 个问题: a. 虽然青光眼病因复杂, 但可能汇聚的最终通路是能量代谢异常引起的轴浆转运障碍, 进而引起神经节细胞凋亡和视功能丧失; b

ADOA 的发病早期, 可能也存在着轴浆转运的障碍。再对比 LHON, 病因也非常清晰: 线粒体基因的突变引起能量代谢异常。其病情的剧烈恶化, 提示线粒体 ND4 基因与 ADOA 涉及的 OPA1 等基因相比, 在能量代谢中的作用更为重要, 也无法补偿或替代。一旦 ND4 出现问题并严重到一定程度, 节细胞和视功能就会出现灾难性的损害。但少数 LHON 病人的视功能在一定时间后能有所恢复, 也表明至少在这些病人上, 视功能的丧失并非不可逆的。对照何士刚实验室在急性眼内压升高模型上的发现, 轴浆转运功能和视功能有较高的相关性, 而轴浆转运障碍远早于轴突断裂, 所以只要在不可逆的损伤出现之前, 采取措施维持或恢复轴浆转运功

能, 就能维持和恢复视功能. 而那些视功能有所恢复的 LHON 患者, 可能就是因为其节细胞的能量代谢和轴浆转运功能, 尚未进入不可逆的区间, 在后期有所稳定和恢复.

我们希望通过本文对三种疾病的比较和讨论, 提示能量代谢与轴浆转运在这几种疾病中相似的重要作用, 从而聚焦改善能量代谢和轴浆转运功能作为治疗这些疾病的共同策略的讨论.

参 考 文 献

- [1] Hammond J W, Cai D, Verhey K J. Tubulin modifications and their cellular functions. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, **20**(1): 71–76
- [2] Janke C, Kneussel M. Tubulin post-translational modifications: encoding functions on the neuronal microtubule cytoskeleton. *Trends Neurosci*, 2010, **33**(8): 362–372
- [3] Cho Y, Cavalli V. HDAC5 is a novel injury-regulated tubulin deacetylase controlling axon regeneration. *EMBO J*, 2012, **31**(14): 3063–3078
- [4] Fink D J, Gainer H. Retrograde axonal transport of endogenous proteins in sciatic nerve demonstrated by covalent labeling *in vivo*. *Science*, 1980, **208**(4441): 303–305
- [5] Fink D J, Gainer H. Axonal transport of proteins. A new view using *in vivo* covalent labeling. *J Cell Biol*, 1980, **85**(2): 175–186
- [6] He Y, Francis F, Myers K A, *et al.* Role of cytoplasmic dynein in the axonal transport of microtubules and neurofilaments. *J Cell Biol*, 2005, **168**(5): 697–703
- [7] Motil J, Chan W K, Dubey M, *et al.* Dynein mediates retrograde neurofilament transport within axons and anterograde delivery of NFs from perikarya into axons: regulation by multiple phosphorylation events. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2006, **63**(5): 266–286
- [8] Roy S, Coffee P, Smith G, *et al.* Neurofilaments are transported rapidly but intermittently in axons: implications for slow axonal transport. *J Neurosci*, 2000, **20**(18): 6849–6861
- [9] Wang L, Ho C L, Sun D, *et al.* Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nat Cell Biol*, 2000, **2**(3): 137–141
- [10] Miller K E, Heidemann S R. What is slow axonal transport? *Exp Cell Res*, 2008, **314**(10): 1981–1990
- [11] Casson R J, Chidlow G, Wood J P, *et al.* Definition of glaucoma: Clinical and experimental concepts. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2012, **40**(4): 341–349
- [12] Buckingham B P, Inman D M, Lambert W, *et al.* Progressive ganglion cell degeneration precedes neuronal loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*, 2008, **28**(11): 2735–2744
- [13] Dengler-Criss C M, Smith M A, Inman D M, *et al.* Anterograde transport blockade precedes deficits in retrograde transport in the visual projection of the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci*, 2014, **8**(290): 11–12
- [14] Martin K R, Quigley H A, Valenta D. Optic nerve dynein motor protein distribution changes with intraocular pressure elevation in a rat model of glaucoma. *Exp Eye Res*, 2006, **83**(2): 255–262
- [15] Ren R, Li Y, Liu Z, *et al.* Long-term rescue of rat retinal ganglion cells and visual function by AAV-mediated BDNF expression after acute elevation of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, **53**(2): 1003–1011
- [16] Zhang Z, Liu D, Jonas J B, *et al.* Axonal transport in the rat optic nerve following short-term reduction in cerebrospinal fluid pressure or elevation in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, **56**(8): 4257–4266
- [17] Anderson D R, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol* 1974, **13**(10): 771–783
- [18] Minckler D S, Bunt A H, Johanson G W. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, **16**(5): 426–441
- [19] Quigley H, Anderson D R. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Invest Ophthalmol*, 1976, **15**(8): 606–616
- [20] Quigley H, Anderson D R. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977, **16**(7): 640–644
- [21] Quigley H A, Addicks E M, Green W R, *et al.* Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*, 1981, **99**(4): 635–649
- [22] Chidlow G, Ebner A, Wood J P, *et al.* The optic nerve head is the site of axonal transport disruption, axonal cytoskeleton damage and putative axonal regeneration failure in a rat model of glaucoma. *Acta Neuropathol*, 2011, **121**(6): 737–751
- [23] Criss C M, Sappington R M, Inman D M, *et al.* Distal axonopathy with structural persistence in glaucomatous neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(11): 5196–5201
- [24] Osborne N N, Lascaratos G, Bron A J, *et al.* A hypothesis to suggest that light is a risk factor in glaucoma and the mitochondrial optic neuropathies. *Br J Ophthalmol*, 2006, **90**(2): 237–241
- [25] Osborne N N. Mitochondria: their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res*, 2010, **90**(6): 750–757
- [26] Lee S, Van Bergen N J, Kong G Y, *et al.* Mitochondrial dysfunction in glaucoma and emerging bioenergetic therapies. *Exp Eye Res*, 2011, **93**(2): 204–212
- [27] Hollenbeck P J. The pattern and mechanism of mitochondrial transport in axons. *Front Biosci*, 1996, **1**(1): d91–d102
- [28] Saxton W M, Hollenbeck P J. The axonal transport of mitochondria. *J Cell Sci*, 2012, **125**(9): 2095–104
- [29] Menzies R A, Gold P H. The turnover of mitochondria in a variety of tissues of young adult and aged rats. *J Biol Chem*, 1971, **246**(8): 2425–2429
- [30] Takihara Y, Inatani M, Eto K, *et al.* *In vivo* imaging of axonal transport of mitochondria in the diseased and aged mammalian CNS. *Proc Natl Acad Sci*, 2015, **112**(33): 10515–10520
- [31] Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, *et al.* Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2009, **116**(12): 2271–2276

- [32] Quigley H A. Glaucoma. *Lancet*, 2011, **377**(9774): 1367–1377
- [33] Quigley H A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 1999, **18**(1): 39–57
- [34] Chau R M, Ren F, Huang W Q. Programmed cell death of neonatal rat retinal ganglion cells due to turn-off expression of a novel 30-kD trophic factor and/or the lack of this factor supplied from the superior colliculus. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, **663**(11): 466–470
- [35] Rabacchi S A, Ensini M, Bonfanti L, *et al.* Nerve growth factor reduces apoptosis of axotomized retinal ganglion cells in the neonatal rat. *Neuroscience*, 1994, **63**(4): 969–973
- [36] Pease M E, Mckinnon S J, Quigley H A, *et al.* Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, **41**(3): 764–774
- [37] Ko M L, Hu D N, Ritch R, *et al.* Patterns of retinal ganglion cell survival after brain-derived neurotrophic factor administration in hypertensive eyes of rats. *Neurosci Lett*, 2001, **305**(2): 139–142
- [38] Martin K R, Quigley H A, Zack D J, *et al.* Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, **44**(10): 4357–4365
- [39] Delettre C, Lenaers G, Griffoin J M, *et al.* Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet*, 2000, **26**(2): 207–210
- [40] Alexander C, Votruba M, Pesch U E, *et al.* OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat Genet*, 2000, **26**(2): 211–215
- [41] Yu Wai Man P, Griffiths P G, Burke A, *et al.* The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Ophthalmology*, 2010, **177**(8): 1531–1546
- [42] Payne M, Yang Z, Katz B J, *et al.* Dominant optic atrophy, sensorineural hearing loss, ptosis, and ophthalmoplegia: A syndrome caused by a missense mutation in OPA1. *Am J Ophthalmol*, 2004, **138**(5): 749–755
- [43] Hudson G, Amati Bonneau P, Blakely E L. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: A novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain*, 2008, **131** (2): 329–337
- [44] Olichon A, Baricault L, Gas N, *et al.* Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem*, 2003, **278** (10): 7743–7746
- [45] Jahani Asl A, Pilon Larose K, Xu W, *et al.* The mitochondrial inner membrane GTPase, optic atrophy1 (Opa1), restores mitochondrial morphology and promotes neuronal survival following excitotoxicity. *J Biol Chem*, 2011, **286**(6): 4772–4782
- [46] White K E, Davies V J, Hogan V E, *et al.* OPA1 deficiency associated with increased autophagy in retinal ganglion cells in a murine model of dominant optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, **50**(6): 2567–2571
- [47] 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, **51**(3): 1424–1431
- [48] Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, *et al.* OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion. *Cell*, 2006, **126**(1): 177–189
- [49] Aung T, Ocaka L, Ebenezer N D, *et al.* Investigating the association between polymorphisms and glaucoma: comparison between normal tension and high tension primary open angle glaucoma. *Hum Genet*, 2002, **110**(5): 513–514
- [50] Ju W K, Kim K Y, Lindsey J D, *et al.* Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, **49**(11): 4903–4911
- [51] Park H Y, Kim J H, Park C K, *et al.* Activation of autophagy induces retinal ganglion cell death in a chronic hypertensive glaucoma model. *Cell Death and Disease*, 2012, **3**(290): 1–9
- [52] Yarosh W, Monserrate J, Tong J J, *et al.* The molecular mechanisms of OPA1-mediated optic atrophy in *Drosophila* model and prospects for antioxidant treatment. *PLoS Genet*, 2008, **4**(1): e6
- [53] Bouaita A, Augustin S, Lechauve C, *et al.* Downregulation of apoptosis-inducing factor in Harlequin mice induces progressive and severe optic atrophy which is durably prevented by AAV2-AIF1 gene therapy. *Brain*, 2012, **135**(1): 35–52
- [54] Wallace D C, Singh G, Lott MT, *et al.* Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*, 1988, **242**(4884): 1427–1430
- [55] Huoponen K, Vilkki J, Aula P, *et al.* A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuroretinopathy. *Am J Hum Genet*, 1991, **48**(6): 1147–1153
- [56] Johns D R, Neufeld M J, Park R D. An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, **187**(3): 1551–1557
- [57] Danielson S R, Wong A, Carelli V, *et al.* Cells bearing mutations causing Leber's hereditary optic neuropathy are sensitized to Fas-Induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2002, **277**(8): 5810–5815
- [58] Li G Y, Fan B, Su G F. Acute energy reduction induces caspase-dependent apoptosis and activates p53 in retinal ganglion cells (RGC-5). *Exp Eye Res*, 2009, **89**(4): 581–589
- [59] Haroon M F, Fatima A, Schöler S, *et al.* Minocycline a possible neuroprotective agent in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON): studies of cybrid cells bearing 11,778 mutation. *Neurobiol Dis*, 2007, **28**(3): 237–250
- [60] Sadun A A, Win P H, Ross-Cisneros F N, *et al.* Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2000, **98**(1): 223–232
- [61] Pott J W, Wong K H. Leber's hereditary optic neuropathy and vitamin B12 deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, **244**(10): 1357–1359
- [62] Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, *et al.* Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber

- hereditary optic neuropathy? J Neuroophthalmol, 2000, **20** (3): 166–170
- [63] Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R, *et al.* Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. Surv Ophthalmol, 2003, **48**(4): S47–S51
- [64] Lai R K, Chun T, Hasson D, *et al.* Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. Vis Neurosci, 2002, **19**(2): 175–185
- [65] Newman N J, Biousse V, David R, *et al.* Prophylaxis for second eye involvement in Leber hereditary optic neuropathy: an open-labeled, nonrandomized multicenter trial of topical brimonidine purite. Am J Ophthalmol, 2005, **140**(3): 407–415
- [66] Heitz F D, Erb M, Anklın C, *et al.* Idebenone protects against retinal damage and loss of vision in a mouse model of Leber's hereditary optic neuropathy. PLoS One, 2012, **7**(9): e45182
- [67] Yu H, Koilkonda R D, Chou T H, *et al.* Gene delivery to mitochondria by targeting modified adenoassociated virus suppresses Leber's hereditary optic neuropathy in a mouse model. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109**(20): E1238–E1247
- [68] Bainbridge J W, Mehat M S, Sundaram V, *et al.* Long-term effect of gene therapy on leber's congenital amaurosis. N Engl J Med, 2015, **372**(20): 1887–1897
- [69] Zaiss A K, Muruve D A. Immunity to adenoassociated virus vectors in animals and humans: a continued challenge. Gene Ther, 2008, **15**(11): 808–816

The Relationship Among Optic Neuropathies, Energy Metabolism and Axon Transport

WANG Jiang-Hua¹⁾, TIAN Guo-Hong²⁾, HE Shi-Gang^{1)*}

⁽¹⁾ School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China;

⁽²⁾ Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

Abstract The axon is a unique feature of the neurons, and its length can reach hundreds and sometimes thousands times of the diameter of the cell body. To maintain normal functions, a large amount of materials need to be transported from the soma to the axon terminals or from the axon terminals to the soma. Damage of axon transport leads to disruption of neuronal functions and eventually results in cell death. Impairment of axon transport is among the earliest symptoms of some optic neuropathies, and is therefore likely the potential target of intervention. In the animal models of glaucoma and retinal ischemia, decline in axon transport is one of the earliest signs. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) and autosomal dominant optic atrophy (ADOA) are known diseases caused by mitochondrial dysfunction. Conceivably, long distance axon transport is especially sensitive to energy metabolism and is likely affected at certain degree in the LHON and ADOA, but has not been paid enough attention. In this review, we compared the pathogenesis, clinical symptoms and therapies of the above optic neuropathies, attempt to highlight the common aspects and to reveal the relationship among optic neuropathies, energy metabolism and axon transport in order to provide new clues for the therapy.

Key words optic neuropathies, glaucoma, Leber's hereditary optic neuropathy, autosomal dominant optic atrophy, energy metabolism, axon transport

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0373

*Corresponding author.

Tel: 86-21-34206164, E-mail: shiganghe@sjtu.edu.cn

Received: November 30, 2015 Accepted: December 7, 2015