

· 生物医学教学 ·

酪氨酸羟化酶与视网膜疾病 *

刘政海 万 炜[△]

(湖南省南华大学医学院解剖学系 湖南 衡阳 421001)

摘要 酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是儿茶酚胺(catecholamines, CAs)合成过程中的限速酶,提高或抑制该酶的活性可大幅度影响 CAs 的合成。近年来对于 TH 的关注越来越多,大量的研究表明,TH 含量及活性的异常改变能通过影响 CAs 的含量而导致相应生理功能的异常,从而导致疾病。本文将 TH 的结构功能、分布、表达变化及其与视网膜疾病关系做一综述。

关键词 酪氨酸羟化酶;多巴胺;多巴胺能无长突细胞

中图分类号:R574 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)11-2168-04

Expression of tyrosine hydroxylase and retinal disease*

LIU Zheng-hai, WAN Wei[△]

(Department of Anatomy, Medical College of University of Southern China, Hengyang, 421001, China)

ABSTRACT: Tyrosine hydroxylase(TH) is the rate-limiting enzyme in the synthesis of catecholamines(CAs), Enhancing or inhibiting the activity of TH can affect substantially the synthesis of CAs. Recently, it is getting more and more attention. And a large number of studies have shown that the abnormalities of the content and activity of TH lead to the corresponding abnormal physiological function by affecting the concentration of CAs. Here we summarized the current research on its structure and function, disposition, change of its expression and its relation with the retinal disease.

Key words: Tyrosine hydroxylase; Dopamine; Dopaminergic amacrine cells

Chinese Library Classification(CLC): R574 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)11-2168-04

视网膜神经细胞适应光线变化时,多巴胺(dopamine, DA)是负责视网膜突触增益的儿茶酚胺调制器。它作为视网膜中重要的神经递质之一,以旁分泌的方式合成及释放。酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是多巴胺合成过程中的限速酶,分布广泛,在脑和视网膜中 DA 的分泌区都有表达。提高或抑制该酶的活性可大幅度影响多巴胺的合成量,影响其生理作用。众多因素通过影响 TH 的活性及表达来影响 DA 能神经元的功能,从而导致疾病。现就 TH 的结构功能、分布、表达变化及其与视网膜疾病关系做一综述。

1 TH 的结构特点及生物学效应

1.1 TH 的结构特点

酪氨酸羟化酶由 4 个分子量为 59000 的亚基组合而成。存在于去甲肾上腺素能纤维、肾上腺素能神经元和肾上腺髓质嗜铬细胞内。TH 的存在方式包括胞浆和胞膜结合两种。神经系统中,胞浆型 TH 富含于黑质和腹侧被盖区神经元树突区,而胞膜结合型 TH 普遍存在与脑区,富含于轴突终末。

Girma 等阐述了完整的鼠 THmRNA 编码序列,并通过 cDNA 克隆技术找出了 4 种类型的人类 TH cDNA。根据 cDNA 核酸序列分析,推测出 4 种 mRNA 结构中仅有部分不同。其中 I 型 TH mRNA(HTH1 mRNA)编码的核酸序列最短,仅包括

1491 个碱基对。型(HTH2 mRNA)和型(HTH3 mRNA)分别在 I 型 TH mRNA 的第 90 和 91 核苷酸上插入 12 和 81 个碱基序列。型 TH mRNA(HTH4 mRNA)为在 I 型 TH mRNA 的基础上插入 12 和 81 个碱基对组成的 93 个碱基对序列。这些插入并不改蛋白编码区的读码,HTH4 mRNA 编码 TH 分子最长的一个。其中 HTH1 催化活性最高,另外 3 种的活性是它的 30%~50%。推测上述插入序列的存在可能抑制了 TH 的活性。有人^[1]通过同源重组用黄色荧光蛋白替代 TH 基因一个等位基因的第一外显子和第一内含子发现啮齿动物 TH 基因的第一内含子在 TH 的精确表达中具有重要作用。

已知 TH 是 498 个氨基酸组成的单链肽,它有两个作用区。近 C 端为酶催化区,在 O₂ 和四氢蝶呤辅因子的作用下,使底物酪氨酸转化为左旋多巴(levodopa, L-Dopa),然而终产物(DA)对其有抑制作用,使 TH 活性下降。近 N 端为调节区,是 TH 磷酸化的作用部位,发生在肽链 Ser8、19、40、153 位的残基上。由蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 介导的磷酸化作用部位在 Ser40;由 PK-II 介导的磷酸化在 Ser19,高浓度时也作用在 Ser40。TH 的磷酸化(TH-PO4)对四氢蝶呤有高亲和力,与终产物的亲和力很低,非磷酸化的 TH 活力较低。

1.2 TH 的代谢及生物学效应

* 基金项目 国家自然科学基金项目(NO 30671100)资助

作者简介 刘政海(1981-)男,硕士研究生,主要研究方向:神经生物学

[△]通讯作者 万炜 副教授,电话 0734-8281134, E-mail:david-wan@163.com

(收稿日期 2011-03-10 接受日期 2011-03-24)

TH 作为一种蛋白质,其代谢的一般特点与其它蛋白质的合成、降解一致。以 mRNA 为模板,在核糖体内合成,由体内一系列的蛋白酶及肽酶催化完成其降解。但其作为一种酶,在视网膜中的代谢具有自己的特点。首先,其合成受底物酪氨酸, L-Dopa, DA 及 CAs 等其它一系列产物的影响。尤其在视网膜中,TH 的合成还收光线及其它神经递质的影响;其次,TH 的磷酸化、突变、被氧化、发生变性等均能成为其降解的标记,促进 TH 的降解。而 TH 的磷酸化,恰恰是 TH 活性上调的主要因素之一。

TH 是多巴胺生物合成多步骤反应的限速酶,DA 的合成分两步酶促法在突触终末进行。首先,酪氨酸在 TH 作用下,转变为多巴,进一步在芳香族氨基酸脱羧酶(Aromatic amino acid decarboxylase, AADC)作用下转化为多巴胺。脑内囊泡单胺转运体-2 负责(vesicular monoamine transporter-2, VMAT2)装载 DA 和其他单胺进入突触囊泡。有研究^[2]通过免疫共沉淀及 GST pull-down 检测等试验方法,证实 TH 直接与 VMAT2 相互作用,并提出了 TH 还能与 VMAT2 在物理及功能上相互关联,经胞吐作用调节突触内递质库的存储。

2 TH 的分布

TH 的分布广泛,主要包括在脑和视网膜中 DA 的分泌区,如脑的黑质、弓状核、蓝斑,视网膜的多巴胺能神经元 A18 细胞等,交感神经元和交感神经的去甲肾上腺素能纤维及肾上腺髓质也表达较多。脑内 DA 神经元主要集中在中脑的黑质致密区,中脑腹侧被盖区、下丘脑及其脑室周围。根据神经元支配脑区的情况,脑内 DA 神经元分为 4 类:长轴上行性神经元(A8-A10)支配纹状体、边缘叶皮层、大脑皮层等,长轴下行性神经元(A11)支配脊髓,下丘脑和视前区短轴神经元(A12-15)支配第三脑室周围和下丘脑垂体等组织。超短轴神经元(A16-A18)分布于嗅球和视网膜等部位。

哺乳动物视网膜上不同类型的神经细胞之间,建立精确的突触联系,是视觉信息加工和准确的视觉感知的关键。视网膜节细胞,无长突细胞和双极细胞在内网层以经典的树突突起模式建立形成了功能性神经环路。在这一区域,按照惯例分为 5 个平行的层次^[3]。视网膜无长突细胞分许多亚型,其中 A18 被称为多巴胺能无长突细胞,所有的这种细胞都能被多巴胺合成酶及酪氨酸羟化酶的免疫组化染色所显示。A18 是一种分布很广的无长突细胞,临近无长突细胞胞体层中有广泛的树突分支。其薄的树突和轴突,铺开数百微米,其终末围绕在 AII, A8, A17 甚至还有 A13 等无长突细胞的胞体及树突周围。大量的突触参与了主要的视觉途径。此外 A18 无长突细胞还接受来自其他无长突细胞的许多突触以及圆锥形双极细胞的一些突触。TH 阳性无长突细胞的树突野范围只要在内网层的边界,即内网层的 S1 层^[3,4]。但 2 型 TH 阳性细胞其突起位于 S3 层^[5]。

3 TH 在视网膜的表达

在视网膜产生多巴胺的细胞被认为是高度保守的,大多数产生 DA 的细胞定位于内核层(inner nuclear layer, INL),其中最主要的为 A18 细胞。在小鸡视网膜内网层大约胚胎第 11、12 天(embryonic day 11/12, E11/E12)首次观察到 TH 阳性突触^[6],这一时期与 TH 免疫活性无长突细胞的出现一致。虽然无长突细胞在 E3 至 E7 之间形成,他们的迁移也发生在 E5 到 E9,但是 TH 显性知识在 E11 到 E12 之后,即多巴胺能无长突细胞

迁移到他们在内核层最终的位置^[7]。第二种 TH 无长突细胞的成员也出现在胚胎和成年鸡视网膜上,这些细胞与其他一些多巴胺能细胞一样,胞体较小,优先定位于腹侧视网膜。在组织中这些 2 型 TH 阳性细胞从 E14 到小鸡孵出这段时间都有被观察到。并且其似乎介导了一条到上半视野非常重要的信号通路^[5]。

如上所述,直到 E11/E12 在鸡视网膜上 TH 才能被检测出来。而具有多巴胺能表型的无长突细胞产生于 E3 至 E7,这段时间多巴胺转运体(Dopamine transporter, DAT)已经通过免疫印迹检测方法在鸡视网膜检测到。如果视网膜在胚胎第 8 天被分离,并作为离散的细胞培养 8 到 10 天(从而达到相当于在体内 TH 无长突细胞充分表达的阶段),免疫组织化学方法表明很少有细胞表达 TH 表型^[8]。然而,Stenkamp 等报道 E8 鸡视网膜细胞培养在体外维持 6 天后免疫印迹检测表明出现了 TH 的存在。分离培养的视网膜神经元能自发表达 TH 表型的事实,可能说明存在于培养过程中的激活 cAMP 积累的因子,可能刺激 TH 的表达。这一事实表明,在视网膜发育成熟阶段 E8 之后,内源性的信号对于相应前体表达 TH 表型相当重要。从 E9、E10 和 E11 胚胎取得的视网膜所作的细胞培养中,检测到的 TH 表型细胞数量增多的发现加强了这一假设。而从 E11 培养的视网膜表达的 TH 阳性细胞数量接近了在体分化成熟的视网膜表达的 TH 阳性细胞。

4 TH 与视网膜疾病

4.1 TH 活性体内调节因素与疾病

TH 很易受生理因素的调节,这种调节分为长周期和短周期的调节。短周期的调节是指调节 TH 的活性,分为酶共价修饰与变构调节两类。长周期调节调节 TH 的蛋白含量,即 TH 的基因表达增加。TH 的活力变化是 DA 合成调控作用的中心环节。TH 的磷酸化是增加酶活力的重要因素。有三条重要途径影响 TH 的磷酸化作用^[9]:依赖 AC/cAMP 的 PKA 激酶系统,依赖去极化的 Ca^{2+} /DG 和 PKC 激酶系统,以及依赖去极化的 Ca^{2+} /CaM(钙调素)和 PK-II 激酶系统。细胞内信号转到通过这些系统的作用,调节 TH 的磷酸化作用。

成年动物视网膜中,TH 的表达,多巴胺的合成受到视网膜神经元甚至多巴胺能无长突细胞本身活动的影响。有学者^[10]研究了大鼠视网膜 DA 神经元 TH 的活动依赖性磷酸化。通过用三个位点磷酸化调节位点的特异性抗体免疫组化评价 TH 磷酸化程度,通过 DOPA 的积累来测量 TH 合成率。发现光照或者人工注射 GABAA 和甘氨酸抑制剂 TH 磷酸化显著增加。三种抗体对光刺激或者药物的反应是一致的。光线下暴露 30 分钟与黑暗中 30 分钟相比,DOPA 的积累要高 3 倍以上。有人研究了诱发 DA 神经元持续光反应的方式^[11]。持续光反应由阳离子电流驱动,并且一种 ON- 双极细胞的阻滞剂 L-AP4 也持续出现。可见 TH 活性的调节具有活动依赖性。视网膜上多巴胺不足,是帕金森氏病视觉功能障碍的重要病理特征之一。有人^[12]在鱼藤酮应用于大鼠所模拟的 PD 模型上,观察到和 PD 病人身上发现的视网膜细胞破坏一样,大鼠视网膜多巴胺能无长突细胞减少了。有研究^[13]将 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP),6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA),或者鱼藤酮等毒素腹腔注射到小鼠腹腔,这些毒素诱导了中脑 DA 神经元的退变。但同一只小鼠之中并没检测到 TH 阳性细胞的死亡。经检测发现眼内毒素浓度与纹状体相比低了 9 倍。为了排除视网膜屏障的

作用,研究者通过直接注射到眼的方式给毒素,仍未发现有 TH 阳性无长突细胞的丢失,表明与中脑 DA 能神经元相比,TH 阳性无长突细胞的性质不同并具有较低的脆弱性。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年慢性疾病,TH 催化酪氨酸形成 L-多巴,是 DA 合成的限速酶,黑质 TH 含量和活性降低及由此导致的 DA 匮乏是 PD 发病的主要原因。有实验证明^[14],重组人建构体酸性成纤维细胞生长因子(modified recombinant human acid fibroblast growth factor, Mrh-aFGF)能有效地减少中脑腹侧被盖区 TH 阳性神经元的丢失并改善相应症状。此外,由于帕金森病的主要病因是黑质一纹状体系统多巴胺能神经元变性坏死,导致多巴胺明显减少。而 TH 在多巴胺合成中,含量最少,合成速率最低,催化活性最弱且底物专一性最强。提高 TH 含量及活性是较好的治疗手段。自从基因治疗 PD 这一模式开展以来,Wolff 等率先开展了 TH 基因修饰细胞移植治疗 PD 的实验研究,并取得成功。

TH 基因定位于 11p15.5 基因座,该酶的机能活性可以被至少三个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)所修改,这三个 SNPs 包括:Val81Met, Leu205Pro, Val468Met,此外还包括四核苷酸的微卫星多态性(TCAT)在第一内含子的重复^[15]。几项研究发现,抑郁症与基因变异相关。如 TCAT 重复和双相情感障碍的情况与此相反,在其他的研究表明在这一多态性呈低忧郁症状,也有发现二者并不相关。特发性高血压与 TH 基因第一内含子微卫星多态性有关。(TCAT)6 和(TCAT)10 多态性具有心血管保护作用,因为与(TCAT)7 相比,他们对应力刺激有较小的血流动力学反应^[16]。

4.2 TH 表达体外因素与疾病

对视网膜来说,最重要的刺激就是光线。多巴胺的释放光照时,要比黑暗中多。Paul Witkovsky^[17]在其综述中提到多巴胺产生和释放的节律依赖于光感受器和 DA 神经元。两栖动物视网膜感光细胞具有昼夜节律生物钟,能控制 5-羟色胺和褪黑素的合成限速酶乙酰转移酶的活性。但有证据表明^[18],尽管都处于黑暗条件下,哺乳动物眼中正常昼夜节律下 DA 的释放在 9 点要多于 2 点。可见日周期对 DA 合成释放的调节同样重要。动力学分析^[19]实验数据发现光照情况下多巴胺显著增加了 9 倍,黑暗条件下 DA 的合成有轻微的增加。并进一步通过实验证明了鸡视网膜多巴胺能无长突细胞的激活中光活动输入占优势。

TH 的表达由一些内在和外在决定多巴胺能表型的因子来调节。这些之中,cAMP 集中通路研究的较多。cAMP 是一种在发育期间促进 TH 表型表达重要的因子来自实验。由 E8-E10 的培养细胞,用毛喉素(来自毛喉鞘蕊花的一种 cAMP 酶抑制剂 forskolin FK)处理 4 到 6 天,表现出的 TH-阳性细胞数量增加,并且比未用毛喉素处理的培养细胞高 4-15 倍^[8]。除了增加 TH 的细胞表达,观察 FK 处理的移植鸡胚视网膜发现 FK 还能影响这些细胞的形态发生。因此,E10 外移植片体暴露于 FK24 小时,显示 TH 阳性突起到达内网层的内部,该区域为多巴胺能无长突细胞突起在 E14/15 才到达的区域。

除了 DA,在神经系统几种神经递质和调质与腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase AC)兴奋有关。垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide PACAP)是一种从下丘脑分离的神经活性肽,首次发现是因其垂体前叶细胞具有促进 cAMP 积累的功能^[20]。PACAP 的两种生物活性形式为 38 和 27 个氨基酸残基,分别称为 PACAP38 和 PACAP27。PACAP 激活三种不同的 G 蛋白偶联受体,促进

cAMP 在培养视网膜积累,诱导 TH 阳性细胞数目成倍增加。可见,PACAP 是一种发育阶段主要的涉及视网膜多巴胺能细胞的 TH 表型的内源性成分。

与 FK 和 PACAP 的作用相反,在体外 DA 限制 TH 细胞自然分化的数目,并且减少 FK-诱导增加的 TH 阳性细胞数,可能通过激活 D2 家族受体起作用。组织中,cAMP 诱导 TH 表达,加速多巴胺能无长突细胞突起的延伸,多巴胺本身则降低这些突起投射的扩张。这表明,DA 是一种具有限制视网膜上 TH 阳性细胞数及细胞形态复杂性作用的因子。同样的,大鼠视网膜在发育中,多巴胺神经元轴突及树突神经形态学及免疫组织化学检测被冠以以下特点:树突和轴突成熟的时间分隔,表明环境因子在视网膜 DA 功能的发起中其重要作用。综上所述,DA 减少了培养视网膜细胞突起的机动性和延展性,限制 TH 的表达。

长期压力能诱导酪氨酸羟化酶 mRNA 及 TH 蛋白在肾上腺髓质及脑的表达已经公认。这种诱导是通常与 TH 基因转录率的刺激相联系。然而许多研究报道了压力诱导的 TH 基因转录,THmRNA 和 TH 蛋白质之间的主要差异,这些差异表明转录后机制在调节应答于压力及其他刺激的 TH 表达中具有重要的作用^[21]。在蓝斑 TH mRNA 的表达是中枢对压力反应的特征性标志,儿茶酚胺分泌及中枢交感活动增加的指针。有人^[22]在用口服坎地沙坦的方法给自发性高血压大鼠模型治疗,发现血管紧张素受体 AT1 被阻断,中枢受体 AT2 被选择性增强并且完全阻止压力诱导的酪氨酸羟化酶 mRNA 的表达。其他实验也证明血管紧张素 AII 的受体拮抗剂能减少 TH 的转录,从而降低血压。这^[23]从侧面证实了 TH 与血压调节息息相关。

文献报道^[24,25],在两栖动物视网膜钙结合蛋白(Calbindin-D28k, CB)与 TH 有 6-8%共表达,钙视蛋白(calretinin, CR)与 TH 有 5%共表达。CB 和 CR 属于钙结合蛋白,它们在视网膜上分布较广。参与调节细胞内钙影响的神经生理的几个方面,包括兴奋性、神经递质的释放和兴奋毒性。并参与 Ca²⁺稳态,涉及到突触前后一个微妙的 Ca²⁺信号的调控和时机。不难猜测 TH 阳性细胞可能通过 CB 及 CR 参与相应的神经生理功能,发挥调节视觉环路的功能。

多巴胺能无长突细胞通过增加 TH 活性及多巴胺的周转率对光线做应答反应^[26]。有人通过实验^[5],得出以下假说,当强光照视网膜,在 S3ON-型双极细胞建立的谷氨酸能二联体突触 DA 细胞去极化,和大多数无长突细胞一样,发挥负反馈作用给突触前双极细胞。释放多巴胺,弥散至整个视网膜,设置了视网膜视觉增益环路。多巴胺细胞在无长突细胞发挥强 GABA 能抑制作用,阻止来自整个视锥通路饱和视杆细胞的噪音。在视网膜中,多巴胺具有多种功能,其中大多数是在组织中起调节作用。除了神经传递,多巴胺还涉及了许多如神经细胞的分化、节律事件、神经保护和降低视网膜色素上皮吞噬功能,调制各种细胞类型之间耦合关系等^[10,26]作用。在鸟类视网膜,DA 影响发育中视网膜的神经发生,大约 25%的视网膜神经细胞通过突起回缩以快速及可逆的活动对多巴胺应答。视网膜 DA 参与视觉系统的信号传递和调控过程,具有光依赖性受昼夜节律影响。有文献报道^[27,28],DA 不仅参与形觉剥夺性近视眼,还参与形觉剥夺性近视眼的逆转过程。在鸡近视眼加深试验中发现,TH 阳性细胞数没有改变,但是实验眼在内网层多巴胺能树突野的大小相应的增加了,维护整个组织的覆盖面。近视眼的加深伴随着视网膜多巴胺水平的下降。因此,近视眼 DA 的缺乏将导致其相应受体所受 DA 的刺激减少,从而导致 TH 阳

性神经元突起扩张。但这一假说尚未得到证实。

5 展望

关于酪氨酸羟化酶表达变化与疾病的研究取得了较大的进展,较早的进入了基因分子层面。对于其转录和相关影响因素,以及疾病的关系也有了深刻的认识。但就具体的疾病中 TH 的作用机制研究的尚不明了。就视觉系统疾病而言,随着研究的深入,TH 在 DA 能无长突细胞参与调制视网膜各细胞类型之间关系及对光应答中所起作用及作用机制将是研究的重点。

参考文献(References)

[1] Kelly BB, Hedlund E, Kim C et al. A tyrosine hydroxylase-yellow fluorescent protein knock-in reporter system labeling dopaminergic neurons reveals potential regulatory role for the first intron of the rodent tyrosine hydroxylase gene[J]. *Neuroscience*, 2006, 142(2): 343-354

[2] Cartier EA, Parra LA, Baust TB et al. A biochemical and functional protein complex involving dopamine synthesis and transport into synaptic vesicles[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 1957-1966

[3] Matsuoka RL, Nguyen-Ba-Charvet KT, Parray A et al. Transmembrane semaphorin signalling controls laminar stratification in the mammalian retina[J]. *Nature*, 2011, 470(7333): 259-263

[4] Lopez JM, Dominguez L, Gonzalez A. Immunohistochemical localization of thyrotropin-releasing hormone in the brain of reptiles [J]. *J Chem Neuroanat*, 2008, 36(3-4): 251-263

[5] Contini M, Lin B, Kobayashi K et al. Synaptic input of ON-bipolar cells onto the dopaminergic neurons of the mouse retina [J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518(11): 2035-2050

[6] Da Silva RT, Hokoc JN, de Mello FG, et al. Differential immunodetection of L-DOPA decarboxylase and tyrosine hydroxylase in the vertebrate retina[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27(5): 469-476

[7] Kubrusly RC, Guimaraes MZ, Vieira AP et al. L-DOPA supply to the neuro retina activates dopaminergic communication at the early stages of embryonic development [J]. *J Neurochem*, 2003, 86(1): 45-54

[8] Borba JC, Henze IP, Silveira MS et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) can act as determinant of the tyrosine hydroxylase phenotype of dopaminergic cells during retina development[J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2005, 156(2): 193-201

[9] Xu L, Sterling CR, Tank AW. cAMP-mediated stimulation of tyrosine hydroxylase mRNA translation is mediated by polypyrimidine-rich sequences within its 3'-untranslated region and poly (C)-binding protein 2[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76(4): 872-883

[10] Witkovsky P, Veisenberger E, Haycock JW et al. Activity-dependent phosphorylation of tyrosine hydroxylase in dopaminergic neurons of the rat retina[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(17): 4242-4249

[11] Zhang DQ, Wong KY, Sollars PJ et al. Intraretinal signaling by ganglion cell photoreceptors to dopaminergic amacrine neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(37): 14181-14186

[12] Biehlmair O, Alam M, Schmidt WJ. A rat model of Parkinsonism shows depletion of dopamine in the retina [J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(1): 189-195

[13] Nagel F, Bahr M, Dietz GP. Tyrosine hydroxylase-positive amacrine interneurons in the mouse retina are resistant against the application of various parkinsonian toxins [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 79(5):

303-309

[14] Xiao Chun-gou, Shen Weizai, et al. Modified recombinant human aFGF protects tyrosine hydroxylase neurons in ventral tegmental area of Parkinson's disease rat model [J]. *Chinese Journal of Anatomy*, 2010, 33(5):201-202

[15] Rao F, Zhang L, Wessel J et al. Tyrosine hydroxylase, the rate-limiting enzyme in catecholamine biosynthesis: discovery of common human genetic variants governing transcription, autonomic activity, and blood pressure in vivo[J]. *Circulation*, 2007, 116(9): 993-1006

[16] Zeman M, Jachymova M, Jirak R et al. Polymorphisms of genes for brain-derived neurotrophic factor, methylenetetrahydrofolate reductase, tyrosine hydroxylase, and endothelial nitric oxide synthase in depression and metabolic syndrome [J]. *Folia Biol (Praha)*, 2010, 56(1): 19-26

[17] Witkovsky P. Dopamine and retinal function [J]. *Doc Ophthalmol*, 2004, 108(1): 17-40

[18] Nir I, Haque R, Iuvone PM. Diurnal metabolism of dopamine in dystrophic retinas of homozygous and heterozygous retinal degeneration slow (rds) mice[J]. *Brain Res*, 2000, 884(1-2): 13-22

[19] Megaw PL, Boelen MG, Morgan IG et al. Diurnal patterns of dopamine release in chicken retina [J]. *Neurochem Int*, 2006, 48(1): 17-23

[20] Szabadfi K, Mester L, Reglodi D et al. Novel neuroprotective strategies in ischemic retinal lesions[J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(2): 544-561

[21] Tank AW, Xu L, Chen X et al. Post-transcriptional regulation of tyrosine hydroxylase expression in adrenal medulla and brain[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1148: 238-248

[22] Bregonzio C, Seltzer A, Armando I et al. Angiotensin II AT(1) receptor blockade selectively enhances brain AT (2) receptor expression, and abolishes the cold-restraint stress-induced increase in tyrosine hydroxylase mRNA in the locus coeruleus of spontaneously hypertensive rats[J]. *Stress*, 2008, 11(6): 457-466

[23] Macova M, Pavel J, Saavedra JM. A peripherally administered, centrally acting angiotensin II AT2 antagonist selectively increases brain AT1 receptors and decreases brain tyrosine hydroxylase transcription, pituitary vasopressin and ACTH[J]. *Brain Res*, 2009, 1250: 130-140

[24] Morona R, Moreno N, Lopez JM, et al. Comparative analysis of calbindin D-28K and calretinin in the retina of anuran and urodele amphibians: Colocalization with choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase[J]. *Brain Res*, 2007, 1182: 34-49

[25] Morona R, Northcutt RG, Gonzalez A. Immunohistochemical localization of calbindin D28k and calretinin in the retina of two lungfishes, *Protopterus dolloi* and *Neoceratodus forsteri*: colocalization with choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase [J]. *Brain Res*, 2011, 1368: 28-43

[26] Cameron MA, Pozdelyev N, Vugler AA et al. Light regulation of retinal dopamine that is independent of melanopsin phototransduction[J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(4): 761-767

[27] McCarthy CS, Megaw P, Devadas M, et al. Dopaminergic agents affect the ability of brief periods of normal vision to prevent form-deprivation myopia[J]. *Exp Eye Res*, 2007, 84(1): 100-107

[28] Mao Jun-feng. The change in dopamine metabolism in the retina and choroid of the guinea pig with form-deprivation myopia [J]. *Chinese Journal of Optometry & Ophthalmology*, 2009, 11(1): 5