

# Difference and Similarity of the Structure and Function between the Macular Region and the Peripheral Retina

Ning Chen<sup>1</sup>, Haifeng Xu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Yuhuangding Hospital, Medical College of Qingdao University, Yantai

<sup>2</sup>Shandong Ophthalmologic Research Institute, Qingdao

Email: [cny0174@sina.com](mailto:cny0174@sina.com)

Received: Feb. 5<sup>th</sup>, 2014; revised: Mar. 1<sup>st</sup>, 2014; accepted: Mar. 10<sup>th</sup>, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

Age-related macular degeneration (AMD), a set of age-related macular disease, is induced by a variety of factors. Its pathogenesis is still not very clear. To understand the similarities and differences of retinal pigment epithelial cell structure and function of the macular and peripheral retinal regions is to contribute to our understanding of the pathogenesis of age-related macular degeneration. It will lead us to find new treatment and prevention of disease as early as possible.

## Keywords

RPE; Macular; Peripheral

---

# 黄斑区与周边视网膜色素上皮结构功能异同

陈 宁<sup>1</sup>, 徐海峰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学院烟台毓璜顶医院, 烟台

<sup>2</sup>山东省眼科研究所, 青岛

Email: [cny0174@sina.com](mailto:cny0174@sina.com)

收稿日期: 2014年2月5日; 修回日期: 2014年3月1日; 录用日期: 2014年3月10日

## 摘要

年龄相关性黄斑变性是由多种因素诱发的与年龄相关的一组黄斑疾病。其发病机制仍不十分明了。了解黄斑区与周边部视网膜区的视网膜色素上皮细胞结构和功能的异同，有助于我们了解年龄相关性黄斑变性的发病机制，引导我们找到新的治疗方法和尽早的预防疾病的发生。

## 关键词

视网膜色素上皮；黄斑；周边区

## 1. 引言

随着科学技术的进步，人们对于年龄相关性黄斑变性疾病的发病机制及其自身和环境多种影响因素等认识越来越多，但是其发病机制仍不十分明了。年龄相关性黄斑变性其主要表现在黄斑区的视网膜色素上皮的改变，且主要表现在黄斑区。因此了解黄斑区与周边部视网膜区的视网膜色素上皮细胞结构和功能的异同，有助于我们了解年龄相关性的发病机制引导我们找到新的治疗方法和尽早的预防疾病的发生。

## 2. 解剖组织学

首先从解剖组织学方面，我们所认识的视网膜是眼球后部的一片薄层组织，类似于照相机里的胶卷。是由视网膜神经上皮层和色素上皮层组成。

黄斑区(macular region)为视乳头颞侧上下血管弓之间的横椭圆区域，水平直径 6 mm，相当于中心视野 20°的范围。而黄斑(macular)黄斑区中央椭圆形浅碟状凹陷区，水平直径 1.5~1.75 mm，相当于中心视野 5°范围。黄斑区视网膜含有叶黄素(xanthophyll)，因而呈黄色。视网膜内层向中心逐渐变薄，平均厚度 0.25 mm，相当于相邻的后部视网膜的一半。黄斑的中央称中心凹(fovea)，位于视乳头偏颞侧 4.0 mm，水平线下 0.8 mm，黄斑浅凹陷的底部，直径 0.35~0.4 mm。此范围内没有神经纤维，神经节细胞，内网状层和内核层，在其边缘，内核层减少到仅有两排细胞。在中间的 0.57 mm 直径内，光感受器层完全由视锥细胞组成，是视力最敏锐处。中央小凹(foveola)为中央凹的中点。黄斑周围都是毛细血管，黄斑中央的无毛细血管区直径约为 0.5 mm，比中央凹的范围稍大。旁中央凹区(parafoveal area)宽约 0.5 mm，内层视网膜主要为细胞成分，尤其是内核层和神经节细胞层较厚，神经纤维层也相对较厚，在其鼻侧边缘的视乳头黄斑束上尤为明显。在黄斑区视锥视杆细胞的比例是 1:1。中央凹周围区(perifoveal region)宽 1.5 mm，是黄斑区的周边部分。从中央小凹向外伸展 2.75 mm，神经节细胞层开始变薄到仅有一排细胞核，与周边视网膜一样。此区视锥细胞与视杆细胞的比率为 1:2。人类大约有 500 万个视锥细胞，中心凹的视锥细胞的密度达到最高 20 万个/mm<sup>2</sup>，是外缘密度的 100 倍，中心凹视敏度最高。黄斑中心凹是灵长类动物所特有的，其他哺乳类动物有一个较高细胞密度的核心区或视觉条状区域，但是无中心凹陷。这个区域视锥细胞的轴突的走向是斜对着视锥细胞足远离中心凹的，与之相连的神经元细胞集中在中心凹附近环形区域，约有 6~8 个细胞厚度。中心凹集中了最多的视锥细胞，细胞减小到最小，密度高达 200,000/mm<sup>2</sup>，外核层略微变厚。中心凹没有血管，也没有导致视敏度下降的蓝色视锥细胞。中心凹也没有视杆细胞。视杆细胞中心凹 350 um 以内没有，中心凹外 20 度的环状区域达到最高密度。水平细胞的两种类型其细胞密度随着离中心凹的距离增加而降低。在中心 10 mm 范围内，每个锥细胞都连接着一个 OFF 型侏儒双

极细胞和一个 ON 型侏儒双极细胞，此类结构占该区域所有视锥双极细胞的 80%。侏儒双极细胞的树突野非常小，它们从单个视锥细胞接收信号然后输出给单个神经节细胞。这是灵长类动物视网膜特有结构，适合视锥密度最高处视力最敏锐。这也可能是为了红/绿颜色视觉而利用能自动颜色编码的单个视锥连接的优点。一类蓝色视锥双极细胞树突较长，只连接一种蓝色视锥细胞。视杆通路被认识是视杆细胞 - 视杆双极细胞 - AII 型无长突细胞 - 侏儒双极细胞 - 侏儒神经节细胞。AII 型无长突细胞是各个通路里面的关键细胞。限定了视网膜中心的暗适应解析度。AII 型网络的耦合能适应周围环境的光线变化，从而在大动态范围内优化视杆信号。在视网膜的中心区侏儒神经节细胞在数量上占优势，大约 95%，视锥细胞，侏儒双极细胞，侏儒神经节细胞是一一对应。在超过 2 mm 或 10 度的区域，侏儒神经节细胞形成单独的树突群以接受从多个侏儒神经节细胞而来的输入信号。侏儒神经节细胞带有颜色编码投射在携带颜色信息的外侧其膝状体核的小细胞层。是灵长类特有的。侏儒神经节细胞是以同心的红-绿或绿-红的方式排列的，它们与视锥细胞一一对应，输出的是纯光谱。一个特定的视锥细胞的邻近细胞应是负责相反颜色的细胞。蓝色 ON 型视锥双极细胞向有蓝色 ON/黄色 OFF 反应的小型双分层的神经节细胞直接输入信号。但蓝色视锥细胞驱动其他神经节细胞还不明确。而周边视网膜(peripheral retina)赤道以前的视网膜，组织学上具有典型的视网膜层状结构。

视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)始于视神经，延伸至视网膜锯齿缘，并延续为睫状体的色素上皮层。从中心凹至周边部，RPE 密度降低。RPE 的表型异质性：RPE 细胞的形态和功能表现出区域性差异。黄斑区 RPE 细胞体积小，呈柱状；周边区的体积大，呈立方状[1]。RPE 的区域变化还表现在生长趋势，弹性蛋白和磷酸激酶表达水平，以及与视杆细胞外节结合和消化的动力学等方面。区域性异质性与年龄相关的改变已确认在以下方面：主要组织相容复合体 II 型和溶酶体酶的表达，脂质体的集聚和线粒体 DNA 的缺失。视网膜层状结构的排列形成视觉系统的通道，是一个复杂的过程[1]。RPE 的顶部表面与光感受器的外节相接，而底部则与下面的 Bruch 膜紧密贴附，RPE 细胞的基底膜构成 Bruch 膜的最内层结构。RPE 细胞因内有色素颗粒而成棕褐色，而色素颗粒数量的变化形成眼底的典型特征。色素颗粒含量最高的是周边视网膜的 RPE，最低则是位于黄斑区的 RPE[2] [3]。RPE 呈立方状，表面为一层多角形细胞，其形态依所在眼底部位而发生形态变异。黄斑区细胞细高，而周边部 RPE 呈扁平状向外伸展，常见双核。它的典型特征包括多角形，紧密连接，顶部微绒毛，基底部质膜折叠。在结构上，细胞顶端的突起插入光感受器外节之间的间隙成为顶端微绒毛，细胞的侧面由裂隙连接，粘连小带和闭合小带形成紧密连接。细胞底部有基底膜皱褶。一个 RPE 细胞与 30~45 个视神经细胞接触。无论在结构和功能上都具有极性。功能极化则通过膜内蛋白从细胞的顶部至基部的差异分布来表现。 $\alpha\beta 5$  整合蛋白，甘露糖受体和 CD36 位于 RPE 顶部膜区，特别是微绒毛处，对光感器外界膜盘吞噬其关键作用[4] [5]。RPE 细胞的基底膜表达  $\alpha 3\beta 1$ ， $\alpha 6\beta 1$  和  $\alpha \nu \beta 3$  等整合素并介导 RPE 附着于 Bruch 膜。RPE 侧面细胞膜则有特殊连接，对细胞间的互相粘附和信号交流有重要作用。和有吞噬体和吞噬溶解小体参与光感器外节物质的降解。完成物质转运，血视网膜屏障，吞噬外界膜盘，并且维持与感觉部视网膜的粘连。另外 RPE 细胞主动合成和讲解产生细胞外基质成分，其具有极化。RPE 细胞产生一种与硫化蛋白糖和层状蛋白有关的特殊基膜，此膜含有 IV 型胶原纤维并构成 Bruch 膜的最内层[6]。细胞外基质的成分通过激活细胞表面受体而影响细胞的行为。其降解部分由基质金属蛋白酶(MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)之间的平衡来调节。RPE 细胞合成分泌多种 MMPs 和 TIMPs。它们的合成受周围环境中细胞因子和 Bruch 膜的状态所调控。在年龄相关性黄斑变性患者演的 Bruch 膜内也发现 TIMP-3 的聚集[7]。

### 3. 视网膜色素上皮 RPE 的功能

RPE 在视觉功能中至关重要，整个一生中，中央的 RPE 失去都是靠着周边 RPE 补充。它承担着营

养视网膜外层组织及维持新陈代谢的作用，可分泌细胞外基质及细胞因子，并利用细胞内的线粒体，溶酶体等细胞器吞噬，降解脱落的光感受器细胞外节，保护眼内组织。有研究表明，RPE 细胞线粒体外膜的基因 ARMS2 与 AMD 的发生发展联系密切[8]-[10]。ARMS2 导致了线粒体外膜的变化，影响线粒体正常的功能，继而影响 RPE 结构变化，导致功能变化，出现 AMD。也有研究发现 A6PS 突变型参与了细胞骨架的组成，致使 RPE 吞噬功能下降。有研究表明黄斑部细胞中 ARMS2 的基因和蛋白表达水平均显著高于周边部，且具有一致性，提示 AMD 的发生发展过程中有 ARMS2 参与[11]。RPE 具有合成酪氨酸酶和产生黑色素小体的能力，并负责黑色素小体的更新代谢。黑色素小体是生物合成黑色素的细胞器，人成年培养的 RPE 细胞可合成黑色素。在无黑色素前体时，黑色素小体的形成发生在吞噬体内和降解 ROS 的残余体内。黑色素颗粒位于成人 RPE 细胞内邻近 ROS 的细胞顶部。黑色素颗粒的功能是减少光的散射和阻止通过巩膜对光的吸收而使视网膜获得较好的图像。黑色素也吸收放射能并消散热能。黑色素聚散程度和氧化还原状态调节着吸收光谱和所吸收放射能的数量。另外，黑色素与氧化还原感应激活的金属离子结合，使它们失活，以保护视网膜免受这些潜在的光感应成分损伤。含黑色素多的 RPE 细胞产生显著少量的脂褐素[12]。在强氧化刺激的情况下，RPE 黑色素小体结构和功能的改变导致抗氧化能力的丧失。在眼睛，RPE 黑色素在周边部和后极部之间的含量减少，而在黄斑区则增加。随年龄增长，RPE 细胞中的黑色素含量下降，黑色素小体更加规则地分布于细胞质内[13]。RPE 有与年龄相关的特征。凋亡的 RPE 细胞比例随年龄显著增加，而凋亡的细胞已证明主要位于黄斑区[14]。周边的 RPE 细胞可能替补黄斑区 RPE 的死亡。另外细胞大小和形状变得更加不规则，RPE 细胞产物聚集沉积于 Bruch 膜，脂褐质出现于细胞质内。脂褐质颗粒的数量随年龄而增加，从化学成分讲，是来自未完全消化的视网膜的外节，任何分子降解-更新系统的损伤可加速脂褐质颗粒堆积。脂褐质含量水平与细胞分裂和代谢活性的降低相关，高含量的脂褐质可致细胞死亡。脂褐质通过减少细胞质空间和破坏细胞的结构而引起 RPE 细胞功能障碍。颗粒呈黄色，表现为自发荧光。脂褐质堆积与年龄相关性黄斑变性疾病有关。脂褐质聚集从出生 16 月开始，持续一生直到部分细胞，特别是黄斑区的细胞充满这种不能在消化的物质[15]。脂褐质的组成成分仍不清楚，有关研究显示它含有光毒性荧光分子 A2E，它可引发 RPE 变性[16]。a2e，是脂褐素一个重要的组成部分，在视网膜色素上皮细胞(上皮)中，被认为调解诱导的氧化损伤与老化和其他眼部疾病。研究显示随着年龄增加 A2E 在 RPE 中明显升高，黄斑区的量只有周边区相同大小区域的 1/3。视网膜类胡萝卜素与周边部 RPE 及脉络膜 A2E 呈负相关。类胡萝卜素补充剂可以完全抑制 A2E 形成和氧化[17]。外层视网膜的代谢产物通过 RPE 细胞来交换。主要发生在有皱褶的基底膜和顶部的微绒毛。在 RPE 的底部表面可能存在于脉络膜毛细血管分子相应的受体参与物质转运。RPE 之间的闭合小带上具有跨色素上皮的高电阻，能防止血液成分进入感觉部视网膜。吞噬外节盘膜是 RPE 特殊功能之一，RPE 顶部位绒毛与光感受器外界交错排列，外节盘膜发生脱落时，被识别，吞噬，转运至基底部溶酶体。随年龄增加和病理改变，吞噬溶酶体降解外界物质的功能缺陷，即可沉积形成脂质颗粒。在降解过程中，发生自由基的解毒作用和过氧化物的产生。随着年龄增长眼底会出现玻璃膜疣，玻璃膜疣分为软性玻璃膜疣和硬性玻璃膜疣，混合型玻璃膜疣。有研究表明，软性玻璃膜疣主要出现在黄斑区，其形态，结构，成分，与硬性玻璃膜疣完全不同，很容易区分。其结构成分及性质且其底部有大量的 BlamD 沉积与年龄相关性黄斑变性的发生密切相关。硬性玻璃膜疣和混合型玻璃膜疣出现在周边视网膜区[18]。在一项比较黄斑区和周边区视网膜色素上皮基因表的区域差异的研究中，发现黄斑区和周边视网膜 438 基因不同。在这些基因中有 33 个基因被 RT-PCR 确定。有 17 个 51%被发现典型的不同，11 占 33%表现一个相似的趋势。免疫染色 WFDC1 确定在蛋白水平的不同表达。细胞外基质基因 ECM 作为一个 RPE 数据库统计过多的基因功能确定和广泛分析。总之，33ECM 基因在黄斑区和周边视网膜的表达是不同的。根据这些基因的蛋白表现在 Bruch 膜上。结论是区域一致的基因在人类 RPE 上表达不同，包括 1%~5%RPE 转录。

这些变化也许暗示 REP 的生理, 病理, Bruch 膜的核苷酸组成和转录的变化, 有区域的变化[19]。另外的研究显示黄斑区及周边部基因相似, 只有 5 个基因表达不同[20]。研究显示 mtDNA 损伤随年龄增长而增加, 损害发生黄斑区比周边严重。而且, mtDNA 修复随年龄增长下降, 从老年样本看, 黄斑区修复能力比周边差。最有趣的是, mtDNA 的损伤和 AMD 的程度正相关, 与修复能力呈负相关。另外, 在 AMD 眼中发现异质性突变线粒体。表明在 mtDNA 损伤的黄斑特异性, 异质突变性, 修复能力下降与年龄和 AMD 严重程度有关[21]。大分子物种如视黄醇结合蛋白, 铜蓝蛋白, 转铁蛋白等, 由脉络膜毛细血管窗孔必须弥漫在布鲁赫的膜与基底膜的视网膜色素上皮细胞(上皮)提供基本的代谢产物的神经视网膜。随着年龄增长扩散能力下降, 与周边地区老化的变化相当缓慢相比, 黄斑区的扩散率在第九个十年约是第一个十年的 44%[22]。通过细胞粘附因子 ICAM-1 在黄斑区及周边区的脉络膜毛细血管中分布的研究, 显示在黄斑区和周边部分布不同, 我们推测在 AMD 中免疫细胞介导的黄斑损伤中, 黄斑脉络膜毛细血管中的 ICAM-1 蛋白的升高具有高度敏感性[23]。黄斑区及周边部的 RPE 及脉络膜基因表达的分析等同于 mRNA 的表达, 这些还依赖捐献者的变异, 但在基因方面有个很重要的例外, 黄斑区有很重要的血管成分(PEDF 色素上皮衍生因子, VEGF 血管内皮生长因子, VEGFR-2), 和外节(11-cisRDH)再循环。用这种 AMD 患者的基因分析技术能确定导致疾病的基因[24]。在黄斑区, TSP-1 表达集中在 Bruch 膜, 在 RPE 基底膜, 脉络膜毛细血管, 脉络膜大血管壁很少。在 AMD 眼, 除了 RPE 基底膜其余结构, TSP-1 免疫反应明显降低, 在所有眼中周边区的 TSP-1 免疫反应明显低于黄斑下。TSP-1 免疫反应在脉络膜新生血管中低, 在邻近的瘢痕组织中高。由此得出结论, 降低 AMD 患者的脉络膜血管和 Bruch 膜的 TSP-1 也许促进 CNV 的形成[25]。甲硫氨酸亚砷是甲硫氨酸亚砷还原酶中的一员, 这种修复作用保护细胞受氧化损害。MSRA 蛋白在整个视网膜都有, 在光感受器突触, 神经节细胞, 米勒细胞特别多, 而感光内部分的线粒体没有检测到, 周边部 RPE 表达水平很低, 而黄斑区表现强烈。提示 MSRA 在保护黄斑区 RPE 免受氧化损伤起着重要的作用[26]。在黄斑区和周边的 RPE 中血红蛋白氧化酶和过氧化酶的表达降低, 且黄斑区和周边区有相似的趋势, 血红蛋白氧化酶有年龄相关性[27]。

综上所述, 多数的实验研究发现, 黄斑区及周边区的 RPE 在基因, 分子结构存在差异, 从而导致其在抗氧化, 免疫反应, 组织损伤和修复方面都存在差异, 也是我们研究年龄相关性黄斑变性的发病原因, 机理, 以及发现和改进新的治疗方法的基础。

## 参考文献 (References)

- [1] Pada-Jonas, S., Jonas, J.B. and Jakobczyk-Zmija, M. (1996) Retinal pigment epithelial cell count, distribution and correlation in normal human eyes. *American Journal of Ophthalmology*, **121**, 181-189.
- [2] Schmidt, S.Y. and Peisch, R.D. (1986) Melanin concentration in normal human retinal pigment epithelium. Regional variation and age-related-reduction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **27**, 1063-1067.
- [3] Weiter, J.J., Delori, F.C., Wing, G.L., et al. (1986) Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **27**, 145-152.
- [4] Finnemann, S.C., Bonilha, V.L., Marmorstein, A.D., et al. (1997) Phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelial cells requires alpha(v)beta5 integrin for binding but not for internalization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **94**, 12932-12937.
- [5] Tarowski, B.I., Shepherd, V.L. and McLaughlin, B.J. (1988) Mannose 6-phosphate receptors for pinocytosis and phagocytosis on rat retinal pigment epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **29**, 742-748.
- [6] Hewitt, A.T. (1986) Extracellular matrix molecules: Their importance in the structure and function of the retina. In: Adler, R. and Farber, D., Eds., *The Retina: A Model for Cell Biology*, Academic Press, New York.
- [7] Kamei, M. and Hollyfield, J.G. (1999) TIMP-3 in Bruch's Membrane: Changes during Aging and in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **40**, 2367-2375.
- [8] Decamini, A., Nordgaard, C.L., Feng, X., et al. (2007) Changes in select redox proteins of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, **143**, 607-615.

- [9] Feher, J., Kovacs, I., Artico, M., *et al.* (2006) Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Neurobiology of Aging*, **27**, 983-993.
- [10] Jones, M.M., Manwaring, N., Wang, J.J., *et al.* (2007) Mitochondrial DNA haplogroups and age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, **125**, 1235-1240.
- [11] 张季, 徐海峰, 董晓光 (2012) ARMS2 在人眼视网膜色素上皮细胞中的表达. *中华实验眼科杂志*, **30**, 339-341.
- [12] Nilsson, S.E., Sundelin, S.P., Wihlmark, U., *et al.* (2003) Aging of culture retinal pigment epithelial cell: Oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Documenta Ophthalmologica*, **106**, 13-16.
- [13] Sarna, T. (1992) Properties and function of the ocular melanin-a photobiophysical view. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, **12**, 215-258.
- [14] Del Priore, L.V., Kuo, Y.H. and Tezel, T.H. (2002) Age-related changes in human RPE cell density and apoptosis proportion *in situ*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **43**, 3312-3318.
- [15] Wing, G.L., Blanchard, G.C. and Weiter, J.J. (1978) The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **17**, 601-607.
- [16] Sparrow, J.R., Cai, B., Fishkin, N., *et al.* (2003) A2E, a fluorophore of RPE lipofuscin: Can it cause RPE degeneration? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **533**, 205-211.
- [17] Bhosale, P., Serban, B. and Bernstein, P.S. (2009) Retinal carotenoids can attenuate formation of A2E in the retinal pigment epithelium. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **483**, 175-181.
- [18] Rudolf, M., Clark, M.E., Chimento, M.F., Li, C.M., Medeiros, N.E. and Curcio, C.A. (2008) Prevalence and morphology of druse types in the macula and periphery of eyes with age-related maculopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **49**, 1200-1209.
- [19] Van Soest, S.S., de Wit, G.M., Essing, A.H., ten Brink, J.B., Kamphuis, W., de Jong, P.T. and Bergen, A.A. (2007) Comparison of human retinal pigment epithelium gene expression in macula and periphery highlights potential topographic differences in Bruch's membrane. *Molecular Vision*, **13**, 1608-1617.
- [20] Ishibashi, K., Tian, J. and Handa, J.T. (2004) Similarity of mRNA phenotypes of morphologically normal macular and peripheral retinal pigment epithelial cells in older human eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **45**, 3291-3301.
- [21] Lin, H., Xu, H., Liang, F.Q., Liang, H., Gupta, P., Havey, A.N., Boulton, M.E. and Godley, B.F. (2011) Mitochondrial DNA damage and repair in RPE associated with aging and age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **52**, 3521-3529.
- [22] Hussain, A.A., Starita, C., Hodgetts, A. and Marshall, J. (2010) Macromolecular diffusion characteristics of ageing human Bruch's membrane: Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Experimental Eye Research*, **90**, 703-710.
- [23] Mullins, R.F., Skeie, J.M., Malone, E.A. and Kuehn, M.H. (2006) Macular and peripheral distribution of ICAM-1 in the human choriocapillaris and retina. *Molecular Vision*, **12**, 224-235.
- [24] Kociok, N. and Jousseaume, A.M. (2007) Varied expression of functionally important genes of RPE and choroid in the macula and in the periphery of normal human eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **245**, 101-113.
- [25] Uno, K., Bhutto, I.A., McLeod, D.S., Merges, C. and Luty, G.A. (2006) Impaired expression of thrombospondin-1 in eyes with age related macular degeneration. *The British Journal of Ophthalmology*, **90**, 48-54.
- [26] Lee, J.W., Gordiyenko, N.V., Marchetti, M., Tserentsoodol, N., Sagher, D., Alam, S., Weissbach, H., Kantorow, M. and Rodriguez, I.R. (2006) Gene structure, localization and role in oxidative stress of methionine sulfoxide reductase A (MSRA) in the monkey retina. *Experimental Eye Research*, **82**, 816-827.
- [27] Miyamura, N., Ogawa, T., Boylan, S., Morse, L.S., Handa, J.T. and Hjelmeland, L.M. (2004) Topographic and age-dependent expression of heme oxygenase-1 and catalase in the human retinal pigment epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **45**, 1562-1565.