

靶向视网膜神经节细胞亚型的视神经保护与再生的研究进展

梁媛婷, 陈佳卿, 李令洁, 刘小勇*

暨南大学附属第一医院眼科, 广东 广州

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

摘要

视神经损伤通常导致不可逆性视力丧失。视网膜神经节细胞(RGCs)作为连接眼球与大脑的唯一输出神经元, 是视觉通路中至关重要的一类神经细胞。近年来, 随着技术的不断进步, 人们逐渐发现RGCs在形态、基因表达、功能和中枢投射上都具有显著的异质性。不同的RGCs亚型对损伤的易感性和内在再生能力亦各有差异。本综述系统总结了RGCs亚型的异质性特征, 阐述了各亚型在损伤应答中的差异, 并探讨了针对特定亚型的视神经保护与轴突再生策略。

关键词

视神经损伤, 视网膜神经节细胞, 轴突再生, 神经保护

Research Advances in Optic Nerve Protection and Regeneration Targeting Retinal Ganglion Cells Subtypes

Yuanting Liang, Jiaqing Chen, Lingjie Li, Xiaoyong Liu*

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: December 27, 2025; accepted: January 21, 2026; published: January 29, 2026

Abstract

Optic nerve injury always leads to irreversible vision loss. Retinal ganglion cells (RGCs) are the sole output neurons connecting the eye to the brain and the most critical type of neurons in the visual

*通讯作者。

文章引用: 梁媛婷, 陈佳卿, 李令洁, 刘小勇. 靶向视网膜神经节细胞亚型的视神经保护与再生的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 122-130. DOI: 10.12677/acm.2026.162369

pathway. In recent years, advancements in technology have revealed significant heterogeneity in the morphology, gene expression, function, and connectivity of RGCs. Different RGC subtypes exhibit varying susceptibilities to injury and intrinsic regenerative capabilities. This review systematically summarizes the heterogeneity of RGC subtypes, elaborates on the differences in their responses to injury, and explores neuroprotection and axon regeneration strategies targeting specific subtypes.

Keywords

Optic Nerve Injury, Retinal Ganglion Cells, Axon Regeneration, Neuroprotection

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

视神经损伤会引发神经轴突的变性以及视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的渐进性凋亡。这一过程是多种致盲性眼病的共同病理基础,包括青光眼[1]、创伤性视神经病变[2]、Leber 遗传性视神经病变[3]、缺血性视神经病变[4]及视神经炎[5]等。一直以来,研究主要致力于通过调控抑制性微环境、激活细胞内再生信号通路以及补充神经营养因子等策略,以实现群体性 RGCs 的有效保护[6][7]。但这些措施的临床转化仍面临严峻挑战,功能性视觉恢复的效果仍极为有限。

RGCs 是位于视网膜内层的一类神经元,其轴突聚合形成视神经,向大脑投射,负责将视网膜处理后的视觉信息传递至高级中枢[8]。近年来的研究表明,RGCs 作为视觉通路的最终输出神经元,并非功能一致的单一细胞类型,而是由数十种在形态、功能、分子标志和中枢投射靶点上各具特征的亚型组成的复杂群体[9][10]。这些亚型分别负责编码方向、亮度、颜色等不同的视觉模态[11]-[13]。此外,在视神经挤压(ONC)后,不同 RGCs 亚型的存活和再生能力存在显著差异[14][15]。因此,精准识别并靶向最关键、最脆弱或最具再生潜力的 RGCs 亚型,为视神经保护和再生研究提供了新的可能性和研究方向。

2. RGCs 亚型的分类

在 RGCs 亚型分类的研究中,长期缺乏统一且标准化的分类框架。传统上,研究者主要依据三类标准对 RGCs 进行划分:一是基于形态学特征,如胞体大小与位置、树突野尺寸及其在内丛状层中的分层深度[16];二是基于生理功能特性,包括方向选择性、方位选择性、运动敏感性以及内在光敏感性等[17][18];三是依赖分子标志物,如 RBPMS、Tubb3、Opn4、Runx1、Zic1 等特定转录因子或蛋白表达[19]。然而,这些分别基于“形态”、“功能”、“分子”的标准之间并非一一对应,揭示了 RGCs 群体内在的复杂性。Bae 等[18]与 Briggman 等[20]的研究发现形态相似的 RGCs 可以参与编码不同的视觉信息;Dhande 等[21]发现即使表达相同的分子标记,RGCs 在功能反应上也表现出明显的异质性。尽管当前分类体系尚未统一,随着神经科学研究技术与理论的持续进步,部分 RGCs 亚型在视觉通路中的功能角色已逐步阐明。

2.1. Alpha RGC (aRGC)

aRGC 是 RGCs 中高度保守且最为典型的亚型之一,在多种哺乳动物中均有分布[22][23]。具有胞体大、轴突粗、树突野宽阔且呈单分层分布的独特的形态学特征[24],并且高表达神经丝蛋白(SMI-32)[25]。根据 aRGC 的光反应极性与动力学特性,可进一步分为四种功能亚型:撤光持续型 aRGC、撤光瞬时型

aRGC、给光持续型 aRGC 和给光瞬时型 aRGC。这些亚型在视网膜中呈镶嵌式分布, 持续型亚型主要位于外周区域, 而瞬时型亚型则集中分布于中央区域[24] [26]。这种形态学特征和分布模式与其独特的生理功能密切相关。aRGC 具有快速的电生理反应和较大的感受野, 能够高效地将视觉信息传递至位于大脑的上丘(SC)浅层和背外侧膝状体(dLGN)的视觉中枢。当遇到新刺激时, aRGC 是最早向大脑发出信号的细胞之一, 能够迅速介导视觉引导的逃避行为[9]。在分子层面, 所有 aRGC 亚型均高表达 Spp1 和 kcng4 基因, 其中 Spp1 编码分泌型磷蛋白骨桥蛋白, kcng4 编码电压门控钾通道亚单位[27], 并均可被 SMI-32 抗体标记。然而, 不同亚型在分子标记上也存在差异。例如, ON 型和 OFF 型分别表达 Opn4 和 Tbr1 [14] [27]。此外, 给光持续型 aRGC 低水平表达黑视蛋白, 因此也对光具有弱反应性[28]。

2.2. 内在光敏感视网膜神经节细胞(Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells, ipRGCs)

ipRGCs 是继视锥细胞和视杆细胞之后发现的第三类视网膜感光细胞[29]。ipRGCs 的胞体和轴突特异性表达黑视蛋白, 该蛋白由 Opn4 基因编码, 使其兼具光感受和信号输出的双重功能[30]-[32]。ipRGCs 的胞体位于神经节细胞层(GCL), 树突分布于内丛状层(INL)的特定亚层, 并在这些亚层中与不同类型的双极细胞和无长突细胞形成特异性突触连接[33]。根据形态学特征、生理特性及投射靶区的不同, 小鼠的 ipRGCs 被划分为 M1 至 M6 六个亚型。目前, 在灵长类动物视网膜中已发现两种类型的 ipRGCs, 分别类似于小鼠的 M1 和 M2 亚型[34] [35]。其中, M1 亚型细胞的黑视蛋白表达水平最高, 对光的固有反应最为敏感, 是介导非成像视觉功能的核心细胞群, 主要投射至视交叉上核(SCN)和橄榄顶盖前核(OPN), 分别调控昼夜节律和瞳孔对光反射[29] [36]。此外, 研究发现, M1 亚型还通过非依赖 SCN 的路径投射至外侧缰核边缘区(pHb), 介导光对情绪变化的影响[37]。M2 亚型亦参与昼夜节律调控和瞳孔对光反射[38]。而 M4 和 M5 亚型则与成像视觉功能有关, 主要投射至 dLGN, 在色觉编码[39]和对对比敏感度调控[40] [41]中发挥作用。此外, Liu 等的研究发现, ipRGCs 还在眼球屈光发育及形觉剥夺性近视的形成中具有重要作用[42]。

2.3. 方向选择性神经节细胞(Direction-Selective Ganglion Cells, DSGCs)

DSGCs 是一类对方向性运动敏感的神经细胞[43]。根据对光刺激的反应特性, DSGCs 可分为三大亚型: ON-OFF-DSGCs (ooDSGCs)、ON-DSGCs 和 OFF-DSGCs。形态学上, ooDSGCs 的树突呈双层分布, 分别位于 IPL 的 ON 和 OFF 亚层, 并与谷氨酸能双极细胞以及星爆无长突细胞形成突触连接; ON-DSGCs 的树突仅分布在 IPL 的 ON 亚层, 而 OFF-DSGCs 的树突呈单层分布、非对称性, 主要向腹侧延伸, 位于 IPL 的 OFF 亚层最外侧[44]。根据运动偏好方向的不同, ooDSGCs 进一步分为四个小亚型, 分别对背侧、腹侧、鼻侧和颞侧方向的运动敏感。偏好方向的刺激会引发最显著的动作电位尖峰, 而在零方向(相反方向)几乎无响应[45] [46]。ON-DSGCs 主要负责编码背向、腹向和鼻向的运动[47]; OFF-DSGCs 则检测视觉场景中的向上运动, 并特异性高表达连接粘附分子 B (JAM-B), 因此也被称为 J-RGC [48] [49]。DSGCs 的轴突主要投射至 SC 和 dLGN, 为大脑提供视觉空间运动信息, 参与运动物体的视觉行为反射调控[50]。

2.4. 局部边缘侦查器(Local Edge Detector, LED)

LED 最早在家兔视网膜中被发现, 是一类特征检测型的 RGCs [51]。后续研究发现, 小鼠视网膜中存在一种进化上高度保守的 RGCs 类型, 其在形态和生理特性上与 LED 高度相似, 被命名为 W3-RGC [52]。在形态学上, LED 的树突广泛分布于 IPL 的 ON-OFF 交界处, 树突野面积小, 胞体小但数量密集, 主要分布在视网膜腹侧区域。这种结构特性与 LED 的功能紧密相关。功能上, LED 选择性响应亮度边

缘, 具有中心 - 周边拮抗的感受野特性, 仅对感受野内的小范围运动刺激产生反应, 而对大范围的全局刺激无响应。尽管这些细胞对运动高度敏感, 但并不具备方向选择性。此外, 在主动运动期间, LED 不参与常规图像编码, 而是专门用于探测潜在威胁(如空中捕食者)[52][53]。因此, 该类细胞在动物生存中可能扮演着至关重要的角色。

3. RGCs 亚型与视神经的保护和再生

3.1. 不同 RGCs 亚型的易损性差异

越来越多的研究表明, 不同亚型的 RGCs 在损伤后的易损性存在显著差异。这种异质性主要与损伤类型及亚型的分子和形态特征相关[14][54]。

在急性视神经挤压模型中, 给光/撤光持续型 aRGC 和 ipRGCs 表现出较强的耐受性; 而撤光瞬时型 aRGC 对损伤高度敏感, 其树突复杂性显著降低、树突野面积减少, 甚至发生萎缩[54][55]。在慢性高眼压模型中, aRGC 整体表现出更强的耐受性; 而 ipRGCs 亚型之间存在差异, 其中 M1 型高度耐受, 而 M4 型更易受损[54]。同一亚型 RGCs 在不同损伤条件下的存活率差异, 可能受损伤微环境的影响, 如炎症因子水平、氧化应激程度等。另外, DSGCs 在两种损伤模型中均表现出高度易损性, 损伤后细胞丢失率显著高于其他亚型; J-RGC 和 W3-RGC 在兴奋性毒性损伤或视神经损伤模型中的存活率通常低于 20%, 属于典型的高易损亚型[56]。

亚型特异性分子信号通路的激活能调控 RGCs 易损性。Zhao 等[57]的研究发现, aRGC 在青光眼视神经病变中的存活能力相对较强, 这一现象与 Spp1 信号通路的特异性激活密切相关。Spp1 在损伤后表达上调, 通过与受体 ItgaV 结合促进 aRGC 存活; 同时, 升高的 Spp1 可进一步 mTOR 信号通路, 增强细胞代谢活性及损伤修复能力。ipRGCs 的高损伤耐受性同样与 Spp1/mTOR 通路相关。ipRGCs 本身高表达 Spp1, 且损伤后维持较高的 mTOR 活性, 使其具有较强的抗凋亡能力。

RGCs 亚型的易损性差异还与细胞内在的细胞器功能异质性密切相关, 包括线粒体动力学与内质网应激反应。青光眼模型中, 眼压升高诱导高易损亚型 RGCs 发生 Drp1 介导的线粒体过度分裂, 损伤后线粒体自噬激活延迟, 导致活性氧积累和凋亡通路激活。而 aRGC、ipRGCs 等耐受亚型的线粒体融合能力更强, 通过自噬快速清除受损线粒体, 维持能量代谢稳态, 从而延缓凋亡[58]。另外, 高易损亚型的内质网应激阈值更低, 损伤后未折叠蛋白反应更偏向促凋亡方向, 而耐受亚型通过 IRE1-Xbp1 通路迅速恢复蛋白折叠稳态, 减轻内质网应激损伤[58]。

除此之外, RGCs 的区域分布也参与易损性调控。Kingston 等[59]的研究发现, 急性视神经损伤后, 视网膜腹颞侧区域的 RGCs 更早发生退行性病变, 这种区域特异性易损性由血清素转运蛋白 - 整合素 $\beta 3$ 轴介导。该信号轴在损伤后快速激活, 将神经退行和再生抑制信号特异性传递至腹颞侧视网膜的 RGCs, 同时显著下调具有神经保护作用的跨膜蛋白 GPNMB 的表达, 最终导致该区域 RGCs 早期损伤。

综上, 当前研究普遍认为, 给光型 RGCs 对损伤具有更强的耐受性, 而撤光型 RGCs 更易受损。分子层面上, 耐受型 RGCs 通常高表达 Spp1 并维持活跃的 mTOR 信号。这些研究结果反映了 RGCs 对损伤反应的复杂性, 其易损性及机制还需持续深入研究和进一步阐明。

3.2. 不同 RGCs 亚型的再生能力差异

与易损性相似, 不同 RGCs 亚型的再生能力也表现出显著的异质性。在各类 RGCs 中, ipRGCs 表现出最强的内源性再生能力。在小鼠视束损伤(OTI)模型中, Zhang 等[60]的研究表明, 通过敲除 PTEN 和 Socs3 基因并过表达睫状神经营养因子(CNTF), 可促进视束再生并实现对 OPN 的再支配。再生的轴突大多来源于 ipRGCs, 并能与 OPN 神经元建立新的功能性突触连接。此外, ipRGCs 的轴突再生距离显著超

过其他亚型,并能部分恢复瞳孔对光反射功能。其机制可能与以下几个方面有关:1) mTOR 信号通路增强促进轴突再生,且 PTEN 缺失与 CNTF 过表达具有协同作用;2) 在 OTI 模型中,DLK 信号激活缓慢且水平较低,从而减轻损伤后的 RGCs 应激性凋亡;3) 干预后,轴突再生相关基因表达增多,如 Sox11、Sprr1a、Gal、Atf3,进一步增强再生能力。相比之下,aRGC 的再生能力弱于 ipRGCs,但在特定干预下可实现再生。研究显示,敲除 PTEN 可显著增强 aRGC 的轴突再生能力[61]。Duan 等[25]发现,激活 mTOR 信号通路并联合过表达 OPN 与 IGF-1,能有效促进 aRGC 轴突再生,效果与抑制 PTEN 表达相当。同时,mTOR 通路活化对 aRGC 再生至关重要,抑制该通路会显著削弱其再生能力。

然而,部分 RGCs 亚型属于再生惰性亚型,即便施加强再生干预,也难以有效再生。例如,DSGCs 在 PTEN 抑制与 Bax 缺陷条件下均未见明显轴突再生[25] [62];W3-RGC 在 PTEN 抑制后也未观察到再生[25]。

总而言之,靶向 RGCs 亚型的视神经保护和再生的原则是减少高易损亚型的细胞丢失,增强高再生潜能亚型的内在能力,维持视觉神经回路的完整性,进一步恢复视觉功能。

3.3. 小鼠与灵长类动物: RGCs 亚型特征的保守性与转化挑战

目前,关于视神经保护与再生的研究仍主要集中在动物实验阶段。然而,将在啮齿类动物中观察到的显著视神经保护与再生效果转化为安全有效的临床应用方案,仍面临巨大挑战。

首先,尽管小鼠和灵长类动物的 aRGC 和 ipRGCs 在进化上具有保守性,但它们在 RGCs 细胞类型和分布上仍存在显著物种差异。目前的研究表明,小鼠中已鉴定出超过 40 种 RGCs 类型,且每种类型所占比例均低于 10%,未见单一类型占据主导地位。然而,Peng 等[63]通过 scRNA-Seq 发现,在灵长类动物猴子中,仅检测到少于 20 种 RGCs 类型,其中 Midget RGCs (MGCs)和 Parasol RGCs (PGCs)占据视网膜 RGCs 总数的 85%~95%。灵长类动物的 RGCs 类型数量虽少于小鼠,但其视觉能力却更强,这可能是由于灵长类动物较少依赖视网膜的广泛特征检测器,而更多依赖于大脑皮层的复杂信息处理。此外,灵长类动物特有的中央凹结构使得 RGCs 亚型在 GCL 层中的空间分布具有高度特异性。例如,表达 MEIS2 的 OFF-MGCs 与表达 EOMES 的 ON-MGCs 在 GCL 层内表现为内半层和外半层的分离分布,而这种精细结构在小鼠中尚未见报道[63]。这些基础性的结构差异和信息处理机制的不同,表明在小鼠中发现的 RGCs 相关机制可能在灵长类动物中存在根本性的差异。

在分子水平上,尽管小鼠和灵长类动物的 RGCs 类型缺乏完全的一一对应关系,但其核心转录因子在物种间具有高度保守性。例如,小鼠中决定 RGCs 亚型特征的转录因子 Tbr1、Eomes、Satb2、Tbx20 和 Foxp2 等,在灵长类动物的 RGCs 亚型中也被选择性表达。然而,这些转录因子所调控的靶基因在不同物种间存在显著差异[63]。此外,与人类视网膜疾病相关的基因,如青光眼相关基因 CYP11B1、CYP26A1,以及糖尿病性黄斑水肿相关基因 PDGFB、EDN1,在猴子视网膜中表现出明显的区域和细胞类型的选择性表达。然而,这些基因的表达模式在小鼠中并不完全相似[63]。所以,基于小鼠模型筛选的疾病机制或药物靶点,在应用于人类时可能因为物种差异而失败。

综上所述,尽管小鼠和灵长类动物的 RGCs 存在一定的保守性,但由于显著的物种差异,导致实验研究到临床转化的复杂性,亦提醒我们基于灵长类模型开展 RGCs 相关疾病机制研究和药物研发的必要性。

4. 总结与展望

综上所述,RGCs 是视觉信息从视网膜传递到中枢视觉处理区域的唯一投射神经元,具有显著的结构和功能多样性。近年来的研究表明,不同 RGCs 亚型在损伤后表现出显著的反应差异,包括对损伤的易

感性和轴突再生能力的不同。视神经损伤后, 大部分 RGCs 会渐进性凋亡, 只有少数特定亚型能够存活并实现轴突再生。并且, 即便是同一亚型, 其对损伤的反应和再生潜力也可能因损伤类型和微环境的差异而有所不同。这些发现重塑了我们对视神经损伤及修复机制的理解。因此, 系统研究不同 RGCs 亚型在多种病理状态下的损伤表现与内在机制, 将有助于推动基于 RGCs 亚型特异性的视神经保护与再生策略, 为患者的视觉功能恢复带来了新的希望。

参考文献

- [1] Li, C., Wu, S., Sun, Y., Peng, X., Gong, M., Du, H., *et al.* (2024) Lhx2 Promotes Axon Regeneration of Adult Retinal Ganglion Cells and Rescues Neurodegeneration in Mouse Models of Glaucoma. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article ID: 101554. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101554>
- [2] Chen, L., Yu, Z., Zhu, S., Song, S., He, G., Chi, Z., *et al.* (2025) Astrocyte-Derived Extracellular Vesicles Alleviate Optic Nerve Injury through Remodeling of Retinal Microenvironmental Homeostasis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **66**, 16. <https://doi.org/10.1167/iovs.66.4.16>
- [3] Otmami, A., Jóhannesson, G., Brautaset, R., Tribble, J.R. and Williams, P.A. (2024) Prophylactic Nicotinamide Treatment Protects from Rotenone-Induced Neurodegeneration by Increasing Mitochondrial Content and Volume. *Acta Neuropathologica Communications*, **12**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s40478-024-01724-z>
- [4] Biousse, V. and Newman, N.J. (2015) Ischemic Optic Neuropathies. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2428-2436. <https://doi.org/10.1056/nejmra1413352>
- [5] Chaqour, B., Rossman, J.B., Meng, M., Dine, K.E., Ross, A.G. and Shindler, K.S. (2025) SIRT1-Based Therapy Targets a Gene Program Involved in Mitochondrial Turnover in a Model of Retinal Neurodegeneration. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 13585. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97456-8>
- [6] 刘晓, 郝飞, 段红梅, 等. 视神经损伤与再生的研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(4): 417-430.
- [7] Park, K.K., Liu, K., Hu, Y., Smith, P.D., Wang, C., Cai, B., *et al.* (2008) Promoting Axon Regeneration in the Adult CNS by Modulation of the PTEN/mTOR Pathway. *Science*, **322**, 963-966. <https://doi.org/10.1126/science.1161566>
- [8] Nguyen-Ba-Charvet, K.T. and Rebsam, A. (2020) Neurogenesis and Specification of Retinal Ganglion Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 451. <https://doi.org/10.3390/ijms21020451>
- [9] Sanes, J.R. and Masland, R.H. (2015) The Types of Retinal Ganglion Cells: Current Status and Implications for Neuronal Classification. *Annual Review of Neuroscience*, **38**, 221-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-034120>
- [10] Yang, L., Tao, Y., Pan, Q., Cai, T., Ye, Y., Liu, J., *et al.* (2025) A scRNA-Seq Reference Contrasting Living and Early Post-Mortem Human Retina across Diverse Donor States. *Human Genomics*, **19**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00796-9>
- [11] Sabbah, S., Gemmer, J.A., Bhatia-Lin, A., Manoff, G., Castro, G., Siegel, J.K., *et al.* (2017) A Retinal Code for Motion along the Gravitational and Body Axes. *Nature*, **546**, 492-497. <https://doi.org/10.1038/nature22818>
- [12] Pickard, G.E. and Sollars, P.J. (2011) Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. In: Nilius, B., *et al.*, Eds., *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Springer, 59-90. https://doi.org/10.1007/112_2011_4
- [13] Mills, S.L., Tian, L., Hoshi, H., Whitaker, C.M. and Massey, S.C. (2014) Three Distinct Blue-Green Color Pathways in a Mammalian Retina. *The Journal of Neuroscience*, **34**, 1760-1768. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3901-13.2014>
- [14] Tran, N.M., Shekhar, K., Whitney, I.E., Jacobi, A., Benhar, I., Hong, G., *et al.* (2019) Single-Cell Profiles of Retinal Ganglion Cells Differing in Resilience to Injury Reveal Neuroprotective Genes. *Neuron*, **104**, 1039-1055.e12. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.006>
- [15] Santos, J.R.F., Li, C., Andries, L., Masin, L., Nuttin, B., Reinhard, K., *et al.* (2025) Developmental Trajectories Predict Dendritic Remodeling after Injury. *iScience*, **28**, 113373. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113373>
- [16] Masri, R.A., Percival, K.A., Koizumi, A., Martin, P.R. and Grünert, U. (2017) Survey of Retinal Ganglion Cell Morphology in Marmoset. *Journal of Comparative Neurology*, **527**, 236-258. <https://doi.org/10.1002/cne.24157>
- [17] Baden, T., Berens, P., Franke, K., Román Rosón, M., Bethge, M. and Euler, T. (2016) The Functional Diversity of Retinal Ganglion Cells in the Mouse. *Nature*, **529**, 345-350. <https://doi.org/10.1038/nature16468>
- [18] Bae, J.A., Mu, S., Kim, J.S., Turner, N.L., Tartavull, I., Kemnitz, N., *et al.* (2018) Digital Museum of Retinal Ganglion Cells with Dense Anatomy and Physiology. *Cell*, **173**, 1293-1306.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.040>
- [19] Rheaume, B.A., Jereen, A., Bolisetty, M., Sajid, M.S., Yang, Y., Renna, K., *et al.* (2018) Single Cell Transcriptome Profiling of Retinal Ganglion Cells Identifies Cellular Subtypes. *Nature Communications*, **9**, Article No. 2759. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05134-3>

- [20] Briggman, K.L., Helmstaedter, M. and Denk, W. (2011) Wiring Specificity in the Direction-Selectivity Circuit of the Retina. *Nature*, **471**, 183-188. <https://doi.org/10.1038/nature09818>
- [21] Dhande, O.S. and Huberman, A.D. (2014) Retinal Ganglion Cell Maps in the Brain: Implications for Visual Processing. *Current Opinion in Neurobiology*, **24**, 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.08.006>
- [22] Cleland, B.G., Levick, W.R. and Wässle, H. (1975) Physiological Identification of a Morphological Class of Cat Retinal Ganglion Cells. *The Journal of Physiology*, **248**, 151-171. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1975.sp010967>
- [23] Peichl, L. (1989) α and δ Ganglion Cells in the Rat Retina. *Journal of Comparative Neurology*, **286**, 120-139. <https://doi.org/10.1002/cne.902860108>
- [24] Gallego-Ortega, A., Norte-Muñoz, M., Di Pierdomenico, J., Avilés-Trigueros, M., de la Villa, P., Valiente-Soriano, F.J., et al. (2022) α Retinal Ganglion Cells in Pigmented Mice Retina: Number and Distribution. *Frontiers in Neuroanatomy*, **16**, Article 1054849. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1054849>
- [25] Duan, X., Qiao, M., Bei, F., Kim, I., He, Z. and Sanes, J.R. (2015) Subtype-Specific Regeneration of Retinal Ganglion Cells Following Axotomy: Effects of Osteopontin and mTOR Signaling. *Neuron*, **85**, 1244-1256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.017>
- [26] Krieger, B., Qiao, M., Rousso, D.L., Sanes, J.R. and Meister, M. (2017) Four α Ganglion Cell Types in Mouse Retina: Function, Structure, and Molecular Signatures. *PLOS ONE*, **12**, e0180091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180091>
- [27] Lyu, J. and Mu, X. (2021) Genetic Control of Retinal Ganglion Cell Genesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **78**, 4417-4433. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03814-w>
- [28] Kerschensteiner, D. and Guido, W. (2017) Organization of the Dorsal Lateral Geniculate Nucleus in the Mouse. *Visual Neuroscience*, **34**, E008. <https://doi.org/10.1017/s0952523817000062>
- [29] Hattar, S., Liao, H., Takao, M., Berson, D.M. and Yau, K. (2002) Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science*, **295**, 1065-1070. <https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- [30] Provencio, I., Rodriguez, I.R., Jiang, G., Hayes, W.P., Moreira, E.F. and Rollag, M.D. (2000) A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *The Journal of Neuroscience*, **20**, 600-605. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-02-00600.2000>
- [31] Panda, S., Nayak, S.K., Campo, B., Walker, J.R., Hogenesch, J.B. and Jegla, T. (2005) Illumination of the Melanopsin Signaling Pathway. *Science*, **307**, 600-604. <https://doi.org/10.1126/science.1105121>
- [32] Pires, S.S., Hughes, S., Turton, M., Melyan, Z., Peirson, S.N., Zheng, L., et al. (2009) Differential Expression of Two Distinct Functional Isoforms of Melanopsin (*opn4*) in the Mammalian Retina. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 12332-12342. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2036-09.2009>
- [33] Schmidt, T.M., Chen, S. and Hattar, S. (2011) Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells: Many Subtypes, Diverse Functions. *Trends in Neurosciences*, **34**, 572-580. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.07.001>
- [34] Liao, H., Ren, X., Peterson, B.B., Marshak, D.W., Yau, K., Gamlin, P.D., et al. (2016) Melanopsin-Expressing Ganglion Cells on Macaque and Human Retinas Form Two Morphologically Distinct Populations. *Journal of Comparative Neurology*, **524**, 2845-2872. <https://doi.org/10.1002/cne.23995>
- [35] Johnson, E.N., Westbrook, T., Shayesteh, R., Chen, E.L., Schumacher, J.W., Fitzpatrick, D., et al. (2017) Distribution and Diversity of Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in Tree Shrew. *Journal of Comparative Neurology*, **527**, 328-344. <https://doi.org/10.1002/cne.24377>
- [36] Schmidt, T.M. and Kofuji, P. (2009) Functional and Morphological Differences among Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 476-482. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4117-08.2009>
- [37] Fernandez, D.C., Fogerson, P.M., Lazzarini Ospri, L., Thomsen, M.B., Layne, R.M., Severin, D., et al. (2018) Light Affects Mood and Learning through Distinct Retina-Brain Pathways. *Cell*, **175**, 71-84.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.004>
- [38] Sondereker, K.B., Stabio, M.E. and Renna, J.M. (2020) Crosstalk: The Diversity of Melanopsin Ganglion Cell Types Has Begun to Challenge the Canonical Divide between Image-Forming and Non-Image-Forming Vision. *Journal of Comparative Neurology*, **528**, 2044-2067. <https://doi.org/10.1002/cne.24873>
- [39] Sonoda, T., Okabe, Y. and Schmidt, T.M. (2019) Overlapping Morphological and Functional Properties between M4 and M5 Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Journal of Comparative Neurology*, **528**, 1028-1040. <https://doi.org/10.1002/cne.24806>
- [40] Schmidt, T.M., Alam, N.M., Chen, S., Kofuji, P., Li, W., Prusky, G.T., et al. (2014) A Role for Melanopsin in α Retinal Ganglion Cells and Contrast Detection. *Neuron*, **82**, 781-788. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.022>
- [41] Sonoda, T., Lee, S.K., Birnbaumer, L. and Schmidt, T.M. (2018) Melanopsin Phototransduction Is Repurposed by ipRGC Subtypes to Shape the Function of Distinct Visual Circuits. *Neuron*, **99**, 754-767.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.032>
- [42] Liu, A., Liu, Y., Wang, G., Shao, Y., Yu, C., Yang, Z., et al. (2022) The Role of ipRGCs in Ocular Growth and Myopia

- Development. *Science Advances*, **8**, eabm9027. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm9027>
- [43] Barlow, H.B., Hill, R.M. and Levick, W.R. (1964) Retinal Ganglion Cells Responding Selectively to Direction and Speed of Image Motion in the Rabbit. *The Journal of Physiology*, **173**, 377-407. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007463>
- [44] Liu, J. (2015) The Anatomy and Physiology of Direction-Selective Retinal Ganglion Cells. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321299/>
- [45] Oyster, C.W. and Barlow, H.B. (1967) Direction-selective Units in Rabbit Retina: Distribution of Preferred Directions. *Science*, **155**, 841-842. <https://doi.org/10.1126/science.155.3764.841>
- [46] Trenholm, S., Johnson, K., Li, X., Smith, R.G. and Awatramani, G.B. (2011) Parallel Mechanisms Encode Direction in the Retina. *Neuron*, **71**, 683-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.06.020>
- [47] Sun, W., Deng, Q., Levick, W.R. and He, S. (2006) On Direction-Selective Ganglion Cells in the Mouse Retina. *The Journal of Physiology*, **576**, 197-202. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.115857>
- [48] Kim, I., Zhang, Y., Yamagata, M., Meister, M. and Sanes, J.R. (2008) Molecular Identification of a Retinal Cell Type That Responds to Upward Motion. *Nature*, **452**, 478-482. <https://doi.org/10.1038/nature06739>
- [49] Kay, J.N., De la Huerta, I., Kim, I., Zhang, Y., Yamagata, M., Chu, M.W., *et al.* (2011) Retinal Ganglion Cells with Distinct Directional Preferences Differ in Molecular Identity, Structure, and Central Projections. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 7753-7762. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0907-11.2011>
- [50] Gauvain, G. and Murphy, G.J. (2015) Projection-specific Characteristics of Retinal Input to the Brain. *The Journal of Neuroscience*, **35**, 6575-6583. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4298-14.2015>
- [51] Levick, W.R. (1967) Receptive Fields and Trigger Features of Ganglion Cells in the Visual Streak of the Rabbit's Retina. *The Journal of Physiology*, **188**, 285-307. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1967.sp008140>
- [52] Jacoby, J. and Schwartz, G.W. (2016) Three Small-Receptive-Field Ganglion Cells in the Mouse Retina Are Distinctly Tuned to Size, Speed, and Object Motion. *The Journal of Neuroscience*, **37**, 610-625. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2804-16.2016>
- [53] Zhang, Y., Kim, I., Sanes, J.R. and Meister, M. (2012) The Most Numerous Ganglion Cell Type of the Mouse Retina Is a Selective Feature Detector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, E2391-E2398. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211547109>
- [54] VanderWall, K.B., Lu, B., Alfaro, J.S., Allsop, A.R., Carr, A.S., Wang, S., *et al.* (2020) Differential Susceptibility of Retinal Ganglion Cell Subtypes in Acute and Chronic Models of Injury and Disease. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 17359. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71460-6>
- [55] Ou, Y., Jo, R.E., Ullian, E.M., Wong, R.O.L. and Della Santina, L. (2016) Selective Vulnerability of Specific Retinal Ganglion Cell Types and Synapses after Transient Ocular Hypertension. *Journal of Neuroscience*, **36**, 9240-9252. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0940-16.2016>
- [56] Zhang, N., He, X., Xing, Y. and Yang, N. (2022) Differential Susceptibility of Retinal Ganglion Cell Subtypes against Neurodegenerative Diseases. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **260**, 1807-1821. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05556-2>
- [57] Zhao, M., Toma, K., Kinde, B., Li, L., Patel, A.K., Wu, K., *et al.* (2023) Osteopontin Drives Retinal Ganglion Cell Resiliency in Glaucomatous Optic Neuropathy. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 113038. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113038>
- [58] Muench, N.A., Patel, S., Maes, M.E., Donahue, R.J., Ikeda, A. and Nickells, R.W. (2021) The Influence of Mitochondrial Dynamics and Function on Retinal Ganglion Cell Susceptibility in Optic Nerve Disease. *Cells*, **10**, Article 1593. <https://doi.org/10.3390/cells10071593>
- [59] Kingston, R., Amin, D., Misra, S., Gross, J.M. and Kuwajima, T. (2021) Serotonin Transporter-Mediated Molecular Axis Regulates Regional Retinal Ganglion Cell Vulnerability and Axon Regeneration after Nerve Injury. *PLOS Genetics*, **17**, e1009885. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009885>
- [60] Zhang, X., Yang, C., Zhang, C., Wu, J., Zhang, X., Gao, J., *et al.* (2025) Functional Optic Tract Rewiring via Subtype- and Target-Specific Axonal Regeneration and Presynaptic Activity Enhancement. *Nature Communications*, **16**, Article No. 2174. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57445-x>
- [61] Jacobi, A., Tran, N.M., Yan, W., Benhar, I., Tian, F., Schaffer, R., *et al.* (2022) Overlapping Transcriptional Programs Promote Survival and Axonal Regeneration of Injured Retinal Ganglion Cells. *Neuron*, **110**, 2625-2645.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.06.002>
- [62] Bray, E.R., Yungher, B.J., Levay, K., Ribeiro, M., Dvoryanchikov, G., Ayupe, A.C., *et al.* (2019) Thrombospondin-1 Mediates Axon Regeneration in Retinal Ganglion Cells. *Neuron*, **103**, 642-657.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.044>

- [63] Peng, Y., Shekhar, K., Yan, W., Herrmann, D., Sappington, A., Bryman, G.S., *et al.* (2019) Molecular Classification and Comparative Taxonomics of Foveal and Peripheral Cells in Primate Retina. *Cell*, **176**, 1222-1237.e22.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.004>