

***Механизм генерации, передачи и обработки зрительного
(фоторецепторного) сигнала в сетчатке глаза***

***The mechanism of generation, transmission and processing of visual
(photoreceptor) signal in the retina***

眼睛視網膜中視覺（感光）訊號的產生、傳遞與處理機制

Островский М.А.

академик РАН, Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН

Кафедра молекулярной физиологии Биологического факультета МГУ

им. М. В. Ломоносова

*Academician of the Russian Academy of Sciences, Institute of Biochemical Physics named
after. N. M. Emanuel RAS*

*Department of Molecular Physiology, Faculty of Biology, Moscow State University. M. V.
Lomonosova*

以俄羅斯科學院生化物理研究所院士的名字命名。 N. M. 伊曼紐拉斯

莫斯科國立羅蒙諾索夫大學生物學院分子生理學系

ostrovsky3535@mail.ru

Аннотация. «Сетчатка – это часть центральной нервной системы, периферическая часть мозга». Это утверждение великого испанского гистолога, Лауреата Нобелевской премии Рамон-и-Кахал приобретает в настоящее время всё больший смысл. В сетчатке происходит сложнейшая обработка зрительной информации, которая затем передаётся в зрительные центры мозга. Подробно рассмотрен самый первый этап зрительного акта – создание и передача зрительного (фоторецепторного) сигнала. Также рассмотрены уникальная по скорости и эффективности первичная фотохимическая реакция и затем последующие темновые, биохимические процессы преобразования энергии поглощённого кванта света в электрический (фоторецепторный) потенциал зрительной клетки; иными словами, механизм генерации зрительного сигнала. Далее рассмотрена структура первого фоторецепторного синапса сетчатки и механизм передачи зрительного (фоторецепторного) сигнала в этом синапсе следующим нервным клеткам сетчатки. Рассмотрена также обработка этого сигнала в первом синапсе, результатом которой является формирование в сетчатке двух путей обработки зрительной информации – ON-и OFF-путей. Механизмы обработки зрительной информации в нервных слоях сетчатки глаза остаются актуальнейшей, междисциплинарной проблемой современной науки о путях обработки информации в живых системах.

Ключевые слова: сетчатка глаза, фоторецепторный сигнал, обработка информации, синапсы, палочки, колбочки, зрительный нерв, искусственный интеллект

Annotation. “The retina is part of the central nervous system, the peripheral part of the brain”. This statement of the great Spanish histologist, Nobel Prize winner Ramon y Cajal is currently gaining more and more meaning. The most complex processing of visual information occurs in the retina, which is then transmitted to the visual centers of the brain. The very first stage of the visual act is considered in detail - the creation and transmission of a visual (photoreceptor) signal. The primary photochemical reaction, unique in speed and efficiency, and then the subsequent dark,

biochemical processes of converting the energy of an absorbed light quantum into the electrical (photoreceptor) potential of the visual cell are also considered; in other words, the mechanism for generating the visual signal. Next, the structure of the first photoreceptor synapse of the retina and the mechanism of transmission of the visual (photoreceptor) signal in this synapse to the following retinal nerve cells are considered. The processing of this signal in the first synapse is also considered, which results in the formation of two pathways for processing visual information in the retina - ON and OFF pathways. The mechanisms of visual information processing in the neural layers of the retina remain the most pressing, interdisciplinary problem of modern science about the ways of information processing in living systems.

Keywords: retina, photoreceptor signal, information processing, synapses, rods, cones, optic nerve, artificial intelligence

註解。「視網膜是中樞神經系統的一部分，是大腦的外圍部分」。西班牙偉大的組織學家、諾貝爾獎得主拉蒙·卡哈爾的這句話目前變得越來越有意義。最複雜的視覺訊息處理發生在視網膜中，然後傳遞到大腦的視覺中心。詳細考慮視覺行為的第一階段—視覺（感光器）訊號的創建與傳輸。也考慮了速度和效率獨特的初級光化學反應，以及隨後將吸收的光量子的能量轉化為視覺細胞的電（光感受器）電位的暗生化過程；換句話說，產生視覺訊號的機制。接下來，考慮視網膜第一個感光器突觸的結構以及該突觸中的視覺（感光器）訊號傳遞到後續視網膜神經細胞的機制。也考慮了第一個突觸中該訊號的處理，這導致在視網膜中形成兩個處理視覺訊息的路徑——ON 和 OFF 通路。視網膜神經層視覺訊息處理機制仍然是現代科學中關於生命系統訊息處理方式的最緊迫的跨學科問題。

關鍵字：視網膜，感光訊號，訊息處理，突觸，視桿細胞，視錐細胞，視神經，人工智慧

Дорогие коллеги!

Наш Конгресс уникален своей междисциплинарностью. И я думаю, что участие в нём физиологов принципиально важно. Важно не в том смысле, что конкретные, особенно полученные в последнее время знания о работе мозга, работе сенсорных систем, о механизмах создания, обработки и передачи информации в живых системах, наконец, о механизмах памяти и даже сознания можно будет каким-то образом перенести в информационные технологии, в совершенствование того, что мы условно называем «искусственный интеллект». А важно, как мне представляется, участие физиологов в том, другом смысле, что эти знания расширяют кругозор, наводят, быть может, специалистов этих самых информационных технологий на новые мысли. Как говорится, «знание-сила!». Поэтому серия докладов физиологов на этом Конгрессе и естественна, и, наверняка, может быть интересна и полезна «информационным людям», как, например, доклад академика К.В. Анохина о современных проблемах и подходах к механизмам сознания.

То, о чем я сегодня буду говорить, касается молекулярных механизмов создания информации в живых системах, а конкретно о создании зрительной информации в ответ на поглощение света зрительными клетками сетчатки глаза. В этой области сенсорной физиологии за последние десятилетия достигнуты поразительные успехи. Но прежде, чем говорить о молекулярных основах, я

должен сказать несколько слов о фундаментальных физиологических основах зрения. Из этих физиологических основ проистекли современные молекулярные основы создания зрительного сигнала, то есть зрительной информации в живой системе. Начну я с физиков и порога абсолютной световой чувствительности глаза.

Физики и зрение

Физиков всегда интересовала природа зрения. В девятнадцатом и первой половине двадцатого веков они внесли решающий вклад не только в понимание оптики глаза (Иоган Кеплер \1611\ «Хрусталик – это фокусирующая линза»), в теорию цветового зрения (Томас Юнг \1802\, Дж. Максвелл \1861\, Герман Гельмгольц \1856\), но и в определение абсолютной световой чувствительности зрительной системы. Первое и вполне грамотное определение порога световой чувствительности глаза человека было сделано в конце XIX века Самуэлем Р. Лэнли (1834 - 1906) - физиком, астроном, изобретателем болометра. Его значение порога абсолютной световой чувствительности – 3×10^{-9} эрг или около 800 квантов, падающих на роговицу, оказалось лишь на порядок выше современных значений. По существу, следующими физиками, сделавшим важный шаг в этом направлении, были Ю. Б. Харитон и С.И. Вавилов.

Ю. Б. Харитон – один из «отцов» советской атомной бомбы, попав в 1926 году в Кембридж, в Кавиндишскую лабораторию и получив от Эрнста Розерфорда и Дж. Чэдвика классическую задачу ядерной физики того времени — счета α -частиц, использует для ее решения глаз человека [1].

С.И. Вавилов и его сотрудники в Ленинграде в 30-х годах, в Государственном оптическом институте активно занимаются квантовой природой света. Живо интересуясь природой зрения и историей науки о зрении, С.И. Вавилов также выполняет серию работ, из результатов которых он определяет порог абсолютной световой чувствительности глаза человека [2-4].

В сугубо физическом Государственном оптическом институте ещё в 1923 г. была создана специальная лаборатория глазной оптики. А когда в 1931 г этот институт возглавил С.И. Вавилов, её переименовали в лабораторию физиологической оптики. С.И. Вавилову и его сотрудникам удалось установить и квантовую природу света, и экспериментально измерить пороговую чувствительность глаза. Эти исследования и в физике, и в физиологии по праву считаются классическими.

На рис.1 я показываю вам фотографию (слева) академика Юлия Борисовича Харитона (он в центре), я рядом с ним, справа – его учитель, академик Николай Николаевич Семёнов, Лауреат Нобелевской премии, создатель Института химической физики, в который он меня с группой сотрудников принял в далёком 1969 году, а слева от Харитона академик Яков Борисович Зельдович, второй «отец» советской атомной бомбы, тоже

ближайший ученик Николая Николаевича Семёнова.



Рис. 1. Фотографии Я.Б.Зельдовича, Ю.Б.Харитона, Н.Н. Семенова, С.И. Вавилова

Fig. 1. Photos of Ya.B.Zeldovich, Yu.B.Khariton, N.N. Semenova, S.I. Vavilova

圖 1. Ya.B. 拍攝的照片澤爾多維奇, Y.B. 哈里頓, N.N. 塞梅諾娃, S.I. 瓦維洛娃

Фотография справа на этом слайде – это портрет академика Сергея Ивановича Вавилова, Президента Академии наук СССР, изучавшего не только квантовую природу света, но и физиологию зрения.

Из независимо и в разные годы выполнявшихся физиками Харитоновым и Вавиловым работ следовал вывод, что палочка сетчатки глаза человека способна отвечать физиологическим сигналом всего на один поглощённый квант света.

В настоящее время экспериментально определенный порог световой чувствительности глаза составляет $4 \div 7 \cdot 10^{-10}$ эрг/с. Речь идет о минимальном потоке световой энергии от точечного источника, который падает на роговицу глаза и воспринимается мозгом как вспышка света. В пересчете для длины волны 507 нм (максимум кривой видности палочкового зрения) такая пороговая энергия соответствует $50 \div 150$ квантам. Около половины этой энергии на пути к сетчатке теряется в оптических средах глаза, главным образом за счет отражения от роговицы и поглощения в хрусталике и стекловидном теле. Таким образом, из доходящих до сетчатки $25 \div 75$ квантов собственно фоторецепторными (зрительными) клетками эффективно поглощается всего $5 \div 15$ световых квантов. Остальные, так называемые “лишние” кванты, проходят сквозь сетчатку и поглощаются лежащим за ней однослойным чёрным пигментным эпителием.

В 1942 году физиолог С. Хехт и соавторы публикуют работу, вывод из которой об одном кванте для одной палочки уже входит во все руководства и учебники [5].

Итак, зрительная клетка сетчатки глаза – палочка способна детектировать один поглощенный квант света. Иными словами, в ответ на поглощение

палочкой всего одного кванта света в ней возникает физиологический сигнал, который затем передаётся следующим нервным клеткам сетчатки, обрабатывается и поступает в мозг.

Во избежание недоразумений следует подчеркнуть, что поглощения одного кванта одной палочкой совершенно недостаточно для субъективного восприятия (ощущения) слабой световой вспышки. Для этого необходима суммация сигналов по крайней мере от 5-15 возбужденных светом палочек, причем в течение вполне определенного короткого промежутка времени (подробнее см. [6,7]).

Этот фундаментальный вывод дал толчок к современной расшифровке молекулярного механизма зрения. Речь идёт о молекулярном механизме фототрансдукции – поглощении молекулой зрительного пигмента родопсина кванта света, т.е. первичного светового сигнала, последующего усиления (размножения) этого сигнала и возникновении, в конечном счёте, в зрительной (фоторецепторной) клетке электрического фоторецепторного сигнала.

Огромную роль в развитии физиологии зрения в России сыграл академик Леон Абгарович Орбели – любимый и верный ученик И.П. Павлова. Его фотография на рис.2. Именно физиологией зрения он начал заниматься у Павлова, и сохранил к этой проблеме интерес до конца жизни.



Рис.2. Академик
Леон Абгарович Орбели

Fig. 2. Academician
Leon Abgarovich Orbeli

圖2. 萊昂·阿布加羅維奇·奧爾
貝利院士

С Сергеем Ивановичем Вавиловым у него были самые дружеские отношения и тесное сотрудничество. В те же тридцатые годы Л.А. Орбели и его многочисленные ученики и сотрудники в разных лабораториях активнейшим образом занимаются физиологией зрения, как тогда называлось – физиологической оптикой. С.И. Вавилов и Л.А. Орбели – оба активные организаторы науки – созывают в 1934 г в Ленинграде Первую конференцию по физиологической оптике. Она в тот момент стала необходимой для консолидации усилий специалистов самого различного профиля, занимавшихся зрением. А в 1940 г. они создают специальный печатный орган – серию сборников под названием «Проблемы физиологической оптики». Таким образом, начиная с тридцатых годов, в СССР

создается и развивается сильная научная школа по физиологии зрения, которая сохранилась и существует до сих пор. Благодаря этому и современные молекулярно-физиологические исследования первичных процессов зрения, в том числе механизмов фототрансдукции, ведутся у нас на хорошем, позвоительно сказать, мировом уровне.

Механизм фототрансдукции: место действия

Процесс преобразования первичного светового сигнала в электрический (фоторецепторный) сигнала зрительной клетки (механизм фототрансдукции) происходит не во всей зрительной клетке, а в её специализированной части – наружном сегменте. На рис. 3 представлены – схема глаза, на которой обозначена сетчатка, выстилающая дно глазного бокала. Далее, в середине – схема слоёв сетчатки, на которой видны слой зрительных клеток – светочувствительных палочек и колбочек, а за ними нервные слои сетчатки, где и происходит сложнейшая обработка зрительной информации, прежде, чем она по примерно 1 миллиону 200 тысячам волокон зрительного нерва поступит в мозг. И, наконец, справа – это сами палочки, отвечающие за сумеречное зрение, и колбочки, отвечающие за дневное, цветовой зрение. Красным цветом выделены наружные сегменты палочек и колбочек, в которых поглощённый квантов света инициирует образование биоэлектрического зрительного (фоторецепторного) сигнала.

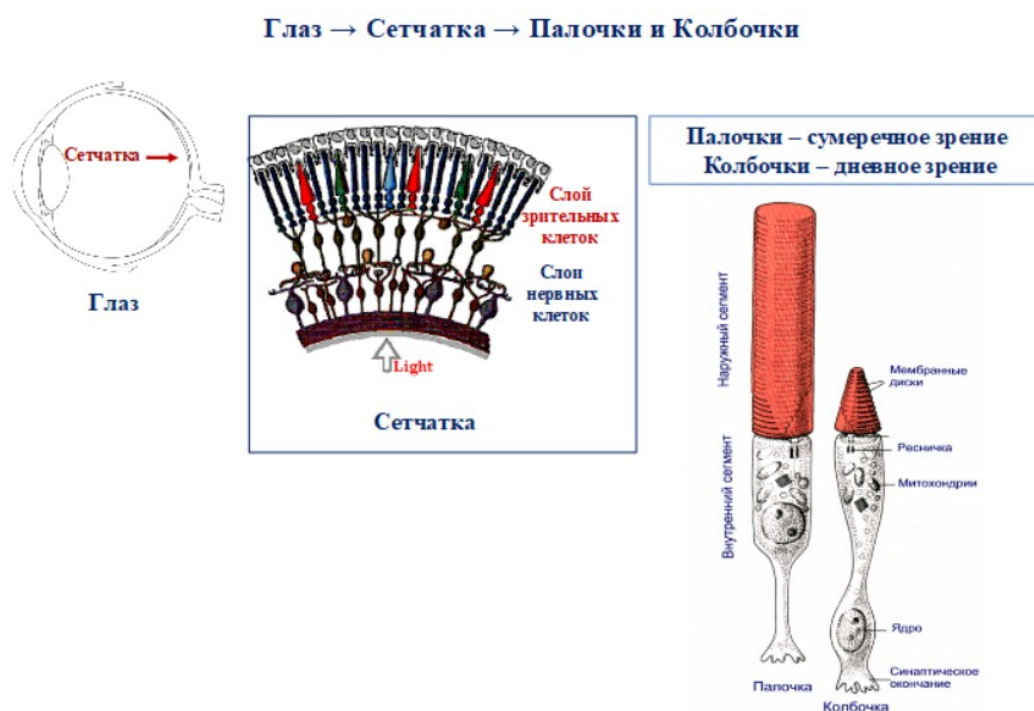


Рис.3. Схема глаза, Fig.3. Eye diagram, 圖3. 眼圖

На следующей фотографии (Рис. 4) Сантьяго Рамон-и-Кахаль — великий испанский гистолог, один из основоположников современной нейробиологии, Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1906 год.

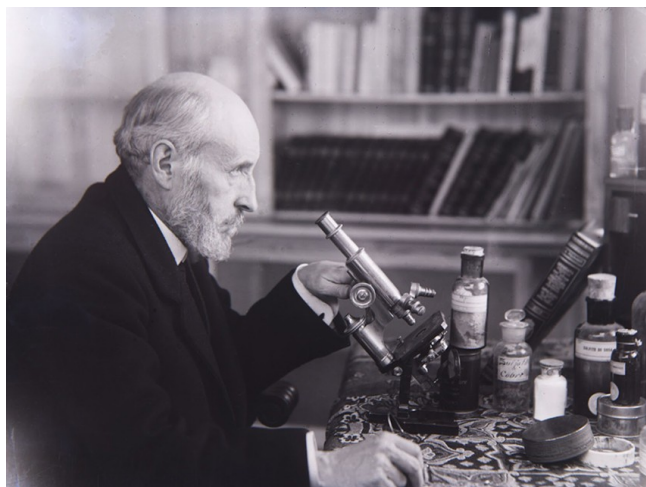


Рис.4. Сантьяго Рамон-и-Кахаль
 Fig.4. S. Ramon y Cajal
 圖4. 聖拉蒙·卡哈爾

«Сетчатка – как он писал ещё в конце XIX века – «это часть центральной нервной системы, периферическая часть мозга» [8].

Когда он это говорил и писал, то сам не подозревал, насколько был прав. Как мы сейчас понимаем, в сетчатке, в её нервных слоях, совершается огромный объём переработки зрительной информации, многие детали обработки которой нам всё ещё остаются не ясными.

На следующем рисунке 5 представлены весьма схематично основные клеточные элементы сетчатки и их синаптические связи. Колбочки, а их три спектральных типа – сине-, зелёно- и красночувствительные, передают информацию в первом фоторецепторном синапсе напрямую следующей нервной клетке сетчатки, т.н. биполярной клетке. В свою очередь биполярная клетка также напрямую передаёт информацию во втором синапсе (второе переключение) т.н. ганглиозной клетке. А та, по своему длинному отростку – аксону передаёт в виде последовательности нервных импульсов информацию в мозг, а именно в его затылочные зрительные центры. Поэтому дневное колбочковое зрение – это так называемое центральное, фотопическое, цветное и наиболее ясное зрение, а если говорить в технических терминах, то оно высоко разрешённое. Проще говоря, острота зрения колбочкового зрения высокое. Что касается палочек, расположенных по периферии сетчатки, то, как говорится, «ночью все кошки серы». Зато палочковое зрение высоко чувствительное. Чтобы увидеть мерцающую звёздочку на ночном небе, надо на него смотреть краешком глаза. Это прекрасно знали астрономы древности. Именно палочка, как мы уже говорили, способна детектировать всего один поглощённый квант света одной из 10^9 светочувствительных молекул зрительного пигмента родопсина в её наружном сегменте. Далее, за палочками и колбочками следуют нервные клетки – биполярные, горизонтальные, амакриновые и ганглиозные. На самом деле, функциональных типов этих клеток довольно много. Биполярные и горизонтальные клетки получают и обрабатывают информацию от фоторецепторных клеток.

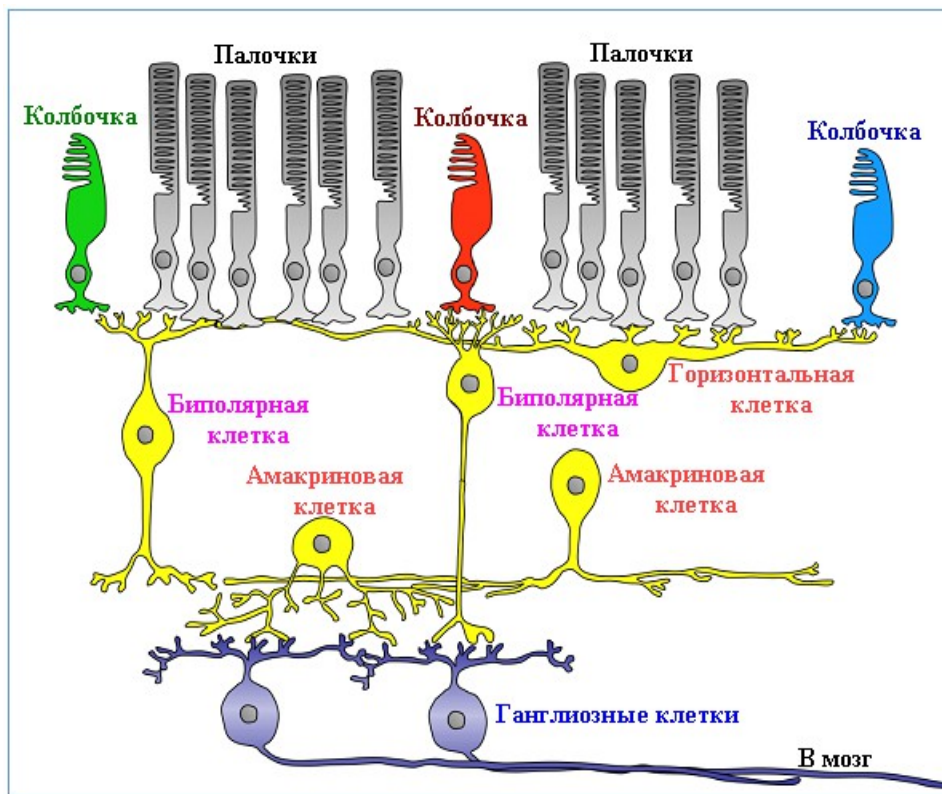


Рис.5. Основные клетки сетчатки

Fig.5. Basic cells of the retina

圖5。視網膜的基本細胞

Информацию они получают, как это не удивительно, в виде замедления или даже прекращения на ярком свете выделения в синаптическую щель химического вещества – нейромедиатора, а именно глутамата. Функция горизонтальных клеток – обработка информации от фоторецепторов по горизонтали, а функция биполярных – синаптическая передача этой уже обработанной в первом фоторецепторном синапсе информации следующему слою нервных клеток – амакриновым и ганглиозным. Второй синаптический слой сетчатки гораздо шире, чем первый. И снова – функция амакриновых клеток сложнейшая обработка информации, получаемой от биполяров, по горизонтали а функция многих функциональных типов ганглиозных – передача в виде последовательности нервных импульсов информации по их длинным открыткам-аксонам в мозг. Что важно: импульсная активность возникает в сетчатке только в её ганглиозных клетках. Во всех остальных нервных импостов не возникает: фоторецепторы отвечают на свет медленной электрической активностью, в биполярных, горизонтальных и большинства амакриновых клеток тоже медленная электрическая активность.

В физиологии сетчатки существует такое понятие – «рецептивное поле». Речь идёт о том, что, одна клетка собирает информацию от множества

синаптически связанных с ней клеток. Например, 1 биполярная клетка собирает фоторецепторные сигналы, по крайней мере, от 15-30 палочек (Рис. 6). Поскольку абсолютный порог человеческого зрения – 10-15 квантов, падающих на всю сетчатку, то вероятность попадания 2-х или более квантов на одну палочку ничтожна.

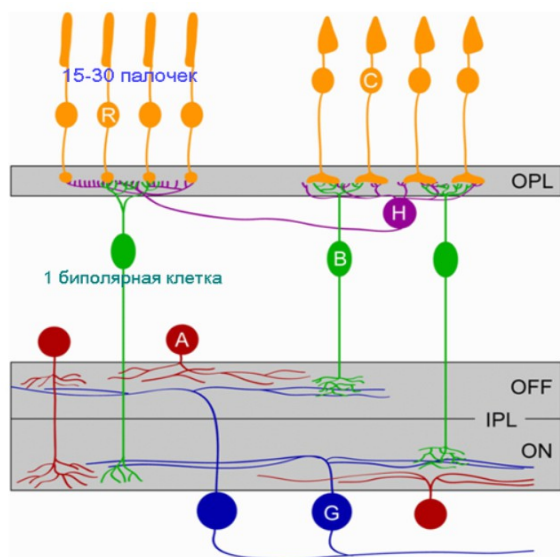


Рис.6. Сигналы на биполярной клетке

Fig.6. Signals on Bipolar Cell

圖6. 雙極電池上的訊號

А это значит, что только в одной из 15-30 палочек в рецептивном поле биполярной клетки возникает на поглощение 1 кванта света сигнал, который затем синаптически передаётся и обрабатывается биполярной клеткой, а затем посылаётся дальше, во второй синаптический слой. Именно обработка этого сигнала в сложном устройстве первом, фоторецепторном синапсе, куда приходят отростки и биполярных, и горизонтальных клеток, позволяет детектировать и передавать сигнал от этой, поглотившей свет палочки следующим нервным элементам сетчатки.

Теперь о том, как же возникает этот сигнал в зрительной клетке? Процесс его возникновения, то есть преобразования светового сигнала в электрический (фоторецепторный), происходящий в её специализированном наружном сегменте, называется фототрансдукцией. На рис. 7 слева схематически наглядно представлен этот процесс в палочке. Квант света поглощается одной из 10^9 молекул родопсина, заполняющих наружный сегмент. В результате поглощения кванта света этой одной молекулой на плазматические мембраны наружного сегмента изменяется (не возникает, а именно изменяется) электрический потенциал. Это изменение (гиперполяризация мембраны) и есть тот самый «возникший» фоторецепторный электрический сигнал, который довольно медленно (не как нервный импульс) распространяется до пресинаптического окончания и регулирует (уменьшает) скорость выделения нейромедиатора в синаптическую щель. Таким образом, первичный зрительный (фоторецепторный) сигнал химическим путём передаётся в первом фоторецепторном синапсе сетчатки дальше – биполярным и горизонтальным нервным клеткам. Этот электрический сигнал (фоторецепторный потенциал) в ответ на поглощение 1 кванта может быть напрямую отведён (зарегистрирован) от палочки, как это и показано на правой части рисунка. Он оказался

достаточно велик: около 3% от максимального ответа палочки на яркую, насыщающую вспышку света.

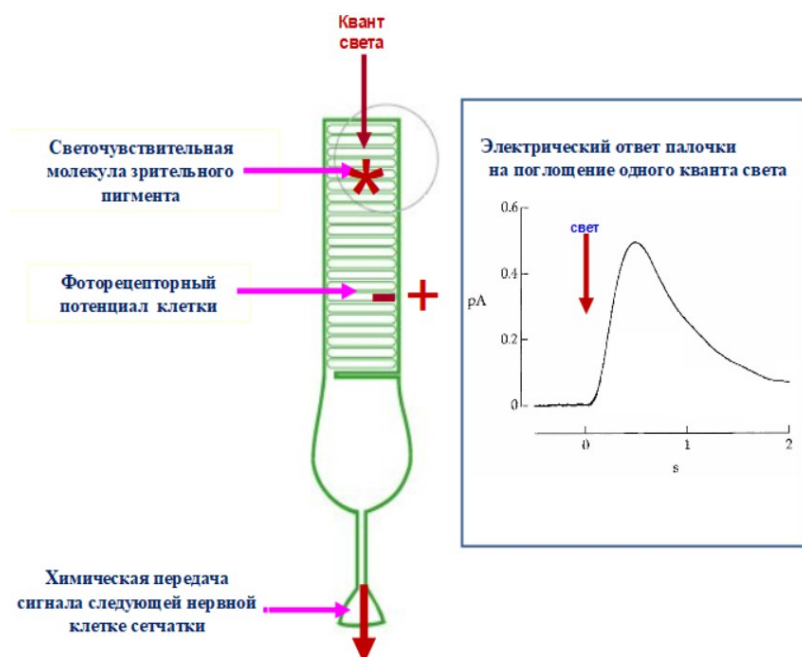


Рис.7. Фототрансдукция в палочке

Fig.7. Phototransduction in a rod

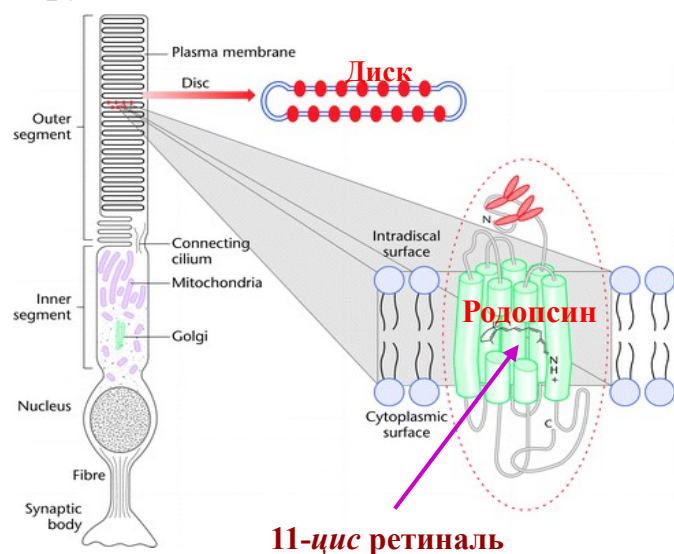
圖7。棒中的光轉導

Это процесс от кванта света до фоторецепторного сигнала - механизм фототрансдукции в настоящее время достаточно хорошо описан. Суть его в ферментативном усилении почти в сто тысяч раз. Начинается он с уникальной по скорости и эффективности фотохимической реакции в молекуле родопсина.

На рис. 8 слева представлена схематически фоторецепторная клетка палочка. Её наружный сегмент содержит стопку дисков, как бы наложенных друг на друга и строго ориентированных. В палочке сетчатки человека их около одной-двух тысяч, в палочке быка – дневного животного их около двухсот-трёхсот, а в палочке глубоководной рыбы, обитающей почти в полной темноте, их может быть более двадцати тысяч. Идея эволюции органов зрения в том, чтобы «поймать» квант света. Чем света меньше, тем нужно больше дисков и, соответственно, молекул родопсина в наружном сегменте, чтобы «поймать» квант и запустить процесс фототрансдукции. Каждый диск – это две биологические мембраны, «склеенные» по краям; внутри диска имеется узкое внутридисковое пространство. В мембрану диска «вставлены» светочувствительные молекулы родопсина, при этом плотность этих молекул в диске чрезвычайно высока. При этом в жидкой как оливковое масло фоторецепторной мембране молекулы родопсина находятся в динамическом мономерно-димерном состояниях. Ниже на этом рисунке представлена сама

молекула родопсина, «вставленная» в билипидную мембрану.

Наружный сегмент → Диск → Родопсин



Родопсин (рентгеноструктурный анализ)

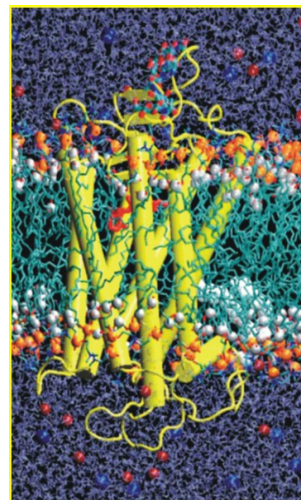


Рис.8. Фоторецепторная клетка - палочка (слева),
рентгено-структурная картина родопсина (справа)

Fig.8. Photoreceptor cell - rod (on left), X-ray structural picture of rhodopsin (on right)

圖8. 感光細胞-桿狀細胞(左邊), 視紫質的X射線結構圖(在右邊)

Молекула эта состоит из большей белковой части и совсем небольшой хромофорной части — молекулы альдегида витамина А (ретиная), окрашивающий всю молекулу в розовый цвет.

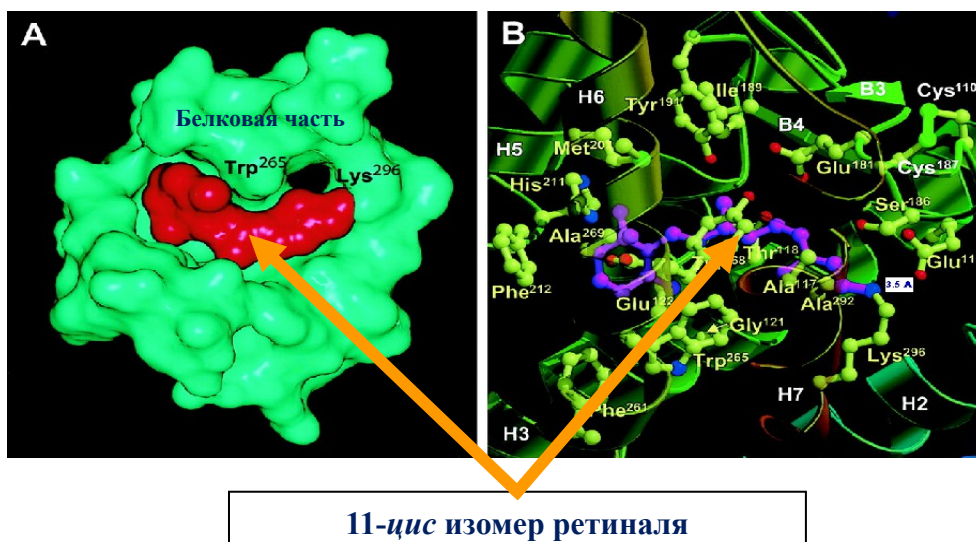


Рис.9. Поперечный срез молекулы родопсина

Fig.9. Cross section of a rhodopsin molecule

圖9. 視紫質分子的橫切面

Причём, что интересно и важно, ретиналь, в принципе, может находиться в 16-ти изомерных формах. Но уже на самых ранних стадиях эволюции животного мира в качестве хромофорной части (хромофорной группы) всех зрительных пигментов был «выбран» только один изомер, а именно 11-*цис* изомер ретиналя. И тому сейчас есть физико-химические объяснения. 11-*цис* изомер ретиналя находится внутри белковой части, и прочно связан с белком ковалентной связью. А справа на рис. 8 представлена реальная, современная рентгено-структурная картина родопсина, его белковой части. Видно, что белок действительно «вставлен» в мембраны, что его полипептидная цепь семь раз пронизывает мембрану. Причём, как выяснилось, функционально важно, что каждый из внутримембранных участков этой цепи («тяжи») имеет свой угол наклона относительно плоскости мембраны.

На следующем рис. 9 представлен поперечный срез молекулы. Это тоже результат рентгено-структурного анализа. Слева видно, что в белковую часть (зелёный цвет) погружён 11-*цис* ретиналь (красный цвет). А справа – рентгено-структурная картина 11-*цис* ретиналя (фиолетовый цвет), окружённого аминокислотными остатками в хромофорном центре белка и ковалентно связанного своим концом (альдегидной группой) с одним из аминокислотных остатков, а именно с амино-группой 296-ого лизина в седьмом «тяже» полипептидной цепи белковой части (опсина).

Остановимся теперь на этой уникальной по скорости и эффективности фотохимической реакции в молекуле родопсина, которая как триггер запускает процесс фототрансдукции, то есть зрительный акт. Эта реакция была открыта ещё в 1958 году в лаборатории будущего Лауреата Нобелевской премии Джорджа Уолда в Гарвардском университете. До сих пор исследование механизма этой реакции остаётся «горячей точкой» не только физиологии зрения, но и вообще современной фотохимии. Сам родопсин был открыт в 1876 г. Ференцем Боллем (Ferenz Boll), и назван им «зрительным веществом» (Sehestoff). Затем, затем в силу своего пурпурно-розового цвета, его переименовала в «зрительный пурпур», и только позже он стал называться родопсином от греческих слов: «*rhodo*» – розовый и «*opsis*» – видеть.

Суть открытия Ференца Болля было очень проста. Он собственными глазами наблюдал как извлечённая из глаза лягушки розовая сетчатка на свету обесцвечивалась – становилась желтоватой, а затем белёсой. Из этого, по существу, фотохимического наблюдения он заключил, что в зрительных клетках сетчатки находится какое-то светочувствительное вещество, обесцвечивание которого как-то связано с процессом зрения. Но то, что наблюдал Болль – это было уже последствие фотохимической реакции, это был распад родопсина, когда от его белковой части отрывался ретиналь. Вся последующая история исследования фотопревращения родопсина связана с прогрессом методов фотохимии, то есть с развитием методов регистрации кинетики

фотохимических реакций. С развитием методов лазерной спектроскопии реальность стало исследование этой реакции в фемтосекундной шкале времён (1 фемтосекунда равна 10^{-15} секунды).



Рис.10. Фотоиomerизация ретиналя
Fig.10. Photoisomerization of retinal
圖10。視網膜光異構化

В лаборатории Джорджа Уолда в 1958 году показали, что единственной фотохимической реакцией в зрении является иomerизация 11-цис ретиналя вокруг 11-12 двойной связи с образованием его полностью-транс иomerной формы, то есть выпрямление изогнутой молекулы ретиналя (рис. 10). Иными словами, единственное, зачем нужен свет в зрении – это для фотоиomerизации хромофорной группы родопсина, и это происходит за 50-100 фемтосекунд. Все последующие конформационные перестройки белковой части молекулы и все последующие ферментативные реакции, обеспечивающие процесс фототрансдукции, ионные и электрические процессы в зрительной клетке, в свете уже не нуждаются.

Уолд и его сотрудники сами не подозревали, насколько она оказалась уникальной. Исследования последних 10-15 лет показали, что фотоиomerизация совершается за фемтосекундные времена и что эффективность этой реакции очень высока – квантовый выход равен 0.65, при этом 58% поглощенной энергии запасается в самой молекуле (подробнее о фотохимии родопсина см. [9], [10]).

На рис. 11 представлена современная схема этой реакции. Выяснилось, что иomerизация происходит через так называемое «коническое пересечение» поверхностей потенциальной энергии, которое связывает возбужденное состояние ретиналя (S_1) с первым продуктом реакции, фотородопсином (Фото), но теперь уже в основном состоянии (S_0). Показано, что цис-транс-переход в родопсине совершается за фантастически короткое время – 50–100 фс, и что это – когерентная реакция. Становится очевидным, что высочайшая скорость и эффективность этого перехода обеспечивается взаимодействием хромофорной

группы с ее ближайшим белковым окружением в хромофорном центре молекулы родопсина. Механизм этого взаимодействия еще предстоит выяснить.

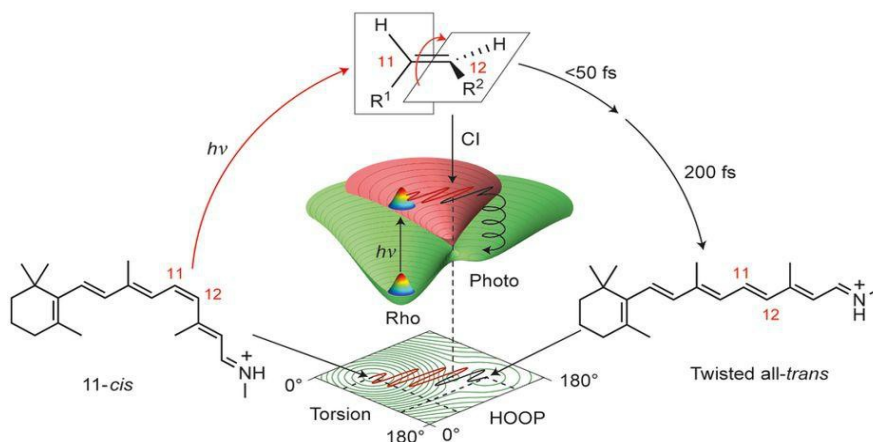


Рис.11. Фотореакция родопсина

Fig.11. Rhodopsin photoreaction

圖11。視紫質光反應

От взаимодействия ретиналя с его ближайшим белковым окружением в тесном хромофорном центре прямо зависят такие фундаментальные характеристики молекулы родопсина, как положение максимума спектра поглощения, время жизни возбужденного состояния, квантовый выход изомеризации и колебательная когерентность, наблюдаемые в первом фотопродукте реакции, т.н. фотородопсине.

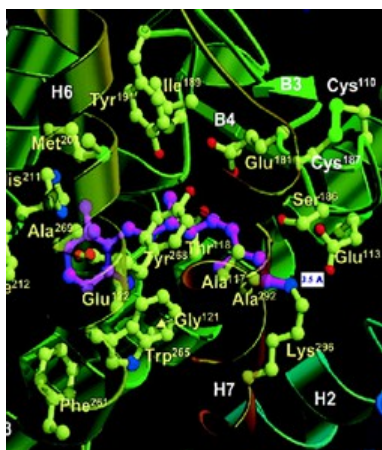


Рис.12. Белковый катализ процесса фотоизомеризации

Fig.12. Protein catalysis of the photoisomerization process

圖12。光異構化過程的蛋白質催化

На самом деле, приходит понимание того, что речь идёт о белковом катализе процесса фотоизомеризации, поскольку именно белковое окружение 11-*цис* ретиналя обеспечивает его сверхбыструю и эффективную фотоизомеризацию (см. рис 12).

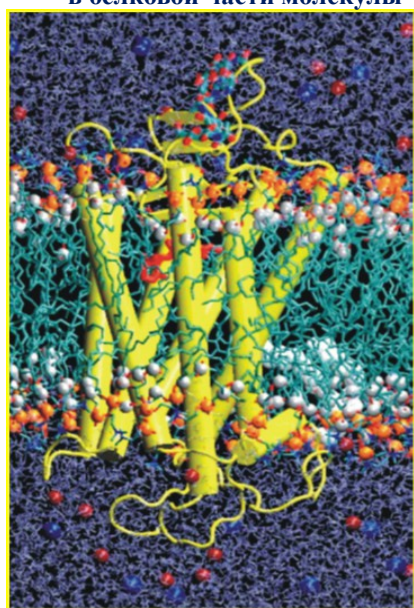
Это белковое окружение в хромофорном центре опсина с 11-*цис* ретином как хромофорной группой молекулы родопсина создаёт самые различные взаимодействия – стерические, электростатические, водородные и гидрофобные.

Детали такого взаимодействия ещё предстоит выяснить.

Каков физиологический смысл фотоизомеризации в хромофорном центре опсина 11-*цис* ретиналя? Смысл в том, что изомеризация (выпрямление) изогнутой молекулы ретиналя приводит к конформационным перестройкам в

белковой части молекулы, то есть к незначительному изменению её формы. Как выяснилось, выпрямленный ретиналь раздвигает альфа-спиральные тяжи, причём раздвигает всего на несколько ангстрем (рис 13, слева). Но этого оказывается достаточным для того, чтобы в результате этого смещения тяжей на поверхности белковой части молекулы обнажились закрытые до того места связывания с другим белком, так называемым G-белком или трансдуцином (рис 13, справа).

Смещение α -спиральных «тяжей»
в белковой части молекулы



Обнажение на поверхности белковой части молекулы
мест связывания с G-белком (трансдуцином)

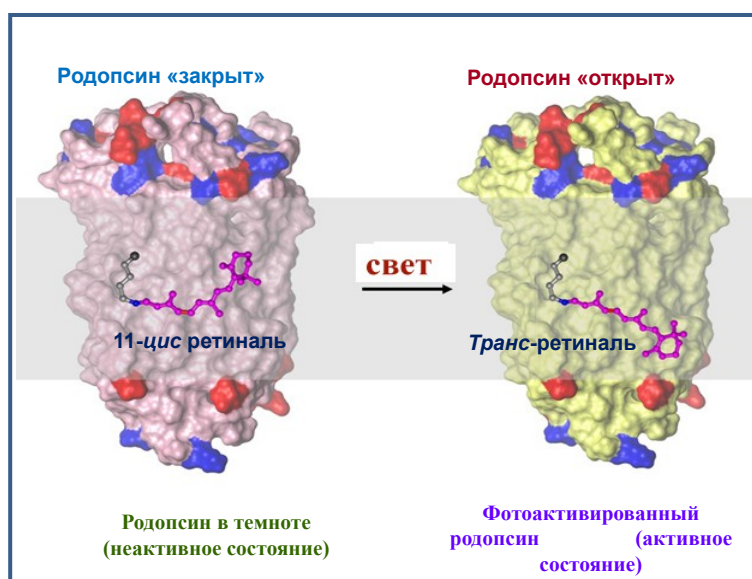


Рис.13. Смещение α -спиральных «тяжей» (слева), обнажение мест связывания (справа)

Fig.13. Displacement of α -helical "strands" (on left), exposing binding sites (on right)

圖13。α-螺旋「股」的位移 (左邊), 暴露結合位點 (在右邊)

Таким образом, фотоизомеризации ретиналя запускает конформационный переход молекулы родопсина в физиологически активное состояние. Суть этого физиологически активного состояния состоит в том, что запускается работа ферментативного каскада усиление светового сигнала, коим служит поглощение родопсином всего одного кванта видимого света.

На рис. 14 представлены основные четыре участника этого каскада усиления: родопсин, трансдуцин (G-белок), фосфодиэстераза и α ГМФ-управляемый ионный канал. Стрелками показано, как активированный светом родопсин взаимодействует с трансдуцином (G-белком), тот взаимодействует с чрезвычайно активным ферментом – фосфодиэстеразой, которая, будучи активирована, с высокой скоростью разрушает растворённые в цитоплазме наружного сегмента фоторецепторной клетки маленькие, молекулы циклического гуанозинмонофосфата (α ГМФ). Молекулы же α ГМФ «управляют» встроенным в плазматическую (наружную) мембрану фоторецепторной клетки

т.н. α ГМФ-управляемым ионным каналом.

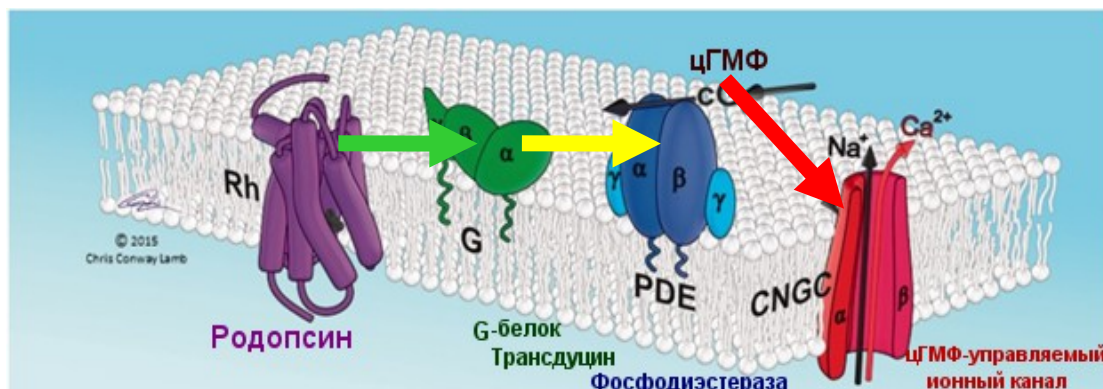


Рис.14. Ферментативный каскад усиливает световой сигнал в более, чем в 10000 раз

Fig.14. The enzymatic cascade amplifies the light signal more than 10,000 times

圖14。酵素級聯將光訊號放大超過10,000倍

На следующем рис. 15 схематически показан этот каскад усиления, фактически цепная реакция. Видно, что 1 молекула родопсина, поглотившая квант света, успевает в активированном состоянии провзаимодействовать с почти 200 молекулами трансдуцина и их активировать.

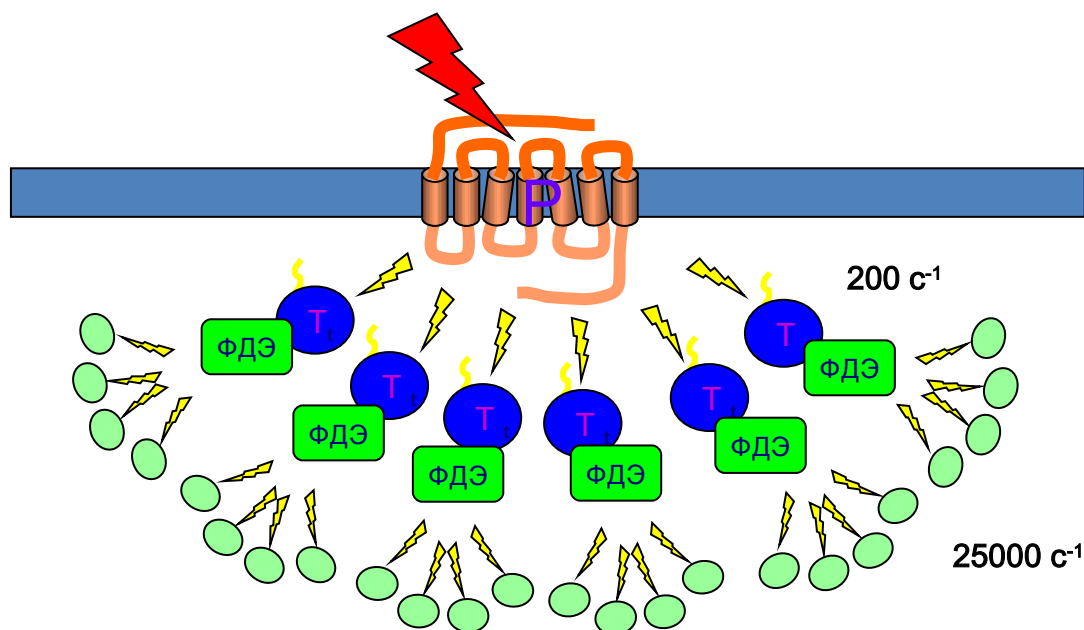


Рис.15. Каскад усиления, Fig.15. Gain cascade, 圖15。增益級聯

Далее, каждая активированная молекула трансдуцина, в свою очередь, активирует молекулу фосфодиэстеразы. И затем каждая молекула фосфодиэстеразы с высочайшей скоростью разрушает множество молекул α ГМФ, превращая их в нециклический гуанозинмонофосфат (ГМФ). Таков уникальный ферментативный каскад усиления (размножения) первичного

светового сигнала. Спрашивается, что же дальше? Зачем вся эта сложность? Ответ – чтобы в фоторецепторной клетке возник биоэлектрический фоторецепторный (зрительный) сигнал.

МЕМБРАНА ФОТОРЕЦЕПТОРНОГО ДИСКА

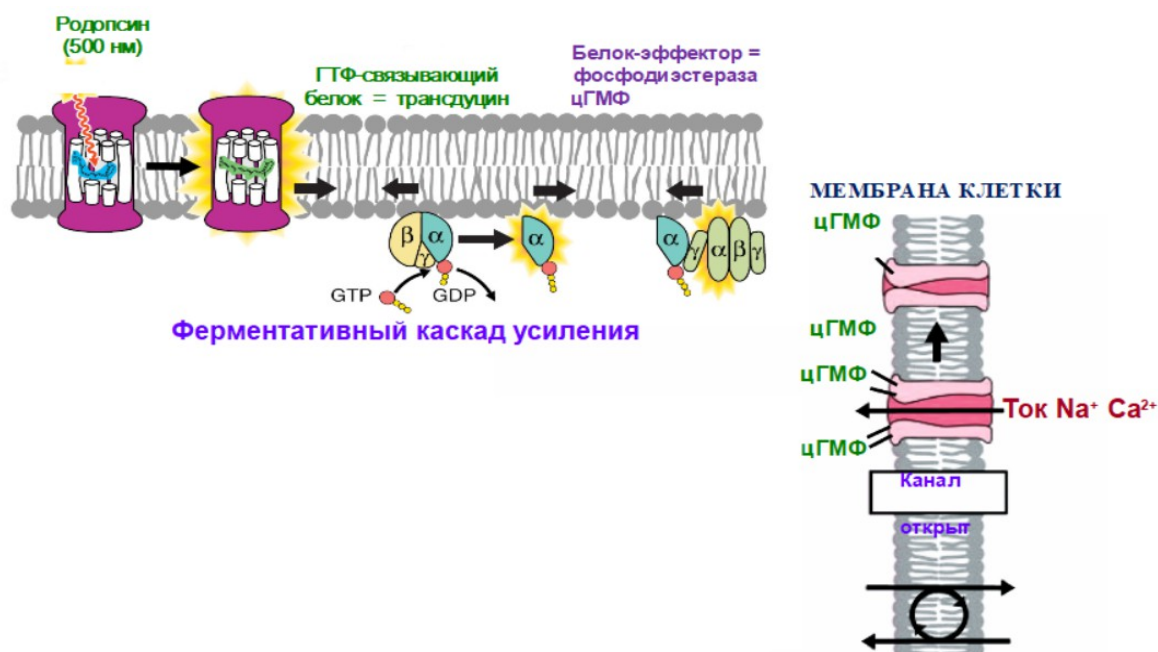


Рис.16. Состояние мембран диска и клетки до поглощения кванта света
 Fig.16. State of the disc and cell membranes before absorption of a light quantum
 圖 16。吸收光量子之前椎間盤和細胞膜的狀態

На рис. 16 представлена темновая ситуация, до поглощения кванта света. Показаны фоторецепторная мембрана диска, в которой локализованы все белки ферментативного каскада усиления, и наружная, плазматическая мембрана фоторецепторной (зрительной) клетки, в которую «встроен» цГМФ-управляемый ионный канал. В темноте родопсин, естественно, не активирован и ферментативный каскад не работает. При этом, концентрация молекул цГМФ в цитоплазме клетки большая, и несколько молекул цГМФ довольно прочно связаны с цГМФ-управляемым ионным каналом, и они «держат» канал открытым. Поэтому в темноте ионный ток ($\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$) течёт внутрь клетки, и клетка, точнее плазматическая мембрана клетки, находится в деполяризованном состоянии. На рис. 17 представлена световая ситуация, когда молекула родопсина поглотила квант света. Тогда родопсин переходит в физиологически активированное состояние и запускает ферментативный каскад усиления. Следствием этого становится падение в цитоплазме концентрации свободного цГМФ. В результате этого молекулы цГМФ, до того связанные с цГМФ-управляемым ионным каналом, от него «отваливаются», и канал

«захлопывается» — переходит из открытого состояния в закрытое.

МЕМБРАНА ФОТОРЕЦЕПТОРНОГО ДИСКА

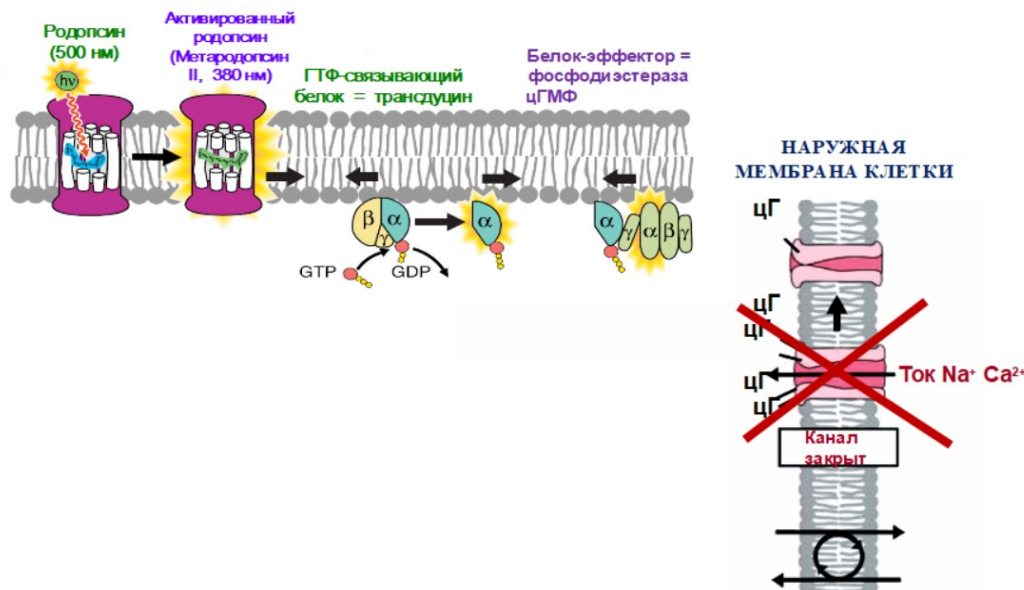


Рис.17. Состояние мембран диска и клетки после поглощения кванта света

Fig.17. State of the disc and cell membranes after absorption of a light quantum

圖 17. 吸收光量子後椎間盤和細胞膜的狀態

Ток ионов Na^+ и Ca^{2+} внутрь клетки при этом, естественно, прекращается, и клетка, точнее её плазматическая мембрана клетки, переходит в гиперполяризованное состояние — возникает гиперполяризационный электрический потенциал. Вот этот фоторецепторный, гиперполяризационный потенциал и есть тот самый биоэлектрический зрительный сигнал, который затем передаётся следующим нервным клеткам сетчатки.

На рис. 18 слева ещё раз показана упрощённая схема механизма фототрансдукции. Показано, как светочувствительная молекула зрительного пигмента родопсина поглощает квант света, как в результате этого, благодаря работе ферментативного каскада усиления, возникает фоторецепторный, гиперполяризационный потенциал, который распространяясь до пресинаптического окончания изменяет скорость выделения из клетки химического вещества (нейромедиатора). Поскольку фоторецепторный, потенциал гиперполяризационный, то он вызывает не ускорение, а замедление скорости выделения нейромедиатора из пресинаптического окончания клетки в синаптическую щель, а при ярком свете и вовсе прекращение выделения нейромедиатора. Иными словами, как это не покажется удивительным, но в сетчатке глаза позвоночных животных и человека именно **замедление** скорости или **прекращение** выделения нейромедиатора из пресинаптического окончания

служит информационным сигналом о поглощении кванта света для следующих за фоторецепторами нервных клеток сетчатки.

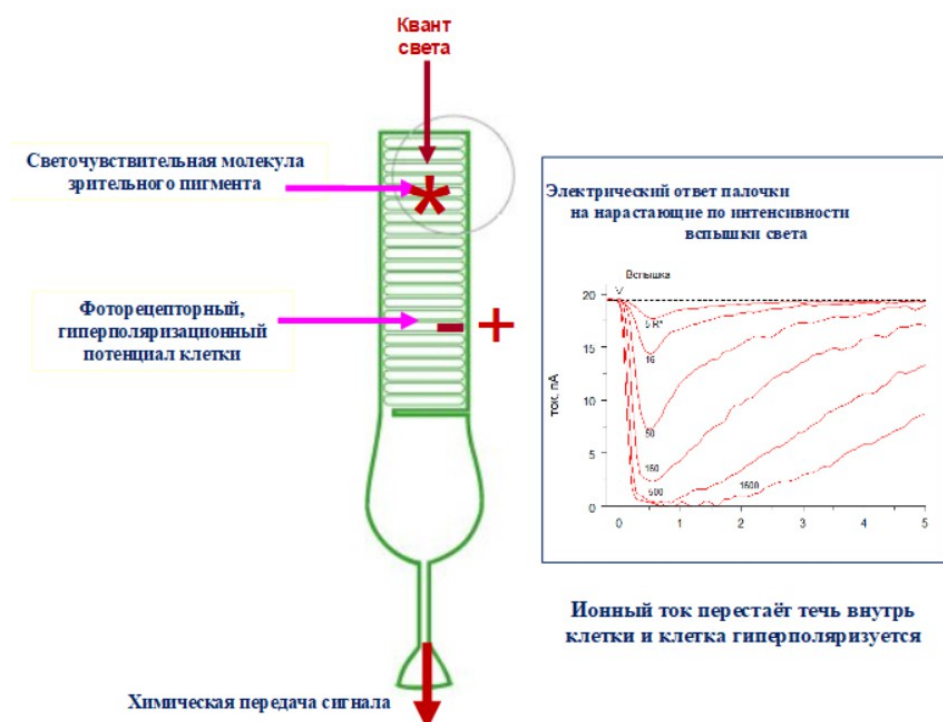


Рис.18. Упрощённая схема механизма фототрансдукции
 Fig.18. Simplified diagram of the phototransduction mechanism
 圖 18。光轉導機制的簡化圖

На рис. 18 справа показаны реальные записи электрических ответов палочки сетчатки на нарастающие по интенсивности вспышки света. Эти ответы являются следствием уменьшения скорости или полного прекращения ионного тока внутрь клетки, что приводит к её гиперполяризации.

Механизм синаптической передачи фоторецепторного сигнала от фоторецепторных клеток к следующим нервным клеткам сетчатки довольно сложен, а структура первого фоторецепторного синапса весьма необычна (см. рис. 19).

Многочисленные синаптические окончания палочек, их называют «сферулы», - это небольшие круглые выросты, 3-5 микрона в диаметре. На рис 19, слева представлена схема строения сферулы. Окончания колбочек, их называют «ножки колбочек», - крупные, конические, диаметром 8-10 микрон. Как в сферулах палочек, так и в ножках колбочек имеются плотные структуры, называемые синаптическими лентами, на которых и вокруг которых имеется множество синаптических везикул, содержащих молекулы нейромедиатора. В ножке колбочки имеется около 30 таких лент, в сферулах палочек имеются

только две синаптические ленты. К этим лентам в сферулу палочки вдаются два отростка (дендрита) биполярных клеток (т.н. палочковые биполяры) и два отростка (дендрита) горизонтальных клеток, как это показано на **рис 19**, слева.

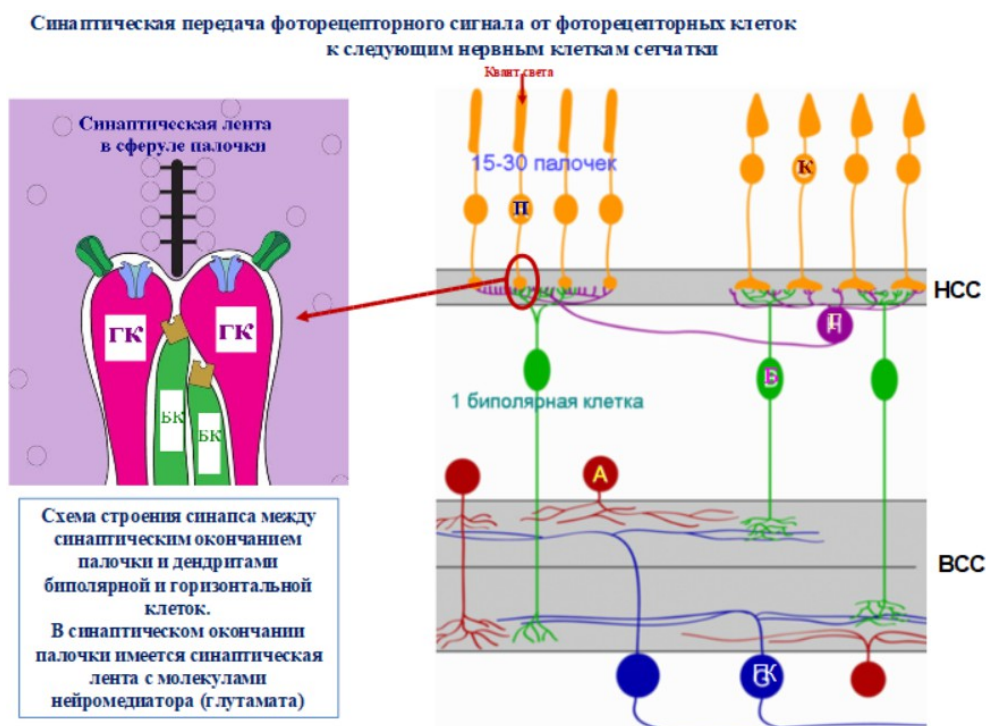


Рис.19. Схема строения сферулы

Fig.19. Spherule structure diagram

圖 19。小球結構圖

На этом же **рис. 19**, справа обозначена сама сетчатка и поглотившая в ней квант света палочка. Эта палочка одна из многих других, сходящихся к биполярной клетке, и именно она передаёт биполярной клетке сигнал о свете. В синаптическое окончание (сферулу) этой палочки вдаются отростки – и биполярной, и горизонтальной клеток. В первом, фоторецепторном синапсе сигнал не только передаётся нервным клеткам, но и обрабатывается. Суммация таких сигналов от 5-15 биполярных клеток, получивших информацию о поглощении кванта света от «своих» палочек, доходит до ганглиозных клеток, которые и посылают её в виде последовательности нервных импульсов в мозг, и которая, в конечно счёте, субъективно воспринимается как еле заметная световая вспышка.

Поскольку в нашей лекции речь идёт о молекулярных механизмах генерации, передачи и первичной обработки фоторецепторного сигнала, то мы коротко рассмотрим как именно он передаётся и обрабатывается.

В наружном синаптическом слое сетчатки пресинаптические окончания

колбочек и палочек контактируют с различными типами биполярных и горизонтальных клеток.

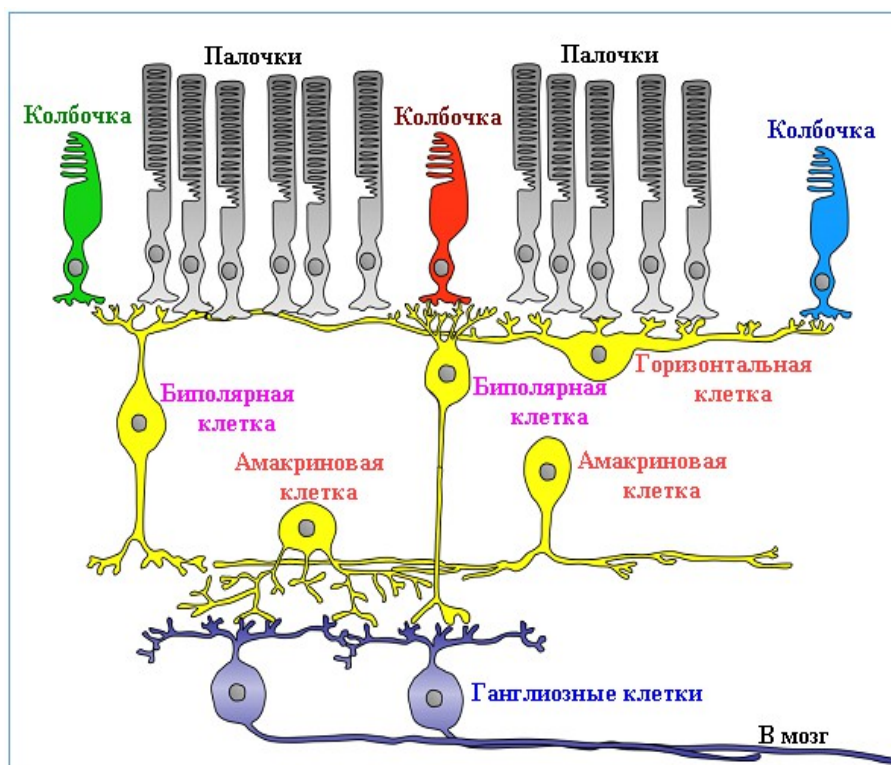


Рис.20. Основные клеточные элементы сетчатки

Fig.20. Basic cellular elements of the retina

圖 20。視網膜的基本細胞成分

На рис. 19 (справа) и на рис 20 представлены основные клеточные элементы сетчатки: фоторецепторные – палочки (П) и колбочки (К), и нервные – биполярные (Б), горизонтальные (Г), амакриновые (А) и ганглиозные (ГК) клетки. Представлены также их синаптические связи в довольно узком наружном синаптическом слое (НСС) и в гораздо более широком внутреннем синаптическом слое (ВСС). Важно, что уже в наружном синаптическом слое происходит формирование двух информационных потоков. Один из них предназначен для обнаружения объектов, которые светлее фона, а другой, которые темнее фона. Это т.н. ON- и OFF-потоки. Этот механизм, обеспечивает важнейшие зрительные функции – восприятие контраста, светлых и темных границ, проще говоря, предметное зрение. Вопрос в том, как именно это происходит, каков молекулярный механизм такого разделения информационных потоков уже на первом этапе передачи и обработки фоторецепторного сигнала. Механизм этот оказался весьма необычным.

Как мы уже говорили, в ответ на свет фоторецепторы позвоночных

животных и человека гиперполяризуются. Факт их гиперполяризации, а не деполяризации, присущей большинству сенсорных рецепторов других модальностей в ответ на стимуляцию, стал в середине 60-х годов сенсацией [11]. Примерно в то же годы мы с Ю.А. Трифоновым получили удивительные результаты, из которых следовало, что в темноте фоторецепторы деполяризованы и из их синаптических окончаний постоянно выделяется какой-то деполяризующий следующую нервную клетку нейромедиатор, а что на свету скорость его выделения уменьшается, при этом на ярком свете он прекращает выделяться вовсе [12]. Подробная статья Ю.А. Трифонова об этом открытии появилась на следующий год [13].

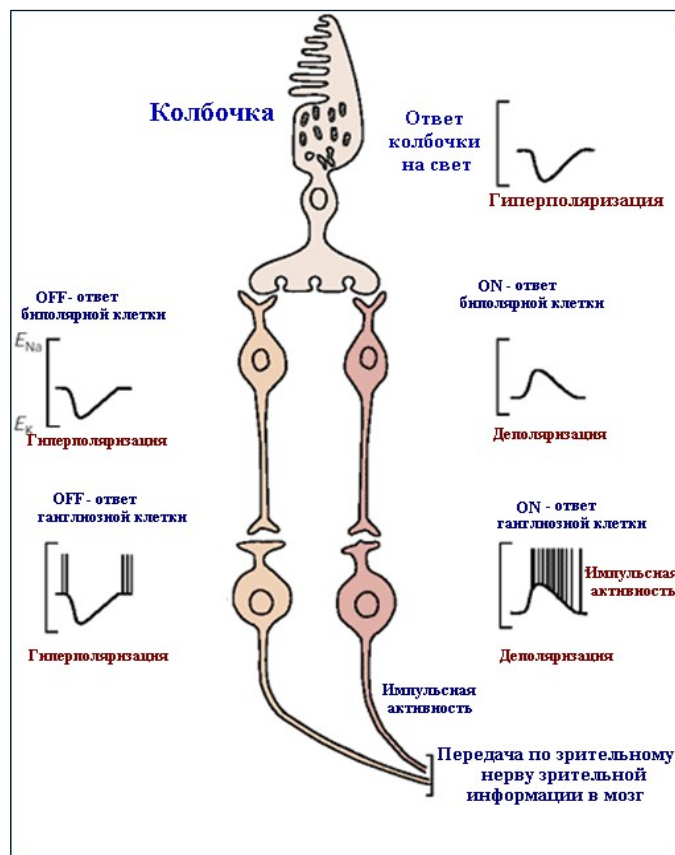


Рис.21. Формирование ON- и OFF-путей обработки зрительной информации от одной и той же колбочки

Fig.21. Formation of ON- and OFF-pathways for processing visual information from the same cone

圖 21。形成 ON-和 OFF-路徑來處理來自同一視錐細胞的視覺訊息

Но что важно: постсинаптические биполярные клетки отвечают на свет либо гиперполяризацией, либо деполяризацией. Гиперполяризующийся тип биполярных клеток называется OFF-биполярами, а деполяризующийся - ON-биполярами. Постсинаптические горизонтальные клетки всегда отвечают на

свет гиперполяризацией. И это понятно, поскольку в темноте на них постоянно действует деполяризующий нейромедиатор, и они, следовательно, находятся в деполяризованном состоянии, а прекращение выделения деполяризующего нейромедиатора приводит к их гиперполяризации. То же самое относится и к гиперполяризующимся на свет биполярным клеткам – OFF-биполярами. Но спрашивается, каким образом синаптически связанные с фоторецепторами биполяры отвечают на свет деполяризацией, как и почему они становятся ON-биполярами? Оказалось, что существование двух типов биполяров связано с тем, что в их постсинаптических мембранах находятся разные рецепторы (молекулы) для одного и того же нейромедиатора, а именно глутамата. У гиперполяризующегося типа биполяров это т.н. ионотропные глутаматные рецепторы, а у деполяризующегося типа биполяров т.н. метаботропные глутаматные рецепторы, которые инвертируют сигнал через каскад G-белков. Благодаря такой инверсии знака ответа на свет у ON-биполяров уже на самом раннем этапе обработки фоторецепторного сигнала формируется два информационных потока – OFF и ON-потоки во всей сетчатке и далее во всей зрительной системе. На рис 21 схематически и очень упрощённо показано формирование ON- и OFF-путей обработки зрительной информации от одной и той же колбочки. В самой колбочке в ответе на свет возникает медленный гиперполяризационный ответ. В контактирующем с ней OFF-биполяре (ионотропный глутаматный рецептор) также возникает медленный гиперполяризационный ответ. Так начинается OFF-канал или OFF-путь обработки зрительной информации. В контактирующей с той же колбочкой ON-биполяре (метаботропный глутаматный рецептор) возникает медленный, но теперь уже инвертированный деполяризационный ответ. Так начинается ON-канал или ON-путь обработки зрительной информации. Далее, OFF- и ON-биполяры передают синаптически, но уже во внутреннем синаптическом слое, информацию ганглиозным клеткам. Среди почти трёх десятков функциональных типов ганглиозных клеток значительная доля принадлежит OFF- и ON-типам, которые формируются благодаря OFF- и ON-биполярам. В ганглиозных клетках OFF-типа в ответ на свет возникает гиперполяризация, приводящая к прекращению их спонтанной в темноте импульсации, т.е.к их физиологическому торможению. В ганглиозных же клетках ON –типа (ON –канала) в ответ на свет возникает деполяризация, приводящая к возникновению быстрой импульсной активности, т.е.к их физиологическому возбуждению. Поступающая в мозг по аксонам (зрительному нерву) всех типов ганглиозных клеток в мозг зрительная информация подвергается, естественно, дальнейшей сверхсложной обработке, завершающейся опознанием зрительного образа. Не вдаваясь сколько-нибудь подробно в процесс обработки зрительной информации на уровне сетчатки, коротко скажем только об основных функциях её нервных клеток. Как очевидно, биполярные и ганглиозные клетки составляют прямой

путь передачи зрительной информации от фоторецепторных клеток – палочек (сумеречное зрение) и колбочек (дневное, цветовое зрение), в то время как горизонтальные и амакриновые обеспечивают обработку информации по горизонтали. Горизонтальные клетки отвечают за т.н. латеральное торможение, обеспечивающее формирование рецептивных полей биполярных клеток. Амакриновые клетки также обеспечивают латеральное торможение и формирование рецептивных полей ганглиозных клеток. Но они также ответственны за множество других зрительных функций, включая эффективную передачу сигнала с высоким соотношением сигнал/шум.

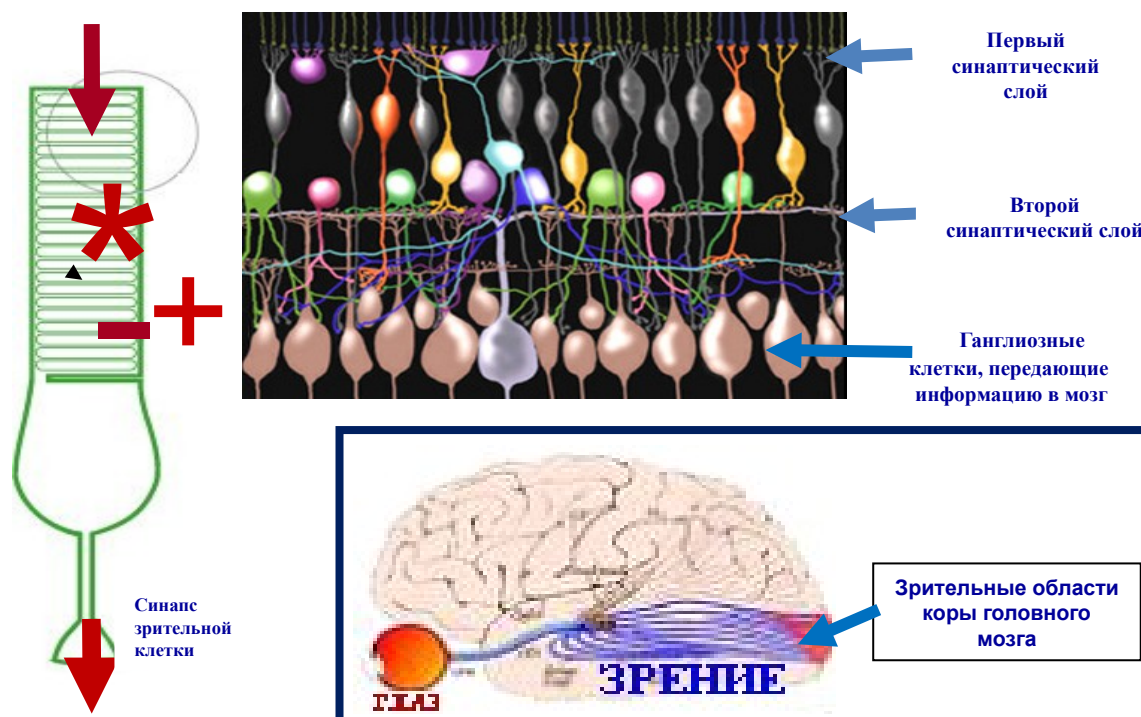


Рис.22. Обработка информации в сетчатке глаза

Fig.22. Information processing in the retina

圖 22。視網膜的訊息處理

В целом (см. рис 22), молекулярные механизмы возникновения, передачи и обработки фоторецепторного сигнала в первом, наружном синаптическом слое, механизмы его последующей сложнейшей обработки в нервных клетках и внутреннем синаптическом слое сетчатки, и уж, конечно, подробности сверхсложной обработки информации в высших мозговых центрах составляют суть и остаются предметом интереснейших и важнейших фундаментальных исследований зрительной системы в настоящее время и в будущем. Однако, механизмы обработки информации в сетчатке как «части мозга, вынесенной на периферию» (Рамон-и-Кахал), а тем более в зрительных и затем других центрах мозга, далеко выходят за рамки этой статьи, составляя огромную область

Dear Colleagues!

Our Congress is unique in its interdisciplinarity. And I think that the participation of physiologists in it is fundamentally important. It is important not in the sense that specific, especially recently acquired knowledge about the work of the brain, the work of sensory systems, the mechanisms of creation, processing and

transmission of information in living systems; finally, the mechanisms of memory and even consciousness can somehow be transferred to information technology, to the improvement of what we conventionally call “artificial intelligence.” And it seems to me that the participation of physiologists is important in the other sense that this knowledge expands horizons and perhaps leads specialists in these same information technologies to new thoughts. As they say, “knowledge is power!” Therefore, a series of reports by physiologists at this Congress is natural and, for sure, can be interesting and useful for “information people”, such as the report by Academician K.V. Anokhin about modern problems and approaches to the mechanisms of consciousness.

What I will talk about today concerns the molecular mechanisms of information creation in living systems, and specifically the creation of visual information in response to the absorption of light by the visual cells of the retina. Amazing advances have been made in this area of sensory physiology in recent decades. But before talking about the molecular basis, I must say a few words about the fundamental physiological basis of vision. From these physiological foundations arose the modern molecular basis for the creation of a visual signal, that is, visual information in a living system. I'll start with physicists and the threshold of absolute light sensitivity of the eye.

Physics and vision

Physicists have always been interested in the nature of vision. In the nineteenth and first half of the twentieth centuries, they made decisive contributions not only to the understanding of the optics of the eye (Johann Kepler \1611\ “The lens is a focusing lens”), to the theory of color vision (Thomas Young \1802\, J. Maxwell \1861\, Hermann Helmholtz \1856\), but also in determining the absolute light sensitivity of the visual system. The first and quite competent determination of the threshold of light sensitivity of the human eye was made at the end of the 19th century by Samuel R. Lanley (1834 - 1906) - physicist, astronomer, inventor of the bolometer. Its value of the threshold of absolute light sensitivity - 3×10^{-9} erg or about 800 quanta incident on the cornea, turned out to be only an order of magnitude higher than modern values. Essentially, the next physicists who took an important step in this direction were Yu. B. Khariton and S.I. Vavilov.

Yu. B. Khariton - one of the “fathers” of the Soviet atomic bomb, having arrived in Cambridge in 1926 at the Cavendish Laboratory and having received from Ernst Rutherford and J. Chadwick the classical problem of nuclear physics of that time - counting α -particles, he uses it to solve it human eye [1].

S.I. Vavilov and his collaborators in Leningrad in the 30s, at the State Optical Institute, were actively studying the quantum nature of light. Being keenly interested in the nature of vision and the history of the science of vision, S. I. Vavilov also carries out a series of works, from the results of which he determines the threshold of absolute light sensitivity of the human eye [2-4].

In the purely physical State Optical Institute, back in 1923, a special laboratory of eye optics was created. And when in 1931 this institute was headed by S.I. Vavilov, it was renamed the laboratory of physiological optics. S.I. Vavilov and his collaborators managed to establish both the quantum nature of light and experimentally measure the threshold sensitivity of the eye. These studies are rightfully considered classic in both physics and physiology.

On the first slide (Fig. No. 1 in the article) I show you a photograph (on the left) of academician Yuliy Borisovich Khariton (he is in the center), I am next to him, on the right is his teacher, academician Nikolai Nikolaevich Semyonov, Nobel Prize laureate, founder of the Institute of Chemical physicist, into which he accepted me and a group of employees back in 1969, and to the left of Khariton is Academician Yakov Borisovich Zeldovich, the second “father” of the Soviet atomic bomb, also the closest student of Nikolai Nikolaevich Semyonov. The photo on the right on this slide is a portrait of Academician Sergei Ivanovich Vavilov, President of the USSR Academy of Sciences, who studied not only the quantum nature of light, but also the physiology of vision.

From the work carried out independently and in different years by physicists Khariton and Vavilov, the conclusion followed that the rod retina of the human eye is capable of responding with a physiological signal to just one absorbed quantum of light.

Currently, the experimentally determined threshold of light sensitivity of the eye is $4 \div 7 \cdot 10^{-10}$ erg/s. We are talking about a minimal flow of light energy from a point source, which falls on the cornea of the eye and is perceived by the brain as a flash of light. In terms of a wavelength of 507 nm (maximum of the visibility curve of rod vision), this threshold energy corresponds to $50 \div 150$ quanta. About half of this energy on its way to the retina is lost in the optical media of the eye, mainly due to reflection from the cornea and absorption in the lens and vitreous body. Thus, out of $25 \div 75$ quanta reaching the retina, only $5 \div 15$ light quanta are effectively absorbed by the photoreceptor (visual) cells themselves. The rest, the so-called “extra” quanta, pass through the retina and are absorbed by the underlying single-layer black pigment epithelium.

In 1942, physiologist S. Hecht and co-authors published a work, the conclusion

from which about one quantum for one rod is already included in all manuals and textbooks [5].

So, the visual cell of the retina, the rod, is capable of detecting one absorbed quantum of light. In other words, in response to the absorption of just one quantum of light by the rod, a physiological signal arises in it, which is then transmitted to the next nerve cells of the retina, processed and sent to the brain.

To avoid misunderstandings, it should be emphasized that the absorption of one quantum by one rod is completely insufficient for the subjective perception (feeling) of a weak light flash. This requires summation of signals from at least 5-15 rods excited by light, and within a very specific short period of time (for more details, see [6,7]).

This fundamental finding gave impetus to the modern deciphering of the molecular mechanism of vision. We are talking about the molecular mechanism of phototransduction - the absorption of a light quantum by the molecule of the visual pigment rhodopsin, i.e. the primary light signal, the subsequent amplification (reproduction) of this signal and the eventual emergence of an electrical photoreceptor signal in the visual (photoreceptor) cell.

Academician played a huge role in the development of visual physiology in Russia.

Phototransduction mechanism: site of action

The process of converting the primary light signal into an electrical (photoreceptor) signal of the visual cell (phototransduction mechanism) occurs not in the entire visual cell, but in its specialized part - the outer segment. In Fig. Figure 3 shows a diagram of the eye, which shows the retina lining the bottom of the optic cup. Further, in the middle, there is a diagram of the layers of the retina, which shows a layer of visual cells - light-sensitive rods and cones, and behind them the nerve layers of the retina, where the most complex processing of visual information occurs, before it arrives through approximately 1 million 200 thousand fibers of the optic nerve into the brain. And finally, on the right are the rods themselves, which are responsible for twilight vision, and the cones, which are responsible for daytime, color vision. The outer segments of rods and cones, in which the absorbed quantum of light initiates the formation of a bioelectric visual (photoreceptor) signal, are highlighted in red.

In the next photo (Fig. 4) Santiago Ramon y Cajal is a great Spanish histologist, one of the founders of modern neurobiology, Nobel Prize Laureate in Physiology or Medicine for 1906. "The retina – as he wrote at the end of the 19th century – "is part of the central nervous system, the peripheral part of the brain" [8].

When he said and wrote this, he himself did not suspect how right he was. As we now understand, a huge amount of processing of visual information takes place in the retina, in its neural layers, many details of the processing of which still remain

unclear to us.

The following Figure 5 shows very schematically the main cellular elements of the retina and their synaptic connections. Cones, and their three spectral types - blue-, green- and red-sensitive, transmit information at the first photoreceptor synapse directly to the next retinal nerve cell, the so-called. bipolar cell. In turn, the bipolar cell also directly transmits information at the second synapse (second switching), the so-called. ganglion cell. And it, along its long process, the axon, transmits information in the form of a sequence of nerve impulses to the brain, namely to its occipital visual centers. Therefore, daytime cone vision is the so-called central, photopic, color and clearest vision, and if we speak in technical terms, it is highly resolved. Simply put, the visual acuity of cone vision is high. As for the rods located on the periphery of the retina, as they say, “all cats are gray at night.” But rod vision is highly sensitive. To see a twinkling star in the night sky, you need to look at it out of the corner of your eye. Ancient astronomers knew this very well. It is the rod, as we have already said, that is capable of detecting just one absorbed quantum of light from one of the 109 light-sensitive molecules of the visual pigment rhodopsin in its outer segment. Next, the rods and cones are followed by nerve cells - bipolar, horizontal, amacrine and ganglion. In fact, there are quite a few functional types of these cells. Bipolar and horizontal cells receive and process information from photoreceptor cells. They receive information, not surprisingly, in the form of slowing down or even stopping in bright light the release of a chemical substance into the synaptic cleft - a neurotransmitter, namely glutamate. The function of horizontal cells is to process information from photoreceptors horizontally, and the function of bipolar cells is the synaptic transmission of this information already processed in the first photoreceptor synapse to the next layer of nerve cells - amacrine and ganglion cells. The second synaptic layer of the retina is much wider than the first. And again, the function of amacrine cells is the most complex processing of information received from bipolars horizontally, and the function of many functional types of ganglion cells is the transmission of information in the form of a sequence of nerve impulses along their long axon postcards to the brain. What is important: impulse activity occurs in the retina only in its ganglion cells. In all other nerve impostos, no nerve impostos arise: photoreceptors respond to light with slow electrical activity, and in bipolar, horizontal and most amacrine cells there is also slow electrical activity.

In retinal physiology there is such a concept - “receptive field”. The point is that one cell collects information from many synaptically connected cells. For example, 1 bipolar cell collects photoreceptor signals from at least 15-30 rods (Fig. 6). Since the absolute threshold of human vision is 10-15 quanta falling on the entire retina, the probability of 2 or more quanta hitting one rod is negligible. This means that only in one of the 15-30 rods in the receptive field of the bipolar cell does a signal arise upon the absorption of 1 quantum of light, which is then synaptically transmitted and processed by the bipolar cell, and then sent further to the second synaptic layer. It is

the processing of this signal

Now how does this signal arise in the visual cell? The process of its occurrence, that is, the conversion of a light signal into an electrical (photoreceptor) signal, occurring in its specialized outer segment, is called phototransduction. In Fig. 7 on the left is a schematic visual representation of this process in a stick. The light quantum is absorbed by one of the 109 rhodopsin molecules filling the outer segment. As a result of the absorption of a quantum of light by this one molecule on the plasma membranes of the outer segment, the electrical potential changes (does not arise, but rather changes). This change (hyperpolarization of the membrane) is the very “emerging” photoreceptor electrical signal, which rather slowly (not like a nerve impulse) spreads to the presynaptic ending and regulates (reduces) the rate of neurotransmitter release into the synaptic cleft. Thus, the primary visual (photoreceptor) signal is chemically transmitted in the first photoreceptor synapse of the retina further - to bipolar and horizontal nerve cells. This electrical signal (photoreceptor potential) in response to the absorption of 1 quantum can be directly removed (recorded) from the rod, as shown on the right side of the figure. It turned out to be quite large: about 3% of the maximum response of the wand to a bright, saturating flash of light. A physiological signal of this magnitude, spreading from the point of origin in the outer segment to the presynaptic ending, can confidently be transmitted to bipolar and horizontal nerve cells. In other words, the process of converting the energy of a single quantum of light absorbed by rhodopsin into a photoreceptor (visual) signal is very effective. This is a process from a quantum of light to a photoreceptor signal - the mechanism of phototransduction is now quite well described. Its essence is enzymatic enhancement almost a hundred thousand times. It begins with a photochemical reaction in the rhodopsin molecule that is unique in speed and efficiency. In Fig. 8 on the left is a schematic representation of a rod photoreceptor cell. Its outer segment contains a stack of disks, as if superimposed on each other and strictly oriented. In the rod of the human retina there are about one to two thousand of them, in the rod of a bull - a diurnal animal there are about two hundred to three hundred of them, and in the rod of a deep-sea fish that lives in almost complete darkness there can be more than twenty thousand of them. The idea of the evolution of the organs of vision is to “catch” a quantum of light. The less light there is, the more disks and, accordingly, rhodopsin molecules in the outer segment are needed to “catch” the quantum and start the phototransduction process. Each disk is two biological membranes, “fused” along the edges; There is a narrow intradiscal space inside the disk. Light-sensitive rhodopsin molecules are “inserted” into the disk membrane, and the density of these molecules in the disk is extremely high. At the same time, in the photoreceptor membrane of the rhodopsin molecule, which is liquid like olive oil, it is in a dynamic monomer-dimer state. Below in this figure is the rhodopsin molecule itself, “inserted” into the bilipid membrane. This molecule consists of a large protein part and a very small chromophore part - a molecule of

vitamin A aldehyde (retinal), which colors the entire molecule pink. Moreover, what is interesting and important is that retinal, in principle, can be found in 16 isomeric forms. But already at the very early stages of the evolution of the animal world, only one isomer was “selected” as the chromophore part (chromophoric group) of all visual pigments, namely the 11-cis isomer of retinal. And now there are physical and chemical explanations for this. The 11-cis isomer of retinal is located inside the protein part, and is tightly bound to the protein by a covalent bond. And on the right in Fig. Figure 8 shows a real, modern X-ray structural picture of rhodopsin, its protein part. It can be seen that the protein is indeed “inserted” into the membranes, that its polypeptide chain penetrates the membrane seven times. Moreover, as it turned out, it is functionally important that each of the intramembrane sections of this chain (“strands”) has its own angle of inclination relative to the plane of the membrane.

In the next fig. Figure 9 shows a cross section of the molecule. This is also the result of X-ray structural analysis. On the left you can see that 11-cis retinal (red) is immersed in the protein part (green). And on the right is an X-ray structural picture of 11-cis retinal (purple color), surrounded by amino acid residues in the chromophore center of the protein and covalently bound by its end (aldehyde group) to one of the amino acid residues, namely the amino group of the 296th lysine in the seventh “heavier” than the polypeptide chain of the protein part (opsin).

Let us now dwell on this photochemical reaction, unique in speed and efficiency, in the rhodopsin molecule, which, as a trigger, starts the process of phototransduction, that is, the visual act. This reaction was discovered back in 1958 in the laboratory of future Nobel Prize winner George Wald at Harvard University.

Until now, the study of the mechanism of this reaction remains a “hot spot” not only in the physiology of vision, but also in modern photochemistry in general. Rhodopsin itself was discovered in 1876 by Ferenc Boll, and he called it “visual substance” (Sehestoff). Then, due to its purple-pink color, it was renamed “visual purple”, and only later it began to be called rhodopsin from the Greek words: “rhodo” - pink and “opsis” - to see.

The essence of Ferenc Boll's discovery was very simple. He observed with his own eyes how the pink retina, removed from the eye of a frog, became discolored in the light - became yellowish, and then whitish. From this essentially photochemical observation, he concluded that the visual cells of the retina contained some kind of light-sensitive substance, the discoloration of which was somehow connected with the process of vision. But what Boll observed was already a consequence of a photochemical reaction, it was the disintegration of rhodopsin, when retinal came off from its protein part. The entire subsequent history of research into the phototransformation of rhodopsin is associated with the progress of photochemical methods, that is, with the development of methods for recording the kinetics of photochemical reactions. With the development of laser spectroscopy methods, the

study of these reactions on a femtosecond time scale (1 femtosecond equals 10⁻¹⁵ seconds) has become a reality.

George Wald's laboratory showed in 1958 that the only photochemical reaction in vision is the isomerization of 11-cis retinal around the 11-12 double bond to form its all-trans isomeric form, that is, straightening the bent retinal molecule (Fig. 10). In other words, the only reason light is needed in vision is for photoisomerization of the chromophore group of rhodopsin, and this occurs in 50-100 femtoseconds. All subsequent conformational rearrangements of the protein part of the molecule and all subsequent enzymatic reactions that ensure the process of phototransduction, ionic and electrical processes in the visual cell no longer require light.

Wald and his employees themselves did not suspect how unique it turned out to be. Research over the past 10-15 years has shown that photoisomerization occurs in femtosecond times and that the efficiency of this reaction is very high - the quantum yield is 0.65, while 58% of the absorbed energy is stored in the molecule itself (for more information on the photochemistry of rhodopsin, see [9], [10]).

In Fig. Figure 11 shows a modern scheme of this reaction. It turned out that isomerization occurs through the so-called “conical intersection” of potential energy surfaces, which connects the excited state of retinal (S₁) with the first reaction product, photorhodopsin (Photo), but now in the ground state (S₀). It has been shown that the cis-trans transition in rhodopsin occurs in a fantastically short time - 50-100 fs, and that this is a coherent reaction. It becomes obvious that the highest speed and efficiency of this transition is ensured by the interaction of the chromophore group with its immediate protein environment in the chromophore center of the rhodopsin molecule. The mechanism of this interaction remains to be elucidated.

The interaction of retinal with its immediate protein environment in a close chromophore center directly determines such fundamental characteristics of the rhodopsin molecule as the position of the maximum of the absorption spectrum, the lifetime of the excited state, the quantum yield of isomerization and vibrational coherence observed in the first photoproduct of the reaction, the so-called. photorhodopsin.

In fact, it becomes clear that we are talking about protein catalysis of the photoisomerization process, since it is the protein environment of 11-cis retinal that ensures its ultra-fast and efficient photoisomerization (see Fig. 12). This protein environment is in the chromophore center of opsin with 11-cis retinal as The chromophore group of the rhodopsin molecule creates a variety of interactions - steric, electrostatic, hydrogen and hydrophobic. The details of such interaction remain to be determined.

What is the physiological meaning of photoisomerization in the chromophore center of the opsin 11-cis retinal? The point is that isomerization (straightening) of a curved retinal molecule leads to conformational rearrangements in the protein part of the molecule, that is, to a slight change in its shape. As it turned out, straightened

retinal pushes apart the alpha-helical cords, and pushes them apart by only a few angstroms (Figure 13, left). But this turns out to be sufficient so that, as a result of this displacement of the strands on the surface of the protein part of the molecule, previously closed binding sites with another protein, the so-called G-protein or transducin, are exposed (Figure 13, right). Thus, photoisomerization of retinal triggers a conformational transition of the rhodopsin molecule into a physiologically active state. The essence of this physiologically active state is that the enzymatic cascade is triggered to amplify the light signal, which is the absorption of just one quantum of visible light by rhodopsin.

In Fig. Figure 14 shows the main four participants in this amplification cascade: rhodopsin, transducin (G protein), phosphodiesterase, and cGMP-gated ion channel. The arrows show how light-activated rhodopsin interacts with transducin (G-protein), which interacts with an extremely active enzyme - phosphodiesterase, which, when activated, quickly destroys small molecules of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) dissolved in the cytoplasm of the outer segment of the photoreceptor cell. The cGMP molecules “control” the so-called plasmatic (outer) membrane of the photoreceptor cell. cGMP-gated ion channel. In the next fig. Figure 15 schematically shows this amplification stage, in fact a chain reaction. It can be seen that 1 molecule of rhodopsin, having absorbed a quantum of light, manages to interact in the activated state with almost 200 molecules of transducin and activate them. Further, each activated transducin molecule, in turn, activates a phosphodiesterase molecule. And then each phosphodiesterase molecule breaks down many cGMP molecules at high speed, converting them into non-cyclic guanosine monophosphate (GMP). This is a unique enzymatic cascade of amplification (reproduction) of the primary light signal. The question is, what's next? Why all this complexity? The answer is for a bioelectric photoreceptor (visual) signal to arise in the photoreceptor cell.

In Fig. Figure 16 shows the dark situation, before the absorption of a light quantum. Shown are the photoreceptor membrane of the disc, in which all the proteins of the enzymatic amplification cascade are localized, and the outer, plasma membrane of the photoreceptor (visual) cell, into which the cGMP-gated ion channel is “built-in”. In the dark, rhodopsin is naturally not activated and the enzymatic cascade does not work. At the same time, the concentration of cGMP molecules in the cell cytoplasm is large, and several cGMP molecules are quite tightly bound to the cGMP-gated ion channel, and they “keep” the channel open. Therefore, in the dark, an ionic current ($\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$) flows into the cell, and the cell, or more precisely the plasma membrane of the cell, is in a depolarized state. In Fig. Figure 17 shows a light situation when a rhodopsin molecule has absorbed a light quantum. Rhodopsin then enters a physiologically activated state and triggers an enzymatic amplification cascade. The consequence of this is a drop in the concentration of free cGMP in the cytoplasm. As a result of this, the cGMP molecules, previously associated with the cGMP-gated ion channel, “fall off” from it, and the channel “slams”—it goes from an

open state to a closed one. The flow of Na^+ and Ca^{2+} ions into the cell naturally stops, and the cell, or rather its plasma membrane of the cell, goes into a hyperpolarized state - a hyperpolarizing electric potential arises. This photoreceptor, hyperpolarizing potential is the same bioelectric visual signal, which is then transmitted to the next nerve cells of the retina.

In Fig. Figure 18 on the left once again shows a simplified diagram of the phototransduction mechanism. It is shown how the light-sensitive molecule of the visual pigment rhodopsin absorbs a quantum of light, how as a result of this, thanks to the work of the enzymatic amplification cascade, a photoreceptor, hyperpolarizing potential arises, which, spreading to the presynaptic ending, changes the rate of release of a chemical substance (neurotransmitter) from the cell. Since the photoreceptor potential is hyperpolarizing, it causes not an acceleration, but a slowdown in the rate of neurotransmitter release from the presynaptic end of the cell into the synaptic cleft, and in bright light, a complete cessation of neurotransmitter release. In other words, as surprising as it may seem, in the retina of vertebrate animals and humans, it is the slowing down of the speed or cessation of the release of a neurotransmitter from the presynaptic ending that serves as an information signal about the absorption of a light quantum for the retinal nerve cells following the photoreceptors. In Fig. 18 on the right shows real recordings of the electrical responses of the retinal rod to flashes of light of increasing intensity. These responses are a consequence of a decrease in the rate or complete cessation of the ionic current into the cell, which leads to its hyperpolarization.

The mechanism of synaptic transmission of a photoreceptor signal from photoreceptor cells to subsequent retinal nerve cells is quite complex, and the structure of the first photoreceptor synapse is very unusual (see Fig. 19).

Numerous synaptic endings of rods, they are called “spherules”, are small round projections, 3-5 microns in diameter. Figure 19, on the left, shows a diagram of the structure of the spherule. The endings of the cones, they are called “cone legs,” are large, conical, with a diameter of 8-10 microns. Both rod spherules and cone stalks contain dense structures called synaptic ribbons, on and around which there are many synaptic vesicles containing neurotransmitter molecules. There are about 30 such ribbons in the cone stalk; in the rod spherules there are only two synaptic ribbons. Two processes (dendrites) of bipolar cells (so-called rod bipolars) and two processes (dendrites) of horizontal cells protrude into these ribbons into the rod spherule, as shown in Fig. 19, on the left. In the same fig. 19, on the right is the retina itself and the rod that absorbed the light quantum in it. This rod is one of many others converging on the bipolar cell, and it is this rod that transmits the signal for light to the bipolar cell. The processes of both bipolar and horizontal cells protrude into the synaptic ending (spherule) of this rod. In the first, photoreceptor synapse, the signal is not only transmitted to nerve cells, but also processed. The summation of such signals from 5-15 bipolar cells, which have received information about the absorption of a

quantum of light from “their” rods, reaches the ganglion cells, which send it in the form of a sequence of nerve impulses to the brain, and which, of course, is subjectively perceived as barely noticeable flash of light.

Since our lecture is about the molecular mechanisms of generation, transmission and primary processing of the photoreceptor signal, we will briefly consider how exactly it is transmitted and processed.

In the outer synaptic layer of the retina, the presynaptic terminals of cones and rods contact various types of bipolar and horizontal cells. In Fig. Figure 19 (right) and Figure 20 show the main cellular elements of the retina: photoreceptor - rods (P) and cones (C), and nerve - bipolar (B), horizontal (D), amacrine (A) and ganglion (GC) cells. Their synaptic connections are also presented in the rather narrow outer synaptic layer (OSL) and in the much wider inner synaptic layer (ISL). It is important that already in the outer synaptic layer two information flows are formed. One of them is designed to detect objects that are lighter than the background, and the other is designed to detect objects that are darker than the background. This is the so-called ON and OFF streams. This mechanism provides the most important visual functions - the perception of contrast, light and dark boundaries, in other words, object vision. The question is how exactly this happens, what is the molecular mechanism of such separation of information flows already at the first stage of transmission and processing of the photoreceptor signal. This mechanism turned out to be very unusual.

As we have already said, in response to light, the photoreceptors of vertebrates and humans hyperpolarize. The fact of their hyperpolarization, and not the depolarization inherent in most sensory receptors of other modalities in response to stimulation, became a sensation in the mid-60s [11]. Around the same years, Yu.A. and I. Trifonov obtained amazing results, from which it followed that in the dark the photoreceptors are depolarized and some kind of neurotransmitter is constantly released from their synaptic endings, depolarizing the next nerve cell, and that in the light the rate of its release decreases, while in bright light it stops being released altogether [12]. Details

Detailed article by Yu.A. Trifonova reported on this discovery the following year [13].

But what is important is that postsynaptic bipolar cells respond to light by either hyperpolarization or depolarization. The hyperpolarizing type of bipolar cells is called OFF bipolars, and the depolarizing type is called ON bipolars. Postsynaptic horizontal cells always respond to light with hyperpolarization. And this is understandable, since in the dark they are constantly exposed to a depolarizing neurotransmitter, and they are therefore in a depolarized state, and the cessation of the release of the depolarizing neurotransmitter leads to their hyperpolarization. The same applies to bipolar cells that hyperpolarize to light—OFF-bipolars. But the question is, how do bipolars synaptically connected to photoreceptors respond to light

with depolarization, how and why do they become ON-bipolars? It turned out that the existence of two types of bipolars is due to the fact that their postsynaptic membranes contain different receptors (molecules) for the same neurotransmitter, namely glutamate. In the hyperpolarizing type of bipolars this is the so-called. ionotropic glutamate receptors, and in the depolarizing type of bipolars the so-called. metabotropic glutamate receptors, which invert the signal through a G-protein cascade. Thanks to this inversion of the sign of the response to light in ON bipolars, already at the very early stage of processing the photoreceptor signal, two information flows are formed - OFF and ON flows throughout the entire retina and further throughout the entire visual system. Figure 21 schematically and very simplified shows the formation of ON and OFF pathways for processing visual information from the same cone. In the cone itself, in response to light, a slow hyperpolarization response occurs. In the OFF bipolar (ionotropic glutamate receptor) in contact with it, a slow hyperpolarization response also occurs. This is how the OFF channel or OFF pathway for processing visual information begins. In the ON bipolar (metabotropic glutamate receptor) in contact with the same cone, a slow, but now inverted, depolarization response occurs. This is how the ON channel or ON pathway for processing visual information begins. Further, OFF- and ON-bipolars transmit information synaptically, but in the internal synaptic layer, to ganglion cells. Among almost three dozen functional types of ganglion cells, a significant proportion belongs to OFF- and ON-types, which are formed due to OFF- and ON-bipolars. In OFF-type ganglion cells, in response to light, hyperpolarization occurs, leading to the cessation of their spontaneous impulses in the dark, i.e. to their physiological inhibition. In ganglion cells of the ON type (ON channel), in response to light, depolarization occurs, leading to the emergence of rapid impulse activity, i.e., their physiological excitation. Visual information entering the brain through the axons (optic nerve) of all types of ganglion cells into the brain is naturally subjected to further highly complex processing, culminating in the recognition of the visual image. Without going into any detail into the process of processing visual information at the level of the retina, we will briefly say only about the main functions of its nerve cells. As is obvious, bipolar and ganglion cells constitute a direct pathway for the transmission of visual information from photoreceptor cells - rods (twilight vision) and cones (daylight, color vision), while horizontal and amacrine cells provide horizontal information processing. Horizontal cells are responsible for the so-called. lateral inhibition, ensuring the formation of receptive fields of bipolar cells. Amacrine cells also provide lateral inhibition and the formation of receptive fields of ganglion cells. But they are also responsible for many other visual functions, including efficient signal transmission with a high signal-to-noise ratio.

In general (see Fig. 22), the molecular mechanisms of the emergence, transmission and processing of the photoreceptor signal in the first, outer synaptic layer, the mechanisms of its subsequent complex processing in nerve cells and the

inner synaptic layer of the retina, and, of course, details of the highly complex information processing in higher brain centers constitute the essence and remain the subject of the most interesting and most important fundamental research of the visual system at the present time and in the future. However, the mechanisms of information processing in the retina as “a part of the brain brought to the periphery” (Ramon y Cajal), and even more so in the visual and then other centers of the brain, go far beyond the scope of this article, constituting a huge area of interdisciplinary research.

親愛的同事們！

我們的國會在跨學科方面是獨一無二的。我認為生理學家的參與至關重要。重要的並不是特定的知識，尤其是最近獲得的關於大腦工作、感覺系統工作、創造、處理和處理的機制的知識。

生命系統中訊息的傳輸；最後，記憶甚至意識的機制可以以某種方式轉移到資訊技術，以改善我們通常所說的「人工智慧」。在我看來，生理學家的參與在另一個意義上也很重要，因為這種知識擴大了視野，也許可以引導這些相同資訊科技的專家產生新的想法。正如他們所說，“知識就是力量！”因此，生理學家在這次大會上的一系列報告是自然而然的，對於「資訊人」來說肯定是有興趣和有用的，例如 K.V. 院士的報告。阿諾欣關於現代問題和意識機制的方法。

我今天要討論的內容涉及生命系統中訊息創建的分子機制，特別是響應視網膜視覺細胞吸收光而創造視覺訊息。近幾十年來，感覺生理學領域取得了驚人的進展。但在談論分子基礎之前，我必須先談談視覺的基本生理基礎。從這些生理學基礎中產生了創建視覺訊號（即生命系統中的視覺訊息）的現代分子基礎。我將從物理學家和眼睛的絕對光敏感度閾值開始。

物理和視覺

物理學家一直對視覺的本質很感興趣。在十九世紀和二十世紀上半葉，他們不僅對眼睛光學的理解（約翰·開普勒\1611\“透鏡是聚焦透鏡”）、色覺理論（托馬斯 Young \1802\、J. Maxwell \1861\、Hermann Helmholtz \1856\），也確定了視覺系統的絕對光敏感度。19 世紀末，物理學家、天文學家、測輻射熱計的發明者 Samuel R. Lanley（1834 - 1906 年）首次對人眼的光敏感度閾值進行了相當有效的測定。其絕對光敏感度閾值 - 3×10^{-9} erg 或約 800 量子入射到角膜上，結果僅比現代值高一個數量級。本質上，接下來朝這個方向邁出重要一步的物理學家是 Yu. B. Khariton 和 S.I. 瓦維洛夫。

Yu. B. Khariton - 蘇聯原子彈的「之父」之一，於 1926 年抵達劍橋的卡文迪什實驗室，並從恩斯特·羅斯福和 J. 查德威克那裡收到了當時核物理的經典問題- 計數 α - 粒子，他用它來解決人眼的問題[1]。

S.I. 在 1930 年代，瓦維洛夫和他在列寧格勒國家光學研究所的合作者正在積極研究光的量子性質。由於對視覺的本質和視覺科學的歷史非常感興趣，S. I. Vavilov 還開展了一系列工作，並根據這些工作的結果確定了人眼絕對光敏感度的閾值 [2-4]。

早在 1923 年，在純粹的物理國家光學研究所就創建了一個專門的視野實驗室。1931 年，當該研究所由 S.I. 瓦維洛夫領導時，它更名為生理光學實驗室。

S.I. Vavilov 和他的合作者成功地建立了光的量子性質，並透過實驗測量了眼睛的閾值靈敏度。這些研究理所當然地被認為是物理學和生理學領域的經典。

在第一張幻燈片（文章中的圖 1）上，我向您展示了 Yuliy Borisovich Khariton 院士（他在中間）的照片（左邊），我在他旁邊，右邊是他的老師，尼古拉·尼古拉耶維奇·謝苗諾夫院士，諾貝爾獎得主，化學物理學家研究所的創始人，他早在 1969 年就接納了我和一群員工加入該研究所，哈里頓的左邊是雅科夫·鮑里索維奇·澤爾多維奇院士，他是化學物理學家的第二個「之父」蘇聯原子彈，也是尼古拉·尼古拉耶維奇·謝苗諾夫最親近的學生。這張投影片右側的照片是蘇聯科學院院長謝爾蓋·伊凡諾維奇·瓦維洛夫院士的肖像，他不僅研究光的量子性質，還研究視覺生理學。

根據物理學家哈里頓和瓦維洛夫在不同年份獨立進行的工作，得出的結論是，人眼的視桿視網膜能夠僅對吸收的一個光量子做出生理訊號響應。

目前，實驗確定的眼睛光敏感度閾值是 $4 \div 7 \cdot 10^{-10} \text{ erg/s}$ 。我們談論的是來自點源的最小光能流，它落在眼睛的角膜上，並被大腦感知為閃光。就 507 nm（視桿視覺可見度曲線的最大值）的波長而言，此閾值能量對應於 $50 \div 150$ 量子。到達視網膜的能量約有一半在眼睛的光學介質中損失，這主要是由於角膜的反射以及晶狀體和玻璃體的吸收。因此，在到達視網膜的 $25 \div 75$ 量子中，只有 $5 \div 15$ 光量子被感光（視覺）細胞本身有效吸收。其餘的，即所謂的「額外」量子，穿過視網膜並被下面的單層黑色色素上皮吸收。

1942 年，生理學家 S. Hecht 和合著者發表了一篇論文，其中關於一根棒一個量子的結論已經包含在所有手冊和教科書中 [5]。

因此，視網膜的視覺細胞（視桿）能夠偵測一個吸收的光量子。換句話說，當桿吸收一個量子光時，桿中就會產生生理訊號，然後傳送到視網膜的下一個神經細胞，經過處理並發送到大腦。

為了避免誤解，需要強調的是，一根棒子吸收一個量子對於微弱閃光的主觀感知（感覺）來說是完全不夠的。這需要在非常特定的短時間內對來自至少 $5-15$ 個受光激發的棒的信號進行求和（有關更多詳細信息，請參閱 [6,7]）。

這項基本發現推動了視覺分子機制的現代破解。我們正在談論光轉導的分子機制 - 視覺色素視紫質分子吸收光量子，即初級光訊號、此訊號的後續

放大（再現）以及視覺（感光）細胞中最終出現的電感光訊號。

院士對俄羅斯視覺生理學的發展發揮了巨大作用

光轉導機制：作用位點

將初級光訊號轉換為視細胞電（光感受器）訊號（光轉導機制）的過程不是發生在整個視細胞中，而是發生在其專門部分 - 外節。在圖中。圖 3 顯示了眼睛的示意圖，其中顯示了視杯底部的視網膜襯裡。此外，中間是視網膜各層的圖，其中顯示了一層視覺細胞 - 感光視桿細胞和視錐細胞，在它們後面是視網膜的神經層，其中處理視覺訊息最複雜在它通過大約 100 萬 20 萬根視神經纖維進入大腦之前發生。最後，右邊是視桿細胞本身，負責黃昏視力，以及視錐細胞，負責白天的色覺。視桿細胞和視錐細胞的外部部分以紅色突出顯示，其中吸收的光量子引發生物電視覺（光感受器）訊號的形成。

下一張照片（圖 4）聖地亞哥·拉蒙·卡哈爾（Santiago Ramon y Cajal）是一位偉大的西班牙組織學家，現代神經生物學的奠基人之一，1906 年諾貝爾生理學或醫學獎獲得者。「正如他在 19 世紀末所寫的那樣，視網膜『是中樞神經系統的一部分，是大腦的外圍部分』[8]。

當他說並寫下這句話時，他自己並沒有懷疑自己是多麼正確。正如我們現在所知，大量的視覺訊息處理發生在視網膜的神經層中，其中的許多處理細節我們仍然不清楚。

下圖 5 非常示意性地顯示了視網膜的主要細胞元件及其突觸連接。視錐細胞及其三種光譜類型（藍色、綠色和紅色敏感）將第一個感光突觸處的訊息直接傳遞到下一個視網膜神經細胞，即所謂的視網膜神經細胞。雙極細胞。反過來，雙極細胞也在第二個突觸處直接傳遞訊息（第二次切換），即所謂的神經節細胞。它沿著軸突的漫長過程，以一系列神經脈衝的形式將訊息傳遞到大腦，即枕葉視覺中心。所以，白天錐視就是所謂的中央、明視、色彩、最清晰的視力，如果用專業術語來說，就是高度分辨。簡單來說，錐視的視力就很高。至於位於視網膜外圍的視桿細胞，正如他們所說，「所有的貓在晚上都是灰色的」。但桿狀視覺非常敏感。要看到夜空中閃爍的星星，您需要用眼角的餘光看它。古代天文學家對此非常了解。正如我們已經說過的，正是該視桿能夠檢測其外段視覺色素視紫質 109 個光敏分子之一所吸收的光量子。接下來，視桿細胞和視錐細胞之後是神經細胞—雙極細胞、水平細胞、無長突細胞和神經節細胞。事實上，這些細胞有相當多的功能類型。雙極和水平細胞接收並處理來自感光細胞的訊息。毫不奇怪，它們接收的訊息是在強光下減慢甚至停止向突觸間隙釋放化學物質（一種神經傳導物質，即谷氨酸）的形式。水平細胞的功能是水平處理來自感光器的訊息，雙極細胞的功能是將第一個感光器突觸中已經處理過的訊息突觸傳遞到下一層神經細胞—無

長突細胞和神經節細胞。視網膜的第二突觸層比第一層寬得多。再說一次，無長突細胞的功能是對從雙極水平接收的訊息進行最複雜的處理，並且許多功能類型的神經節細胞的功能是以一系列神經衝動的形式沿著其長軸突明信片傳輸訊息大腦。重要的是：衝動活動僅發生在視網膜的神經節細胞。在所有其他神經植入中，不會出現神經植入：光感受器以緩慢的電活動對光作出反應，並且在雙極細胞、水平細胞和大多數無長突細胞中也存在緩慢的電活動。

視網膜生理學中有這樣一個概念—「感受野」。關鍵是一個細胞從許多突觸相連的細胞收集資訊。例如，1個雙極細胞從至少 15-30 個視桿收集光感受器訊號（圖 6）。由於人類視覺的絕對閾值是 10-15 個量子落在整個視網膜上，因此 2 個或更多量子擊中一根桿的機率可以忽略不計。這意味著只有雙極細胞感受野中的 15-30 根桿中的一根在吸收 1 個光量子時才會產生訊號，然後該訊號經過雙極細胞的突觸傳遞和處理，然後進一步發送到第二突觸層。就是對這個訊號的處理

那麼這個訊號是如何在視覺細胞中產生的呢？其發生的過程，即光訊號轉換為電（光感受器）訊號，發生在其專門的外段，稱為光轉導。在圖中。左邊的圖 7 是在棒中這過程的示意視覺表示。光量子被填充外段的 109 個視紫質分子之一吸收。由於外部部分質膜上的這個分子吸收了光量子，電位也改變（不會出現，而是改變）。這種變化（膜的超極化）是非常「新興」的光感受器電訊號，它相當緩慢（不像神經衝動）傳播到突觸前末端，並調節（降低）神經傳導物質釋放到突觸間隙的速率。因此，初級視覺（感光器）訊號在視網膜的第一個感光器突觸中進一步以化學方式傳遞至雙極和水平神經細胞。這種響應 1 個量子吸收的電訊號（光感受器電位）可以直接從棒上移除（記錄），如圖右側所示。結果證明它相當大：大約是魔杖對明亮、飽和閃光的最大反應的 3%。這種強度的生理訊號從外節的起始點傳播到突觸前端，可以自信地傳遞到雙極和水平神經細胞。換句話說，將視紫質吸收的單量子光的能量轉換為感光器（視覺）訊號的過程是非常有效的。這是從光量子到光感受器訊號的過程——光轉導的機制現在已經被很好的描述。它的本質是酵素的增強近十萬倍。它始於視紫質分子中的光化學反應，反應的速度和效率是獨一無二的。在圖中。圖 8 左側是桿狀感光細胞的示意圖。它的外段包含一堆圓盤，就好像彼此疊加並且嚴格定向一樣。在人類視網膜的視桿中大約有一到兩千個，在公牛（晝行動物）的視桿中大約有兩百到三百個，在生活在深海的魚的視桿中大約有兩百到三百個。在幾乎完全黑暗的情況下，它們的數量可能超過兩萬。視覺器官進化的想法是「捕捉」光量子。光線越少，圓盤就越多，相應地，需要外部部分的視紫質分子來「捕獲」量子並啟動光轉導過程。每個圓盤都是兩層生物膜，沿著邊緣「融合」在一起；椎間盤內部有一個狹窄的椎間盤空間。感光視紫質分子被「插入」到視盤膜中，這些分子

在視盤中的密度極高。同時，在像橄欖油一樣液態的視紫質分子的感光膜中，它處於動態的單體-二聚體狀態。此圖下方是視紫質分子本身，「插入」雙脂質膜。該分子由一個大的蛋白質部分和一個非常小的髮色團部分 - 維生素 A 醛（視黃醛）分子組成，它使整個分子呈現粉紅色。此外，有趣且重要的是，視黃醛原則上可以有 16 種異構體形式。但在動物世界進化的早期階段，只有一種異構體被「選擇」作為所有視覺色素的髮色團部分（髮色團），即視網膜的 11-順式異構體。現在對此有了物理和化學的解釋。視黃醛的 11-順式異構體位於蛋白質部分內部，並透過共價鍵與蛋白質緊密結合。以及圖中右側。圖 8 顯示了視紫質（其蛋白質部分）的真實現代 X 射線結構圖。可以看出，蛋白質確實「插入」了膜，其多肽鏈穿透了膜七次。此外，事實證明，這條鏈（「鏈」）的每個膜內部分相對於膜平面都有自己的傾斜角度，這在功能上很重要。

在下圖中。圖 9 顯示了該分子的橫截面。這也是 X 射線結構分析的結果。在左側，您可以看到 11-順式視黃醛（紅色）浸入蛋白質部分（綠色）。右側是 11-順式視黃醛（紫色）的 X 射線結構圖，其被蛋白質髮色團中心的氨基酸殘基包圍，並透過其末端（醛基）與其中一個氨基酸殘基共價結合，即第七個中第 296 個賴氨酸的氨基比蛋白質部分（視蛋白）的多肽鏈「重」。

現在讓我們詳細討論視紫質分子中這種速度和效率獨特的光化學反應，它作為觸發器啟動光轉導過程，即視覺行為。早在 1958 年，後來的諾貝爾獎得主喬治沃爾德 (George Wald) 哈佛大學的實驗室就發現了這種反應。

迄今為止，對此反應機制的研究不僅在視覺生理學領域，而且在現代光化學領域仍然是一個「熱點」。視紫質本身是由費倫茨·波爾 (Ferenc Boll) 於 1876 年發現的，他稱之為「視覺物質」(Sehestoff)。然後，由於其紫粉色，它被重新命名為“視覺紫色”，直到後來它才開始被稱為視紫紅質，源自希臘語“rhodo” - 粉紅色和“opsis” - 看到。

費倫茨·波爾的發現的本質非常簡單。他親眼觀察了從青蛙眼睛上取下的粉紅色視網膜如何在光線下變色——先變黃，然後變白。從這種本質上是光化學的觀察中，他得出結論，視網膜的視覺細胞含有某種光敏物質，其變色在某種程度上與視覺過程有關。但鮑爾觀察到的已經是光化學反應的結果，當視網膜從其蛋白質部分脫落時，視紫質分解。隨後對視紫質光轉化的整個研究歷史都與光化學方法的進步有關，即與記錄光化學反應動力學的方法的發展有關。隨著雷射光譜方法的發展，在飛秒時間尺度（1 飛秒等於 10⁻¹⁵ 秒）上研究這些反應已成為現實。

George Wald 實驗室於 1958 年表明，視覺中唯一的光化學反應是 11-順式視黃醛圍繞 11-12 雙鍵異構化，形成其全反式異構形式，即拉直彎曲的視黃醛分子（圖 10）。換句話說，視覺中需要光的唯一原因是視紫質髮色團的光異構

化，這發生在 50-100 飛秒內。分子蛋白質部分的所有後續構象重排以及確保視覺細胞中的光轉導過程、離子和電過程的所有後續酶促反應不再需要光。

沃爾德和他的員工自己並沒有懷疑它的獨特之處。過去 10-15 年的研究表明，光異構化發生在飛秒時間內，並且該反應的效率非常高——量子產率為 0.65，而吸收的能量的 58% 儲存在分子本身中（了解更多資訊）關於視紫質的光化學，參見[9]、[10]。

在圖中。圖 11 顯示了該反應的現代方案。事實證明，異構化是透過所謂的勢能面「圓錐形交叉」發生的，它將視網膜的激發態(S1) 與第一個反應產物光視紫紅質(Photo) 連接起來，但現在處於基態(S0)。研究表明，視紫質中的順反轉變發生在非常短的時間內 - 50-100 fs，而這是一個連貫反應。很明顯，這種轉變的最高速度和效率是透過視紫質分子的髮色團中心的髮色團與其直接蛋白質環境的相互作用來確保的。這種相互作用的機制仍有待闡明。

視網膜與其鄰近髮色團中心的直接蛋白質環境的相互作用直接決定了視紫質分子的基本特徵，如吸收光譜最大值的位置、激發態的壽命、異構化的量子產率和觀察到的振動相干性在反應的第一個光產物中，即所謂的。光視紫質。

事實上，很明顯我們正在談論光異構化過程的蛋白質催化，因為正是 11-順式視黃醛的蛋白質環境保證了其超快速和高效的光異構化（見圖 12）。該蛋白質環境位於視蛋白的髮色團中心與 11-順式視黃醛作為視紫質分子的髮色團產生多種相互作用 - 空間、靜電、氫和疏水。這種相互作用的細節仍有待確定。

視蛋白 11-順式視網膜髮色團中心的光異構化有何生理意義？關鍵在於，彎曲的視網膜分子的異構化（拉直）會導致分子蛋白質部分的構象重排，即其形狀發生輕微變化。事實證明，拉直的視網膜將 α 螺旋線推開，並將它們僅推開幾埃（圖 13，左）。但事實證明，這已經足夠了，由於分子蛋白質部分錶面上鏈的置換，先前與另一種蛋白質（即所謂的 G 蛋白或轉導蛋白）封閉的結合位點被暴露出來。（圖 13，右）。因此，視網膜的光異構化觸發視紫質分子構象轉變為生理活性狀態。這種生理活性狀態的本質是觸發酵素級聯放大光訊號，即視紫質僅吸收一個量子的可見光。

在圖中。圖 14 顯示了此放大級聯中的四個主要參與者：視紫質、轉導蛋白（G 蛋白）、磷酸二酯酶和 cGMP 門控離子通道。箭頭顯示光激活視紫質如何與轉導蛋白（G 蛋白）相互作用，轉導蛋白與極其活躍的酶- 磷酸二酯酶相互作用，磷酸二酯酶被激活後，會快速破壞溶解在外層細胞質中的環鳥苷單磷酸(cGMP) 小分子。感光細胞的一部分。cGMP 分子「控制」所謂的感光細胞質（外）膜。cGMP 門控離子通道。在下圖中。圖 15 示意性地顯示了該放大階段，實際上是一個鍊式反應。可以看出，1 個視紫質分子吸收了一量子光後，在活化狀態下設法與近 200 個轉導蛋白分子相互作用並活化它們。此

外，每個活化的轉導蛋白分子依序活化磷酸二酯酶分子。然後每個磷酸二酯酶分子高速分解許多 cGMP 分子，將它們轉化為非環狀單磷酸鳥苷（GMP）。這是一次獨特的酵素級聯放大（再現）初級光訊號。問題是，接下來會發生什麼事？為什麼這麼複雜？答案是感光細胞中產生生物電感光（視覺）訊號。

在圖中。圖 16 顯示了吸收光量子之前的黑暗情況。圖中所示的是視盤的感光細胞膜，其中酶放大級聯的所有蛋白質都位於其中，以及感光細胞（視覺）細胞的外部質膜，其中「內建」了 cGMP 門控離子通道。在黑暗中，視紫質自然不會被激活，酶級聯也不起作用。同時，細胞胞質中 cGMP 分子的濃度很大，並且有幾個 cGMP 分子與 cGMP 門控離子通道相當緊密地結合，並「保持」通道開放。因此，在黑暗中，離子電流（ Na^+ + Ca^{2+} ）流入細胞，細胞，或更準確地說細胞的質膜處於去極化狀態。在圖中。圖 17 顯示了視紫質分子吸收光量子時的光情況。然後視紫質進入生理活化狀態並觸發酶放大級聯。其結果是細胞質中游離 cGMP 的濃度下降。結果，先前與 cGMP 門控離子通道相關的 cGMP 分子從中“脫落”，通道“猛然關閉”——從打開狀態變為關閉狀態。 Na^+ 和 Ca^{2+} 離子流入細胞自然停止，細胞，或更確切地說細胞的質膜，進入超極化狀態 - 出現超極化電位。這種光感受器的超極化電位是相同的生物電視覺訊號，然後傳送到視網膜的下一個神經細胞。

在圖中。左側圖 18 再次顯示了光轉導機制的簡化圖。它顯示了視覺色素視紫紅質的光敏分子如何吸收光量子，由於酶放大級聯的作用，光感受器如何產生超極化電位，該電位傳播到突觸前結束，改變細胞釋放化學物質（神經遞質）的速率。由於光感受器電位是超極化的，它不會導致神經傳導物質從細胞突觸前端釋放到突觸間隙的速率加速，而是減慢，並且在強光下，神經傳導物質釋放完全停止。換句話說，儘管看起來令人驚訝，但在脊椎動物和人類的視網膜中，突觸前端釋放神經傳導物質的速度減慢或停止，作為有關吸收的信息信號。跟隨光感受器的視網膜神經細胞的光量子。在圖中。右側的圖 18 顯示了視網膜桿對強度增加的閃光的電反應的真實記錄。這些反應是進入細胞的離子電流速率降低或完全停止的結果，導致細胞超極化。

光感受器訊號從光感受器細胞到隨後的視網膜神經細胞的突觸傳遞機制相當複雜，且第一個光感受器突觸的結構非常不尋常（見圖 19）。

許多突觸桿的末端被稱為“小球”，是小的圓形突出物，直徑為 3-5 微米。

圖 19 左側顯示了小球的結構圖。錐體的末端稱為“錐腿”，很大，呈圓錐形，直徑為 8-10 微米。桿狀小球和錐狀莖都含有稱為突觸帶的緻密結構，其上 and 周圍有許多含有神經傳導物質分子的突觸小泡。錐體莖中大約有 30 條這樣的帶狀；而桿狀小球中只有兩條突觸帶。雙極細胞（所謂的桿狀雙極）的兩個突起（樹突）和水平細胞的兩個突起（樹突）突出到這些帶中，進入桿狀小球，如圖 19 左側所示。在同一個圖中。19，右邊是視網膜本身和其中吸

收光量子的桿。該桿是匯聚在雙極電池上的許多其他桿之一，正是該桿將光訊號傳輸到雙極電池。雙極細胞和水平細胞的突起都會突出到該桿的突觸末端（小球）。在第一個光感受器突觸中，訊號不僅被傳遞到神經細胞，而且還被處理。來自 5-15 個雙極細胞的此類訊號的總和，這些細胞已經接收到有關從「它們的」視桿吸收量子光的訊息，到達神經節細胞，神經節細胞以一系列神經脈衝的形式將其發送到大腦，當然，它的主觀上被認為是幾乎不可察覺的閃光。

由於我們的講座是關於光感受器訊號產生、傳輸和初級處理的分子機制，因此我們將簡要地考慮它到底是如何傳輸和處理的。

在視網膜的外突觸層，視錐細胞和視桿細胞的突觸前端接觸各種類型的雙極和水平細胞。在圖中。圖 19（右）和圖 20 顯示了視網膜的主要細胞元件：感光細胞-視桿細胞(P) 和視錐細胞(C)，以及神經-雙極(B)、水平細胞(D)、無長突(A) 和神經節(GC) 細胞。它們的突觸連接也存在於相當狹窄的外突觸層（OSL）和較寬的內突觸層（ISL）。重要的是，在外突觸層中已經形成了兩個訊息流。其中一種設計用於檢測比背景亮的物體，另一種設計用於檢測比背景暗的物體。這就是所謂的 ON 和 OFF 流。這種機制提供了最重要的視覺功能——對比、明暗邊界的感知，換句話說，就是物體視覺。問題是這種情況到底是如何發生的，在光感受器訊號傳輸和處理的第一階段這種訊息流分離的分子機制是什麼。事實證明，這種機制非常不尋常。

正如我們已經說過的，脊椎動物和人類的感光感受器對光的反應會超極化。它們的超極化，而不是大多數其他形式的感覺受體對刺激做出反應所固有的去極化，這一事實在 60 年代中期引起了轟動 [11]。大約在同一年，Yu.A. 和我。

特里福諾夫獲得了驚人的結果，由此得出，在黑暗中，光感受器會去極化，並且某種神經遞質不斷地從其突觸末端釋放，使下一個神經細胞去極化，而在光線下，其釋放速率會降低，而在光線下，其釋放速率會降低。它完全停止釋放明亮的光[12]。

Yu.A. 的詳細文章 Trifonova 在隔年報告了這項發現 [13]。

但重要的是，突觸後雙極細胞透過超極化或去極化對光作出反應。雙極細胞的超極化型稱為 OFF 雙極型，去極化型稱為 ON 雙極型。突觸後水平細胞總是會對光線作出超極化反應。這是可以理解的，因為在黑暗中，它們不斷暴露於去極化神經傳導物質，因此它們處於去極化狀態，去極化神經傳導物質釋放的停止導致它們超極化。這同樣適用於對光超極化的雙極細胞——關閉雙極細胞。但問題是，與光感受器突觸連接的雙極細胞如何對光作出去極化反應，它們如何以及為何變成 ON 雙極細胞？事實證明，兩種類型雙極的存在是由於它們的突觸後膜含有針對相同神經傳導物質（即谷氨酸）的不同受體（分子）。在雙極的超極化類型中，這就是所謂的。離子型羧胺酸受體，以

及所謂的雙極去極化類型。代謝型羧胺酸受體，透過 G 蛋白級聯反轉訊號。由於 ON 雙極中對光響應的符號反轉，在處理感光訊號的早期階段就已經形成了兩個訊息流—OFF 和 ON 流遍及整個視網膜，並進一步遍及整個視覺系統。圖 21 示意性且非常簡化地顯示了用於處理來自同一視錐細胞的視覺訊息的 ON 和 OFF 路徑的形成。在錐體本身中，響應光，會發生緩慢的超極化響應。在與其接觸的關閉雙極（離子型羧胺酸受體）中，也會發生緩慢的超極化反應。這就是處理視覺訊息的 OFF 通道或 OFF 路徑的開始方式。在與同一錐體接觸的 ON 雙極（代謝型羧胺酸受體）中，會發生緩慢但現在反向的去極化反應。這就是處理視覺訊息的 ON 通道或 ON 路徑的開始方式。此外，OFF-和 ON-雙極透過突觸將訊息傳遞到神經節細胞，但在內部突觸層。在近三打神經節細胞的功能類型中，很大一部分屬於 OFF 型和 ON 型，它們是由於 OFF 型和 ON 型雙極細胞而形成的。在 OFF 型神經節細胞中，響應於光，發生超極化，導致其在黑暗中的自發性衝動停止，即其生理抑制。在 ON 型神經節細胞（ON 通道）中，響應於光，發生去極化，導致出現快速脈衝活動，即它們的生理興奮。視覺訊息透過各類神經節細胞的軸突（視神經）進入大腦，自然會受到進一步高度複雜的處理，最終形成視覺影像的辨識。在不詳細討論視網膜層面處理視覺訊息的過程的情況下，我們將僅簡要介紹其神經細胞的主要功能。顯而易見，雙極細胞和神經節細胞構成了從感光細胞—視桿細胞（暮光視覺）和視錐細胞（日光、色覺）傳遞視覺訊息的直接途徑，而水平細胞和無長突細胞則提供水平資訊處理。水平細胞負責所謂的。側抑制，確保雙極細胞感受野的形成。無長突細胞也提供側向抑制和神經節細胞感受野的形成。但它們也負責許多其他視覺功能，包括具有高信噪比的高效能訊號傳輸。

一般來說（見圖 22），第一外突觸層中光感受器訊號的出現、傳輸和處理的分子機制，其隨後在神經細胞和視網膜內突觸層中的複雜處理的機制，當然高級大腦中心高度複雜的資訊處理的細節構成了視覺系統當前和未來最有趣和最重要的基礎研究的本質和主題。然而，視網膜作為「大腦的一部分被帶到外圍」（Ramon y Cajal）的訊息處理機制，在視覺和大腦的其他中心更是如此，遠遠超出了本研究的範圍。文章，構成了一個巨大的跨學科研究領域。

Литература

References

參考書目

1. Langley S.P. Energy and vision, Phil. Mag., 1889, vol. 27, series 5,1
2. Брумберг Е.М., Вавилов С.И. Визуальные измерения статистических флуктуаций фотонов. Известия АН СССР (ОМОН), 1933, № 7, С. 919-941.
3. Вавилов С.И. Флуктуации света и их измерения визуальным методом. Труды физиологической оптики, 1936, С. 332-342.

4. Вавилов С.И. Глаз и солнце, 1927, М.
5. S.Hecht, S.Shlaer, M.H.Pirenne. Energie, quanta and vision. J.General Physiology, 1942, v.25, С. 819-840
6. Островский М.А., Говардовский В.И. Механизмы фоторецепции позвоночных. В серии "Руководство по физиологии", в книге: " Физиология зрения" 1992. Глава 1. С. 5 -59, М., "Наука".
7. Островский М.А., Сакина Н.Л., Федорович И.Б., Чеснов В.М. Физики и световая чувствительность глаза. Природа. 2001. No. 6. С. 70-77.
8. Ramon y Cajal S. La retina des vertebres. La Cellule. 9: 119-228. 1893
9. Островский М.А., Фельдман Т.Б. Химия и молекулярная физиология зрения: светочувствительный белок родопсин, Успехи химии, 2012, 81,(11), 1071-1090.
10. Островский М.А., Надточенко В.А. Фемтохимия родопсинов. Химическая физика, 2021,40, 4:76–84.
11. Tomita T. (1965). Electrophysiological study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 30, 559–566.
12. Островский М.А., Трифонов Ю.А. Реакция горизонтальных клеток сетчатки карпа при ингибировании оубаином К – Na-активируемой АТФазы, Биофизика. 1967, 12, (6), 1037-1042.
13. Трифонов Ю.А. Исследование синаптической передачи между фоторецептором и горизонтальной клеткой с помощью электростимуляции сетчатки. Биофизика. 1968, № 10, С. 673-680.