

# 内在光敏性视网膜神经节细胞研究现状与展望

凌颖<sup>1</sup>, 毕爱玲<sup>1,2</sup>, 毕宏生<sup>1,2</sup>

引用:凌颖,毕爱玲,毕宏生. 内在光敏性视网膜神经节细胞研究现状与展望. 国际眼科杂志 2023;23(10):1648-1652

基金项目:国家重点研发计划项目(No.2019YFC1710203); 国家自然科学基金面上项目(No.82074498)

作者单位:<sup>1</sup>(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学;  
<sup>2</sup>(250002)中国山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院  
山东省眼病防治研究院 山东省眼视光与青少年视力低下防控  
临床医学研究中心 山东省视觉智能工程技术研究中心 山东省  
儿童青少年健康与近视防控研究院 山东省中西医结合眼病防  
治重点实验室

作者简介:凌颖,在读硕士研究生,研究方向:眼视光学、视觉神经科学。

通讯作者:毕爱玲,博士,硕士研究生导师,副研究员,研究方向:神经眼科学、视觉神经科学. bialing2004@hotmail.com

收稿日期:2023-04-20 修回日期:2023-08-21

## 摘要

内在光敏性视网膜神经节细胞(ipRGC)是近20a来新发现的一类感光细胞。它们通过视色素黑视蛋白发挥感光功能,并将光信号传递至非成像功能脑区如视交叉上核(SCN)、橄榄前盖核(OPN)以控制昼夜节律光夹带和瞳孔对光反射;还有少部分信号投射至大脑成像区域如背外侧膝状核(dLGN)和上丘(SC)参与成像视觉。目前已发现6种ipRGC亚型(M1~M6),每种亚型都具有独特的形态和生理特性。这些细胞除了接收来自视杆细胞和视锥细胞的信号输入,也在视网膜内部通过化学突触和电突触调节视网膜内信号转导,在视觉信号传递和视觉发育中发挥重要作用。研究发现ipRGC与多种眼科及全身性疾病存在重要联系。由此可见这是一类复杂且重要的细胞类型,本文从ipRGC的发现、一般生理特性、信号转导和与疾病的关系等多方面进行综述。

关键词:内在光敏性视网膜神经节细胞;黑视蛋白;昼夜节律;非成像视觉功能

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.09

## Research status and prospects of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells

Ying Ling<sup>1</sup>, Ai-Ling Bi<sup>1,2</sup>, Hong-Sheng Bi<sup>1,2</sup>

Foundation items: National Key Research and Development Project (No.2019YFC1710203); National Natural Science Foundation of China (No.82074498)

<sup>1</sup>Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong

Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Clinical Research Center of Ophthalmology and Children Visual Impairment Prevention and Control; Shandong Engineering Technology Research Center of Visual Intelligence; Shandong Institute of Children Health and Myopia Prevention and Control; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine for Eye Diseases, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Ai-Ling Bi. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Clinical Research Center of Ophthalmology and Children Visual Impairment Prevention and Control; Shandong Engineering Technology Research Center of Visual Intelligence; Shandong Institute of Children Health and Myopia Prevention and Control; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine for Eye Diseases, Jinan 250002, Shandong Province, China. bialing2004@hotmail.com

Received:2023-04-20 Accepted:2023-08-21

## Abstract

• A brand - new class of photoreceptors has been identified in the past 20a: intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGC). With melanopsin as its photopigment, ipRGCs transmit light signals to non - imaging brain regions like the suprachiasmatic nucleus (SCN) and the olivary pretectal nucleus (OPN) to regulate circadian photoentrainment and pupillary light reflex; a small portion of the signals are projected to brain imaging regions like the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN) and superior colliculus (SC), to participate in imaging vision. There are six different ipRGC subtypes (M1 ~ M6), each with its own morphological and physiological characteristics. In addition to receiving signaling inputs from the rods and cones, ipRGCs also regulate retinal signals through chemical and electrical synapses and play important roles in visual signaling and visual development. It has been discovered that ipRGCs are implicated in several systemic and ocular illnesses. Overall, various aspects of ipRGC are reviewed including the discovery, general physiological properties, signaling, and the relationship with disease in this work.

• KEYWORDS: intrinsically photosensitive retinal ganglion cells; melanopsin; circadian rhythm; non - imaging - forming visual functions

Citation: Ling Y, Bi AL, Bi HS. Research status and prospects of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(10):1648-1652

## 0 引言

自19世纪以来,人们普遍认为视杆细胞和视锥细胞是哺乳动物视网膜中唯一的光感受器。然而,在临床中观察到视杆细胞和视锥细胞退化的盲人个体,尽管不能产生成像视觉,但他们仍能维持正常的昼夜节律。在动物试验中也观察到类似的现象:视网膜变性(retinal degeneration, RD)小鼠丧失了视杆和视锥光感受器,但仍存在瞳孔对光反射,日常活动亦能与明暗周期同步。这些现象均说明在视网膜中一定存在第三类非视杆和视锥光感受器。直到20世纪初,内在光敏性视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGC)的发现才证实了这一推测。这类细胞表达一种感光色素——黑视蛋白[或称黑视素、视黑质(melanopsin)],黑视蛋白受到光照刺激后诱发ipRGC去极化,将光信号投射至大脑的不同区域,如视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)和橄榄顶盖前核(olivary pretectal nucleus, OPN),介导昼夜节律光夹带和瞳孔对光反射。近些年来,越来越多的研究发现ipRGC还可投射到膝间叶(intergeniculate leaflet, IGL)、腹外侧膝状核(ventral lateral geniculatenucleus, vLGN)、缰核周围核(perihabenular nucleus, PHb)、腹外侧视前区(ventral lateral preoptic area, VLPO)等脑区参与睡眠、情绪、记忆等生理调节。此外,还有少部分ipRGC向背外侧膝状核(dorsal lateral geniculate nucleus, dLGN)和上丘(superior colliculus, SC)提供信号输入,参与成像视觉功能。本文基于最新的研究成果对ipRGC这类细胞进行简要综述。

## 1 ipRGC与黑视蛋白的发现

1998年,Provencio等<sup>[1]</sup>从非洲爪蟾皮肤的黑色素细胞中分离出一种视蛋白,将其命名为黑视蛋白或称黑视素(melanopsin),并证明其是G蛋白偶联受体的视蛋白家族成员。随后,Provencio等<sup>[2]</sup>发现黑视蛋白在灵长类动物和啮齿类动物视网膜的内层细胞中表达。这些发现使得视网膜中存在第三类感光细胞的猜测得到了支持。2002年,Berson等<sup>[3]</sup>做出了开创性的工作——将荧光示踪剂注射到大鼠视交叉上核(SCN)中,逆行标记投射至SCN的视网膜神经节细胞,并发现当缺乏视杆和视锥信号输入时,这些细胞仍能对光刺激产生动作电位,证实这类投射至SCN的神经节细胞本质上是光敏的,并将这类细胞命名为ipRGC<sup>[3]</sup>。同年,Hatter等<sup>[4]</sup>发现这些内在光敏性视网膜神经节细胞表达黑视蛋白。最终确定了视网膜中第三类感光细胞——ipRGC或称表达黑视蛋白的视网膜神经节细胞(melanopsin-expressing retinal ganglion cells, mRGC)。

## 2 ipRGC与黑视蛋白的一般生理特性

**2.1 黑视蛋白的生理特性** 黑视蛋白属于G蛋白偶联受体(GPCR)超家族,具有七个跨膜螺旋,由Opn4基因编码,在哺乳动物和人类视网膜中仅被发现表达于ipRGC这一类细胞中,蛋白定位于ipRGC的细胞膜、细胞质和树突<sup>[5]</sup>。黑视蛋白是一种以维生素A为基础的感光色素,具有明显的作用光谱,最大吸收波长为480nm(蓝光)。黑视蛋白具有双稳态色素的特点——它能够光再生11-顺式视黄醛。在蓝光照射后,黑视蛋白由活性状态(11-顺式视黄醛结合态,11-CRAL)转变为全反式视黄醛结合态(ATRAL),与视杆细胞、视锥细胞的视蛋白不同,全反式视黄醛保留了它的生色团,并通过吸收一个光子,再生为

11-顺式视黄醛。这意味着黑视蛋白不需要像视杆和视锥细胞那样依赖视网膜色素上皮细胞(RPE)或Müller胶质细胞再生11-CRAL,它可以将视黄醛的生色团在11-顺式和全反式之间进行光转换<sup>[6]</sup>。然而似乎还有一些别的证据表明ipRGC中生色团的再生更为复杂,可能也在一定程度上依赖RPE和Müller胶质细胞。研究发现,黑视蛋白结构及其下游信号级联与横纹肌无脊椎动物的视紫红质非常相似,其光传导途径通过Gq介导的信号级联和瞬时受体电位通道(TRPC)的开放而导致光感受器的去极化<sup>[5]</sup>。

**2.2 ipRGC的生理特性** ipRGC在视网膜中数量很少,在啮齿类动物视网膜中,约1%~3%的神经节细胞表达黑视蛋白<sup>[7-8]</sup>。在人类视网膜中,ipRGC占总RGC的比例在0.2%、0.4%、0.8%和1.5%之间变化<sup>[9-10]</sup>,这些差异是由于识别ipRGC的方法、抗黑视蛋白抗体类型,以及是否使用信号放大技术或转基因动物位点不同等引起的。最初,ipRGC被认为是统一的群体,然而后来的研究发现了多种ipRGC亚型:M1~M6,这些亚型主要通过形态特征、树突大小和复杂性以及对光的反应和轴突投射来区分<sup>[11-12]</sup>,见表1。在所有亚型中,M1~M3占ipRGC的绝大多数,也是最容易识别的,因为它们表达较多的黑视蛋白,而M4~M6中表达的黑视蛋白量非常少,很难通过标准的免疫组化技术进行识别。

**2.2.1 M1亚型** M1是最先被描述的一种亚型,是所有亚型中黑视蛋白表达最强的一类,它们主要位于神经节细胞层(GCL),但在内核层(INL)中可能出现移位,被称为“移位的”M1 ipRGC。M1亚型具有较小的胞体(14~16μm)和树突,树突几乎没有分支,延伸至内丛状层(IPL)的外亚层(OFF层)的最外端(S1),与ON双极细胞轴突和多巴胺能无长突细胞形成突触连接<sup>[13-14]</sup>。基于转录因子Brn3b的表达,M1 ipRGC可以进一步分为两种类型:Brn3b<sup>+</sup>/Brn3b<sup>-</sup>。其中Brn3b<sup>+</sup>M1 ipRGC主要投射至OPN控制瞳孔对光反射,而Brn3b<sup>-</sup>M1投射至视交叉上核(SCN)<sup>[15]</sup>,该核团从视网膜-下丘脑束直接接收来自视网膜的信号输入,充当昼夜节律振荡器。SCN的主要视网膜输入来自M1,还有小部分来自于M2<sup>[16]</sup>。

**2.2.2 M2和M3亚型** M2和M3亚型位于GCL层,胞体大小(17~19μm)、树突分支面积和复杂性相似,但M2亚型的树突终止于IPL的内亚层(ON层),而M3在IPL中具有ON和OFF双层化的树突。与M1相比,M2和M3具有更大的胞体以及更大、更复杂的树突分支,但黑视蛋白表达量及光敏感性显著低于M1亚型。它们接受ON双极视锥细胞的输入,其外在反应为广泛而持续的ON型<sup>[17]</sup>。M2亚型主要投射至OPN支配瞳孔对光反射,还有部分纤维投射至SCN。此外,最新研究表明它们还支配视觉成像区域,如SC和dLGN<sup>[18]</sup>。M3投射的靶点目前尚不明确,有研究认为它们投射至SC和缰核周围核(PHb)<sup>[18]</sup>。

**2.2.3 M4亚型** M4亚型也位于GCL层,它具有ipRGC中最大的胞体(19~24μm)和树突分支,树突终止于IPL的ON亚层,M4具有最低的黑视蛋白表达水平<sup>[17,19]</sup>,因此使用针对黑视蛋白的免疫荧光技术很难检测到M4细胞,但当使用酪胺信号放大技术时,可出现清晰的细胞标记。M4细胞对应于持续型ON-α神经节细胞,主要支配dLGN腹内侧区,在成像视觉的对比度检测中具有重要作用<sup>[20]</sup>,

可塑造和优化视杆细胞和视锥细胞的驱动反应,有助于视觉敏锐度和物体追踪<sup>[21]</sup>。此外,M4亚型表达非磷酸化的高分子量神经丝蛋白(SMI-32)、骨桥蛋白和钙结合蛋白,可通过SMI-32抗体和钙结合蛋白抗体的共定位进行鉴定<sup>[20, 22-23]</sup>。

**2.2.4 M5与M6亚型** M5位于GCL层,其胞体较小(12~16 $\mu$ m),具有高度分支的树突结构,树突终止于IPL的ON亚层。它们表现出非常弱的内在光敏性,几乎检测不到它们对黑视蛋白的免疫反应性<sup>[22, 24]</sup>。M5投射至dLGN,并且可向视皮层提供彩色信号<sup>[24-25]</sup>。但据认为它们也可能支配橄榄前盖核(OPN)和其它受M6支配的核团。M6是GCL层中的多刺双稳态细胞,胞体大小(11~15 $\mu$ m)和树突野面积都是ipRGC中最小的,树突高度分支,终止于IPL的ON层和OFF层。2019年,Quattrochi等<sup>[26]</sup>在Cdh3-GFP转基因小鼠的视网膜中首次标记了几十个到达外侧膝状复合体和前顶盖的M6 ipRGC末端。M6表达极低水平的黑视蛋白,具有非常弱的固有光响应。M6的轴突投射到典型的非成像视觉区域,如橄榄前盖核(OPN)中心、顶盖前后核、膝间叶和vLGN,同时也少量投射到dLGN,表明它们可能有助于成像视觉<sup>[26]</sup>。

### 3 ipRGC 信号传导

**3.1 ipRGC 光转导级联** 黑视蛋白作为ipRGC的感光色素,吸收光子后引发蛋白构象变化,触发G蛋白级联反应,引起ipRGC膜去极化,表现为持续几分钟甚至几小时的缓慢而持续的反应。相比之下,视杆细胞和视锥细胞对光的超极化反应具有毫秒级的精确度。ipRGC的这种持续光信号符合非成像视觉功能的特点,如昼夜节律光夹带,瞳孔对光反射,情绪、睡眠调节等光依赖过程。最新研究表明,ipRGC的不同亚型之间黑视蛋白光反应动力学和大小存在多样性,这可能是ipRGC功能多样性的基础。M1 ipRGC黑视蛋白光转导级联是所有亚型中最具特征的,在M1细胞中,黑视蛋白通过Gq蛋白家族的异源三聚体级联信号激活磷脂酶C(PLC)产生第二信使打开TRPC从而引起膜去极化<sup>[27]</sup>。PLC $\beta$ 4是与M1光传导相关的PLC亚型,当PLC $\beta$ 4被药物阻断或基因切除时,M1细胞的光反应出现缺陷<sup>[28]</sup>。此外,通过阻断或消除TRPC3/6/7通道亦会消除M1细胞的光反应,表明TRPC3/6/7通道可能是M1 ipRGC中黑视蛋白光转导的主要靶点<sup>[29]</sup>。M2与M1的黑视蛋白级联反应存在一定保守性,但一些M2对强光刺激的反应中,其光电流有快和慢组分,而其他细胞则缺乏清晰的瞬时(快)组分<sup>[30]</sup>,此外,M2光响应还与非TRPC成分有关:超极化激活环核苷酸门控通道(HCN),使M2 ipRGC去极化。基于这些发现,Jiang等<sup>[30]</sup>提出M2 ipRGC黑视蛋白光传导存在TRPC和HCN两种

通道的级联反应。M4 ipRGC黑视蛋白光转导目前存在两种截然不同的模型:Sonoda等<sup>[31]</sup>发表的第一个模型指出,钾离子泄漏通道是M4亚型的主要光转导靶点,TRPC通道在信号级联中发挥的作用较小。而Jiang等<sup>[30]</sup>发表的第二个模型提出,HCN通道是M4细胞的主要光转导靶点,而TRPC通道不是这个级联的一部分。这两种模型存在较大差异,有待未来更多研究解决这些问题。

**3.2 ipRGC 视网膜内信号传导** ipRGC信号转导除了对下游大脑靶区产生影响,最近的研究表明,ipRGC也在视网膜内部传递信号,对多种视网膜神经元产生影响。与常规视网膜神经节细胞(RGC)一样,ipRGC可以通过双极细胞接受来自视杆/视锥细胞的兴奋性输入。此外,部分ipRGC还与多巴胺能无长突细胞(DAC)形成突触连接,多巴胺与突触后膜上的多巴胺受体结合,调节黑视蛋白和垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)mRNA的表达。同时视杆/视锥信号也可通过M1 ipRGC向多巴胺能无长突细胞提供逆行信号输入<sup>[32-33]</sup>。这种输入可以被DNQX(一种AMPA/红藻氨酸盐阻断剂)阻断,主要阻断了M1 ipRGC与DAC在IPL形成的突触侧枝<sup>[13]</sup>。ipRGC参与视网膜内信号传导的另一种方式是通过缝隙连接,有大量研究通过注射神经生物素示踪剂、ipRGC全细胞记录、多电极阵列(MEA)等方法证实了ipRGC与无长突细胞和其它神经节细胞之间存在缝隙连接,特别是M1~M3亚型<sup>[34-35]</sup>。最新研究还发现M5 ipRGC与表达促肾上腺皮质激素释放激素(CRH<sup>+</sup>)的无长突细胞之间存在电突触,CRH<sup>+</sup>无长突细胞接收来自M5 ipRGC的兴奋性输入后释放GABA,广泛抑制视网膜输出<sup>[36]</sup>。这些研究强烈表明ipRGC通过多种复杂且广泛的方式影响视网膜回路。

### 4 ipRGC 与疾病

**4.1 ipRGC 与视网膜疾病** 视网膜疾病如青光眼、糖尿病视网膜病变(DR)或视网膜缺血等均出现ipRGC的改变。相较于视网膜内其他神经节细胞,ipRGC表现出更强的抗损伤能力<sup>[37-39]</sup>,但是研究发现,重度青光眼患者ipRGC密度显著减少<sup>[40]</sup>,实验性青光眼的啮齿动物视网膜中约有50%的ipRGC缺失<sup>[41-42]</sup>。在糖尿病视网膜病变的动物模型中也观察到ipRGC的丢失(约75%)<sup>[43]</sup>。这种缺失可以解释为什么这些患者会出现昼夜节律的改变和睡眠紊乱。此外,视网膜色素变性也与ipRGC的进行性退化有关,在疾病晚期,ipRGC的密度、完整性和树突程度均降低<sup>[44]</sup>。

**4.2 ipRGC 与近视** 光照和昼夜节律被认为是影响屈光发育最重要的环境因素。研究表明增加户外活动能够预防或减缓近视的发生和发展,而改变白天或黑夜时长导致机体生物钟紊乱,引起屈光发育向近视发展。眼球的多种生理特性如眼轴长度、巩膜厚度以及多巴胺和褪黑素的分

表1 ipRGC形态和生理特性

分型	分子标志	树突分层(IPL)	树突野大小	树突复杂性	胞体大小	内在光反应
M1	Brn3b <sup>+</sup> /Brn3b <sup>-</sup>	OFF	<M2、M4	简单	胞体较小	强、高灵敏
M2	Brn3b <sup>+</sup>	ON	>M1、M5、M6;<M4	复杂,>M1;<M4、M5	中等大小	弱、低灵敏
M3	Brn3b <sup>+</sup>	ON+OFF	=M2	≈M2	≈M2	弱、中等灵敏
M4	Brn3b <sup>+</sup>	ON	最大	较复杂,>M1、M2;<M5	胞体最大	弱、不敏感
M5	Brn3b <sup>+</sup>	ON	小	高度复杂性	胞体较小	弱、不敏感
M6	Brn3b <sup>+</sup>	ON+OFF	小	高度复杂性,≈M5	胞体最小	弱

泌均存在昼夜节律波动。因此,光线和昼夜节律对屈光发育和近视发展具有重要影响,而多巴胺和 ipRGC 被认为是其中的生物学基础<sup>[45]</sup>。Lui 等<sup>[45]</sup>通过选择性消融和激活小鼠视网膜中的 ipRGC 来探究其在屈光发育中的作用,结果发现 ipRGC 的靶向消融引起近视偏移,相反,ipRGC 的化学激活引起远视偏移,ipRGC 主要通过眼轴因素来影响屈光发育,黑视蛋白信号是 ipRGC 介导近视进展的主要因素。此外,Liu 等<sup>[45]</sup>还提出 M1 ipRGC 及其对多巴胺能无长突细胞的逆行输入有助于屈光发育。然而,Chakraborty 等<sup>[46]</sup>利用两种突变小鼠模型研究 ipRGC 如何影响近视屈光发育却得到了不同的结果:缺乏功能性黑视蛋白的  $Opn4^{-/-}$  小鼠(仍能接收其他光信号输入)和 ipRGC 细胞死亡的  $Opn4^{DTA/DTA}$  小鼠(缺乏黑视蛋白和其他光信号输入),结果发现  $Opn4^{-/-}$  和  $Opn4^{DTA/DTA}$  小鼠均发生远视变化。因此 Chakraborty 等<sup>[46]</sup>提出视网膜黑视蛋白信号的中断改变了正常屈光发展的速度和幅度,使形觉剥夺性近视更容易发生,并改变了多巴胺信号。此外,短波长蓝光在预防近视中的作用已经在许多动物中得到确认<sup>[47-48]</sup>,其它新型视蛋白如  $Opn3$  和  $Opn5$  也是蓝光敏感的,且最新研究发现  $Opn5$  可抑制小鼠镜片诱导性近视的发生<sup>[49]</sup>。到目前为止,关于 ipRGC 在屈光发育中的作用还未得出明确的结论,有待未来更多研究进行探索。

**4.3 ipRGC 与衰老** 在衰老过程中,许多与昼夜节律相关的功能,如褪黑素分泌、皮质醇分泌和体温节律等均受到干扰,SCN 和视网膜也发生神经退行性改变,包括神经节细胞的损失、视网膜电图反应障碍、对比度和视野敏感度等发生改变。ipRGC 在视网膜退化晚期出现损伤,最近的研究表明,正常大鼠在 12 和 18 月龄时 ipRGC 细胞密度保持不变,但到 24 月龄时,ipRGC 细胞数量下降约 50%<sup>[50]</sup>。在人类中也观察到 ipRGC 密度和神经丛随着年龄的增长而减少,50 岁之后,ipRGC 数量开始出现下降趋势(约 13%),70 岁后出现大幅下降(约减少 44%),形态学和树突参数也表明晚期 ipRGC 树突萎缩、神经丛复杂性降低,树突重叠和接触减少<sup>[51]</sup>。

**4.4 ipRGC 与神经退行性疾病** 除了衰老和视网膜疾病外,昼夜节律也在阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和亨廷顿病等神经退行性疾病中受损。研究表明,帕金森病也影响视网膜功能,表现出一些非运动症状,包括视力障碍、瞳孔对光反射失调和睡眠障碍等。在 PD 动物模型中已发现光受体变性和多巴胺能系统与黑视蛋白系统受损,PD 患者 ipRGC 数量减少,伴有神经丛复杂性的急剧降低和形态改变,如树突面积、分枝和终点减少<sup>[52]</sup>。阿尔茨海默症患者也出现昼夜节律紊乱和睡眠效率降低,免疫组化分析显示:与对照组相比,AD 患者视网膜中 ipRGC 数量减少,同时出现树突直径变小和轴突丢失等形态异常<sup>[53-54]</sup>。

## 5 总结与展望

本文系统性的回顾了 ipRGC 的分类、形态和功能等一般生理特性,以及 ipRGC 的光转导机制和视网膜内信号传导,还总结了 ipRGC 与眼科及全身性疾病的联系。ipRGC 作为视网膜中一类非典型的神经节细胞,它们承担着感受外界光环境,控制昼夜节律,整合视网膜信号等功能,通过多个方面影响视网膜生理功能,在体内发挥着重要作用。ipRGC 的研究对于探索细胞生理、视觉发育以及医学临床都有重要意义。鉴于这类细胞的多样性和复杂

性,目前对它们的认识可能还远远不足,例如 ipRGC 是如何整合固有光反应和外来输入信号?其次,ipRGC 与无长突细胞之间的突触连接是否参与调节多巴胺和 GABA 的分泌?此外,ipRGC 与近视之间似乎存在着重要的联系,它们是如何调节屈光发育和近视发展,这些问题均有待进一步深入研究。在医学临床上,ipRGC 也具有重要的应用价值,例如利用 ipRGC 对昼夜节律和褪黑素的影响来调节睡眠/觉醒周期,从而改善失眠患者的睡眠障碍,也可基于 ipRGC 的感光性开发科学有效的光照疗法以缓解季节性情感障碍(SAD)患者的症状。还可通过挽救视网膜退化和神经退行性疾病患者视网膜中进行性减退的 ipRGC 细胞,以尽可能帮助这些患者保留正常的昼夜节律和体温、代谢等功能。

## 参考文献

- 1 Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, *et al.* Melanopsin: an opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(1):340-345
- 2 Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, *et al.* A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 2000;20(2):600-605
- 3 Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002;295(5557):1070-1073
- 4 Hattar S, Liao HW, Takao M, *et al.* Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002;295(5557):1065-1070
- 5 Contreras E, Nobleman AP, Robinson PR, *et al.* Melanopsin phototransduction: beyond canonical cascades. *J Exp Biol* 2021;224(23):jeb226522
- 6 Matsuyama T, Yamashita T, Imamoto Y, *et al.* Photochemical properties of mammalian melanopsin. *Biochemistry* 2012;51(27):5454-5462
- 7 Galindo-Romero C, Jiménez-López M, García-Ayuso D, *et al.* Number and spatial distribution of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the adult albino rat. *Exp Eye Res* 2013;108:84-93
- 8 Valiente-Soriano FJ, García-Ayuso D, Ortín-Martínez A, *et al.* Distribution of melanopsin positive neurons in pigmented and albino mice: evidence for melanopsin interneurons in the mouse retina. *Front Neuroanat* 2014;8:131
- 9 Hannibal J, Christiansen AT, Heegaard S, *et al.* Melanopsin expressing human retinal ganglion cells: Subtypes, distribution, and intraretinal connectivity. *J Comp Neurol* 2017;525(8):1934-1961
- 10 Vidal-Villegas B, Gallego-Ortega A, Miralles de Imperial-Ollero JA, *et al.* Photosensitive ganglion cells: a diminutive, yet essential population. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)* 2021;96(6):299-315
- 11 Procyk CA, Rodgers J, Zindy E, *et al.* Quantitative characterisation of ipRGCs in retinal degeneration using a computation platform for extracting and reconstructing single neurons in 3D from a multi-colour labeled population. *Front Cell Neurosci* 2022;16:1009321
- 12 Aranda ML, Schmidt TM. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions. *Cell Mol Life Sci* 2021;78(3):889-907
- 13 Prigge CL, Yeh PT, Liou NF, *et al.* M1 ipRGCs influence visual function through retrograde signaling in the retina. *J Neurosci* 2016;36(27):7184-7197
- 14 Sondereker KB, Onyak JR, Islam SW, *et al.* Melanopsin ganglion cell outer retinal dendrites: Morphologically distinct and asymmetrically distributed in the mouse retina. *J Comp Neurol* 2017;525(17):3653-3665
- 15 Li JY, Schmidt TM. Divergent projection patterns of M1 ipRGC subtypes. *J Comp Neurol* 2018;526(13):2010-2018

- 16 Fernandez DC, Chang YT, Hattar S, *et al.* Architecture of retinal projections to the central circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(21):6047-6052
- 17 Ecker JL, Dumitrescu ON, Wong KY, *et al.* Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron* 2010;67(1):49-60
- 18 Duda M, Domagalik A, Orlowska-Feuer P, *et al.* Melanopsin: From a small molecule to brain functions. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;113:190-203
- 19 Estevez ME, Fogerson PM, Ilardi MC, *et al.* Form and function of the M4 cell, an intrinsically photosensitive retinal ganglion cell type contributing to geniculocortical vision. *J Neurosci* 2012;32(39):13608-13620
- 20 Schmidt TM, Alam NM, Chen S, *et al.* A role for melanopsin in alpha retinal ganglion cells and contrast detection. *Neuron* 2014;82(4):781-788
- 21 Schroeder MM, Harrison KR, Jaeckel ER, *et al.* The roles of rods, cones, and melanopsin in photoresponses of M4 intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) and optokinetic visual behavior. *Front Cell Neurosci* 2018;12:203
- 22 Sonoda T, Okabe Y, Schmidt TM. Overlapping morphological and functional properties between M4 and M5 intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *J Comp Neurol* 2020;528(6):1028-1040
- 23 Gallego-Ortega A, Norte-Muñoz M, Di Pierdomenico J, *et al.* Alpha retinal ganglion cells in pigmented mice retina: number and distribution. *Front Neuroanat* 2022;16:1054849
- 24 Stabio ME, Sabbah S, Quattrochi LE, *et al.* The M5 cell: a color-opponent intrinsically photosensitive retinal ganglion cell. *Neuron* 2018;97(1):251
- 25 Walmsley L, Hanna L, Moulard J, *et al.* Colour as a signal for entraining the mammalian circadian clock. *PLoS Biol* 2015;13(4):e1002127
- 26 Quattrochi LE, Stabio ME, Kim I, *et al.* The M6 cell: a small-field bistratified photosensitive retinal ganglion cell. *J Comp Neurol* 2019;527(1):297-311
- 27 Emanuel AJ, Kapur K, Do MTH. Biophysical variation within the M1 type of ganglion cell photoreceptor. *Cell Rep* 2017;21(4):1048-1062
- 28 Xue T, Do MT, Riccio A, *et al.* Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. *Nature* 2011;479(7371):67-73
- 29 Perez-Leighton CE, Schmidt TM, Abramowitz J, *et al.* Intrinsic phototransduction persists in melanopsin-expressing ganglion cells lacking diacylglycerol-sensitive TRPC subunits. *Eur J Neurosci* 2011;33(5):856-867
- 30 Jiang Z, Yue WWS, Chen LJ, *et al.* Cyclic-nucleotide- and HCN-channel-mediated phototransduction in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Cell* 2018;175(3):652-664
- 31 Sonoda T, Lee SK, Birnbaumer L, *et al.* Melanopsin phototransduction is repurposed by ipRGC subtypes to shape the function of distinct visual circuits. *Neuron* 2018;99(4):754-767
- 32 Liu LL, Spix NJ, Zhang DQ. NMDA receptors contribute to retrograde synaptic transmission from ganglion cell photoreceptors to dopaminergic amacrine cells. *Front Cell Neurosci* 2017;11:279
- 33 Bordt AS, Patterson SS, Kuchenbecker JA, *et al.* Synaptic inputs to displaced intrinsically-photosensitive ganglion cells in macaque retina. *Sci Rep* 2022;12(1):15160
- 34 Harrison KR, Chervenak AP, Resnick SM, *et al.* Amacrine cells forming gap junctions with intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: ipRGC types, neuromodulator contents, and connexin isoform. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(1):10
- 35 Reifler AN, Chervenak AP, Dolikian ME, *et al.* All spiking, sustained ON displaced amacrine cells receive gap-junction input from melanopsin ganglion cells. *Curr Biol* 2015;25(21):2763-2773
- 36 Pottackal J, Walsh HL, Rahmani P, *et al.* Photoreceptive ganglion cells drive circuits for local inhibition in the mouse retina. *J Neurosci* 2021;41(7):1489-1504
- 37 Chen WY, Han X, Cui LJ, *et al.* Cell-subtype-specific remodeling of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2021;70(5):1157-1169
- 38 Sánchez-Migallón MC, Valiente-Soriano FJ, Nadal-Nicolás FM, *et al.* Survival of melanopsin expressing retinal ganglion cells long term after optic nerve trauma in mice. *Exp Eye Res* 2018;174:93-97
- 39 Vidal-Villegas B, Di Pierdomenico J, Miralles de Imperial-Ollero JA, *et al.* Melanopsin<sup>+</sup> RGCs are fully resistant to NMDA-induced excitotoxicity. *Int J Mol Sci* 2019;20(12):3012
- 40 Obara EA, Hannibal J, Heegaard S, *et al.* Loss of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in severely staged *Glaucoma* patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(11):4661-4667
- 41 Vidal-Sanz M, Valiente-Soriano FJ, Ortín-Martínez A, *et al.* Retinal neurodegeneration in experimental glaucoma. *Prog Brain Res* 2015;220:1-35
- 42 Gao J, Provencio I, Liu X. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in glaucoma. *Front Cell Neurosci* 2022;16:992747
- 43 Obara EA, Hannibal J, Heegaard S, *et al.* Loss of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(4):2187-2192
- 44 Esquivá G, Lax P, Cuenca N. Impairment of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells associated with late stages of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4605-4618
- 45 Liu AL, Liu YF, Wang G, *et al.* The role of ipRGCs in ocular growth and myopia development. *Sci Adv* 2022;8(23):eabm9027
- 46 Chakraborty R, Landis EG, Mazade R, *et al.* Melanopsin modulates refractive development and myopia. *Exp Eye Res* 2022;214:108866
- 47 Remonato Franco B, Leis ML, Wong M, *et al.* Light color and the commercial broiler: effect on ocular health and visual acuity. *Front Physiol* 2022;13:855266
- 48 Chun RKM, Choy KY, Li KK, *et al.* Additive effects of narrowband light and optical defocus on chick eye growth and refraction. *Eye Vis* 2023;10(1):1-15
- 49 Jiang X, Pardue MT, Mori K, *et al.* Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN<sub>5</sub>) in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(22):e2018840118
- 50 Lax P, Esquivá G, Fuentes-Broto L, *et al.* Age-related changes in photosensitive melanopsin-expressing retinal ganglion cells correlate with circadian rhythm impairments in sighted and blind rats. *Chronobiol Int* 2016;33(4):374-391
- 51 Esquivá G, Lax P, Pérez-Santonja JJ, *et al.* Loss of melanopsin-expressing ganglion cell subtypes and dendritic degeneration in the aging human retina. *Front Aging Neurosci* 2017;9:79
- 52 Ortuño-Lizarán I, Esquivá G, Beach TG, *et al.* Degeneration of human photosensitive retinal ganglion cells may explain sleep and circadian rhythms disorders in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2018;6(1):90
- 53 La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Koronyo Y, *et al.* Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2016;79(1):90-109
- 54 La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, *et al.* Retinal ganglion cells and circadian rhythms in Alzheimer's disease, parkinson's disease, and beyond. *Front Neurol* 2017;8:162