

# Синаптичні процеси гангліозних клітин сітківки ока ссавців

О.І. Шолудько<sup>2</sup>, О.Е. Пурнинь<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук України, Київ;

<sup>2</sup>Навчально-науковий Фізико-технічний Інститут Національного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ;  
e-mail: shol.alexandra@gmail.com

*Нині досить добре вивчені гангліозні клітини сітківки ока ссавців, з'ясовано їх різновиди, розвиток та зв'язки. Вже ідентифіковано з півсотні підтипів цих клітин, кожний з яких оптимально кодує унікальні візуальні можливості та проєктує зорову інформацію на різноманітні цілі у мозку, де відбувається її декодування. Деякі типи гангліозних клітин експресують фотопігмент меланопсин (Opn4), що надає їм пряму світлочутливість. В огляді обговорюється різноманіття гангліозних клітин, їх особливості та відмінності, описується структура нейронів сітківки та синаптичні процеси, що в них відбуваються. Оскільки на якість життя людини серйозно впливають захворювання сітківки, які можуть призводити до втрати зору, науковці приділяють прискіпливу увагу причинам порушення чіткості та якості зору та роль у цьому процесі гангліозних клітин сітківки, проводячи різноспрямовані дослідження новими методами на різних об'єктах.*

*Ключові слова: сітківка; нейрон; гангліозна клітина; клітинні з'єднання.*

## ВСТУП

Різноманітні впливи можуть погіршувати стан тканини сітківки, що призводить до порушення функції гангліозних клітин сітківки (RGC). Сьогодні розширюється коло досліджень для запобігання таким змінам.

### Анатомо-фізіологічні відомості

Око є складним парним сенсорним органом зорової системи ссавців, що відповідає за сприйняття зорової інформації та її передачу до відповідних центрів кори головного мозку для обробки та формування зорових образів. Сітківка перетворює світлову енергію в нервові імпульси, які подаються до спеціалізованих структур мозку [1]. На ранніх стадіях розвитку від мішечка ембріонального переднього мозку починає формуватися сітківка і відокремлюється від нього. Таким чином, вона є частиною мозку, зберігаючи зв'язок з ним завдяки зоровому нерву, який являє собою пучок волокон (аксонів гангліозних клітин) [2, 3].

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2024

© Видавець ВД "Академперіодика" НАН України, 2024

Особливістю сітківки хребетних є схожість будови та розташування. Вона знаходиться між склоподібним тілом і судинною оболонкою очного яблука та являє собою складну структуру з шарів, розташованими в такому порядку, починаючи від склоподібного тіла: ERM – внутрішня межована мембрана, NFL – шар нервових волокон, GCL – шар гангліозних клітин, IPL – внутрішній плексиформний шар, INL – внутрішній ядерний шар, OPL – зовнішній плексиформний шар, ONL – зовнішній ядерний шар, ELM – зовнішня межована мембрана, INS – внутрішні сегменти фоторецептора, OS – зовнішні сегменти фоторецептора, RPE – пігментований епітелій сітківки [4].

Зорова частина сітківки прилягає до дна очного яблука від виходу зорового нерва до зубчастій лінії. Структура сітківки складається з фоторецепторних клітин (палички та колбочки), гліальних клітин та нервових клітин, які організовані в три ряди, між якими розташовані шари з синаптичними зв'язками, утво-

рені аксонами та дендритами цих клітин [5, 6].

Світлочутливі гангліозні нейрони (ipRGC) – це спеціалізований клас гангліозних клітин сітківки, який здатний реагувати на світло за відсутності втручання паличок і колбочок. Вони є морфологічно та фізіологічно гетерогенною популяцією клітин, яка широко проєктується по всьому мозку та опосередковує широкий спектр зорових функцій від циркадного фото-захоплення до контрастної чутливості [7].

ipRGC експресують меланопсин і являють собою недавно виявлений клас атипичних фоточутливих гангліозних клітин. Зазначимо, що раніше вважалося, що сітківка ссавців має лише два типи фоторецепторів: палички та колбочки. Однак у 1990-х і 2000-х роках було виявлено третій тип, який відрізняється від двох попередніх [8]. Він використовує інший фотопігмент, менш чутливий до світла, реагує на нього повільніше та має меншу роздільну здатність. Ці характеристики відповідають його функції – передачі інформації про рівень освітлення. Так, група дослідників вивела мишей, у яких генетично було видалено всі палички та колбочки. Ці миші не могли бачити, але їх очі все одно мали низку функцій, які залежать від світла. Наприклад, вони могли регулювати розмір зіниці, змінювати свої циркадні ритми та пригнічувати секрецію мелатоніну. Саме ці дослідження показали, що палички та колбочки не є єдиними клітинами, що відповідають за світлочутливість.

ipRGC регулюють циркадні ритми, а також беруть участь у світловому рефлексі зіниці для оптимізації зорової функції. Було показано, що вони впливають на настрій, навчання, режим сну та бадьорості, регулювання температури тіла, зорове сприйняття [9].

Крім того, що сітківка є тканиною, яка виявляє світло та передає інформацію про нього в мозок, вона також має власну циркадну «систему», на яку не впливають інші циркадні осцилятори. Всі вони інтегруються через нейронні синапси, електричний зв'язок (щільні з'єднання) і вивільнені нейрохімічні речовини (наприклад, дофамін, мелатонін, аденозин і

АТФ). Оскільки мозковий “годинник”, який регулює циркадні ритми організму, реагує на світлову інформацію, що передається від сітківки, порушення його роботи призводить не лише до захворювань сітківки або очей, але й впливає на загальний циркадний ритм організму [10].

Декілька опублікованих праць [11–13] стосуються детального морфологічного опису ipRGCs у сітківці донорів. У людей зафіксовано варіацію їх кількості від 4000 до 7000, проте вона залишається дуже невеликою, близько 0,4–1,5% порівняно з 1,07 млн. гангліозних клітин у сітківці людини. ipRGCs людини включають кілька морфологічних підтипів. Два різних морфологічних типи в основному відповідають типу M1 мишей з дендритами, які переважають у зовнішній пластинці внутрішнього плексиформного шару (IPL), і типу M2 – які переважають у внутрішній пластинці IPL. На відміну від іншої частини сітківки – центральної ямки – фовеа (лат. *fovea centralis*; див. нижче) не містить ipRGC [14].

Також було виявлено, що внутрішня чутливість ipRGC є досить низькою; виглядає так, що вони навіть після адаптації до темряви не реагували на інтенсивність світла нижче від фотопічного рівня. Максимум спектральної чутливості був у синій ділянці спектра (приблизно 460 нм), що відрізняється від таких у паличках і колбочках людей, але був схожим на піки меланопсину у мишей і макак. Цей результат збігається з роллю ipRGC у невізуальних реакціях на світло, таких як реакція розширення зіниці, когнітивні функції, пригнічення піка мелатоніну вночі і модуляція серцевого ритму, що також проявляють максимальну чутливість до синього світла [14].

### **Кровопостачання сітківки ока. Судинна система сітківки**

Відомо, що сітківка ока потребує найбільше метаболічних ресурсів серед усіх інших тканин в організмі ссавців. Кров до неї постачається двома шляхами: центральна артерія живить внутрішню частину сітківки,

а хоріокапілярний шар судинної оболонки – зовнішню частину і пігментний епітелій [15]. Судинна сітка входить в око через центр зорового нерва. Клітини сітківки отримують необхідне кровопостачання через обидві судинні системи з найменшою перешкодою на шляху променів світла до фоторецепторів. Судинна система сітківки являє собою розгалуження центральної артерії та вени на гілки, які в свою чергу розділяються на менші артеріоли/венули. При наближенні до краю сітківки від центру з'являється все більше капілярів, які походять від артеріол і венул. На краю сітківки знаходиться тонкий аваскулярний обідок. Через таку будову судинна сітка охоплює сітківку по всій її ділянці, ефективно доставляючи поживні речовини. Зазначимо, що існує місце найгострішого зору – невелика частина сітківки без кровонесних судин, фовеа [16]. Нормальне судинне дерево змінюється при ряді захворювань сітківки, а оскільки клітини сітківки чутливі до закупорки внаслідок тромбозу, це спричиняє локальну або глобальну втрату зору [17]. Науковці шукають різні шляхи для гальмування процесу втрати зору та можливості його збереження у хворих. Так, органоїди сітківки ока, що походять із індукованих людиною плюрипотентних стовбурових клітин, демонструють великий потенціал для покращення ліків, що існують, та прискорюючи розробку перспективних терапевтичних препаратів. Ці органоїдні системи здатні відтворювати патологію захворювання сітківки у спосіб, який раніше був неможливим для двовимірних клітинних культур і тваринних моделей, оскільки вони демонструють фізіологічні реакції, клітинну гетерогенність і взаємодію клітин та матриць, які вказують на біологію людини. Щоб дослідити механізми захворювання, пов'язані з мутаціями регулятора GTP-ази (гуанозинтрифосфатаза) пігментного ретиніту (RPGR), було створено X-зчеплений пігментний ретиніт у тривимірних органоїдах сітківки. Було показано, що RPGR порушує активацію гельсоліну і, як наслідок, змінює регуляцію

розкладання актину в патогенезі захворювання [18]. Органоїди сітківки також допомогли знайти локалізацію та функцію білка, що посилює експресію рецептора REEP6 (його мутація викликає аутосомно-рецесивний пігментний ретиніт) у гомеостазі сітківки, і це дало розуміння патофізіології захворювання.

### **Структура нейронів сітківки**

У всіх видів хребетних зустрічаються п'ять основних типів нейронів сітківки другого/третього порядку: біполярні клітини, горизонтальні клітини, амакринові клітини, інтерплексиформні клітини та гангліозні клітини сітківки, аксони та дендрити яких утворюють складні впорядковані мережі у зовнішньому та внутрішньому плексиформних шарах [19].

Masland [20] у своєму огляді про нейрональну організацію сітківки окреслив принципи, які регулюють відносини між нейронами сітківки:

1) сигнал створений будь-якою колбочкою розділяється на 12 різних компонентів, кожен з яких передається окремо структурно та молекулярно різними типами біполярних клітин до внутрішньої сітківки;

2) виходи з цих біполярних клітин з'єднуються з різними типами гангліозних клітин сітківки;

3) частково селективні відповіді, опосередковані біполярними клітинами, уточнюються амакриновими клітинами – декількома на конкретний тип гангліозної клітини – для створення масивів точно визначених підтипів гангліозних клітин. Обробка інформації сітківкою починається зі взаємодії біполярних і горизонтальних клітин з певними фоторецепторами. При цьому горизонтальні клітини забезпечують гальмівний зворотний зв'язок для паличок і колбочок. Різні структурні/молекулярні типи біполярних клітин демонструють широке розмаїття форм реакції у відповідь на світло. Амакринові клітини мають синапси зворотного зв'язку на закінченнях аксонів біполярних клітин і суттєво контролюють реакцію на світло самих біполярних клітин [19]. Як зазначає Masland [20], всі біполярні та всі

гангліозні клітини завжди є стратифікованими. Цей зв'язок створює початкову основу селективності відповіді гангліозної клітини, що відображується різними типами реакції на світло. Виходячи з цього, імпульсна реакція гангліозних клітин керується злагодженою дією біполярних і амакринових клітин.

Гангліозні клітини – останній етап передачі зорової інформації від попередніх шарів сітківки до мозку по нервах. Основою зору є процес передачі сигналу від гангліозних клітин сітківки до зорової кори головного мозку через аксони, з яких складається зоровий нерв [20, 21]. Основні ядра-реципієнти гангліозних клітин сітківки у мозку – дорсальне латеральне колінчасте ядро (*dorsal lateral geniculate nucleus*) та верхній горбок (*superior colliculus*) [6].

Зазначимо, що на шляху проведення інформації від сітківки до мозку є цікаве місце – хіазма (*chiasma opticum* – перехрещення зорових нервів), що розташоване на нижній поверхні проміжного мозку. Тут одна частина нервових волокон від обох сітківок має перехрещений шлях, а інша – іде без зміни напрямку. В цьому місці зорові нерви обох очей розділяються, внаслідок чого деякі аксони проходять до протилежної частини мозку. Таке розподілення нервових волокон забезпечує формування нормального бінокулярного зору через відповідні двосторонні зв'язки, а у разі відсутності зору в одному оці, інше око частково бере на себе функції першого [6, 22].

Відомо, що зоровий шлях є мережею клітин і синапсів, яка переносить зорову інформацію від зовнішнього світу в мозок для обробки. Так, світло спочатку потрапляє до спеціалізованих нервових клітин сітківки, які перетворюють світлові фотони в електрохімічні імпульси. Зоровий тракт (лат. – *tractus opticus*) – це пучок нервових волокон, який служить для перенесення зорової інформації від перехрестя зорового нерва до лівого та правого бічних колінчастих тіл та зорової кори в потиличній частині мозку, будучи частиною зорового шляху [23]. Цікаво,

що частина правого поля зору знаходиться під контролем лівого зорового тракту, тоді як частина лівого поля зору – правого зорового тракту. Інтеграція візуальної інформації з обох очей стає можливою завдяки анатомічному розташуванню сегментів оптичних шляхів. Від перехрестя зорового нерва зоровий тракт переходить до синапсів в кількох шарах латерального колінчастого ядра (*LGN*) таламуса, що є важливим для обробки зорової інформації. Завдяки складній мережі, яка розповсюджує візуальну інформацію по мозку, він має здатність сприймати візуальні подразники та створювати візуальні уявлення/образи. Інші фізіологічні системи, які залежать від зорового сигналу в одному або обох зорових трактах, у тому числі циркадні ритми, зіничний світловий рефлекс і рефлекс акомодатії, також можуть постраждати від ураження. Вроджені вади розвитку головного мозку, енцефаліт, розсіяний склероз, інсульт, інфільтративні пухлини та нейрохірургічні втручання належать до станів, для яких має значення нейроанатомія зорового тракту [23].

Хоча досягнуто значного прогресу в розумінні механізмів, що зумовлюють певне проектування гангліозних клітин сітківки до цілей на обох сторонах мозку, вже проаналізовано декілька сотень генів, які диференційовано експресуються між певними популяціями клітин. Проте, як зазначають Murcia-Belmonte та Erskine [15], ключовою проблемою буде встановлення важливості цих генів для формування бінокулярних зорових шляхів.

Оскільки зниження процесів функціонування нервової системи є частим аспектом старіння мозку, навіть за відсутності захворювань, а вік є помітним фактором ризику для розладів мозку, такі зміни впливають, зокрема, на сітківку, а також на зорову систему в цілому [24]. Старіння сітківки, як і старіння мозку, не пов'язане зі значною загибеллю нервових клітин. Біполярні та горизонтальні клітини – це типи клітин сітківки, які добре вивчені щодо пов'язаних із віком змін фоторецепторів та їхніх синаптичних зв'язків

[24]. Декілька дослідницьких груп повідомляли, що пов'язані з віком структурні зміни зовнішніх синапсів сітківки спостерігаються у людей і мишей, тому молекулярні дослідження цього процесу на гризунах можуть бути корисними для виявлення механізмів старіння сітківки у людей. Зміни синапсів OPL і пов'язане з віком функціональне погіршення, очевидно, викликані структурними дефектами зовнішнього нейрона сітківки, які є наслідком нормального старіння як у людей, так і у мишей. Нині вважається, що серин/треонін-кіназа LKB1 (Liver Kinase B1) та її мішень, основний енергетичний датчик AMPK (протеїнкіназа, активована аденозинмонофосфатом), є єдиною сім'єю білків, яка має причинно-наслідковий зв'язок зі старінням паличок, незважаючи на те, що мутації в кількох білках синапсів викликають структурні зміни, подібні до тих, що спостерігаються при старінні. У молодих дорослих мишей видалення AMPK або LKB1 викликає вікові зміни. Zhu [24] констатує, що з віком здатність людей фосфорилувати AMPK знижується приблизно на 80%, навіть якщо самі рівні серин/треонін-кінази LKB1 лише трохи знижуються.

Відомо, що втрата нейронів сітківки внаслідок травми або захворювання зазвичай призводить до необоротної сліпоты, оскільки сітківка не має суттєвої здатності до регенерації. Для лікування дегенерації RGC використовують декілька способів залучення стовбурових клітин, у тому числі для заміни пошкоджених клітин за допомогою трансплантації, але зазвичай вони отримують трофічну підтримку від стовбурових клітин [25]. Автори вказують, що вивільнення позаклітинних везикул було запропоновано як одну зі стратегій, за допомогою якої стовбурові клітини опосередковують свою нейротрофічну підтримку. Було продемонстровано, що екзосоми, вироблені зі стовбурових клітин кісткового мозку людини, забезпечують більшу нейротрофічну підтримку RGC після внутрішньоорбітального ущемлення нерва *in*

*vivo* порівняно з екзосомами, отриманими з фібробластів.

Hamilton, Scasny та Kolodkin [26] звертають увагу на наявність у сітківці ланцюгів вибору напрямку (Direction-selective circuits – DS) – це добре охарактеризовані схеми сітківки, які спеціалізуються на чутливості до руху. Хребетні від рибки даніо до гризунів та приматів демонструють еволюційно збережені ланцюги DS. Вони складається з двох окремих частин, які сприяють зоровій активності багатьох хребетних: одна – для швидкого руху, а інша – для повільного. Гангліозні клітини із селективною спрямованістю (DSGC), підтипи біполярних клітин (BC) та амакринові клітини, які забезпечують асиметричне інгібування DSGC (starburst amacrine cells – SAC) – це три окремі підтипи нейронів, які зустрічаються в ланцюгах DS. Вони співпрацюють, щоб реагувати на зміни світла, увімкненого або вимкненого. Для того, щоб конкретна DSGC запускала потенціали дії у відповідь на єдиний бажаний напрямок, але не у відповідь на рух у протилежному або іншому напрямку, BC та SAC підключаються до DSGC. Barlow та Hill вперше ідентифікували DSGC в сітківці кролика. Наступні дослідження показали, що DSGC можна класифікувати на дві основні групи: ON-OFF і ON, залежно від того, чи реагують вони як на збільшення, так і на зменшення освітлення.

### **Синаптичні зв'язки**

За останні кілька десятиліть детальні дослідження синаптичних зв'язків і функціональних шляхів у сітківці були проведені на багатьох видах тварин, включаючи амфібій, риб, рептилій, ссавців [19]. Дані цих досліджень демонструють, що синапси сітківки організовані складним і впорядкованим чином для ефективної обробки візуальних сигналів. У всіх хребетних синаптичні шляхи, які передають сигнали в сітківках, схожі. Трансформація енергії світла в електричні сигнали починається з гіперполяризації мембран фоторецепторів. Сигнали фоторецепторів



надходять і обробляються мережею нейронів сітківки, чиї синаптичні шляхи передають сигнали у трьох напрямках (радіальні, бічні та зворотні). Радіальні синапси в основному є глутаматергічними, більшість сигналів передається через іонотропні АМРА-рецептори.

Зазначимо, що окрім хімічних синаптичних з'єднань у сітківці хребетних особливо багато щільних контактів, які забезпечують передачу електричних сигналів між нейронами, де вони беруть активну участь у обробці сигналу. Такі електричні синапси формують зв'язки між нейронами, а також гліальними клітинами [27, 28].

Хімічні та електричні синапси утворюють впорядковану мережу, основні компоненти якої зберігаються протягом еволюції, і, таким чином, практично всі хребетні використовують один і той самий набір організаційних принципів для обробки сигналів сітківки [19]. Електричні синапси є щільними контактами між нейронами, які забезпечують двонаправлений потік струму між ними і експресуються у всій нервовій системі ссавців, включаючи сітківку. Електричні синапси (клітинні з'єднання) відіграють ключову роль у взаємодії клітин у сітківці хребетних. Існує два типи клітинно-клітинних з'єднань. Перше – це гомоцелюлярне з'єднання (між клітинами одного типу), а друге – гетероцелюлярне (між клітинами різних типів). У сітківці хребетних гомоцелюлярне з'єднання виявляється міцним і стійким, наявним у всіх основних типах клітин сітківки.

Електрична синаптична активність у тканинах мозку характеризується повідомленнями про синхронізацію. Так, Vaughn і Haas [29] зазначають, що Akira Watanabe (1958) був першим, хто зробив висновок, що електричний зв'язок і аналогічні пресинаптичні входи відповідальні за синхронні підпорогові коливання, які спостерігаються в гангліозних клітинах серця омарів. Пізніше Bennett (1966) зробив новаторські відкриття щодо електричного зв'язку в електромоторних нейронах риб і моторних нейронах плавального міхура

жаби. Він вважав, що електричні синапси, ймовірно, пов'язані з синхронізацією активності. Згодом було зроблено записи парних ділянок, які показали, що з'єднані нейрони мають тенденцію об'єднуватися при деполяризації та виявлено електричний зв'язок між гальмівними інтернейронами в корі головного мозку мишей.

Японські дослідники [30], комбінуючи біофізичні методи, електронну мікроскопію та імуногістохімію, показали наявність електричних синапсів між гангліозними клітинами  $\alpha$ -типу в сітківці білих щурів. Обчислювальне моделювання електричних синапсів, вбудованих у багатоклітинні моделі та експерименти з використанням оптичного контролю та вимірювання клітинної активності, буде важливим для визначення конкретних ролей, які виконують електричні синапси в різних ланцюгах і ділянках мозку [29].

Відомо, що зовнішній плексиформний шар (OPL) містить спеціалізовані глутаматергічні синапси між світлочутливими фоторецепторами та інтернейронами – біполярними та амакриновими клітинами. Зміни в OPL є раннім показником дегенеративних захворювань сітківки (RDD), а руйнування синапсів передують широко поширеній загибелі нейронів, що визначає кінцеві стадії RDD, таких як пігментний ретиніт і глаукома, які пов'язані з фоторецепторами та RGC, відповідно. На жаль сітківка ссавців не здатна відновлювати нейрони, які були втрачені через захворювання або травму. Проте продовжуються спроби нових стратегій для відновлення зору на ранніх стадіях захворювання або через екзогенне введення нових фоторецепторів чи RGC, або ендогенного перепрофілювання типів клітин, що вижили.

Вважається, що успіх нових методів залежатиме від здатності нейронів донорської людської сітківки утворювати нові синаптичні контакти. У доклінічних дослідженнях на моделях тварин [25] людські донорські клітини найчастіше доставляють у субретинальний простір у вигляді дисоційованих

клітинних суспензій, шарів або цілих органодів. Для усунення трансплантаційних обмежень пропонується створення системи культури, здатної оцінити, чи можуть окремі нейрони сітківки людини формувати *de novo* синаптичні зв'язки один з одним. Як зазначають автори статті, органоди сітківки (RO), отримані з плюрипотентних стовбурових клітин людини (hPSC), а саме фоторецептори, RGC та інші нейрони, диференційовані в RO, демонструють характерні гістологічні, фізіологічні та функціональні характеристики своїх аналогів, що розвиваються *in vivo*, включаючи здатність подовжувати аксони і внутрішню реакцію на світло. Проте немає прямих доказів, що підтверджують здатність до синаптичної передачі *de novo* після дисоціації та повторної асоціації органодів сітківки. Було застосовано висококонтрольований аналіз моносинаптичного відстеження на основі вірусу сказу, щоб дослідити повторне підключення нейронів після дисоціації ранніх культур RO і показали наявність синаптичної пластичності нейронів сітківки, отриманих від RO, що додатково підтверджує їх теоретичний потенціал для відновлення зорових ланцюгів [25].

Спадкова дегенерація сітківки (IRD) – загальний термін для позначення спадкових захворювань, які викликають дисфункцію та дегенерацію. Характерною її ознакою є втрата фоторецепторів. Під категорію IRD підпадають і захворювання, які виникають внаслідок мутагенезу стрічкових білків. IRD є однією з основних причин сліпоти, яка вражає 1 із 2000–3000 осіб у всьому світі, а частина цих захворювань виникає через ураження стрічкового білка. Синаптичні стрічки (Synaptic ribbons) – це спеціалізовані пресинаптичні мультибілкові структури, які використовуються фоторецепторами і біполярними клітинами для модуляції нейропередачі. Вони можуть реагувати на різні рівні світла, а також отримувати й обробляти зовнішні подразники протягом тривалих періодів часу. Ці мультипротеїнові комплекси сприяють вивільненню везикул в активній

зоні та працюють як каркас для кешування (зберігання у швидкодоступному місці) синаптичних везикул, тоді як інші елементи їх функції досі невідомі [31, 32].

Добре відомо, що RGC отримують синаптичні сигнали, які передаються від паличок і колбочок та надсилають через свої аксони візуальну інформацію майже до 50 областей мозку, де вона обробляється [9]. Поєднавши двофотонну візуалізацію кальцію з генетичними, фармакологічними та методами одноклітинної абляції було досліджено ступінь інгібування збудження на рівні окремих дендритів певних напрямків гангліозних клітин.

З використанням електрофізіологічних, імуногістохімічних та молекулярних підходів визначається все більше ідентифікованих типів та властивостей клітин сітківки ссавців (біполярних, амакринових та гангліозних) [33]. Стає зрозумілішим і молекулярна структура різноманіття іонних каналів.

Нещодавно група дослідників із США [34] охарактеризувала інтернейрони сітківки, які не підходять до жодного з існуючих класів клітин сітківки. Вони їх назвали “*campana cells*”. Окрім спільних з біполярними клітинами фундаментальних морфологічних, фізіологічних та молекулярних особливостей, ці клітини відрізняються від них, а також від амакринових. Такі нейрони можуть вивільняти гальмівний інтермедіатор гліцин як у внутрішній, так і у зовнішній сітківці, на додаток до вивільнення глутамату у внутрішньому плексиформному шарі. В останньому аксони біполярних клітин створюють синапси з дендритами гангліозних клітин сітківки. Показано, що спонтанна активність у нервовій системі, що розвивається, бере участь у дозріванні функціональних ланцюгів і уточненні проєкцій аксонів із залученням гангліозних клітин сітківки [35]. Зокрема, на сітківці миші добре вивчено процеси, які називаються “хвилями сітківки”. Події, які зберігаються до 14-го дня постнатального розвитку (P14; приблизно до часу відкриття очей), спричиняють як специфічну для ока сегрегацію, так

і ретинотопічне уточнення проєкцій сітківки до дорсального латерального колінчастого ядра та верхнього горбка ще до дозрівання очей; розвиток селективності на пряму інформації в сітківці і верхньому горбку, а також васкуляризації сітківки. Ацетилхолін, що вивільняється з амакринових клітин, активує нікотинові ацетилхолінові рецептори, таким чином опосередковуючи хвилі сітківки другої стадії (P1-10). А хвилі сітківки третьої стадії (P10-P14) опосередковуються через активацію іонотропних глутаматних рецепторів глутаматом, який виділяється з біполярних клітин [35–37].

## ВИСНОВКИ

Зір дає змогу бачити навколишнє середовище, проте патології очей різного генезу супроводжуються порушенням зорового сприйняття. Захворювання сітківки ока завжди зумовлюють часткову або повну втрату зору. RGC поєднують сітківку з мозком, тому дослідження їх різноманітних синаптичних зв'язків і функціональних шляхів є актуальним завданням у сфері електрофізіології та доповнюють розуміння механізмів передачі зорової інформації у різних видів тварин. Основна мета досліджень полягає у визначенні факторів, що впливають на виникнення вад зору в процесі формування та сприйняття зображення в сітківці ока. Крім того, вивчається можливість розробки методів корекції роботи нейронів сітківки на клітинному рівні з використанням імуногістохімічних та молекулярних підходів.

Навіть за відсутності явних ознак захворювання сітківки, яке прогресує, її стан може погіршитися через механічні або хімічні впливи. Вони викликають пошкодження тканин сітківки та порушення функції RGC. Нині головним завданням нейронауки є запобігання таким вадам за допомогою механізмів, які захищають нервову тканину та навіть запускають регенеративні процеси. Базуючись на унікальності ipRGC, розроблено низку

молекулярних і генетичних інструментів для подальшого вивчення цього типу нейронів.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**O.I. Sholudko<sup>2</sup>, H.E. Purnyn<sup>1</sup>**

## SYNAPTIC PROCESSES OF GANGLION CELLS OF THE MAMMALIAN RETINA

<sup>1</sup> Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine; Kyiv;

<sup>2</sup> Institute of Physics and Technology of National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv; e-mail: shol.alexandra@gmail.com

To date, mammalian retinal ganglion cells have been studied quite well, and their diversity, development, and connections have been clarified. Fifty subtypes of these cells have already been identified, each of which optimally encodes unique visual capabilities and projects visual information to various targets in the brain, where it is decoded. Some types of ganglion cells express the photopigment melanopsin (Opn4), which makes them directly sensitive to light. In this review, we discuss the diversity of ganglion cells, their characteristics and differences, and describe the structure of retinal neurons and the synaptic processes that occur in them. Since the quality of human life is seriously affected by retinal diseases that can lead to vision loss, scientists are paying close attention to the causes of visual clarity and quality and the role of retinal ganglion cells in this process, conducting multidirectional research using new methods and different objects for study.

Key words: ganglion cells; retina; melanopsin.

## REFERENCES

1. Germain F, Pérez-Rico C, Vicente J, de La Villa P. Functional histology of the retina. In: Méndez-Vilas A and Díaz J (eds.). *Microscopy: Science, Technology, Applications and Education*. Formatex Research Center. Badajoz. Spain. 2010.
2. Hubel DH. *Eye, Brain, and Vision*. Scientific American Library A division of HPHLP. New York: Paperback. 1995.
3. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, and Wong RO. Functional architecture of the retina: development and disease. *Progr Retinal Eye Res*. 2014;42:44-84.
4. Maurice P, Bleau M, Bouskila J. The retina: a window into the brain. *Cells*. 10.12 (2021): 3269.
5. Kolb H. How the retina works. *Am Scientist*. 2003;91.1: 28-35.
6. Murcia-Belmonte V, Erskine L. Wiring the binocular visual pathways. *Int J Mol Sci*. 2019; 20.13: 3282.



7. Kalargyrou AA, Guilfoyle SE, Smith AJ, Ali RR, Pearson RA. Extracellular vesicles in the retina-putative roles in physiology and disease. *Front Mol Neurosci.* 2023;15, 1042469.
8. Graham DM, Kwoon Y Wong. Melanopsin-expressing, intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs).- Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Intrnet]. Created: Aug 1, 2008; Last Update: Nov 2, 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27326/>
9. Aranda ML, Schmidt TM. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78, 889-907.
10. Ko GYP. Circadian regulation in the retina: From molecules to network. *Eur J Neurosci.* 2020; 51(1), 194-216.
11. Esquivá G, Lax P, Pérez-Santonja JJ, García-Fernández JM, Cuenca N. Loss of melanopsin-expressing ganglion cell subtypes and dendritic degeneration in the aging human retina. *Front Aging Neurosci.* 2017;9, 79.
12. Hannibal J, Christiansen AT, Heegaard S, Fahrenkrug J, and Kiilgaard JF. Melanopsin expressing human retinal ganglion cells: Subtypes, distribution, and intraretinal connectivity. *J Comp Neurol.* 2017; 525(8), 1934-61.
13. Liao HW, Ren X, Peterson BB, Marshak DW, Yau KW, Gamlin PD, and Dacey DM. Melanopsin-expressing ganglion cells on macaque and human retinas form two morphologically distinct populations. *J Comp Neurol.* 2016; 524(14), 2845-72.
14. Mure LS. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells of the human retina. *Front Neurol.* 2021; 12, 636330.
15. Paula KY, McAllister IL, Morgan WH, Cringle SJ, and Yu DY. Inter-relationship of arterial supply to human retina, choroid, and optic nerve head using micro perfusion and labeling. *Investigat Ophthalmol Visual Sci.* 2017; 58(9), 3565-74.
16. Chan-Ling T. Development of the retinal vasculature. In: *Encyclopedia of the Eye.* v 2, Chapter 4. London: Academic Press, Elsevier Ltd, 2010.
17. Burns SA, Elsner AE, Gast TJ. Imaging the retinal vasculature. *Ann Rev Vision Sci.* 2021; 7, 129-53.
18. Aasen DM, Vergara MN. New drug discovery paradigms for retinal diseases: a focus on retinal organoids. *J Ocular Pharmacol Ther.* 2020; 36(1), 18-24.
19. Wu SM. Synaptic organization of the vertebrate retina: general principles and species-specific variations: the Friedenwald lecture. *Investigat Ophthalmol Visual Sci.* 2010; 51(3), 1264-74.
20. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron.* 2012; 76(2), 266-80.
21. D'Souza S, Lang RA. Retinal ganglion cell interactions shape the developing mammalian visual system. *Development.* 2020; 147(23) dev196535.
22. Guillery RW, Mason CA, Taylor JS. Developmental determinants at the mammalian optic chiasm. *J Neurosci.* 1995; 15(7), 4727-37.
23. Mehra D, Moshirfar M. Neuroanatomy, Optic Tract. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publ; 2024 Jan. 2023 Jul 24. PMID: 31751030.
24. Zhu JD, Tarachand SP, Abdulwahab Q, Samuel MA. Structure, function, and molecular landscapes of the aging retina. *Ann Rev Vis Sci.* 2023; 9: 177-99.
25. Ludwig AL, Mayerl SJ, Gao Y, Banghart M, Bacig C, Fernandez Zepeda MA, Gamm, DM. Re-formation of synaptic connectivity in dissociated human stem cell-derived retinal organoid cultures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120(2):e2213418120.
26. Hamilton NR, Scasny AJ, Kolodkin AL. Development of the vertebrate retinal direction-selective circuit. *Dev Biol.* 2021; 477, 273-83.
27. Völgyi B, Kovács-Öller T, Atlasz T, Wilhelm M, Gábrriel R. Gap junctional coupling in the vertebrate retina: variations on one theme. *Prog Retinal Eye Res.* 2013; 34: 1-18.
28. Roy K, Kumar S, Bloomfield SA. Gap junctional coupling between retinal amacrine and ganglion cells underlies coherent activity integral to global object perception. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114(48): E10484-E10493
29. Vaughn MJ, Haas JS. On the diverse functions of electrical synapses. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16.
30. Hidaka S, Akahori Y, Kurosawa Y. Dendrodendritic electrical synapses between mammalian retinal ganglion cells. *J Neurosci.* 2004; 24(46).
31. Frederick CE, Zenisek D. Ribbon synapses and retinal disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): 910015.
32. Jain V, Murphy-Baum BL, deRosenroll G, Sethuramanujam S, Delsey M, Delaney KR, and Awatramani GB. The functional organization of excitation and inhibition in the dendrites of mouse direction-selective ganglion cells. *Elife.* 2020; 9: 52949.
33. Van Hook MJ, Nawy S, Thoreson WB. Voltage-and calcium-gated ion channels of neurons in the vertebrate retina. *Prog Retinal Eye Res.* 2019; 72, 100760.
34. Young BK, Ramakrishnan C, Ganjawala T, Wang P, Deisseroth K, and Tian N. An uncommon neuronal class conveys visual signals from rods and cones to retinal ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(44), e2104884118.
35. Voufo C, Chen AQ, Smith BE, Yan R, Feller MB, and Tiriac A. Circuit mechanisms underlying embryonic retinal waves. *Elife.* 2023; 12, 81983.
36. Kerschensteiner D. Glutamatergic retinal waves. *Front Neural Circ.* [Published online] 2016; 10, 38, 00038; PMID: 27242446.
37. Zhang K, Su A, Wang Y, Crair MC. Acetylcholine promotes directionally biased glutamatergic retinal waves. *bioRxiv.* Preprint 2023/11/10/566639; PMID: 38014271.

*Матеріал надійшов  
до редакції 23.02.2024*