



非成像视觉的光信号转导与环路结构功能

赵欢*, 马玉乾, 安楷, 胡佳希, 才源, 鲍进*, 薛天*

中国科学技术大学生命科学学院, 中国科学院脑功能和脑疾病重点实验室, 合肥 230027

联系人, E-mail: huanzhao@ustc.edu.cn; baojin@ustc.edu.cn; xuettian@ustc.edu.cn

收稿日期: 2016-10-03; 接受日期: 2016-11-20; 网络版发表日期: 2017-01-19

摘要 感知外界环境并做出响应是生物体的基本特征, 而感光是最多数生物最重要的感知觉之一. 生命体为此特化出了复杂的感光机制, 不仅用于形成图像视觉, 也帮助生物根据光环境调节相应的生理功能, 如瞳孔光反射和生物节律的光授时. 这些感光功能统称为非成像视觉功能, 主要由一类新近发现的自感光视网膜神经节细胞所介导. 自感光视网膜神经节细胞有别于传统的视锥视杆细胞, 自发现以来, 逐渐积累的研究证实了这类神经元投射到丰富的皮层下结构, 并参与包括睡眠节律和情绪调节等多种生理功能. 本文旨在回顾有关自感光视网膜神经节细胞光信号转导与皮层下环路的重要发现和最新进展, 并针对领域的趋势和待解决问题进行展望.

关键词 非成像视觉, 自感光视网膜神经节细胞, 光信号转导, 脑环路, 神经生理

感知外界环境并做出相应反应是生命体的最基本特征, 而感光是最多数生命体最重要的感知觉功能之一. 自从Provencio等人^[1]在非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)中发现了一类特殊的视蛋白——视黑素(melanopsin)后, 逐步发现视锥(主导明视觉)、视杆(主导暗视觉)细胞并不是哺乳动物里唯一的感光细胞. 有一类表达视黑素的神经节细胞可以自主感光并参与各类诸如瞳孔光反射、昼夜节律、光情绪调控等统称为非成像视觉的功能^[2-7], 这类神经节细胞被命名为自感光视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs), 本文针对ipRGC光信号转导与非成像视觉神经环路的研究成果及最新进展进行简要综述.

1 ipRGC的光信号传导

为了高效地吸收和转化光子, 光感受器细胞(photo-

receptor)形成了特化的膜状结构, 分为绒毛状或杆柱状, 其视蛋白也相应分为两类: c-opsin(ciliary)和r-opsin(rhabdomeric)^[8-11]. 这两类光感受器细胞不仅形态相异, 他们的光信号转导机制与下游分子通路也不同. 脊椎动物的视锥、视杆细胞属绒毛类, 吸收光子激活后关闭环核苷酸通道表现出细胞超极化的电生理特性, 而无脊椎动物, 如果蝇(*Drosophila melanogaster*)的光感受器细胞属杆柱类, 被光激活后经磷脂酶C(phospholipase C, PLC)通路打开离子通道实现细胞的去极化^[12-16]. 对于绒毛状光感受器的光信号转导通路的分子机制研究已比较透彻, 吸收光子被活化的视紫质(rhodopsin)激活Gt蛋白使其发生三磷酸鸟苷/二磷酸鸟苷(guanosine triphosphate/guanosine diphosphate, GTP/GDP)置换, 激活的Gt α 亚基与磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)结合并使其活化, 进而水解环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP), 使得在黑暗环境中处于开放

引用格式: 赵欢, 马玉乾, 安楷, 等. 非成像视觉的光信号转导与环路结构功能. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 69-77
Zhao H, Ma Y Q, An K, et al. Phototransduction and brain circuitry of non-image-forming vision. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 69-77, doi: 10.1360/N052016-00359

状态的环核苷酸通道(cyclic-nucleotide-gated channels, CNG channels)关闭, 形成超极化的光电流。相对而言, 关于ipRGC光信号转导的分子通路仍在不断探究中, 比起视锥和视杆细胞, 其特性反而与低等动物, 如果蝇复眼中的光感受器细胞更为相似^[8,17]。

1.1 自主光反应

ipRGC接受光刺激后, melanopsin会吸收光子将光信号转化为电信号, 而视蛋白吸收光子还需要一个色素分子。和视杆视锥中使用的色素分子一样, melanopsin也是与11-顺式视黄醛(11-*cis* retinal)结合形成完整的视素单元, 通过吸收光子将11-*cis* retinal异构成全反式视黄醛(all-*trans* retinal)来变构成活化状态的视蛋白分子。视杆视锥中的视素是需要循环再生的, 每个异构后的全反式视黄醛会与视蛋白脱离, 通过依赖于视网膜色素细胞(retinal pigment epithelium, RPE)或穆勒(Müller)细胞的再生机制恢复为11-顺式, 从而实现二次感光^[8]; 而melanopsin有可能与蜚(Tachypleus tridentatus)、果蝇及其他无脊椎动物中的视蛋白类似, 是一种双稳态的视蛋白——即其吸收短波长的光子活化后可通过吸收长波长的光子把全反式视黄醛转变回11-顺式的状态, 无需与视蛋白脱离^[18-21], 目前也有报道支持其多稳态的存在^[22]。至于RPE和Müller细胞, 有可能是ipRGC视素的最初来源^[23-25]。

如图1所示, ipRGC的光反应表现出时程慢、幅度大的特点^[26], 其最大吸收波长($\lambda_{\max}$)约为480 nm^[27,28]。与参与成像视觉的视杆和视锥细胞相比, ipRGC因为视素分布的密度较低, 细胞水平的光敏感度低了4~6个数量级, 所以需要较强的光照才能保持持续的反应。

1.2 光信号转导

ipRGCs对于单次光刺激的响应, 包括激活和失活两个过程, 这两个步骤的时程是由光信号转导中的分子机制决定的。视黑素吸收光子后将11-*cis* retinal异构成全反式retinal, 自身变成激活状态的melanopsin*, 随后激活G蛋白, $G\alpha$ 亚基与 $G\beta\gamma$ 亚基分离(图2)。目前还不确定melanopsin激活的G蛋白亚型, 但有证据表明, 在ipRGC中阻断Gq, G11能够完全消除光反应^[29]。活化的 $G\alpha$ 亚基激活PLC β 4^[14,29], 继而打开下游的离子通道。一系列工作证实了这些离子通道属于TRP (transient receptor potential)家族, 并最终确定为TRPC6和TRPC7

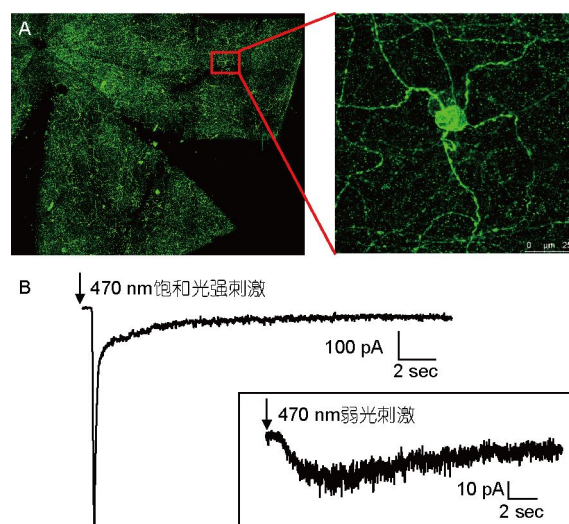


图1 自感光视网膜神经节细胞(A)及其光反应(B) (网络版彩图)

两种亚型^[14,30,31]。

作为视觉信号, 及时关闭即光反应的失活与激活过程同等重要。在果蝇复眼中, 由于rhodopsin是双稳态的感光蛋白, 活化的rhodopsin, 一方面可以吸收570 nm的第二光子转化回失活的状态, 另一方面可以通过捕获蛋白arrestin去和活化的rhodopsin结合对其进行失活和循环更新^[32,33]。除此之外, G蛋白、PLC酶、TRP通道等不同组分的关闭或失活都是整个光反应失活的重要靶点。关于melanopsin光信号转导的失活过程所知甚少, 但已有证据支持, melanopsin端的失活依赖于其磷酸化和 β -arrestins的结合^[34,35]。这并不排除其他失活机制存在的可能性, 尤其是考虑到melanopsin的光反应时程比起已知的其他类型的光感受器要更缓慢和持续, 这可能暗示其光反应的失活过程也与已知的光信号失活过程有巨大的差别, 需更详尽的研究进一步去解析揭示。

2 非成像视觉皮层下环路

ipRGC与传统的光感受器细胞相比, 除了结构上的差异, 还有一点重要的区别就是它们是直接投射到中枢的。了解神经节细胞至中枢的投射模式对于理解光信号所介导的生理功能具有显著意义, 所以研究者很早就以啮齿类动物作为模型开始了对视网膜至脑区投射的探究。Godement等人^[36]通过在小鼠(*Mus mus-*

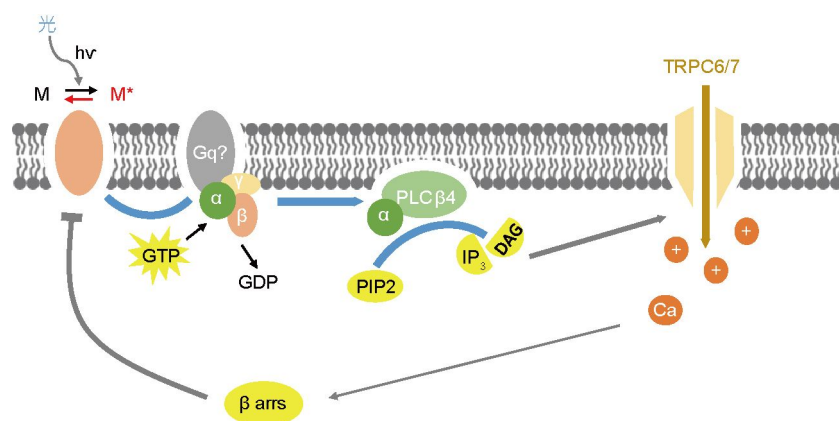


图2 ipRGC光信号转导模式图(彩色为已知组分,灰色为假设通路)(网络版彩图)

culus)眼内的玻璃体腔注射氘化脯氨酸和辣根过氧化物酶的方法标记了神经节细胞及其轴突,借此发现视网膜对背外侧膝状体核(dorsal lateral geniculate nucleus, dLGN)和上丘(superior colliculus, SC)的密集投射。Johnson等人^[37]和Pickard^[38]在大鼠(*Rattus norvegicus*)和黄金仓鼠(*Mesocricetus auratus*)中利用辣根过氧化物酶的方法,通过正向和逆向的验证,揭示了视网膜对视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN)的投射。

在这些工作的时代,研究者们并未意识到ipRGC的存在,然而已有一些观察,暗示有一种非视锥视杆的光感受器,接收光信息传递到SCN^[39],并参与到昼夜节律的光授时中。例如,在缺失视杆和视锥功能的失明小鼠中,光授时的灵敏性并没有降低^[6]。2002年,美国布朗大学的Berson等人^[40]发现,此类投射至SCN视网膜神经节细胞正是ipRGC。之后为了描述ipRGC的中枢投射,了解它参与的功能环路,展开了大量的工作。在Hattar等人^[41]的研究中, melanopsin基因被替换为tau-lacZ, ipRGCs因此特异性地表达了β-半乳糖苷酶,从而实现了ipRGCs至脑区投射的可视化标记。

在这项研究中发现的ipRGC主要投射区域包括: (i) SCN^[42-44]。这是哺乳动物最重要的昼夜节律起搏器,它调整着哺乳动物一系列节律行为和活动^[44,45]。ipRGCs对SCN的投射是双侧的,而且在SCN的外壳和核心部分都有分布。(ii) 膝状体间小叶(intergeniculate leaflet, IGL)。与SCN类似, IGL也参与到节律调控中^[46,47]。IGL是一个薄的带状结构,将背侧和腹侧外侧膝状体分开,因此而得名。与至SCN的投射不同的是, ipRGCs对左右IGL的投射是不对称的,对

侧眼的输入远高于同侧眼。(iii) 橄榄顶盖前核(olivary pretectal nucleus, OPN)。OPN是调节瞳孔光反射的重要核团^[48-50],接收密集的来自对侧眼的ipRGC的投射^[51,52]。在靠近延髓极(rostral pole)的区域, ipRGC的纤维末端形成环状,向后延伸形成横向拉长的结构(约宽300 μm,厚50~100 μm),最后扩展至顶盖表面,形成平行带状。(iv) SC。ipRGCs至上丘的投射主要分布于视神经层(stratum opticum, SO)的内侧和外侧,且内侧要比外侧丰富,只有少量纤维侵入到浅表灰(质)层(stratum griseum superficiale, SGS)和带状层(stratum zonale, SZ)。与IGL类似,在SC中,来自对侧眼的ipRGC的输入要多于同侧眼。(v) 外侧缰核(lateral habenula, LHb)。外侧缰核是位于海马下方第三脑室上缘的一个高度保守的脑区,主要参与负性情绪的调节。ipRGC对其背侧外缘有密集的投射;这些投射主要在间脑的表面,但并不入侵到外侧缰核的核心。ipRGC对缰核的投射也是不对称的,缰核接收的几乎完全是对侧眼的输入,同侧眼输入极其稀疏。

除这些区域外, ipRGC对很多其他脑区也有相对稀疏的投射。例如,有来自ipRGC的散状纤维到达视前区的外侧(preoptic area, PO)和腹外侧(ventral lateral preoptic area, VLPO),并由投射从SCN背侧和尾侧延伸至子室旁核(subparaventricular zone, SPVN)的腹侧; ipRGC也投射到视上核外围(peri-supraoptic nucleus, pSON)以及内侧杏仁核(medial amygdaloid nucleus, MeA)。在腹侧外侧膝状体(ventral lateral geniculate nucleus, vLGN)中, ipRGC末端标记主要集中在小细胞区,这些投射主要来自于对侧眼的输入,被猜测是通往IGL的内侧路

线;而在dLGN中主要是同侧的ipRGC输入,并且投射极其稀疏。

需要指出的是,基于形态学和电生理的特性判断,ipRGCs并不是单一的种类^[53]。最先被发现的是M1, M2和M3 3种亚型。随着转基因技术的发展,对ipRGC的结构与功能研究更加深入。利用特异性地标记ipRGCs或利用Cre/loxP系统^[53],又陆续发现了M4和M5 2种亚型。这些不同亚型也呈现出不同的投射模式,极可能也参与到不同的功能环路中。M1亚型主要投射到SCN和OPN的外壳,分别调节昼夜节律的光授时和瞳孔光反射;同时,它也传递到许多其他脑区,如IGL, vLGN, SON, VLPO, MeA和LHb。非M1亚型则投射到OPN的核心、dLGN及SC区^[53],这些投射具体介导的功能尚不明确,但猜测非M1亚型很可能参与到成像视觉的功能中。

从ipRGC发现至今,关于其功能和投射的研究大多是在啮齿类动物中进行的,而它们多数是夜行性动物,其处理光信号的中枢环路从结构到功能都可能与昼行性动物有所不同,所以,一个很自然的问题就是昼行性动物(包括人)是否存在ipRGC及其对下游脑区的投射。Dacey等人^[28]通过在恒河猴(*Macaca mulatta*)和人的视网膜中针对melanopsin进行免疫染色,证实了ipRGC的存在,并通过在LGN和OPN注射示踪剂罗丹明B逆向追踪回视网膜,揭示了ipRGC对LGN和OPN的投射。Hannibal等人^[54]通过免疫染色也证实了人视网膜中视黑素的表达,并利用ipRGC突触末

梢会释放垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)的特点,在人的视网膜-下丘脑束中(retino-hypothalamic tract, RHT)共染melanopsin和PACAP,发现在人脑中也有ipRGC对SCN投射^[55]。

随着环路研究新方法的推陈出新,更完整地揭示ipRGC的中枢投射成为可能。通过使用噬神经病毒示踪工具,可以追踪由ipRGC至中枢的直接或间接投射,更全面地描绘其投射图谱,这些进展将为理解和评估ipRGC所参与的生理功能和环路机制提供重要的帮助。

3 非成像视觉功能

ipRGC对皮层下结构的丰富投射暗示其介导多样的生理功能,研究者也通过不断积累的研究逐渐阐明了其中一些生理过程受ipRGC调制的机制,以下将分别阐述。

3.1 瞳孔光反射

2001年,有研究发现,视锥和视杆细胞均不感光的小鼠依旧能产生瞳孔光反射(pupil light reflex, PLR),这种反应只发生在强光刺激之下,但是瞳孔收缩的程度和野生型小鼠无差别。这种反应的波段在420~625 nm,与之前发现的视黑素的敏感波长479 nm相符^[56],因此猜测,ipRGCs很可能参与到了瞳孔光反射的调节中。后续使用melanopsin缺失小鼠(*opn4^{-/-}*)进行的瞳孔光反射

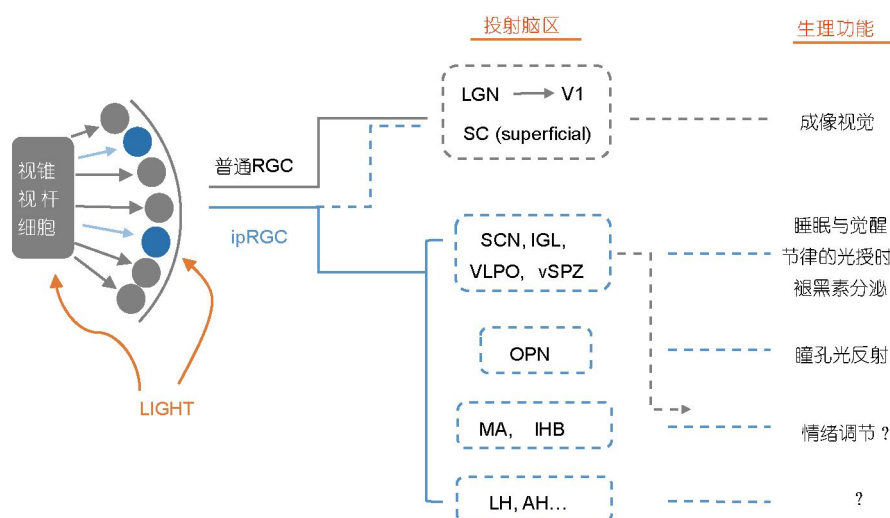


图3 ipRGC的皮层下投射与生理功能(网络版彩图)

实验进一步证实了这种猜测, 相对于野生型小鼠而言, *opn4^{-/-}*小鼠的瞳孔收缩最大仅能收缩到野生型的80%^[57]. 这些观察说明, ipRGCs介导的光信号能够影响瞳孔光反射的整体反应程度, 并且主要介导强光下的反应.

3.2 光对节律的调节

哺乳动物的生物节律会与环境中的明暗周期形成同步, 这一现象被称为光授时, 主要由视网膜感光介导^[58]. 在黑夜给一段时间的光照, 会导致野生型小鼠的节律时相整体发生偏移; 而在视黑素缺失的小鼠上, 给同样的光刺激, 小鼠节律的偏移无法达到与野生型小鼠相同的程度^[59,60]. 另外, 视锥和视杆细胞不感光的小鼠依然可以保持与光周期一致的生物节律, 并且这种节律光授时的敏感光谱也与ipRGCs匹配^[61]. 这些结果显示了ipRGCs对于光调制生物节律的贡献, 而前文所述的ipRGC对节律相关核团, 如SCN, IGL的投射也从旁佐证了ipRGC介导的光信号对节律的影响和作用^[61,62].

3.3 睡眠

在野生型小鼠的活跃期(暗期)给予突然的光刺激会诱发睡眠的产生, 类似的, 在睡眠期间(明亮期)撤光, 会诱导小鼠开始活动, 这一过程与腹外侧视前核有着密切的关系^[63,64]. 但是, 这种现象在视黑素缺失的小鼠上就不会发生, 暗示了ipRGCs对睡眠的调节作用^[7,64]. 与这样的假设相符, 通过一系列的研究发现, ipRGC对VLPO有着直接投射, 也很可能通过视交叉上核对VLPO有着间接投射^[65]. 有意思的是, 对夜行性动物如小鼠, 光会导致睡眠的发生, 但是对于昼行性的动物来说, 光照会抑制睡眠促进觉醒. ipRGC是如何介导了这样的差异, 具体的机制目前尚不清楚.

3.4 抑制松果体产生褪黑素

褪黑素(melatonin)是一种由松果体分泌的激素, 在人体中, 黑夜来临时体内的褪黑素水平会保持高水平, 被认为是参与睡眠和节律调节的一个重要的激素^[66,67]. 1995年, 有研究发现, 虽然失明通常会导致昼夜节律的紊乱和反复发生的失眠, 但也有一部分盲人能够维持生物节律^[66]. 现在普遍认为, 在这部分盲

人当中, 视交叉上核依旧接受ipRGC介导的光信号, 所以褪黑素水平仍受光照的调节^[66], 从而保有了正常的节律.

3.5 情绪

光对情绪的影响, 目前认为有直接和间接两种途径. 间接途径是通过对生物节律和睡眠的影响而影响情绪和认知. 例如, 季节性抑郁(seasonal affective disorder, SAD)患者或长期工作时间紊乱的人, 都常伴有情绪的异常. 光也可以在不影响生物昼夜节律的前提下直接影响情绪^[68~70], 这种假设已有一些研究证据支持. 2003年, 有功能核磁研究报道, 将人突然暴露在光照下, 大脑中一些关于警觉的脑区会兴奋起来, 这一变化发生的时长很短, 暗示了光能够直接影响到这些脑区^[71~73]. 在同一系列的研究中, 当用不同波谱的光进行刺激时发现, 480 nm的蓝光刺激会最大程度地引起这些核团的兴奋, 而这刚好是视黑素的最敏感波段, 暗示了ipRGCs在这一过程中的作用^[74]. 使用小鼠模型陆续展开的实验进一步证实了这种假说. 2012年, 有实验通过建立紊乱的光环境, 在不改变小鼠睡觉和昼夜节律的前提下检测到了小鼠的抑郁样行为. 而在ipRGCs胞体杀伤的小鼠上通过同样的刺激模式并没有发现抑郁表型. 后者除了ipRGC缺失, 其他感光细胞的光感功能均正常, 借此证实了ipRGCs在光对情绪直接调节中的重要角色^[7]. 并且, 本文前述的研究中也有相关结果表明ipRGC对于与情绪调节相关的核团, 如LHb, MeA均有着直接投射, 这些发现也与ipRGC参与情绪调节的假设相吻合.

4 总结与展望

自感光视网膜神经节细胞参与众多生物学过程, 了解其对光的编码和信号传导规律, 可以更好地解析生理或病理状态下的非成像视觉功能. 例如, ipRGC的活动可以调制褪黑素的分泌, 而褪黑素的分泌不足, 不仅会影响到睡眠^[75], 还会导致免疫因子, 如白介素-6、肿瘤坏死因子的增加, 导致罹患癌症的风险增加^[76]. 不仅如此, 现代都市生活中, 夜晚的光照过度, 直接影响到每一个人的生物钟. 尤其是大量照明中都包含ipRGC最敏感的蓝光波段, 很有可能介由非成像视觉通路引起昼夜节律的失调^[77], 并可能伴随着抑郁

和焦虑等负性情绪的产生^[67].

在季节性抑郁的临床治疗中, 也已开始使用光刺激作为缓解手段, 而且这种疗效似乎并不是通过影响睡眠或节律来实现的^[78], 而是直接的负性情绪缓解. 当下社会, 很多人面临巨大的工作和生活压力, 抑郁症的发病率正在逐年上升, 已经成为严重的社会问题并深刻影响患病人群的生活质量. 如果可以通过光环境的调节来缓解抑郁焦虑等负性情绪, 将为临床治疗提供重要的思路.

不可否认的是, 关于ipRGC还有许多分子和环路

机制尚未解决. 例如, ipRGC在通过自身介导的光信号调节非成像视觉功能的同时, 还可以介导视锥细胞和视杆细胞传递而来的光信号, 那么这两种信号之间是如何产生交互, 又是如何共同影响下游脑区呢? 同时投射到不同脑区的ipRGC是否具有脑区特异的细胞或分子生物特质? 自感光神经节细胞的5种亚型是否存在更深入、更细致的划分办法来阐释细胞亚型的特征和功能呢? 上述这些问题, 包括如何通过掌握这些基础科研知识并最终转化为更加优化的临床治疗手段, 正是需要进一步探究和解决的问题.

参考文献

- 1 Provencio I, Jiang G, De Grip W J, et al. Melanopsin: an opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 340–345
- 2 Gooley J J, Lu J, Chou T C, et al. Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 1165–1165
- 3 Hattar S, Liao H W, Takao M, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 2002, 295: 1065–1070
- 4 Provencio I, Rodriguez I R, Jiang G, et al. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*, 2000, 20: 600–605
- 5 Lucas R J, Hattar S, Takao M, et al. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*, 2003, 299: 245–247
- 6 Freedman M S, Lucas R J, Soni B, et al. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 1999, 284: 502–504
- 7 LeGates T A, Altimus C M, Wang H, et al. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature*, 2012, 491: 594–598
- 8 Yau K W, Hardie R C. Phototransduction motifs and variations. *Cell*, 2009, 139: 246–264
- 9 Arendt D. Evolution of eyes and photoreceptor cell types. *Int J Dev Biol*, 2003, 47: 563–571
- 10 Lamb T D, Collin S P, Pugh E N. Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 960–976
- 11 Terakita A. The opsins. *Genome Biol*, 2005, 6: 213
- 12 Finn J T, Solessio E C, Yau K W. A cGMP-gated cation channel in depolarizing photoreceptors of the lizard parietal eye. *Nature*, 1997, 385: 815–819
- 13 Xiong W H, Solessio E C, Yau K W. An unusual cGMP pathway underlying depolarizing light response of the vertebrate parietal-eye photoreceptor. *Nat Neurosci*, 1998, 1: 359–365
- 14 Xue T, Do M T H, Riccio A, et al. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. *Nature*, 2011, 479: 67–73
- 15 Katz B, Minke B. Drosophila photoreceptors and signaling mechanisms. *Front Cell Neurosci*, 2009, 3: 2
- 16 Hardie R C, Raghu P. Visual transduction in *Drosophila*. *Nature*, 2001, 413: 186–193
- 17 Do M T H, Yau K W. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiological Rev*, 2010, 90: 1547–1581
- 18 Fain G L, Hardie R, Laughlin S B. Phototransduction and the evolution of photoreceptors. *Curr Biol*, 2010, 20: R114–R124
- 19 Del Pilar Gomez M, Angueyra J M, Nasi E. Light-transduction in melanopsin-expressing photoreceptors of *Amphioxus*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 9081–9086
- 20 Mure L S, Rieux C, Hattar S, et al. Melanopsin-dependent nonvisual responses: evidence for photopigment bistability *in vivo*. *J Biol Rhythms*, 2007, 22: 411–424
- 21 Walker M T, Brown R L, Cronin T W, et al. Photochemistry of retinal chromophore in mouse melanopsin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 8861–8865
- 22 Emanuel A J, Do M T H. Melanopsin tristability for sustained and broadband phototransduction. *Neuron*, 2015, 85: 1043–1055
- 23 Tu D C, Owens L A, Anderson L, et al. Inner retinal photoreception independent of the visual retinoid cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10426–10431

- 24 Doyle S E, Castrucci A M, McCall M, et al. Nonvisual light responses in the Rpe65 knockout mouse: rod loss restores sensitivity to the melanopsin system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10432–10437
- 25 Viney T J, Balint K, Hillier D, et al. Local retinal circuits of melanopsin-containing ganglion cells identified by transsynaptic viral tracing. *Curr Biol*, 2007, 17: 981–988
- 26 Do M T H, Kang S H, Xue T, et al. Photon capture and signalling by melanopsin retinal ganglion cells. *Nature*, 2009, 457: 281–287
- 27 Berson D M. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch*, 2007, 454: 849–855
- 28 Dacey D M, Liao H W, Peterson B B, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, 2005, 433: 749–754
- 29 Graham D M, Wong K Y, Shapiro P, et al. Melanopsin ganglion cells use a membrane-associated rhabdomic phototransduction cascade. *J Neurophysiol*, 2008, 99: 2522–2532
- 30 Hartwick A T E, Bramley J R, Yu J, et al. Light-evoked calcium responses of isolated melanopsin-expressing retinal ganglion cells. *J Neurosci*, 2007, 27: 13468–13480
- 31 Sekaran S, Lall G S, Ralphs K L, et al. 2-aminoethoxydiphenylborane is an acute inhibitor of directly photosensitive retinal ganglion cell activity *in vitro* and *in vivo*. *J Neurosci*, 2007, 27: 3981–3986
- 32 Dolph P J, Ranganathan R, Colley N J, et al. Arrestin function in inactivation of G protein-coupled receptor rhodopsin *in vivo*. *Science*, 1993, 260: 1910–1916
- 33 Ranganathan R, Stevens C F. Arrestin binding determines the rate of inactivation of the G protein-coupled receptor rhodopsin *in vivo*. *Cell*, 1995, 81: 841–848
- 34 Blasic J R, Lane Brown R, Robinson P R. Light-dependent phosphorylation of the carboxy tail of mouse melanopsin. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69: 1551–1562
- 35 Cameron E G, Robinson P R. β -arrestin-dependent deactivation of mouse melanopsin. *PLoS One*, 2014, 9: e113138
- 36 Godement P, Salaün J, Imbert M. Prenatal and postnatal development of retinogeniculate and retinocollicular projections in the mouse. *J Comp Neurol*, 1984, 230: 552–575
- 37 Johnson R F, Morin L P, Moore R Y. Retinohypothalamic projections in the hamster and rat demonstrated using cholera toxin. *Brain Res*, 1988, 462: 301–312
- 38 Pickard G E. The afferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the golden hamster with emphasis on the retinohypothalamic projection. *J Comp Neurol*, 1982, 211: 65–83
- 39 Moore R Y, Speh J C, Patrick Card J. The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells. *J Comp Neurol*, 1995, 352: 351–366
- 40 Berson D M, Dunn F A, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002, 295: 1070–1073
- 41 Hattar S, Kumar M, Park A, et al. Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol*, 2006, 497: 326–349
- 42 Baver S B, Pickard G E, Sollars P J, et al. Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. *Eur J Neurosci*, 2008, 27: 1763–1770
- 43 Hannibal J, Hindersson P, Knudsen S M, et al. The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. *J Neurosci*, 2002, 22: RC191
- 44 Berson D. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*, 2003, 26: 314–320
- 45 Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zoolog Sci*, 2004, 21: 359–368
- 46 Morin L P, Blanchard J H, Provencio I. Retinal ganglion cell projections to the hamster suprachiasmatic nucleus, intergeniculate leaflet, and visual midbrain: bifurcation and melanopsin immunoreactivity. *J Comp Neurol*, 2003, 465: 401–416
- 47 Harrington M E. The ventral lateral geniculate nucleus and the intergeniculate leaflet: interrelated structures in the visual and circadian systems. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21: 705–727
- 48 Trejo L J, Cicerone C M. Cells in the pretectal olivary nucleus are in the pathway for the direct light reflex of the pupil in the rat. *Brain Res*, 1984, 300: 49–62
- 49 Gamlin P D R, Zhang H, Clarke R J. Luminance neurons in the pretectal olivary nucleus mediate the pupillary light reflex in the rhesus monkey. *Exp Brain Res*, 1995, 106: 169
- 50 Young M J, Lund R D. The anatomical substrates subserving the pupillary light reflex in rats: origin of the consensual pupillary response. *Neuroscience*, 1994, 62: 481–496
- 51 Muscat L, Huberman A D, Jordan C L, et al. Crossed and uncrossed retinal projections to the hamster circadian system. *J Comp Neurol*, 2003,

- 466: 513–524
- 52 Hannibal J, Fahrenkrug J. Target areas innervated by PACAP-immunoreactive retinal ganglion cells. *Cell Tissue Res*, 2004, 316: 99–113
- 53 Ecker J L, Dumitrescu O N, Wong K Y, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron*, 2010, 67: 49–60
- 54 Hannibal J, Kankipati L, Strang C E, et al. Central projections of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 2014, 522: 2231–2248
- 55 Hannibal J, Hindersson P, Ostergaard J, et al. Melanopsin is expressed in pacap-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45: 4202–4209
- 56 Lucas R J, Douglas R H, Foster R G. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 621–626
- 57 Semo M, Peirson S, Lupi D, et al. Melanopsin retinal ganglion cells and the maintenance of circadian and pupillary responses to light in aged rodless/coneless (*rd/rd cl*) mice. *Eur J Neurosci*, 2003, 17: 1793–1801
- 58 Reppert S M, Weaver D R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002, 418: 935–941
- 59 Panda S, Sato T K, Castrucci A M, et al. Melanopsin (*Opn4*) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*, 2002, 298: 2213–2216
- 60 Roecklein K A, Rohan K J, Duncan W C, et al. A missense variant (P10L) of the melanopsin (*OPN4*) gene in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 2009, 114: 279–285
- 61 Abrahamson E E, Moore R Y. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res*, 2001, 916: 172–191
- 62 Luo A H, Aston-Jones G. Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur J Neurosci*, 2009, 29: 748–760
- 63 Altimus C M, Güler A D, Villa K L, et al. Rods-cones and melanopsin detect light and dark to modulate sleep independent of image formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 19998–20003
- 64 Lupi D, Oster H, Thompson S, et al. The acute light-induction of sleep is mediated by *OPN4*-based photoreception. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 1068–1073
- 65 Kalsbeek A, Palm I F, La Fleur S E, et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms*, 2006, 21: 458–469
- 66 Czeisler C A, Shanahan T L, Klerman E B, et al. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med*, 1995, 332: 6–11
- 67 Srinivasan V, Smits M, Spence W, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, 2006, 7: 138–151
- 68 LeGates T A, Fernandez D C, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15: 443–454
- 69 Perlis M L, Giles D E, Buysse D J, et al. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord*, 1997, 42: 209–212
- 70 Brown R E, Basheer R, McKenna J T, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 2012, 92: 1087–1187
- 71 Perrin F, Peigneux P, Fuchs S, et al. Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Curr Biol*, 2004, 14: 1842–1846
- 72 Vandewalle G, Maquet P, Dijk D J. Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci*, 2009, 13: 429–438
- 73 Vandewalle G, Collignon O, Hull J T, et al. Blue light stimulates cognitive brain activity in visually blind individuals. *J Cogn Neurosci*, 2013, 25: 2072–2085
- 74 Vandewalle G, Gais S, Schabus M, et al. Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. *Cerebral Cortex*, 2007, 17: 2788–2795
- 75 Bonmati-Carrion M A, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid M J, et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 23448–23500
- 76 Haus E L, Smolensky M H. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, 2013, 17: 273–284
- 77 Stephenson R, Lim J, Famina S, et al. Sleep-wake behavior in the rat. *J Biol Rhythms*, 2012, 27: 490–501
- 78 Lewy A J, Lefler B J, Emens J S, et al. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 7414–7419

Phototransduction and brain circuitry of non-image-forming vision

ZHAO Huan, MA YuQian, AN Kai, HU JiaXi, CAI Yuan, BAO Jin & XUE Tian

Key Laboratory of Brain Function and Disease, Chinese Academy of Science, School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China

Perception of light not only results in image vision, but also modulates a number of biological functions that do not involve image formation, such as pupil light reflex and photoentrainment of circadian rhythm. Such non-image-forming vision is primarily mediated by a subset of retinal ganglion cells, termed as intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs), which express the photopigment melanopsin thereby exhibiting intrinsic photosensitivity. Since the groundbreaking discovery of ipRGCs approximately two decades ago, ample evidence suggests that ipRGCs project to various subcortical nuclei, and probably participate in a wider range of physiological processes than initially known. This article reviews important laboratory and clinical evidence and recent progress regarding phototransduction of ipRGCs and brain circuitry in non-image vision.

non-image-forming vision, ipRGCs, phototransduction, brain circuitry, neurophysiology

doi: [10.1360/N052016-00359](https://doi.org/10.1360/N052016-00359)