

ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО ПИГМЕНТА
РОДОПСИНА: АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

© 2020 г. М. А. Островский*

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

²Кафедра молекулярной физиологии, Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

*E-mail: ostrovsky3535@mail.ru

Поступила в редакцию 24.02.2020 г.

После доработки 26.02.2020 г.

Принята к публикации 26.02.2020 г.

На протяжении почти 150 лет родопсин привлекает внимание исследователей, остается “горячей точкой” современной биологии. В механизме зрительной рецепции родопсин обеспечивает несколько ключевых физиологических функций: спектральную чувствительность, фототрансдукцию, световую и темновую адаптацию. С родопсином и зрительным (ретиноидным) циклом родопсина связан патогенез целого ряда форм дегенеративных заболеваний сетчатки. В последнее время родопсин рассматривается как перспективный оптогенетический “инструмент” для протезирования дегенеративной сетчатки. В статье рассмотрены наиболее актуальные и активно обсуждаемые проблемы молекулярной физиологии родопсина.

Ключевые слова: родопсин, эволюция родопсинов, спектральная настройка зрительных пигментов, фотохимия родопсина, фототрансдукция, зрительный (ретиноидный) цикл, оптогенетическое протезирование дегенеративной сетчатки

DOI: 10.31857/S0869813920040056

ЗРИТЕЛЬНЫЙ РОДОПСИН В СЕМЕЙСТВЕ
РЕТИНАЛЬ-СОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ

Название “родопсин” происходит от двух греческих слов: “*rhodo*” – розовый и “*opsis*” – видеть. До конца 50-х–начала 60-х годов он назывался “зрительным пурпуром”, а еще ранее, после его открытия в 1876 г. Ференцем Боллем, *Sehestoff* – “зрительным веществом”. В настоящее время название родопсины распространилось на большое семейство ретиналь-содержащих белков – и на родопсины многоклеточных, включая зрительные родопсины (родопсины II типа по современной классификации), и на микробиальные родопсины (родопсины I типа). Родопсины обнаружены во всех трех царствах – архея, эубактерии и эукариоты.

Микробиальные родопсины – одни из самых древних белков биосферы. Бактериородопсин – первый из обнаруженных микробиальных родопсинов и ответственный за бескислородный фотосинтез – возник в прокариотах около 3.5 млрд лет назад. К микробиальным родопсинам относятся протейородопсин – бактериальная версия родопсина, обнаруженная у протистов динофлагеллят, сенсорные родопсины, каналные родопсины одноклеточных водорослей, галородопсин и бактериородопсин галофильных архебактерий. Функциями микробиальных родопсинов являются

эволюционно древняя форма фотосинтеза (бактериородопсин) и фототаксис (сенсорные родопсины). Эти функции обеспечиваются свето-индуцированным переносом протонов, катионов или анионов (хлора).

Родопсины II типа, в том числе зрительные, — одни из древнейших белков животного царства. Они появились у эукариот около миллиарда лет назад (для обзора см. [1–3]). Подавляющее большинство родопсинов II типа функционируют как G-белок связывающие рецепторы. В основном, они несут фоторецепторную функцию. Однако, это необязательно. Идентифицировано несколько подгрупп незрительных опсинов. К ним, в частности, относятся *меланопсин*, найденный в ганглиозных клетках сетчатки, а также в клетках мозга, и ответственный за циркадные ритмы и зрачковый рефлекс; *нейропсин* (Орп5), найденный в нервных клетках; *энцефалопсин*, обнаруженный в клетках мозга и висцеральных органов; *перопсин*, найденный в клетках ретинального пигментного эпителия (для обзора см. [4]).

Общим для всего класса ретиналь-содержащих белков являются структура апо-белка — опсина с его семью трансмембранными альфа-спиральными сегментами и кофактор (хромофор) — ретиналь, поглощающий квант света. В молекуле ретиналь-содержащих белков ретиналь ковалентно связан всегда с лизиновым остатком опсина в седьмом альфа-спиральном сегменте. Наиболее консервативным доменом ретиналь-содержащих белков является хромофорный центр. Белковое окружение ретиналя в хромофорном центре принципиально важно и для спектральной настройки, и для осуществления сверхбыстрой фотоизомеризации — одной из самых быстрых в природе фотохимических реакций (для обзора см. [5]).

Следует признать, что вопрос об эволюционной связи между микробными родопсинами I типа и родопсинами многоклеточных II типа, по-существу, остается открытым. Их несомненная похожесть может быть результатом конвергентной эволюции [4]. С другой стороны, нельзя исключить, что их похожесть может быть следствием существования общего и утерянного предшественника [6].

Наряду с вопросом об эволюционной связи между микробными родопсинами I типа и родопсинами многоклеточных II типа, активнейшим образом обсуждается вопрос об эволюции G-белок-связывающих рецепторов и зрительном родопсине как их типичном представителе (или предшественнике). Именно зрительный родопсин служит в настоящее время самой адекватной моделью для исследования структур и механизмов активации всего класса G-белок-связывающих рецепторов. Несомненно, эволюция ретиналь-содержащих белков, как и эволюция G-белок-связывающих рецепторов, остаются одним из актуальных направлений современной биологии (для обзора см. [7]).

СПЕКТРАЛЬНАЯ НАСТРОЙКА ЗРИТЕЛЬНЫХ ПИГМЕНТОВ: ЭВОЛЮЦИОННАЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ВРЕМЕННЫЕ ШКАЛЫ

Во всех разнообразных типах органов зрения, во всех типах фоторецепторных клеток, начиная со светочувствительных клеток простейших многоклеточных организмов и кончая фоторецепторными клетками рабдомерного или реснитчатого (палочки и колбочки) типа высокоорганизованных беспозвоночных и позвоночных животных, светочувствительной молекулой является G-белок-связывающий зрительный пигмент родопсин с 11-*цис* изомером ретиналя или 11-*цис*-дегидроретиналя в качестве хромофорной группы. Спектральное и фотохимическое разнообразие зрительных пигментов обеспечивается аминокислотными заменами белковой части молекулы, главным образом в хромофорном центре опсина. В принципе, спектральная настройка возможна в двух временных шкалах: длительной эволюционной и сравнительно краткосрочной, адаптационной (физиологической).

Внутримолекулярные механизмы эволюционной спектральной настройки зрительных пигментов позвоночных в настоящее время достаточно хорошо изучены. Например, сдвиг спектра поглощения коротковолнового “ультрафиолетового” пигмента в фиолетово-синюю область видимого спектра требует всего одной аминокислотной замены в хромофорном центре опсина [8]. Спектральная настройка длинноволновых пигментов в “красных” колбочках рептилий, птиц и млекопитающих требует нескольких аминокислотных замен, включая анион (хлор)-связывающие центры в хромофорном центре. Впервые ионохромные свойства этих пигментов были показаны у геккона [9]. Нами было показано, что удаление ионов хлора не только смещает в коротковолновую область (примерно на 30 нм) максимум спектра поглощения йодопсина цыпленка в дигитониновом экстракте [10] и в колбочках изолированной сетчатки лягушки [11], но и подавляет функциональную активность (падение или даже исчезновению позднего рецепторного потенциала в ответ на красную вспышку света) красно-чувствительных колбочек изолированной сетчатки золотой рыбки [12]. Что касается спектральной настройки палочкового зрительного пигмента (родопсина), то ее, практически, не существует: почти у всех наземных позвоночных максимум спектра поглощения родопсина находится в области 500 нм. Хотя палочковый родопсин и колбочковые зрительные пигменты содержат один и тот же хромофор – 11-*цис* ретиналь, существенным образом отличаются не только их спектры поглощения, но и их фотохимические, биохимические и физиологические свойства [13]. Это связано с различным белковым окружением хромофора в хромофорном центре палочкового и колбочковых опсинов. Так, например, недавно удалось показать, используя аналоги 11-*цис* ретиналя, что структура хромофор-связывающего центра опсина синих колбочек человека существенно отличается от структуры хромофор-связывающего центра опсина зеленых и красных колбочек [14]. Такое различие еще раз подтверждает их различное филогенетическое происхождение [15].

Выяснение детальной молекулярной организации хромофор-связывающего центра колбочковых пигментов принципиально важно для понимания особенностей фотохимии, биохимии и физиологии колбочкового зрения. Актуальной задачей в этой связи является кристаллизация колбочковых пигментов и их рентгеноструктурное исследование. До настоящего времени ни один из них, в отличие от родопсина, не кристаллизован.

Что касается адаптационной, физиологической спектральной настройки зрительных пигментов – сезонной или зависящей от условий освещения, то, как правило, речь идет о замене хромофорной группы – 11-*цис*-ретиналя (ретиналь₁ – альдегид витамина А₁), поглощающего в более коротковолновой области спектра, на 11-*цис*-дегидроретиналь (ретиналь₂ – альдегид витамина А₂), который за счет добавочной двойной связи в бета-иононовом кольце молекулы ретиналя поглощает в более длинноволновой области спектра. Однако, этот общепринятый механизм не всегда работает, во всяком случае, в отношении беспозвоночных [16]. Совместно с финскими коллегами нами было предпринято подробное сравнительно-физиологическое исследование механизмов адаптационных изменений спектральной чувствительности глаза и спектральной настройки родопсина ракообразных, а именно креветок рода мизид (genus *Mysis*; Mysida, Crustacea), в зависимости от среды обитания [17, 18]. Род ракообразных *Mysis* можно рассматривать как исключительно удобную модель для исследования их эпигенетического и “быстрого”, физиологического адаптационного ответа на изменение условий световой среды обитания и других экологических факторов (солености и т.д.). Мизиды неоднократно меняли среду обитания как на межвидовом, так и внутривидовом уровнях, причем за разные периоды времени – от миллионов лет до всего нескольких тысячелетий. Морская и озерная популяции вида *Mysis relicta* разделились сравнительно недавно – в

конце ледникового периода, около 10000 лет назад. В отличие от морской, в пресных водах, содержащих различного рода взвеси, уже на сравнительно небольшой глубине света доходит мало, и он смещен в длинноволновую область спектра. Поэтому спектры поглощения родопсинов, обеспечивающих “сумеречное” зрение в пресных и малопрозрачных водах, как правило, смещены в длинноволновую область спектра. Именно такая, отвечающая этому правилу спектральная настройка зрительного пигмента была обнаружена нами у морской и озерной популяций креветок *Mysis relicta*. Максимум поглощения родопсина у морских креветок находится в области 530 нм, а у обитающей на большой глубине озерных – в области 560 нм [17]. Спектральная чувствительность глаза озерной популяции также смещена примерно на 30 нм в “красную” область спектра по сравнению с морской [19]. Важно при этом подчеркнуть, что спектральная чувствительность глаза креветок существенно смещена по отношению к спектрам поглощения их зрительных пигментов в длинноволновую область. Действительно, максимум поглощения родопсина у морских креветок находится в области 530 нм, а спектральная чувствительность их глаза имеет максимум около 570 нм; у озерных максимум поглощения родопсина в области 560 нм, а максимум спектральной чувствительности глаза около 600 нм. Как известно, в длинноволновом смещении спектральной чувствительности глаза принимают участие желтые, частично отфильтровывающие синий свет экранирующие пигменты – это входящие в состав оммохромных гранул ксантомматины и каротиноиды [20]. Нами было показано, что именно ксантомматины в составе оммохромных гранул в качестве внутриглазных светофильтров формируют длинноволновое смещение спектральной чувствительности глаза обеих популяций креветок *M. relicta* [21]. Поскольку до глубины озера, на которой обитают озерные креветки, в области 680 нм доходит ничтожное количество света, а свет короче 550 нм полностью отсекается, то длинноволновая спектральная настройка и зрительного пигмента, и спектральной чувствительности глаза принципиально важны для адаптации их зрения к световой среде обитания. Подобный (на 20–30 нм) длинноволновый спектральный сдвиг у озерных популяций по сравнению с морскими был найден еще у трех северных видов мизид, претерпевших более чем двухмиллионный период эволюции и дивергенции опсинового гена [22].

Каковы механизмы спектральной настройки зрительного пигмента? Естественно было предположить, что в зрительных пигментах морской и озерной популяций *M. relicta* содержатся разные формы 11-*цис* ретиналя – у морской 11-*цис* ретиналь₁ (A1), а у озерной 11-*цис* ретиналь₂ (A2). Как давно известно, замена хромофора A1 на A2 в том же самом опсине приводит к длинноволновому смещению максимума спектра поглощения примерно на 30 нм [23]. Такая замена A1 ↔ A2 (родопсин ↔ порфиросин) обеспечивает “быструю”, физиологическую, например, сезонную, настройку спектральной чувствительности глаза у рыб и амфибий [24, 25], а также, по крайней мере, у одного вида ракообразных – у пресноводных крабов, у которых баланс между двумя формами хромофоров зависит от факторов окружающей среды, в первую очередь света и температуры [26]. Однако, вопреки ожиданиям, нами было четко показано, что различия в спектрах поглощения зрительных пигментов в рабдомимах озерной и морской популяций одного и того же вида *Mysis relicta* не связаны с использованием различных форм хромофоров – и у тех, и у других хромофором является один и тот же 11-*цис* изомер ретиналя₁ (A1), в то время как хромофор A2 в зрительных пигментах этих популяций отсутствовал [27]. Скорее всего, зрительные пигменты и других видов мизид содержат только хромофор A1. Мизиды принципиально отличаются от пресноводных ракообразных, обладающих A1 ↔ A2 системой, тем, что мизиды – это исходно морские ракообразные, а не пресноводные. Поэтому у них как морских ракообразных A1 ↔ A2 система отсутствует. И хотя мизиды меняли, притом неоднократно, среду обитания с морской на пресноводную,

биохимическая система обмена $A1 \leftrightarrow A2$ у них так и не появилась. Иными словами, будучи исходно морскими ракообразными, мизиды не использовали $A1 \leftrightarrow A2$ обмен для изменения спектральной чувствительности глаза.

Что касается белковой части молекулы — опсина, аминокислотные замены в хромофорном центре которого определяют эволюционную спектральную настройку зрительных пигментов, то попытки найти различия между опсинами морской и озерной популяциями пока не увенчались успехом. Конкретно, не было найдено различия в гене опсина, кодирующего аминокислотную последовательность родопсина в рабдомах озерной и морской популяций *Mysis relicta* [22]. Вместе с тем, в этой же работе при сравнении трех видов мизид — *M. relicta*, *M. salemaai* и *M. segers-tralei* — различия между видами в аминокислотной последовательности их опсинов на основе анализа генов найдены были. Интересно, что в рабдомах каждой из популяций *M. relicta* присутствуют оба зрительных пигмента — и средневолновый (зеленый) — 525–530 нм, и длинноволновый (красный) — 565–570 нм, но в существенно разных пропорциях; при этом экспрессируются они в разных рабдомах [28]. Можно полагать, и это требует дальнейших исследований, что различия в спектрах поглощения зрительных пигментов каждой из популяций *Mysis relicta*, их экспрессия и соотношение в разных рабдомах определяются в ходе развития некими эпигенетическими факторами, которые для морской и озерной популяций, судя по всему, различны.

Еще одним важным физиологическим отличием морской и озерной популяций является их разная чувствительность к повреждающему действию света: озерная гораздо более чувствительна, нежели морская [29]. Нами были подробно исследованы механизмы, лежащие в основе повреждающего действия света и защиты от него у обеих популяций [30, 31]. Как выяснилось, биохимическая система антиоксидантной защиты у них существенным образом не отличается. Единственное четкое различие, которое было обнаружено, — это содержание в структурах глаза экраняющих пигментов оммохромов, а также каротиноидов, обладающих как светофильтрующими, так и выраженными антиоксидантными свойствами (для обзора см. [32, 33]). В глазах морской популяции оммохромов оказалось существенно больше, чем у озерной. Этот факт может объяснять намного большую устойчивость глаза к повреждающему действию света у морской популяции креветок *Mysis relicta*, чем озерной [34].

Нет сомнения, что сравнительная физиология зрительных пигментов — чрезвычайно увлекательная область биологии зрения, обещающая новые, подчас неожиданные находки.

ФОТОХИМИЯ РОДОПСИНА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СВЕРХБЫСТРОЙ ФОТОИЗОМЕРИЗАЦИИ РЕТИНАЛЯ

Фототрансдукция запускается реакцией фотоизомеризации хромофорной группы родопсина — 11-*цис*-ретинаяля. Переход 11-*цис*-ретинаялевого хромофора в его полностью-*транс*-форму в качестве фотохимической реакции зрения был установлен Дж. Уолдом еще в 50-х годах (Нобелевская премия 1967 года). Выяснение детального механизма этой важнейшей реакции родопсина и других ретинаяль-содержащих белков особенно активизировалось в последнее время в связи с развитием техники фемтосекундной лазерной спектроскопии (для подробного обзора см. [5]).

Уникально организованный хромофорный центр ретинаяль-содержащих белков обеспечивает исключительно высокую скорость и эффективность реакции фотоизомеризации. Квантовый выход реакции зрительного родопсина — 0,67; в ходе реакции в молекуле запасается 58% поглощенной энергии кванта. Сама изомеризация происходит в суб-пикосекундной временной шкале. Во времена Дж Уолда та-

кую скорость фотоизомеризации ретиналя не могли себе даже представить. Как теперь стало ясно, реакция изомеризации 11-*цис* ретиналя в хромофорном центре родопсина происходит через коническое пересечение поверхностей потенциальной энергии, которое связывает электронно-возбужденное состояние ретиналя в опсине с основным состоянием первого продукта реакции – фотородопсина, в котором хромофор находится в искаженной, но уже полностью-*трансоидной* форме. По последним данным переход из *цис*- в *транс*-конфигурацию совершается за фантастически короткое время – в пределах 50 фемтосекунд [35, 36]. Это самая быстрая реакция в фотохимии, известная на сегодняшнее время. Родопсин в этом отношении становится парадигмой не только для фотобиологии, но и для фотохимии. Тепловой барьер изомеризации ретиналевого хромофора исключительно высок (45 ккал/моль) [37]. Физиологический смысл столь высокого теплового барьера изомеризации 11-*цис* ретиналя и столь высокой скорости и эффективности его фотоизомеризации состоит в том, чтобы, с одной стороны, исключить ложное срабатывание родопсина в темноте и, с другой стороны, чтобы использовать энергию поглощенного кванта именно для фотохимической реакции изомеризации с минимальной возможностью ее рассеяния в виде тепла или высвечивания в виде флуоресценции (квантовый выход флуоресценции родопсина исключительно мал – 5×10^{-3}). В отличие от изомеризации ретиналя в газовой фазе, т.е. в свободном, ничем не ограниченном пространстве, фотоизомеризация ретиналя как хромофорной группы совершается в теснейшем белковом окружении хромофорного центра, объем которого составляет всего 660 \AA^3 , а поверхность взаимодействия 11-*цис* ретиналя с белковым окружением равна, примерно, 230 \AA^2 [38]. И это означает, что тесное белковое окружение 11-*цис*-ретиналя не только не препятствует, а наоборот активно способствует сверхбыстрому и эффективному процессу фотоиндуцированного изменения геометрии хромофорной группы. Задача дальнейших исследований – выяснить, каким именно образом белковое окружение способствует ускорению и повышению эффективности первой и единственно фотохимической реакции в зрении.

С точки зрения эволюции ретиналь-содержащих белков представляет интерес сравнение параметров их фотохимических реакций. Так, сравнение времени достижения конического пересечения потенциальных поверхностей энергии показывает, что как для бычьего родопсина [39], так и родопсина осьминога [40] это время почти вдвое короче, чем у родопсина архебактерий – бактериородопсина [41]. Это различие может быть связано как различными *цис-транс* и *транс-цис* переходами – из 11-*цис* в полностью-*транс* конфигурацию в зрительном родопсине и из полностью-*транс* в 13-*цис* конфигурацию в бактериальном родопсине), так и с различной структурой их хромофор-связывающего центра. В любом случае, большую скорость фотоизомеризации 11-*цис* ретиналя в молекулы зрительного родопсина по сравнению с бактериальным родопсином можно рассматривать как свидетельство большего совершенства его хромофор-связывающего центра. Дальнейшее сравнение динамики фотоизомеризации ретиналевого хромофора в ретиналь-содержащих белках животного и микробного родопсинов и родопсинов простейших представляет существенный интерес.

В этой связи можно назвать, по крайней мере, два перспективных направления: первое – это сравнение прямой и обратной (фотохромной) реакций родопсинов, второе – получение генетически модифицированного в области хромофорного центра родопсина и изучение особенностей его фотореакций. Что касается первого направления, то исследования прямой и обратной (фотохромной) реакций зрительного родопсина были начаты еще в начале 60-х годов в лаборатории Дж. Уолда. В классической работе Йошизавы и Уолда было показано, что при температуре жидкого азота возможен фотопереход батородопсина (трансоидная форма ретина-

ля) обратно в родопсин (11-*цис*-ретиаль) с незначительной примесью изородопсина (9-*цис*-ретиаль) [42].

Продукты фотопревращения родопсина фотоактивны. Обратные фотореакции ранних продуктов, естественно, эффективнее, чем более поздних. Так, батородопсин регенерирует практически полностью [42], а метародопсин II в палочке сетчатки лягушки – лишь на 45% [43]. Существенно, что при обратной фотореакции никаких промежуточных продуктов не образуется, о чем свидетельствует наличие изобестической точки в спектрах поглощения, записанных в различные моменты времени [42, 44]. Именно в опытах по изучению прямых и обратных реакций зрительного пигмента было открыто явление изохромии родопсина и продуктов его фотолиза. Было показано, что в ходе процесса обесцвечивания образуются две спектрально неотличимые формы метародопсина I, одна из которых способна к фоторегенерации, а другая – нет [45]. При подробном исследовании фотохромных реакций родопсина при низких температурах нами было показано, что со стадии метародопсина I, образуется две спектрально идентичные изохромные формы родопсина, одна из которых является стабильной при комнатной температуре, а другая нестабильна [44, 46].

Интерес к изучению фотообратимых реакций родопсина в последнее время возрос в связи с тем, что эти реакции могут рассматриваться в качестве прообраза молекулярных фотопереклюателей, обладающих исключительно высокой скоростью, высоким квантовым выходом и спектрально различимыми темновой и светоиндуцированной формами. Например, естественная способность родопсина беспозвоночных к фотообратимости с поздней стадии (метародопсина) лежит в основе как физиологического механизма его фоторегенерации, так и попыток его использования в биотехнологии. Например, нами в ситуации *in vitro* был продемонстрирован при комнатной температуре многократный фотопереход родопсина осьминога в метародопсин и обратно [47].

Однако наиболее привлекательным с точки зрения прообраза молекулярных фотопереклюателей являются ранние стадии фотопревращения родопсина: стадии фото- и батородопсина [48]. С помощью лазерной абсорбционной спектроскопии высокого разрешения нами совместно с физиками Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН были подробно исследованы прямые и обратные фотореакции бычьего родопсина в сравнении с таковыми реакциями бактериородопсина. С использованием двухимпульсной системы были исследованы прямые реакции [49–51], а с помощью трехимпульсной фемтосекундной лазерной системы, специально разработанной для исследования обратных фотореакций, – прямые и обратные реакции родопсина [52–54]. С помощью такой трехимпульсной лазерной системы нами впервые при комнатной температуре была зарегистрирована обратимая реакция зрительного родопсина в фемтосекундном диапазоне времени: сначала переход родопсина (ретиаль в 11-*цис*-изомерной форме) в первичный фотопродукт – фотородопсин (ретиаль в *транс*-изомерной форме), а затем, в ответ на поглощение второго кванта света, фотопереход обратно из фотородопсина в родопсин. Сравнительный анализ динамики прямой и обратной фотохимической реакции бактериородопсина и зрительного родопсина показал, что в случае бактериородопсина квантовый выход обратной реакции намного – примерно в шесть раз – выше, чем у зрительного родопсина, при том, что квантовые выходы прямой реакции у них близки [54]. Можно думать, что низкий квантовый выход обратной реакции эволюционно более “молодого” зрительного родопсина физиологически оправдан, а именно повышает надежность работы родопсина (прямая реакция с высоким квантовым выходом) как триггера процесса фототрансдукции.

ЗАПУСК МЕХАНИЗМА ФОТОТРАНСДУКЦИИ И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РОДОПСИНА В ФОТОРЕЦЕПТОРНОЙ МЕМБРАНЕ

Родопсин можно уподобить молекулярному переключателю: он полностью неактивен в темноте, и на стадии образования метародопсина II (Meta-II) становится активным, т.е. способным взаимодействовать с трансдуцином. Активация родопсина, согласно современным представлениям, происходит в результате разрушения т.н. “цитоплазматического ионного замка”, расположенного между III и VI альфа-спиральными сегментами, и смещения III, V и VI альфа-спиральных сегментов (для обзора см. [55–57]). Что касается разрушения цитоплазматического ионного “замка”, то нами еще в конце 60-х годов [58], а затем в середине 80-х годов [59] было показано, что образование метародопсина II сопровождается поглощением извне и связыванием, а не переносом протона через фоторецепторную мембрану, в отличие от бактериородопсина, функция которого – перенос протона через пурпурную мембрану. Много позже стало ясно, что связывание протона лежит в основе двухстадийного переключения родопсина из его темнового, неактивного состояния в физиологически активное, т.е. метародопсин II.

В середине 80-х годов, продолжая исследования внутримолекулярного механизма активации родопсина, мы, используя метод ЭПР-спектроскопии с переносом насыщения и спиновые метки, ковалентно связанные с доступными гидрофильными SH-группами цистеиновых остатков родопсина (Cys140 и Cys316), впервые наблюдали увеличение конформационной подвижности цитоплазматических “петель” при переходе родопсина в метародопсин II и уменьшение их подвижности при обратном фотопереходе из метародопсина II в смесь продуктов, включающую фоторегенерированный родопсин и метародопсин III [60, 61]. То, что именно эти два цистеина – Cys140 и Cys316, находятся в цитоплазматической “петле” и доступны для связывания со спиновыми метками, позже было подтверждено [62].

С помощью ЭПР методов были показаны не только внутримолекулярные перестройки в гидрофильных “петлях”, но и смещения трансмембранных “тяжей” на стадии образования метародопсина II. Эти конформационные перестройки являются критическими для передачи сигнала от G-белок-связывающего рецептора к G-белку, в данном случае для передачи сигнала от родопсина к трансдуцину. С появлением же импульсного режима ЭПР-регистрации появилась возможность наблюдать динамику и определять амплитуду структурных конформационных перестроек, что дало бесценную информацию о внутримолекулярной “механике” функционирования G-белок-связывающих рецепторов [63]. Следует подчеркнуть, что метод ЭПР в сочетании со спиновыми метками сыграл важнейшую роль в описании фотоиндуцированных конформационных перестроек родопсина и других мембранных белков, поскольку их можно было наблюдать в естественной, билипидной среде.

Кристаллизация родопсина в его темновом состоянии [64], и значительно позже в его физиологически активном состоянии, крайне нестабильным при кристаллизации [65], позволила получить детальные рентгеноструктурные данные, касающиеся структуры родопсина и его внутримолекулярных конформационных перестроек при переходе в метародопсин II [66–68]. Коротко, полученная с помощью совокупности самых различных методов картина перехода родопсина в метародопсин II выглядит в настоящее время так: полностью-*транс*-ретинаяль, образовавшийся в результате фотоизомеризации II-*цис* ретинаяля и “не помещающийся” в хромофорном “центре” (“кармане”) опсина инициирует смещение внутримембранных, III, V и VI альфа-спиральных сегментов, и разрушение “цитоплазматического ионного замка”. Все это вместе приводит, в конечном счете, к формированию в области гидрофильного цитоплазматического домена “щели”, в которую

“входит” С-полипептидный конец α -субъединицы трансдуцина, тем самым активируя его (для обзора см. [66]).

До сравнительно недавнего времени не вызывало сомнения, что родопсин взаимодействует и активирует трансдуцин [69] и другие белки фоторецепторного каскада, например, связывает арестин [70], в мономерной форме. Действительно, традиционное представление о механизме фототрансдукции у позвоночных основано на свободном перемещении белков в жидкой (вязкость около 2 пуаз) фоторецепторной мембране. Вместе с тем, за последние годы появилась целая серия работ, выполненных, в основном, методами атомно-силовой и крио-электронной микроскопии, согласно которым родопсин в фоторецепторной мембране находится в димерной или даже олигомерной форме. Суммируя результаты этих работ, можно выделить четыре иерархических уровня олигомерной организации родопсина в фоторецепторной мембране: (а) диффузное распределение мономеров по всему диску, (б) диффузное распределение мономеров в центре диска, (в) диффузное распределение рядов димеров, (г) параллельное расположение полос, состоящих из 2-х рядов димеров родопсина [71]. В ряде работ обсуждаются преимущества паракристаллической организации родопсина для осуществления процесса фототрансдукции [72–74]. В то же время, в ряде работ, выполненных методами ЭПР [75, 76] и калориметрии [76], показано, что как родопсин, так и опсин находятся в мембране диска в мономерном состоянии.

Нами в сравнительном малоугловом нейтронном и малоугловом рентгеновском исследовании недавно получены данные, указывающие на то, что димерных цепочек и тем более полос в плоскости диска нет; мы не можем сказать, в какой форме находится родопсин – мономерной или димерной, но мы можем утверждать, что структуризация молекул родопсина в фоторецепторной мембране отсутствует [77, 78]. При этом молекулы родопсина расположены в фоторецепторной мембране диффузно, с исключительно высокой плотностью и совершенно явно без какой-либо регулярной упаковки. Следует в этой связи обратить внимание на рентгеноструктурную работу, выполненную на родопсин-содержащих нанодисках [67]. В этой работе было показано, что в мономерной форме родопсин при переходе к метародопсину II претерпевает конформационные изменения, описанные в рентгеноструктурных работах и ранее. Однако при димеризации взаимодействие между двумя молекулами родопсина оказывает тормозное влияние на их конформационные перестройки на стадии образования метародопсина II, а именно подавляет эти перестройки в ключевых для активации родопсина трансмембранных, альфа-спиральных сегментах. Иными словами, конформационные изменения, характерные для перехода родопсина в метародопсин II, при димеризации существенным образом затормаживаются. В этой связи можно согласиться с В.И. Говардовским, по мнению которого в механизме фототрансдукции работает мономерная форма родопсина, а олигомеры родопсина в процессе фототрансдукции не участвуют [79]. Иными словами, регулируемая светом олигомеризация родопсина могла бы быть одним из физиологических механизмов адаптации фоторецепторной клетки к меняющимся условиям освещения.

Проблема конформационных перестроек родопсина на различных стадиях его фотопревращения и его супрамолекулярная организация в фоторецепторной мембране остаются дискуссионным, исключительно актуальным и требующими дальнейших исследований (для обзора см. [68, 80]). Ее решение принципиально важно как для понимания механизма фототрансдукции, так и механизма функционирования родопсин-подобного А-класса G-белок-связывающих рецепторов [81].

ФОТОЛИЗ РОДОПСИНА, РЕТИНОИДНЫЙ ЦИКЛ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕТЧАТКИ

На последней стадии фотопревращения родопсина происходит гидролиз (фотолиз) ковалентной связи Шиффова основания и высвобождение в липидный бислой фоторецепторной мембраны свободного полностью-*транс*-ретинала. В результате в мембране остается апобелок опсин без хромофорной группы, а свободный полностью-*транс*-ретинол удаляется из мембраны. Далее в игру вступает т.н. зрительный (ретиноидный) цикл. Его функцией является превращение высвободившегося из опсина полностью-*транс*-ретинала снова в 11-*цис* ретинол, доставка 11-*цис* ретинола к опсину и встраивание его в хромофорный центр (регенерация родопсина). Кроме того, в зрительный цикл входит также превращение витамина А (полностью-*транс* ретинола), доставляемого из кровяного русла в пигментный эпителий, в 11-*цис* ретинол. Удаление из фоторецепторной мембраны полностью-*транс*-ретинола обеспечивают два фермента – ретинолдегидрогеназа 8 (RDH8) и АТФ-зависимый переносчик – мембранный белок ABCR4 (ATP-binding cassette transporter, retina-specific). Фермент RDH8 в реакции, катализируемой NADPH, восстанавливает полностью-*транс*-ретинол до нетоксичной спиртовой формы – полностью-*транс*-ретинола. Переносчик ABCR4 транспортирует через фоторецепторную мембрану не столько сам полностью-*транс*-ретинол, сколько N-ретинилиден-фосфатидилэтаноламин – продукт взаимодействия полностью-*транс*-ретинола с фосфатидилэтаноламином. Как именно согласована в зрительном цикле работа этих двух, локализованных в различных частях фоторецепторного диска ферментов – RDH8 и ABCR4 остается неясным (для см. обзора [82]). С дефектом ABCR4 связан ряд дегенеративных заболеваний, в первую очередь моногенное заболевание болезнь Штаргардта [83]. Дефекты ABCR4 приводят к массивному накоплению в клетках РПЭ липофусциновых гранул, содержащих около двух десятков бисретиноидов. Восстановленный ферментом RDH8 полностью-*транс*-ретинол переносится затем из наружного сегмента в пигментный эпителий. Здесь он этерифицируется лецитин-ретинолацилтрансферазой до ретинолового эфира, а затем одним из ключевых ферментов зрительного цикла – изомерогидролазой RPE65 (также известной как изомераза I) превращается в 11-*цис*-ретинол. После этого 11-*цис*-ретинол окисляется до 11-*цис*-ретинола и доставляется обратно в наружный сегмент. Таким образом, зрительный (ретиноидный) цикл замыкается: высвободившийся в ходе фотолиза полностью-*транс*-ретинол вновь превращается в 11-*цис*-ретинол, который встраивается в хромофорный центр опсина, в результате чего происходит регенерация зрительного пигмента.

Следует обратить внимание на важный для осуществления зрительного цикла интерфоторецепторный ретиноид-связывающий белок – (interphotoreceptor retinoid-binding protein – IRBP), находящийся во внутриретиальном, межклеточном пространстве. Его основная функция – ретиноидный обмен между фоторецепторами и РПЭ, а также Мюллеровскими клетками. Оказалось, также, что IRBP обладает защитной функцией: он способен перехватывать свободные радикалы [84] и защищать от фотоповреждения ретиноиды, которые он переносит [85]. Сам он при этом, как мы показали, может подвергаться повреждению (фотоокислению) [86].

Большинство форм дегенеративных заболеваний сетчатки связаны с дефектами белков зрительного цикла. Поэтому основные усилия направлены на поиск препаратов для его регуляции, в частности на поиск препаратов для лечения т.н. “сухой” формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) – самой распространенной и социально-значимой из этих форм. В настоящее время предложены ряд препаратов, успешно прошедших, как правило, доклинические испытания, но, тем не менее, еще не разрешенные для клиники. К ним относятся ингибиторы ретинолизомеразы (RPE65), подавляющие регенерацию родопсина и уменьшающие накопление

бисретиноида (A2E) в пигментном эпителии. Однако клинические испытания такого препарата (Emixustat фирмы Acucela Inc. Seattle, USA) не показали значительной разницы в развитии ВМД или улучшении остроты зрения. Был предложен препарат (Fenretinide фирмы ReVision Therapeutics), подавляющий доставку ретинола (витамин А) в пигментный эпителий и, тем самым, уменьшающий накопление в нем бисретиноида А2Е. Однако и он в клиническом исследовании заметного эффекта не проявил. Весьма перспективен поиск “перехватчиков” токсичного и фототоксичного свободного полностью-*транс*-ретинола, высвобождающегося из опсина на последней стадии фотолиза. В экспериментах на животных такие препараты (т.н. NS2, Neuron Systems, Inc. Burlington, VM200, Vision Medicines и Soraprazan, Katairo GmbH) эффективно предотвращают образование бисретиноидов (A2E) и самих липофусциновых гранул. Но ни один из них пока до клиники не дошел. Перспективен также поиск антиоксидантов, перехватчиков активных форм кислорода. Нами в последнее время предложен новый антиоксидант – фотопротектор “ОКСИБИОЛ” (6-гидрокси-2-аминобензотиазола N-ацетил-L-цистеината) [87, 88]. Сравнении его с другими известными антиоксидантами из того же ряда водорастворимых гетероциклических соединений – мексидолом и эмоксипином показало, что оксибиол обладает более выраженными антирадикальной и антиоксидантной активностями, он эффективно инактивирует фототоксическое действие липофусциновых гранул, исключительно устойчив к действию ультрафиолетового и видимого света, что очень важно для его возможного использования как фотопротектора в офтальмологии; кроме того оксибиол обладает высокой антигликирующей активностью. К сожалению, до клинических испытаний оксибиол пока не дошел.

Как известно, свет в зрении выступает не только как носитель информации, но и как потенциально опасный повреждающий фактор. Это так называемый “фотобиологический парадокс зрения”, который в ходе эволюции был успешно разрешен формированием многоуровневой системы защиты структур глаза от опасности такого повреждения [89–91]. Опасность фотоповреждения связана с тем, что в фоторецепторах и РПЭ присутствуют все три фактора, определяющие развитие фотоокислительного стресса по механизму свободно-радикального окисления: фотосенсибилизаторы, кислород и легко окисляющиеся субстраты, в первую очередь полиненасыщенные жирные кислоты в наружном сегменте фоторецепторов. Фотосенсибилизаторами, в основном, выступают полностью-*транс*-ретиноль и бисретиноиды. Они способны повредить искусственные мембраны [92, 93], белки (родопсин) и липиды [94, 95], также и сами фоторецепторные клетки (опыты на нокаутных животных (Abca4^{-/-} Rdh^{-/-} мыши) [96].

Фотосенсибилизирующей активностью обладают и сами липофусциновые гранулы. Нами было впервые показано, что при действии видимого света липофусциновые гранулы способны образовывать активные формы кислорода (суперокисные радикалы), при этом максимум спектра действия их образования находится в синей области спектра [97, 98]. Бисретиноиды обладают не только фотосенсибилизирующим, но и токсическим (вполне вероятно, детергентным) действием. В частности, А2Е и его фотоокисленные продукты высвобождаются при освещении из липофусциновых гранул и повреждают биологические мембраны, в том числе мембраны митохондрий, что может инициировать апоптоз клеток РПЭ [99]. Подробнее об этом в обзорах [100, 101].

Что касается опасности повреждающего действия света на сетчатку и РПЭ, то совокупность огромного количества биохимических, цитологических, электрофизиологических и психофизиологических данных свидетельствуют о том, что потенциально опасна именно коротковолновая (фиолетово-синяя) часть видимого спектра и что частичная фильтрация этой части спектра (интраокулярные линзы,

очки, свето-гигиенические мероприятия) способны оказать защитное, профилактическое действие [102–104].

Бисретиноиды обладают сильной флуоресценцией. На этом их свойстве основан неинвазивный метод диагностики старческих изменений и дегенеративных заболеваний сетчатки – метод аутофлуоресценции глазного дна, который в последнее время получил в офтальмологии широкое распространение. Основной вклад в аутофлуоресценцию глазного дна вносят бисретиноиды (флуорофоры) липофусциновых гранул. Поскольку спектры поглощения и, соответственно, флуоресценции неокисленных и окисленных флуорофоров липофусциновых гранул различаются, то на регистрации этих различий мог бы быть основан компонентный анализ картины аутофлуоресценции глазного дна. В норме флуорофоры липофусциновых гранул в основном находятся в неокисленном состоянии. Однако при патологии (дегенеративных заболеваниях сетчатки), как мы показали, могут накапливаться продукты их окисления и деградации, спектры поглощения и флуоресценции которых сдвинуты в коротковолновую область [104, 105]. Такое смещение, регистрируемое методом аутофлуоресценции глазного дна, может быть использовано в качестве критерия ранней диагностики дегенеративного заболевания [107].

Другим перспективным подходом к усовершенствованию метода аутофлуоресценции глазного дна является определение времени жизни флуоресценции при определенных длинах волн возбуждения (т.н. “метод FLIM”, Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy). В офтальмологических испытаниях было показано, что временные характеристики флуоресценции, полученные методом FLIM для нормы и в случае ВМД различаются [108]. Используя метод регистрации кинетики затухания флуоресценции, нами было недавно показано, что различия этих временных характеристик FLIM в норме и при патологии объясняются, скорее всего, увеличением в составе липофусциновых гранул содержания продуктов фотоокисления и фотодегradации бисретиноидов [109, 110].

Таким образом, можно заключить, что увеличение при дегенеративном заболевании содержания продуктов фотоокисления и фотодегradации бисретиноидов в составе липофусциновых гранул проявляется как в сдвиге спектров их флуоресценции, так и в параметрах кинетических кривых затухания флуоресценции. Оба этих показателя могут стать основой для расширения диагностических возможностей современного, крайне эффективного неинвазивного метода аутофлуоресценции глазного дна, в первую очередь для ранней диагностики дегенеративных заболеваний сетчатки.

МИКРОБИАЛЬНЫЙ И ЗРИТЕЛЬНЫЙ РОДОПСИНЫ КАК ОПТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ “ИНСТРУМЕНТЫ” ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ СЕТЧАТКИ

Оптогенетика или точнее оптогенетические методы – новое, бурно развивающееся направление в биологии. Речь идет о методике, позволяющей светом регулировать физиологическую активность клетки. “Инструментом” оптогенетики является светочувствительный мембранный белок, ген которого доставляется в определенный тип клеток. В зависимости от того, какой канальной функцией обладают эти активируемые светом белки, катионы или анионы переносят они через мембрану, клетка деполаризуется или гиперполяризуется.

Широко используемыми “инструментами” оптогенетики являются родопсины. В основном это микробные родопсины – катионный канальный родопсин (деполяризация) и хлорный насос – галородопсин (гиперполяризация). В последнее время найден природный анионный канальный родопсин. Получают распространение также метаболитные зрительные родопсины позвоночных. Подробный обзор см. [111].

Оптогенетическое протезирование дегенеративной сетчатки, у которой, независимо от формы дегенераций, погибли фоторецепторные клетки – один из перспективных путей к восстановлению зрительной функции. Такое протезирование возможно, поскольку нижележащие нейронные слои сетчатки сохраняются в течение достаточно длительного времени, хотя и претерпевают структурные изменения (т.н. называемое “ремоделирование” сетчатки). Придание светочувствительности возможно и биполярным, и ганглиозным клеткам (для обзора см. [112]). Однако ганглиозные клетки более устойчивы к ремоделированию предпочтительнее для протезирования “слепой” сетчатки, хотя при этом полностью теряется возможность обработки информации в слоях сетчатки. Для протезирования сетчатки в экспериментах последних лет были использованы микробиальные родопсины (канальный родопсин 2, модификации канального родопсина 2 и галородопсин) и два G-белок-связывающего опсина (родопсин из палочек и меланопсин из светочувствительных ганглиозных клеток). Каждый из них имеет недостатки. Для канального родопсина основной недостаток – это низкая светочувствительность. Поэтому для освещения сетчатки требуется слишком яркий свет, потенциально опасный с точки зрения фотоповреждения. В отличие от микробиального, родопсин палочек и меланопсин высоко светочувствительны, но имеют слишком медленную кинетику (секунды или десятки секунд). И микробиальные, и животные родопсины работают в относительно узком диапазоне интенсивностей. Недавно появилась работа, в которой для протезирования ганглиозных клеток дегенеративной сетчатки мыши был использован опсин зеленых колбочек человека (MW-opsin) [113]. Этот опсин оказался столь же светочувствителен, как и опсин палочек, но имел на порядок более быструю кинетику. Авторы показали, что MW-opsin обеспечивает уникальную комбинацию скорости, чувствительности и световой адаптации. По их мнению, он исключительно перспективен для восстановления ключевых свойств естественного зрения. Однако целый ряд сложностей, в том числе проблема регенерации как этого колбочкового, так и палочкового родопсинов, могут не позволить, несмотря на всю привлекательность, использовать в ближайшем будущем опсины фоторецепторов для протезирования дегенеративной сетчатки.

Вместе с тем, использование микробиальных канальных родопсинов – катион- и анион-переносящих – для протезирования ганглиозных клеток дегенеративной сетчатки представляется весьма реальным и заманчивым. В настоящее время в США и во Франции разрешены и начаты клинические испытания оптогенетического протезирования сетчатки на поздней стадии дегенерации (пигментный ретинит) с использованием канального родопсина 2. В обоих испытаниях протезируются сохранившиеся ганглиозные клетки. Применяется один и тот же относительно простой метод: в глаз инъецируется аденоассоциированный вирус 2-го серотипа, несущий один оптогенетический “инструмент” – канальный родопсин 2 (США, ClinicalTrials.gov Identifier NCT02556736 и Франция, NCT03326336). О результатах этих испытаний информации пока нет.

Как известно, воссоздание ON-OFF и OFF-ON рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки необходимо для восстановления предметного зрения. В этой связи нами предпринят поиск необходимых для этого возбуждающих и тормозных родопсинов [114]. В последнее время получены результаты по субклеточному введению возбуждающего (катион-переносящий канальный родопсин) и тормозного (анион-переносящий канальный родопсин) микробиальных родопсинов в разные отделы нервной клетки – ее тело и дендриты [115]. Для достижения этого была создана и испытана оригинальная бицистронная генетическая конструкция, несущая в себе гены катионного и анионного канальных родопсинов, способная обеспечить воссоздание ON-OFF взаимодействий рецептивного поля ганглиозной клетки сетчатки [116].

В целом, анализ современного состояния проблемы оптогенетического протезирования дегенеративной сетчатки показывает, что

- восстановление зрения — первое, наиболее реальное и ближайшее применение методов оптогенетики в клинической практике;
- наиболее реалистичным способом оптогенетического протезирования сетчатки является в настоящее время использование канальных родопсинов;
- наибольшая надежность обеспечивается при оптогенетическом протезировании ганглиозных клеток дегенеративной сетчатки, а именно субпопуляций ON-OFF- и OFF-ON-ганглиозных клеток;
- аденоассоциированный вирус и сопряженный с ним специфичный промотор, разрешенные к применению, способны обеспечить доставку гена родопсина к клеткам сетчатки;
- использование спектрально отличающихся канальных родопсинов позволяет рассчитывать на восстановление в будущем не только монохроматического, но и цветового зрения;
- в случае успеха протезирования ганглиозных клеток у пациентов может быть восстановлено не только светоощущение, но и предметное зрение;
- и, наконец, важно подчеркнуть, что для оценки качества восстановленного зрения требуются клинические испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении почти 150 лет зрительные пигменты привлекает внимание исследователей, остаются “горячей точкой” современной биологии. Междисциплинарный подход к их изучению открывает все новые и новые возможности для понимания молекулярных механизмов первичных процессов зрения и понимания патогенеза, путей диагностики и разработки способов лечения тяжелых дегенеративных заболеваний сетчатки глаза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана: Программой фундаментальных исследований президиума РАН № 13, грантами РФФИ № 18-015-00305-а, РФФИ № 17-00-00166-КОМФИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Spudich J.L., Yang C.S., Jung K.H. et al.* Retinylidene proteins: structures and functions from archaea to humans. *Ann. Rev. Cell Develop. Biol.* 16: 365–392. 2000.
2. *Lamb T.D., Collin S.P., Pugh E.N., Jr.* Evolution of the Vertebrate Eye: Opsins, Photoreceptors, Retina and Eye Cup. *Nature Rev. Neurosci.* 8: 960–975. 2007.
3. *Розанов А.Ю.* Условия жизни на ранней земле после 4.0 млрд лет назад. Проблемы происхождения жизни. М. РАН 2009. [Rozanov A.Y. *Usloviya zhizni na ranney zemle posle 4.0 mlrd. let nazad. Problemy proiskhozhdeniya zhizni.* [Living conditions on early earth after 4.0 billion years ago. The problems of the origin of life] Moscow. RAS. 2009].
4. *Mackin A., Roy R.A., Theobald D.L.* An empirical test of convergent evolution in rhodopsins. *Mol. Biol. Evol.* 31: 85–95. 2014. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst171>
5. *Ostrovsky M.A., Feldman T.B.* Chemistry and molecular physiology of vision: the photosensitive protein rhodopsin. *Russ. Chem. Rev.* 81(11): 1071–1090. 2012.
6. *Shen L., Chen C., Zheng H. et al.* The evolutionary relationship between microbial rhodopsins and metazoan rhodopsins. *Scientific World J.* 2013. <https://doi.org/0.1155/2013/435651>
7. *Ostrovsky M.A.* Rhodopsin: Evolution and Comparative Physiology. *Paleontolog. J.* 5: 103–113. 2017.
8. *Hunt D.M., Carvalho L.S., Cowing J.A. et al.* Spectral tuning of shortwave-sensitive visual pigments in vertebrates. *Photochem. Photobiol.* 83(2): 303–310. 2007.
9. *Crescitelli F.* Ionochromic behavior of gecko visual pigments. *Science.* 195: 187–188. 1977.

10. *Slobodianskaya E.M., Abrashin E.V., Ostrovsky M.A.* The study of the ionochromic properties of visual pigments of chicken. *Bioorganic Chem.* 6(2): 223–226. 1980.
11. *Novitsky I.Yu., Zak P.P., Ostrovsky M.A.* The effect of anions on the spectral properties of iodopsin in native frog retina cones (microspectrophotometric study). *Bioorganic Chem.* 15(8): 1037–1043. 1989.
12. *Zak P.P., Ostrovsky M.A., Bowmaker J.K.* Ionochromic properties of long-wave-sensitive cones in the goldfish retina: an electrophysiological and microspectrophotometric study. *Vision Res.* 41: 1755–1763. 2001.
13. *Говардовский В.И., Астахова М.Л.* Специфика физиологических и биохимических механизмов возбуждения и адаптации колбочек сетчатки. *Сенсорные системы.* 29(4): 296–308. 2015 [Govardovsky V.I., Astakhova, M. L. Specificity of physiological and biochemical mechanisms of excitation and adaptation of retinal cones. *Sensory systems.* 29(4): 296–308. 2015 (In Russ)].
14. *Katayama K., Gulati S., Ortega J.T. et al.* Specificity of the chromophore-binding site in human cone opsins. *J. Biol. Chem.* 294(15): 6082–6093. 2019.
15. *Bowmaker J.K.* Evolution of vertebrate visual pigments. *Vision Res.* 48(20): 2022–2204. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.03.025>
16. *Belikov N., Yakovleva M., Feldman T. et al.* Lake and Sea Populations of *Mysis relicta* (Crustacea, Mysida) with Different Visual-Pigment Absorbance Spectra Use the Same A1 Chromophore. *PLoS One.* 9(2): 1–8. 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088107>
17. *Jokela-Maatta M., Pahlberg J., Lindström M. et al.* Visual pigment absorbance and spectral sensitivity of the *Mysis relicta* species group (Crustacea, Mysida) in different light environments. *J. Comp. Physiol. A.* 191(12): 1087–1097. 2005.
18. *Donner K., Zak P., Viljanen M.* Eye spectral sensitivity in fresh- and brackish-water populations of three glacial-relict *Mysis* species (Crustacea): physiology and genetics of differential tuning. *J. Comp. Physiol. A.* 202: 297–312. 2016. <https://doi.org/10.1007/s00359-016-1079-y>
19. *Lindstrom M.* Eye function of *Mysidacea* (Crustacea) in the northern Baltic Sea. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 246:85–101. 2000.
20. *Frank T.M., Porter M., Cronin T.W.* Spectral sensitivity, visual pigments and screening pigments in two life history stages of the ontogenetic migrator *Gnathophausia ingens*. *J. Mar. Biol. Ass. U. K.* 89(1): 119–129. 2009.
21. *Abu Hamidah E., Demchuk Yu.V., Zak P.P. et al.* Short-wavelength light filtration in the formation of spectral sensitivity of two shrimp populations *M. relicta* (Mysida). *Bull. Moscow Univ. Biology.* 2: 9–14. 2010.
22. *Audzijonyte A., Pahlberg J., Viljanen M.* Opsin gene sequence variation across phylogenetic and population histories in *Mysis* (Crustacea: Mysida) does not match current light environments or visual-pigment absorbance spectra. *Mol. Ecol.* 21: 2176–2196. 2012.
23. *Dartnall H.A.J., Lythgoe J.N.* The spectral clustering of visual pigments. *Vis. Res.* 5: 81–100. 1965.
24. *Bridges C.D.B.* The rhodopsin-porphyrin visual system. In: Dartnall H.A.J. (ed) *Handbook of sensory physiology VII/1: Photochemistry of vision.* Berlin. Springer. 417–480. 1972.
25. *Temple S.E., Plate E.M., Ramsden S.* Seasonal cycle in vitamin A1/A2-based visual pigment composition during the life history of coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *J. Comp. Physiol. A. Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 192(3): 301–313. 2006. <https://doi.org/10.1007/s00359-005-0068-3>
26. *Suzuki T., Arigawa K., Eguchi E.* The effects of light and temperature on the rhodopsin-porphyrin visual system of the crayfish *Procambarus clarkii*. *Zool. Sci.* 2: 455–461. 1985.
27. *Belikov N., Yakovleva M., Feldman T. et al.* Lake and Sea Populations of *Mysis relicta* (Crustacea, Mysida) with Different Visual-Pigment Absorbance Spectra Use the Same A1 Chromophore. *PLoS One.* 9(2): 1–8. 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088107>
28. *Zak P.P., Lindström M., Demchuk J.V. et al.* The eye of the opossum shrimp *Mysis relicta* (Crustacea, Mysidae) contains two visual pigments located in different photoreceptor cells. *Dokl. Biol. Sci.* 449: 68–72. 2013. <https://doi.org/10.1134/S0012496613020026>
29. *Lindstrom M., Nilsson H.L.* Eye function of *Mysis relicta* (Crustacea) from two photic environments. Spectral sensitivity and light tolerance. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 120: 23–37. 1988.
30. *Dontsov A.E., Fedorovich I.B., Lindström M.* Comparative study of spectral and antioxidant properties of pigments from the eyes of two *Mysis relicta* (Crustacea, Mysidacea) populations, with different light damage resistance. *J. Comp. Physiol. B.* 169(3): 157–164. 1999
31. *Feldman T., Yakovleva M., Lindström M.* Eye Adaptation to Different Light Environment in Two Populations of *Mysis relicta*: A Comparative Study of Carotenoids and Retinoids. *J. Crustacean Biology.* 30(4): 636–642. 2010.

32. *Ostrovsky M.A., Zak P.P., Dontsov A.E.* Vertebral melanosomes and invertebrate ommochromes as shielding cellular organelles. Part 1. *Biol. Bull. Russ. Acad. Sci.* 45: 105–116. 2018. <https://doi.org/10.1134/S1062359019010084>
33. *Ostrovsky M.A., Dontsov A.E.* Vertebrate Eye Melanosomes and Invertebrate Eye Ommochromes as Antioxidant Cell Organelles: Part 2. *Biol. Bull. Russ. Acad. Sci.* 46: 105–116. 2019. <https://doi.org/10.1134/S1062359019010084>
34. *Lindstrom M., Nilsson H.L.* Eye function of *Mysis relicta* (Crustacea) from two photic environments. Spectral sensitivity and light tolerance. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 120: 23–37. 1988.
35. *Johnson P.J., Halpin A., Morizumi T.* Local vibrational coherences drive the primary photochemistry of vision. *Nature Chem.* 12: 980–986. 2015. <https://doi.org/10.1038/nchem.2398>
36. *Mathies R.A.* A coherent picture of vision. *Nature Chem.* 7: 245–247. 2015.
37. *Baylor D.A.* Photoreceptor signals and vision. Proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 28(1): 34–49. 1987.
38. *Li J., Edwards P.C., Burghammer M.* Structure of bovine rhodopsin in a trigonal crystal form. *J. Mol. Biol.* 343(5): 1409–1438. 2004.
39. *Polli D., Altoè P., Weingart O.* Conical intersection dynamics of the primary photoisomerization event in vision. *Nature.* 467(7314): 440–443. 2010.
40. *Yabushita A., Kobayashi T., Tsuda M.* Time-resolved spectroscopy of ultrafast photoisomerization of octopus rhodopsin under photoexcitation. *J. Phys. Chem. B.* 116(6): 1920–1926. 2012.
41. *Kobayashi T., Saito T., Ohtani H.* Real-time spectroscopy of transition states in bacteriorhodopsin during retinal isomerization. *Nature.* 414(6863): 531–534. 2001.
42. *Yoshizawa T., Wald G.* Pre-lumirhodopsin and the bleaching of visual pigments. *Nature.* 197: 1279–1286. 1963.
43. *Колесников А.В., Кореньяк Д.А., Шуколоков С.А. и др.* Фотореакции метародопсина II. Сенсорные системы, 25(1): 55–64. 2011. [*Kolesnikov A.V., Korenyak D.A., Shukolyukov S.A. et al.* Photoreactions of metarodopsin II. *Sensory Systems*, 25 (1): 55–64. 2011 (In Russ)].
44. *Krongauz V.A., Shifrina R.R., Fedorovich I.B.* Photochromia of visual pigments. 1. The formation of isochromatic products during the reversible transformations of the frog rhodopsin. *Biophysics.* 20 (2): 219–224. 1975.
45. *Baker B.N., Williams T.P.* Photolysis of metarhodopsin I. Rate and extent of conversion to rhodopsin. *Vision Res.* 11(5): 449–458. 1971.
46. *Krongauz V.A., Shifrina R.R., Fedorovich I.B.* Photochromia of visual pigments. 2. Kinetics of phototransformations of a frog rhodopsin. *Biophysics.* 20 (3): 419–424. 1975.
47. *Ostrovsky M.A., Weetall H.H.* Octopus rhodopsin photoreversibility of a crude extract from whole retina over several weeks duration. *Biosensors and Bioelectronics.* 13(1): 61–65. 1998.
48. *Ostrovsky M.A., Mozgovaya M.N., Feldman T.B. et al.* A method for photo-switching a retinal-containing protein and an optical logic element based on it. Patent for invention No. 2420773. Registered in the State register of inventions of the Russian Federation on June 10, 2011.
49. *Smitienko O.A., Shelaev I.V., Gostev F.E.* Coherent processes in the formation of primary photolysis products of the visual pigment rhodopsin. *Dokl. Biol. Sci.* 421(2): 277–281. 2008.
50. *Smitienko O.A., Mozgovaya M.N., Shelaev I.V.* Femtosecond formation dynamics of primary photoproducts of visual pigment rhodopsin. *Biochemistry (Mosc.)* 75(1): 25–35. 2010. <https://doi.org/10.1134/s0006297910010049>
51. *Shelaev I.V., Mozgovaya M.N., Smitienko O.A.* Femtosecond dynamics of primary processes in visual pigment rhodopsin. *Russ. J. Phys. Chem.* 8(4): 510–517. 2014. <https://doi.org/10.1134/S1990793114040101>
52. *Mozgovaya M.N., Smitienko O.A., Shelaev I.V.* Photochromism of the visual pigment rhodopsin in the femtosecond time scale: coherent control of photoisomerization of the retinal chromophore. *Dokl. Biol. Sci.* 435(2): 262–266. 2010.
53. *Smitienko O.A., Nadtochenko V.A., Feldman T.B.* Femtosecond laser spectroscopy of the rhodopsin photochromic reaction: a concept for ultrafast optical molecular switch creation (ultrafast reversible photoreaction of rhodopsin). *Molecules.* 19(11): 18351–18366. 2014. <https://doi.org/10.3390/molecules191118351>
54. *Feldman T.B., Smitienko O.A., Shelaev I.V.* Femtosecond spectroscopic study of photochromic reactions of bacteriorhodopsin and visual rhodopsin. *J. Photochem. Photobiol., B: Biology.* 164: 296–305. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.09.041>
55. *Каламкаров Г.Р., Островский М.А.* Молекулярные механизмы зрительной рецепции. М. Наука. 2002. [*Kalamkarov G.R., Ostrovsky M.A.* *Molecular mechanisms of visual reception.* М. Наука. 2002 (In Russ)].
56. *Deupi X.* Relevance of rhodopsin studies for GPCR activation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1837(5): 674–682. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2013.09.002>

57. *Imamoto Y., Kojima K., Oka T.* Conformational Differences among Metarhodopsin I, Metarhodopsin II, and Opsin Probed by Wide-Angle X-ray Scattering. *J. Phys. Chem. B.* 123(43): 9134–9142. 2019.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b08311>
58. *Островский М.А., Федорович И.Б., Поляк С.Е.* Изменение pH-среды при освещении суспензии наружных сегментов фоторецепторов сетчатки. *Биофизика.* 13(2): 338–339. 1968. [*Ostrovsky M.A., Fedorovich I.B., Polyak S.E.* Change in pH when illuminating a suspension of the outer segments of the retinal photoreceptors. *Biophysics.* 13(2): 338–339. 1968. (In Russ)].
59. *Шевченко Т.Ф., Каламкаргов Г.Р., Островский М.А.* Отсутствие переноса H^+ через фоторецепторную мембрану в ходе фотолиза родопсина. *Сенсорные системы.* 1(2): 117–126. 1987. [*Shevchenko T.F., Kalamkarov G.R., Ostrovsky M.A.* The absence of H^+ transfer through the photoreceptor membrane during the photolysis of rhodopsin. *Sensory systems.* 1(2): 117–126. 1987. (In Russ)].
60. *Погожева И.Д., Кузнецов В.А., Лившиц В.А.* Фотоиндуцированные изменения в гидрофильной области молекулы родопсина. Исследование методом ЭПР-спектроскопии с переносом насыщения. *Биологические мембраны.* 2(9):880–896. 1985. [*Pogozheva I.D., Kuznetsov V.A., Livshits V.A.* Photoinduced changes in the hydrophilic region of the rhodopsin molecule. EPR spectroscopy study with saturation transfer. *Biol. membranes.* 2(9): 880–896. 1985. (In Russ)].
61. *Погожева И.Д., Кузнецов В.А., Лившиц В.А.* Конформационная подвижность и взаимодействие доменов родопсина. *Биологические мембраны.* 2(9): 897–905. 1985. [*Pogozheva I.D., Kuznetsov V.A., Livshits V.A.* Conformational mobility and interaction of rhodopsin domains. *Biol. membranes.* 2(9): 897–905. 1985. (In Russ)].
62. *Cai K., Langen R., Hubbell W.L.* Structure and function in rhodopsin: topology of the C-terminal polypeptide chain in relation to the cytoplasmic loops. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94(26): 14267–14272. 1997.
63. *Van Eps N., Caro L.N., Morizumi T.* Characterizing rhodopsin signaling by EPR spectroscopy: from structure to dynamics. *Photochem. Photobiol. Sci.* 14(9): 1586–1597. 2015.
<https://doi.org/10.1039/c5pp00191a>
64. *Palczewski K., Kumasaka T., Hori T.* Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science.* 289: 739–745. 2000.
65. *Choe H.W., Kim Y.J., Park J.H.* Crystal structure of metarhodopsin II. *Nature.* 471(7340): 651–655. 2011.
<https://doi.org/10.1038/nature09789>
66. *Deupi X.* Relevance of rhodopsin studies for GPCR activation. *Biochim. Biophys. Acta.* 1837(5): 674–682. 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2013.09.002>
67. *Imamoto Y., Kojima K., Oka T.* Helical rearrangement of photoactivated rhodopsin in monomeric and dimeric forms probed by high-angle X-ray scattering. *Photochem. Photobiol. Sci.* 14(11): 965–1973. 2015
68. *Imamoto Y., Kojima K., Oka T.* Conformational Differences among Metarhodopsin I, Metarhodopsin II, and Opsin Probed by Wide-Angle X-ray Scattering. *J. Phys. Chem. B.* 123(43): 9134–9142. 2019.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b08311>
69. *Ernst O.P., Gramse V., Kolbe M.* Monomeric G protein coupled receptor rhodopsin in solution activates its G protein transducin at the diffusion limit. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104: 10859–10864. 2007.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0701967104>
70. *Tsukamoto T.* Monomeric rhodopsin is the minimal functional unit required for arrestin binding. *J. Mol. Biol.* 399: 501–511. 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.04.029>
71. *Schertler G.F.X.* Rhodopsin on tracks: new ways to go in signaling. *Structure.* 23(4): 606–608. 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.str.2015.03.008>
72. *Ferré S., Casadó V., Devi L.A.* G-protein-coupled receptor oligomerization revisited: functional and pharmacological perspectives. *Pharmacol. Rev.* 66: 413–434. 2014.
<https://doi.org/10.1124/pr.113.008052>
73. *Gunkel M., Schöneberg J., Alkhalidi W.* Higher-order architecture of rhodopsin in intact photoreceptors and its implication for phototransduction kinetics. *Structure.* 23(4): 628–638. 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.str.2015.01.015>
74. *Dell'Orco D.A.* Physiological role for the supramolecular organization of rhodopsin and transducin in rod photoreceptors. *FEBS Lett.* 587(13): 2060–2066. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.05.017>

75. *Yasuda S., Hara H., Tokunaga F. et al.* Spatial arrangement of rhodopsin in retinal rod outer segment membranes studied by spin-labeling and pulsed electron double resonance. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 425: 134–137. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.040>
76. *Edrington T.C., Bennett M., Albert A.D.* Calorimetric studies of bovine rod outer segment disk membranes support a monomeric unit for both rhodopsin and opsin. *Biophys. J.* 95: 2859–2866. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.040>
77. *Feldman T.B., Ivankov O.I., Murugova T.N.* Study of visual pigment rhodopsin supramolecular organization in photoreceptor membrane by small-angle neutron scattering method with contrast variation. *Dokl. Biochem. Biophys.* 465: 420–423. 2015. <https://doi.org/10.1134/S1607672915060186>
78. *Feldman T.B., Ivankov O.I., Kuklin A.I.* Small-angle neutron and X-ray scattering analysis of the supramolecular organization of rhodopsin in photoreceptor membrane. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 1861(10): 183000. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2019.05.022>
79. *Govardovskii V.I., Korenyak D.A., Shukolyukov S.A.* Lateral diffusion of rhodopsin in photoreceptor membrane: a reappraisal. *Mol. Vision.* 15: 1717–1729. 2009.
80. *Park P.S.* Rhodopsin Oligomerization and Aggregation. *J. Membr. Biol.* 252(4–5): 413–423. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00232-019-00078-1>
81. *Zhou Q., Yang D., Wu M.* Common activation mechanism of class A GPCRs. *eLife.* 8: e50279. 2019. <https://doi.org/10.7554/eLife.50279>
82. *Tsybovsky Y., Molday R.S., Palczewski K.* The ATP-binding cassette transporter ABCA4: structural and functional properties and role in retinal disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 703: 105–125. 2010. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5635-4_8
83. *Tsin A., Betts-Obregon B., Grigsby J.* Visual cycle proteins: Structure, function, and roles in human retinal disease. *J. Biol. Chem.* 2293(34): 13016–13021. 2018. <https://doi.org/10.1074/jbc.AW118.003228>
84. *Gonzalez-Fernandez F., Sung D., Haswell.* Thiol dependent antioxidant activity of interphotoreceptor retinoid-binding protein. *Exp. Eye Res.* 120: 167–174. 2014.
85. *Gonzalez-Fernandez F., Betts-Obregon B., Yust B.* Interphotoreceptor retinoid-binding protein protects retinoids from photodegradation. *Photochem. Photobiol.* 91: 371–378. 2015.
86. *Fedorovich I.B., Grant K.M., Ostrovsky M.A.* Photodamage to interphotoreceptor retinoid-binding protein. In: *Structures and Functions of Retinal Proteins*. Ed. J.L. Regaud. Colloque INSERM/J. Libbey Eurotext Ltd. 221: 275–276. 1992.
87. *Островский М.А., Донцов А.Е., Сакина Н.Л.* Патент РФ № 2458714 “Средство, обладающее антиоксидантным, фотопротекторным и геропротекторным действием, и способ его получения”. 2011. [*Ostrovsky M.A., Dontsov A.E., Sakina N.L.* RF patent No. 2458714 “A tool with antioxidant, photoprotective and geroprotective effects, and a method for its preparation.” 2011. (In Russ)].
88. *Dontsov A.E., Sakina N.L., Kuznetsov Y.V.* Antioxidant and Antiglication Properties of 6-Hydroxy-2-Aminobenzothiazole *N*-Acetylcysteinate. *Russ. J. Phys. Chem. B* 13: 947–950. 2019. <https://doi.org/10.1134/S1990793119060174>
89. *Островский М.А., Федорович И.Б.* Система защиты фоторецепторных клеток от повреждающего действия света. В кн.: “Системы органов чувств. Морфофункциональные аспекты эволюции”. Наука, ЛО. 1987. [*Ostrovsky M.A., Fedorovich I.B.* A system for protecting photoreceptor cells from the damaging effects of light. In the book: “Systems of sensory organs. Morphofunctional aspects of evolution. Nauka, LO. 1987. (In Russ)].
90. *Ostrovsky M.A.* Molecular mechanisms of the damaging effect of light on eye structures and systems of protection against such damage. *Advance Biol. Chem.* 45: 173–204. 2005.
91. *Островский М.А.* Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза. В кн. Клиническая физиология зрения под ред. Шамшиновой А.М. 3-е изд. М. Научно-медицинская фирма МБН. 2006. [*Ostrovsky M.A.* Molecular mechanisms of the damaging effect of light on eye structures. In the book. *Clinical physiology of vision*, ed. Shamshinova A.M. 3rd ed. Moscow. Publishing house of the Scientific and Medical Firm MBN. 2006. (In Russ)].
92. *Sokolenko E.A., Sokolov V.S., Sokolov A.V.* Interaction of bis-retinoid (A2E) with bilayer lipid membranes. *Eur. Biophys. J.* 34(6): 772–777. 2005.
93. *Dontsov A. E., Sakina N.L., Ostrovsky M.A.* A comparative study of the dark and light-induced toxicity of lipofuscin granules from the retinal pigment epithelium of the human eye and their chromophore A2E in a model of cardiolipin liposomes. *Proceedings of the RAS. Ser. Chem.* 2: 1–7. 2012.
94. *Loginova M.Yu., Rostovtseva E.V., Feldman T.B.* Impairment of the ability of A2-rhodopsin to regenerate caused by visible (blue) light. *Dokl. Biochem. Biophys.* 419(6): 838–841. 2008.

95. *Loginova M.Y., Rostovtseva Y.V., Feldman T.B.* Light damaging action of all-trans-retinal and its derivatives on rhodopsin molecules in the photoreceptor membrane. *Biochemistry (Mosc)*. 73(2): 130–138. 2008.
<https://doi.org/10.1134/s000629790802003x>
96. *Maeda A., Maeda T., Golczak M.* Involvement of all-trans-retinal in acute light-induced retinopathy of mice. *J. Biol. Chem.* 284: 15173–15183. 2009.
97. *Островский М.А., Донцов А.Е., Сакина Н.Л. и др.* Способность липофуциновых гранул из ретиального пигментного эпителия глаза человека фотосенсибилизировать окисление липидов при действии видимого света. *Сенсорные системы*. 6(3): 51–54. 1992. [*Ostrovsky M.A., Dontsov A.E., Sakina N.L.* The ability of lipofuscin granules from the retinal pigment epithelium of the human eye to photosensitize lipid oxidation under the action of visible light. *Sensory systems*. 6(3): 51–54. 1992. (In Russ)].
98. *Boulton M., Dontsov A., Ostrovsky M.* Lipofuscin is a photoinducible free radical generator. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 19: 201–204. 1993.
99. *Dontsov A.E., Sakina N.L., Ostrovsky M.A.* Light-induced release of A2E photooxidation toxic products from lipofuscin granules of human retinal pigment epithelium. *Dokl. Biochem. Biophys.* 425: 98–101. 2009.
<https://doi.org/10.1134/s1607672909020112>
100. *Boulton M., Rozanowska M., Rozanowski B.* The photoreactivity of ocular lipofuscin. *Photochem. Photobiol. Sci.* 8: 759–764. 2004.
101. *Sparrow J.R., Gregory-Roberts E., Yamamoto K.* The bisretinoids of retinal pigment epithelium. *Prog. Retin. Eye Res.* 31(2): 121–135. 2012.
102. *Ham W.T.Jr, Mueller H.A., Sliney D.H.* Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature*. 260: 153–155. 1976.
103. *Meyers S.M., Ostrovsky M.A., Bonner R.F.* A model of spectral filtering to reduce photochemical damage in age-related macular degeneration. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 102: 83–93. 2004.
104. *Зак П., Егорова Т., Розенблюм Ю., Островский М.* Спектральная коррекция зрения: научные основы и практические приложения. М. Научный мир, 2005. [*Zak P., Egorova T., Rosenblum Yu., Ostrovsky M.* Spectral correction of: scientific foundations and practical applications. Moscow. Scientific World. 2005. (In Russ)].
105. *Feldman T.B., Yakovleva M.A., Arbukhanova P.M.* Changes in spectral properties and composition of lipofuscin fluorophores from human retinal pigment epithelium with age and pathology. *Anal. Bioanal. Chem.* 407: 1075–1088. 2015.
106. *Feldman T.B., Yakovleva M.A., Larichev A.V.* Spectral analysis of fundus autofluorescence pattern as a tool to detect early stages of degeneration in the retina and retinal pigment epithelium. *EYE*. 32: 1440–1448. 2018.
<https://doi.org/10.1038/s41433-018-0109-0>
107. *Фельдман Т.Б., Островский М.А., Яковлева М.А.* Патент РФ на изобретение: № 2651126. Способ раннего выявления возрастной макулярной дистрофии сетчатки. 2018. [*Feldman T.B., Ostrovsky M.A., Yakovleva M.A.* RF patent for invention: No. 2651126 Method for early detection of age-related macular dystrophy of the retina. 2018. (In Russ)].
108. *Schweitzer D., Quick S., Schenke S.* Comparison of parameters of time-resolved autofluorescence between healthy subjects and patients suffering from early AMD. *Ophthalmologe*. 106(8): 714–722. 2009.
<https://doi.org/10.1007/s00347-009-1975-4>
109. *Yakovleva M.A., Feldman T.B., Arbukhanova P.M.* estimation of fluorescence lifetime of lipofuscin fluorophores contained in lipofuscin granules of retinal pigment epithelium of human cadaver eyes without signs of pathology. *Dokl. Biochem. Biophys.* 472: 19–22. 2017.
110. *Yakovleva M.A., Feldman T.B., Arbukhanova P.M.* The fluorescence lifetime of lipofuscin granule fluorophores contained in the retinal pigment epithelium cells from human cadaver eyes in normal state and in the case of visualized pathology. *Dokl. Biochem. Biophys.* 474(1): 239–243. 2017.
<https://doi.org/10.1134/S1607672917030231>
111. *Островский М.А., Кирпичников М.П.* Перспективы оптогенетического протезирования дегенеративной сетчатки глаза. *Биохимия*. 84(5): 634–64. 2019. [*Ostrovsky M.A., Kirpichnikov M.P.* Prospects of optogenetic prosthesis of the degenerative retina of the eye. *Biochemistry (Mosc)*. 84(5): 479–490. 2019.].
<https://doi.org/10.1134/S0320972519050038>
112. *Baker C.K., Flannery J.G.* Innovative Optogenetic Strategies for Vision Restoration. *Front. Cell. Neurosci.* 12: 316. 2018.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00316>
113. *Berry M.H., Holt A., Salari A.* Restoration of high-sensitivity and adapting vision with a cone opsin. *Nat. Com.* 10: 1221. 2019.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09124-x>

114. *Malyshev A.Y., Roshchin M.V., Smirnova G.R.* Chloride conducting light activated channel GtACR2 can produce both cessation of firing and generation of action potentials in cortical neurons in response to light. *Neurosci. Lett.* 640: 76–80. 2017.
115. *Мальшеев А.Ю., Островский М.А.* Опыт применения оптогенетических подходов к исследованию функций мозга и протезированию дегенеративной сетчатки. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105(11): 1406–1416. 2019. [*Malyshev A.Y., Ostrovsky M.A.* Application of optogenetic approaches to the study of the brain functions and prosthesis of the retina. *Russ. J. Physiol.* 105(11): 1406–1416. 2019. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/S0869813919110086>
116. *Petrovskaya L.E., Roshchin M.V., Smirnova G. R.* Bicistronic construct for optogenetic prosthesis of ganglion cell receptive field of degenerative retina. *Dokl. Biochem. Biophys.* 486(1): 184–186. 2019. <https://doi.org/10.1134/S1607672919030062>

The Molecular Physiology of the Visual Pigment Rhodopsin: Current Trends

M. A. Ostrovsky^{a, b, *}

^a*Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Moscow, Russia*

^b*Department of Molecular Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

**e-mail: ostrovsky3535@mail.ru*

For almost 150 years, rhodopsin has attracted the attention of researchers, remains the “hot spot” of modern biology. In the mechanism of visual reception, rhodopsin provides several key physiological functions: spectral sensitivity, phototransduction, light and dark adaptation. The pathogenesis of a number of forms of the retina degenerative diseases is associated with rhodopsin and the visual (retinoid) cycle of rhodopsin. Recently, rhodopsin has been considered as a promising optogenetic “tool” for prosthetics of a degenerative retina. The article discusses the most relevant and actively discussed problems of the molecular physiology of rhodopsin.

Keywords: rhodopsin, evolution of rhodopsins, spectral tuning of visual pigments, photochemistry of rhodopsin, phototransduction, visual (retinoid) cycle, optogenetic prosthetic of degenerative retina

ЦИТИРОВАТЬ:

Островский М.А. Молекулярная физиология зрительного пигмента родопсина: актуальные направления. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 106(4): 401–420.

DOI: 10.31857/S0869813920040056

TO CITE THIS ARTICLE:

Ostrovsky M.A. The Molecular Physiology of the Visual Pigment Rhodopsin: Current Trends. *Russian Journal of Physiology.* 106(4): 401–420.

DOI: 10.31857/S0869813920040056