

## ОПТОГЕНЕТИКА И ЗРЕНИЕ

© 2019 г. М.П. Кирпичников<sup>1,2\*</sup>, М.А. Островский<sup>2,3\*\*</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

\*E-mail: kirpichnikov@inbox.ru; \*\*E-mail: ostrovsky3535@mail.ru

Поступила в редакцию 12.09.2018 г.

Поступила после доработки 12.09.2018 г.

Принята к публикации 07.11.2018 г.

Авторами обсуждаются основные стратегии возвращения зрения слепым людям – электронное и оптогенетическое протезирование дегенеративной (слепой) сетчатки глаза. Основное внимание уделено перспективам протезирования слепой сетчатки с помощью методов современной оптогенетики. Рассматриваются светочувствительные ретиналь-содержащие белки – родопсины – как инструменты такого протезирования. Обсуждается вопрос о том, какие именно клетки дегенеративной сетчатки и какими именно родопсинами могут быть протезированы, а также способы доставки генов родопсина в эти клетки. В заключении формулируются основные положения и задачи, связанные с оптогенетическим протезированием дегенеративной сетчатки.

*Ключевые слова:* оптогенетика, дегенеративная сетчатка, каналные родопсины, меланопсин, зрительный родопсин, фоторецепторы, биполярные клетки сетчатки, ганглиозные клетки сетчатки.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-5873892125-130>

Согласно одному из недавних подробных эпидемиологических исследований [1], по состоянию на 2015 г. в мире полной слепотой было поражено

36 млн человек, умеренная или сильная потеря зрения диагностировалась у 217 млн и незначительную потерю зрения имели 188 млн. За 25 лет число слепых людей возросло на 17,6% – с 30,6 млн в 1990 г. до 36,0 млн в 2015 г., и, по предсказанию авторов исследования, в ближайшие десятилетия эта цифра будет существенно расти [1]. Одна из основных причин полной, значительной или частичной потери зрения – наследственные дегенеративные заболевания сетчатки. Известно много форм таких заболеваний, и конечным результатом развития каждой из них может стать слепота [2].

Наследственные дегенеративные заболевания сетчатки генетически весьма разнородны, в настоящее время идентифицировано более 260 генов, ответственных за их возникновение и развитие [3]. Наиболее распространённая и социально-значимая форма – возрастная макулярная дегенерация, вызывающая частичную или полную потерю зрения у пожилых людей. Поскольку старение человечества – очевидный демографический факт, подобные заболевания становятся всё более острой медико-социальной проблемой. Достаточно эффективных способов профилактики дегенеративных заболеваний сетчатки не суще-



КИРПИЧНИКОВ Михаил Петрович – академик РАН, заведующий отделом биоинженерии ИБХ РАН, заведующий кафедрой биоинженерии, декан биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. ОСТРОВСКИЙ Михаил Аркадьевич – академик РАН, руководитель отдела фотохимии и фотобиологии ИБХФ РАН, заведующий кафедрой молекулярной физиологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, президент Физиологического общества им. И.П. Павлова.

ствуется, и основные усилия современной офтальмологии направлены на замедление их развития. Что касается лечения, то впечатляющего успеха достигла в последнее время генная терапия одной из форм заболевания, вызванного мутацией гена *RPE65*. Этот ген ответствен за синтез белка ретинолизомеразы, критичного для регенерации зрительного пигмента родопсина в ходе темновой адаптации. Генная терапия этого заболевания была недавно одобрена в США (US Food and Drug Administration) и стала первым разрешением клинического применения генной терапии вообще [2].

Каковы основные стратегии возвращения зрения слепой сетчатке? Во-первых, замена утраченных зрительных клеток новыми. Работы в данном направлении активно ведутся во многих лабораториях мира. Во-вторых, протезирование — электронное или биологическое (оптогенетическое) слепой сетчатки. Общая идея протезирования такова. Сетчатка "слепая" потому, что в результате дегенеративного заболевания погибают её светочувствительные зрительные клетки — палочки и колбочки, но нервные клетки сетчатки, как правило, остаются неповреждёнными. Это означает, что если тем или иным способом возбудить нервные клетки, то они будут посылать в мозг нервные импульсы. В последовательности этих импульсов закодирована зрительная информация. В результате зрительное восприятие может в определённой степени восстановиться. В случае электронного протезирования нервные клетки возбуждаются с помощью множества электродов. В случае оптогенетического протезирования в сохранившиеся нервные клетки дегенеративной сетчатки "вставляются" светочувствительные белки. Под действием видимого света на эти белки в клетках возникают нервные импульсы, то есть нервные клетки становятся как бы "псевдозрительными" клетками.

Несмотря на несомненные успехи электронного протезирования, оптогенетическое протезирование сегодня всё чаще оценивается как более перспективный и надёжный способ лечения. Сравнительно недавно оно получило признание офтальмологического сообщества в качестве составной части общей стратегии генной терапии дегенеративных заболеваний сетчатки глаза [4]. Первые шаги на пути к клинике уже сделаны. В США и во Франции разрешены и начаты клинические испытания оптогенетического протезирования сетчатки при одной из тяжёлых форм дегенеративного заболевания — пигментном ретините, а именно на его поздней стадии, когда зрительные клетки погибли. Во французских испытаниях в дополнение к протезированию нервных клеток предусматривается также использование специальных очков.

**Оптогенетика как новая методика.** Оптогенетика, или оптогенетические методы, — молодое, бурно развивающееся междисциплинарное направление, объединяющее физиологию, генную инженерию и оптику. Основная идея оптогенетики — регуляция физиологической активности клетки при помощи света. В такую клетку, например, мозга или сетчатки глаза, доставляется ген светочувствительного белка. Затем он продуцирует в ней белок. Свет поглощается таким светочувствительным белком, который способен возбудить или затормозить физиологическую активность клетки.

Без преувеличения можно сказать, что оптогенетика произвела революцию в нейробиологии. С помощью этого метода в последнее десятилетие получены принципиально новые данные о нейронных сетях, механизмах обучения, памяти, двигательной активности, работе сердца и ряде других физиологических функций. Появилась реальная возможность управлять работой клетки с исключительной пространственной точностью и высоким временным разрешением. Несомненные успехи в фундаментальных исследованиях по идее должны были привести к клинике. Медицинские приложения напрашиваются для целого ряда неврологических и психических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, эпилепсия, наркотическая зависимость, боль, даже шизофрения. Однако ни в одном случае дело пока не дошло до клинических испытаний. Наиболее реальное и близкое медицинское приложение оптогенетических методов — офтальмология, то есть оптогенетическое протезирование дегенеративной сетчатки на поздних стадиях её дегенерации.

**Оптогенетика и родопсины.** Задача оптогенетики — "вставить" в клетку ген светочувствительного белка, который и становится инструментом её управления. Основными инструментами такого управления являются в настоящее время светочувствительные ретиналь-содержащие белки — родопсины. История возникновения этих инструментов и, следовательно, самой оптогенетики весьма поучительна, так как являет собой пример изначальной непредсказуемости практического применения результатов сугубо фундаментальных исследований.

Первое звено в цепи событий — сделанное в 1876 г. Ф.К. Боллем открытие: в сетчатке глаза лягушки содержится светочувствительное "зрительное вещество" — *Sehestoff*, названное затем "зрительным пурпуром", а позже — родопсином. Следующее этапное событие произошло веком позже — в 1971 г. У. Стоккениус и Д. Остерхельд открыли бактериальный родопсин в архебактериях. После этого ход событий ускорился: в 1978 г. профессор биологического факультета

МГУ им. М.В. Ломоносова Ф.Ф. Литвин и его сотрудники братья Олег и Виталий Синешёковы изучали механизм фототаксиса одноклеточных зелёных водорослей и обнаружили, что за этот фототаксис тоже отвечает родопсин, весьма похожий на бактериальный. Результаты фундаментальных исследований никак не предвещали появления оптогенетики. Спустя четверть века после работы Ф.Ф. Литвина и его сотрудников немецкие учёные во главе с П. Хагеманном экспрессировали ген родопсина из одноклеточных зелёных водорослей в клеточной культуре и показали, что родопсин этот работает как светоактивируемый катионный канал. Они назвали его "канальный родопсин" ("Channel rhodopsin"). Вскоре был сделан следующий, решающий шаг. Группа К. Диссерота из Стэнфордского университета экспрессировала ген канального родопсина зелёных водорослей непосредственно в нервной клетке мозга млекопитающего. В ответ на вспышку синего света в этой клетке, содержащей теперь канальный родопсин, возникали потенциалы действия, то есть импульсная активность. Так родилась оптогенетика — метод управления физиологической активностью клетки при помощи света. Начался активный поиск эффективных светочувствительных инструментов, пригодных для решения конкретных физиологических задач. Основными инструментами, как говорилось, остаются светочувствительные ретиналь-содержащие белки — родопсины. Речь идёт как о микробиальных родопсинах типа родопсина одноклеточных водорослей или бактериального родопсина, так и о родопсинах животного происхождения, в том числе о зрительном родопсине палочек сетчатки глаза, том самом, который был открыт Боллем ещё в середине XIX в. Несмотря на то, что животные и микробиальные родопсины представляют собой разные белки с разными функциями, они имеют общий план строения, их хромофорная группа — ретиналь, но только в разных изомерных конфигурациях в разных родопсинах. Одна и та же фотохимическая реакция — фотоизомеризации ретиналя — запускает различные функции разных родопсинов: фоторецепцию (зрение), фототаксис или бактериальный фотосинтез.

**Возбуждающие и тормозящие канальные родопсины.** Оптогенетика как метод управления физиологической активностью клетки, в первую очередь нервной клетки, нуждается в двух типах инструментов. Одни инструменты должны деполаризовывать плазматическую мембрану, то есть возбуждать клетку, другие — гиперполяризовать мембрану, тем самым тормозя физиологическую активность клетки. Это принципиально важно, поскольку возбуждение и торможение — основные физиологические механизмы работы нервной клетки.

В качестве деполаризующего инструмента в оптогенетике широко используется катионный канальный родопсин из одноклеточной зелёной водоросли хламидомонады *Chlamydomonas reinhardtii*. Благодаря успехам современной биоинженерии семейство канальных родопсинов стремительно расширяется, их характеристики существенно улучшаются [5].

Гораздо сложнее обстоит дело с гиперполяризуемыми инструментами. До последнего времени основным был бактериальный галородопсин, представляющий собой хлор-переносящий насос. Анионы, и в первую очередь хлор, переносятся через мембрану внутрь клетки и гиперполяризуют её. Поскольку галородопсин — насос, то он переносит внутрь клетки всего один ион хлора на один поглощённый квант света. Следовательно, для того чтобы перенести внутрь клетки достаточное количество ионов хлора и достичь приемлемой гиперполяризации, требуется слишком много света. Если для мозга это обстоятельство не является принципиально важным лимитирующим фактором, то для сетчатки использование галородопсина представляет реальную опасность фотоповреждения. В такой ситуации предпочтительнее использовать ионные каналы, а не ионные насосы. Поэтому в последние годы были предприняты значительные биоинженерные усилия по превращению катионных родопсиновых каналов хлорофитовых водорослей в анионные, хлорпереносящие. Такие искусственные анионные каналы со значительно улучшенной световой чувствительностью, способные подавлять импульсную активность нейронов, то есть тормозить их физиологическую активность, были получены несколькими исследовательскими группами, в том числе и нашей [6].

Сравнительно недавно был сделан важный шаг на пути поиска новых гиперполяризующих ионных каналов — открыт новый класс *естественных* анионпереносящих канальных родопсинов из другого семейства водорослей — криптофитовых одноклеточных водорослей *Guillardia theta* [7]. Этот канал является наиболее активным из всех известных на сегодняшний день канальных родопсинов, включая катионпереносящий канальный родопсин из хлорофитовых (зелёных) водорослей. Он генерирует исключительно большой (несколько наноампер) фототок и намного сильнее тормозит импульсную активность нервной клетки по сравнению с модифицированными методами биоинженерии катионным канальным родопсином. Мы сравнили естественный анионпереносящий канальный родопсин и биоинженерно сконструированный канальный родопсин и показали, что естественный обладает явными преимуществами как по скорости, так и по интенсивности торможения импульсной активности нервной клетки [8]. Более того,

естественный анионпереносающий каналный родопсин, как оказалось, способен не только тормозить, но при определённых условиях световой стимуляции и возбуждать нервную клетку [9].

Таким образом, в арсенале оптогенетики появился новый эффективный инструмент торможения физиологической активности клетки, обладающий высокой световой чувствительностью и быстрой кинетикой. Для протезирования ганглиозных клеток дегенеративной сетчатки это имеет принципиальное значение. Обладая катион- и анионпереносающими каналными родопсинами, становится возможным создавать так называемые ON-OFF- и OFF-ON-рецептивные поля ганглиозных клеток, что крайне важно для более качественного восстановления зрительного восприятия.

**Какие клетки дегенеративной сетчатки могут быть протезированы?** При выборе стратегии оптогенетического протезирования дегенеративной сетчатки этот вопрос — наиважнейший, поскольку в зависимости от формы и стадии заболевания разные клетки сетчатки получают различные повреждения. При этом в определённых клетках, в том числе ганглиозных, нарушения вообще могут не происходить, иными словами, "выходные" нейроны, посылающие информацию в мозг, могут оставаться неповреждёнными.

В ходе дегенеративного заболевания первыми повреждаются и первыми гибнут (дегенерируют) фоторецепторные клетки, сначала палочки, затем колбочки. На следующих стадиях патологического процесса повреждаются синаптически связанные с фоторецепторами нервные клетки, в первую очередь так называемые биполярные клетки. Но при некоторых формах или стадиях заболевания они могут достаточно долго оставаться неповреждёнными.

Установлено, что, несмотря на гибель фоторецепторных клеток, жизнеспособность остатков колбочек, которые к свету не чувствительны, может также сохраняться на протяжении длительного времени, хотя в конечном счёте они тоже гибнут. Поэтому одна из стратегий оптогенетического протезирования состоит в протезировании остатков колбочек, и недавно удалось, что особенно важно, успешно протезировать фовеальные колбочки. Протезирование остатков колбочек имеет огромные преимущества, поскольку позволяет сохранить все последующие этапы обработки информации в сетчатке как сложнейшем биокомпьютере, что делает качество восстановленного зрения наилучшим. К сожалению, столь заманчивая перспектива представляется не слишком реальной, поскольку неизвестно, как долго сохраняется жизнеспособность остатков колбочек и их синаптических связей с биполярными и ганглиозными нервными клетками дегенеративной сетчатки.

Следующие кандидаты на оптогенетическое протезирование — синаптически связанные с фоторецепторными клетками нейроны второго порядка — биполярные и горизонтальные клетки. Биполярные клетки распадаются на два основных физиологических типа — так называемые ON- и OFF-биполяры. ON-биполяры в ответ на свет деполяризуются, OFF-биполяры — гиперполяризуются. В настоящее время нет промотора, доставляющего ген родопсина к OFF-биполярным клеткам, поэтому возможно протезирование только ON-биполяров. Тем не менее, как выяснилось, только их протезирование мало сказывается на качестве протезирования у экспериментальных животных. Протезирование только ON-биполярных клеток восстанавливает ON/OFF-путь в сетчатке и в зрительной коре. Это означает, что протезирование ON-биполярных клеток благодаря последующей обработке информации в сетчатке и в центральных мозговых отделах зрительной системы будет достаточным для восстановления зрительного восприятия у слепых экспериментальных животных. Успешное протезирование ON-биполярных клеток было проведено как с помощью катионного каналного родопсина одноклеточных водорослей, так и с помощью родопсина животных — меланопсина, а также, что особенно важно, зрительного родопсина. Меланопсин и зрительный родопсин — это естественные G-белоксвязывающие рецепторы, способные на порядок усилить световой сигнал. По всей вероятности, именно зрительный родопсин палочек сетчатки глаза станет основным инструментом оптогенетического протезирования дегенеративной сетчатки в будущем. Но в настоящее время такое протезирование возможно с помощью каналных родопсинов одноклеточных водорослей.

Биполярные клетки, конечно, надёжнее для оптогенетического протезирования, чем остатки колбочек, однако они всё-таки менее надёжны по сравнению с синаптически связанными с ними ганглиозными клетками — "выходными" нейронами сетчатки. Как говорилось, эти клетки остаются неповреждёнными даже на поздних стадиях заболевания. В норме ганглиозные клетки получают уже сложнейшим образом обработанную информацию в вышележащих слоях сетчатки. По аксонам этих клеток — волокнам зрительного нерва — зрительная информация поступает в мозг. У человека насчитывается порядка 1,2 млн ганглиозных клеток и, соответственно, аксонов, образующих зрительный нерв. К настоящему времени известно довольно много случаев успешного протезирования ганглиозных клеток у разных животных — не только у слепой трансгенной мыши, но и у низших обезьян (макак) при безопасных для сетчатки интенсивностях света.

Актуальными становятся работы по созданию систем кодирования изображения (светового сигнала), с тем чтобы оптогенетически протезированные ганглиозные клетки получали информацию в максимально привычном для них виде. Возможны два пути формирования достаточно яркого и управляемого изображения на сетчатке – построение голографической картинки и построение изображения в виде матрицы светящихся точек. Начинать, по всей видимости, следует со второго пути в силу его большей доступности. В связи с данным направлением следует обратить внимание на разрешённые в 2017 г. во Франции клинические испытания (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03326336>) комбинации оптогенетически протезированной сетчатки при пигментном ретините и специально созданных для этого очков-интерфейса (Visual Interface Stimulating Glasses).

Недостатком протезирования ганглиозных клеток остаётся потеря обработки информации в вышележащих слоях сетчатки. Однако опыт электронного протезирования дегенеративной сетчатки свидетельствует о высокой пластичности высших зрительных центров мозга, способных до некоторой степени компенсировать потерю обработки информации в дегенеративной сетчатке. Что касается пластичности мозга, то стремительно развивающаяся область электронного и оптогенетического протезирования зрения требует всё более глубокого понимания нейро- и психофизиологических механизмов формирования, поддержания и понижения с возрастом корковой пластичности мозга человека. Необходимо понимать, в какой период жизни и до какой степени зрительный центр и мозг человека в целом в состоянии адаптироваться к потере информации, поступающей от протезированной сетчатки. Необходимо определить и то, какую роль в восстановлении приемлемых зрительных функций могут играть обучение и фармакологические воздействия. Опыт свидетельствует, что оба эти фактора позволяют существенно повысить пластические способности мозга. Для успешного протезирования зрения, судя по всему, потребуется создание виртуальной реальности с помощью интеллектуального интерфейса. Как отмечается в прекрасном обзоре на эту тему, взаимная польза от успехов и усилий в области протезирования зрения, с одной стороны, и фундаментальных исследований в области физиологии мозга и психологии – с другой, совершенно очевидна [10]. По мнению авторов обзора, в ближайшее десятилетие удастся пролить свет на очень важный и малоисследованный феномен пластичности мозга взрослого человека. А поскольку протезирование зрения касается главным образом людей пожилого и старческого возраста, то практическая значимость понимания этого феномена не вызывает сомнений.

**Способы доставки гена: вирусы и промоторы.** Исключительно важна в оптогенетике проблема доставки гена светочувствительного белка (канала или насоса) в нужную клетку мозга или сетчатки. В настоящее время известны следующие способы доставки: с помощью вирусов, методом электропорации, с помощью сфокусированного ультразвука и методом лазерной фотопорации. Когда речь идёт о мозге и сетчатке, широко применяется вирусный носитель. Требованиям, предъявляемым к вирусно-носителю, отвечает адено-ассоциированный вирус. Этот вирус разрешён к клинической практике. Он используется как вирусный вектор для генной терапии ряда заболеваний и продемонстрировал безопасность и эффективность при генной терапии дегенеративного заболевания сетчатки (врождённый амавроз Лебера).

Помимо вируса-носителя для успешного оптогенетического протезирования необходим эффективный и специфичный промотор, "узнающий" именно ту клетку, в которую следует доставить ген. Сегодня поиск оптимальных промоторов продолжается. Известно, что, например, для ганглиозных клеток сетчатки глаза трансгенной мыши (пигментный ретинит) эффективность промотора человеческого гамма-синуклеинового гена выше, чем цитомегаловируса. По нашим данным, промотор, специфичный для глутаматергических нейронов, в сочетании с адено-ассоциированным вирусом эффективно доставляет гены катионного и анионного канальных родопсинов в ганглиозные клетки сетчатки трансгенной мыши.

\* \* \*

Развитие оптогенетики свидетельствует, что восстановление зрения – первое, наиболее реальное и ближайшее применение этой группы методов в клинической практике. Рассмотрение современного состояния оптогенетического протезирования слепой сетчатки позволяет сформулировать основные принципы и наметить перспективные направления развития данной области научных исследований.

- В настоящее время наиболее реалистичным способом оптогенетического протезирования сетчатки является использование канальных родопсинов одноклеточных водорослей.

- Наибольшая надёжность обеспечивается при оптогенетическом протезировании ганглиозных клеток дегенеративной сетчатки.

- К насущным задачам оптогенетического протезирования относятся: оптимизация параметров катионных и анионных канальных родопсинов, их светочувствительности, проводимости, времени жизни, спектров поглощения; повышение уровня экспрессии генов в клетке; поиск специфических

промоторов, в том числе для субпопуляций ON-, OFF- и OFF-ON-ганглиозных клеток.

- Для адекватной передачи информации от модифицированных родопсином ганглиозных клеток сетчатки в зрительные центры мозга и обработки этой информации в мозге требуется создание специального (интеллектуального) интерфейса.

- Адено-ассоциированный вирус и сопряжённый с ним специфичный промотор – единственный приемлемый сегодня способ доставки гена родопсина к клеткам сетчатки.

- Использование спектрально отличающихся канальных родопсинов позволяет рассчитывать на восстановление как монохроматического, так и цветового зрения.

- В случае успеха оптогенетического протезирования ганглиозных клеток у пациентов может быть восстановлено светоощущение, а также предметное зрение.

- Опыты на животных не позволяют оценить качество восстановленного зрения, для этого требуются клинические испытания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bourne R.R.A., Flaxman S.R., Braithwaite T. et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Health*. 2017. V. 5. P. 888–897.
2. Duncan J.L., Pierce E.A., Laster A.M. et al. Inherited retinal degenerations: current landscape and knowledge gaps // *Trans. Vis. Sci. Tech*. 2018. V. 7. № 4. P. 6.
3. RetNet. <http://www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/> (дата обращения 9.07.2018).
4. Petit L., Khanna H., Punzo C. Advances in Gene Therapy for Diseases of the Eye // *Human gene therapy*. 2016. V. 27. № 8. P. 563–579.
5. Kaneko A., Inoue K., Kojima K. et al. Conversion of microbial rhodopsins: insights into functionally essential elements and rational protein engineering // *Biophysical Reviews*. 2017. V. 9. P. 861–876.
6. Долгих Д.А., Малышев А.Ю., Саложин С.В. и др. Анионный канальный родопсин, экспрессированный в культуре нейронов и *in vivo* в мозге мыши: светоиндуцированное подавление генерации потенциалов действия // *Доклады АН*. 2015. Вып. 465. № 6. С. 737–740.
7. Govorunova E.G., Sineshchekov O.A., Janz R. et al. Natural light-gated anion channels: a family of microbial rhodopsins for advanced optogenetics // *Science*. 2015. V. 349. P. 647–650.
8. Долгих Д.А., Малышев А.Ю., Роцин М.В. и др. Сравнительная характеристика двух анионных канальных родопсинов и перспективы их применения в оптогенетике // *Доклады АН*. 2016. Вып. 471. № 6. С. 1–4.
9. Malyshev A.Y., Smirnova G.R., Dolgikh D.A. et al. Chloride conducting light activated channel GtACR2 can produce both cessation of firing and generation of action potentials in cortical neurons in response to light // *Neuroscience Letters*. 2017. V. 640. P. 76–80.
10. Beyeler M., Rokem A., Boynton G.M. et al. Learning to see again: Biological constraints on cortical plasticity and the implications for sight restoration technologies // *J. Neural. Eng.* 2017. 14(5): 051003.

## OPTOGENETICS AND VISION

© 2019 M.P. Kirpichnikov<sup>1,2\*</sup>, M.A. Ostrovsky<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russia

<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow, Russia

\*E-mail: kirpichnikov@inbox.ru; \*\*E-mail: ostrovsky3535@mail.ru

Received: 12.09.2018

Revised version received: 12.09.2018

Accepted: 07.11.2018

In this article the authors discuss electronic and optogenetic approaches for degenerative (blind) retina prosthesis as the main strategies for the restoration of vision to blind people. Primary attention is devoted to the prospects of developing retinal prostheses for the blind using modern optogenetic methods, and rhodopsins, which are photosensitive retinal-binding proteins, are examined as potential tools for such prostheses. The authors consider the question of which particular cells of the degenerative retina for which rhodopsins can be prosthetic as well as ways of delivering the rhodopsin genes to these cells. In conclusion, the authors elucidate the main provisions and tasks related to optogenetic prosthetics for degenerative retina.

**Keywords:** optogenetics, degenerative retina, channel rhodopsins, melanopsin, visual rhodopsin, photoreceptors, retinal bipolar cells, retinal ganglion cells.