

哺乳动物双极细胞生理构造及功能比较研究进展

张 驰¹, 胡 敏^{1*}, 孙晓梅^{2*}, 周 圆¹

(1. 昆明医科大学第四附属医院眼科, 云南省眼科研究所/云南省眼科疾病防治研究重点实验室, 昆明 650021;
2. 北京协和医学院/中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650118)

【摘要】 视网膜双极细胞是哺乳动物视觉系统信号通路的中间神经元, 它接受光觉感受器(视锥细胞, 视杆细胞)的信号输入, 在整合信息后传递至无长突细胞和神经节细胞。近年来研究显示, 通过免疫组化技术, 以及生物物理学、药理学、膜电容测定、荧光生物传感器和双光子显微镜等技术, 可以更为全面的了解视觉传导过程中涉及的神元整个类别。在此, 本文主要综述通过免疫组化等方法比较不同哺乳动物视网膜双极细胞独特生理结构和功能的特性及其突触重塑方面相关研究进展。

【关键词】 哺乳动物; 双极细胞; 免疫组化; 可塑性

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 07-0097-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 07. 017

Progress in the comparison of physiological structures and functions of mammalian bipolar cells

ZHANG Chi¹, HU Min^{1*}, SUN Xiaomei^{2*}, ZHOU Yuan¹

(1. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Eye Institute, Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology, Kunming 650021, China. 2. Institute of Medical Biology, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118)

【Abstract】 Retinal bipolar cells are intermediate neurons in the signal pathway of the mammalian visual system. They receive signal inputs from photoreceptors (cone and rod cells) and transmit information to amacrine and ganglion cells after integrating information. Recent studies have shown that, through immunocytochemical staining, biophysics, pharmacology, membrane capacitance measurement, fluorescent biosensors, and two-photon microscopy, at the point where the visual path first diverges, a more comprehensive understanding of the entire category of neurons in the range of arrival can be obtained. Here, this article reviews the research progress in comparisons of the unique physiological structures and functions of different mammalian retinal bipolar cells and synaptic remodeling by immunocytochemical methods.

【Key words】 mammals; bipolar cells; immunohistochemistry; plasticity

视网膜双极细胞是哺乳动物视觉系统的一个“投射神经元”, 它收集由感光细胞转化生成的电 信号, 通过不同类型双极细胞(bipolar cells)的收集和整合, 继续传递至无长突细胞和神经节细胞

【基金项目】 国家自然科学基金(编号:81560168); 云南省科技人才和平台计划项目(编号:2017HC019); 重点实验室运行补助专项(编号:KF2015-01, 2017DG008); 云南省联合支持国家计划项目(编号:2015GA009)。

【作者简介】 张驰(1990—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 视光与小儿眼病。E-mail: 363375538@qq.com

【通信作者】 胡敏(1974—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向: 视光与小儿眼病。E-mail: fudanhumin@sina.com

孙晓梅(1963—), 女, 主任技师, 研究方向: 比较医学研究。E-mail: sxm@imbcams.com.cn * 共同通信作者

(retinal ganglion cells, RGCs), 以便在视网膜内进一步处理。这一过程中, 无论昆虫或是人类, 所有视觉形成所需的信息都是通过这种视网膜内连接方式来传递。在当前研究下, 生物物理学、药理学、膜电容测定、荧光生物传感器和双光子显微镜等技术的不断完善, 特别是相关的免疫组化技术发展更为迅速, 通过这些方法逐渐发现至少有 10 余种不同类型的双极细胞以不同方式系统地转换光感受器输入信号, 从而激发编码感光刺激特性的特定通道^[1]。由于双极细胞对视觉研究的重要性日益增加, 及其在感觉神经元中的代表性意义, 对视网膜双极细胞的研究成为热点。本文综述近十年运用免疫组化等方法利用大、小鼠及非人灵长类等实验动物而展开的双极细胞生理构造及功能的比较研究进展, 目的是通过动物实验获得视网膜双极细胞形态、功能和突触可塑性等相关数据, 更好的为人类临床眼底疾病治疗探寻新的思路和方法。

1 双极细胞的历史发展

视觉系统的一个突出特征是在视网膜中存在异常大量的神经元“硬件”, 与其他主要的感觉系统相比, 视觉系统中存在一层特殊的神经元, 随机分布于其所在的空间之中^[2], 将初级感觉神经元与长投射神经元连接起来, 即视网膜双极细胞层。Tartuferi^[3]被认为最早发现并创造了“双极细胞”这个术语, 即: 哺乳动物中具有两个突起的视网膜中间神经元, 因其“一个向上”和“一个向下”的细胞形态而创造出“双极细胞”一词。这种独特的形态是其功能的一个标志, 因为双极细胞的主要功能即连接外层和内层视网膜。人们也一直通过实验动物与人类视网膜相似的地方来研究双极细胞在视网膜中信号整合等方面的作用^[4], 从而进一步提高眼科疾病患者复明的希望。

2 双极细胞的多样性

在哺乳动物视网膜中存在十多种双极细胞类型, 根据对光反应极性的不同, 包括: 给光型视锥双极细胞 (ON-cone bipolar cell, ON-CBC) 和撤光型视锥双极细胞 (OFF-cone bipolar cell, OFF-CBC), 前者略多于后者, 同时, 还包含一种给光型的视杆双极细胞 (rod bipolar cell, RBC)^[5-6], 然而, 这在非哺乳动物中可能有很大差异。例如: 在斑马鱼中大概含有 20 多种类型的双极细胞, 其中包括几种双层甚

至三层的类型, 这可能由于它们的光感受器多样性较高所致^[7]。现已证实小鼠体内一共存在有 15 种类型的双极细胞^[8], 包括: 一种 RBC; 1 ~ 9 型 CBC, 其中 3 型分为 3a 和 3b 两种, 5 型分为 5i, 5o 和 5t 三种; 一种新型 X 双极细胞和近期新发现的一种没有树突的特殊类型的双极细胞^[9-12]。在其他被研究的哺乳动物中, 如: 猫、兔、大鼠、小鼠、地松鼠、猕猴等, 其双极细胞的类型数目也稳定在大约 10 余种左右^[13]。

3 双极细胞类型的鉴定及比较

哺乳动物视网膜双极细胞类型的解剖或组织学鉴定, 对于应用其遗传学分析视网膜回路和分析引起视网膜疾病的基因具有重要意义。通常比较不同哺乳动物双极细胞分类的主要标准是依据细胞的免疫组织化学特征, 树突状分支模式以及在内丛状层 (inner plexiform layer, IPL) 突触终端的形状和分层程度。其中, 轴突形状和其在 IPL 分层水平通常是双极细胞类型识别的最佳依据; 此外, 树突形态的差异, 如接触的光感受器的数量和类型, 也有助于区分双极细胞类型。然而, 不同物种的视网膜在各自生活环境中发生了不同的适应, 如树鼯等昼行性动物具有更多的视锥细胞^[14], 猫等夜行性动物多含有丰富的视杆细胞^[15]。许多哺乳动物表现出独有的视网膜特征, 如非人灵长类动物的视网膜中心凹^[16], 在兔眼中存在的视觉条纹和不同视锥蛋白的分泌^[17], 小鼠不同的 RGCs 在视网膜的分布^[18-19]。此外, 由于历史原因, 双极细胞类型命名在不同物种之间仍然不一致。这些都导致很难仅仅根据细胞形态来进行物种间的比较。

一般认为哺乳动物 IPL 被细分为五层, 厚度几乎相等。在小鼠中, 这些层可以通过免疫细胞化学标记钙视网膜蛋白 (calretinin) 来确定, 它是揭示这些特征的重要工具。然而, 在同种双极细胞中, 细胞标记的表达似乎在不同物种之间有很大差异。许多标记似乎又可以在不同的物种中标记同源双极细胞类型。研究发现, 针对蛋白激酶 C α (protein kinase C α , PKC α) 的抗体最早发现可标记鱼视网膜双极细胞^[20]。后来逐渐发现可应用在鼠、兔、树鼯、猕猴等大部分哺乳动物视杆双极细胞的标记^[1, 21]。钙结合蛋白 calbindin 在非人灵长类视网膜上可标记所有视锥细胞、一种 OFF-CBC 和一种水平细胞^[22]; 在兔视网膜中, calbindin 强表达于一种 ON-

CBC 和一种水平细胞;而在大鼠和小鼠视网膜中, calbindin 则可见于水平细胞、无长突细胞和 RGCs, 在双极细胞中则看不到^[23]。除了上述标记物外, 如: 钾/钠超极化激活环核苷酸门控通道 4 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4, HCN4) 的表达, 标记了跨物种间明显的非同源细胞类型。在某些情况下, 可以通过选择免疫组化的方式来区分单群种的双极细胞, 例如, 小鼠的 3a 和 3b 型双极细胞^[24], 它们在形态上非常相似, 可采用表达 HCN4 和蛋白激酶调节亚基 II β (PKA 的一个调节亚单位, protein kinase regulatory subunit II beta, PKARII β) 的方式, 通过观察其树突与轴突在视网膜的形态, 来区分两种类型的细胞^[6]。这是许多视网膜神经元类型区分的基本规则。

过去的研究中, 在这方面已经取得了一定进展, 但到目前为止, 还没有清晰描述出所有双极细胞的免疫组化表达标记, 小鼠和地松鼠是为数不多的研究较为完善的两类实验物种。

在以视杆细胞为主的小鼠视网膜中: 所有的 ON-CBC 可以表达 G 蛋白亚基 G α_o 和 G γ 13^[25-26], RBC 可以特异性表达 PKC α 及钙结合蛋白 5 (calcium binding protein 5, CaB5)^[27], 同时 CaB5 还可以表达在 3a/b、5、6 型双极细胞; 从神经激肽 3 型受体 (neurokinin 3 receptor, NK3R) 的表达可以鉴别出 1 型和 2 型 OFF-CBC, 但是它们之间更为细致的差别无法区分^[27-28]; HCN4 可显示 3a 型双极细胞, PKARII β 可显示 3b 型双极细胞^[29], 恢复素 (recoverin) 可表达于 2 型双极细胞^[30], calnenilin 蛋白可表达于 4 型双极细胞^[31], 促泌素 (secretagogen, SCGN) 表达较为广泛, 可显示于 2、3a/b、4、5、6 型带有明显树突标志的双极细胞^[32]。

在以视锥细胞为主的地松鼠视网膜中: 通过免疫组化区分了 8 种不同的视锥双极细胞类型 (3 种 ON 型和 5 种 OFF 型) 和一种 RBC。与小鼠相类似, G γ 13 可标记 ON 型双极细胞, recoverin、HCN4 可标记 OFF 型双极细胞, CaB5 可表达两种 ON-CBC 及两种 OFF-CBC, 细胞粘附分子分化抗原 15 (cluster of differentiation 15, CD15) 广泛分布于 ON-CBC。与大多数哺乳类不同, PKC α 并非只标记 RBC, 其在几种不同的双极细胞类型均有出现^[26, 33]。其他可靠的双极细胞免疫细胞化学标记物依然有待探索。

4 双极细胞与其上下级神经元之间突触的结构特点

视网膜是由三个细胞核层以及两个丛状 (突触) 层构成^[34]。光线进入眼睛后, 通过整个组织首先到达视网膜的外部光觉感受器——视锥细胞和视杆细胞。视锥细胞轴突末端膨大, 在多个双极细胞的树突形成突触。然而视杆细胞的终足形成球状, 只与单个双极细胞的树突形成突触, 单个双极细胞突触终端的光信号活动可以在钙离子^[35-36]或谷氨酸^[37-38]信号水平上随着其在突触的释放被常规记录下来, 从而继续向下一级神经元传递。在外丛状层 (outer plexiform layer, OPL) 上形成第一突触层, 该层信号分布在 10 余种双极细胞上, 形成平行的信息通路, 为内层视网膜提供高度预处理的兴奋性信号^[9, 39-40]。在 IPL、OFF-CBC 的树突前膜没有缎带突触, 其突触后膜表达离子型谷氨酸受体 (ionotropic glutamate receptors, iGluRs)。而 ON-CBC 和 RBC 树突会与视网膜水平细胞的树突陷入突触前膜形成陷入型突触, 并与光感受器形成的缎带突触^[41], 其通过代谢型谷氨酸受体 6 亚型 (metabotropic glutamate receptors 6, mGluR6)、多巴胺受体等的活动可受水平细胞调控^[42]。在这里, 光感受器还可以和水平细胞的神经元相连接, 当水平细胞接受光感受器的突触传递后与光感受器和双极细胞的突触终末端形成突触联系, 然后通过三者间缝隙连接将冲动传递给 RGCs, 这种反馈性突触的形式在视网膜信息传递中也是极为重要的^[43-44]。

随后, 双极细胞轴突末端与无长突细胞和 RGCs 的突触连接^[45]。无长突细胞是视网膜细胞中最为多元的细胞类型 (存在 42 种左右的类别), 主要向双极细胞和 RGCs 提供神经调节性的信号^[1, 46]。20 余种 RGCs 整合来自双极细胞和无长突细胞的信号, 并将结果编码为一系列的信号源, 通过轴突被传送到更为高级的视觉中心, 最终将视网膜的信号提供给大脑, 从而完成整个光信号在视神经系统中传递的任务^[6, 47-48]。来自小鼠视网膜的联接组学数据^[9]和转基因动物的大量数据表明双极细胞可以表达特定的受体蛋白, 同时不同物种的免疫标记^[49-51]反映出双极细胞轴突末端与无长突细胞和 RGCs 树突的共分层, 这是突触连接性的有力标志。

5 双极细胞的生理与电生理调控

研究表明, 哺乳动物的 RBCs 以外向型钾离子

电流为主要特征,其在视功能活动中占有主要的地位。在针对小鼠、非人灵长类动物和人类的视网膜 RBCs 进行全细胞膜片钳电生理技术记录时发现:当给予去极化及超极化脉冲刺激时,均表现出去极化脉冲时的外向钾离子电流^[52-53],然而在不同亚型的 RBCs 之间这种外向型电流是有差异的。其中有不到 5% RBCs 会发出微弱的内向钠离子电流,Ohkuma 等人^[53]认为这种钠离子电流在双极细胞层面的视觉电生理活动中作用甚微。Walston 等人^[54]发现,ON 型双极细胞对电刺激具有去极化电压瞬变的反应,这与电刺激的幅度、脉冲宽度和频率有关,而对于 OFF 型双极细胞通路尚未有更多的探索。对 OFF 型双极细胞通路的特性的研究对于研究人员了解视网膜具有重要意义,需要进一步探究。

视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 是眼科临床视觉电生理重要的辅助检查之一,可进行视觉功能预测,眼部疾病受累部位判定等。一般认为在 ERG 中:a 波主要来源于感光细胞的感受器电位;b 波幅度较大,主要与双极细胞的活动有关;c 波上升缓慢而持久,可能与色素上皮细胞层的正常功能有关;d 波为一种撤光反应。而在哺乳动物的相关实验中发现:豚鼠较猕猴 ERG 各指标数据明显降低;大鼠与猕猴相比,其数值也相对偏离;从总体数值上可以发现,猕猴视网膜电图各指标较其他动物更接近于人类^[55]。

6 双极细胞突触可塑性

正常情况下,成年哺乳动物视网膜是一个稳定的神经网络系统,但当其因损伤或疾病而造成光感受器的丢失时,它可表现出结构和突触的可塑性。由此表明内层视网膜神经元的传入影响着视网膜组织结构,导致视觉回路连接和功能的异常^[34]。Dunn 等^[56]通过对三种类型的双极细胞突触及其共同的光感受器靶点的成像研究,发现发育中不同类型的小鼠视锥双极细胞参与不同的树突生长过程,有针对性及探索性的与光感受器建立连接,并粘附在不同的突触区域。同时,每种突触类型都在同一时间尺度上建立同一传入方式的最终连接模式。这种不同的策略和时间安排的模式,可以促进多个突触后细胞类型的共同传输,从而产生不同功能的平行电路。研究还表明,在发育过程中光感受器和双极细胞之间突触正确连接的分子机制在视锥通路和视杆通路之间存在差异^[57]。Beier 等^[58]发现,

成年哺乳动物视网膜光感受器损伤后,健康的光感受器及其周围的突触终末端会横向移向损伤区。双极细胞可以重新建立与视杆细胞和视锥细胞的连接,恢复视网膜明适应和暗适应的视觉敏感度。同时,视杆双极细胞延长树突,与损伤周围正常的视杆光感受器形成新的突触。而视锥双极细胞并没有表现出明显的树突状重组,其原因可能与视杆细胞的特殊结构和其代谢功能的敏感性有关^[59]。这些发现表明不同的双极细胞类型,代表不同的视觉通路,它们对光感受器丧失的反应和由此产生的树突状结构改变不同。但支持了双极细胞重新与受损光感受器建立新的突触的观点,从而提高了视网膜变性导致失明患者视力恢复的可能。

7 展望

将小鼠、非人灵长类等实验动物作为对人类临床治疗探究的修正手段意义重大。随着对哺乳动物视网膜的深入研究,综合运用免疫组化、生物物理学、药理学、膜电容测定、荧光生物传感器和双光子显微镜等技术,视网膜双极细胞特征研究进展十分迅速,其中免疫组化技术更为突出,这使得人们对视觉通路的一般组织原理有了更新、更深的认识,从而将其“面纱”逐渐层层揭开。双极细胞远不是简单地将感光信号传递到视网膜内部的等电位神经元,而是实现视觉系统处理链中的一个关键环节。同时,随着对双极细胞突触重塑的探寻发现,也鼓励了通过对双极细胞重新引入和改造来使视网膜疾病患者恢复视力的想法。然而,在成人视网膜中,识别相关突触生长发育的分子机制还需要进一步漫长的研究。

参考文献:

- [1] Euler T, Haverkamp S, Schubert T, et al. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(8): 507-519.
- [2] Keeley PW, Kim JJ, Lee SC, et al. Random spatial patterning of cone bipolar cell mosaics in the mouse retina [J]. *Vis Neurosci*, 2017, 34: E002.
- [3] Tartsuferi F. Sulla anatomia della retina [J]. *Int Monatsschrift Anat Physiol*, 1887, 4: 421-441.
- [4] 罗雪,沈雨濛,江梦南,等. 人和小鼠视网膜双极细胞的形态及功能比较 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2016, 18(1): 14-18.
- [5] Hartveit E. Functional organization of cone bipolar cells in the rat retina [J]. *J Neurophysiol*, 1997, 77(4): 1716-1730.
- [6] Wässle H, Puller C, Müller F, et al. Cone contacts, mosaics,

- and territories of bipolar cells in the mouse retina [J]. J Neurosci, 2009, 29(1): 106–117.
- [7] Li YN, Tsujimura T, Kawamura S, et al. Bipolar cell-photoreceptor connectivity in the zebrafish (*Danio rerio*) retina [J]. J Comp Neurol, 2012, 520(16): 3786–3802.
- [8] Shekhar K, Lapan SW, Whitney IE, et al. Comprehensive classification of retinal bipolar neurons by single-cell transcriptomics [J]. Cell, 2016, 166(5): 1308–1323. e30.
- [9] Helmstaedter M, Briggman KL, Turaga SC, et al. Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina [J]. Nature, 2013, 500(7461): 168–174.
- [10] Ichinose T, Fyk-Kolodziej B, Cohn J. Roles of ON cone bipolar cell subtypes in temporal coding in the mouse retina [J]. J Neurosci, 2014, 34(26): 8761–8771.
- [11] Greene MJ, Kim JS, Seung HS. Analogous convergence of sustained and transient inputs in parallel on and off pathways for retinal motion computation [J]. Cell Rep, 2016, 14(8): 1892–1900.
- [12] Della SL, Kuo SP, Yoshimatsu T, et al. Glutamatergic monopolar interneurons provide a novel pathway of excitation in the mouse retina [J]. Curr Biol, 2016, 26(15): 2070–2077.
- [13] Strettoi E, Novelli E, Mazzoni F, et al. Complexity of retinal cone bipolar cells [J]. Prog Retin Eye Res, 2010, 29(4): 272–283.
- [14] 周广龙, 朱勤, 李振宇, 等. 树鼯在眼科学的基础研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(6): 652–655.
- [15] 余涛, 阴正勤. 视网膜变性疾病的动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(2): 120–123.
- [16] Puthussery T, Venkataramani S, Gayet-Primo J, et al. NaV1.1 channels in axon initial segments of bipolar cells augment input to magnocellular visual pathways in the primate retina [J]. J Neurosci, 2013, 33(41): 16045–16059.
- [17] Baden T, Schubert T, Chang L, et al. A tale of two retinal domains: near-optimal sampling of achromatic contrasts in natural scenes through asymmetric photoreceptor distribution [J]. Neuron, 2013, 80(5): 1206–1217.
- [18] Bleckert A, Schwartz GW, Turner MH, et al. Visual space is represented by nonmatching topographies of distinct mouse retinal ganglion cell types [J]. Curr Biol, 2014, 24(3): 310–315.
- [19] Zhang Y, Kim IJ, Sanes JR, et al. The most numerous ganglion cell type of the mouse retina is a selective feature detector [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(36): E2391–E2398.
- [20] Negishi K, Kato S, Teranishi T. Dopamine cells and rod bipolar cells contain protein kinase C-like immunoreactivity in some vertebrate retinas [J]. Neurosci Lett, 1988, 94(3): 247–252.
- [21] Müller B, Peichl L. Rod bipolar cells in the cone-dominated retina of the tree shrew *Tupaia belangeri* [J]. Vis Neurosci, 1991, 6(6): 629–639.
- [22] Haverkamp S, Haeseleer F, Hendrickson A. A comparison of immunocytochemical markers to identify bipolar cell types in human and monkey retina [J]. Vis Neurosci, 2003, 20(6): 589–600.
- [23] Massey SC, Mills SL. A calbindin-immunoreactive cone bipolar cell type in the rabbit retina [J]. J Comp Neurol, 1996, 366(1): 15–33.
- [24] Mataruga A, Kremmer E, Müller F. Type 3a and type 3b OFF cone bipolar cells provide for the alternative rod pathway in the mouse retina [J]. J Comp Neurol, 2007, 502(6): 1123–1137.
- [25] Huang L, Max M, Margolskee RF, et al. G protein subunit G gamma 13 is coexpressed with G alpha o, G beta 3, and G beta 4 in retinal ON bipolar cells [J]. J Comp Neurol, 2003, 455(1): 1–10.
- [26] Puller C, Ondreka K, Haverkamp S. Bipolar cells of the ground squirrel retina [J]. J Comp Neurol, 2011, 519(4): 759–774.
- [27] Haverkamp S, Wässle H. Immunocytochemical analysis of the mouse retina [J]. J Comp Neurol, 2000, 424(1): 1–23.
- [28] Ghosh KK, Bujan S, Haverkamp S, et al. Types of bipolar cells in the mouse retina [J]. J Comp Neurol, 2004, 469(1): 70–82.
- [29] Farshi P, Fyk-Kolodziej B, Krolewski DM, et al. Dopamine D1 receptor expression is bipolar cell type-specific in the mouse retina [J]. J Comp Neurol, 2016, 524(10): 2059–2079.
- [30] Schubert T, Kerschensteiner D, Eggers ED, et al. Development of presynaptic inhibition onto retinal bipolar cell axon terminals is subclass-specific [J]. J Neurophysiol, 2008, 100(1): 304–316.
- [31] Haverkamp S, Specht D, Majumdar S, et al. Type 4 OFF cone bipolar cells of the mouse retina express calnenin and contact cones as well as rods [J]. J Comp Neurol, 2008, 507(1): 1087–1101.
- [32] Puthussery T, Gayet-Primo J, Taylor WR. Localization of the calcium-binding protein secretagogin in cone bipolar cells of the mammalian retina [J]. J Comp Neurol, 2010, 518(4): 513–525.
- [33] Light AC, Zhu Y, Shi J, et al. Organizational motifs for ground squirrel cone bipolar cells [J]. J Comp Neurol, 2012, 520(13): 2864–2887.
- [34] D'Orazi FD, Suzuki SC, Wong RO. Neuronal remodeling in retinal circuit assembly, disassembly, and reassembly [J]. Trends Neurosci, 2014, 37(10): 594–603.
- [35] Baden T, Berens P, Bethge M, et al. Spikes in mammalian bipolar cells support temporal layering of the inner retina [J]. Curr Biol, 2013, 23(1): 48–52.
- [36] Yonehara K, Farrow K, Ghanem A, et al. The first stage of cardinal direction selectivity is localized to the dendrites of retinal ganglion cells [J]. Neuron, 2013, 79(6): 1078–1085.
- [37] Marvin JS, Borghuis BG, Tian L, et al. An optimized fluorescent probe for visualizing glutamate neurotransmission [J]. Nat Methods, 2013, 10(2): 162–170.
- [38] Borghuis BG, Marvin JS, Looger LL, et al. Two-photon imaging of nonlinear glutamate release dynamics at bipolar cell synapses (下转第 112 页)

- [38] Olsson IA, Sandøe P. “What’s wrong with my monkey?” Ethical perspectives on germline transgenesis in marmosets [J]. Transgenic Res, 2010, 19(2): 181–186.
- [39] Matsuzaki Y, Konno A, Mukai R, et al. Transduction profile of the marmoset central nervous system using adeno-associated virus serotype 9 vectors [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(3): 1745–1758.
- [40] Borel F, Gernoux G, Cardozo B, et al. Therapeutic rAAVrh10 mediated *SOD1* silencing in adult *SOD1*^{G93A} mice and nonhuman primates [J]. Hum Gene Ther, 2016, 27(1): 19–31.
- [41] Park JE, Zhang XF, Choi SH, et al. Generation of transgenic marmosets expressing genetically encoded calcium indicators [J]. Sci Rep, 2016, 6: 34931.
- [42] Liu H, Chen Y, Niu Y, et al. TALEN-mediated gene mutagenesis in rhesus and cynomolgus monkeys [J]. Cell Stem Cell, 2014, 14(3): 323–328.
- [43] 牛昱宇. 灵长类动物的基因定向修饰——记运用 CRISPR/Cas9 技术获得基因定向敲除食蟹猴 [J]. 生命科学, 2014, 26(4): 325–328.

[收稿日期]2017–07–03

(上接第 101 页)

- in the mouse retina [J]. J Neurosci, 2013, 33(27): 10972–10985.
- [39] Schneider FM, Mohr F, Behrendt M, et al. Properties and functions of TRPM1 channels in the dendritic tips of retinal ON-bipolar cells [J]. Eur J Cell Biol, 2015, 94(7–9): 420–427.
- [40] Puller C, Arbogast P, Keeley PW, et al. Dendritic stratification differs among retinal OFF bipolar cell types in the absence of rod photoreceptors [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173455.
- [41] Migdale K, Herr S, Klug K, et al. Two ribbon synaptic units in rod photoreceptors of macaque, human, and cat [J]. J Comp Neurol, 2003, 455(1): 100–112.
- [42] Mangel SC. Spiking dopaminergic amacrine cells strongly modulate ON-cone bipolar cell surrounds and direct signaling from horizontal cells to ON-cone bipolar cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(8): 2225.
- [43] Anderson JR, Jones BW, Watt CB, et al. Exploring the retinal connectome [J]. Mol Vis, 2011, 17: 355–379.
- [44] Chaya T, Matsumoto A, Sugita Y, et al. Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5540.
- [45] Kothmann WW, Trexler EB, Whitaker CM, et al. Nonsynaptic NMDA receptors mediate activity-dependent plasticity of gap junctional coupling in the AII amacrine cell network [J]. J Neurosci, 2012, 32(20): 6747–6759.
- [46] Tsukamoto Y, Omi N. Classification of mouse retinal bipolar cells: type-specific connectivity with special reference to rod-driven AII amacrine pathways [J]. Front Neuroanat, 2017, 11: 92.
- [47] Wässle H. Parallel processing in the mammalian retina [J]. Nat Rev Neurosci, 2004, 5(10): 747–757.
- [48] Wu SM. Synaptic organization of the vertebrate retina: general principles and species-specific variations: the Friedenwald lecture [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(3): 1263–1274.
- [49] Morgan JL, Soto F, Wong RO, et al. Development of cell type-specific connectivity patterns of converging excitatory axons in the retina [J]. Neuron, 2011, 71(6): 1014–1021.
- [50] Lin B, Masland RH. Synaptic contacts between an identified type of ON cone bipolar cell and ganglion cells in the mouse retina [J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(5): 1257–1270.
- [51] Neumann S, Haverkamp S. Characterization of small-field bistratified amacrine cells in macaque retina labeled by antibodies against synaptotagmin-2 [J]. J Comp Neurol, 2013, 521(3): 709–724.
- [52] Kaneko A, Pinto LH, Tachibana M. Transient calcium current of retinal bipolar cells of the mouse [J]. J Physiol, 1989, 410: 613–629.
- [53] Ohkuma M, Kawai F, Horiguchi M, et al. Patch-clamp recording of human retinal photoreceptors and bipolar cells [J]. Photochem Photobiol, 2007, 83(2): 317–322.
- [54] Walston ST, Chow RH, Weiland JD. Direct measurement of bipolar cell responses to electrical stimulation in wholemount mouse retina [J]. J Neural Eng, 2018, 15(4): 046003.
- [55] 夏峰, 安晶, 张磊, 等. 正常猕猴与人的视网膜电图比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(7): 32–35.
- [56] Dunn FA, Wong RO. Diverse strategies engaged in establishing stereotypic wiring patterns among neurons sharing a common input at the visual system’s first synapse [J]. J Neurosci, 2012, 32(30): 10306–10317.
- [57] Cao Y, Sarria I, Fehlaber KE, et al. Mechanism for selective synaptic wiring of rod photoreceptors into the retinal circuitry and its role in vision [J]. Neuron, 2015, 87(6): 1248–1260.
- [58] Beier C, Hovhannisyan A, Weiser S, et al. Deafferented adult rod bipolar cells create new synapses with photoreceptors to restore vision [J]. J Neurosci, 2017, 37(17): 4635–4644.
- [59] Wensel TG, Zhang Z, Anastassov IA, et al. Structural and molecular bases of rod photoreceptor morphogenesis and disease [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 55: 32–51.

[收稿日期]2018–02–10