

## Есть свет для бедных и свет для богатых

Академик РАН Михаил Островский — о том, каким будет зрение в будущем

Почему сетчатку называют частью мозга, помещенной в глаз? Что такое родопсин? Правда ли, что человечество слепнет, и как этого избежать? Можно ли вернуть зрение полностью слепому человеку? Об этом рассуждает академик Михаил Островский, физиолог, главный научный сотрудник Института биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН.



Михаил Островский, академик, физиолог, главный научный сотрудник Института биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН

Фото: Александр Коряков, Коммерсантъ

— Безумно интересно, как квант света — физическая форма движения материи — преобразуется в биологический сигнал, в то, что я вижу вас, а вы — меня. Чарльз Дарвин в своем знаменитом труде «Происхождение видов путем естественного отбора» в 1859 году писал, что все он может объяснить своей теорией, единственное, что не может, — как возник в эволюции глаз.

### Всюду родопсин

— Вы это тоже не можете объяснить?

— Только недавно стали появляться статьи на эту тему. Сейчас научное сообщество начинает понимать, как это все шло в эволюции.

— Почему глаз — такая сложная система?

— Потому что она совершенна. Потому что зрение для организма — наиважнейший источник информации. Глаз человека — частный случай органа зрения позвоночных животных. Глаза беспозвоночных ничуть не

менее совершенны, но устроены по-другому. В период кембрийского взрыва, около 600 млн лет назад, когда возникало необыкновенное разнообразие видов животных, формировалось и огромное разнообразие органов зрения. У беспозвоночных, например у насекомых, глаз состоит из множества маленьких глазков — омматидиев, похожих на дольку апельсина. У позвоночных глаза — как камера-обскура, как фотоаппарат с фотопленкой. Но что самое удивительное: в глазах всех живых существ, от самых примитивных до самых высокоорганизованных, как бы по-разному они ни были устроены — креветки, осьминога и кальмара, мухи и таракана, рыбы, птицы, кошки, собаки, обезьяны и человека, — светочувствительный «чип», молекула, поглощающая квант света и запускающая зрительный акт, одна и та же — это молекула родопсина.

Родопсин — один из самых древних, консервативных животных белков. Он появился в эволюции более миллиарда лет назад и с тех почти не изменился. Название «родопсин» происходит от двух греческих слов: ροδο (rhodo) — «розовый» и ὄψις (opsis) — «видеть». Его открыл в 1876 году Ференц Болл и назвал Sehestoff — «зрительное вещество». Кстати, открыл он его в простейшем эксперименте. Он сначала посадил на ночь лягушку в темноту. А утром извлек из ее глаза сетчатку (увы! лягушка — классическое экспериментальное животное для физиолога), поместил сетчатку в чашку Петри с физиологическим раствором, она в нем плавала как маленькая розовая медузка. Затем Болл просто стал смотреть на эту сетчатку. И увидел, что сначала она была розовой, а потом, на свету, на его глазах стала выцветать и стала белесой. Вот и весь эксперимент! Из этого наблюдения (без всяких приборов!) Ференц Болл заключил: в зрительных клетках сетчатки есть какое-то светочувствительное вещество, и его выцветание как-то связано с возникновением зрения. О чем и написал короткую статью. Столетию этого замечательного открытия в 1976 году был посвящен международный симпозиум, в котором я сам участвовал.

Sehestoff потом стали называть «зрительным пурпуром». В своих первых статьях и в кандидатской диссертации я так его и писал — «зрительный пурпур». Красивое название. Так было до середины 1960-х годов. Но потом название сменили на более научное, теперь общепринятое — «родопсин».

#### — Что, на ваш взгляд, сегодня самое интересное в науке о зрении?

— Наука о зрении — это одна из самых междисциплинарных наук. Принят даже термин visual sciences — «зрительные науки». Огромный вклад в эти науки внесли физики, начиная от великого астронома Иоганна Кеплера, объяснившего функцию хрусталика глаза, и до Томаса Юнга, имя которого связано с дифракцией и интерференцией световых волн и который, будучи по образованию врачом, предложил теорию цветового зрения. Среди наших физиков это Сергей Вавилов и тот самый «отец атомной бомбы» Юлий Харитон. Из их работ следовало, что всего одного кванта света достаточно для физиологического ответа палочки в сетчатке глаза человека. И сейчас физики продолжают вносить свой немалый вклад в понимание механизмов зрения.

Что же касается самого интересного в зрительных науках, а интересного много, то я назову лишь две «горячие точки»: родопсин, его фотохимия, где у физиков «первая скрипка», и сетчатка как «часть мозга, помещенная в глаз», к которой особый интерес проявляют сейчас специалисты в области информационных технологий.

Начну с родопсина. Фактически «фотохимия родопсина» началась как раз с Ференца Болла, который сам видел, как довольно медленно на свету выцветает сетчатка. А потом началась и продолжается до сих пор гонка за временем.

#### — Что это значит?

— Я имею в виду гонку за все более короткое время наблюдения за фотореакцией родопсина. За почти 150 лет после Болла техника физического эксперимента дошла до того, что скорость фотохимической реакции стало возможно мерить в фемтосекундной шкале времен. А 1 фемтосекунда, десять в минус пятнадцатой степени секунды, — фантастически короткое время. Так вот, выяснилось, что время собственно фотохимической реакции родопсина тоже фантастически короткое — около 50–100 фемтосекунд. Это вообще одна из самых быстрых реакций в фотохимии. Родопсин в этом отношении становится сейчас парадигмой не только для фотобиологии, но и для фотохимии вообще. К нему, к его прямым и обратным реакциям, проявляют интерес специалисты в области молекулярной электроники. Ибо было бы очень здорово по образу и подобию родопсина создать молекулярные фотопереклюватели, эдакие сверхбыстрые фоточипы. Суть же фотохимической реакции родопсина состоит в том, чтобы «выпрямить» ретиналь.

### — А что такое ретиналь?

— Ретиналь — это слегка видоизмененный витамин А. Он, как ключ в замок, вставлен в белковую часть молекулы родопсина. В темноте ретиналь изогнут, как кочерга. Квант света его выпрямляет. Время «выпрямления» — это и есть те самые 50–100 фемтосекунд. Свет в зрении нужен на самом деле только для того, чтобы ретиналь выпрямить и тем самым запустить зрительный процесс.

Надо сказать, что только в нескольких физических лабораториях мира созданы такие сложнейшие лазерные установки, которые позволяют проводить такого рода эксперименты. Такую фемтосекундную установку создали физики Олег Саркисов и его ученик Виктор Надточенко в Институте химической физики имени Н. Н. Семенова. И я был первым, кто принес Олегу родопсин для изучения его сверхбыстрой фотохимии. За последние годы мы много что узнали о тонкостях этой уникальной, сверхбыстрой и эффективной реакции родопсина на свет.

### — Но почему это нужно делать так быстро?

— Чтобы энергия кванта света, поглощенная молекулой родопсина, пошла «на дело», а, не дай бог, не высветилась в виде флуоресценции, не рассеялась в тепло и не генерировала активную форму кислорода, испортив зрительную клетку.



Михаил Островский, академик, физиолог, главный научный сотрудник Института биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН

Фото: Александр Коряков, Коммерсантъ

## Часть мозга?

### — А что насчет сетчатки как «части мозга в глазу»?

— О, это совсем другая история. Сетчатка, конечно, никакая не фотопленка на дне «глазного бокала». Она сложнейший нервный центр, в ней совершается грандиозная переработка зрительной информации. И уже в сильно переработанном, перекодированном виде она примерно по 1,2 млн волокон зрительного нерва передается в мозг. В мозгу этот процесс обработки продолжается, и возникает зрительный образ.

Великий испанский гистолог, один из основоположников современной нейробиологии, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1906 год Сантьяго Рамон-и-Кахаль писал: «Сетчатка — это часть

центральной нервной системы, периферическая часть мозга». Когда он это писал, сам не подозревал, насколько был прав. Многого об обработке информации в сетчатке известно. Но очень многие детали еще предстоит выяснить. Нейрофизиологические исследования на сетчатке — фактически исследования механизмов обработки информации в мозгу.

#### — Почему важно это понять?

— В конце июня прошлого года в Москве в здании президиума Российской академии наук под председательством президента РАН Геннадия Красникова состоялся международный Конгресс по информационным технологиям, с особым прицелом на искусственный интеллект. Физиологи приняли в нем активнейшее участие. Для специалистов по информационным технологиям важно представлять, что сегодня известно об обработке информации в живых системах, в том числе в мозгу и в сетчатке глаза. Я не думаю, что они реально смогут перенести эти знания, которые, подчеркну, еще весьма неполны, в эти технологии. Но знать, думать об этом и, быть может, что-то взять от природы — принципиально важно. Примеров от пользы такого думания и знания за все время от рождения кибернетики до наших дней множество.

#### — И все же какие тут прикладные выходы?

— Люди занимаются чистой наукой для удовлетворения собственного любопытства. Это важно понимать. Но часто, не всегда, из любопытства проистекает большая польза. И если ученый видит эту пользу, тут же хватается за «хвост». У нас реальных «хвостов» было не так уж много. За один, правда, мы даже получили премию правительства Российской Федерации. Удовлетворяя собственное любопытство, мы смотрели, что происходит с родопсином после его обесцвечивания, после свершения зрительного акта. Так вот, после этого родопсин разваливается. Родопсин — молекула однократного действия. В зрительной клетке их очень много — порядка  $10^9$  в девятой степени. Для зрительного акта используется лишь ничтожная доля.

#### — А что значит «разваливается»?

— Белковая часть остается в зрительной клетке, а ретиналь, но уже выпрямленный, отщепляется от белка, высвобождается и вообще уходит из зрительной клетки, переносится в лежащий за сетчаткой пигментный эпителий. Но дальше выпрямленный ретиналь нужно снова изогнуть, сделать «кочергой» и доставить обратно к белку, который «голым» остался в зрительной клетке.

Когда мы выходим на яркий свет, то у нас обесцвечивается довольно много молекул родопсина. А потом, когда входим в темную комнату, нам надо минут двадцать, чтобы снова все хорошо видеть. В физиологии это называется «темновая адаптация». В ее основе — возвращение родопсина в исходное темновое состояние. Весь процесс возвращения — сложный, небыстрый и притом весьма «хрупкий»! Я думаю, эта «хрупкость» — недоработка эволюции, ибо большинство заболеваний сетчатки, частичной или даже полной потери зрения, связаны именно с «поломкой» механизма возвращения родопсина в исходное, темновое состояние после обесцвечивания.

Короче говоря, если свободный, выпрямленный ретиналь накапливается и никуда не уходит из-за поломки этой «хрупкой» биохимической машинерии, то риск заболеваний сетчатки становится очень высоким. В том числе сильно повышается риск повреждения сетчатки фиолетово-синим светом.

#### — Почему?

— А потому что этот свободный ретиналь и продукты его превращения поглощают свет именно в этой области спектра и образуют чрезвычайно токсичные активные формы кислорода.

#### — Как можно защитить сетчатку от фиолетово-синей части спектра?

— В молодости система защиты от активных форм кислорода работает хорошо. С возрастом она ослабевает. А источников активных форм кислорода накапливается все больше. Организм к этому как может приспосабливается. С возрастом у человека хрусталик желтеет. Не обязательно мутнеет (это катаракта), а именно желтеет. Это и есть защита. Хрусталик — это не только линза, фокусирующая изображение внешнего мира на сетчатке, но и светофильтр. Иными словами, перед сетчаткой как бы «вставляется» желтый светофильтр. И он частично отсекает от нее опасную фиолетовую часть спектра.

Но если у человека катаракта, тогда чаще всего хирургически удаляется помутневший хрусталик. Вместо него вставляется интраокулярная линза — искусственный хрусталик. У меня теперь такой тоже вставлен. А искусственный хрусталик тоже не просто линза, а и светофильтр. Раньше вставляли хрусталик из чистого, прозрачного, бесцветного полиметилметакрилата. А он пропускал даже ультрафиолет. В результате сетчатка «горела» — была масса осложнений. Потом додумались вводить в интраокулярные линзы УФ-абсорбер. Осложнений стало меньше, но все равно проблемы остались.

И тогда мы предложили сделать желтоватые интраокулярные линзы, чтобы отсечь, не полностью, но в значительной мере, от сетчатки фиолетово-синюю часть спектра. Идея была в том, что свободный ретиналь и продукты его превращения не поглощали свет и не производили активные формы кислорода. Святослав Федоров и его сотрудник профессор Леонид Линник ухватились за эту идею. Наши химики сделали окрашенный полиметилметакрилат, а Федоров на своем заводике в МНТК «Микрохирургия глаза» стал делать из него интраокулярные линзы. Это была середина 1980-х годов. Так началась имплантация этих желтоватых интраокулярных линз. Было сделано чуть ли не полтора миллиона имплантаций. Статистика показала, что вызванные светом повреждения сетчатки практически исчезли. За это нам и дали премию правительства РФ.



Михаил Островский, академик, физиолог, главный научный сотрудник Института биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН

Фото: Александр Коряков, Коммерсантъ

### — А второй «хвост»?

— За второй мы получили патенты и моральное удовлетворение. Мы эту идею предложили в свое время профессору Нине Зайцевой, замечательному офтальмологу и иммунологу в Институте глазных болезней имени Гельмгольца. И затем с ее и нашими сотрудниками довели до практического использования. Речь шла об иммунодиагностике глазных заболеваний. Дело в том, что активированный светом родопсин надо «выключить». Если он все время работает и зрительная клетка все время находится в состоянии физиологического возбуждения, она погибает. Это тоже одна из причин дегенерации сетчатки. Так вот, «выключение» родопсина, всего ферментативного каскада усиления светового сигнала — это сложнейшая система, еще сложнее системы активации. Ключевую роль в этой системе играет белок, который называется арестин — от слова «арестовывать».

### — Кого же он арестовывает?

— Этот арестин садится на активированный родопсин и его дезактивирует. Оказалось, что одновременно этот же белок — антиген. Все дело в том, что глаз — это иммунно привилегированный орган, что в значительной степени обеспечивается так называемым гематоофтальмологическим барьером. Когда нарушается барьер, то арестин воспринимается иммунной системой организма как «чужой», и на него образуются антитела. Диагностика аутоиммунных заболеваний глаз основывается на выявлении этих аутоантител к собственным антигенам, в данном случае к арестину. Мы выделили этот арестин-антиген. Он называется S-антиген, от слова Soluble — «растворимый». И на основе этого S-антигена была разработана диагностика целого ряда аутоиммунных заболеваний сетчатки, которая нашла широкое применение. Так занятие механизмом «выключения» активированного родопсина — вполне чистая, фундаментальная наука — привело нас к иммунодиагностике глазных заболеваний.

## **Лечение слепоты?**

— **Сейчас модная тема — оптогенетика. Что у вас происходит по этой части?**

— Это еще один ярчайший пример, когда занятия из чистого любопытства обернулись мощной технологией для современной нейробиологии и, будем надеяться, медицины. Около 160 лет назад ординарный академик Императорской Санкт-Петербургской академии наук, известный ботаник Андрей Сергеевич Фаминцын заинтересовался движениями одноклеточной зеленой водоросли и неожиданно для себя обнаружил, что она реагирует на свет, плывет к нему. Так он открыл фототаксис.

Потом, уже в конце 1970-х, на биофаке МГУ профессор Феликс Литвин с двумя молодыми сотрудниками, братьями Синещековыми, изучая механизмы фототаксиса, показал, что движением этой водоросли управляет родопсин, очень похожий на зрительный. Работа была опубликована в престижном журнале Nature.

Но ни о какой практической пользе речи тогда не шло. Прошло еще четверть с лишним века, и ген этой самой одноклеточной зеленой водоросли немецкие ученые «вставили» в клетку клеточной культуры. Ген произвел в ней родопсин, и при освещении клетка ответила возбуждением. Оказалось, что родопсин зеленой водоросли работает как светоактивируемый катионный канал.

Вскоре был сделан следующий, решающий шаг. В Америке, в Стэнфордском университете этот же ген доставили в нервную клетку мозга мыши. Там она тоже произвела водорослевый родопсин. Потом через световод, вставленный в мозг, посветили на эту клетку, и она ответила нервным возбуждением — импульсной активностью. Так родилась оптогенетика — метод управления физиологической активностью клетки при помощи света, основанная на «трех китах» — физиологии, генной инженерии и свете. В нейробиологии, как я уже сказал, оптогенетика, можно сказать, произвела революцию. Но до медицины дело пока не дошло.

— **Однако есть область, где реально можно использовать оптогенетику в медицине, — это офтальмология...**

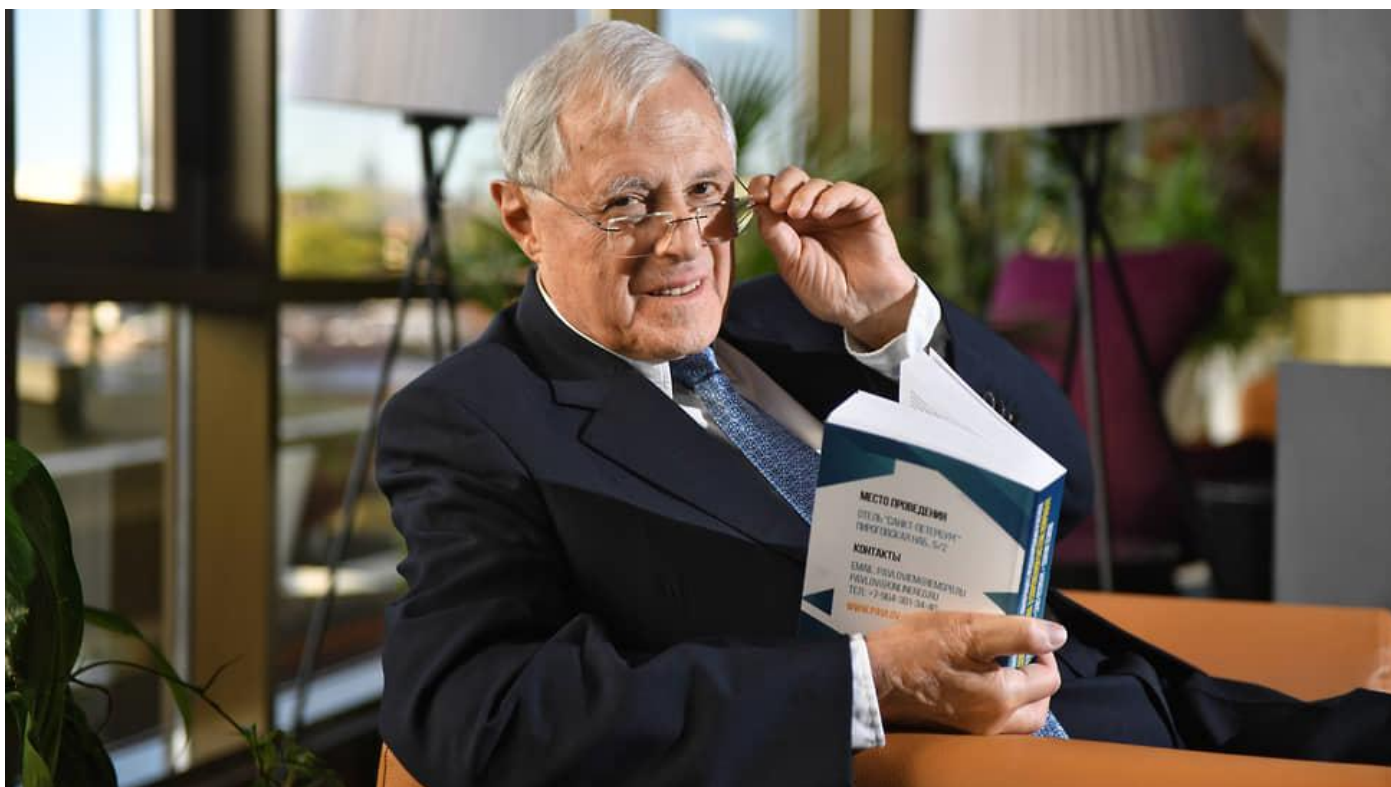
— Да, потому что не надо делать дырку в черепе. Ведь свет в глаз попадает естественным путем. Сейчас ищут другой способ — пытаются ультразвуком, теплом. Но сейчас использовать свет для регуляции активности клетки в медицине позволяет только глаз. Многие работают в этом направлении, мы в том числе. Успехи в последнее время достигнуты весьма впечатляющие. Но это лишь первые успехи, первые обнадеживающие шаги. Речь идет о попытках возвращения зрения слепым людям.

— **Каким образом?**

— Что такое слепота? Это когда на последних стадиях нейродегенеративных заболеваний светочувствительные зрительные клетки погибли. Но при ряде таких заболеваний следующие за зрительными клетками нервные клетки сетчатки остаются здоровыми. Идея в том, чтобы сделать их светочувствительными, попробовав «вставить» в них светочувствительный белок родопсин. Тогда при действии света они начнут возбуждаться и посылать информацию в мозг.

Работы в этом направлении во многих лабораториях мира идут уже около 20 лет. И мы собрали команду, которая в последние несколько лет этим вполне успешно занимается. Совместно с группой Кирпичникова в Институте биоорганической химии и с группой Малышева в Институте высшей нервной деятельности мы

недавно показали, что если доставить с помощью безвредного вируса ген родопсина в оставшуюся здоровой нервную клетку, то мышка потом находит путь в лабиринте.



Михаил Островский, академик, физиолог, главный научный сотрудник Института биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН

Фото: Александр Коряков, Коммерсантъ

— **То есть слепая мышка начинает видеть?**

— Да! Слепые экспериментальные животные, в основном мышки, прозревают. Хотя мышку ведь не спросишь, что она видит.

— **Все это остается на этапе доклинических испытаний, только на мышах?**

— Нет! Тут был потрясающий прорыв. Получить разрешение на клинические испытания очень трудно. Но есть очень сильная франко-швейцарская группа в Парижском институте зрения, которая добилась разрешения на клинические испытания. Они опубликовали два года назад первую работу, когда человеку вставили ген родопсина этой водоросли в ганглиозные клетки слепой сетчатки с помощью безвредного вируса, который разрешен для клинического применения. А ганглиозные клетки прямо посылают по своим длинным отросткам — волокнам зрительного нерва — информацию в мозг. И через несколько месяцев он увидел пешеходный переход, полосы, стол, стул и своего внука. Правда, все это он смог увидеть только при использовании специальных очков. Но принципиально важно, что зарегистрирован первый случай частичного восстановления зрения в результате оптогенетического протезирования.

— **Что это за очки?**

— Специальные очки — это сложная электронная и довольно массивная система, которая усиливала сигнал. Ее массовое применение нереально. Понадобилась же она потому, что родопсин зеленой водоросли слишком мало чувствителен к свету.

— **Значит, эту водоросль можно использовать для восстановления зрения?**

— Увы, все не так просто. На самом деле и эти авторы, и все специалисты в этой области понимают, что ген водоросли малоперспективен для реального использования — он слишком малочувствителен к свету. Ведь родопсин на один квант света запускает целый ферментативный каскад. А этот родопсин-ионный канал никакого каскада не запускает. Поэтому следующий шаг, который делают во многих лабораториях, и мы в том числе, это заменить ген родопсина зеленой водоросли на ген настоящего зрительного родопсина, который

запускает усиленный ферментативный каскад — «взрывает маленькую атомную бомбу» в зрительной клетке. И тогда световая чувствительность протезированной нервной клетки повышается на два-три порядка! Это понимаем не только мы, но и все — будущее за использованием настоящего животного родопсина, способного запустить ферментативный каскад усиления. И тогда не нужны никакие очки.

**— А где этот белок брать?**

— Это ген колбочек или палочек человека. Сейчас становится ясно, что лучше брать ген родопсина колбочек. С этим нет больших проблем. Но проблема — научиться этот ген и белок, который из него получается, правильно встраивать в мембрану ганглиозной клетки. Пока у нас это не очень хорошо получается. Работы с геном животного родопсина идут на уровне мышек, до «клиники» еще далеко. Но сам факт, что можно слепому человеку восстановить зрение, сделав светочувствительными его ганглиозные клетки, это уже революция. Мозг смог использовать информацию, посылаемую ганглиозными клетками сетчатки, чтобы опознать, создать зрительный образ. Это, конечно, потрясающе.

**— Это лучше, чем инженерные конструкции «Аргус», которые уже использовались в том числе и в нашей стране?**

— Это принципиально лучше. «Аргус-2» тоже дает изображение и узнавание предметов. В этом смысле — это как бы то же самое. Но это имплантация в сетчатку чипов, а клетка на инородные тела отвечает повреждением и в конечном счете дегенерацией. Такой чип долго не сможет работать. К тому же электронное протезирование безумно дорого и, на мой взгляд, биологически бесперспективно. А вот биологическое протезирование — перспективно.

**— Сейчас появляется много сообщений о том, что человечество слепнет, заболевания глаз «молодеют». Что с этим делать?**

— Необходимо ограничить или строго регулировать светодиодное, люминесцентное освещение «холодным светом». Сейчас даже появилось понятие «светового загрязнения». Специалисты говорят: есть «свет для бедных» и «свет для богатых». «Свет для бедных» — это дешевые светодиоды и люминесцентные лампы. Такой свет поглощают фототоксичные вещества, образуют активные формы кислорода, а это прямой путь к порче сетчатки. Не нужно жадничать, не нужно экономить на этом, а нужно, чтобы спектры испускания светодиодов и люминесцентных ламп были физиологически безопасны и комфортны. «Теплый» свет нужен для всех, а не только «для богатых».

Глаз возник, и его эволюция шла благодаря Солнцу. Мне к юбилею написали смешные стихи: «Пусть всегда будет Солнце... без повреждающих лучей!» Это отсыл к песне моего отца, композитора Аркадия Островского, «Пусть всегда будет Солнце!» Особенно важно, чтобы не было «холодного» света в детских садах и школах, потому что до юношеского возраста, особенно у младенцев и маленьких детей, в хрусталике есть ультрафиолетовое «окно». Хрусталик — это же не только фокусирующая линза, это светофильтр. У младенцев и детей он еще несовершенен — пропускает ультрафиолет. А с возрастом светофильтр становится все надежнее, отсекая от стареющей, накапливающей вредные вещества сетчатки не только ультрафиолетовые, но и опасные для нее фиолетово-синие лучи.

*Беседовала Наталия Лескова*