

眼非视觉功能在生物感磁过程中的作用

宋思佳¹ 章思颖² 综述 洪颖¹ 张纯³ 审校

¹北京大学第三医院眼科 100191; ²北京大学生命科学学院 100871; ³北京大学干细胞研究中心 100191

通信作者: 洪颖, Email: hongshadow@hotmail.com; 张纯, Email: zhanc1@yahoo.com

【摘要】 眼的非视觉功能包括生物昼夜节律的调节以及生物感磁。生物感磁是指各种生物包括人类可通过地磁场获取方向位置信息。具有视网膜结构的生物可能是以视网膜隐花色素蛋白作为磁受体,完成生物感磁过程。生物感磁的假说分别是基于化学反应和自由基对的磁感应假说以及光磁耦合的生物指南针假说。这 2 个假说都认为视网膜上的分子可能是生物感磁的受体蛋白,眼可能是生物感磁的器官。但基于化学反应和自由基对的磁感应假说认为是通过自由基电子自旋方式的改变,影响了视网膜隐花色素蛋白的分子结构,引起下游化学反应产生不同的化学产物,从而感受到磁场的变化;光磁耦合的生物指南针假说指出隐花色素蛋白作为光受体,与另一种磁受体蛋白经过多聚反应形成棒状小体,光信号和磁信号的耦合影响了棒状的复合体指向的变化。这些视网膜上的改变再通过某种途径传输至大脑,从而产生方向感。研究生物感磁有助于从新的角度诊断和治疗眼脑疾病,并且带来磁敏材料领域的革新。本文就眼非视觉功能、生物感磁过程的机制假说和眼非视觉功能在生物感磁过程中可能的作用机制进行综述。

【关键词】 非视觉功能; 生物感磁; 隐花色素; 磁受体蛋白

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81670851、81970798)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190427-00202

Research progress on the role of non-image forming functions of eyes in magnetoreception of organisms

Song Sijia¹, Qin Siying², Hong Ying¹, Zhang Chun³

¹Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ²Peking University School of Life Science, Beijing 100871, China; ³Peking University Stem Cell Research Center, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Hong Ying, Email: hongshadow@hotmail.com; Zhang Chun, Email: zhanc1@yahoo.com

【Abstract】 Non-image forming functions of eyes include the regulation of biological circadian rhythm and biological magnetoreception. Biological magnetoreception means that various organisms including human obtain the direction and position information through the geomagnetic field. Creatures with retina realize magnetoreception regarding retinal cryptochrome as magnetoreceptor. Hypotheses of magnetoreception contain the radical-pair theory and the biological compass theory. The two theories both reckon retinal elements as possible receptor protein of magnetoreception, and eyes as receptor organ. The radical-pair theory suggests that change of radical spin influences the structure of retinal cryptochrome, leading to different downstream chemical reaction products, which makes the variable magnetic field information perceivable. And the biological compass theory proposes a rod-like complex composed of polymerized cryptochromes and magnetoreceptor proteins, which can point to different directions due to light and magnetic signals. These changes in retina transmit geomagnetic field signal to the brain, and then sense of direction is formed. Researching biological magnetoreception promotes a novel perspective in the diagnosis and treatment of eye and brain diseases, and brings innovation in magnetic material field. In this article, non-image forming functions of eyes, hypotheses of magnetoreception and possible mechanism of non-image forming functions of eyes in magnetoreception were reviewed.

【Key words】 Non-image forming function; Magnetoreception; Cryptochrome; Magnetoreceptor protein

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670851, 81970798)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190427-00202

眼是人和动物利用光感知外界事物的视觉器官。眼非视觉功能是指眼除了传递视觉信息之外的功能,例如调节昼夜节律以及其相关的瞳孔舒缩、情绪变化等生理过程,还包含参与生物感磁的过程^[1]。生物感磁是指生物具备感应周围磁场的的能力。生物可通过周围磁场,主要是地磁场,获取方向、位置信息,从而迁徙至更利于自身生存繁衍的环境。关于生物感磁行为的研究已有 50 余年的历史,从低等细菌到人类,许多生物存在与磁场相关的生理活动^[2-5],生物感磁机制的研究随之而至。近年来研究者发现蓝光与生物感磁的相关性,从迁徙鸟类视网膜中发现的蓝光受体蛋白隐花色素(cryptochrome, Cry)成为最可能的磁受体^[6]。本文就 Cry 介导的眼非视觉功能在生物感磁过程中的作用进行综述。

1 眼非视觉功能

1.1 昼夜节律的调节

昼夜节律是指生物与昼夜交替同步的周期性生命活动,例如睡眠周期、激素水平等。光照是形成昼夜节律最关键的因素。近年来,研究者在视网膜结构上发现了内部感光视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)^[7]。人类 ipRGCs 占视网膜神经节细胞的 0.2%,且绝大多数位于视网膜的中央部,ipRGCs 发出神经纤维到达昼夜节律调节中枢——视交叉上核,以此参与生物昼夜节律的调节^[1,8]。Purrier^[9]等研究发现,消除小鼠 ipRGCs 传递的神经递质后,小鼠的昼夜节律发生了显著变化。ipRGCs 比普通视网膜神经节细胞具有更强的抗压性,在高眼压小鼠模型中较晚出现凋亡,形成了通过诱导 ipRGCs 传递视觉信号治疗青光眼的新思路^[10]。研究发现,除了调节昼夜节律外,ipRGCs 还介导瞳孔舒缩、情绪变化的过程^[11,11-13]。Ostrin 等^[14]研究表明,ipRGCs 数量减少后,瞳孔的基线直径会增大,瞳孔缩小的幅度会降低。晚期青光眼会出现继发性的 ipRGCs 数量减少,这些患者也表现出瞳孔反射障碍和昼夜节律异常^[15]。徐金华等^[16]发现光照节律的改变会导致大鼠视网膜萎缩变薄,视网膜光感受器细胞出现溶解、空泡等改变。

1.2 生物感磁

生物感磁行为最早在 1963 年发现,Bellini 描述了趋磁细菌可通过地磁场获取方向信息,产生定向下移,从而到达更适宜生存的微氧环境。自此,从海洋生物到陆地生物昆虫类、哺乳类生物的生物感磁能力逐渐被行为学研究证实^[2-5]。人类感磁的行为学研究较少,但一些研究也证实了人类导航行为可能受到磁场的影响。Baker 等^[17]通过指路实验,发现人类头戴磁铁后指认方向的准确性大大降低;Wang 等^[18]实验证实,人在静止状态占优势的脑电波是 α 波,在屏蔽无关的电磁干扰以及声音、触觉等信号刺激后,当外界磁场发生变化时, α 波的振幅会下降,且该实验具有良好的可重复性。但是到目前为止,除了在趋磁细菌体内发现趋磁小体外^[19],还没有确切的证据证明任何一种动物体内存在感磁的器官。

2 生物感磁过程的机制假说

眼非视觉功能参与生物感磁的假说有 2 种,分别是基于化

学反应和自由基对的磁感应假说^[20],以及光磁耦合的生物指南针假说^[21],提出了 2 种生物体内感磁受体的模型。

2.1 基于化学反应和自由基对的磁感应假说

基于化学反应和自由基对的磁感应假说提出,Cry 是生物感磁的关键分子。1979 年研究者在隐花植物中发现 Cry,主要作用是感受蓝光,之后 Cry 被发现广泛存在于各种生物体内,与动植物的生物节律相关^[6]。Cry 和磁场的相关性最早在拟南芥生长实验中被发现,Ahmad 等^[22]实验表明,在蓝光照射下,磁场强度增强,野生型的拟南芥表现为生长抑制作用,而在红光照射下并不表现出抑制作用。且在 Cry 基因敲除的拟南芥中,蓝光照射下磁场强度的增加没有生长抑制作用。最早关于动物 Cry 和磁场的相关性研究是 Wiltshcko 等^[23-24]发现欧洲知更鸟在蓝光波长区域内表现出更好的方向性,而在黄光波长区域出现方向迷失的行为。这个现象提示感受蓝光和感磁具有相关性,蓝光受体蛋白 Cry 是最可能的磁受体分子。研究者认为生物体内存在的感磁系统是独立于视觉传导之外的系统,但与视觉传导共用视网膜。

2.1.1 Cry 的结构及其在眼内的分布

Cry 蛋白结构包括 2 个功能区,即氨基端和羧基端,在氨基端光裂解酶相关区域存在一腔隙,包裹着可以进行电子传递的基团——黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD), FAD 与 Cry 分子之间为非共价结合。在 Cry 分子内部,存在 3 个高度保守的色氨酸(tryptophan, Trp),即 TrpA、TrpB 和 TrpC,三者排列成链状,并称为色氨酸三联子。TrpC 与 FAD 距离最近,可实现 Trp 和 Cry 之间的电子传递^[25-31]。

在有视觉器官的动物体内,Cry 在多个器官组织中表达,其中包括视网膜^[32]。Cry 通常包括多种亚型,其中一些亚型表达具有节律性,与生物节律相关,与感磁相关的 Cry 通常是其中的一种^[33-35]。在视网膜上,Cry 在视网膜多个层次中均有表达,尤其在视网膜神经节细胞中呈现高表达。Cry 亚型的含量在不同物种间有明显区别。Mouritsen 等^[36]通过染色迁徙鸟类和非迁徙鸟类的视网膜发现,两者 Cry1 的表达含量有显著区别。Thompson 等^[37]通过实时荧光定量 PCR 对人视网膜 Cry1 和 Cry2 的 mRNA 进行定量,发现 Cry2 的 mRNA 表达量是 Cry1 的 11 倍,通过免疫组织化学法检测发现人 Cry2 在神经节细胞层和内核层高表达,且在细胞质和细胞核中均有表达。人的 Cry 基因序列与低等动植物的 Cry 基因序列高度相似,Gegear 等^[38]将人的 Cry2 基因植入 Cry 基因敲除的果蝇体内,果蝇可以恢复原有的磁感应能力,这个实验在基因水平上证明 Cry 与生物感磁相关。Bazalova 等^[39]通过基因表达沉默的方式阻止了蟑螂的 Cry2 RNA 表达,蟑螂的方向性显著降低。

2.1.2 Cry 介导的磁感应过程

根据量子力学原理,光激发的电子转移反应可以产生自由基对,Cry 分子内部的 Trp 及结合基团 FAD 发生反应,其过程如图 1。自由基对中的 2 个电子均处于单重态,单重态电子的旋转逐渐受到原子核自旋以及周围磁场的影响,发生自旋排列的改变。在一些情况下,初始单重态通过电子自旋和核自旋的超精细相互作用可以耦合成简并三重态,这 2 种状态存在的概率是不等的。假设单重态与三重

态会引起下游化学反应产生不同的化学产物,那么根据不同的产物,生物便能感受到磁场的变化^[26,40]。即使磁场强度很低时,因为自由基本身处于十分不稳定的状态,磁场依然可以影响上述过程^[41-42]。

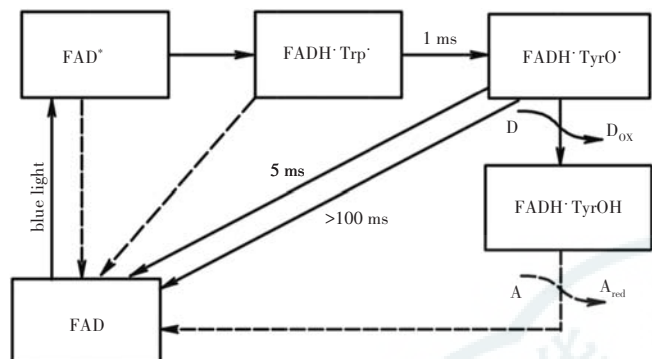


图1 自由基对的形成^[26] FAD在黑暗中是氧化稳定态,其在吸收蓝光或近紫外光后,激发成单电子激发态(FAD*),需要接受Cry分子内色氨酸(Trp)的电子实现还原反应,电子的转移形成了自由基对注:FAD:黄素腺嘌呤二核苷酸;Trp:色氨酸

以上假说构建了光激发下的自由基对模型,通过不稳定的中间态可以感知较弱的地磁场信号,解释了生物在外界磁场变化时方向性行为也随之改变的现象。该假说的基础之一是激发光为蓝绿光波段,但是也有研究表明,FAD在不同Cry中吸收光谱无明显差异,意味着可能存在其他的因子辅助识别蓝绿光波段^[43]。

2.2 光磁耦合的生物指南针假说

基于化学反应和自由基对的磁感应假说具有一定的局限性,它仅能解释生物可以获取磁场信号,但不能解释如何获取更详细方向信息。有研究认为,当自由基对自旋相干达数微秒以上时,会产生一个尖锐的峰值信号,峰值信号使得迁徙鸟类不断调整方向^[44]。另一种研究即光磁耦合的生物指南针假说,该假说提出了另一种位于视网膜的重要蛋白质——磁受体蛋白(magnetoreceptor, MagR),Cry与MagR形成棒状、具有磁性的多聚复合体结构,揭示了外界磁场改变引起生物体内分子水平的变化,该假说进一步完善了眼非视觉功能在生物感磁过程中的作用机制。

Cry/MagR分子指南针是由Cry和MagR经过多聚反应形成的棒状小体。多个MagR分子线性排列形成棒状小体的内核,多个Cry分子在MagR内核的外围螺旋排列,形成棒状小体的外壳。目前在电子显微镜下观察到,体外条件下Cry可以与MagR发生聚合反应,形成棒状、具有磁性的Cry/MagR复合体,当外界磁场方向变化时,棒状的复合体也会发生指向的变化。在体内条件,原鸽的视网膜免疫组织化学染色结果提示,鸽子的Cry和MagR在视网膜的不同层次中呈现不同程度的表达;但在视网膜的神经节细胞层、内核层和外核层3个层次中,Cry和MagR共定位且高强度表达,其中神经节细胞层的共定位现象最明显^[21]。共定位现象提示在体内条件下,视网膜上也可能存在Cry/MagR复合体,传递外界磁场方向信息。

光磁耦合的生物指南针假说解释了生物产生方向感的原因,且研究者成功地在体外观察到了Cry/MagR复合体及其内在磁性。虽然在体内实验中证明了Cry和MagR共定位于视网膜,但是体内条件下Cry和MagR是否能够形成复合体,以及复合体是否仍具有磁性,需要进一步的探讨。

3 眼非视觉功能在生物感磁过程中可能的作用机制

综上所述,以上2个假说均认为视网膜上的分子可能是生物感磁的受体蛋白,这提示眼可能是生物感磁的器官。光线和磁场的变化通过自由基电子自旋方式的改变影响了视网膜上Cry的分子结构,进一步产生不同的化学产物;或者光信号和磁信号通过某种方式的耦合,影响了视网膜上Cry/MagR复合体的形成和指向。这些视网膜上的改变再通过某种途径传输至大脑,从而产生方向感。

眼非视觉功能的研究具有广阔的前景,一方面,体外条件下Cry/MagR多聚复合体呈现棒状结构,并在外加旋转磁场中发生同步变化,提示生物蛋白Cry/MagR可以作为新的磁敏材料运用在材料工程、生物医学、物理学等领域,带来新的技术创新,例如磁场控制药物载体、肿瘤靶向治疗、磁性生物传感器的研究开发等;另一方面,磁场信息通过视网膜分子的结构变化传入大脑,提示眼脑之间存在新的连接通路。新的连接通路可能成为检测视觉通路的新方法,例如青光眼、糖尿病视网膜病变等病变早期出现视觉通路损害时,或者脑肿瘤患者出现视觉障碍时,通过检测感磁功能,可以为眼病和脑病的诊断提供线索;同时,新通路在治疗视觉通路受损的神经眼科疾病方面可能成为新的靶点,它可能代替原有的通路传递视觉信息,为低视力患者恢复视力或者研发低视力辅助设备提供可能性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Aranda ML, Schmidt TM. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(3): 889-907. DOI: 10. 1007/s00018-020-03641-5.
- Lohmann KJ, Willows AO. Lunar-modulated geomagnetic orientation by a marine mollusk [J]. Science, 1987, 235(4786): 331-334. DOI: 10. 1126/science. 3798115.
- Hsu CY, Li CW. Magnetoreception in honeybees [J]. Science, 1994, 265(5168): 95-97. DOI: 10. 1126/science. 265. 5168. 95.
- Wiltschko R, Wiltschko W. Pigeon homing: does initial orientation include a 'preferred compass direction'? [J]. J Comp Physiol A, 1985, 157(4): 469-476. DOI: 10. 1007/BF00615147.
- Reppert SM, de Roode JC. Demystifying monarch butterfly migration [J]. Curr Biol, 2018, 28(17): R1009-R1022. DOI: 10. 1016/j. cub. 2018. 02. 067.
- Chaves I, Pokorny R, Byrdin M, et al. The cryptochromes: blue light photoreceptors in plants and animals [J]. Annu Rev Plant Biol, 2011, 62: 335-364. DOI: 10. 1146/annurev-arplant-042110-103759.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock [J]. Science, 2002, 295(5557): 1070-1073. DOI: 10. 1126/science. 1067262.
- 张敬学,王宁利. 生物钟"看到"光的视觉基础——内在光感受性视网膜神经节细胞 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(11): 879-882. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 2095-0160. 2018. 11. 013. Zhang JX, Wang NL. The visual basis of the biological clock "sees" the light: intrinsically photosensitive retinal ganglion cells [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(11): 879-882. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 2095-0160. 2018. 11. 013.

- [9] Purrier N, Engeland WC, Kofuji P. Mice deficient of glutamatergic signaling from intrinsically photosensitive retinal ganglion cells exhibit abnormal circadian photoentrainment [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10) : e111449 [2020-06-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25357191>. DOI: 10.1371/journal.pone.0111449.
- [10] Li RS, Chen BY, Tay DK, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion cells are more injury-resistant in a chronic ocular hypertension model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(7) : 2951-2958. DOI: 10.1167/iovs.05-1295.
- [11] LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect [J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15(7) : 443-454. DOI: 10.1038/nrn3743.
- [12] Lazzarini Ospri L, Prusky G, Hattar S. Mood, the circadian system, and melanopsin retinal ganglion cells [J]. Annu Rev Neurosci, 2017, 40 : 539-556. DOI: 10.1146/annurev-neuro-072116-031324.
- [13] Do M. Melanopsin and the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: biophysics to behavior [J]. Neuron, 2019, 104(2) : 205-226. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.07.016.
- [14] Ostrin LA, Strang CE, Chang K, et al. Immunotoxin-induced ablation of the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in Rhesus Monkeys [J/OL]. Front Neurol, 2018, 9 : 1000 [2020-05-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30542318>. DOI: 10.3389/fneur.2018.01000.
- [15] Ksendzovsky A, Pomeranic IJ, Zaghoul KA, et al. Clinical implications of the melanopsin-based non-image-forming visual system [J]. Neurology, 2017, 88(13) : 1282-1290. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003761.
- [16] 徐金华, 林琳, 王育良, 等. 光照节律改变对大鼠视网膜中 Cry2 表达的影响 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(11) : 994-998. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.11.008.
- Xu JH, Lin L, Wang YL, et al. Effect of light rhythm on the expression of cryptochrom 2 in retina [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(11) : 994-998. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.11.008.
- [17] Baker RR. Goal orientation by blindfolded humans after long-distance displacement: possible involvement of a magnetic sense [J]. Science, 1980, 210(4469) : 555-557. DOI: 10.1126/science.7423208.
- [18] Wang CX, Hilburn IA, Wu DA, et al. Transduction of the geomagnetic field as evidenced from alpha-band activity in the human brain [J/OL]. eNeuro, 2019, 6(2) : ENEURO.0483-18 [2020-06-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028046/>. DOI: 10.1523/ENEURO.0483-18.2019.
- [19] Blakemore R. Magnetotactic bacteria [J]. Science, 1975, 190(4212) : 377-379. DOI: 10.1126/science.170679.
- [20] Ritz T, Adem S, Schulten K. A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds [J]. Biophys J, 2000, 78(2) : 707-718. DOI: 10.1016/S0006-3495(00)76629-X.
- [21] Qin S, Yin H, Yang C, et al. A magnetic protein biocompass [J]. Nat Mater, 2016, 15(2) : 217-226. DOI: 10.1038/nmat4484.
- [22] Ahmad M, Galland P, Ritz T, et al. Magnetic intensity affects cryptochrome-dependent responses in Arabidopsis thaliana [J]. Planta, 2007, 225(3) : 615-624. DOI: 10.1007/s00425-006-0383-0.
- [23] Wiltshcko R, Stapput K, Bischof HJ, et al. Light-dependent magnetoreception in birds; increasing intensity of monochromatic light changes the nature of the response [J/OL]. Front Zool, 2007, 4 : 5 [2020-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302975>. DOI: 10.1186/1742-9994-4-5.
- [24] Wiltshcko W, Wiltshcko R. Light-dependent magnetoreception in birds: the behaviour of European robins, Erithacus rubecula, under monochromatic light of various wavelengths and intensities [J]. J Exp Biol, 2001, 204(Pt 19) : 3295-3302.
- [25] 陈薇, 王小明, 孙红宾. 隐花色素——生物磁感应蛋白 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 30(10) : 973-978. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2014.10.04.
- Chen W, Wang XM, Sun HB. Cryptochrome: a light-dependent magnetoreceptor [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2014, 30(10) : 973-978. DOI: 10.13865/j.cnki.cjmb.2014.10.04.
- [26] Giovani B, Byrdin M, Ahmad M, et al. Light-induced electron transfer in a cryptochrome blue-light photoreceptor [J]. Nat Struct Biol, 2003, 10(6) : 489-490. DOI: 10.1038/nsb933.
- [27] Lacombat F, Espagne A, Dozova N, et al. Ultrafast oxidation of a tyrosine by proton-coupled electron transfer promotes light activation of an animal-like cryptochrome [J/OL]. J Am Chem Soc, 2019, 141(34) : 13394-13409 [2020-06-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31368699/>. DOI: 10.1021/jacs.9b03680.
- [28] Hore PJ, Mouritsen H. The radical-pair mechanism of magnetoreception [J]. Annu Rev Biophys, 2016, 45 : 299-344. DOI: 10.1146/annurev-biophys-032116-094545.
- [29] Cailliez F, Müller P, Firmino T, et al. Energetics of photoinduced charge migration within the tryptophan tetrad of an animal (6-4) photolyase [J]. J Am Chem Soc, 2016, 138(6) : 1904-1915. DOI: 10.1021/jacs.5b10938.
- [30] Müller P, Yamamoto J, Martin R, et al. Discovery and functional analysis of a 4th electron-transferring tryptophan conserved exclusively in animal cryptochromes and (6-4) photolyases [J/OL]. Chem Commun (Camb), 2015, 51(85) : 15502-15505 [2020-06-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26355419>. DOI: 10.1039/c5cc06276d.
- [31] Baik LS, Au DD, Nave C, et al. Distinct mechanisms of Drosophila CRYPTOCHROME-mediated light-evoked membrane depolarization and *in vivo* clock resetting [J/OL]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(46) : 23339-23344 [2020-06-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31659046/>. DOI: 10.1073/pnas.1905023116.
- [32] Bolte P, Bleibaum F, Einwich A, et al. Localisation of the putative magnetoreceptive protein cryptochrome 1b in the retinae of migratory birds and homing pigeons [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(3) : e0147819 [2020-06-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953791>. DOI: 10.1371/journal.pone.0147819.
- [33] Pinzon-Rodriguez A, Bensch S, Muheim R. Expression patterns of cryptochrome genes in avian retina suggest involvement of Cry4 in light-dependent magnetoreception [J/OL]. J R Soc Interface, 2018, 15(140) : 20180058 [2020-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29593090>. DOI: 10.1098/rsif.2018.0058.
- [34] Nießner C, Denzau S, Malkemper EP, et al. Cryptochrome 1 in retinal cone photoreceptors suggests a novel functional role in mammals [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6 : 21848 [2020-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898837>. DOI: 10.1038/srep21848.
- [35] Nießner C, Gross JC, Denzau S, et al. Seasonally changing cryptochrome 1b expression in the retinal ganglion cells of a migrating passerine bird [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(3) : e0150377 [2020-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953690>. DOI: 10.1371/journal.pone.0150377.
- [36] Mouritsen H, Janssen-Bienhold U, Liedvogel M, et al. Cryptochromes and neuronal-activity markers colocalize in the retina of migratory birds during magnetic orientation [J/OL]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(39) : 14294-14299 [2019-02-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953690/>. DOI: 10.1073/pnas.0405968101.
- [37] Thompson CL, Bowes Rickman C, Shaw SJ, et al. Expression of the blue-light receptor cryptochrome in the human retina [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(10) : 4515-4521. DOI: 10.1167/iovs.03-0303.
- [38] Gegeer RJ, Casselman A, Waddell S, et al. Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in Drosophila [J]. Nature, 2008, 454(7207) : 1014-1018. DOI: 10.1038/nature07183.
- [39] Bazalova O, Kvcialova M, Valkova T, et al. Cryptochrome 2 mediates directional magnetoreception in cockroaches [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(6) : 1660-1665. DOI: 10.1073/pnas.1518622113.
- [40] Kattnig DR, Evans EW, Déjean V, et al. Chemical amplification of magnetic field effects relevant to avian magnetoreception [J]. Nat Chem, 2016, 8(4) : 384-391. DOI: 10.1038/nchem.2447.
- [41] Zwang TJ, Tse E, Zhong D, et al. A compass at weak magnetic fields using thymine dimer repair [J]. ACS Cent Sci, 2018, 4(3) : 405-412. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00008.
- [42] Mouritsen H. Long-distance navigation and magnetoreception in migratory animals [J]. Nature. 2018, 558(7708) : 50-59. DOI: 10.1038/s41586-018-0176-1.
- [43] Nielsen C, Nørby MS, Kongsted J, et al. Absorption spectra of FAD embedded in cryptochromes [J]. J Phys Chem Lett, 2018, 9(13) : 3618-3623. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.8b01528.
- [44] Hiscock HG, Worster S, Kattnig DR, et al. The quantum needle of the avian magnetic compass [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(17) : 4634-4639. DOI: 10.1073/pnas.1600341113.

(收稿日期: 2020-08-23 修回日期: 2021-04-20)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)