

УДК 577.354.9, 577.354.2

СВЯЗЬ МАГНИТНОГО КОМПАСА И ЗРЕНИЯ У ПТИЦ: В ПОИСКАХ РЕЦЕПТОРНОЙ КЛЕТКИ

© 2023 г. Л. А. Астахова^{1,*}, А. Ю. Ротов^{1,2}, Н. С. Чернецов^{1,3,4}

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
194223 С.-Петербург, просп. Тореза, 44, Россия

² Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА,
0028 Ереван, ул. братьев Орбели, 22, Армения

³ С.-Петербургский государственный университет,
199034 С.-Петербург, Университетская наб., 7–9, Россия

⁴ Зоологический институт РАН
199034 С.-Петербург, Университетская наб., 1, Россия

*E-mail: lubkins@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.10.2022 г.

После доработки 05.11.2022 г.

Принята к публикации 10.11.2022 г.

Наличие системы магнитного компаса было впервые показано у птиц. С тех пор было аккумулировано большое количество данных о работе магнитного компаса птиц и его взаимосвязи со зрительной рецепцией. Сейчас доминирует представление о том, что рецептор, обеспечивающий работу магнитного компаса, у птиц находится в сетчатке глаза. Наиболее популярной гипотезой относительно того, как работают рецепторы магнитного поля, является гипотеза радикальных пар, а кандидатом на роль первичной магниторецепторной молекулы является криптохром, и более конкретно, его изоформа криптохром типа 4а. В последние годы появились сведения о взаимодействии криптохрома с некоторыми белками-участниками каскада фототрансдукции, а также многообещающие данные электрофизиологических исследований, сочетающих в себе зрительные (световые) и магнитные стимулы. Кроме того, ряд морфологических исследований сетчатки птиц также помогает сузить круг возможных клеток-кандидатов на роль магниторецептора, и наиболее вероятной такой клеткой в настоящее время является двойная колбочка. В настоящем обзоре мы обсуждаем последние исследования в данной области.

Ключевые слова: птицы, магнитный компас, сетчатка, криптохром, колбочка

DOI: 10.31857/S023500922301002X, **EDN:** ATMYMY

ВВЕДЕНИЕ

Многие животные в течение своей жизни совершают дальние перемещения, в ходе которых они покидают пределы своего участка обитания и пересекают незнакомые им и часто непригодные для их жизни пространства. В ходе таких перемещений у них возникает необходимость выбирать и поддерживать определенное компасное направление относительно сторон света. Такую способность принято называть способностью к ориентации, а совокупность поведенческих адаптаций, обеспечивающих эту способность — компасной системой (Chernetsov, 2016; Mouritsen, 2018). Кроме того, и при локальных перемещениях в пределах знакомого животному по предыдущему опыту индивидуального участка, если перед животным стоит задача сколько-нибудь продолжительное время двигаться по прямой, оно должно обладать компасной системой, основанной на глобальных

источниках информации, а не только на локальных ориентирах (Finkelstein et al., 2016).

Одним из таких глобальных источников информации о сторонах света и о положении в пространстве для многих животных является магнитное поле Земли. Экспериментально подтвержден факт наличия у многих животных из разных таксономических групп, как позвоночных, так и различных беспозвоночных, магнитосенсорного чувства как особой сенсорной модальности, в дополнение к уже известным фото-, хемо-, механо- и электрорецепции. Существование магнитной компасной системы, которая предоставляет возможность выбирать и поддерживать направление миграционных перемещений, впервые было показано для птиц (Wiltschko, 1968; Wiltschko, 1972). Есть опубликованные данные о наличии магнитного компаса у грызунов (Deutschlander et al., 2003; Diego-Rasilla et al., 2013;

Malewski et al., 2018), рукокрылых (Holland et al., 2006), бесхвостых амфибий (Diego-Rasilla et al., 2013; Shakhparonov, Ogurtsov, 2017), костных рыб (Quinn, 1980; Bottesch et al., 2016), ракообразных (Lohmann et al., 1995), насекомых (Guerra et al., 2014; Dreyer et al., 2018; Gegear et al., 2008; Fleischmann et al., 2018). Не исключено, что человек, у которого способность к магниторецепции, несмотря на многочисленные попытки, так и не была обнаружена (Chernetsov et al., 2021), является скорее исключением среди животных. Следует, однако, подчеркнуть, что именно для птиц имеющиеся сведения об использовании магнитного компаса являются наиболее надежными и многократно независимо подтверждены разными группами исследователей. В области изучения магниторецепции как сенсорной системы модельной группой организмов являются мигрирующие птицы, несмотря на то, что это дикие животные, не размножающиеся в лабораторных условиях (т.е. их приходится изымать из природы).

Согласно современным представлениям, система магнитного компаса птиц тесно взаимосвязана с фоторецепцией (Astakhova et al., 2020a). Одним из наиболее убедительных аргументов в пользу этой точки зрения (но не единственным) является тот факт, что для корректной работы компасной системы требуется свет с определенными спектральными характеристиками. Зависимость функциональности магнитного компаса от спектра падающего света была показана в ряде поведенческих экспериментов как на диких мигрирующих птицах (Wiltschko, 1978; Wiltschko et al., 1993, 2000, 2001, 2003, 2007, 2008; Wiltschko, Wiltschko, 1995, 1999, 2001, Munro et al., 1997; Rapp et al., 2000; Muheim et al., 2002; Stapput et al., 2008), так и на лабораторных видах — домашних курицах *Gallus gallus*, сизых голубях *Columba livia* и зебровых амадинах *Taeniopygia guttata* (Wiltschko, Wiltschko, 1998; Wiltschko et al., 2007; Pinzon-Rodriguez, Muheim, 2017). В совокупности исследования показывают, что птицы успешно ориентируются при освещении коротковолновым светом (ближний ультрафиолет, фиолетовый, синий, зеленый), а при пересечении некой границы в желто-зеленой области спектра (длина волны приблизительно 550–570 нм) и далее, они оказываются дезориентированы. Данные результаты стали серьезным основанием, чтобы предполагать связь структур, обеспечивающих работу магнитного компаса со светочувствительной нервной тканью — сетчаткой глаза.

Данный обзор посвящен конкретной проблеме, возникающей при изучении магнитного чувства птиц, — поиску первичной магниторецепторной клетки в сетчатке глаза, к настоящему времени остающейся неизвестной. В нем будут освещены различные подходы к поиску ответа на этот вопрос, на основании последних экспери-

ментальных данных сделано предположение о наиболее вероятном кандидате на эту роль, а также описаны перспективы дальнейших исследований в этом направлении.

ПОИСК МАГНИТОРЕЦЕПТОРНОЙ КЛЕТКИ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ

Биофизическая модель компасной магниторецепции

Наиболее детально разработанной концепцией биофизического механизма работы сенсорной системы, лежащей в основе магнитного компаса птиц, является модель радикальных пар, предполагающая наличие химического магниторецептора на основе обратимых бирадикальных реакций (Hore, Mouritsen, 2016). Два важных свойства магнитного компаса птиц, известных из поведенческих экспериментов, — его инклинационность и светозависимость, указывают на эту возможность (Wiltschko, Wiltschko, 1972; 1995; 1999; 2001). Важными вопросами для построения адекватной модели магниторецепции представляются идентификация молекулы-рецептора, а также типа или типов магниточувствительных клеток, участвующих в формировании сигнала. Наиболее очевидными кандидатами на роль рецепторной молекулы являются белки семейства криптохромов, которые характеризуются способностью формировать радикальные пары.

Гипотеза, согласно которой в основе магниточувствительных рецепторов могут лежать химические реакции, была выдвинута в конце 1970–1980-х гг. (Schulten et al., 1978; Schulten, 1982; Schulten, Windemuth, 1986). До начала XXI века эта гипотеза не привлекала внимания биологов, так как была весьма абстрактной и не предлагала физиологически правдоподобных механизмов восприятия и передачи магнитной информации в живых организмах. В 2000 г. на основе этих идей была сформулирована модель радикальных пар (Ritz et al., 2000), которая исходит из того, что птицы могут использовать в качестве магниторецепторов светочувствительные молекулы криптохромов. Была высказана гипотеза, что криптохромы расположены в клетках сетчатки глаза птиц, и что они подвергаются фотоокислению в результате абсорбции фотонов, обладающих определенной энергией. Модель радикальных пар объясняет вышеупомянутые поведенческие результаты следующим образом: только фотоны с определенной энергией (т.е. соответствующие определенной длине световой волны) могут индуцировать перенос электрона от молекулы криптохрома к рецептору (которым, вероятнее всего, является кофактор криптохрома — флавинадениндинуклеотид, ФАД). В результате образуется пара молекул с неспаренными электронами, со-

стоящая из донора-криптохрома и его партнера-акцептора. Эта радикальная пара существует от нескольких наносекунд до нескольких миллисекунд и в итоге либо рекомбинирует, либо распадается на более энергетически устойчивые продукты реакции. Относительные вероятности распада или рекомбинации радикальной пары определяются соотношением времени ее жизни и скоростью обратимой реакции интерконверсии продуктов, зависящей от напряженности внешнего магнитного поля и его ориентации по отношению к магнитной оси пары. Благодаря этому пропорция разных продуктов такой реакции меняется в зависимости от величины и направления внешнего магнитного поля.

Авторы модели радикальных пар предположили, что молекулы криптохромов должны быть упорядочены так, чтобы движение радикальных пар было ограничено, например, за счет прикрепления к элементам цитоскелета или клеточных мембран (Ritz et al., 2000). Сетчатка глаза хорошо подходит на роль ткани, где происходят эти процессы, так как мембранные диски фоторецепторных клеток имеют упорядоченную ориентацию. Каким образом могут птицы воспринимать магнитное поле посредством радикальных пар? Было высказано предположение, что разные продукты бирадикальной реакции посредством биохимического каскада могут по-разному модулировать чувствительность фоторецепторов (Ritz et al., 2000). Можно представить, что один тип продуктов радикальной пары будет приводить к ингибированию зрительной информации, а другой — к усилению (или наоборот). В результате этой модуляции нейронного сигнала в разных частях сетчатки чувствительность фоторецепторов будет разной в зависимости от ориентации (и, соответственно, положения в сетчатке) содержащего криптохром фоторецептора к вектору магнитного поля. В результате птица может буквально “видеть” магнитное поле, т.е. воспринимать его в качестве зрительного образа (например, затемненное или, наоборот, беловатое прозрачное пятно), наложенного на обычную зрительную картину мира.

Следует отметить, что модель радикальных пар не объясняет все имеющиеся экспериментальные факты. Так, надежно установлено, что работа магнитного компаса птиц нарушается очень слабыми переменными магнитными полями в мегагерцовом диапазоне. В настоящее время есть данные об эффекте переменных магнитных полей с частотами от 0.4 до 85 МГц (Ritz et al., 2004; Thalau et al., 2005; Ritz et al., 2009; Engels et al., 2014; Pakhomov et al., 2017; Kobylkov et al., 2019; Leberecht et al., 2022), причем амплитуда колебаний более чем на три порядка ниже, чем интенсивность статического геомагнитного поля, и составляет десятки и даже единицы нанотесла. Этот эффект качественно объясняется в рамках модели

радикальных пар как результат спинового резонанса электронов, формирующих радикальную пару (Hiscock et al., 2017). Однако удовлетворительного количественного объяснения данного явления до сих пор получить не удастся: в эксперименте магнитная компасная ориентация птиц нарушается переменными магнитными полями с амплитудой на два порядка меньшей, чем предполагает теоретическая модель (Kavokin, 2009). Возможно, существует какой-то механизм усиления сигнала, который приводит к такому эффекту (Hiscock et al., 2017), но в настоящее время никакой модели такого внутреннего усилителя не предложено (Kavokin, 2009).

Криптохромы как магниторецепторные молекулы в сетчатке глаза

Криптохромы представляют собой обширное семейство флавопротеидов, поглощающих свет преимущественно в синей области спектра, содержащих флавин в качестве кофактора и имеющих массу от 50 до 70 кДа. Способность поглощать свет определяется наличием флавина (в форме ФАД) и птерина. В свое время криптохромы были предложены на роль магниточувствительных молекул (Ritz et al., 2000), так как данные белки представляют собой единственный известный класс молекул у позвоночных, которые способны формировать радикальные пары после поглощения фотонов. Следует, однако, отметить, что чувствительность к геомагнитному полю требует весьма долгих времен жизни радикальной пары, не менее десяти микросекунд, в то время как в экспериментах *in vitro* криптохромы мигрирующих птиц не демонстрируют времен, превышающих сотни наносекунд (Xu et al., 2021). Впрочем, это может объясняться отсутствием специфических условий, в которых криптохромы существуют внутри магниторецепторной клетки.

Криптохромы встречаются в клетках высших растений и животных, и разные их классы выполняют различные биологические функции (Chaves et al., 2011). В организме животных встречаются криптохромы дрозидового типа (I тип), которые представляют собой фотопигменты, участвующие в синхронизации циркадных ритмов с освещением в окружающей среде напрямую, криптохромы типа тех, что найдены у млекопитающих (mammalian-like CRYs, II тип), которые способны синхронизировать циркадные ритмы опосредованным путем и выполнять ряд других функций (Michael et al., 2017), а также недавно открытый криптохром IV типа, который был обнаружен у птиц, амфибий, рыб и рептилий (Zoltowski et al., 2019). Из перечисленных типов к настоящему времени в сетчатке птиц известно об экспрессии шести разных изоформ криптохромов (Cry1a, Cry1b, Cry2a, Cry2b, Cry4a и Cry4b). Целый ряд работ в последние годы был посвящен

изучению локализации перечисленных изоформ криптохромов в специфических типах клеток сетчатки, и даже в отдельных компартментах клеток, а также связи профиля их экспрессии с сезонными и суточными ритмами. В зависимости от получаемых результатов разные группы исследователей склонялись в пользу участия того или иного типа криптохромов в механизме магнитного компаса птиц.

Следует отметить, что сама по себе задача надежного иммуногистохимического определения селективной экспрессии разных типов и изоформ криптохромов в сетчатке птиц является методически сложной. Для этого научным группам, работающим в этом направлении, пришлось пройти путь по расшифровке последовательностей таких изоформ и созданию селективных антител к каждой из них (Günther et al., 2018). Профиль и характер экспрессии некоторых типов и изоформ криптохромов в сетчатке птиц делают их маловероятными кандидатами на роль ключевой молекулы в механизме магнитного компаса. Так, Cry2 в сетчатках зарянок *Erithacus rubecula*, голубей и куриц обнаруживается во внутренних сегментах фоторецепторов, наружном и внутреннем ядерных слоях в ганглиозных клетках, а в плане субклеточной локализации — в цитоплазме и в ядрах клеток, формирующих указанные слои (Einwich et al., 2022). По мнению авторов данного исследования, экспрессия в ядрах свидетельствует в пользу участия Cry2 в регуляции суточных ритмов у птиц, а не в пользу вовлечения в процесс магниторецепции. Исследования интерактома Cry2 в сетчатке сизого голубя подтверждают эту гипотезу, поскольку основными мишенями для взаимодействия с ним оказались белки, вовлеченные в регуляцию циркадных ритмов (PER2, CLOCK и ARNTL, Balay et al., 2021).

До недавнего времени многообещающим кандидатом на роль магниторецепторной молекулы считалась изоформа Cry1a. Этот криптохром был обнаружен в ультрафиолет (УФ)-чувствительных колбочках сетчатки курицы и зарядки (Nießner et al., 2011). В работах данной группы утверждалось, что характер распределения этого криптохрома в колбочках указывает на индуцируемые светом конформационные изменения: в сетчатке у птиц, которых освещали светом полного спектра или в диапазоне от 373 до 590 нм (т.е. от УФ до зеленого света) перед приготовлением препаратов, Cry1a и опсин УФ-чувствительных колбочек были колокализированы, а у птиц, освещаемых красным светом или выдерживаемых в темноте, Cry1a в тех же компартментах не определялся (Nießner et al., 2011; 2014). Однако другим исследователям в сетчатках курицы, сизого голубя, зарядки (Bolte et al., 2021), а также зебровой амадины (Pinzon-Rodriguez, Muheim, 2021) данный результат воспроизвести не удалось.

Ряд авторов считают более вероятным кандидатом на роль магниторецепторной молекулы Cry4a (Günther et al., 2018; Görtemaker et al., 2022). У зарядок, которые являются классическим объектом для исследований магниторецепции (Wiltshko, Wiltshko, 1972) и у которых существование магнитной компасной системы было многократно независимо подтверждено в поведенческих экспериментах, Cry4 был колокализован с красночувствительным зрительным пигментом, что свидетельствует о его экспрессии в наружных сегментах двойных колбочек и, возможно, красночувствительных одиночных колбочек (Günther et al., 2018). Известно, что изоформа Cry4a, обнаруженная у зарядок, показывает значительно более выраженную реакцию на изменения магнитного поля, чем Cry4 домашней курицы и сизого голубя (Xu et al., 2021).

Взаимодействие криптохромов с участниками каскада фототрансдукции

Важнейшим пунктом в рассмотрении вопроса о том, как может работать магниторецепторная сенсорная система в сетчатке птиц, является поиск сигнальных путей, через которые первичная воспринимающая молекула (криптохром или другой кандидат) могла бы передать сигнал об изменении магнитного поля. В последние несколько лет одно за другим появились два сообщения об исследованиях, выполненных коллективом авторов под руководством К.-В. Коха и Х. Моуритсена (Wu et al., 2020, Görtemaker et al., 2022) и показывающих возможность взаимодействия Cry4 с белками-участниками каскада фототрансдукции непосредственно в фоторецепторных клетках птиц.

Лежащий в основе зрительного восприятия каскад фототрансдукции обеспечивает преобразование энергии фотонов в электрический сигнал. Это многоступенчатый каскад реакций, основными участниками которого являются зрительный пигмент, возбуждаемый фотоном, G-белок трансдуцин, передающий сигнал от зрительного пигмента к эффекторному ферменту, и сам эффекторный фермент — фосфодиэстераза (ФДЭ), снижающий внутриклеточную концентрацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и приводящий тем самым к закрытию ионных каналов плазматической мембраны фоторецептора (Pugh, Lamb, 2000; Arshavsky, Burns, 2014).

В первой из двух перечисленных работ (Wu et al., 2020) авторами была разработана дрожжевая двухгибридная система, в которой выявлялись потенциальные молекулярные партнеры по взаимодействию для Cry4 зарядки. На первом этапе скрининга был определен широкий круг кандидатов, а на втором этапе круг был сужен до шести наиболее многообещающих кандидатов: красночувствительный опсин колбочек (LWS); альфа-

субъединица G белка трансдуцина-2 (GNAT2); гамма-субъединица G-белка-10 (GNG10); 2-й член подсемейства калиевых потенциал-зависимых каналов V (KCNV2); ретинол-связывающий белок 1 (RBP1) и G-белок-сопряженный рецептор ретиналя (RGR). На основании указанных шести гипотетических путей встраивания сигнала с Cry4 в пути зрительной трансдукции; так, по их мнению, в случае взаимодействия Cry4 с опсином красночувствительных колбочек, в данном типе фоторецепторов каскад фототрансдукции мог бы запускаться в ответ на магнитный стимул, начиная с первого его звена. В качестве альтернативы, при взаимодействии с Cry4 с альфа-субъединицей G-белка каскад фототрансдукции может активироваться, начиная со второго его этапа, а взаимодействие Cry4 с калиевыми потенциал-зависимыми каналами позволило бы ему напрямую менять мембранный потенциал фоторецепторной клетки.

Поскольку GNAT2 и GNG10, определенные в качестве партнеров по взаимодействию с Cry4 в исследовании (Wu et al., 2020), являются колбочко-специфичными ортологами субъединиц гетеротримерного G-белка трансдуцина, который опосредует фототрансдукцию в фоторецепторах позвоночных, второе из перечисленных исследований той же группы (Görtemaker et al., 2022) было посвящено более глубокому изучению потенциального взаимодействия Cry4a с GNAT2 зарядки на молекулярном уровне. При помощи биосенсоров на основе поверхностного плазмонного резонанса авторы проанализировали процесс белок-белкового взаимодействия и его кинетические параметры, и дополнительно наличие такого взаимодействия *in vitro* было подтверждено в эксперименте с аффинным осаждением. Кроме того, в этой же работе наличие взаимодействия между Cry4a зарядки и альфа-субъединицы G-белка трансдуцина-2 дополнительно было показано в культуре нейроретинальных клеток птиц при помощи метода резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET). Хотя возможность такого взаимодействия непосредственно в колбочках птиц еще не была проверена, данные наблюдения кажутся нам весьма многообещающими для выяснения сигнального пути, лежащего в основе магнитного компаса птиц.

ПОИСК МАГНИТОРЕЦЕПТОРНОЙ КЛЕТКИ ПО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ОСОБЕННОСТЯМ СЕТЧАТКИ

Особенности строения сетчатки птиц

Среди позвоночных птицы обладают наиболее высокоразвитой зрительной системой, а их сет-

чатка имеет ряд существенных отличий от сетчатки млекопитающих. В первую очередь она характеризуется аваскуляризацией — отсутствием сосудистой системы, пронизывающей внутренние слои нейронов (Willis, Wilkie, 1999). Трофическая функция обеспечивается пигментным эпителием, а также гребнем — складчатой структурой, берущей начало от зрительного нерва (область слепого пятна) и тянущейся к периферии сетчатки (Wingstrand, Munk, 1965; Jasiński, 1973). Нервные клетки сетчатки птиц (биполярные, горизонтальные, амакриновые и ганглиозные клетки) также имеют ряд адаптаций к отсутствию прямого контакта с сосудистой системой, как, например, специфические отростки, связывающие их с мюллеровскими глиальными клетками (Quesada, Génis-Gálvez, 1985). Как и у других позвоночных, эти нейроны образуют слоистую структуру, однако, плотность клеток, а также степень разветвленности их отростков, в особенности во внутренних слоях, отвечающих за предварительную обработку зрительного сигнала, очень велика, что свидетельствует о комплексности выполняемой ими задачи (Seifert et al., 2020).

Светочувствительные клетки сетчатки птиц — фоторецепторы, как и у других позвоночных, подразделяются на палочки и колбочки. В сетчатке подавляющего большинства видов птиц обнаружено пять типов колбочек: ультрафиолет-, сине-, зелено- и красночувствительные различаются за счет экспрессии разных зрительных пигментов, а дополнительный тип — двойные колбочки, — содержат красночувствительный пигмент и представляют собой две рецепторные клетки, электрически связанные друг с другом (Hart, 2001). Таким образом, птицы обладают тетрахроматическим цветовым зрением, различая гораздо больше оттенков (и в более широком спектральном диапазоне), чем большинство других позвоночных. Более того, колбочки птиц содержат особые структуры — «масляные капли» — бесцветные или окрашенные образования сферической формы, содержащие молекулы каротиноидов, растворенные в липидных каплях (Toomey, Corbo, 2017). Показано, что бесцветные капли выступают, главным образом, в роли светофокусирующих структур, собирая падающий свет на небольшом светочувствительном сегменте, в то время как окрашенные выступают в роли селективных светофильтров, снижая степень перекрытия спектров чувствительности разных типов колбочек (Wilby, Roberts, 2017). Масляные капли обнаруживаются и у других позвоночных, однако именно у птиц они достигают наибольшего разнообразия, благодаря чему образуется набор высокоселективных светоприемников, охватывающих видимый диапазон и ближнюю ультрафиолетовую часть спектра (Kelber, 2019; Baden, Osorio, 2019).

Некоторые исследователи предполагают, что фоторецепторы птиц также способны к различению поляризации падающего света, однако, их специфическая морфология такова, что трудно представить, как это может быть реализовано. Дипольные моменты молекул зрительных пигментов лежат хаотично, диффундируя в плоскости клеточных мембран, но всегда перпендикулярно к оси клетки/направлению естественно падающего света, что теоретически исключает чувствительность к поляризации света (Roberts et al., 2011). Несмотря на существование исследований, демонстрирующих поведенческую реакцию на изменение поляризации света у птиц (Muheim, 2011; Åkesson, 2014), в настоящее время корректность использованных в них экспериментальных протоколов подвергается сомнению. В частности, Мелгар и соавт. (Melgar et al., 2015) провели исследование, по результатам которого утверждают, что восприятия поляризации света как отдельного стимула у птиц обнаружить не удастся; там же они выражают сомнение в корректности трактовки экспериментальных результатов прошлых лет. Следует отметить, что задача отделить в эксперименте реакцию на изменение поляризации света от реакции на изменение освещенности является весьма сложной. Имеющиеся положительные результаты вполне могут быть объяснены ответом на изменение интенсивности света.

Следует отметить, что у некоторых животных, в том числе у птиц, существует и другой тип фоторецепторов, локализованных в пинеальном органе головного мозга — пинеалоциты, которые также могли бы претендовать на роль магниторецепторных клеток (Collin, Oksche, 1981; Bailey, Cassone, 2005). Однако было показано, что хирургическое удаление пинеального органа у мухоловок-пеструшек (*Ficedula hypoleuca*) при поддержании циркадных ритмов ежедневными инъекциями мелатонина не вызывает нарушений ориентационного поведения (Schneider et al., 1994). Более того, для птиц локализована функциональная область, предположительно отвечающая за обработку магниторецепторного сигнала — часть зрительного гиперпаллиума (аналог зрительной коры млекопитающих), получившая название “кластер N” (Mouritsen et al., 2005; Heyers et al., 2007). Кластер N получает сигнал от сетчатки по таламофугальному зрительному пути через латеральное коленчатое тело таламуса. Его разрушение химическим воздействием (путем введения холерного токсина) приводило к потере способности к ориентации по магнитному полю у зарянок (Zarka et al., 2009). Следует заметить, что кластер N — не анатомически выделяемая структура, а функциональная область зрительного гиперпаллиума птиц (Heyers et al., 2022). Эти данные также указывают на то, что наиболее ве-

роятным местом локализации магниторецепторной функции у птиц является сетчатка глаза.

*Электрофизиологические исследования,
направленные на поиск механизма магнитного
компас в сетчатке*

Хотя идея о применении электрофизиологического подхода для решения имеющихся вопросов в области светочувствительного магнитного компаса у птиц напрашивалась в последние годы, до недавнего времени из опубликованных работ в этой нише можно было назвать только цикл электрофизиологических исследований структур зрительных путей в мозге, выполненных Семмом, Бисоном и Демайном в 1980-х годах. Авторы показали, что значительная (70%) часть нейронов оптического тектума (аналог верхнего двухолмия млекопитающих) голубя (Semm, Demaine, 1986) и ветви тройничного нерва рисового трупяла *Dolichonyx oryzivorus* (Beason, Semm 1987; Semm, Beason, 1990) проявляет чувствительность к направлению внешнего магнитного поля, а некоторые ответы зависели от длины волны освещения. Однако в более позднем исследовании на большой выборке птиц эти результаты не удалось воспроизвести в аналогичных экспериментах (Ramírez et al., 2014), что ставит под сомнение их релевантность.

Насколько нам известно, первые опубликованные работы по электрофизиологии магниторецепции в сетчатке птиц были выполнены нашей группой. В цикле работ мы проверяли, может ли изменение направления магнитного поля влиять на фотоответы сетчатки птиц. В качестве метода исследования был выбран метод электроретинографического отведения от изолированной сетчатки птиц, при этом изменение направления магнитного поля сочеталось с синими или красными вспышками света для возбуждения фотоответа. В первых двух из этого цикла работ (Rotov et al., 2018; 2020) такой экспериментальный протокол был применен к сетчатке голубей, которые хоть и не являются перелетными птицами, все же предположительно пользуются магнитным компасом при хоминге (Walcott, Green, 1974). Было показано, что амплитуда тотального ответа сетчатки голубя на вспышки синего, но не красного света, зависит от того, параллелен или перпендикулярен плоскости сетчатки вектор магнитного поля в момент регистрации такого ответа; эффект был небольшим, но статически значимым. При более детальном изучении влияния направления магнитного поля на выделенный фоторецепторный ответ сетчатки голубя было показано, что данный компонент электроретинограммы в ответ на синие вспышки не зависит от направления магнитного поля. Результат можно было бы объяснить тем, что в данной работе фоторецептор-

ный ответ был представлен главным образом палочковым компонентом. В дальнейших исследованиях нашей группы (Astakhova et al., 2020b; Rotov et al., 2022) аналогичным образом были исследованы эффекты магнитного поля на фотоответы сетчатки зарянки, которая является ночным мигрантом и классической моделью в поведенческих исследованиях магнитного компаса птиц. В двух данных работах сетчатки разделялись на четыре части, как принято в гистологических исследованиях — на назальный, вентральный, темпоральный и дорсальный квадранты. Такое деление имеет смысл, так как в жизни в зрительных процессах такие области могут выполнять несколько различающуюся функцию (из-за разности попадающего на эти области изображения), и было сделано предположение, что такие области также могут иметь разное отношение к магнитоцепции. Это предположение оправдалось и эффект направления магнитного поля был выявлен только на амплитуду ЭРГ-ответов на синие вспышки и только в назальном квадранте сетчатки зарянок. Кроме того, было выявлено, что эффект магнитного поля обнаруживается только при предъявлении умеренно интенсивных синих вспышек, а при превышении определенной интенсивности стимула данный эффект не обнаруживался.

В целом описанные результаты серии электрофизиологических исследований хорошо согласуются с результатами большого пула поведенческих работ по светозависимости магнитного компаса птиц: так и в поведенческих экспериментах разные виды птиц были дезориентированы при длинноволновом свете (красный, желтый), но сохраняли способность ориентироваться в магнитном поле при коротковолновом освещении (зеленый, синий, фиолетовый и УФ) (Munro et al., 1997; Rappl et al., 2000), и, кроме того, также теряли способность ориентироваться при коротковолновом, но более интенсивном освещении (Muheim et al., 2002; Johnsen et al., 2007).

Морфологические исследования сетчатки птиц, связанные с поиском возможных клеток-магнитоцепторов

В последние годы среди научных групп, которые заняты исследованием механизма магнитного компаса птиц, заметные усилия были направлены также и на изучение особенностей морфологии сетчатки разных видов, которые могли бы пролить свет на то, какие клетки или структуры могли бы стать морфологической основой магнитоцепции (Seth et al., 2021). В опубликованных к сегодняшнему дню морфологических исследованиях потенциальных магнитоцепторных клеток наибольшее внимание было уделено двойным колбочкам и путям передачи их сигнала в сетчат-

ке птиц, поскольку предполагается, что они задействованы не в цветовом зрении, а выполняют другие функции (Kirschfeld, 1998). Одной из таких работ является исследование Гюнтер и соавт. (Günther et al., 2021), где изучались взаимосвязи между разными типами колбочек, в первую очередь двойными колбочками, и вторыми нейронами сетчатки — биполярными клетками — у цыплят методом многолучевой сканирующей электронной микроскопии серийных срезов. Авторы показали, что двойные колбочки имеют тесные и многочисленные контакты с соседними двойными колбочками, кроме того, было идентифицировано 15 типов биполярных клеток, 13 из которых образуют контакты по меньшей мере с одним из членов двойных колбочек. Детальная реконструкция индивидуальных двойных колбочек показала, что основной и вспомогательный ее члены соединены структурой, напоминающей плотный щелевой контакт. По мнению авторов, такой плотный щелевой контакт мог бы закрываться при условиях, когда более значимым стимулом становится магнитоцепторный, чем зрительный сигнал, т.е. во время восприятия магнитного стимула члены двойной колбочки могут работать относительно независимо.

В другом исследовании этой же группы (Chetverikova et al., 2022) авторы задались вопросом, образуют ли двойные колбочки регулярную мозаику в сетчатке перелетных птиц (зарянок), поскольку это является важным условием для выполнения данным типом колбочек магнитоцепторной функции. В работе двойные колбочки визуализировались иммуногистохимическим способом (антителом, которое связывается с кальбиндином — надежным селективным маркером двойных колбочек) и далее снимки, полученные с препарата целой сетчатки, анализировались на предмет регулярности расположения соседних пар двойных колбочек. Результаты исследования указывают на то, что массив двойных колбочек в высокой степени регулярен, и угол между соседними двойными колбочками в центральных областях сетчатки приближается к $90^\circ/-90^\circ$, а в периферических областях $180^\circ/0^\circ$. Авторы заключают, что если предположить регулярное и одинаковое выстраивание CRY4 в обоих членах двойных колбочек (основном и вспомогательном), то регулярная мозаика соседних двойных колбочек, наблюдаемая на периферии сетчатки зарянки и домашней курицы, должна способствовать выполнению данной зоной магнитоцепторной функции.

Еще одно любопытное морфологическое наблюдение в сетчатке зарянки было сделано в работе нашей группы (Rotov et al., 2022). Первоначально обнаружив, что эффект на изменение направления магнитного поля в электрофизиологической части исследования демонстрировал

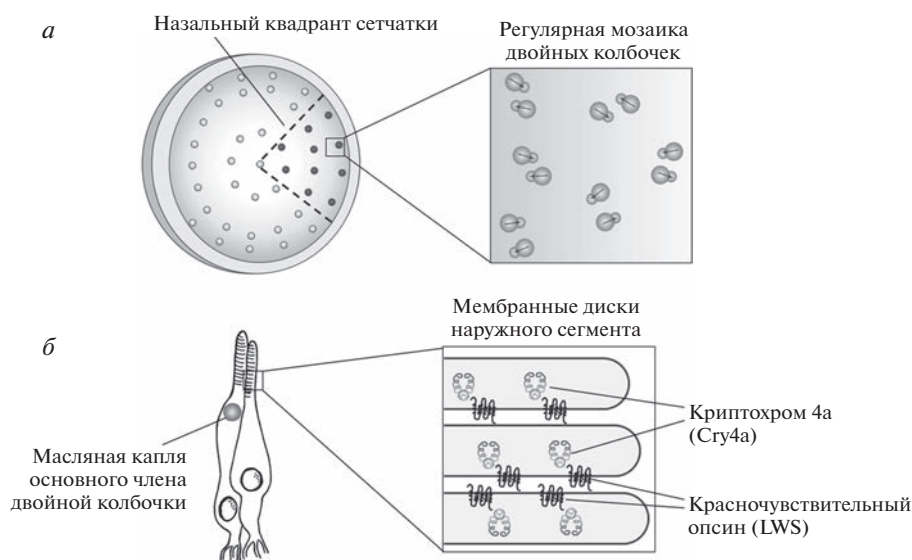


Рис. 1. Двойная колбочка сетчатки птиц в роли магниторецептора согласно актуальным экспериментальным данным. *а* – Магниточувствительные клетки локализованы в назальном квадранте сетчатки, причем на периферии двойные колбочки образуют регулярную мозаику (угол между соседними клетками $180^\circ/0^\circ$). *б* – Ярочно окрашенная масляная капля, характерная для назального квадранта, блокирует доступ для коротковолнового света в наружный сегмент основного члена двойной колбочки. В наружном сегменте дополнительного члена двойной колбочки экспрессируется изоформа криптохрома типа 4а, причем упорядоченная структура мембранных дисков обеспечивает определенную пространственную ориентацию магниточувствительных молекул. Криптохром 4а колокализован с красночувствительным опсином двойных колбочек и колбочковой изоформой трансдуцина, и способен специфически с ними взаимодействовать, вероятно модулируя активность каскада фототрансдукции.

только назальный квадрант сетчатки зарянки, мы задались вопросом, чем он может отличаться от других квадрантов в морфологическом аспекте. Неожиданно было обнаружено, что в назальном квадранте (и прилежащей части вентрального квадранта) бледно-желтые масляные капли двойных колбочек имеют более интенсивную окраску, чем масляные капли этого же типа колбочек в других зонах сетчатки. Данный феномен был показан при помощи световой микроскопии, а примененный дополнительно метод микроспектрофотометрии (позволяющий регистрировать спектры отдельных субклеточных структур) выявил статистически значимое смещение поглощения масляных капель двойных колбочек в назальном квадранте в длинноволновую область. На микроскопических снимках мы также обнаружили, что по меньшей мере в части двойных колбочек зарянки вспомогательный член, в отличие от основного, не содержит масляной капли. Интенсивно окрашенная желтоватая капля могла бы блокировать прохождение коротковолнового света к наружному сегменту основного члена двойной колбочки, тогда как наружный сегмент вспомогательного члена получает свет полного спектра и мог бы работать как магниторецептор. В этом случае для адекватной реализации магниточувствительности потребуется два дополнительных

члена двойных колбочек, расположенных в определенной ориентации друг относительно друга, что согласуется с данными о регулярности в расположении двойных колбочек на периферии сетчатки зарянки (Chetverikova et al., 2022).

ОСНОВНЫЕ КАНДИДАТЫ НА РОЛЬ КЛЕТОК-МАГНИТОРЕЦЕПТОРОВ В СЕТЧАТКЕ ПЕРЕЛЕТНЫХ ПТИЦ

На основании перечисленных экспериментальных данных и предлагаемых на их основе гипотез наиболее вероятным типом клеток, выполняющим магниторецепторную функцию в сетчатке, представляются двойные колбочки (рис. 1).

В целом это наиболее распространенный тип колбочек в сетчатке птиц, который составляет около 50% от всех колбочек. В то же время их вклад в цветовое зрение не очевиден. Это наводит на мысль о том, что двойные колбочки в сетчатке птиц могли бы выполнять другие важные функции. В наружных сегментах основного члена двойных колбочек, как показано, экспрессируется наиболее популярный молекулярный кандидат на роль первичной воспринимающей магнитное поле молекулы – Cry4, причем уровень его экспрессии повышается в сезон миграции (Günther et al., 2018), и для него показана способность спе-

цифично взаимодействовать с красночувствительным опсином, характерным для этого типа фоторецепторов (Wu et al., 2020). Кроме того, в сетчатке перелетных птиц показано наличие регулярной мозаики, образованной соседними двойными колбочками, причем на периферии угол между колбочками близок к $180^\circ/0^\circ$, что необходимо для разделения изменений стимула, вызванных поляризацией света и магнитным полем (Chetverikova et al., 2022). Вопрос о том, как магниточувствительная колбочка должна разделять воспринимаемую информацию о свете и о магнитном поле, представляется крайне важным при поиске среди клеток сетчатки возможного кандидата на роль клетки-магниторецептора, и, согласно современным представлениям, именно взаимная ориентация под углом 180° благоприятствует возможному восприятию направления вектора внешнего магнитного поля (Worster et al., 2017).

Дополнительно на роль в магниторецепции двойных колбочек указывают наши данные о более интенсивной окраске и спектральном сдвиге масляной капли их основного члена в назальном квадранте сетчатки птиц, в то время как для других типов колбочек подобных изменений обнаружено не было (Rotov et al., 2022). Благодаря наличию такой капли в основном члене двойной колбочки, та часть спектра, которая нужна для активации криптохрома, в его наружный сегмент доходить не будет, и только вспомогательный член может воспринимать информацию о магнитном поле. Таким образом, на роль магниторецепторов претендует лишь малая популяция двойных колбочек, локализованная в назальном квадранте сетчатки. В качестве аргумента против ведущей роли двойных колбочек в магниторецепции некоторые авторы приводят наличие между основным и вспомогательным членом плотного контакта, который ведет к электрическому смешению сигналов от двух членов (Wiltshko et al., 2021). Однако, от более упомянуто выше, другие авторы предполагают, что такой плотный контакт может блокироваться при световых условиях, когда более значимым стимулом становится магниторецепторный сигнал (Günther et al., 2021).

Еще одним кандидатом на роль клетки-магниторецептора могли бы быть ультрафиолет-чувствительные колбочки. В их наружных и внутренних сегментах была выявлена экспрессия Cry1a, а их масляные капли свободно пропускают свет в видимом диапазоне, в том числе и коротковолновый, необходимый для активации криптохромов (Bischof et al., 2011). Тем не менее регулярной мозаики для УФ-чувствительных колбочек не показано, хотя ее наличие и проверялось в работе Четвериковой и соавт. (Chetverikova et al., 2022).

Кроме того, по-видимому, УФ-чувствительные колбочки играют важную роль в цветовом зрении (Smith et al., 2002), и это, вероятно, их основная функция в сетчатке птиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейших поисков магниторецепторной клетки

В настоящее время конкретные клетки — рецепторы магнитного поля в сетчатке птиц не установлены надежно, хотя ряд экспериментальных данных указывают на двойные или УФ-чувствительные колбочки. Их роль в магниторецепции, несомненно, требует прямой экспериментальной проверки. Очевидным решением этой проблемы представляется проведение экспериментов на птицах с нокаутом криптохромов, для которых предполагается роль первичных молекулярных сенсоров магнитного поля: Cry4 для проверки роли двойных колбочек, и Cry1a для УФ-чувствительных колбочек. Однако генетические манипуляции на птицах существенно усложняются труднодоступностью и сложным строением их зиготы, хотя в настоящее время и существуют подходы к решению этих проблем (Woodcock et al., 2017). Другой важной проблемой является тот факт, что мигрирующие воробьиные птицы, для которых надежно установлено наличие магнито-чувствительности, не размножаются в лабораторных условиях, а результаты поведенческих экспериментов на доступных в лаборатории видах (курицах, голубях и зебровых амадинах) могут иметь неоднозначную трактовку.

Другим важным направлением является регистрация ответов отдельных клеток сетчатки с целью поиска той популяции, что реагирует на магнитную стимуляцию. Регистрация электрических ответов отдельных ганглиозных клеток при помощи мультиэлектродных матриц кажется привлекательным методом, однако показано, что артефакты, вызванные быстрыми изменениями магнитного стимула, могут имитировать по форме спайки нейронов, тем самым затрудняя анализ данных (Ahlers et al., 2022). Однако авторы этого исследования также показали, что эти индукционные артефакты возможно четко отделить от нейронных ответов, если учесть их пространственно-временные характеристики, что дает надежду на скорое получение новых электрофизиологических данных. Альтернативой прямым записям электрических ответов клеток является кальциевый имиджинг — технология, позволяющая регистрировать их активность по изменению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . При этом регистрируется интенсивность флуоресценции, которая не подвержена индукционным арте-

фактам от переменного магнитного поля. Хотя имиджинг сетчатки, самой по себе являющейся светочувствительной тканью, кажется трудной задачей, к настоящему времени отработаны протоколы, позволяющие проводить подобные эксперименты на сетчатке млекопитающих (Briggman, Euler, 2011; Euler et al., 2019), что делает эту методику весьма перспективной.

Поскольку ганглиозные клетки, вероятно, не являются первичными сенсорами магнитного поля, данные об их активности в меняющемся магнитном поле позволят в ближайшем будущем лишь сузить круг поиска магниторецептора среди нейронов наружных слоев сетчатки. Задача же однозначного определения первичной клетки-рецептора, по всей видимости, потребует применения принципиально новых методических подходов и ее решение может занять ближайшие несколько лет.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 21-14-00158.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Л.А. Астахова, А.Ю. Ротов и Н.С. Чернетсов в равной мере участвовали в поисково-аналитической работе с литературными источниками, в написании и редактировании рукописи, все трое прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Relationship of the magnetic compass and vision in birds: in search of a receptor cell

L. A. Astakhova^{a, #}, A. Yu. Rotov^{a, b}, and N. S. Chernetsov^{a, c, d}

^a Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences
194223 St. Petersburg, Prospekt Toreza, 44, Russia

^b Orbeli Institute of Physiology of NAS RA
0028 Yerevan, Orbeli Brothers Street, 22, Armenia

^c St. Petersburg State University
199034 St. Petersburg, University Embankment, 7/9, Russia

^d Zoological Institute, Russian Academy of Sciences
199034 St. Petersburg, University Embankment, 1, Russia

[#]E-mail: lubkins@yandex.ru

The existence of the magnetic compass system was first shown in birds. Since then, a large amount of data has been accumulated on the performance of the avian magnetic compass and its relationship with visual reception. The current dominant concept is that the receptor for the magnetic compass in birds is located in the retina. The most popular hypothesis for the mechanism of operation of magnetic field receptors is the radical pair model, and a candidate for the role of the primary magnetoreceptor molecule is cryptochrome, and more specifically, its isoform, cryptochrome 4a. In recent years, data have been published on the interaction of cryptochrome with some proteins involved in the phototransduction cascade, as well as promising data from electrophysiological studies combining light and magnetic stimuli. In addition, a number of morphological studies of the avian retina also allow us to narrow down the range of promising cells for the role of a magnetoreceptor, and the double cone is currently the most likely candidate. In this review, we discuss the latest research data in this area.

Keywords: birds, magnetic compass, retina, cryptochrome, cone

REFERENCES

- Astakhova L.A., Rotov A.Yu., Kavokin K.V., Chernetsov N.S., Firsov M.L. Relationship between avian magnetic compass and photoreception: hypotheses and unresolved questions. *Biology Bulletin Reviews*. 2020. V. 10 (1). P. 1–10. <https://doi.org/10.1134/S2079086420010028>
- Chernetsov N.S. Orientation and navigation of migrating birds. *Biology Bulletin*. 2016. V. 43 (8). P. 788–803. <https://doi.org/10.1134/S1062359016080069>
- Ahlers M.T., Block C.T., Winklhofer M., Greschner M. Integration and evaluation of magnetic stimulation in physiology setups. *PloS one*. 2022. V. 17 (7). P. e0271765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271765>
- Åkesson S. *The ecology of polarisation vision in birds*. In: Polarized light and polarization vision in animal sciences. Berlin. Springer, Heidelberg. 2014. P. 275–292. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54718-8_12

- Arshavsky V.Y., Burns M.E. Current understanding of signal amplification in phototransduction. *Cell. Logist.* 2014. V. 4. P. e28680. <https://doi.org/10.4161/cl.29390>
- Astakhova L.A., Rotov A.Y., Cherbunin R.V., Goriachenkov A.A., Kavokin K.V., Firsov M.L., Chernetsov N. Electroretinographic study of the magnetic compass in European robins. *Proceedings of the Royal Society B.* 2020.6 V. 287. № 1940. P. 20202507. <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.2507>
- Baden T., Osorio D. The retinal basis of vertebrate color vision. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 2019. V. 5. P. 177–200. <https://doi.org/10.20944/preprints201811.0498.v1>
- Bailey M.J., Cassone, V.M. Melanopsin expression in the chick retina and pineal gland. *Molecular Brain Research.* 2005. V. 134 (2). P. 345–348. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.11.003>
- Balay S.D., Hochstoegeer T., Vilceanu A., Malkemper E.P., Snider W., Dürnberger G., Mechtler K., Schuechner S., Ogris E., Nordmann G.C., Ushakova L. The expression, localisation and interactome of pigeon CRY2. *Scientific reports.* 2021. V. 11 (1). P. 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99207-x>
- Beason R.C., Semm P. Magnetic responses of the trigeminal nerve system of the bobolink (*Dolichonyx oryzivorus*). *Neuroscience letters.* 1987. V. 80 (2). P. 229–234. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90659-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90659-8)
- Bischof H.J., Nießner C., Peichl L., Wiltshko R., Wiltshko W. Avian ultraviolet/violet cones as magnetoreceptors: The problem of separating visual and magnetic information. *Communicative and integrative biology.* 2011. V. 4 (6). P. 713–716. <https://doi.org/10.4161/cib.17338>
- Bolte P., Einwich A., Seth P.K., Chetverikova R., Heyers D., Wojahn I., Janssen-Bienhold U., Feederle R., Hore P., Dedek K., Mouritsen Y. Cryptochrome 1a localisation in light- and dark-adapted retinas of several migratory and non-migratory bird species: No signs of light-dependent activation. *Ethol. Ecol. Evol.* 2021. V. 33. P. 248–272. <https://doi.org/10.1080/03949370.2020.1870571>
- Bottesch M., Gerlach G., Halbach M., Bally A., Kingsford M.J., Mouritsen M. A magnetic compass that might help coral reef fish larvae return to their natal reef. *Curr. Biol.* 2016. V. 26. P. R1266–R1267. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.10.051>
- Briggman K.L., Euler T. Bulk electroporation and population calcium imaging in the adult mammalian retina. *Journal of neurophysiology.* 2011. V. 105 (5). P. 2601–2609. <https://doi.org/10.1152/jn.00722.2010>
- Chaves I., Pokorny R., Byrdin M., Hoang N., Ritz T., Bretzel K., Essen L.O., van der Horst G.T., Batschauer A., Ahmad M. The cryptochromes: blue light photoreceptors in plants and animals. *Annu. Rev. Plant. Biol.* 2011. V. 62 (1). P. 335–364. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-042110-103759>
- Chernetsov N., Nikishena I., Zavarzina N., Kulbach O. Perception of static magnetic field by humans: a review. *Biol. Comm.* 2021. V. 66 (2). P. 171–178. <https://doi.org/10.21638/spbu03.2021.208>
- Chetverikova R., Dautaj G., Schwigon L., Dedek K., Mouritsen H. Double cones in the avian retina form an oriented mosaic which might facilitate magnetoreception and/or polarized light sensing. *J. R. Soc. Interface.* 2022. V. 19. P. 20210877. <https://doi.org/10.1098/rsif.2021.0877>
- Collin J.P., Oksche A., Structural and functional relationships in the nonmammalian pineal gland. *The pineal gland.* 1981. V. 1. P. 27–67.
- Deutschlander M.E., Freake M.J., Borland S.C., Phillips J.B., Madden R.C., Anderson L.E., Wilson B.W. Learned magnetic compass orientation by the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*. *Anim. Behav.* 2003. V. 65 (4). P. 779–786. <https://doi.org/10.1006/anbe.2003.2111>
- Diego-Rasilla F.J., Luengo R.M., Phillips J.B. Use of a light-dependent magnetic compass for y-axis orientation in European common frog (*Rana temporaria*) tadpoles. *J. Comp. Physiol. A.* 2013. V. 199. P. 619–628. <https://doi.org/10.1007/s00359-013-0811-0>
- Dreyer D., Frost B., Mouritsen H., Günther A., Green K., Whitehouse M., Johnsen S., Heinze S., Warrant E. The Earth's magnetic field and visual landmarks steer migratory flight behaviour in the nocturnal Australian Bogong moth. *Curr. Biol.* 2018. V. 28 (13). P. 2160–2166.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.030>
- Einwich A., Seth P.K., Bartölke R., Bolte P., Feederle R., Dedek K., Mouritsen H. Localisation of cryptochrome 2 in the avian retina. *Journal of Comparative Physiology A.* 2022. V. 208 (1). P. 69–81. <https://doi.org/10.1007/s00359-021-01506-1>
- Engels S., Schneider N.-L., Lefeldt N., Hein C.M., Zapka M., Michalik A., Elbers D., Kittel A., Hore P.J., Mouritsen H. Anthropogenic electromagnetic noise disrupts magnetic compass orientation in a migratory bird. *Nature.* 2014. V. 509 (7500). P. 353–356. <https://doi.org/10.1038/nature13290>
- Euler T., Franke K., Baden T. Studying a light sensor with light: multiphoton imaging in the retina. *Multiphoton Microscopy.* Humana, New York, NY, 2019. P. 225–250. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9702-2_10
- Finkelstein A., Las L., Ulanovsky N. 3-D maps and compasses in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2016. V. 39. P. 171–196. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013831>
- Fleischmann P.N., Grob R., Müller V.L., Wehner R., Rössler W. The geomagnetic field is a compass cue in *Cataglyphis* ant navigation. *Current Biology.* (2018). V. 28 (9). P. 1440–1444. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.043>
- Gegear R.J., Casselman A., Waddell S., Reppert S.M. Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in *Drosophila*. *Nature.* 2008. V. 454. P. 1014–1018. <https://doi.org/10.1038/nature07183>
- Görtemaker K., Yee C., Bartölke R., Behrmann H., Voß J.-O., Schmidt J., Xu J., Solovyeva V., Leberecht B., Behrmann E., Mouritsen H., Koch K.-W. Direct interaction of avian cryptochrome 4 with a cone specific G-protein. *Cells.* 2022. V. 11. P. 2043. <https://doi.org/10.3390/cells11132043>
- Guerra P.A., Gegear R.J., Reppert S.M., 2014. A magnetic compass aids monarch butterfly migration. *Nature Comm.* 2014. V. 5. P. 4164. <https://doi.org/10.1038/ncomms5164>
- Günther A., Dedek K., Haverkamp S., Irsen S., Briggman K.L., Mouritsen H. Double cones and the diverse connectivity of photoreceptors and bipolar cells in an

- avian retina. *Journal of Neuroscience*. 2021. V. 41 (23). P. 5015–5028.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2495-20.2021>
- Günther A., Einwich A., Sjulstok E., Feederle R., Bolte P., Koch K.-W., Solov'yov I.A., Mouritsen H. Double-cone localization and seasonal expression pattern suggest a role in magnetoreception for European robin cryptochrome 4. *Curr. Biol.* 2018. V. 28. P. 211–223.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.003>
- Hart N.S. The visual ecology of avian photoreceptors. *Progress in retinal and eye research*. 2001. V. 20 (5). P. 675–703. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(01\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(01)00009-X)
- Heyers D., Manns M., Luksch H., Güntürkün O., Mouritsen H. A visual pathway links brain structures active during magnetic compass orientation in migratory birds. *PLoS One*. 2007. V. 2 (9). P. e937.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000937>
- Heyers D., Musielak I., Haase K., Herold C., Bolte P., Güntürkün O., Mouritsen H. Morphology, biochemistry and connectivity of Cluster N and the hippocampal formation in a migratory bird. *Brain Struct. Funct.* 2022. P. 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02566-y>
- Hiscock H.G., Mouritsen H., Manolopoulos D.E., Hore P.J. Disruption of magnetic compass orientation in migratory birds by radiofrequency electromagnetic fields. *Biophys. J.* 2017. V. 113 (7). P. 1475–1484.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.07.031>
- Holland R., Thorup K., Vohlfahrt M.J., Cochran W.W., Wikelski M. Bat orientation using Earth's magnetic field. *Nature*. 2006. V. 444. P. 702.
<https://doi.org/10.1038/444702a>
- Hore P.J., Mouritsen H. The radical-pair mechanism of magnetoreception. *Annu. Rev. Biophys.* 2016. V. 45. P. 299–344.
<https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-032116-09454>
- Jasiński A. Fine structure of capillaries in the pecten oculi of the sparrow, *Passer domesticus*. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*. 1973. V. 146 (2). P. 281–292. <https://doi.org/10.1007/BF00307352>
- Johnsen S., Mattern E., Ritz T. Light-dependent magnetoreception: quantum catches and opponency mechanisms of possible photosensitive molecules. *J. Exp. Biol.* 2007. V. 210 (18). P. 3171–3178.
<https://doi.org/10.1242/jeb.007567>
- Kavokin K. The puzzle of magnetic resonance effect on the magnetic compass of migratory birds. *Bioelectromagnetics*. 2009. V. 30. P. 402–410.
<https://doi.org/10.1002/bem.20485>
- Kelber A. Bird colour vision—from cones to perception. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2019. V. 30. P. 34–40.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2019.05.003>
- Kirschfeld K. Spectral sensitivity of the accessory optic system of the pigeon. *J. Comp. Physiol. A*. 1998. V. 183. P. 1–6.
<https://doi.org/10.1007/s003590050229>
- Kobylykov D., Wynn J., Winklhofer M., Chetverikova R., Xu J., Hiscock H., Hore P. J., Mouritsen H. Electromagnetic 0.1–100 kHz noise does not disrupt orientation in a night-migrating songbird implying a spin coherence lifetime of less than 10 μ s. *J. R. Soc. Interface*. 2019. V. 16 (161). P. 20190716.
<https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0716>
- Leberecht B., Kobylykov D., Karwinkel T., Döge S., Burnus L., et al. Broadband 75–85 MHz radiofrequency fields disrupt magnetic compass orientation in night-migratory songbirds consistent with a flavin-based radical pair magnetoreceptor. *J. Comp. Physiol. A*. 2022. V. 208: P. 97–106.
<https://doi.org/10.1007/s00359-021-01537-8>
- Lohmann K.L., Pentcheff N.D., Nevitt G.A., Stetten G.D., Zimmer-Faust R.K., Jarrard H.E., Boles L.S. Magnetic orientation of spiny lobsters in the ocean: experiments with undersea coil systems. *J. Exp. Biol.* 1995. V. 198. P. 2041–2048.
<https://doi.org/10.1242/jeb.198.10.2041>
- Malewski S., Begall S., Burda H. Learned and spontaneous magnetosensitive behaviour in the Roborovski hamster (*Phodopus roborovskii*). *Ethology*. 2018. V. 124 (6). P. 423–431. <https://doi.org/10.1111/eth.12744>
- Melgar J., Lind O., Muheim R. No response to linear polarization cues in operant conditioning experiments with zebra finches. *The Journal of Experimental Biology*. 2015. V. 218 (13). P. 2049–2054.
<https://doi.org/10.1242/jeb.122309>
- Michael A.K., Fribourgh J.L., Van Gelder R.N., Partch C.L., Animal cryptochromes: Divergent roles in light perception, circadian timekeeping and beyond. *Photochem. Photobiol.* 2017. V. 93. P. 128–140.
<https://doi.org/10.1111/phP.12677>
- Mouritsen H. Long-distance navigation and magnetoreception in migratory animals. *Nature*. 2018. V. 558 (7708). P. 50–59.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0176-1>
- Mouritsen H., Feenders G., Liedvogel M., Wada K., Jarvis E.D. Night-vision brain area in migratory songbirds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005. V. 102 (23). P. 8339–8344. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409575102>
- Muheim R. Behavioural and physiological mechanisms of polarized light sensitivity in birds. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011. V. 366 (1565). P. 763–771.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0196>
- Muheim R., Bäckman J., Åkesson S. Magnetic compass orientation in European robins is dependent on both wavelength and intensity of light. *J. Exp. Biol.* 2002. V. 205. № 24. P. 3845–3856.
<https://doi.org/10.1242/jeb.205.24.3845>
- Munro U., Munro J.A., Phillips J.B., Wiltshko W. Effect of wavelength of light and pulse magnetisation on different magnetoreception systems in a migratory bird. *Aust. J. Zool.* 1997. V. 45 (2). P. 189–198.
<https://doi.org/10.1071/ZO96066>
- Nießner C., Denzau S., Gross J.C., Peichl L., Bischof H.J., Fleissner G., Wiltshko W., Wiltshko R. Avian ultraviolet/violet cones identified as probable magnetoreceptors. *PLoS ONE*. 2011. V. 6. P. e20091.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020091>
- Nießner C., Denzau S., Peichl L., Wiltshko W., Wiltshko R. Magnetoreception in birds: I. Immunohistochemical studies concerning the cryptochrome cycle. *J. Exp. Biol.* 2014. V. 217. P. 4221–4224.
<https://doi.org/10.1242/jeb.110965>
- Pakhomov A., Bojarinova J., Cherbunin R., Chetverikova R., Grigoryev P.S., Kavokin K., Kobylykov D., Lubkov-

- skaja R., Chernetsov N. Very weak oscillating magnetic field disrupts the magnetic compass of songbird migrants. *J. R. Soc. Interface*. 2017. V. 14 (133). P. 20170364. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0364>
- Pinzon-Rodriguez A., Muheim R. Zebra finches have a light-dependent magnetic compass similar to migratory birds. *J. Exp. Biol.* 2017. V. 220. P. 1202–1209. <https://doi.org/10.1242/jeb.148098>
- Pinzon-Rodriguez A., Muheim R. Cryptochrome expression in avian UV cones: revisiting the role of CRY1 as magnetoreceptor. *Scientific reports*. 2021. V. 11 (1). P. 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92056-8>
- Pugh E.N.Jr., Lamb T.D. Phototransduction in vertebrate rods and cones: Molecular mechanisms of amplification, recovery and light adaptation. In Handbook of Biological Physics. New York, NY, USA. Elsevier Science. 2000. P. 183–255.10. [https://doi.org/10.1016/S1383-8121\(00\)80008-1](https://doi.org/10.1016/S1383-8121(00)80008-1)
- Quesada A., Génis-Gálvez J. M. Morphological and structural study of Landolt's club in the chick retina. *Journal of Morphology*. 1985. V. 184 (2). P. 205–214. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051840210>
- Quinn T.P. Evidence for celestial and magnetic compass orientation in lake migrating sockeye salmon fry. *J. Comp. Physiol.* 1980. V. 137. P. 243–248. <https://doi.org/10.1007/BF00657119>
- Ramírez E., Marín G., Mpodozis J., Letelier J.C. Extracellular recordings reveal absence of magneto sensitive units in the avian optic tectum. *J. Comp. Physiol. A*. 2014. V. 200(12). P. 983–996. <https://doi.org/10.1007/s00359-014-0947-6>
- Rappl R., Wiltshko R., Weindler P., Berthold P., Wiltshko W. Orientation behavior of Garden Warblers, *Sylvia borin*, under monochromatic light of various wavelengths. *Auk*. 2000. V. 117 (1). P. 256–260. <https://doi.org/10.1093/auk/117.1.256>
- Ritz T., Adem S., Schulten K. A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds. *Biophys. J.* 2000. V. 78 (2). P. 707–718. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(00\)76629-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76629-X)
- Ritz T., Thalau P., Phillips J.B., Wiltshko R., Wiltshko W. Resonance effects indicate a radical pair mechanism for avian magnetic compass. *Nature*. 2004. V. 429. P. 177–180. <https://doi.org/10.1038/nature02534>
- Ritz T., Wiltshko R., Hore P.J., Rodgers C.T., Stapput K., Thalau P., Timmel C.R., Wiltshko W. Magnetic compass of birds is based on a molecule with optimal directional sensitivity. *Biophys. J.* 2009. V. 96. P. 3451–3457. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.11.072>
- Roberts N.W., Porter M.L., Cronin T.W. The molecular basis of mechanisms underlying polarization vision. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011. V. 366 (1565). P. 627–637. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0206>
- Rotov A.Y., Cherbunin R.V., Anashina A., Kavokin K.V., Chernetsov N., Firsov M.L., Astakhova L.A. Searching for magnetic compass mechanism in pigeon retinal photoreceptors. *Plos one*. 2020. V. 15 (3). P. e0229142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229142>
- Rotov A.Y., Cherbunin R.V., Kavokin K.V., Chernetsov N.S., Firsov M.L., Astakhova L.A. Magnetoreception in the retina of the domestic pigeon *Columbia livia*: a retinographic search. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2018. V. 54 (6), P. 498–501. <https://doi.org/10.1134/S00220930180600121>
- Rotov A.Y., Goriachenkov A.A., Cherbunin R.V., Firsov M.L., Chernetsov N., Astakhova L.A. Magnetoreceptory Function of European Robin Retina: Electrophysiological and Morphological Non-Homogeneity. *Cells*. 2022. V. 11 (9). P. 3056. <https://doi.org/10.3390/cells11193056>
- Schneider T., Thalau H.P., Semm P., Wiltshko W. Melatonin is crucial for the migratory orientation of pied flycatchers (*Ficedula hypoleuca* Pallas). *J. Exp. Biol.* 1994. V. 194 (1). P. 255–262. <https://doi.org/10.1242/jeb.194.1.255>
- Schulten K. Magnetic field effects in chemistry and biology. *Festkörperprobleme*. 1982. V. 22. P. 61–83. <https://doi.org/10.1007/BFb0107935>
- Schulten K., Swenberg C.E., Weller A. A biomagnetic sensory mechanism based on magnetic field modulated coherent electron spin motion. *Z. Phys. Chem. (NF)*. 1978. V. 111 (1). P. 1–5. <https://doi.org/10.1524/zpch.1978.111.1.001>
- Schulten K., Windemuth A. Model for a physiological magnetic compass. *Biophysical Effects of Steady Magnetic Fields*. Proc. Physics. Ed. Maret G., Boccara N., Kiepenheuer J. Berlin: Springer. 1986. V. 11. P. 99–106.
- Seifert M., Baden T., Osorio D. The retinal basis of vision in chicken. *Seminars in cell & developmental biology*. 2020. V. 106. P. 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.03.011>
- Semm P., Beason R.C. Responses to small magnetic variations by the trigeminal system of the bobolink. *Brain research bulletin*. 1990. V. 25 (5). P. 735–740. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(90\)90051-Z](https://doi.org/10.1016/0361-9230(90)90051-Z)
- Semm P., Demaine C. Neurophysiological properties of magnetic cells in the pigeon's visual system. *J. Comp. Physiol. A*. 1986. V. 159 (5). P. 619–625. <https://doi.org/10.1007/BF00612035>
- Seth P.K., Balaji V., Dedek K. The retinal circuitry for magnetoreception in migratory birds. *Neuroforum*. 2021. V. 27 (3). P. 159–166. <https://doi.org/10.1515/nf-2021-0007>
- Shakhparonov V.V., Ogurtsov S.V. Marsh frogs, *Pelophylax ridibundus*, determine migratory direction by magnetic field. *J. Comp. Physiol. A*. 2017. V. 203 (1). P. 35–43. <https://doi.org/10.1007/s00359-016-1132-x>
- Smith E.L., Greenwood V.J., Bennett A.T.D. Ultraviolet colour perception in European starlings and Japanese quail. *Journal of Experimental Biology*. 2002. V. 205 (21). P. 3299–3306. <https://doi.org/10.1242/jeb.205.21.3299>
- Stapput K., Thalau P., Wiltshko R., Wiltshko W. Orientation of birds in total darkness. *Curr. Biol.* 2008. V. 18 (8). P. 602–606. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.03.046>
- Thalau P., Ritz T., Stapput K., Wiltshko R., Wiltshko W. Magnetic compass orientation of migratory birds in the presence of a 1.315 MHz oscillating field. *Naturwissenschaften*. 2005. V. 92 (2). P. 86–90. <https://doi.org/10.1007/s00114-004-0595>
- Toomey M.B., Corbo J.C. Evolution, development and function of vertebrate cone oil droplets. *Frontiers in*

- Neural Circuits*. 2017. V. 11. P. 97.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00097>
- Walcott C., Green R.P. Orientation of homing pigeons altered by a change in the direction of an applied magnet field. *Science*. 1974. V. 184. P. 180–182.
<https://doi.org/10.1126/science.184.4133.180>
- Wilby D., Roberts N.W. Optical influence of oil droplets on cone photoreceptor sensitivity. *Journal of Experimental Biology*. 2017. V. 220 (11). P. 1997–2004.
<https://doi.org/10.1242/jeb.152918>
- Willis A.M., Wilkie D.A. Avian ophthalmology part 1: anatomy, examination, and diagnostic techniques. *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 1999. P. 160–166.
<https://doi.org/www.jstor.org/stable/30130679>
- Wiltschko R., Munro U., Ford H., Stapput K., Wiltschko W. Light-dependent magnetoreception: orientation behaviour of migratory birds under dim red light. *J. Exp. Biol.* 2008. V. 211 (20). P. 3344–3350.
<https://doi.org/10.1242/jeb.020313>
- Wiltschko R., Nießner C., Wiltschko W. The magnetic compass of birds: The role of cryptochrome. *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 667000.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.667000>
- Wiltschko R., Ritz T., Stapput K., Thalau P., Wiltschko W. Two different types of light-dependent responses to magnetic fields in birds. *Curr. Biol.* 2008. V. 15 (16). P. 1518–1523.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.07.037>
- Wiltschko R., Wiltschko W. Pigeon homing: effect of various wavelengths of light during displacement. *Naturwissenschaften*. 1998. V. 85. P. 164–167.
- Wiltschko W. Über den Einfluß statischer Magnetfelder auf die Zugorientierung der Rotkehlchen (*Erithacus rubecula*). *Z. Tierpsychol.* 1968. V. 25. P. 537–558.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0310.1968.tb00028.x>
- Wiltschko W. Further analysis of the magnetic compass of migratory birds. In *Animal migration, navigation and homing*. Berlin. Springer. 1978. P. 301–310.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-11147-5_29
- Wiltschko W., Freire R., Munro U., Ritz T., Rogers L., Thalau P., Wiltschko R. The magnetic compass of domestic chickens. *J. Exp. Biol.* 2007. V. 210. P. 2300–2310.
- Wiltschko W., Gesson M., Wiltschko R. Magnetic compass orientation of European robins under 565 nm green light. *Naturwissenschaften*. 2001. V. 88 (9). P. 387–390.
<https://doi.org/10.1007/s001140100248>
- Wiltschko W., Munro U., Ford H., Wiltschko R. Red light disrupts magnetic orientation of migratory birds. *Nature*. 1993. V. 364 (6437). P. 525–527.
<https://doi.org/10.1038/364525a0>
- Wiltschko W., Wiltschko R. Magnetic compass of European robins. *Science*. 1972. V. 176 (4030). P. 62–64.
<https://doi.org/10.1126/science.176.4030.62>
- Wiltschko W., Wiltschko R. Migratory orientation of European Robins is affected by the wavelength of light as well as by a magnetic pulse. *J. Comp. Physiol. A*. 1995. V. 177 (3). P. 363–369.
<https://doi.org/10.1007/BF00192425>
- Wiltschko W., Wiltschko R. The effect of yellow and blue light on magnetic compass orientation in European Robins, *Erithacus rubecula*. *J. Comp. Physiol. A*. 1999. V. 184 (3). P. 295–299.
<https://doi.org/10.1007/s003590050327>
- Wiltschko W., Wiltschko R. Light-dependent magnetoreception in birds: the behaviour of European robins, *Erithacus rubecula*, under monochromatic light of various wavelengths and intensities. *J. Exp. Biol.* 2001. V. 204(19). P. 3295–3302.
<https://doi.org/10.1242/jeb.204.19.3295>
- Wiltschko W., Wiltschko R., Munro U. Light-dependent magnetoreception in birds: the effect of intensity of 565 nm green light. *Naturwissenschaften*. 2000. V. 87(8). P. 366–369. <https://doi.org/10.1007/s001140050742>
- Wingstrand K.G., Munk O. The pecten oculi of the pigeon with particular regard to its function. *Biol. Skr. Danske Viden. Selsk. (Copenhagen)* 1965. V. 14. P. 1–64.
- Woodcock M.E., Idoko-Akoh A., McGrew M. *J. Gene editing in birds takes flight. Mammalian Genome*. 2017. V. 28 (7). P. 315–323.
<https://doi.org/10.1007/s00335-017-9701-z>
- Worster S., Mouritsen H., Hore P.J. A light-dependent magnetoreception mechanism insensitive to light intensity and polarization. *J. Royal society interface*. 2017. V. 14 (134). P. 20170405.
<https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0405>
- Wu H., Scholten A., Einwich A., Mouritsen H., Koch K.W. Protein-protein interaction of the putative magnetoreceptor cryptochrome 4 expressed in the avian retina. *Scientific reports*, 2020. V. 10 (1). P. 1–13.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-64429-y>
- Xu J., Jarocha L.E., Zollitsch T., Konowalczyk M., Henbest K.B., et al. Magnetic sensitivity of cryptochrome 4 from a migratory songbird. *Nature* 2021. V. 594. P. 535–540. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03618-9>
- Zapka M., Heyers D., Hein C.M., Engels S., Schneider N.-L., Hans J., Weiler S., Dreyer D., Kishkinev D., Wild M., Mouritsen H. Visual, but not trigeminal, mediation of magnetic compass information in a migratory bird. *Nature*. 2009. V. 461 (7268). P. 1274–1277.
<https://doi.org/10.1038/nature08528>
- Zoltowski B.D., Chelliah Y., Wickramaratne A., Jarocha L., Karki N., Xu W., Takahashi J. S. Chemical and structural analysis of a photoactive vertebrate cryptochrome from pigeon. *PNAS*. 2019. V. 116 (39). P. 19449–19457.
<https://doi.org/10.1073/pnas.190787511>