**Lecture 18: Sensory System**

10801040 莊博恩、10801128 陳俊鴻

1. Lecture Notes
2. 人類和舊世界猴是 trichromatic animal，但大部分的動物都是 dichromatic，這樣的演化結果可能來自於trichromatic vision能讓動物在採集過程中尋找到更營養的成熟水果。在trichromatic vision中，short-wavelength gene (blue)位於 somatic chromosome，而two long/middle-wavelength genes (red and green)則位於 X chromosome。但dichromatic vision中，以新世界猴為例，short-wavelength gene (blue)同樣位於 somatic chromosome，但long/middle-wavelength gene只有only one locus but two alleles (分別是red and green)位於X chromosome，這導致所有的 male全部都只是dichromatic (red + blue or green + blue)，而female則是有 1/3可以看到三種顏色。這樣的結果我們可以很合理的推測，可能是在演化過程中，某隻trichromatic female在產生卵子時，X chromosome crossover導致原本每條X chromosome bears only one locus變成bears two loci，而且還是具有red and green兩種不同的allele各別佔據其中一個locus，才會使trichromatic animals就此誕生。
3. Question and Answer

***Question 1.*** 在人類的視網膜上約莫有92, 000, 000個rod cells和6, 000, 000個cone cells，而且人類的視覺暫留大概在1/10秒左右，因此假設每一個rod cell and cone cell都有準確地接收光訊號，大腦平均每1/10秒要處理 92, 000, 000 + 6, 000, 000 = 98, 000, 000個神經訊號，然而人類的visual cortex大概只有140, 000, 000個神經細胞，顯然如果視覺訊號如果沒有再進入visual cortex前進行前處理，這樣的訊號量對於visual cortex一定是overloading，因此我認為很可能視覺訊號有經過前處理。

***Answer 1.*** 我後來查到了lateral inhibition，但並不確定他是不是唯一一個對視覺神經訊號進行前處理的過程。Lateral inhibition是一種redundancy reduction，簡單來說當一個rod cell偵測到光時，他的神經訊號會抑制鄰近於這個rod cell的其他rod cell傳遞神經訊號，這樣的過程其實可以有效地增加我們對於環境感知的對比度，，當然也同時降低訊號的傳輸量。此外，lateral inhibition並非只出現在retina，其實在tactile, auditory和olfactory都有出現。

在visual lateral inhibition，當rod cells要傳遞excitatory signal到ganglion cells時，只有ganglion cells接受區中央的rod cells會成功地將訊息經由bipolar cells傳遞到ganglion cells，因為horizontal cells會先對於附近的rod cells進行抑制。不僅如此，在從rod cells傳遞到ganglion cells的過程中，amacrine cells也會對於bipolar cells和ganglion cells進行lateral inhibition，在ganglion cells將訊號傳遞到thalamus和cortex後，又會有lateral inhibition發生。[1]由於我只想專注於探討lateral inhibition，剩餘的兩種lateral inhibition便不再延伸。

***Question 2.*** 接續著前面的問題，我的下一個疑惑是horizontal cells是如何對於rod cells抑制？

![A close up of a logo

Description automatically generated]()***Answer 2.*** 如圖一A所示，horizontal cell會搜集receptive field的rod cells的訊號並抑制較邊緣的rod cells，故只有位在receptive field centre的rod cells可以順利將神經訊號傳遞給bipolar cells，而大腦在感之上會認為周圍rod cells的神經訊號與receptive field centre的rod cells訊號一致。至於rod cells如何與horizontal cells進行訊號的整合？由圖一B我們可以看到當cell terminal給予horizontal cells正向的訊號，horizontal cells也會給予rod cells or cone cells負向的訊號，bipolar cell則是負責偵測rod cell在經過與horizontal cell的相互作用後有沒有釋放neurotransmitter。

圖一 Rod cells, horizontal cells, and bipolar cells之間的連結關係

Rod cells和cone cells釋放的neurotransmitter是glutamate，但和horizontal cells之間的調節訊號目前尚不明確，但已有三種可能的物質：GABA, proton, and ephaptic signaling。關於這三種可能的調節訊號也已經有個別的假說嘗試著去解釋，如圖二所示。

圖二![A close up of a logo

Description automatically generated]() GABA, ephaptic and proton hypothesis

*GABA hypothesis.* GABA作為腦中常見的inhibitory neurotransmitter很理所當然的被認為可能和visual inhibition相關。根據GABA hypothesis，cone cells釋放glutamate會使horizontal cells去極化，而horizontal cells再分泌GABA到cone cell terminal，cone cells上的GABAA receptor會使cone cell terminal過極化並抑制voltage-gated Ca2+ channels進而漸少Ca2+-dependent glutamate達到抑制glutamate分泌的效果。這個假說最有力的證據在於horizontal cells其實表達了大量的biosynthetic enzyme for GABA, glutamic acid dehydrogenase, and intracellular GABA，這些intracellular GABA會在黑暗時釋放到細胞外，並且cone cells也確實具有GABAA receptor，然而此機制僅限於低等的脊椎動物，因為哺乳類動物缺乏轉運蛋白。此外，在後續研究也發現cone cells在與horizontal cells接觸位置附近其實並沒有GABAA receptor存在，而且也發現GABA濃度的改變其實也不會影響lateral inhibition，因此我認為GABA hypothesis應該是錯誤的。

*Ephaptic hypothesis.* 在這個假說中，horizontal cells並非藉由任何介質傳遞抑制訊息，反而是藉由將細胞外去極化的方式，使cone cells細胞內外相對地過極化，進而抑制voltage-gated Ca2+ channel的作用使neurotransmitter同樣無法被釋放。然而要達到這種方式，horizontal cells就必須要在接觸端具有大量的離子通道，否則不足夠的效率上可能會使抑制成效不彰，而要達成這個模式的最佳候選就是connexin hemichannel，他也已經在魚類的horizontal cells末端發現，然而哺乳類依然沒有。當connexin連接在兩個相鄰的細胞時，他會形成gap junctions，但某些connexin會自己形成open connexin hemichannel並提供一個跨膜電流的途徑。然而個假說還沒有更完整的實驗結果證明，因此尚未定論。

*Protons hypothesis.* 由於cone cell 的voltage-gated ion channel對於pH value相當敏感，因此以proton濃度改變作為抑制的手短是相當可能的。根據proton hypothesis，horizontal cells的去極化會導致proton藉由channel或是transporter流出horizontal cell的樹突末端，pH value的改變進而調節了cone cells的Ca2+ channel並影響Ca2+-dependent neurotransmitter的釋放，而且人為改變pH value也確實與所期望的結果大致相符，然而將horizontal cells電壓與pH值變化的聯繫起來的機制仍是不清楚。

綜合三種假說及相對應的實驗結果，顯然proton hypothesis最有可能且確定具有move-it, block-it, and show-it evidence，在這篇文章中尚不清楚其中詳細的機制，只知道是藉由proton 濃度進行lateral inhibition。之後我再進一步查詢這篇文章之後是否有人已經做出詳細機制，但很可惜的是並沒有。

Reference

[1] <https://en.wikipedia.org/wiki/Lateral_inhibition#Auditory_inhibition>

[2] Kramer RH, Davenport CM. (2015). Lateral Inhibition in the Vertebrate Retina: The Case of the Missing Neurotransmitter. *PLoS Biol.* *13*(12): e1002322.