Патологическое фибриллообразование при прогрессирующей миопии.

Минкевич Н. И., Ковалева Е. В., Ракитина Т. В., Радченко В. В., Бабиченко И. И., Иомдина Е. Н., Костанян И. А.
Институт биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН,
Российский Университет дружбы народов,
Московский Научно-Исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

Миопия, или близорукость – широко распространенное заболевание глаз, сопровождающееся удлинением глазного яблока. Развитие миопии высокой степени характеризуется истончением склеры и внутренних оболочек глаза – сетчатой и сосудистой. Существует две основные гипотезы прогрессирования миопии, т.н. гипотеза “пассивного растяжения склеры” и гипотеза активного ремоделирования этой соединительной ткани. В процессы деградации внеклеточного матрикса при развитии и патологии вовлечены белки семейства матриксных металлопротеаз (MMPs). Ярким примером может служить изменение активности основной матриксной металлопротеазы склеры MMP-2 у землероек: эта активность трехкратно увеличивается при индукции экспериментальной миопии и падает при восстановлении нормальной рефракции глаза.

Одним из субстратов MMP-2 является нейротрофный фактор PEDF (pigment epithelium derived factor) - гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа, относящийся к семейству неингибиторных серпинов. Показано, что уровень PEDF во влаге передней камеры миопических глаз пациентов, страдающих хориоретинальной дистрофией, снижен в два раза по сравнению с нормой (Ogato N. et al., Amer. J. Ophtalmol. 2005, v. 140, No. 5, 937-939). Авторы предположили, что снижение концентрации PEDF связано с дегенерацией клеток пигментного эпителия и ганглиозных клеток сетчатки, которые являются основным источником этого фактора в глазу.

Другим возможным источником PEDF могут быть фибробласты склеры. Изучая изменения уровня PEDF в тканях людей, страдающих высокой степенью миопии, мы проанализировали около 100 образцов теноновых капсул, полученных при склеропластических операциях.

Мы обнаружили, что в тканях теноновой капсулы и склеры присутствуют две формы PEDF с молекулярными массами около 45 и 50 кДа, причем их соотношение меняется в случаях болезни. В контроле (образцах склеры глаз с нормальной или слабо гиперметропической рефрацией) изоформы фактора присутствуют в приблизительно равных количествах, в то время как при миопии значительно преобладает форма 50 кДа; в ряде случаев форма 45 кДа не обнаруживается вовсе. При этом суммарное содержание растворимого PEDF в ткани теноновой капсулы миопов снижено 2-3 раза по сравнению с образцами контрольной группы.

Мы провели иммуногистохимический анализ тканей теноновых капсул с использованием поликлональных антител против полноразмерного PEDF и его С-концевого фрагмента, а также красителя “Kongo red”, специфичного для амилоидных структур. В нормальных тканях антитела против полноразмерного PEDF выявляли ореол фактора вокруг фибробластов, в то время как результаты окрашивания этих же образцов антителами к С-концевому фрагменту свидетельствовали о внутриклеточной локализации полноразмерного фактора. В миопических тканях ореол вокруг фибробластов выявлялся обоими типами антител. Только в случаях миопических тканей “Kongo red” окрашивал околоклеточное пространство вокруг фибробластов склеры, по локализации сходное с внеклеточным ореолом PEDF.

Мы проэкспрессировали в бакуловирусной системе как полноразмерный PEDF, так и фактор, лишенный С-концевого 36-членного фрагмента, и показали, что только полноразмерный PEDF обладает способностью образовывать олигомерные фибриллярные структуры.

Мы определили последовательность мРНК PEDF, выделенную из трех образцов склеры миопических глаз (-25, -19, -11) и двух контрольных образцов травматических глаз, и обнаружили, что в каждом из случаев миопии в последовательности фактора имелась точечная аминокислотная замена (остатков фенилаланина и глутаминовой кислоты на лейцин, изолейцин и глицин), способная нарушать конформацию молекулы. В последовательности фактора из контрольных образцов замен не было.

В молекуле PEDF имеется лабильная пептидная связь 382Leu-383Thr, наиболее подверженная действию протеиназ. По-видимому, при миопии не происходит гидролиз этой связи и нарушается нормальный метаболизм PEDF. Это приводит к накоплению фактора в околоклеточном пространстве, где он, вероятно, участвует в образовании амилоидоподобных фибриллярных структур. В свою очередь, патологическое фибриллообразование может быть одной из причин ослабления опорной функции склеры, и, как следствие, патологического растяжения и дистрофии сосудистой оболочки и сетчатки миопического глаза.

Вышеизложенная гипотеза описывает один из возможных механизмов, вносящих свой вклад в развитие миопии.