

## 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. Ophthalmol. 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 рефракцией) 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 окооклеточное 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 окооклеточном 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.