



ОБЗОРЫ

УДК 591.484+617.735—0.02.156+577.153

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ДИСТРОФИЯ СЕТЧАТКИ:
ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНИ

ЭТИНГОФ Р. Н.

Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Обобщен ряд литературных материалов и некоторые собственные экспериментальные данные (получены на линии больных крыс линии Camphell) по изменениям специфических белков (родопсина, ФДЭ циклических нуклеотидов) и липидных компонентов (в основном жирные кислоты) в сетчатке и пигментном эпителии у животных, пораженных наследственной дистрофией. Рассмотрен вопрос о нарушении у этих животных (крыс) процесса фагоцитоза. Отмечено, что на ранних этапах болезни, помимо сетчатки и пигментного эпителия, имеются определенные изменения и в мозгу. Предположено, что основной причиной болезни являются изменения в сетчатке и пигментном эпителии углеводных остатков гликопротеинов, образующихся долинколзависимым путем.

Изучение пигментного ретинита людей (подобное заболевание у животных обычно называют наследственной дегенерацией или дистрофией сетчатки) представляет особый интерес в нейрохимическом плане, так как в данном случае имеют дело с необычным вариантом генетического поражения НС. Это обусловлено тем, что заболевание развивается в сетчатке, которая является дериватом мозга, но наряду с рядом подобных черт с последним характеризуется и определенными особенностями. Соответствующие подходы к изучению этой болезни своеобразны.

При наследственной дистрофии сетчатки постепенно происходит деструкция наружных сегментов палочек сетчатки, что приводит к полной слепоте. Пигментный ретинит людей—это целая группа заболеваний, протекающих неодинаково [1]. Получены линии животных (крысы, мыши, собаки и др.), на которых эта болезнь моделируется, причем её течение (темпы развития, морфологические изменения, расположение генетического локуса) у отдельных представителей различно [2, 3]. Основные экспериментальные материалы, характеризующие биохимические изменения при данном заболевании, получены на крысах и мышах.

Причина болезни неясна. Оценивая пути исследования этиологии этого заболевания, следует, по-видимому, в первую очередь учитывать

возможность нарушений специфических только для сетчатки и пигментного эпителия (ПЭ) глаза белков. Кроме того, важно, вероятно, «вычлени» те биохимические особенности этих тканей, которые отличают их от других. С этих позиций можно попытаться понять почему это генетическое поражение, в результате которого выключается или извращается синтез какого-то белка (белков), трагично именно для органа зрения.

Что касается специфических для сетчатки белков, то это прежде всего зрительный пигмент—родопсин, сосредоточенный в фоторецепторных мембранах—наружных сегментах. Другим своеобразным белком сетчатки, локализованным также в наружных сегментах, является необычная по своим свойствам ФДЭ циклических нуклеотидов, имеющая ключевое значение в развитии фоторецепторного акта [4]. Особенностью фермента является наличие в его составе специальной регуляторной субъединицы, характерной, как было показано с помощью иммунохимических методов анализа, только для ткани сетчатки [5].

Кроме белковых компонентов сетчатка, и в частности наружные сегменты, отличаются необычным жирнокислотным составом, именно преобладанием в них ненасыщенных жирных кислот [6]. Относительно недавно в наружных сегментах обнаружен и новый класс последних, характеризующихся весьма длинной цепью [7].

Из других особенностей наружных сегментов следует отметить, что они в течение всей жизни функционально связаны с клетками ПЭ глаза, с которыми непосредственно контактируют. Без этого контакта нормальное функционирование наружных сегментов невозможно, постоянно происходит их обновление за счет фагоцитоза их вершущек клетками ПЭ. При наследственной дистрофии процесс обновления наружных сегментов нарушен, причем генетический дефект может быть локализован как в сетчатке (мыши), так и в ПЭ (крысы) [8, 9].

Особенностью клеток ПЭ является наличие в их плазматических мембранах специфических рецепторов, обеспечивающих контакт с наружными сегментами. Кроме того, в этих клетках имеется и ряд специальных систем, необходимых для превращений отдельных компонентов, участвующих в фоторецепторном акте. Из приведенных данных очевидно, что при обсуждении проблемы этиологии наследственной дистрофии ПЭ представляет не меньший интерес, чем сетчатка.

Важно указать также, что при рассмотрении биохимических изменений в сетчатке и ПЭ при данном заболевании наибольший интерес имеют ранние периоды постнатальной жизни. По ходу развития болезни возможна, по-видимому, определенная компенсация возникающих нарушений, а также появление неспецифических изменений, проявляющихся как в первично пораженных, так и в других тканях больных.

В настоящем обзоре обобщен ряд данных литературы и некоторые собственные экспериментальные материалы, полученные на больных крысах линии *Campbell*. Материалы предыдущих лет кратко рассмотрены в отечественных [10, 11] и зарубежных обзорах [2, 3, 12]. Основное внимание при рассмотрении проблемы уделено изменениям, относящимся к

характерным для сетчатки и ПЭ биохимическим особенностям, то есть специфическим белкам, липидным компонентам (в основном жирным кислотам) и процессу фагоцитоза наружных сегментов клеток ПЭ.

Об изменениях специфических белков сетчатки

Представление об отсутствии различий в родопсине сетчатки у больных и здоровых индивидуумов было сформулировано относительно давно [2, 11] и подтверждено в работах последних лет в отношении белковой части зрительного пигмента. Так, например, данные такого типа были получены на больных мышах при использовании ультраиммунохимических методов анализа [13]. Серьезным подкреплением этой точки зрения являются и результаты об отсутствии существенных отличий в мРНК, кодирующих образование опсина у больных мышей [14].

Однако к настоящему времени появились новые сведения, касающиеся возможных изменений небелковой части зрительного пигмента у больных наследственной дистрофией сетчатки. Имеется единичное указание о дефекте гликозилирования родопсина у больного с пигментным ретинитом [15]. Кроме того, в нескольких сообщениях показано нарушение процесса фосфорилирования родопсина: повышение у мышей [16] и уменьшение у собак [17]. Причина этого феномена неясна. Увеличение фосфорилирования родопсина у больных мышей авторы работы склонны связывать с изменениями активности киназы, фосфорилирующей зрительный пигмент или фосфатазы, дефосфорилирующей последний [16]. Нельзя однако исключить и другое объяснение: если родопсин дефектен по своему углеводному компоненту, то очевидно, что меняется его локализация (ориентация?) в мембране и соответственно взаимодействие с ферментами. Эта точка зрения полностью подтверждается данными, полученными иммуноцитохимическим методом об изменениях локализации опсина в процессе развития болезни у мышей [18]. Учитывая, что такого же типа результаты имеются для больных крыс, а также некоторые другие факты, полученные при изучении путей гликозилирования белков сетчатки (см. ниже), можно предположить, что причиной изменений локализации родопсина являются нарушение его гликозилирования или изменения цитоскелета клетки. В связи с этим заслуживает упоминания тот факт, что еще более 20 лет тому назад основатель изучения фоторецепции в сетчатке Уолл обсуждал возможность нарушения родопсина в его «нехромоформной» области при наследственной дистрофии сетчатки [19].

С точки зрения возможного нарушения гликозилирования зрительного пигмента и соответственно его положения в мембране легко объяснить и нарушение его взаимодействия у больных мышей с антителом к родопсину [20]. Это тем более вероятно, что не установлено серьезных изменений в мРНК, кодирующей эту область полипептидной цепи опсина [14].

По поводу ФДЭ сетчатки при ее дегенерации имеется большое количество работ. Относительно старые материалы были обобщены ранее;

при этом было показано, что изменения этого фермента в сетчатке вряд ли можно рассматривать как причину заболевания крыс [2, 21]. Определенные изменения ФДЭ отмечены недавно и в ПЭ этих животных (изменена кинетика гидролиза нуклеотидов, чувствительность к ионам) [22]. Причина этих изменений, их специфичность и значимость в процессе развития болезни неясна.

Что касается других животных (мышей, собак), то роль выявленного ранее уменьшения активности ФДЭ в сетчатке мышей и свойств фермента в сетчатке собак продолжают изучать и обсуждать [3, 20, 23]. Имеющееся представление о значении накопления cGMP в качестве фактора, обуславливающего гибель клеток, оказалось неправомерным. При использовании штаммов больных мышей с различной интенсивностью развития болезни было показано отсутствие корреляции между содержанием нуклеотида, активностью ФДЭ и степенью дегенерации клеток [3, 23]. С помощью иммунохимических методов анализа была отмечена и неизменность количества ферментного белка и взаимодействия его со своим антителом у этих животных. На ранних стадиях болезни не изменялась у них и активность ФДЭ в сетчатке; ее уменьшение наблюдали лишь на более поздних этапах [20].

Из относительно новых фактов по ФДЭ сетчатки больных животных (крыс) можно отметить изменение экстрагируемости фермента из фоторецепторных мембран [24]. Специфичность этого феномена для ФДЭ как примембранного белка неясна. Отмечено также нарушение фотиндуцированной активности ФДЭ в опытах *in vitro* у крыс и мышей [16, 24]. Эти эксперименты проводят обычно при добавлении GTP или его производных, так как в процессе передачи сигнала с родопсина на ФДЭ участвует GTP-связывающий белок (трансдуцин) [4]. Установлено, что у больных животных этот белок неизменен [25]; не нарушена у них и мРНК, кодирующая его биосинтез [14]. Поскольку этот белок полноценен и мало оснований предполагать на ранних стадиях болезни нарушение самого фермента, то причиной выявленных отклонений являются, по-видимому, изменения условий взаимодействия участников реакций за счет альтерации свойств мембран. Это феномен действительно отмечен как для фоторецепторных, так и для других мембран сетчатки [26]. Причины изменений свойств мембран могут быть весьма различны, например, изменения гликопротеинов, липидных компонентов, ионных взаимодействий и т. д. Однако независимо от причин уже сейчас более или менее очевидно, что изменение некоторых свойств ФДЭ носит вторичный характер и поэтому вряд ли представляет интерес для понимания этиологии болезни.

Об изменениях липидных компонентов сетчатки и ПЭ.

Сравнение жирнокислотного состава липидов изолированных наружных сегментов сетчатки крыс и мышей, а также ПЭ крыс больных и здоровых животных было проведено в нескольких работах [27—30]. Обсуждая полученные результаты, нужно прежде всего указать на трудности ис-

следования и трактовки этого вопроса. Наружные сегменты и остальная часть сетчатки отличаются по своему жирнокислотному составу. В процессе постнатального развития в период формирования наружных сегментов происходят значительные сдвиги в составе жирных кислот. У больных крыс уже на ранних стадиях развития образуются отличающиеся по жирнокислотному составу от полноценных наружных сегментов их обломки. Отмечая те или иные различия в составе жирных кислот сетчатки или наружных сегментов у больных и здоровых животных, трудно однозначно решить вопрос, связана ли наблюдаемая разница с изменениями синтеза или превращений отдельных жирных кислот, или она определяется качеством используемых препаратов. Кроме того, при обсуждении этой проблемы нужно также учитывать возможность связывания отдельных жирных кислот «специальными» белками и их изменения в процессе развития животных [31]. Наличие белков, связывающих ненасыщенные жирные кислоты, показано и в сетчатке [32]. Интересно отметить, что один из таких белков обладал способностью к переносу производных ретинола [33], обмен которыми постоянно осуществляется между ПЭ и наружными сегментами. В то же время отмечено, что количество белков, обеспечивающих этот процесс, уменьшено у больных крыс и мышей [34, 35].

С точки зрения этиологии болезни, наибольший интерес представляет сравнение жирнокислотного состава в ПЭ крыс и сетчатке мышей (см. выше). У первых состав жирных кислот фосфолипидов не отличался в ПЭ у больных и здоровых животных на 9—11 и 12—14 дни жизни [29]. В сетчатке больных мышей отмечено уменьшение содержания докозоексаеновой кислоты фосфолипидов (основная ненасыщенная жирная кислота наружных сегментов) на 11-й день жизни и увеличение олеиновой на 20-й день. Однако поскольку эти изменения были зафиксированы уже после морфологических проявлений болезни, их следует рассматривать скорее как следствие заболевания, а не как его причину [30].

Определенные изменения в жирнокислотном составе отмечены в сетчатке и наружных сегментах и у больных крыс по сравнению с здоровыми. У последних в течение первого месяца постнатальной жизни имело место увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот и уменьшение количества насыщенных (кроме пальмитиновой). У больных подобной картины не наблюдали и соотношение этих двух типов кислот на протяжении двух первых месяцев развития оставалось примерно одинаковым. Из анализа изменений содержания отдельных жирных кислот следует, что кислоты $\omega 3$ ряда (основная из них докозоексаеновая) до распада и исчезновения наружных сегментов у больных крыс меняются мало. Так, на 10-й день жизни в препаратах сетчатки последних содержание докозоексаеновой кислоты не отличалось от здоровых [28], а на 16-й день было лишь на 11% меньше в изолированных препаратах наружных сегментов [27]. Однако полностью исключить изменения в метаболизме этой кислоты у всех больных индивидуумов было бы преждевременно. В плазме крови больных людей показано уменьшение содержания докозоексаеновой кислоты; авторы работы не исключают, что причиной наблюдаемого

феномена может быть нарушение путей элонгации и десатурации жирных кислот при их превращениях из короткоцепочечных в длинные [36]. Действительно, на ранних этапах болезни отмечены некоторые отклонения в содержании жирных кислот 16 ряда в препаратах сетчатки и наружных сегментов у больных крыс [27, 28]. Однако причина и значимость этих изменений пока неизвестны.

Из различных превращений жирных кислот в сетчатке и ПЭ особого внимания заслуживает процесс ПОЛ при наследственной дистрофии. Доказательством интенсификации ПОЛ при данном заболевании является частое развитие у больных катаракт, что связывают с ПОЛ [37]. При искусственном форсировании ПОЛ в глазу наблюдали (также как при наследственной дистрофии) уменьшение содержания докозогексаеновой кислоты в сетчатке и изменение электроретинограммы (ЭРГ) [38].

При подробном изучении нами процесса ПОЛ в сетчатке и в других тканях организма здоровых и больных крыс было выяснено, что существенная интенсификация ПОЛ за счет эндогенных ресурсов выявляется в сетчатке больных животных только на относительно поздних сроках болезни [28, 39]. Интересно, что интенсификация ПОЛ была очевидна лишь в том случае, если процесс ПОЛ оценивали по его первичным (диеновым копьюгатам) продуктам. В то же время в очень ранних стадиях заболевания (3—5-й день) количество промежуточных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, оказалось в сетчатке и мозгу (но не в печени и легких) больных животных меньше, чем у здоровых. Обычно полагают, что количество этих продуктов соответствует малонового диальдегиду (МДА). Чем же можно объяснить уменьшение последнего или подобных ему соединений? Известно, что соединения такого типа легко связываются с аминогруппами разного происхождения, в том числе с ДНК, изменяя при этом ее структуру и репликационную активность [40]. МДА обуславливает и инактивацию рибонуклеазы [41]. Можно предположить, что «нехватка» альдегидных производных в сетчатке и мозгу (возможно и в ПЭ) у больных животных определяется тем, что благодаря рано проявляющейся дезорганизации клеточных структур в поражаемых тканях среди дополнительно «обнажаемых» акцепторов альдегидных групп имеются и соответствующие группы ДНК. Это должно привести к изменениям пролиферативной активности клеток тканей. Выраженность и значимость этого феномена в разных тканях может быть различной. В связи с этим представляет интерес, что изменения процесса пролиферации в ПЭ больных крыс установлены [42, 43]. Вопрос о роли МДА в этой, а также других поражаемых тканях, в регуляции пролиферативной активности нуждается в дополнительном изучении.

В целом, полученные при изучении ПОЛ данные лишь один раз показали общность биохимических черт сетчатки и мозга. На основании приведенных результатов можно также констатировать тканевую специфичность выявляемых при наследственной дистрофии сетчатки изменений, последние затрагивают не только сетчатку и ПЭ, но и мозг [28, 39]. Представляется перспективным расшифровка феномена «убыли свободной фор-

мы МДА» в пораженных тканях: это определяется и крайне разным проявлением этого феномена, и возможным участием МДА в регуляции пролиферативной активности.

Помимо жирных кислот и продуктов их окислительных превращений в последнее время наметился интерес и к некоторым интермедиатам липидного обмена в сетчатке и ПЭ больных животных. В сетчатке больных мышей отмечено уменьшение синтеза фосфатидиновой кислоты и диацилглицерина и увеличения синтеза триглицеридов, а также ацетилирования докозгексасиновой кислоты [44]. Особый интерес к липидным интермедиатам определяется тем, что процесс их образования весьма активно осуществляется в фоторецепторном слое сетчатки [15] и при их превращениях образуется долихол, необходимый для биосинтеза гликопротеинов (в том числе родопсина) в этой ткани [45]. При выключении долихолзависимого синтеза гликопротеинов специфическим ингибитором гликозилирования—тушкомицином наблюдают картину, весьма сходную с наследственной дистрофией [15, 46]. Следует отметить, что вообще процесс биосинтеза гликопротеинов долихолзависимым путем сложен, нельзя исключить того, что помимо долихола и ферментов, обеспечивающих гликозилирование белков, в его регуляции принимают участие и специальные белки, переносящие изопреильные остатки [47]. Надо отметить, что при изучении липидных компонентов, пораженных при наследственной дистрофии тканей, как и при исследованиях ее специфических белков (родопсина), обсуждают проблему возможного нарушения биосинтеза гликопротеинов.

На основе имеющихся данных пока трудно прийти к однозначному заключению о первичности нарушений липидных компонентов в этиологии этого заболевания. Более вероятным представляется вторичность отмеченных нарушений, так как в тканях, в которых локализован генетический дефект (ПЭ крыс, сетчатка мышей), или не обнаружено ранних изменений в составе основных «кирпичей» липидов—жирных кислот, или они выявлены лишь после явных морфологических проявлений болезни. Однако в целом вопрос мало изучен, необходимы дальнейшие эксперименты по исследованию в поражаемых тканях метаболизма липидов, в частности пути биосинтеза и превращений долихола.

Об изменениях фагоцитоза

Как уже было указано выше, у больных наследственной дистрофией изменен контакт между ПЭ и наружными сегментами, благодаря чему нарушен процесс обновления последних [48—51]. Особенно подробно изучено нарушение фагоцитоза у крыс. Уже примерно с 12-го дня заболевания, то есть еще до полного формирования фоторецепторных структур между ПЭ и наружными сегментами начинает накапливаться слой обломков наружных сегментов, и дальнейшем вся зона наружных сегментов заменяется слоем обломков, которые постепенно исчезают [48].

Фагоцитоз представляет собой сложный процесс, состоящий из нескольких стадий. Взаимодействие между ПЭ и наружными сегментами осу-

шествуется за счет локализованных на наружной мембране рецепторов и определенных лигандов [52, 53]. Некоторые авторы различают следующие стадии фагоцитоза: 1) узнавание (или опознавание) участков верхушек наружных сегментов и участков наружной мембраны клеток ПЭ; 2) прикрепление участков друг к другу; 3) поглощение, то есть окружение участков наружных сегментов отростками мембраны ПЭ, в результате чего образуется фagosома, перемещающаяся потом в цитоплазму клеток ПЭ; 4) соединение фagosома с лизосомами клеток ПЭ; 5) переваривание фрагментов наружных сегментов ферментами лизосом. Каждая стадия фагоцитоза регулируется, по-видимому, особым путем; существенное значение для процесса фагоцитоза имеют микротрубочки, способствующие перемещению фagosома [49].

Что касается роли отдельных компонентов для осуществления большинства стадий фагоцитоза, то, учитывая имеющиеся сведения о механизмах межмембранных и, в частности, межклеточных контактов, в первую очередь обращают внимание на гликопротеины, обеспечивающие, как правило, подобные взаимодействия [54, 55]. В последние годы пытаются расшифровать роль отдельных гликопротеинов на разных этапах фагоцитоза. Примером таких исследований является, например, работа, в которой клетки культуры ПЭ крыс обрабатывали различными протеазами, после чего изучали фагоцитоз. Было выяснено, что в результате протеолитического воздействия с поверхности клеток удалялось несколько гликопротеинов и, в частности белки с величиной M_r 160 и 214 кД. Удаление именно этих белков приводило к нарушению III стадии фагоцитоза, в то время как I стадия при этом не изменялась. Авторы полагают, что макромолекулы, обеспечивающие I стадию фагоцитоза, резистентны к использованным протеазам [56]. Вообще на поверхности клеток ПЭ крыс были выявлены разные гликопротеины, ассоциирующие с наружными сегментами [52]. Их роль на отдельных этапах фагоцитоза, по-видимому, различна.

Роль гликопротеинов наружных сегментов, именно родопсина, в процессе фагоцитоза неясна. Согласно данным, полученным на больных цыплятах, у которых также нарушено образование фagosома [57], углеводные компоненты родопсина не включаются в процесс взаимодействия наружных сегментов с клетками ПЭ [58].

Дефект фагоцитоза у больных крыс связан с ПЭ. Показано, что ПЭ этих животных не способен фагоцитировать наружные сегменты сетчатки здоровых крыс, а у больных могут быть нормально фагоцитированы при «подсадке» к ним ПЭ глаза здоровых [50]. Эти данные являются дополнительным подтверждением вывода о локализации генетического дефекта у крыс в ПЭ [8].

Какая же стадия фагоцитоза нарушена у больных животных? Относительно давно было предположено и в дальнейшем подтверждено, что нарушение у крыс связано с III стадией [49]. Используя метод двойной иммунофлуоресценции и комбинируя в культуре ПЭ и наружные сегменты здоровых и больных крыс, было установлено, что I и II стадии фагоцитоза протекают у больных так же, как и у здоровых. Дефектной оказалась III ста-

дия, что может быть обусловлено или нарушением контрактильного аппарата клетки или недостаточностью одного из гликопротеинов. Первое предположение маловероятно [49]. Соответственно дефектность фагоцитоза связана, по-видимому, с дефектностью гликопротеинов, обеспечивающих III стадию процесса. Интересно, что в плазматических мембранах клеток ПЭ, изолированных от 10-дневных больных животных, не полностью гликозилирован по крайней мере один белок с M_r 183 кД [59], который по величине M_r близок к одному из тех белков, которые были идентифицированы как необходимые макромолекулы, обеспечивающие III стадию фагоцитоза [56].

Таким образом, есть основания полагать, что один из «виновников» нарушения фагоцитоза идентифицирован. Это недостаточно гликозилированный белок ПЭ крыс. Надо отметить, что у больных мышей, имеющих генетический дефект в сетчатке, уже отмечено исчезновение одного из гликопротеинов из этой ткани [60].

Несмотря на большую вероятность значимости именно гликопротеинов в нарушении фагоцитоза нельзя полностью исключить и другие причины, обуславливающие этот феномен. Так, с применением липосом показана роль их фосфолипидного состава для протекания фагоцитоза [61]. Однако независимо от этого наблюдения, учитывая всю совокупность имеющихся фактов, в настоящее время представляется наиболее актуальным для выяснения причин нарушений фагоцитоза изучение роли и изменений отдельных гликопротеинов сетчатки и ПЭ.

Заключение

Из анализа приведенных материалов следует, что разные пути изучения биохимических изменений в ПЭ и сетчатке при наследственной дистрофии последней показали перспективность изучения гликопротеинов. При исследовании специфических белков сетчатки возникло предположение о нарушениях гликозилирования родопсина, которое объясняло многие феномены, отмеченные для фоторецепторов при данном заболевании. С этой точки зрения легко понять изменения локализации родопсина в мембранах (возможно изменение его ориентации) при развитии болезни [18], нарушение взаимодействия с ферментами фосфорилирования и дефосфорилирования зрительного пигмента [16, 17]. Можно полагать, что это обстоятельство является и причиной нарушенных взаимодействий родопсина с трансдуцином и соответственно с ФДЭ, что и приводит к нарушению ее фотондуцированной активации [16, 24]. Последний феномен вряд ли может быть объяснен изменениями жидкости мембран сетчатки, так как они проявляются лишь на относительно поздних этапах заболевания [28]. Дефектность же гликопротеинов—возможная причина нарушений белково-липидных взаимодействий мембран на ранних стадиях болезни [18].

Гликозилирование родопсина и, по-видимому, ряда других белков сетчатки происходит при участии интермедиата липидного обмена доли-

хола. В связи со значимостью этого пути биосинтеза гликопротеинов объяснима и локализация активного процесса биосинтеза интермедиатов липидов в фоторецепторном слое сетчатки [15]. Понятен и эффект туникомицина, блокирующий образование «ядра» углеводной цепи (присоединение N-ацетилглюкозамина [62]), что приводит к дезорганизации структуры, подобной той, которая имеет место при наследственной дистрофии [15, 46].

Что касается нарушений фагоцитоза и обновления наружных сегментов, то в данном случае прямо установлена дефектность гликопротеинов в сетчатке мышей [60] и ПЭ крыс [59] у больных индивидуумов. Более того, материалы, полученные в этом направлении, впервые позволяют обсуждать вопрос о конкретном «виновнике» наблюдаемых нарушений.

Причины изменений гликопротеинов, образующихся долинхозависимым путем может быть несколько: это и изменение (или отсутствие) ферментов гликозилирования, и нарушения в образовании долинхола, и отклонения в процессе распада этих сложных белков. Более вероятным представляется первый путь изменений, так как пока нет указаний о нарушениях липидных интермедиатов, связанных с долинхолом. Однако полностью исключить такую возможность нельзя, так как пути его метаболизма сложны и многообразны [62, 63].

Предположение о нарушении при наследственной дистрофии ферментов гликозилирования «удобно» тем, что с этой точки зрения можно объяснить разные варианты болезни за счет различной степени нарушений отдельных белков-ферментов, обеспечивающих присоединение тех или иных углеводных остатков. С такой позиции легко трактовать и разные нарушения мембран, отмеченные в непораженных тканях [64, 65]. Степень и значимость нарушений мембранных структур определяется, по-видимому, ролью отдельных гликопротеинов в функциональной активности. Но так или иначе настоящее заболевание нужно отнести, вероятно, к мембранопатиям.

Чем же обусловлено поражение именно в сетчатке? Можно полагать, что в данном случае имеет место выраженная дефектность гликопротеинов мембран сетчатки или ПЭ; это обуславливает нарушение межмембранных контактов между клетками этих тканей, что является основой для нормального функционирования наружных сегментов. Соответственно происходит дезорганизация фоторецепторов и их распад.

Естественно, что обсуждаемая гипотеза нуждается в серьезном экспериментальном подтверждении как с точки зрения ее правомочности вообще, так и в плане конкретизации того белка (белков?), синтез которого нарушен. Очевидно, что предстоит еще длинный и трудный путь исследований для понимания этиологии этой тяжелой болезни. Возможно, однако, что успех будет достигнут и относительно скоро за счет применения генетических методов анализа, которые сейчас начали использовать в исследованиях пигментного ретинита людей [66].

HEREDITARY RETINAL DYSTROPHY: ASSOCIATION WITH METABOLISM

ETINGOF R. N.

Sochenav Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,
USSR Academy of Sciences, Leningrad

This review summarizes literature and author's own data (obtained with Campbell rats) on the alterations of specific proteins (rhodopsin, cyclic nucleotides PDE) and lipid components, predominantly fatty acids, in the retina and pigment epithelium of animals with hereditary retinal dystrophy. Disturbances of phagocytosis in these animals are discussed. At early stages of the disease some alterations can be observed in the brain in addition to changes in the retina and pigment epithelium. It is proposed that the main cause of the diseases is due to disturbances of carbohydrate residues produced by the dolichol-dependent pathway and present in glycoproteins of the retina and pigment epithelium.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стукалов С. Е., Писаренко С. А. Пигментная дистрофия сетчатки. Воронеж. Изд-во Воронежского гос. ун-та, 1980.
2. Matuk Y. *Canad. J. Biochem.*, v. 62, p. 535-546, 1981.
3. Chader G., Aguirre G., Sangal S., Acland G., Stramm L. - In: *Heredity and visual development* (eds. J. B. Sheffield, S. R. Hilfer), p. 1-30. Springer Verlag, N. Y. - Berlin - Heidelberg - Tokyo, 1985.
4. Hurley J. B. *Ann. Rev. Physiol.*, v. 49, p. 793-812, 1987.
5. Димлер Н. А., Этингوف Р. Н. Биол. мембраны, т. 1, с. 565-572, 1984.
6. Fliesler S. J., Anderson R. E. *Progr. Lipid Res.*, v. 22, p. 79-131, 1983.
7. Avelardo M. I. *J. Biol. Chem.*, v. 262, p. 1172-1180, 1987.
8. Mullen R. J., LaVail M. M. *Science*, v. 192, p. 799-801, 1975.
9. LaVail M. M., Mullen R. J. *Exp. Eye Res.*, v. 23, p. 227-245, 1976.
10. Ойзерман М. В. Усп. соврем. биол., т. 81, с. 365-378, 1976.
11. Этингوف Р. Н., Остапенко Н. А., Чусова Г. Г. - В кн.: *Физиологические науки - медицине*, с. 67-76, Л., Наука, 1983.
12. *Retinal degenerations: Experimental and clinical studies* (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), N. Y., Alan R. Liss, Inc., 1985.
13. Jansen H. G., Sangal S., De Grip W. J. *Exp. Eye Res.*, v. 44, p. 347-351, 1987.
14. Bowes C., Farber D. B. *Exp. Eye Res.*, v. 45, p. 467-480, 1987.
15. Fliesler S. J. - In: *Abstr. Symp. of Retinal degeneration of 6th Intern. Congr. Eye Res.* (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), p. 35. N. Y., Alan R. Liss, Inc., 1985.
16. Farber D. B., Shuster T. A. - In: *Abstr. Symp. of Retinal degeneration at 6th Intern. Congr. Eye Res.* (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), p. 34. N. Y., Alan R. Liss, Inc., 1985.
17. Takemoto D. J., Cunnick J., Takemoto L. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 135, p. 1022-1028, 1986.
18. Usukura J., Bok D. *Exp. Eye Res.*, v. 45, p. 501-510, 1987.
19. Wald G. (Discussion) - In: *Biochemistry of the retina* (ed. C. N. Graymore), p. 89. Acad. Press, L.-N. Y., 1965.

20. Takemoto D. J., Hansen J., Takemoto L. J. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 132, p. 804-810, 1985.
21. Остапенко И. А. Вopr. мед. химии, т. 4, с. 519-523, 1981.
22. Kurtz M. I., Edwards R. B., Schmidt S. J. Exp. Eye Res., v. 45, p. 67-76, 1987.
23. Fletcher T., Sanyal S., Krishna G., Aguirre G., Chader G. J. Neurochem., v. 46, p. 1240-1245, 1986.
24. Остапенко И. А., Рычкова М. П., Берман А. Л. Укр. биохим. журн. т. 59, с. 38-44, 1987.
25. Navon S. E., Lee R. H., Lolley R. N. Exp. Eye Res., v. 44, p. 115-126, 1987.
26. Остапенко И. А. Нейрохимия, т. 4, с. 123-133, 1985.
27. Organisciak D. T., Wang Hin-min, Kop A. L. Exp. Eye Res., v. 34, p. 401-412, 1982.
28. Остапенко И. А., Шабанова М. Е., Тюрин В. А., Борин М. А., Горбцов Н. В., Этишоп Р. Н. Нейрохимия, т. 5, с. 391-396, 1986.
29. Scott B. L., Reddy S. T., Bazan N. E. Exp. Eye Res., v. 44, p. 101-113, 1987.
30. Batey D. W., Mead J. F., Eckert C. D. Exp. Eye Res., v. 43, p. 751-757, 1986.
31. Wilkinson T. C., Wilton D. C. Biochem. J., v. 242, p. 905-919, 1987.
32. Lee L., Wiggert B. J. Neurochem., v. 42, p. 47-54, 1984.
33. Fukui F., Kese T., Shidotani T., Nagai T., Kataguma T. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 147, p. 899-903, 1987.
34. Gonzalez-Fernandez F., Landers R. A., Glazebrook P. A., Fong S. I., L'lou G. I., Bridges D. B. J. Cell Biol., v. 59, p. 2092-2098, 1984.
35. Carter-Dawson L., Alvarez R. A., Fong S. I., L'lou G. I., Sperling H. G., Bridges D. B. Develop. Biol., v. 116, p. 431-458, 1986.
36. Anderson R. E., Maude M. B., Lewis R. A., Newsome A. A. Exp. Eye Res., v. 44, p. 155-159, 1987.
37. Zigler J. S., Hess H. H. Exp. Eye Res., v. 41, p. 67-76, 1985.
38. Anderson R. E., Rupp L. M., Wiegand B. D. Current Eye Res., v. 3, p. 223-227, 1984.
39. Ефимова М. Г., Остапенко И. А., Этишоп Р. Н. Нейрохимия, т. 6, с. 406-412, 1987.
40. Reiss U., Tappel A. L., Chio K. S. Biochemistry, v. 11, p. 921-926, 1972.
41. Chio K. S., Tappel A. L. Biochemistry, v. 8, p. 2827-2832, 1969.
42. Страева О. Г., Панова И. Г., Бубликова А. Д. Журн. общ. биол., т. 72, с. 99-105, 1981.
43. Стросса О. Г., Бубликова А. Д. Онтогенез, т. 19, с. 30-35, 1988.
44. Bazan N. G., Reddy T. S., Birkle D. L., Dobard D. P.—In: Abstr. Symp. of Retinal degeneration at 6th Intern. Congr. Eye Res. (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), p. 34, N. Y., Alan. Liss, Inc., 1985.
45. Kean E. L., Planter I. J. Exp. Eye Res., v. 23, p. 89-101, 1976.
46. Flexier S. J., Tabor G. A., Hollyfield J. G. Exp. Eye Res., v. 39, p. 153-173, 1984.
47. Maltse W. A., Sheridan K. M. J. Cell. Physiol., v. 133, p. 471-481, 1987.
48. Dowling J., Sidman R. J. Cell Biol., v. 14, p. 73-110, 1962.
49. Burnside M. B. Exp. Eye Res., v. 23, p. 257-275, 1976.
50. Hall M. O., Chaitin M. H.—In: Abstr. Symp. of Retinal degeneration at 6th Intern. Congr. Eye Res. (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), p. 33, N. Y., Alan R. Liss, Inc., 1985.
51. Sanyal S., Chader G., Aguirre G.—In: Abstr. Symp. of Retinal degeneration at 6th Intern. Congr. Eye Res. (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), p. 34, N. Y., Alan R., Liss, Inc., 1985.
52. Colley N. J., Clark V. M., Hall M. O.—In: Abstr. Symp. of Retinal degeneration at 6th Intern. Congr. Eye Res. (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), p. 36, N. Y. Alan R., Liss, Inc., 1985.

53. Colley N. J., Hall M. O. *Exp. Eye Res.*, v. 42, p. 323—329, 1986.
54. Турманова С. Ю. *Биохимия*, т. 43, с. 387—398, 1978.
55. Hoffman S., McMahon D. J. *Biol. Chem.*, v. 253, p. 278—286, 1978.
56. Colley N. J., Clark V., Hall M. O. *Exp. Eye Res.*, v. 44, p. 377—392, 1987.
57. Ulshaefer R. J., Allen C. B.—In: *Abstr. Symp. of Retinal degeneration at 6th Intern. Congr. Eye Res.* (eds. M. M. LaVail, J. G. Hollyfield, R. E. Anderson), p. 33, N. Y., Alan R. Liss, Inc., 1985.
58. Lentricchia B. B., Iton J., Planter I. J., Kean E. L. *Exp. Eye Res.*, v. 44, p. 127—142, 1987.
59. Clark V. M., Hall M. O. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v. 27, p. 133—144, 1986.
60. Wallenfels B. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, v. 76, p. 3223—3227, 1979.
61. Efron R., Szumter B., Edwards R. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v. 21, p. 611—616, 1981.
62. Beytla E. D., Porter J. W. *Ann. Rev. Biochem.*, v. 45, p. 113—142, 1976.
63. Hubbard S. C., Ivatt R. J. *Ann. Rev. Biochem.*, v. 50, p. 533—583, 1981.
64. Essner E., Rieland M., Pino R. A., Griewski B. S. *Laborat. Investig.*, v. 43, p. 418—426, 1980.
65. Бреслер В. М., Остапенко Н. А., Рсбанс Е. М., Чусова Г. Г. *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, т. 96, с. 14—16, 1983.
66. Лимборская С. А. *Вестн. АН СССР*, № 3, с. 54—62, 1987.

Поступила 10. VI 1983