

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88>



Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините

М.Е. Винер¹ ✉, Д.С. Атаршиков², В.В. Кадышев³, И.В. Зольникова⁴, А.М. Демчинский⁵, Д. Барх⁶, Л.М. Балашова⁷, Ж.М. Салмаси⁸

¹ ООО «Офтальмик», Ленинградский проспект, 47/3-3, Москва, 125167, Россия

² Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

⁵ АНО «Лаборатория "Сенсор-Тех"», Павелецкая наб., д. 2, стр. 3, 115114, Москва, Россия

⁶ Институт интегральной оптики и прикладной биотехнологии (ИОАВ), Нонакури, Пурба Мединипур, Западная Бенгалия, 721172, Индия

⁷ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

⁸ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

В представленном обзоре литературы подробно описаны гены и белки, участвующие в патофизиологических процессах при изолированном пигментном ретините (ПР). На сегодняшний день описано 84 гена и 7 генов-кандидатов при несиндромальном ПР. Каждый из этих генов кодирует белок, который играет роль в жизненно важных процессах в сетчатке и/или пигментном эпителии сетчатки, в том числе в каскаде фототрансдукции (передаче зрительного сигнала), зрительном цикле, цилиарном транспорте, окружении ресничек фоторецепторов и интерфоторецепторном матриксе. Идентификация и изучение патофизиологических путей, затронутых при несиндромальном ПР, важны для понимания основного пути патогенеза и разработки подходов к таргетному лечению.

Ключевые слова: пигментный ретинит; тапеторетинальная абнотрофия; патофизиология; генетика; зрительный цикл; метаболические пути

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Винер М.Е., Атаршиков Д.С., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Демчинский А.М., Барх Д., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 80-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88>

Pathophysiological features of the visual cycle, cascade, and metabolic pathways in retinitis pigmentosa

Marianna E. Weener¹ ✉, Dmitry S. Atarshchikov², Vitaly V. Kadyshev³, Inna V. Zolnikova⁴, Andrey M. Demchinsky⁵, Debmalya Barh⁶, Larisa M. Balashova⁷, Jean M. Salmasi⁸

¹ Ophthalmic LLC, 47/3-3, Leningradsky Ave., Moscow, 125167, Russia

² Central Clinical Hospital under President Affairs, 15, Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

³ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

⁴ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, 105062, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russia

⁵ Autonomous nonprofit organization "Scientific and industrial laboratory "Sensor technology for deafblind", 2, Build. 3, Paveletskaya Emb., Moscow, 115114, Russia

⁶ Center for Genomics and Applied Gene Technology, Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (IIOAB), Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, India

⁷ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

⁸ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia
info@oftalmic.ru

This literature review offers a detailed description of the genes and proteins involved in pathophysiological processes in isolated retinitis pigmentosa (RP). To date, 84 genes and 7 candidate genes have been described for non-syndromic RP. Each of these genes encodes a protein that plays a role in vital processes in the retina and / or retinal pigment epithelium, including the cascade of phototransduction (transmission of the visual signal), the visual cycle, ciliary transport, the environment of photoreceptor cilia and the interphotoreceptor matrix. The identification and study of pathophysiological pathways affected in non-syndromic RP is important for understanding the main pathogenic ways and developing approaches to target treatment.

Keywords: retinitis pigmentosa; tapetoretinal abiotrophy; pathophysiology; genetics; visual cycle; metabolic pathways

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Weener M.E., Atarshchikov D.S., Kadyshev V.V., Zolnikova I.V., Demchinsky A.M., Barh D., Balashova L.M., Salmasi J.M. Pathophysiological features of the visual cycle, cascade and metabolic pathways in retinitis pigmentosa. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 80-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88>

Пигментный ретинит (ПР) — одна из причин значительного нарушения зрения и слепоты, от этого заболевания страдают более 1,5 млн пациентов во всем мире. ПР является наиболее распространенной наследственной дистрофией сетчатки (НДС), ее частота в мире составляет приблизительно 1:4000 [1], варьируя в зависимости от географического положения от 1:9000 [2] до 1:750 [3]. Термин «пигментный ретинит» впервые был введен известным офтальмологом F. Donders в 1857 г. [4]. Хотя до этого в литературе встречались описания определенных видов и форм дегенерации сетчатки: например, в 1744 г. R. Ovelgün описал форму семейной ночной слепоты, очень похожую на ПР [5]. В начале XIX в. и позже появились описания пациентов с пигментными изменениями сетчатки [6–9].

ПР включает группу прогрессирующих НДС, характеризующихся первичной дегенерацией фоторецепторов палочек с последующей потерей фоторецепторов колбочек [10–12]. Первоначальным симптомом является ухудшение зрения в темноте, которое сопровождается постепенной концентрической потерей зрения, тогда как функция в макуле обычно относительно хорошо сохраняется до более поздних стадий заболевания. Изменения глазного дна включают в себя пигментацию в виде «костных телец», преимущественно на периферии и/или средней периферии, а также истончение артериол сет-

чатки и восковидную бледность диска зрительного нерва. Электроретинография может помочь в диагностике и выявляет характерную потерю функции фоторецепторов, преимущественно палочек, а не колбочек на ранних стадиях заболевания [13–16].

ПР клинически отличается от других НДС, в том числе тех, которые проявляются при рождении или в течение первых нескольких месяцев жизни (например, врожденный амавроз Лебера — LCA), от дистрофий, при которых дегенерация колбочек предшествует дегенерации палочек (например, при болезни Штаргардта), или расстройств, которые обычно не прогрессируют, таких как ахроматопсия и врожденная стационарная ночная слепота (CSNB). 20–30 % пациентов с ПР имеют синдромальную форму, при которой ПР сочетается с патологией других органов и систем. Это может усложнить классификацию отдельных НДС и является предметом обсуждения, более того, в повседневной клинической практике становятся доступными несколько вариантов лечения. Поэтому цель врача должна заключаться в предоставлении пациенту адекватной информации относительно ожидаемого клинического течения, типа наследования и подходов к лечению. В этом отношении разработка классификации, которая сочетает в себе клинический диагноз с лежащими в основе генетическими факторами, может предоставить ценную прогностическую

информацию относительно скорости прогрессирования и долгосрочного результата лечения [17–19].

Фенотип и генотип ПР широко варьируют. В 1990 г. Т. Дуга и соавт. сообщили о первом идентифицированном гене, вовлеченном в аутодоминантный ПР: гене родопсина (*RHO*) [8]. С тех пор при изолированном ПР мутации обнаружены в более чем 84 генах, и каждый год этот список пополняется новыми. Каждый из этих генов соответствует геноспецифическому подтипу ПР с определенным возрастом начала, ухудшением зрения, изменениями на сетчатке и/или скоростью прогрессирования. Более того, клиническая картина может варьироваться в каждом из этих геноспецифических подтипов, даже между членами семьи с разными фенотипами, что свидетельствует о наличии неизвестных генетических факторов и/или факторов окружающей среды, которые могут влиять на фенотип ПР.

Информация относительно клинического течения различных подтипов ПР описана в статьях с небольшим количеством пациентов. В этом обзоре представлены клинические особенности и дифференциальная диагностика несиндромального ПР. Смежным, но не менее сложным, предметом является изучение функциональной роли белков, кодируемых соответствующими генами. Чтобы лучше оценить эффект мутаций в генах ПР, будет описана роль этих белков в структуре и функции сетчатки. Будут также обсуждены текущие терапевтические варианты и перспективы лечения несиндромального ПР.

Гены и белки, участвующие в патофизиологических процессах при ПР. На сегодняшний день 84 гена и 7 генов-кандидатов описаны при несиндромальном ПР. Каждый из этих генов кодирует белок, который играет роль в жизненно важных процессах сетчатки и/или ретинальном пигментном эпителии (РПЭ) (например, каскад фототрансдукции и зрительный цикл), или базовую структуру, например, соединительный пояс (connective cilium). Следовательно, мутация в гене в пределах определенного пути может привести к тому, что часть каскада или весь каскад будет полностью нарушен. Теоретически следует ожидать определенного клинического совпадения среди подтипов ПР, которые вызваны мутациями в генах, связанных с общим путем. На практике, однако, генетические варианты, которые модифицируют активность пути, могут увеличить клиническую и/или генетическую гетерогенность заболеваний, которые включают общий путь. Поэтому идентификация путей, пораженных при несиндромальном ПР, важна для понимания основного патогенеза.

В рамках данной работы приводится обзор основных метаболических путей, которые затрагиваются при ПР, а также обсуждаются местоположение и функции генов/белков, участвующих в развитии ПР (рис. 1). В частности, каскад фототрансдукции (с участием 10 генов ПР), зрительный цикл (7 генов ПР), цилиарный транспорт (35 генов ПР) и интерфоторецепторный матрикс (1 ген ПР).

Структура наружного сегмента фоторецепторов. Ресничка фоторецепторной клетки состоит из соединительной реснички и наружного сегмента, который содержит узкоспециализированный отдел, состоящий из стопок внутриклеточных

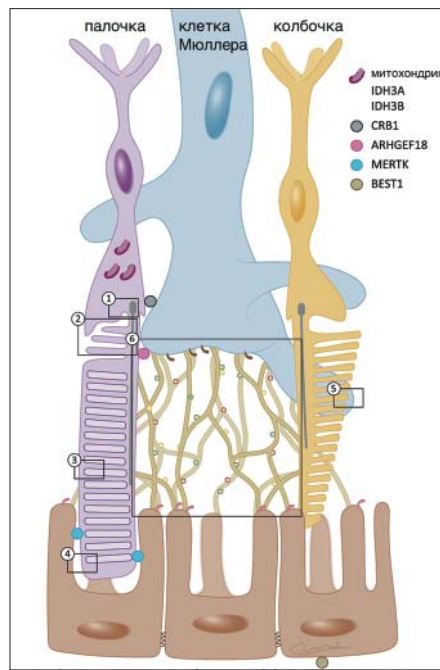


Рис. 1. Схематическое отображение структуры и взаимодействия клеток сетчатки: фоторецепторы – палочки, колбочки. Коричневым цветом отображены клетки пигментного эпителия сетчатки, синим — Мюллеровы клетки, горчичным — структуры межфоторецепторного матрикса. Прямоугольные выделения с номером обозначают области, которые более подробно отражены на следующих рисунках. *BEST1*, *MERTK*, *ARHGEF18*, *CRB1*, *IDH3A*, *IDH3B* — кружками разного цвета указана локация наиболее интенсивной экспрессии генов

Fig. 1. Schematic representation of the structure and interaction of retinal cells: photoreceptors – rods, cones. Brown indicates cells of the retinal pigment epithelium, blue — Muller cells, mustard — the structure of the inter-photoreceptor matrix. The rectangular selections with the number reflect areas that are more fully presented in the next figures. *BEST1*, *MERTK*, *ARHGEF18*, *CRB1*, *IDH3A*, *IDH3B* — circles of different colors indicate the location of the most intense gene expression

точных дисков (в клетках палочек) или пластин (в клетках колбочек) (рис. 2) [20, 21]. В недавних исследованиях был рассмотрен морфогенез и архитектура внутриклеточных дисков наружного сегмента фоторецепторов, некоторые подтипы несиндромального ПР, связанные с белками, которые участвуют в развитии и/или ориентации этих дисков, и их гены обсуждаются ниже [22].

Диски наружного сегмента развиваются из соединительной реснички в виде инвагинаций в плазматической мембране, которые впоследствии интернализируются, образуя стопку внутриклеточных дисков [23]. Микрофиламенты F-актина, расположенные в базальных аксонемных микротрубочках, необходимы для начала инвагинации нового диска [22]. ПР-ассоциированный ген *FSCN2* кодирует гомолог 2 сетчатки Fascin (*FSCN2*), который сшивает и связывает филаменты F-актина [24, 25].

Периферин-2 (*PRPH2*) играет роль в формировании обода диска наружного сегмента, и его потеря приводит к отсутствию дисков наружного сегмента фоторецептора [20, 22].

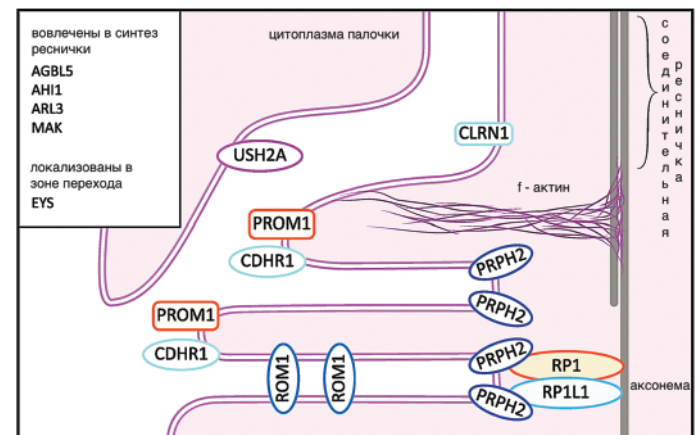


Рис. 2. Схематическое отображение молекулярного окружения реснички. Более детальное изображение прямоугольной области с номером 2 на рисунке 1

Fig. 2. Schematic representation of the molecular environment of the cilium. A more detailed image of the rectangular area with number 2 in Fig. 1

Было также высказано предположение, что PRPH2 играет роль в стабильности или выпадении диска [22, 26]. Недавно R. Salinas и соавт. [27] сообщили, что ресничка фоторецептора может высвобождать большое количество эктосом, аналогично процессу, недавно описанному для первичных ресничек, в котором рецепторы, связанные с G-белком, направляются во внеклеточную передачу сигналов через актин-опосредованный экзоцитоз. PRPH2 поддерживает этот процесс на достаточном уровне, позволяя оставшимся эктосомам трансформироваться в диски наружных сегментов [27]. Образование PRPH2 регулируется белком мембранного белка 1 (ROM1) наружного сегмента палочки, таким образом, регламентируется процесс выпячивания диска. Иницирование образования диска наружного сегмента фоторецептора требует связанного с мембраной белка PROM-1 (ген *PROM1*), который локализуется на краю зарождающегося диска [22]. PROM1 также, по-видимому, связывает диски внешнего сегмента, тем самым, помогая стабилизировать стопку дисков [28].

Связанный с кадгерином член семейства белков 21 (протокадгерин-21 и кодируемый геном *CDHR1*) также участвует в формировании края мембраны диска и, как полагают, функционирует совместно с PROM1, так как он также находится на зарождающемся краю диска [29]. Фоторецепторспецифический цитоплазматический белок RP1 связан с цилиарной аксонемой и необходим для морфогенеза диска наружного сегмента фоторецептора. Таким образом, RP1 играет роль в ориентации диска наружного сегмента и предположительно служит связующим звеном между дисками наружного сегмента и аксонемой [30].

RP1 имеет синергетическое взаимодействие с RP1L1, белком, который имеет сходную схему локализации и также необходим для морфогенеза наружного сегмента фоторецепторов [31].

Цилиарный (ресничный) транспорт. Реснички представляют собой тонкие продольные ворсинки на основе микротрубочек, которые простираются от поверхности большинства клеток млекопитающих и различаются по форме и размеру в зависимости от типа клетки (рис. 3) [32]. Реснички можно разделить на две основные категории: подвижные и неподвижные (первичные) реснички. Подвижные используются в определенных органах и процессах, которые требуют движения цилиарной жидкости; примеры включают установление лево-правой асимметрии внутренних органов

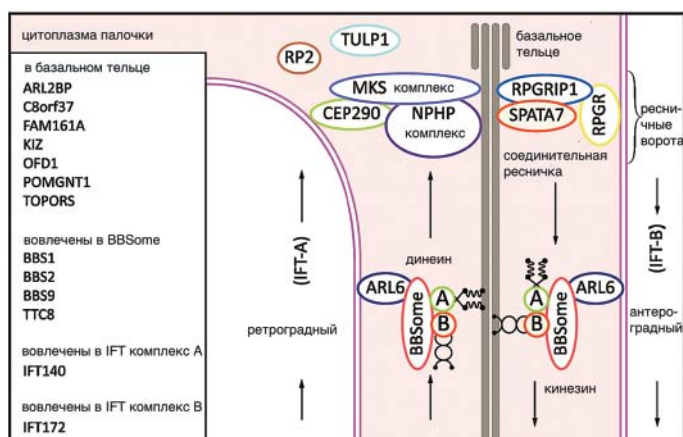


Рис. 3. Схематичное отображение цилиарного транспорта: более детальное изображение прямоугольной области с номером 1, отмеченной на рисунке 1

Fig. 3. Schematic representation of ciliary transport. A more detailed image of the rectangular area with number 1 in Fig. 1

у развивающегося эмбриона, очищение дыхательных путей от слизи и подвижность сперматозоидов.

Неподвижные реснички присутствуют в подавляющем большинстве неподвижных эукариотических клеток и служат сенсорными «антеннами» в большинстве сенсорных органов [33–35]. Учитывая почти повсеместное присутствие ресничек по всему телу, мутации в генах, кодирующих ресничные белки, могут привести к так называемым цилиопатиям, которые часто включают синдромный фенотип с множественными пораженными органами и клеточными процессами [36].

Фоторецепторные клетки содержат высокоспециализированную сенсорную ресничку, состоящую из соединительной реснички и связанного базального тельца, а также апикального наружного сегмента, узкоспециализированной структуры, в которой происходит фототрансдукция [37]. Поскольку во внешнем сегменте фоторецепторов отсутствует механизм биосинтеза, все его компоненты синтезируются и частично предварительно собираются во внутреннем сегменте клетки, а затем транспортируются во внешний сегмент через соединительную ресничку. Этот процесс называется внутрифлагеллярным транспортом (IFT), и в нем участвует белок с аналогичным названием. IFT также используется для сборки и поддержания ресничек [38].

К настоящему времени мутации в более чем 30 генах, кодирующих цилиарные белки, были связаны с несиндромальными заболеваниями сетчатки [39]. Функции этих цилиарных белков в соединительной ресничке идентифицированы, и большинство этих белков вовлечены либо в функцию/регуляцию IFT, либо в цилиарную структуру.

IFT представляет собой двунаправленную транспортную систему, в которой используются двигательные молекулы на основе микротрубочек для транспортировки молекул как от основания ресничек к кончику (т. е. антероградного транспорта, который стимулируется кинезиновыми моторными белками), так и от кончика к основанию (т. е. ретроградного транспорта, который управляется моторными белками динеина). Эта транспортная система способна перемещать тысячи молекул в секунду в каждой фоторецепторной клетке, включая антероградный транспорт RHO и светозависимый транспорт аррестина и трансдуцина [40].

Многие гены, связанные с несиндромальным ПР, кодируют белки, которые участвуют в различных аспектах цилиарного транспорта. Например, ARL3 и RP2 опосредуют локализацию двигательных единиц на кончике реснички. Кроме того, IFT опосредуется так называемыми IFT-белками (например, IFT140 и IFT172), которые образуют два комплекса (комплекс А и комплекс В), которые связывают и транспортируют цилиарный «груз». Более того, комплекс BBSome (в котором BBS обозначает синдром Барде — Бидля) служит адаптером между «грузом» и комплексом IFT. Комплекс BBSome состоит из восьми белковых субъединиц (BBS1, -2, -4, -5, -7, -8 (TTC8), -9 и -18). Мутации в субъединицах BBSome обычно вызывают синдром Барде — Бидля [41, 42], однако четыре гена, которые кодируют субъединицы BBSome (*BBS1*, *BBS2*, *BBS9* и *TTC8*), а также ген, который кодирует *ARL6* (белок, который рекрутирует комплекс BBSome на мембрану), связаны с несиндромальным ПР [39, 43, 44].

Транспорт молекул на цилиарном «двигателе» IFT регулируется «ресничными воротами», специализированной цилиарной структурой, расположенной у основания первичной реснички; эта структура формирует общий барьер против диффузии периллиальных частиц и, следовательно, регулирует транспорт в структурно изолированный внешний сегмент или из него [45]. Функция ворот опосредуется

переходными волокнами и переходной зоной. Переходные волокна (дистальные отростки) прикрепляют ресничку к плазматической мембране, а переходная зона представляет собой модульную структуру, содержащую Y-образные линкеры, которые, как полагают, действуют как «молекулярное сито», чтобы ограничить и выбрать вход и выход цилиарного гюзуа.

Фоторецепторсвязывающая ресничка структурно и функционально аналогична прототипу переходной зоны. Тем не менее удлинённая форма этой реснички, вероятно, необходима для достижения высокого уровня переноса при транспортировке биосинтетического материала, так как приблизительно 10 % внешнего сегмента обновляется каждый день за счёт потери и замены материалов на апикальном конце клетки. Кроме того, комплекс с ресничными порами, который гомологичен комплексу с ядерными порами, функционирует в качестве активных молекул ворот в основании реснички [46]. Два взаимодействующих белковых модуля, а именно модули, связанные с синдромом Меккеля/Жубера (MKS/JBTS), и нефронофтиз (NPHP) собирают переходную зону и контролируют её функцию транспорта.

Эти модули состоят из нескольких белков, ассоциированных с цилиопатией, и взаимодействуют с соседними компонентами переходной зоны (например, комплексом BBSome) и комплексом, который содержит белок, кодируемый геном *RPGR*, который составляет 70–90 % случаев X-сцепленного ПР и 10–20 % всех случаев ПР [47]. Белок *RPGR* прикрепляется к соединительной ресничке взаимодействующим с *RPGR* белком 1 (*RPGRIP1*), для локализации которого необходим другой цилиарный белок, белок 7, связанный со сперматогенезом (*SPATA7*). Дефекты в комплексе *RPGR-RPGRIP1-SPATA7* приводят к нарушению локализации определенных опсинов; следовательно, этот комплекс играет роль в транспорте специфических опсинов [48]. Подробный обзор взаимодействий между *RPGR* и другими цилиарными белками, такими как центросомальный белок 290 (*CEP290*), фосфодиэстераза 6D (*PDE6D*), нефроцистин 1 (*NPHP1*), нефроцистин 4 (*NPHP4*) и Whirlin (*WHRN*), описан R. Megaw и соавт. [47].

Каскад фототрансдукции (передачи зрительного сигнала). Фототрансдукция (передача зрительного сигнала) представляет собой каскад последовательных химических реакций, запускаемых возбуждением молекулы белка опсина фотоном, в результате чего электрический сигнал, который передается через зрительный нерв в зрительную зону коры головного мозга, приводит к восприятию изображения. Этот каскад в значительной степени схож у палочек и колбочек, с небольшими отличиями из-за их различных функций в условиях сумеречного и яркого освещений (рис. 4).

В палочковых фоторецепторах находится белок родопсин (кодируемый геном *RHO*), который состоит из апопротеина опсина и хромофора 11-цис-ретиная. После захвата фотона 11-цис-ретиная превращается в полностью транс-ретиный изомер, который меняет структуру родопсина на структуру фотоактивного метародопсина II. Метародопсин II активирует трансдукцин, который является G белком (кодируемым геном *GNAT1*), который затем активирует фосфодиэстеразу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которая состоит из четырех субъединиц, кодируемых генами *PDE6A* (две субъединицы), *PDE6B* (одна субъединица) и *PDE6G* (одна субъединица), которая гидролизует цГМФ с образованием 5'-ГМФ. Этот процесс снижает концентрацию цГМФ в цитоплазме фоторецептора, которая закрывает катионные каналы с цГМФ, которые в свою очередь состоят из 4 белковых субъединиц, кодируемых генами *CNGA1* и

CNGB1 (по 2 субъединицы) в плазматической мембране. Это гиперполяризует плазматическую мембрану из-за большого снижения внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к уменьшению выделения глутамата в синапсе фоторецептора.

Таким образом, изменение структуры любого из белков, участвующих в описываемом процессе, вследствие мутации (миссенс, или стоп-кодон, или другая мутация, значительно затрагивающая строение или функцию активных сайтов белка) влияет на функцию клетки в целом и на возможность проводить процесс распознавания зрительного сигнала.

После фототрансдукции система возвращается в исходное состояние префотоактивации с помощью следующих шагов: 1) фосфорилирование метародопсина II с помощью родопсинкиназы и последующее связывание аррестина (кодируемого геном *SAG*), который дезактивирует трансдукцин [49]; 2) диссоциация полностью транс-ретиная от зрительного пигмента и превращение в 11-цис-ретиная через зрительный ретиноидный цикл (см. ниже); 3) инактивация трансдукцина с помощью ГТФаза-ускоряющих белков (в частности, *RGS9*) с инактивацией тем самым фосфодиэстеразы [50]; 4) возвращение внутриклеточного цГМФ до нормальных уровней гуанилатциклазой (кодируемой геном *GUCY2D*), которая активируется белком, активирующим гуанилатциклазу (кодируемым генами *GUCA1A*, *GUCA1B* и *GUCA1C*) [51]. После того как транс-ретиная полностью диссоциирует от опсина, 11-цис-ретиная связывается с опсином с образованием родопсина, который затем диссоциирует от аррестина. Затем родопсин дефосфорилируется протеинфосфатазой 2A. Таким образом, в темноте родопсин находится преимущественно в нефосфорилированном состоянии.

Большинство молекул в каскаде фототрансдукции палочек имеют гомолог, который выполняет аналогичную функцию в клетках колбочек. Есть два принципиальных различия между палочками и колбочками в отношении фототрансдукции.

Во-первых, колбочковые клетки экспрессируют не менее трех разных видов опсина, каждый из которых специфичен, хотя и менее чувствителен к определенной длине волны.

Во-вторых, опсины в клетках колбочек имеют более быструю кинетику, чем опсины палочек, и являются почти ненасыщенными. Хотя функциональные последствия

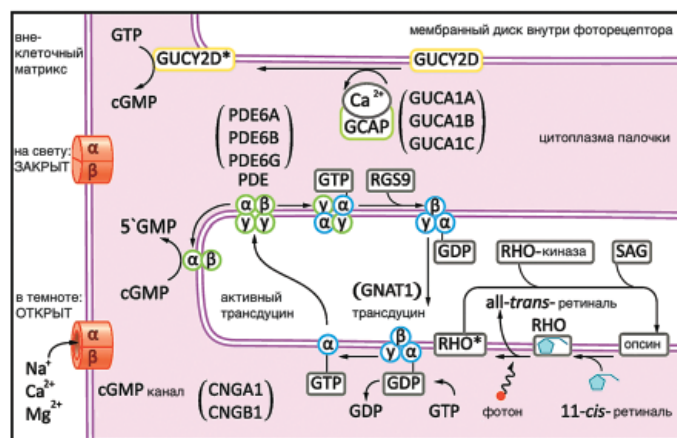


Рис. 4. Каскад фототрансдукции, схематическое изображение — более подробное отображение прямоугольной области, очерченной с номером 3 на рисунке 1. Подробности в тексте

Fig. 4. Cascade of phototransduction, schematic representation — a more detailed display of the rectangular region outlined with the number 3 in Fig. 1. Details are in the text

этого различия в кинетике не совсем ясны, большинство исследований показывают, что более быстрая кинетика в колбочках приводит к более короткой фазе восстановления. Это связано с более быстрым фосфорилированием активированных пигментов колбочек с участием белка RGR, более высокой скоростью диссоциации полностью транс-ретинала и/или с более быстрой кинетикой инактивации трансдьюцина [52]. Гидролиз трансдьюцинсвязанного ГТФ является реакцией, ограничивающей скорость в клетках палочек; однако по сравнению с палочками колбочки содержат в 10 раз более высокие концентрации белкового комплекса, ускоряющего ГТФазу.

Производное витамина А — 11-цис-ретиаль является важным компонентом в каскаде фототрансдукции. Поступающий в организм витамин А (полностью транс-ретинол) всасывается из крови, поступает в РПЭ и превращается в 11-цис-ретиаль. Зрительный цикл представляет собой сложный процесс, который фокусируется на регенерации 11-цис-ретинала из полностью транс-ретинала, образующегося в каскаде фототрансдукции, и происходит одновременно с фототрансдукцией.

После фотоактивации весь транс-ретиаль высвобождается из активированного зрительного пигмента в просвет дисков наружного сегмента, где он вступает в реакцию с фосфатидилэтаноламином с образованием N-ретинилиден фосфатидилэтаноламина. Благодаря флиппазной активности белка ABC (АТФ-связывающей кассеты) транспортера ABCR (кодируемого геном *ABCA4*), весь транс-ретиаль высвобождается в цитоплазму фоторецептора, где он восстанавливается до полностью транс-ретинола ферментом полностью транс-ретиальная дегидрогеназа (кодируется генами *RDH8*, *RDH12* и *RDH14*) [51]. Весь транс-ретинол затем транспортируется в субретиальное пространство, где он связывается с межфоторецепторным ретиноидсвязывающим белком (IRBP, кодируемый геном *RBP3*) и транспортируется в РПЭ. В цитоплазме клетки РПЭ весь транс-ретинол связывается с клеточным ретинолсвязывающим белком (кодируемым геном *CRBP1*) и повторно изомеризуется с помощью каскада, включающего лецитин-ретинолацилтрансферазу (LRAT). С помощью белка RPE65 (также известного как ретиноид изомерогидролаза), ретиального рецептора, связанного с белком G (RGR), и 11-цис-ретинолдегидрогеназы (кодируемой генами *RDH5* и *RDH11*) полученный 11-цис-ретиаль затем транспортируется в межфоторецепторный матрикс клеточным ретиаль-

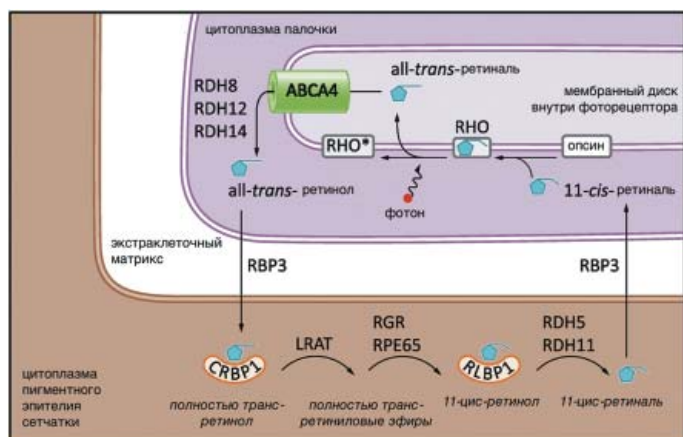


Рис. 5. Канонический зрительный цикл в палочках — более детальное изображение прямоугольной области с номером 4 на рисунке 1
Fig. 5. Canonical visual cycle in rods — a more detailed image of the rectangular region with number 4 in Fig. 1

дегидсвязывающим белком (CRALBP, кодируемым геном *RLBP1*) и затем транспортируется обратно в цитоплазму фоторецептора посредством IRBP. Вернувшись в фоторецептор, 11-цис-ретиаль связывается с опсином с образованием новой молекулы родопсина. Этот путь, известный как канонический зрительный цикл (рис. 5), катализирует реизомеризацию ретинала в клетках палочек.

Недавние исследования показали, что в дополнение к вышеупомянутому зрительному циклу у колбочек также есть второй, неканонический зрительный цикл, который действует в наружных сегментах колбочек и клетках Мюллера (рис. 6). Этот цикл регенерирует 11-цис-ретиаль с 20-кратной скоростью, хотя все белки в этом цикле еще не идентифицированы.

Этот цикл запускается, когда колбочкоспецифический опсин фотообесцвечивается и высвобождает весь транс-ретиаль в цитоплазму клетки, где он затем восстанавливается до полностью транс-ретинола ретинолдегидрогеназой (кодируемой генами *RDH8* и *RDH14*), и колбочкоспецифический фермент *retSDR1* (кодируемый геном *DHRS3*). Весь транс-ретинол затем связывается с IRBP и транспортируется в клетки Мюллера, где дигидроцерамид-десатураза-1 (*DES1*, кодируемая геном *DEGS1*) катализирует прямую изомеризацию всего транс-ретинола с образованием 11-цис-ретинола, а также 9-цис-ретинола и 13-цис-ретинола. Поскольку реакция изомеризации, катализируемая *DES1*, является обратимой, вновь образованный 11-цис-ретинол подвержен повторной изомеризации [53, 54].

Клетка использует два механизма, чтобы уменьшить восприимчивость к повторной изомеризации. Во-первых, 11-цис-ретинол может быть этерифицирован многофункциональной O-ацилтрансферазой (MFAT, кодируемой геном *AWAT2*) с образованием 11-цис-ретинолового эфира, во-вторых, вновь образованный 11-цис-ретинол может быть захвачен CRALBP. В настоящее время неопределенная гидролаза сложного эфира 11-цис-ретинола (*REN*) гидролизует сложный эфир 11-цис-ретинола с образованием 11-цис-ретинола. Это происходит только тогда, когда доступен CRALBP для связывания 11-цис-ретинола и предотвращения повторной изомеризации с помощью *DES1* (рис. 5). При связывании с CRALBP 11-цис-ретинол высвобождается в межфоторецепторный матрикс, где он связывает IRBP и захватывается наружным сегментом колбочки. Там неизвестный RDH окисляет 11-цис-ретинол с образованием 11-цис-ретиала, который затем связывается с опсином,

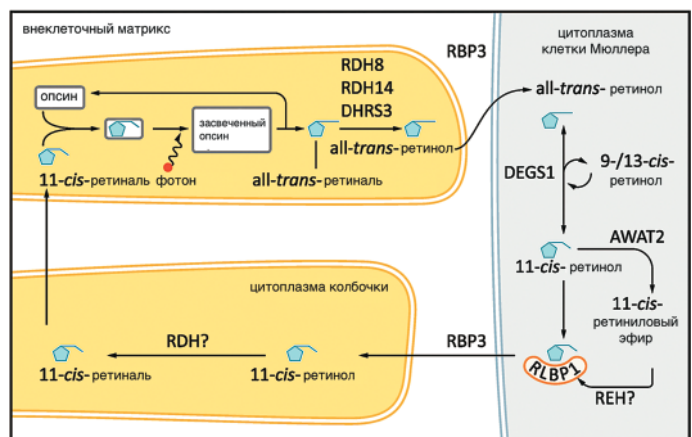


Рис. 6. Неканонический зрительный цикл в колбочках — более детальное изображение прямоугольной области с номером 5 на рисунке 1
Fig. 6. Non-canonical visual cycle in cones - a more detailed image of the rectangular area with number 5 in Fig. 1

образуя новую молекулу пигмента. Эта конечная реакция окисления может происходить в наружных сегментах колбочек, но не в наружных сегментах палочек, таким образом, неканонический зрительный цикл специфичен для клеток колбочек [55, 56].

Интерфоторецепторное пространство, или матрикс (также употребляется межфоторецепторный матрикс), заполняет субретинальное пространство, которое простирается от наружной пограничной мембраны (т. е. от базальных концов клеток Мюллера) до апикальной поверхности РПЭ. Внутренний и внешний сегменты фоторецепторных клеток также встроены в это пространство [57]. В течение многих лет считалось, что межфоторецепторный матрикс просто обеспечивает поддержку ткани сетчатки без каких-либо других важных функций.

Однако теперь известно, что межфоторецепторный матрикс играет важную роль во многих ключевых процессах, включая: 1) метаболизм сетчатки и ретиноидов; 2) адгезию сетчатки к РПЭ [58–60]; 3) межклеточную коммуникацию с точки зрения выделения наружного сегмента и фагоцитоза с помощью РПЭ; 4) матричный метаболизм; 5) выравнивание и пространственную ориентацию фоторецепторов; 6) синтез ростовых факторов и 7) регуляцию транспорта кислорода и питательных веществ к фоторецепторным клеткам. Кроме того, межклеточный матрикс может также играть ключевую роль в образовании клинической картины прогрессирующей дегенерации сетчатки.

Межфоторецепторный матрикс состоит из белков и углеводов, которые секретируются фоторецепторами и клетками РПЭ. Основными компонентами этого матрикса являются протеогликаны, гиалуроновая кислота, волокна коллагена, эластина и другие белки, такие как фибронектин, фибриллин, ламинины и фибулины. Полимеры гиалуроновой кислоты образуют очень большие (100–10000 кДа) полисахариды, которые соединяются, образуя трехмерную ячеистую сеть [57]. Эта сеть связана с клетками Мюллера через CD44 и с РПЭ через белки, содержащие участки связывания типа RHAMM (рецептор подвижности, опосредуемой гиалуроновой кислотой).

Кроме того, другие компоненты внеклеточного матрикса, такие как SPACR, SPACRCAN, фактор, полученный из пигментного эпителия (PEDF), и IRBP, также содержат RHAMM-связывающие мотивы и также связаны с сетью гиалуроновой кислоты [57].

Три гена (*IMPG2*, *RBP3* и *EYS*), связанных с несиндромальным ПР, кодируют белки, которые связываются с сетью гиалуроновой кислоты [61–64].

SPACRCAN (кодируется геном *IMPG2*) представляет собой протеогликан, который связывает как гиалуроновую кислоту, так и сульфат хондроитина и играет несколько функциональных ролей, включая организацию межфоторецепторного матрикса и регулирование роста и поддержания наружного сегмента фоторецептора.

RBP (кодируемый геном *RBP3*) является основным растворимым белком в межфоторецепторном матриксе (рис. 7) и, как обсуждалось выше, играет роль в зрительном цикле. У человека ген *EYS* кодирует человеческий ортолог белка закрытых глаз *Drosophila* и является одним из самых больших генов, экспрессируемых в сетчатке (помимо гена *USH2A*). Полученный белок содержит несколько сайтов для присоединения гликозаминогликанов боковых цепей; у дрозофилы этот белок является внеклеточным белком. Высокая степень гомологии между ортологами человека и дрозофилы предполагает, что человеческий белок также функционирует во внеклеточном матриксе.

У людей, однако, этот белок, который имеет четыре изоформы, может локализоваться в субклеточных отсеках в цитоплазме и в аксонеме соединительной реснички. Более того, удаление экспрессии *EYS* у рыбок данио вызывает неправильную локализацию белков наружного сегмента фоторецепторов, что указывает на функциональную роль также в цилиарном транспорте. Кроме того, посттрансляционные модификации этого белка могут позволить ему нацеливаться на определенные места и проявлять большую аффинность.

Белок RP1 также содержит мотивы, связывающие гиалуроновую кислоту, и может взаимодействовать с каркасом гиалуроновой кислоты, если он связывается с плазматической мембраной фоторецептора [57, 65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом обзоре мы представили данные клинических характеристик ПР в целом, а также специфических особенностей генетически определенных подтипов ПР. Эта информация может помочь врачу-клиницисту определить клинический тип ПР и лучше прогнозировать течение заболевания, в конечном итоге предоставляя пациенту максимально возможную информацию относительно прогноза. Кроме того, в обзоре обсуждены основные пути, влияющие на прогрессирование ПР, а также расположение и функцию вовлеченных белков, тем самым выявлено высокое генетическое и клиническое сходство между ПР и другими НДС, включая болезнь Штаргардта и дистрофию колбочек. В совокупности эти нарушения представляют собой группу дистрофий сетчатки со значительным клиническим и генетическим перекрытием фенотипов. Наше быстрорастущее знание затронутых биологических путей дает возможность сфокусироваться на отдельных генетических подтипах ПР. Эти результаты параллельно с другими стратегиями лечения, изучающими применение генной и клеточной терапии, имплантации сетчатки или трансплантации с учетом природы генетического дефекта, молекулярного патогенеза и степени дегенерации, будут определять, какой индивидуальный терапевтический метод наиболее подойдет для пациента с ПР.

Литература/References

1. Pagon R.A., Retinitis pigmentosa. Surv. Ophthalmol. 1988; 33: 137–77.
2. Na K.H., Kim H.J., Kim K.H., et al. Prevalence, age at diagnosis, mortality and cause of death in retinitis pigmentosa in Korea — a nationwide population-based study. Am. J. Ophthalmol. 2017; 176: 157–65. doi: 10.1016/j.ajo.2017.01.014.

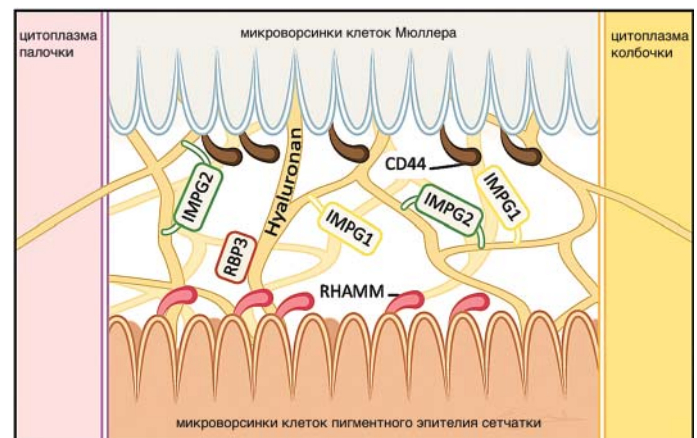


Рис. 7. Схематичное отображение интерфоторецепторного матрикса — более детальное изображение прямоугольной области с номером 6 на рисунке 1

Fig. 7. Schematic representation of the interphotoreceptor matrix — a more detailed image of the rectangular region with number 6 in Fig. 1

3. *Nangia V., Jonas J.B., Khare A., et al.* Prevalence of retinitis pigmentosa in India: the Central India Eye and Medical Study. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90 (8): e649-50. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02396.x
4. *Donders F.* Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1857; 3: 139-65.
5. *Ovelgün R.F.* Nyctalopia haereditaria. *Acta physico-medica Academiae Caesareae Leopoldino-Carolinae (Norimbergae)*. 1744; 7: 76-7.
6. *Schon M.* Handbuch der pathologischen Anatomie des menschlichen Auges. Hamburg, West Germany; 1828.
7. *Von Ammon F.A.* Klinische Darstellungen der Krankheiten und Bildungsfehler des menschlichen Auges. 1838.
8. *Dryja T.P., McGee T.L., Reichel E., et al.* A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature*. 1990; 343: 364-6.
9. *Padnick-Silver L., Kang Derwent J.J., Giuliano E., et al.* Retinal oxygenation and oxygen metabolism in Abyssinian cats with a hereditary retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 3683-9.
10. *Шамшинова А.М.* Пигментный ретинит или тапеторетинальная абнотрофия. В кн.: Шамшинова А.М., ред. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Москва: Медицина; 2001: 134-51. [*Shamshinova A.M.* Retinitis pigmentosa, or tapetoretinal abiotrophy. In: Shamshinova A.M., ed. Hereditary and congenital retinal diseases. Moscow: Meditsina; 2001: 134-51 (In Russian)].
11. *Шамшинова А.М., Зольникова И.В.* Молекулярные основы наследственных дегенераций сетчатки. *Медицинская генетика*. 2004; 4: 160-9. [*Shamshinova A.M., Zolnikova I.V.* Molecular basis of hereditary retinal diseases. *Meditsinskaya genetika*. 2004; 4: 160-9 (in Russian)].
12. *Зольникова И.В.* Современные электрофизиологические и психофизические методы диагностики при дистрофиях сетчатки (обзор литературы). *Офтальмохирургия и терапия*. 2004; 2: 30-40. [*Zolnikova I.V.* Up-to-date electrophysiological and psychophysical diagnostic methods of retinal dystrophies (literature review). *Oftal'mokhirurgiya i terapiya*. 2004; 2: 30-40 (in Russian)].
13. *Зольникова И.В.* Мультифокальная и хроматическая макулярная электро-ретинограмма в диагностике пигментного ретинита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 16 (3): 171-4. [*Zolnikova I.V.* Multifocal and chromatic macular electroretinogram in the diagnostics of retinitis pigmentosa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; 16 (3): 171-4 (in Russian)].
14. *Зольникова И.В., Демченкова О.Н., Рогатина Е.В. и др.* Биоэлектрическая активность макулярной области сетчатки и световая чувствительность при пигментном ретините с атрофической макулопатией и кистозным макулярным отеком. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 1: 12-8. [*Zolnikova I.V., Demenkova O.N., Rogatina E.V., et al.* Bioelectric activity of the macula and light sensitivity in retinitis pigmentosa with foveal atrophy and cystoid macular oedema. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 1: 12-8 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-12-18>]
15. *Зольникова И.В., Иванова М.Е., Стрельников В.В. и др.* Фенотипическая варибельность клинико-функциональных проявлений синдрома Ашера 2А типа (USH2A) с молекулярно-генетической верификацией диагноза. *Российский офтальмологический журнал*. 2014; 7 (2): 83-9. [*Zolnikova I.V., Ivanova M.E., Strelnikov V.V., et al.* Variability of clinical and functional manifestations of the phenotype of Usher syndrome of 2A type (USH2A) with molecular and genetic verification of the diagnosis. *Russian Ophthalmological Journal*. 2014; 7 (2): 83-9 (in Russian)].
16. *Zolnikova I.V., Strelnikov V.V., Skvortsova N.A., et al.* Stargardt disease-associated mutation spectrum of a Russian Federation cohort. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60 (2): 140-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.002
17. *Ivanova M.E., Zolnikova I.V., Gorgisheli K.V., et al.* Novel frameshift mutation in NYX gene in a Russian family with complete congenital stationary night blindness. *Ophthalmic Genetics*. 2019; 40 (6): 558-63. doi: 10.1080/13816810.2019.1698617
18. *Ivanova M.E., Atarshchikov D.S., Pomerantseva E.A., et al.* Whole exome sequencing reveals novel EYS mutations in Russian patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020; 61 (7): 556. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2769632>
19. *Demchinsky A.M., Shaimov T.B., Goranskaya D.N., et al.* The first deaf-blind patient in Russia with Argus II retinal prosthesis system: what he sees and why. *Journal of Neural Engineering*. 2019; 16 (2): 025002. doi: 10.1088/1741-2552/16/2/025002
20. *Cohen A.I.* The fine structure of the extrafoveal receptors of the Rhesus monkey. *Exp. Eye Res.* 1961; 1: 128-36.
21. *Sjostrand F.S.* The ultrastructure of the outer segments of rods and cones of the eye as revealed by the electron microscope. *J. Cell Comp. Physiol.* 1953; 42: 15-44.
22. *Goldberg N.R., Greenberg J.P., Laud K., et al.* Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina*. 2013; 33: 1871-6.
23. *Ding J.D., Salinas R.Y., Arshavsky V.Y.* Discs of mammalian rod photoreceptors form through the membrane evagination mechanism. *J. Cell Biol.* 2015; 211: 495-502.
24. *Saishin Y., Ishikawa R., Ugawa S., et al.* Retinal fascine: functional nature, subcellular distribution, and chromosomal localization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 2087-95.
25. *Tubb B.E., Bardien-Kruger S., Kashork C.D., et al.* Characterization of human retinal fascin gene (FSCN2) at 17q25: close physical linkage of fascin and cytoplasmic actin genes. *Genomics* 2000; 65: 146-56.
26. *Edrington T.C.T., Lapointe R., Yeagle P.L., et al.* Peripherin-2: an intracellular analogy to viral fusion proteins. *Biochemistry*. 2007; 46: 3605-13.
27. *Salinas R.Y., Pearring J.N., Ding J.D., et al.* Photoreceptor discs form through peripherin-dependent suppression of ciliary ectosome release. *J. Cell Biol.* 2017; 216: 1489-99.
28. *Fetter R.D., Corless J.M.* Morphological components associated with frog cone outer segment disc margins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28: 646-57.
29. *Yang Z., Chen Y., Lillo C. et al.* Mutant prominin 1 found in patients with macular degeneration disrupts photoreceptor disk morphogenesis in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2908-16.
30. *Liu Q., Lyubarsky A., Skalet J.H., et al.* RP1 is required for the correct stacking of outer segment discs. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 4171-83.
31. *Yamashita T., Liu J., Gao J., et al.* Essential and synergistic roles of RP1 and RP1L1 in rod photoreceptor axoneme and retinitis pigmentosa. *J. Neurosci.* 2009; 29: 9748-60.
32. *Satir P., Christensen S.T.* Structure and function of mammalian cilia. *Histochem. Cell Biol.* 2008; 129: 687-93.
33. *Barbari N.F., O'Connor A.K., Haycraft C.J., et al.* The primary cilium as a complex signaling center. *Curr. Biol.* 2009; 19: R526-35.
34. *Berson E.L.* Retinitis pigmentosa and allied diseases: applications of electroretinographic testing. *Int. Ophthalmol.* 1981; 4: 7-22.
35. *Singla V., Reiter J.F.* The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science*. 2006; 313 (80): 629-33.
36. *Reiter J.F., Leroux M.R.* Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017; 18 (9): 533-47. doi: 10.1038/nrm.2017.60
37. *Roepman R., Wolfrum U.* Protein Networks and Complexes in Photoreceptor Cilia. In: Bertrand E., Faupel M., eds. *Subcellular Proteomics*. Subcellular Biochemistry. Springer, Dordrecht. 2007; 43: 209-25. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5943-8_10
38. *Taschner M., Bhogaraju S., Lorentzen E.* Architecture and function of IFT complex proteins in ciliogenesis. *Differentiation*. 2012 Feb; 83 (2): S12-22. doi: 10.1016/j.diff.2011.11.001
39. *Estrada-Cuzcano A., Roepman R., Cremers F.P., et al.* Non-syndromic retinal ciliopathies: translating gene discovery into therapy. *Hum. Mol. Genet.* 2012 Oct 15; 21(R1): R111-24. doi: 10.1093/hmg/dds298
40. *Sokolov M., Lyubarsky A.L., Strissel K.J., et al.* Massive light-driven translocation of rodscin between the two major compartments of rod cells: a novel mechanism of light adaptation. *Neuron*. 2002; 34: 95-106. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00636-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00636-0)
41. *Testa F., Rossi S., Colucci R., et al.* Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br. J. Ophthalmol.* 2014 Jul; 98 (7): 946-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304082
42. *Murphy D., Singh R., Kollandavelu S., et al.* Alternative splicing shapes the phenotype of a mutation in BBS8 to cause nonsyndromic retinitis pigmentosa. *Mol. Cell Biol.* 2015; 35: 1860-70.
43. *Pretorius P.R., Aldahmesh M.A., Alkuraya F.S., et al.* Functional analysis of BBS3 A89V that results in non-syndromic retinal degeneration. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20 (8): 1625-32. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr039>
44. *Riazuddin S.A., Iqbal M., Wang Y., et al.* A splice-site mutation in a retina-specific exon of BBS8 causes nonsyndromic retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86 (5): 805-12. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.001
45. *Emmer B.T., Maric D., Engman D.M.* Molecular mechanisms of protein and lipid targeting to ciliary membranes. *J. Cell Sci.* 2010 Feb 15; 123 (Pt 4): 529-36. doi: 10.1242/jcs.062968
46. *Takao D., Verhey K.J.* Gated entry into the ciliary compartment. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016 Jan; 73 (1): 119-27. doi: 10.1007/s00118-015-2058-0
47. *Megaw R.D., Soares D.C., Wright A.F.* RPGR: Its role in photoreceptor physiology, human disease, and future therapies. *Exp. Eye Res.* 2015 Sep; 138: 32-41. doi: 10.1016/j.exer.2015.06.007
48. *Eblimit A., Nguyen T.M., Chen Y., et al.* Spata7 is a retinal ciliopathy gene critical for correct RPGRIP1 localization and protein trafficking in the retina. *Hum. Mol. Genet.* 2015 Mar 15; 24 (6): 1584-601. doi: 10.1093/hmg/ddu573
49. *Gurevich V.V., Gurevich E.V., Cleghorn W.M.* Arrestins as multi-functional signaling adaptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (186): 15-37. doi: 10.1007/978-3-540-72843-6_2
50. *Krispel C.M., Chen D., Melling N., et al.* RGS expression rate-limits recovery of rod photoresponses. 2006 Aug 17; 51 (4): 409-16. doi: 10.1016/j.neuron.2006.07.010
51. *Haeseleer F., Sokal I., Li N., et al.* Molecular characterization of a third member of the guanylyl cyclase-activating protein subfamily. *J. Biol. Chem.* 1999 Mar 5; 274 (10): 6526-35. doi: 10.1074/jbc.274.10.6526
52. *Tachibanaki S., Arinobu D., Shimauchi-Matsukawa Y., et al.* Highly effective

- phosphorylation by G protein-coupled receptor kinase 7 of light-activated visual pigment in cones. PNAS. June 28, 2005; 102 (26): 9329–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501875102>
53. Tang P.H., Kono M., Koutalos Y., et al. New insights into retinoid metabolism and cycling within the retina. Prog. Retin. Eye Res. 2013 Jan; 32: 48–63. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.09.002
 54. Kaylor J.J., Cook J.D., Makshano J., et al. Identification of the 11-cis-specific retinyl-ester synthase in retinal Muller cells as multifunctional O-acyltransferase (MFAT). Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014 May 20; 111 (20): 7302–7. doi: 10.1073/pnas.1319142111
 55. Stecher H., Gelb M.H., Saari J.C., et al. Preferential release of 11-cis-retinol from retinal pigment epithelial cells in the presence of cellular retinaldehyde-binding protein. J. Biol. Chem. 1999 Mar 26; 274 (13): 8577–85. doi: 10.1074/jbc.274.13.8577
 56. Saari J.C., Nawrot M., Stenkamp R.E., et al. Release of 11-cis-retinal from cellular retinaldehyde-binding protein by acidic lipids. Mol. Vis. 2009; 15: 844–54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672148/>
 57. Hollyfield J.G. Hyaluronan and the functional organization of the interphotoreceptor matrix. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40: 2767–9. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2199826>
 58. Hageman G.S., Marmor M.F., Yao X.Y., et al. The interphotoreceptor matrix mediates primate retinal adhesion. Arch. Ophthalmol. 1995; 113 (5): 655–60. doi: 10.1001/archophth.1995.01100050123041
 59. Marmor M.F., Yao X.Y., Hageman G.S., et al. Retinal adhesiveness in surgically enucleated human eyes. Retina. 1994; 14 (2): 181–6. doi: 10.1097/00006982-199414020-00014
 60. Ishikawa M., Sawada Y., Yoshitomi T., et al. Structure and function of the interphotoreceptor matrix surrounding retinal photoreceptor cells. Exp. Eye Res. 2015 Apr; 133: 3–18. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.017
 61. Collin R.W., Littink K.W., Klevering B.J., et al. Identification of a 2 Mb human ortholog of Drosophila eyes shut/spacemaker that is mutated in patients with retinitis pigmentosa. Am. J. Hum. Genet. 2008; 83: 594–603.
 62. den Hollander A.I., McGee T.L., Ziviello C., et al. A homozygous missense mutation in the IRBP gene (RBP3) associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009 Apr; 50 (4): 1864–72. doi: 10.1167/iovs.08-2497
 63. Littink K.W., van den Born L.I., Koeneke R.K., et al. Mutations in the EYS gene account for approximately 5% of autosomal recessive retinitis pigmentosa and cause a fairly homogeneous phenotype. Ophthalmology. 2010 Oct; 117 (10): 2026–33. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.040
 64. van Huet R.A., Collin R.W., Siemiatkowska A.M., et al. IMPG2-associated retinitis pigmentosa displays relatively early macular involvement. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. June 2014; 55: 3939–53. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14129>
 65. Alfano G., Kruczek P.M., Shah A.Z., et al. EYS is a protein associated with the ciliary axoneme in rods and cones. PLoS One 2016; 11 (1): e0166397 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112921/>

Вклад авторов в работу: М.Е. Винер — написание обзора; Д.С. Атаршиков, В.В. Кадышев, И.В. Зольникова, М.А. Демчинский, Д. Барх, Л.М. Балашова, Ж.М. Салмаси — сбор литературы и корректирование текста обзора.

Authors' contribution: M.E. Weener — writing the review; D.S. Atarshchikov, V.V. Kadyshchev, I.V. Zolnikova, A.M. Demchinsky, D. Barh, L.M. Balashova, J.M. Salmasi — literature data collection and final editing of the text.

Поступила: 09.02.2020

Переработана: 01.03.2020

Принята к печати: 06.04.2020

Originally received: 09.02.2020

Final revision: 01.03.2020

Accepted: 06.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ООО «Офтальмик», Ленинградский проспект, 47/3-3, Москва, 125167, Россия

Марианна Евгеньевна Винер — канд. мед. наук, руководитель Центральной клинической больницы управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия

Дмитрий Сергеевич Атаршиков — канд. мед. наук, врач-офтальмолог ФГБНУ «Медико-генетической научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, генетик

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник АНО «Лаборатория «Сенсор-Тех», Павелецкая наб., д. 2, стр. 3, 115114, Москва, Россия

Андрей Михайлович Демчинский — канд. мед. наук, руководитель медицинских проектов

Институт интегральной оптики и прикладной биотехнологии (ИОАВ), Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, 721172, Индия

Дебмала Барх — д-р биол. наук, руководитель Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей», 119034, Москва, Россия, ул. Пречистенка, 29/14

Лариса Маратовна Балашова — докт. мед. наук, руководитель ФГАОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия

Жан Мустафавич Салмаси — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой

Для контактов: Марианна Евгеньевна Винер, info@oftalmic.ru

Oftalmic LLC, 47/3-3, Leningradsky Prospekt, Moscow, 125167, Russia

Marianna E. Weener — Cand. of Med. Sci., head Central Clinical Hospital under President Affairs, 15, Marshala Timoshenko st., Moscow, 121359, Russia

Dmitry S. Atarshchikov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russia

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., ophthalmogeneticist Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases of Russian Ministry of Health, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist, senior research assistant

Autonomous nonprofit organization “Scientific and industrial laboratory “Sensor technology for deafblind”, 2, build. 3, Paveletskaya nab., Moscow, 115114, Russia

Andrey M. Demchinsky — Cand. of Med. Sci., chief of medical projects Center for Genomics and Applied Gene Technology, Institute of Integrative Omics and Applied Biotechnology (ИОАВ), 560032 Nonakuri, Purba Medinipur, West Bengal, India

Debmalya Barh — PhD, head International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

Larisa M. Balashova — Dr. of Med. Sci., head Russian National Pirogov Research Medical University, 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117513, Russia

Jean M. Salmasi — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair

Contact information: Marianna E. Weener, info@oftalmic.ru