

Исследование цинк-зависимого механизма глаукомной нейродегенерации на модели клеток ретинобластомы

Шебардина Наталья Геннадьевна

Студент (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: natuskasheb@gmail.com

Глаукома представляет собой оптическую нейропатию с комплексным патогенезом, который включает повреждение зрительного нерва, чаще всего вследствие хронической внутриглазной гипертензии, с последующей гибелью ганглиозных нейронов сетчатки (ГНС). По последним данным, медиатором, обуславливающим нейротоксические эффекты при глаукоме, могут быть ионы “мобильного” цинка, секретлируемого интернейронами сетчатки. Настоящая работа посвящена исследованию цинк-зависимых механизмов глаукомной нейродегенерации на модели клеток ретинобластомы Y79, экспрессирующих более половины протеома ГНС.

Методом проточной цитометрии охарактеризованы динамика и механизмы гибели клеток Y79, индуцируемой ионами цинка. С помощью цинк-аффинной хроматографии экстрактов сетчаток лабораторных животных (*Oryzotolagus cuniculus*) с последующим анализом методом МАЛДИ-МС выявлены потенциальные цинксвязывающие белки этой ткани, среди которых - сигнальный фермент ALDH1A1, принимающий участие в регуляции экспрессии генов через активацию каскада ретиноевой кислоты. Установлено, что действие цинка на клетки Y79 стимулирует продукцию ALDH1A1, в то время как подавление экспрессии этого фермента с помощью РНК интерференции придает клеткам устойчивость к цитотоксическому действию цинка. По данным ВЭЖХ-МС, в присутствии цинка происходит снижение внутриклеточной концентрации ретиноевой кислоты, что говорит об ингибирующем эффекте цинка на активность ALDH1A1, который сопровождается компенсаторным ростом экспрессии фермента. С помощью транскриптомного анализа установлено, что воздействие цинка на клетки Y79 вызывает активацию экспрессии цинковых каналов и белков-шаперонов, а также ингибирование синтеза факторов транскрипции, отвечающих за продукцию нейротропных белков, и активацию синтеза компонентов фактора AP-1 и других белков, опосредующих апоптоз.

На основе полученных данных высказано предположение, что чувствительность ГНС к цитотоксическому действию цинка может модулироваться за счет функционирования каскада ретиноевой кислоты, а ALDH1A1 может стать перспективной мишенью для терапии глаукомы.

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 21-15-00123).