

**О.В. Бровко**

## **ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Наумов*

*Кафедра биологической химии*

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

**O.V. Brovko**

## **CAUSES OF APPEARANCE AND METHODS OF TREATMENT OF CATARACT**

*Tutor: PhD, associate professor A.V. Naumov*

*Department of Biological Chemistry*

*Grodno State Medical University, Grodno*

**Резюме.** Хрусталик человека состоит из белков-кристаллинов, собранных в высокоупорядоченную макроструктуру, необходимую для показателя преломления. Любое нарушение внутри-белковых взаимодействий изменит эту структуру с последующей агрегацией белков и образованием катаракты. Единственным методом лечения является хирургическое вмешательство: замена помутневшего хрусталика на искусственную линзу. Но в настоящее время разрабатываются новые возможности.

**Ключевые слова:** катаракта, ланостерол, ланостеролсинтаза, мутации.

**Resume.** The human lens consists of crystallin proteins, highly ordered macrostructures selected for the refractive index. Any disruption of intra-protein interactions will alter this structure with protein aggregation and cataract formation. The only treatment is surgery: replacing the clouded lens with an artificial lens. But new possibilities are currently being developed.

**Keywords:** cataract, lanosterol, lanosterol synthase, mutations.

**Актуальность.** На катаракту приходится более половины всех случаев слепоты во всем мире. Катарактой страдает почти каждый шестой человек старше 40 лет и подавляющая часть населения старше 80 лет. При этом единственным установленным методом лечения является хирургическое удаление помутневшего хрусталика.

**Цель:** выяснить возможные причины и следствия возникновения катаракты, изучить альтернативные пути лечения.

### **Задачи:**

1. Изучить существующие литературные данные о клинических симптомах проявления катаракты.

2. Продемонстрировать связь между причинами возникновения и вариантами лечения катаракты.

**Материалы и методы.** Катаракта - патологическое состояние, связанное с помутнением хрусталика глаза и вызывающее различные степени расстройства зрения вплоть до полной его утраты. Помутнение хрусталика обусловлено денатурацией белка, входящего в его состав.

Существует много причин, способствующих развитию катаракты. К ним относятся:

- пожилой возраст,
- неблагоприятные воздействия окружающей среды,
- генетическая предрасположенность,
- приём некоторых лекарственных средств,
- сопутствующие общие заболевания, заболевания или травмы глаз.

Катарактой страдает почти каждый шестой человек. Наиболее частым симптомом катаракты является снижение остроты зрения. К другим симптомам катаракты у взрослых относятся: изменение цвета зрачка (зрачок становится белёсым, желтоватым или сероватым); ухудшение цветовосприятия; непереносимость яркого света и, в то же время, снижение зрения в тёмное время суток, появление бликов, ореолов, штрихов, пятен; быстрая утомляемость глаз.

Также помутнение хрусталика встречается у детей. Катаракта у детей может быть врождённой или приобретённой.

### **Врождённая катаракта с мутациями гена LSS**

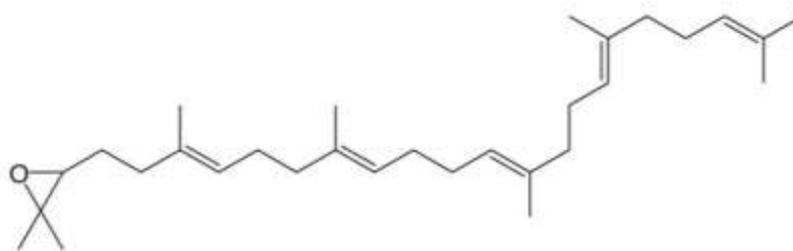
Врожденная катаракта – это дефект зрения, который может развиваться еще до рождения ребенка в утробе матери или спустя какое-то время после рождения. Процесс помутнения связан с нарушением внутренней среды хрусталика, в котором находится смесь белковых фракций.

Процесс помутнения связан с нарушением внутренней среды хрусталика, в котором находится смесь белковых фракций. У 22-30% детей слепота обусловлена врожденными катарактами, около трети из которых передается по наследству. Катаракта может возникать изолированно или сочетаться с другими системными аномалиями.

Исследования показали, что катаракта вызвана сложной гетерозиготной мутацией в гене ланостерол-синтазы (LSS). В ходе исследования сравнили структуры мутантного и нормального белка с помощью PyMOL (PyMOL — система визуализации молекул. Позволяет создавать высококачественные трёхмерные изображения как малых молекул, так и биологических макромолекул, в первую очередь белков). Результат показал, что мутация изменила водородную связь между мутантной аминокислотой и соседней аминокислотой. Это говорит о том, что мутации могут в некоторой степени влиять на структурную стабильность белка.

Ланостеролсинтаза человека состоит из двух (α/α) бочкообразных доменов, соединенных петлями, и трех меньших β-структур. Любое нарушение взаимодействия между доменами или петлями изменит эту тонкую структуру и, следовательно, приведет к нестабильности белка и потере или изменению функции.

Ланостеролсинтаза кодируется геном LSS и катализирует превращение (S)-2,3-оксидосквалена в ланостерол.



**Рис. 1** – 2,3-оксидосквалены

Ланостерол представляет собой амфипатическую молекулу, входящую в состав хрусталика. Производство ланостерола может регулировать агрегацию белков хрусталика и повышать прозрачность. Согласно предыдущим исследованиям, дефект

ланостерола (а именно мутации аминокислот G588 и W581) может вызывать агрегацию внутриклеточных белков в хрусталике и приводить к катаракте.

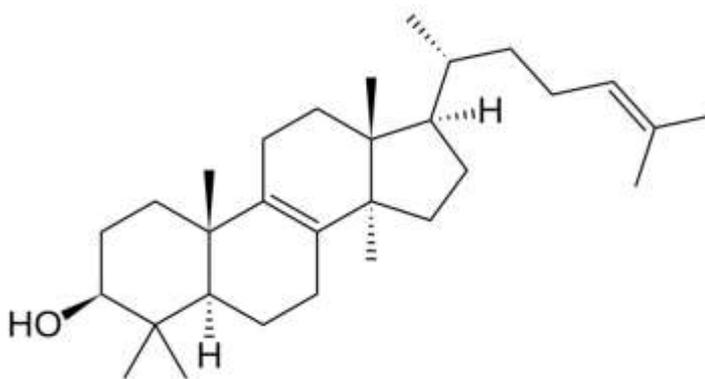


Рис. 2 – Ланостерол

### Возможное лечение катаракты

Хрусталик человека в основном состоит из белков-кристаллинов, собранных в высокоупорядоченную взаимодействующую макроструктуру, необходимую для прозрачности хрусталика и показателя преломления. Любое нарушение внутри- или меж-белковых взаимодействий изменит эту структуру с последующей агрегацией белков и образованием катаракты.

Единственным действенным методом лечения на данный момент является ультразвуковая факоэмульсификация катаракты - хирургическое вмешательство, которое заключается в замене помутневшего хрусталика на искусственную линзу. Но в настоящее время разрабатываются другие методы и новые возможности.

Как ранее упоминалось, ланостерол представляет собой амфипатическую молекулу, он синтезируется ланостеролсинтазой (LSS). Было выяснено, что лечение ланостеролом белковых агрегатов может уменьшить тяжесть катаракты и повысить прозрачность рассеченных катарактных хрусталиков у кроликов, а также снизить тяжесть катаракты у собак. Было обнаружено, что LSS экспрессируется в хрусталике.

Ланостерол значительно ингибировал образование мутантных кристаллиновых белков в зависимости от концентрации. Отслеживание одиночных частиц в живых клетках ясно показало, что ланостерол играет важную роль в диссоциации предварительно образованных внутриклеточных белковых агрегатов.

Чтобы оценить влияние ланостерола на уменьшение катаракты в тканях хрусталика, были выделены встречающиеся в природе катаракты у кроликов. Затем эти хрусталики с катарактой инкубировали в 25 мМ растворе ланостерола в течение 6 дней и сравнивали прозрачность. Наблюдалась сильная тенденция к снижению тяжести катаракты, о чем свидетельствует увеличение прозрачности хрусталика. Далее исследовали влияние ланостерола на устранение катаракты у собак *in vivo*. Лечение ланостеролом значительно уменьшило тяжесть катаракты и повысило прозрачность хрусталика [<https://www.nature.com/articles/nature14650>].

**Результаты и их обсуждение.** Таким образом, ланостерол играет ключевую роль в ингибировании агрегации белков хрусталика и уменьшении образования катаракты, предлагая новую стратегию профилактики и лечения катаракты.

**Выводы:**

1. Процесс помутнения связан с нарушением внутренней среды хрусталика, в котором находится смесь белковых фракций.
2. Согласно исследованиям, дефект ланостерола может приводить к катаракте. А соответственно лечение ланостеролом белковых агрегатов может и повысить прозрачность рассеченных катарактных хрусталиков.

**Литература**

1. «Congenital cataract with *LSS* gene mutations: a new case report» Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2017 - 01- 01.
2. «Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts» Journal Nature.