

УДК 612.843.15

КЛЕТКИ МЮЛЛЕРА: GENII LOCI

© 2020 г. М. В. Тихонович^{1, *}, С. А. Гаврилова², И. Э. Иошин¹

¹ФГБУ Клиническая больница УД Президента РФ, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: marina.tikhonovich@gmail.com

Поступила в редакцию 15.12.2019 г.

После доработки 12.02.2020 г.

Принята к публикации 19.04.2020 г.

Клетки Мюллера являются основными глиальными клетками сетчатки и активно участвуют в обеспечении ее жизнедеятельности. Они отвечают за поддержание гомеостаза и синаптической активности нейронов, транспортируя вещества ко всем типам клеток внутри сетчатки и выводя их за ее пределы. Клетки Мюллера проводят свет к фоторецепторам, разделяя его по длине волны и усиливая поступающий световой сигнал, защищают нейроны от повреждения и в патологических состояниях способны регенерировать в фоторецепторы и другие клетки сетчатки. Данный обзор обобщает знания о морфологии и функциях мюллеровских клеток, накопившиеся за годы их изучения.

Ключевые слова: клетки Мюллера, сетчатка, регенерация, глия, проведение света.

DOI: 10.31857/S0131164620050124

Клетки Мюллера (МК) впервые были описаны в 1851 г., и с тех пор их изучение не прекращается. Эти радиально расположенные клетки в буквальном смысле пронизывают всю толщу нейросетчатки. Контактная со всеми типами клеток, они поддерживают функционирование и метаболизм нейронов и являются активными участниками физиологических и патофизиологических процессов сетчатки. Клетки Мюллера являются связующим звеном между нейронами сетчатки и жидкостными компартментами — кровеносными сосудами, стекловидным телом и субретинальным пространством, с которыми они организуют обмен ионами, молекулами и водой. Через клетки Мюллера проходит транспорт питательных и сигнальных молекул, они сами секретируют и выделяют большое количество цитокинов и ростовых факторов, активно участвуя в процессах адаптации сетчатки к физиологическим стимулам и условиям патологии.

Общая характеристика

Клетки Мюллера представляют собой гетерогенную популяцию [1, 2], произошедшую из нервного гребня [3]. Глия сетчатки на 90% состоит из МК, которые вертикально проходят через всю толщу сетчатки от внутренней пограничной мембраны, граничащей со стекловидным телом, до субретинального пространства. Каждая МК является центром функциональной нейрональной колонки, из которых состоит сетчатка. На од-

ну МК в колонке человеческой сетчатки приходится одна колбочка, до десяти палочек, 4 (периферия) и 6 (фовея) нейронов внутреннего ядерного слоя и 0.3 (периферия) и 2.5 (фовея) ганглионарных клеток сетчатки [4]. От тела мюллеровых клеток отходит множество отростков, которые окружают тела и отростки нейронов сетчатки, кровеносные сосуды. На уровне наружной пограничной мембраны от МК отходят микроворсинки в субретинальное пространство между внутренними сегментами фоторецепторов. Окончание внутреннего отростка МК примыкает к базальной мембране, формируя вместе с ней внутреннюю пограничную мембрану на границе со стекловидным телом [5].

Занимаемая МК “стратегическая позиция” позволяет им обеспечивать анатомическую и функциональную связь между нейронами сетчатки и кровеносными сосудами, полостью стекловидного тела и субретинальным пространством и участвовать во всех функциях сетчатки: проведение светового сигнала к фоторецепторам, обеспечение метаболизма глутамата, антиоксидантная защита, метаболические нужды нейронов, нейропротекция. Многие другие процессы в сетчатке немыслимы без участия этих уникальных клеток.

Роль клеток Мюллера в обеспечении световосприятия

Одной из функций МК является *проведение света*. Они обладают более низким рассеиванием

вследствие своей ультраструктуры: митохондрии, вызывающие сильное рассеивание лучей, в них практически отсутствуют, а многочисленные тонкие филаменты ориентированы вдоль тела клетки и обуславливают диэлектрическую анизотропию. Окончания МК покрывают внутреннюю поверхность сетчатки, и их низкий индекс рефракции позволяет свету легко проникать из стекловидного тела в МК. Таким образом, параллельная ориентация МК способствует минимальному рассеиванию света [6]. Учитывая, что каждая колбочка контактирует со своим индивидуальным проводником света в виде МК, то мы получаем изображение с максимально возможным разрешением. При этом нужно отметить, что МК разделяют свет по длине волны [7] таким образом, что зелено-красная часть спектра попадает на колбочки, а сине-фиолетовая — на палочки. Это позволяет значительно улучшить дневное зрение без ухудшения ночного.

В фовеоле сетчатки МК имеют особое строение. У них очень водянистая цитоплазма, с редко встречающимися органеллами [8]. Помимо этого, данные клетки очень длинные, имеют зону плато в области, где внутренний отросток изгибается и идет горизонтально по отношению к телу МК [9]. Когда свет, проходящий через зрачок, падает на зону плато под углом в 0° , то он эффективно передается в фоторецепторы, тогда как свет, попадающий на плато МК под другим углом, частично отражается, что уменьшает количество света, проводимого МК к колбочке. Открытие этой особенности строения МК в фовеоле позволило объяснить эффект Стайлса-Кроуфорда, заключающийся в том, что свет воспринимается как более яркий, если проходит через центр зрачка, и как менее яркий при прохождении через периферические его отделы.

Геометрия клеток Мюллера и функционирование сетчатки

Клетки Мюллера удивительны тем, что способны изменять свой размер и геометрию в зависимости от нужд нейронов. Такая их особенность связана со строением, месторасположением и их креплением в сетчатке.

На клетки Мюллера действуют тракционные силы стекловидного тела. В человеческом глазу стекловидное тело крепится к сетчатке на периферии, к крупным поверхностным сосудам сетчатки, к диску зрительного нерва и к макуле. В местах витреоретинального крепления базальная мембрана внутренней пограничной мембраны становится очень тонкой, и волокна стекловидного тела фактически непосредственно крепятся к клеткам Мюллера. В физиологических условиях волокна стекловидного тела равномерно подтягивают многочисленные клетки Мюлле-

ра. В случаях деструкции стекловидного тела и частичной его задней отслойки в результате возрастных изменений количество взаимосвязанных волокон и клеток уменьшается, а тянущие силы увеличиваются. Это может привести к хроническому раздражению клеток Мюллера и локальному высвобождению факторов, которые, в свою очередь, вызывают глиоз МК и кровоизлияния [10].

Изменения формы МК в различных условиях связаны с их высокоэластичными свойствами: они в два раза мягче окружающих их нейронов, при этом самыми мягкими являются внутренний и наружный отростки МК. Клетки Мюллера мягче нейронов, они служат для последних мягкой прокладкой [11], а во время роста сетчатки — легко деформируемой подложкой для растущих нейронов [12]. МК могут защищать нейроны от механического повреждения, например, при травмах головы или движении отслоившегося стекловидного тела в витреальной полости.

Биомеханические свойства МК зависят от промежуточных филаментов, таких как фибриллярный кислый белок (GFAP) и виментин. При их отсутствии, МК становятся более хрупкими при механических воздействиях [13]. Реактивный глиоз, характеризующийся увеличением промежуточных филаментов, изменяет биомеханические свойства МК. Внутренний отросток МК и его основание, контактирующее с внутренней пограничной мембраной, становятся значительно жестче, жесткость клетки растет прямо пропорционально увеличению плотности промежуточных филаментов [12].

Ригидность образующихся глиальных рубцов может быть одним из факторов, тормозящим рост нейронов и снижающим репаративные способности сетчатки у млекопитающих. Повышенная жесткость внутреннего отростка МК и его основания при ишемии сетчатки, по крайней мере, частично тоже может быть причиной роста кровеносных сосудов в направлении стекловидного тела, а не в ткани сетчатки.

Клетки Мюллера “ощущают” механическую деформацию сетчатки с помощью кальций-зависимых механизмов, активация которых приводит к увеличению секреции фактора роста фибробластов (bFGF) [14]. bFGF является нейротрофическим фактором и тормозит развитие осевой миопии [15]. При миопии растягивание МК во время роста глаза, вызывает синтез bFGF, который этот излишний рост тормозит.

Интересно, что нахождение на свежем воздухе [16], в условиях солнечного освещения [17], препятствует развитию миопии у детей. В исследовании *X. Fu et al.* [18] было показано, что данный эффект также связан с работой клеток Мюллера. Освещение МК зеленым светом (530 нм) со временем приводит к значительному увеличению

экспрессии bFGF и уменьшению продукции трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1), который, наоборот, стимулирует развитие миопии.

Важным свойством клеток Мюллера является способность *регулировать свой объем*. Такая способность необходима из-за быстрого изменения объема нейронов и их синаптических окончаний во время интенсивной работы, из-за снижения осмолярности внеклеточной жидкости, а также из-за перемещения глутамата. Глутамат — осмотически активное вещество, его перемещение приводит к отеку нейронов внутренних слоев сетчатки [19] и, как следствие, к уменьшению внеклеточного пространства [20]. Клетки Мюллера адаптируют свою морфологию к увеличивающимся в объемах активным нейронам сетчатки путем удлинения и истончения своих внутренних отростков [19]. Это бережет нейроны от деформации и перевозбуждения.

Выделяют несколько механизмов, обеспечивающих изменение объема клеток Мюллера в условиях гипоосмотического окружения: 1) транспорт калия и воды по специализированным каналам — Kir4.1 и AQP4; 2) активация эндогенного пуринаргического сигнального каскада, который предотвращает набухание клеток; 3) высвобождение осмотически активных аминокислот, таких как таурин и глутамат, через анионные каналы [21].

Во время интенсивной работы нейронов клетки Мюллера организуют транспорт ионов K^+ из внеклеточного пространства (плексиформных слоев), выделяют его в кровь и стекловидное тело. Такой калиевый градиент определяет избыточный положительный заряд на границе сетчатки и стекловидного тела. Поток калия определяет высокий положительный заряд на границе сетчатки и стекловидного тела и выраженный электроотрицательный потенциал покоя МК порядка — 80 мВ. Основную роль в обеспечении калиевых токов играют K^+ -каналы внутреннего выпрямления (Kir). В МК сетчатки крыс каналы Kir4.1 экспрессируются в тех зонах клеточной мембраны, которые тесно контактируют с кровеносными сосудами и стекловидным телом. Такие группы Kir4.1-каналов обеспечивают двусторонние K^+ -токи между сосудами и глиальными клетками, что быстро компенсирует осмотический градиент. Каналы Kir2.1 расположены в основном местах контакта МК с нейронами, обладают однопроводимостью K^+ -тока из внеклеточного пространства в глиальные клетки [22].

При недостатке функции или отсутствии каналов Kir4.1 гипоосмотический стресс вызывает быстрое набухание клеток Мюллера, которое выявляют при ишемии сетчатки, воспалении, сахарном диабете, отслоении сетчатки, глиозе МК и др. [23–25]. Уменьшение количества калиевых каналов нарушает гомеостаз калия и воды в сет-

чатке, что, в свою очередь, может способствовать дегенерации сетчатки. Осмотический отек клеток Мюллера также может способствовать развитию отека сетчатки [26].

AQP4 (аквапорин) — специализированный канал для проведения воды, участвует в поддержании водно-солевого баланса в сетчатке. Ток воды через AQP4 влияет на быстрое изменение объема МК при осмотическом стрессе, а снижение экспрессии AQP4 приводит к развитию воспаления в сетчатке [27].

Клетки Мюллера крыс обладают аутокринной пуринаргической системой, которая ингибирует набухание клеток в условиях гипоосмотического состояния. Сигнальный каскад состоит из последовательного высвобождения из клеток Мюллера аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозина, которые активируют рецепторы P2Y1 и аденозина A1 соответственно. Активация рецепторов приводит к открытию барий-нечувствительных калиевых и хлорных каналов в мембране МК. Ток этих ионов компенсирует разницу трансмембранного осмотического градиента и предотвращает гипоосмотическое набухание клеток [28, 29]. Глутамат, основной возбуждающий медиатор сетчатки, увеличивает высвобождение АТФ клетками Мюллера через активацию метаботропных рецепторов [30]. Аденозин может усиливать экспрессию каналов Kir4.1, в то время как на экспрессию Kir2.1-каналов *in vitro* он влияет слабо. При отслойке сетчатки, глаукоме увеличивается внеклеточная концентрация K^+ , при этих заболеваниях растет концентрация аденозина, в результате усиление активации Kir4.1-каналов у таких больных должно ускорить клиренс K^+ в сетчатке и предотвратить гипервозбуждение нейронов и чрезмерное высвобождение глутамата [31].

Роль клеток Мюллера в глутаматном цикле

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в сетчатке, который используется при передаче визуальных сигналов фоторецепторами, биполярными и ганглионарными клетками. В наружных слоях сетчатки глутамат непрерывно высвобождается фоторецепторами в темноте, и это высвобождение ингибируется светом. Следующие за фоторецепторами по пути передачи сигнала биполярные клетки *on*-ответа высвобождают глутамат во время воздействия света, а биполярные клетки *off*-ответа — в темноте [32]. Клетки Мюллера являются основными захватчиками излишнего глутамата в синаптических щелях, что обеспечивает прохождения сигнала дальше, и главными клетками, ответственными за удаление избыточного глутамата, выделяемого ганглионарными клетками, контролируя их выживание [33]. Захват глутамата МК необходим

для нормальной работы возбуждающих синапсов и предотвращения нейротоксичности. Основным переносчиком глутамата внутрь МК является глутамат-аспартатный транспортер (GLAST). Эффективность и направление перемещения глутамата зависят от градиента концентраций ионов Na^+ , K^+ , самой аминокислоты, заряда на мембране клетки. После захвата глутамат превращается в глутамин с помощью глутаминсинтетазы (GS), а затем глутамин транспортируется обратно в нейроны для повторного синтеза глутамата и γ -аминомасляной кислоты (GABA). Блокирование GS в МК приводит к резкому снижению концентрации глутамата в биполярных и ганглионарных клетках сетчатки и через две минуты у животных наступает полная функциональная слепота [34]. Захват глутамата МК необходим для нормальной работы возбуждающих синапсов и предотвращения нейротоксичности.

В условиях патологии, например, при ишемии и глаукоме, клеткам не хватает АТФ для поддержания градиента ионов, повышается внеклеточная концентрация K^+ и внутриклеточная Na^+ и Ca^{2+} , возникает деполяризация мембраны, скорость захвата глутамата значительно уменьшается. При усугублении патологии переносчик GLAST инвертирует работу и может служить дополнительным источником внеклеточного глутамата и усиления глутаматной токсичности.

Экспрессия и активность GLAST и GS в МК прямо пропорциональна градиенту концентрации глутамата, экспрессия GS зависит и от концентрации ионов аммония, поскольку этот фермент единственный в сетчатке осуществляет детоксикацию аммиака. При печеночной недостаточности повышение уровня аммиака в крови вызывает увеличение экспрессии GS клетками Мюллера [35]. При дегенерации фоторецепторов, спровоцированной ярким светом, или при отслойке сетчатки уменьшается высвобождение глутамата, и экспрессия GS в МК падает. После повреждения зрительного нерва внутри МК отмечают смещение локализации GS к ганглионарному слою, так как повреждение ганглионарных клеток сопровождается повышенным выделением глутамата [36].

Клетки Мюллера используют глутамат для синтеза глутатиона — одного из важнейших элементов антиоксидантной защиты высокой мощности. В наружных слоях сетчатки постоянно происходит смена циркадных периодов выраженной гипоксии ночью и гипероксии днем, что создает условия для окислительного стресса в первом случае и образования свободных радикалов — во втором. Без антиоксидантной защиты такая ситуация приведет к повреждению внутриклеточных мембран фоторецепторов и нарушению функций клеток. С возрастом количество глута-

тиона в МК уменьшается [37], антиоксидантная защита сетчатки ослабевает.

При физиологических условиях глутатион концентрируется в глиальных и горизонтальных клетках сетчатки. В ответ на окислительный стресс глутатион быстро высвобождается из клеток Мюллера и поступает в нейроны [38], где работает как кофактор глутатион-пероксидазы, фермента, который катализирует восстановление гидроперекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды.

Важно отметить, что различные агонисты рецепторов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтин, эндотелин-1 и нейропептид Y, могут индуцировать высвобождение глутамата из клеток Мюллера через активацию кальциевых каналов. С одной стороны, высвобождение глутамата МК вызывает возбуждение нейронов, а с другой — предотвращает осмотическое набухание клеток Мюллера [39]. Межклеточный глутамат и вход кальция внутрь клетки стимулирует высвобождение АТФ и аденозина из МК [30].

Клетки Мюллера непосредственно влияют на *поддержание жизнеспособности фоторецепторов*, в особенности — колбочек. Например, при развитии идиопатической макулярной телеангиэктазии 2-го типа наблюдается потеря МК, что сопровождается гибелью фоторецепторов [40]. Многие исследования показали, что МК защищают фоторецепторы и нейроны сетчатки от смерти путем секреции нейротрофических факторов, факторов роста и цитокинов [41]. На модели трансгенных мышей было показано, что абляция клеток Мюллера приводит к апоптозу фоторецепторов, который можно предотвратить с помощью экзогенного введения цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) [42].

В нормальных условиях клетки Мюллера фагоцитируют наружные диски колбочек и способствуют сборке наружных сегментов фоторецепторов [43]. В последние годы стало ясно, что существуют два цикла, которые восстанавливают хромофоры фотопигментов: цикл превращения родопсина в палочках и колбочках [44]. В то время как транс-ретинол палочек превращается в 11-цис-ретинол в пигментном эпителии, транс-ретинол колбочек метаболизируется клетками Мюллера. Способность МК быстро метаболизировать хромофор колбочек имеет решающее значение для расширения динамического диапазона колбочек для яркого света и для их быстрой темновой адаптации после светового воздействия [45].

Отростки клеток Мюллера плотно окружают капилляры сетчатки, тем самым участвуя в создании *гематоретинального барьера*. Обычно клетки Мюллера усиливают барьерную функцию эндо-

тели сосудов [46] путем секреции таких факторов, как фактор, происходящий из эпителия пигмента, также известный как серпин F1 (PEDF) и тромбоспондин-1. Однако в ответ на гипоксию, воспаление или недостаток глюкозы МК продуцируют такие факторы, как VEGF и фактор некроза опухоли (TNF), которые, наоборот, увеличивают проницаемость сосудов [47, 48]. *W. Shen et al.* [42] показали, что у трансгенных мышей, в сетчатке которых отсутствуют клетки Мюллера, наблюдали развитие телеангиэктазии сосудов, разрушение гематоретинального барьера, дегенерацию фоторецепторов и наличие внутриретикулярной неоваскуляризации. Повышенная проницаемость сосудов, по крайней мере, частично, была вызвана секрецией VEGF в перичитах и снижением экспрессии белка плотных контактов клаудина-5. Полученные данные свидетельствуют о том, что глиальная дисфункция является основным патогенным фактором повышения проницаемости сосудов при заболеваниях сетчатки.

Участие клеток Мюллера в регенерации сетчатки

В последние годы активно исследуется способность МК к дедифференцировке, пролиферации и дифференцировке в другие типы клеток сетчатки. У большинства видов позвоночных клетки Мюллера реагируют на повреждение сетчатки глиозом, но есть несколько видов, МК которые могут участвовать в регенерации нейронов.

В эксперименте прогениторные свойства МК в основном изучают на трех моделях: на костистых рыбках Данио-рерио, у которых поврежденная сетчатка регенерирует; на новорожденных цыплятах, сетчатка которых обладает небольшими регенеративными способностями; и на мышах, сетчатка которых в норме не регенерирует, но в мышинных моделях исследуют различные механизмы, способные вызвать регенерацию сетчатки [49, 50].

Глиальные клетки Мюллера у взрослых рыбок Данио-рерио реагирует на повреждение сетчатки путем перепрограммирования их генома: изменяется экспрессия более 1500 генов в МК [51], клетка приобретает свойства стволовой [52]. Ядро такой МК мигрирует из внутреннего ядерного слоя к наружному и делится вблизи наружной ограничительной мембраны [53]. Таким образом образуется пул полипотентных клеток-предшественников, которые в последующем мигрируют во все слои сетчатки, выходят из клеточного цикла и дифференцируются во все основные типы клеток сетчатки [49, 54].

Взрослые птицы не способны к регенерации сетчатки. Однако у новорожденных цыплят в ответ на повреждение сетчатки через активацию сигнального пути Notch [2] клетки Мюллера про-

лиферируют с возможной регенерацией небольшого числа нейронов [55]. Небольшой процент из пролифериовавших клеток становится нейронами, больший процент дифференцируется в новые клетки Мюллера, но основная часть остается недифференцированными клетками, которые синтезируют маркеры, характерные для прогениторных клеток, такие как белок аниридии II типа (Pax6), гомолог комплекса achaete-scute 1 (Ascl1) и гомеодомен-содержащий гомолог Chen-10 (Chx10) [55].

Несмотря на то, что МК млекопитающих могут реагировать на повреждение пролиферацией и экспрессией генов, характерных для стволовых клеток сетчатки [1, 56], они не функционируют в качестве клеток-предшественников в сетчатке *in vivo*. Однако эти способности говорят о том, что при соответствующих условиях МК могут стать клетками-предшественниками. Например, эктопическая экспрессия в не характерном для них месте пронеурального фактора транскрипции Ascl1 в МК взрослых мышей вместе с интравитреальной инъекцией ингибитора гистондеацетилазы трихостатина-А привела к трансдифференцировке МК в новые биполярные и амакриновые клетки сетчатки [57]. В другой серии исследований экспрессия β -катенина, вызванная использованием вектора аденоассоциированного вируса (AAV) в МК взрослых мышей, способствовала их спонтанному входу в клеточный цикл в неповрежденных сетчатках [58]. Впоследствии эти клетки подвергались действию специфичных для палочек AAV-управляемых факторов Otx2, Crx и Nrl, что вызывало их дифференцировку в палочки, способные к восстановлению зрения у мышей с врожденной слепотой [59]. В работах, выполненных на культуре клеток Мюллера человека, было показано, что под действием факторов роста и дифференцировки они могут образовывать фоторецепторы и ганглионарные клетки. При пересадке этих клеток в поврежденную сетчатку грызунов выявлены признаки репарации [60, 61].

Таким образом, показано, что стимулом к перепрограммированию МК для регенерации сетчатки служит целый комплекс ростовых факторов, цитокинов, синтезируемых как самими МК, так и окружающими их клетками, и активация различных сигнальных путей. До настоящего времени точный механизм эндогенной блокировки перепрограммирования МК в клетки-предшественники оставался неизвестным.

В 2019 г. были опубликованы данные о том, что каспазный каскад Hippo пути, регулирующий рост органов во время их развития, является блоком пролиферации МК. Так, в ответ на повреждение сетчатки передача сигналов по Hippo пути предотвращает устойчивую активность YAP, стимулирующего клеточное деление, в реактив-

ных МК. Генетическая потеря или обход сигналов Нирро внутри взрослых МК вызывает спонтанную пролиферацию МК, наряду с потерей их морфологической идентичности и приобретением клеточного состояния, более напоминающего клетку-предшественника [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные знания дают возможность понять, что клетки Мюллера несут не только вспомогательную функцию, обеспечивая жизнедеятельность наиболее важных для реализации зрительной функции нейрональных клеток сетчатки, но и активно участвуют в процессах функционирования сетчатки в норме и при патологии. Участие МК в ремоделировании сетчатки при развитии внутриглазной воспалительной реакции, сопровождающей патологические процессы в тканях глаза, позволяют считать клетки Мюллера интересной и перспективной мишенью терапии многих витреоретинальных заболеваний. Тем не менее, почти ничего не известно о лежащих в основе деятельности клеток Мюллера молекулярных процессах, начиная от того, каким именно образом они проводят свет к фоторецепторам и заканчивая механизмами дифференцировки в другие типы клеток сетчатки. Восполнение подобных пробелов сможет приблизить исследователей к выяснению более тонких механизмов развития заболеваний сетчатки и к разработке высокоselectивных средств фармакотерапии.

Конфликт интересов. Отсутствуют явные и потенциальные конфликты интересов, связанные с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roesch K., Jadhav A.P., Trimarchi J.M. et al. The Transcriptome of Retinal Muller Glial Cell // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 509. № 2. P. 225.
2. Ghai K., Zelinka C., Fischer A.J. Notch Signaling Influences Neuroprotective and Proliferative Properties of Mature Muller Glia // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 8. P. 3101.
3. Liu B., Hunter D.J., Smith A.A. et al. The Capacity of Neural Crest-Derived Stem Cells for Ocular Repair // *Birth Defects Res.* 2014. V. 102. № 3. P. 299.
4. Reichenbach A., Bringmann A. New Functions of Muller Cells // *Glia.* 2013. V. 61. P. 651.
5. Vecino E., Rodriguez F.D., Ruzafa N. et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2016. V. 51. P. 1.
6. Franze K., Grosche J., Skatchkov S.N. et al. Muller cells are living optical fibers in the vertebrate retina // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 20. P. 8287.
7. Labin A.M., Safuri S.K., Ribak E.N., Perlman I. Muller cells separate between wavelengths to improve day vision with minimal effect upon night vision // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 4319.
8. Yamada E. Some Structural Features of the Fovea Centralis in the Human Retina // *Arch. Ophthalmol.* 1969. V. 82. P. 151.
9. Tschulakow A.V., Oltrup T., Bende T. et al. The anatomy of the foveola reinvestigated // *PeerJ.* 2018. V. 6. № 778. P. e4482.
10. Schubert H. Cystoid macular edema: The apparent role of mechanical factors // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989. V. 312. P. 277.
11. Lu Y., Franze K., Seifert G. et al. Viscoelastic properties of individual glial cells and neurons in the CNS // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. № 47. P. 17759.
12. Lu Y.-B., Iandiev I., Hollborn M. et al. Reactive glial cells: increased stiffness correlates with increased intermediate filament expression // *FASEB J.* 2011. V. 25. № 2. P. 624.
13. Lundkvist A., Reichenbach A., Betsholtz C. et al. Under stress, the absence of intermediate filaments from Müller cells in the retina has structural and functional consequences // *J. Cell Sci.* 2004. V. 117. Pt. 16. P. 3481.
14. Lindqvist N., Liu Q., Zajadacz J. et al. Retinal Glial (Muller) Cells: Sensing and Responding to Tissue Stretch // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. V. 51. № 3. P. 1683.
15. Tian X., Cheng Y., Liu G. et al. Expressions of type I collagen, $\alpha 2$ integrin and $\beta 1$ integrin in sclera of guinea pig with defocus myopia and inhibitory effects of bFGF on the formation of myopia // *Int. J. Ophthalmol.* 2013. V. 6. № 1. P. 54.
16. Wu P., Tsai C., Wu H. et al. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children // *Ophthalmology.* 2013. V. 120. № 5. P. 1080.
17. Karouta C., Ashby R.S. Correlation Between Light Levels and the Development of Deprivation Myopia // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014. V. 56. № 1. P. 299.
18. Fu X., Zhang X., Xia W. et al. Effects of 530 nm monochromatic light on basic fibroblast growth factor and transforming growth factor- $\beta 1$ expression in Müller cells // *Int. J. Ophthalmol.* 2015. V. 8. № 5. P. 904.
19. Uckermann O., Vargova L., Ulbricht E. et al. Glutamate-Evoked Alterations of Glial and Neuronal Cell Morphology in the Guinea Pig Retina // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 45. P. 10149.
20. Dmitriev A.V., Govardovskii V.I., Schwahn H.N., Steinberg R.H. Light-induced changes of extracellular ions and volume in the isolated chick retina – pigment epithelium preparation // *Vis. Neurosci.* 1999. V. 16. № 6. P. 1157.
21. Netti V., Pizzoni A., Pérez-Domínguez M. et al. Release of Taurine and Glutamate contributes to cell volume regulation in human retinal Müller cells: Differences in modulation by calcium // *J. Neurophysiol.* 2018. V. 120. № 3. P. 973.
22. Reichenbach A., Bringmann A. Muller Cells in the Healthy and Diseased Retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2010. V. 25. № 4. P. 397.
23. Pannicke T., Iandiev I., Uckermann O. et al. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the postischemic retina // *Mol. Cell. Neurosci.* 2004. V. 26. № 4. P. 493.

24. Pannicke T., Uckermann O., Iandiev I. et al. Ocular inflammation alters swelling and membrane characteristics of rat Müller glial cells // *J. Neuroimmunol.* 2005. V. 161. № 1-2. P. 145.
25. Pannicke T., Iandiev I., Wurm A. et al. Diabetes Alters Osmotic Swelling Characteristics and Membrane Conductance of Glial Cells in Rat Retina // *Diabetes.* 2006. V. 55. № 3. P. 633.
26. Reichenbach A., Wurm A., Pannicke T. et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007. V. 245. № 5. P. 627.
27. Pannicke T., Wurm A., Iandiev I. et al. Deletion of Aquaporin-4 Renders Retinal Glial Cells More Susceptible to Osmotic Stress // *J. Neurosci. Res.* 2010. V. 88. № 13. P. 2877.
28. Uckermann O., Wolf A., Kutzer F. et al. Glutamate release by neurons evokes a purinergic inhibitory mechanism of osmotic glial cell swelling in the rat retina: activation by neuropeptide Y // *J. Neurosci. Res.* 2006. V. 83. № 4. P. 538.
29. Wurm A., Lipp S., Pannicke T. et al. Involvement of A(1) adenosine receptors in osmotic volume regulation of retinal glial cells in mice // *Mol. Vis.* 2009. V. 15. P. 1858.
30. Wurm A., Lipp S., Pannicke T. et al. Endogenous purinergic signaling is required for osmotic volume regulation of retinal glial cells // *J. Neurochem.* 2010. V. 112. № 5. P. 1261.
31. Yu J., Chen C., Wang J. et al. In vitro effect of adenosine on the mRNA expression of Kir 2.1 and Kir 4.1 channels in rat retinal Müller cells at elevated hydrostatic pressure // *Exp. Ther. Med.* 2012. V. 3. № 4. P. 617.
32. Bringmann A., Grosche A., Pannicke T., Reichenbach A. GABA and glutamate uptake and metabolism in retinal glial (Müller) cells // *Front. Endocrinol.* 2013. V. 4. № 48. P. 1.
33. Toft-Kehler A.K., Skytt D., Poulsen K. et al. Limited energy supply in Müller cells alters glutamate uptake // *Neurochem. Res.* 2014. V. 39. № 5. P. 941.
34. Barnett N.L., Pow D.V. Antisense knockdown of GLAST, a glial glutamate transporter, compromises retinal function // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000. V. 41. № 2. P. 585.
35. Bringmann A., Pannicke T., Grosche J. et al. Müller cells in the healthy and diseased retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2006. V. 5. № 4. P. 397.
36. Chen H., Weber A. Expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase by Müller cells after optic nerve damage and intravitreal application of brain-derived neurotrophic factor // *Glia.* 2002. V. 38. № 2. P. 115.
37. Paasche G., Gärtner U., Germer A. et al. Mitochondria of Retinal Müller (Glial) Cells: The Effects of Aging and of Application of Free Radical Scavengers // *Ophthalmic. Res.* 2000. V. 32. № 5. P. 229.
38. Schütte M., Werner P. Redistribution of glutathione in the ischemic rat retina // *Neurosci. Lett.* 1998. V. 246. № 1. P. 53.
39. Brückner E., Grosche A., Pannicke T. et al. Mechanisms of VEGF- and glutamate-induced inhibition of osmotic swelling of murine retinal glial (Müller) cells: indications for the involvement of vesicular glutamate release and connexin-mediated ATP release // *Neurochem. Res.* 2012. V. 37. № 2. P. 268.
40. Powner M.B., Gillies M.C., Zhu M. et al. Loss of Müller's Cells and Photoreceptors in Macular Telangiectasia Type 2 // *Ophthalmology.* 2013. V. 120. № 11. P. 2344.
41. Bringmann A., Iandiev I., Pannicke T. et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects // *Prog. Retin. Eye Res.* 2009. V. 28. № 6. P. 423.
42. Shen W., Fruttiger M., Zhu L. et al. Conditional Müller cell ablation causes independent neuronal and vascular pathologies in a novel transgenic model // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 45. P. 15715.
43. Jablonski M., Iannaccone A. Targeted disruption of Müller cell metabolism induces photoreceptor dysmorphogenesis // *Glia.* 2000. V. 32. № 2. P. 192.
44. Wang J., Kefalov V.J. The cone-specific visual cycle // *Prog. Retin. Eye Res.* 2011. V. 30. № 2. P. 115.
45. Wang J., Estevez M., Cornwall M., Kefalov V. Intra-retinal visual cycle required for rapid and complete cone dark adaptation // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. № 3. P. 295.
46. Tout S., Chan-Ling T., Holländer H., Stone J. The role of Müller cells in the formation of the blood-retinal barrier // *Neuroscience.* 1993. V. 55. № 1. P. 291.
47. Eichler W., Yafai Y., Keller T. et al. PEDF derived from glial Müller cells: a possible regulator of retinal angiogenesis // *Exp. Cell. Res.* 2004. V. 299. № 1. P. 68.
48. Eichler W., Yafai Y., Wiedemann P., Reichenbach A. Angiogenesis-related factors derived from retinal glial (Müller) cells in hypoxia // *Neuroreport.* 2004. V. 15. № 10. P. 1633.
49. Fausett B.V., Goldman D. A Role for alpha1 Tubulin-Expressing Muller Glia in Regeneration of the Injured Zebrafish Retina // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 23. P. 6303.
50. Lindsey A.E., Powers M.K. Visual behavior of adult goldfish with regenerating retina // *Vis. Neurosci.* 2007. V. 24. № 3. P. 247.
51. Goldman D. Müller glia cell reprogramming and retina regeneration // *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. V. 15. № 7. P. 431.
52. Powell C., Grant A.R., Cornblath E., Goldman D. Analysis of DNA methylation reveals a partial reprogramming of the Müller glia genome during retina regeneration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 49. P. 19814.
53. Nagashima M., Barthel L.K., Raymond P.A. A self-renewing division of zebrafish Müller glial cells generates neuronal progenitors that require N-cadherin to regenerate retinal neurons // *Development.* 2013. V. 140. № 22. P. 4510.
54. Ramachandran R., Reifler A., Parent J. et al. Conditional gene expression and lineage tracing of tubal a expressing cells during zebrafish development and retina regeneration // *J. Comp. Neurol.* 2010. V. 518. № 20. P. 4196.
55. Fischer A., Reh T. Müller glia are a potential source of neural regeneration in the postnatal chicken retina // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. № 3. P. 247.

56. Jadhav A.P., Roesch K., Cepko C.L. Development and neurogenic potential of Muller glial cells in the vertebrate retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2011. V. 28. № 4. P. 249.
57. Jorstad N., Wilken M., Grimes W. et al. Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice // *Nature*. 2017. V. 548. № 7665. P. 103.
58. Yao K., Qiu S., Tian L. et al. Wnt regulates proliferation and neurogenic potential of Müller glial cells via a Lin28/let-7 miRNA-dependent pathway in adult mammalian retinas // *Cell. Rep.* 2016. V. 17. № 1. P. 165.
59. Yao K., Qiu S., Wang Y.V. et al. Restoration of vision after de novo genesis of rod photoreceptors in mammalian retinas // *Nature*. 2018. V. 560. № 7719. P. 484.
60. Jayaram H., Jones M., Eastlake K. et al. Transplantation of Photoreceptors Derived From Human Muller Glia Restore Rod Function in the P23H Rat // *Stem. Cells. Transl. Med.* 2014. V. 3. № 3. P. 323.
61. Singhal S., Bhatia B., Jayaram H. et al. Human Muller Glia with Stem Cell Characteristics Differentiate into Retinal Ganglion Cell (RGC) Precursors In Vitro and Partially Restore RGC Function In Vivo Following Transplantation // *Stem. Cells. Transl. Med.* 2012. V. 1. № 3. P. 188.
62. Rueda E.M., Hall B.M., Hill M.C. et al. The Hippo Pathway Blocks Mammalian Retinal Müller Glial Cell Reprogramming // *Cell. Rep.* 2019. V. 27. № 6. P. 1637.

Müller Cells: Genii Loci

M. V. Tikhonovich^{a,*}, S. A. Gavrilova^b, I. E. Ioshin^a

^a*Clinical Hospital the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia*

^b*Moscow State University, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: marina.tikhonovich@gmail.com*

Müller cells are the major type of glial cells in the retina and are actively involved in ensuring its vital functions. They are responsible for maintaining homeostasis and the synaptic activity of neurons by transporting substances to all types of cells within the retina and leading them beyond it. Müller cells guide light to photoreceptors dividing it by the wavelength and amplifying the incoming light signal, they protect neurons from damage and are able to regenerate into photoreceptors and other retinal cells in pathological conditions. This review summarizes the knowledge about the morphology and functions of Müller cells which has been accumulated over the years of their study.

Keywords: Müller cells, retina, regeneration, glia, light guiding.