

Зміни адгезивних комплексів у тканині міокарда як один із механізмів порушень функції серця

О.О. Півень

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міжклітинна адгезія, адгеринові з'єднання, кадгерино-катеніновий комплекс, міокард

Як відомо, міжклітинна адгезія відіграє значну роль у підтримці ефективної комунікації клітин та забезпечує гомеостаз і виживання всього організму. Білки кадгерино-катенінового комплексу є найбільш важливими і найбільш поширеними молекулами міжклітинної адгезії. Вони належать до адгеринових з'єднань (АЗ) та мають велике значення у процесах диференціювання, формування тканини тощо.

У роботі представлено огляд експериментальних досліджень функціонування дорослого міокарда з використанням нокаутних та трансгенних тварин. На прикладі оригінальних робіт розглянуто функцію білків міжклітинної адгезії у підтриманні архітектури та скорочувальної функції міокарда, а також їх роль у виникненні та розвитку деяких патологій серця. Зроблено спробу порівняти експериментальні дані, отримані з використанням мишей, та результати, отримані при аналізі зразків тканини міокарда хворих людей, оскільки саме порушення організації інтеркалярних дисків (ІД) може призводити до розвитку хвороб міокарда.

Адгеринові з'єднання: структура та значення у підтримці архітектури тканини міокарда

Як відомо, структурна цілісність серця є необхідною умовою для його нормального функціонування, забезпечується ІД. ІД містять три головні з'єднувальні комплекси: АЗ, порові з'єднання (гар-з'єднання) та десмосоми. АЗ забезпечують сильну міжклітинну адгезію і формуються білками кадгерино-катенінового комплексу. Порові з'єднання відповідальні за ефективну комунікацію між кардіоміоцитами, забезпечують генерацію та передачу електронного імпульсу у тканині міокарда. Десмосоми забезпечують структурну підтримку за допомогою

взаємодії десмосомальних кадгеринів із системою філаменту. Усі ці з'єднувальні комплекси повинні бути правильно організовані у структурі ІД, для того щоб підтримувати нормальний механічний та електричний зв'язок між кардіоміоцитами.

Найважливішим і найпоширенішим типом міжклітинної адгезії є адгезія, обумовлена членами родини Ca^{2+} -залежних білків, які характеризуються гомофільним типом взаємодії, – кадгеринами [54]. У більшості типів клітин кадгерини сконцентровані в місцях міжклітинних контактів, де утворюють АЗ. Класичні кадгерини – це трансмембранні білки, адгезивна активність яких регулюється цитоплазматичними партнерами, катенінами [4, 35] (рисунк).

Більшість видів клітин експресують декілька типів кадгеринів; зокрема, скелетні м'язи експресують R-, M- та N-кадгерини. На противагу скелетним, у серцевому м'язі експресується лише один класичний кадгерин – N-кадгерин. N-кадгерин експресується на високому рівні як в ембріональному, так і в дорослому міокарді, де він локалізується в ІД та в місцях тісного контакту сусідніх кардіоміоцитів (R. Kemler, C. Babinet, H. Eisen і співавт., 1977).

У тканині міокарда N-кадгерин не лише виконує важливу функцію у формуванні ІД, а й бере участь у стабілізації та функціонуванні порових з'єднань. Так, з використанням культивованих кардіоміоцитів щурів показано, що N-кадгерин концентрується в ділянках міжклітинного контакту ще до того, як там з'являється конексин 43 [30, 58]. Це підтверджує гіпотезу, що N-кадгерин є необхідним для формування і порових з'єднань.

Як відомо, для кадгеринів характерний гомофільний тип взаємодії: кадгерини своїм екстрацелюлярним доменом взаємодіють з

іншими кадгеринами того ж типу, нагадуючи своєю взаємодією блискавку. Внутрішньоклітинний домен класичних кадгеринів має сайти зв'язування з катенінами (див. рисунок), які забезпечують зв'язок кадгеринів та актинового цитоскелету клітини. Таким чином і відбувається ефективна комунікація між кардіоміоцитами.

Родина катенінів включає α Е-катенін та α T-катенін [19, 21, 39], один β -катенін [21, 22, 37], плакоглобін (W.W. Franke і співавт., 1989) та нещодавно описаний білок, асоційований з класичним кадгерино-катеніновим комплексом – p120^{ctn} [25, 51, 52].

Детальні біохімічні дослідження класичного кадгерино-катенінового білкового комплексу показали, що такий комплекс має чіткий порядок організації [43]. Тож було з'ясовано, що α -катенін завжди локалізується на периферії кожного кадгерино-катенінового комплексу і виконує «коннекторну» роль – сполучення кадгерино-катенінового комплексу з актином безпосередньо або опосередковано через зв'язок з α -актиніном [43].

Кадгерин у своїй структурі також має спільний зв'язувальний сайт для β -катеніну або плакоглобіну, які у свою чергу зв'язуються з α -катеніном. Таким чином, два незалежних класичних кадгерино-катенінових комплекси в одній і тій же клітині можуть містити у своєму складі один β -катенін або один плакоглобін [20, 40]. Варто також зауважити, що плакоглобін (γ -катенін) вперше був виділений та описаний як

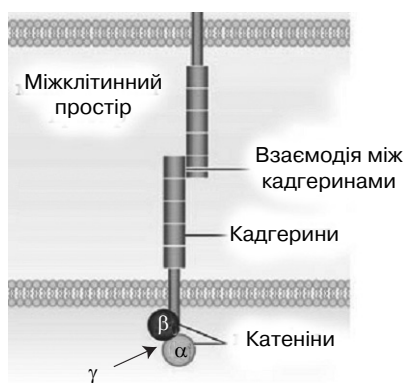


Рисунок. Кадгерино-катеніновий комплекс. Кадгерин – трансмембранний білок, екстрацелюлярний домен якого складається з п'яти кадгеринових повторів, EC1-EC5. Цитоплазматичний хвіст білка зв'язується з β -катеніном, який, у свою чергу, взаємодіє з α -катеніном, формуючи стабільний білковий комплекс. α -катенін забезпечує зв'язок з актиновим цитоскелетом.

головний компонент десмосом, а проведений біохімічний аналіз показав високу спорідненість плакоглобіну з β -катеніном [7, 47], що пояснює здатність плакоглобіну функціонально компенсувати останній при утворенні АЗ.

Тож, класичний кадгерино-катеніновий комплекс має чітку структуру та організацію, що і забезпечує утворення і функціонування АЗ як у тканині міокарда, так і в інших тканинах організму.

Компоненти кадгерино-катенінового комплексу, окрім структурної функції у стабілізації та організації міжклітинної адгезії, залучені і до кількох основних сигнальних механізмів клітини [14]. Перш за все, це β -катенін, що відіграє ключову роль у канонічному Wnt сигналінгу, а саме, виступає у ролі кофактора транскрипції [14]. Окрім того, відомо, що кадгерино-катеніновий комплекс бере участь у регуляції активності тирозинової кінази (РТК) [11], що має важливе значення для розвитку багатоклітинних організмів. Показано, що Е-кадгерин інгібує РТК сигналінг [48], а формування АЗ може викликати тимчасову його активацію [45]. Альфа-катенін та p120 беруть участь у контролюванні ядерного фактора κ В сигнального шляху, який, у свою чергу, має важливе значення у клітинному стресі та виживанні, а також досить часто гіперактивується при канцерогенезі [28, 46]. Нещодавні дослідження показали також, що α -катенін є негативним регулятором *Hedgehog* сигнального шляху, який відіграє важливу роль у регуляції ембріонального розвитку хребетних [34]. Тобто, білки кадгерино-катенінового комплексу є не лише необхідним структурним компонентом у формуванні тканини міокарда, а й залучені до контролювання важливих біологічних процесів, таких як проліферація клітин, апоптоз, диференціювання та інше.

В цілому, експериментальні дані, відомі на сьогоднішній день, свідчать про те, що кадгерино-катеніновий комплекс відповідає не лише за утворення механічних контактів між клітинами, а й забезпечує зв'язок з сигнально-регуляторними механізмами клітини.

Дослідження ролі білків кадгерино-катенінового комплексу у функціонуванні дорослого міокарда

І структурна, і сигнально-регуляторна роль білків кадгерино-катенінового комплексу свід-

чать про те, що вони мають важливе значення не лише для підтримання архітектури та гомеостазу тканини, а й відіграють важливу роль як у ембріональному розвитку, так і у формуванні та розвитку ембріонального серця. З розвитком нокаутних та трансгенних технологій було створено експериментальні моделі мишей, які дозволяють вивчати функцію окремих генів у розвитку та гомеостазі тієї чи іншої структури. Використовуючи таких тварин, було досліджено значення білків кадгеріно-катенінового комплексу в ембріогенезі ссавців [5, 6, 17, 23, 33].

Оскільки порушення АЗ у ранньому ембріогенезі мають летальні наслідки, то дослідження ролі білків кадгеріно-катенінового комплексу в кардіогенезі можливе лише за умови їх делеції не у зиготі, а виключно у тканині ембріонального серця. Тобто вже після диференціювання стовбурових клітин у клітини-попередники кардіоміоцитів та після закладки первинної і вторинної ділянки серця. Саме на прикладі використання такої експериментальної моделі було показано, що N-кадгерин має принципове значення у кардіогенезі ссавців, делеція цього білка, на відміну від його цитоплазматичних партнерів, спричиняє порушення формування ембріонального серця та ембріональну смертність [1].

З використанням нокаутних тварин була досліджена і функція окремих білків – компонентів ІД у функціонуванні дорослого серця ссавців (табл. 1). Так, у дослідженнях І. Костецького та Г. Редіса було показано, що делеція N-кадгерину у дорослому серці призводить до яскраво вираженої тахікардії шлуночка, внаслідок якої спостерігали смерть дослідних мишей протягом 2 міс. Як виявилось, втрата N-кадгерину в міокарді дорослих мишей призводила до повної дисоціації структурних компонентів ІД – АЗ, десмосом та порових з'єднань, які в нормі забезпечують міжклітинну взаємодію. Автори спостерігали фіброз тканини серця мутантних тварин та підвищення кількості багатоядерних кардіоміоцитів [29]. Окрім того, делеція N-кадгерину в серці мишей супроводжувалася суттєвим зменшенням рівня експресії конексину 43, основного білка порових з'єднань міокарда, що і спричиняло порушення системи генерації та підтримання електричного імпульсу. Таким чином, авторами було запропоновано новий механізм розвитку серцевої аритмії, який є наслідком втрати N-кадгерину у тканині серця [29].

Зв'язок між N-кадгерином та конексином 43 було показано і у дослідженнях гетерозиготних за делецією N-кадгерину у тканині серця мишей. Автори довели, що не лише повна відсутність кадгерину, а й його дефіцит у тканині міокарда призводить до порушення генерації та передачі електричного імпульсу внаслідок зниження експресії конексину 43 [31]. У таких тварин спостерігали розвиток спонтанної серцевої аритмії. Отримані авторами дані доводять важливе значення N-кадгерину для підтримки та забезпечення нормальної функції дорослого серця і підтверджують попереднє припущення авторів, що порушення організації адгерінового комплексу у тканині дорослого серця внаслідок дефіциту або повної відсутності N-кадгерину може бути механізмом розвитку серцевої аритмії.

Про дезорганізацію АЗ – як можливий механізм розвитку серцевих патологій, свідчить і робота А.Е. Zemljic-Harpf [3], у якій було показано, що порушення міжклітинної адгезії шляхом спрямованої делеції гена вінкуліну призводить до раптової смерті нокаутних тварин внаслідок розвитку тахікардії шлуночків. У результаті цієї роботи було показано, що близько 49 % нокаутних тварин віком до 3 міс гинули внаслідок тахікардії, інші тварини гинули у віці 6 міс внаслідок дилатаційної кардіоміопатії. Варто зауважити, що вінкулін – лише асоційований з кадгеріно-катеніновим комплексом білок, і його функція – це зв'язок актинового цитоскелету з мембраною. Вінкулін здатен зв'язуватися з багатьма білками, у тому числі і з α -катеніном. Тож цікаво, що після делеції цього білка автори спостерігали порушення структур ІД у тканині міокарда дослідних тварин – зменшення рівня експресії кадгерину та β 1D-інтегрину, а також зміни локалізації основного білка порових з'єднань конексину 43 [3]. Ця робота свідчить про те, що вінкулін необхідний для правильної організації ІД та функціонування дорослого міокарда. Можливо, його функція полягає ще й у конекторній ролі між кадгеріно-катеніновим комплексом та іншими адгезивними структурами ІД (наприклад, поровими з'єднаннями), що пояснює порушення організації ІД внаслідок спрямованої делеції вінкуліну.

Порушення організації АЗ на рівні зв'язку кадгерину та актинового цитоскелету були досліджені кількома незалежними групами вчених з використанням нокаутних як за β -, так і за α -катеніном тварин.

Таблиця 1

Індуковані порушення структури інтеркалярних дисків у дослідних мишей, що призводять до розвитку патологій функції міокарда

Генетична мутація	Тип успадкування/ модель	Фенотип захворювання	Джерело
Дефекти АЗ			
N-кадгерин	Тканиноспецифічна делеція гена	Спонтанна тахікардія шлуночка, уповільнення провідної функції, РСС, провокує розвиток кардіоміопатії обох шлуночків	[29, 32]
N-кадгерин	Гетерозиготні нокаутні миші	Порушення організації порових з'єднань (зменшення експресії конексину 43), підвищений ризик розвитку серцевої аритмії	[31]
α E-катенін	Тканиноспецифічна делеція гена	Кардіоміопатія, смертність внаслідок серцевого стресу	[53]
β -катенін	Тканиноспецифічна делеція гена	Підвищення експресії плакоглобіну у тканині серця, гіпертрофія	[8]
Плакоглобін	Гетерозиготні нокаутні миші	Схильність до розвитку АКМПШ ПШ внаслідок фізичних навантажень, але без фіброзу тканини серця та порушень експресії конексину 43	[26]
Вінкулін/метавінкулін (Arg975Trp; Leu954del; Ala934Val)	Гетерозиготні нокаутні миші	Підвищена смертність та кардіальна дисфункція	[56]
Вінкулін	Тканиноспецифічна делеція гена	Раптова смерть внаслідок тахікардії, розвиток дилатаційної кардіоміопатії, порушення структури ІД	[3]
Дефекти десмосом			
Плакоглобін	Гетерозиготні нокаутні миші	Схильність до розвитку АКМП ПШ внаслідок фізичних навантажень, але без фіброзу тканини серця та порушень експресії конексину 43	[26]
Дефекти порових з'єднань			
Конексин 40	Делеція у гермінативних клітинах	Блокування атріовентрикулярної функції, індукована тахіаритмія передсердь	[18, 27]
Конексин 43	Тканиноспецифічна делеція гена	Спонтанна тахікардія шлуночка, уповільнення провідної функції, РСС	[9, 10, 16]
Конексин 43 (Gly60Ser)	Аутосомний домінантний	Кардіальна дисфункція, блокування атріовентрикулярної функції, брадикардія	[12]

Примітка. АКМП ПШ – аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка; РСС – раптова серцева смерть. Те саме у табл. 2.

При дослідженні функції α E-катеніну у тканині дорослого серця було показано, що через 32 тиж після делеції гена відбувалося витончення стінок правого шлуночка, а через 60 тиж експерименту – значне розширення правого шлуночка, витончення стінок шлуночка порівняно з контролем та розвиток дилатаційної кардіоміопатії. Також авторами було відзначено підвищення кількості апоптозних кардіоміоцитів у мутантному серці порівняно із контролем [53]. Окрім того, автори виявили і порушення організації структури ІД у мутантному серці. Ці дані свідчать що α E-катенін є необхідним структурним компонентом для підтримання функції дорослого серця, на відміну від ембріонального. Так, було показано, що за умов делеції α E-катеніну у тканині ембріонального міокарда кардіогенез відбувався

без виразних морфологічних порушень, можливо, за рахунок функціонального заміщення нокаутованого гена іншим катеніном – α T-катеніном. І дійсно, у таких серцях спостерігали підвищення експресії α T-катеніну порівняно з контролем (O. Piven, 2008).

Варто зауважити, що мутантні фенотипи та летальність при делеції N-кадгерину, або вінкуліну, або α E-катеніну у тканині дорослого серця викликані порушенням адгезивних комплексів у структурі ІД, тобто вони є наслідками порушення ефективної комунікації та взаємодії між кардіоміоцитами, на відміну від ефекту, спричиненого делецією β -катеніну.

Нокаут β -катеніну у дорослому серці мишей (у серці дорослих мишей) за результатами, отриманими групою вчених під керівництвом

Фіган Лі, не призводив до летального ефекту, більше того, мутантні тварини не відрізнялися від нормальних ні за фізіологічними, ні за морфологічними ознаками. Імунологічні дослідження показали, що за умов делеції гена β -катеніну відбувалося підвищення рівня експресії гена плакоглобіну (γ -катенін) [57]. Як було зазначено вище, плакоглобін бере участь у формуванні десмосом та АЗ і здатен функціонально заміщати β -катенін у формуванні АЗ. Цікаво зазначити, що і у нашому дослідженні ролі β -катеніну у кардіогенезі не виявлено виражених морфологічних вад серця та ембріона після делеції останнього.

Порушень серцевої діяльності чи морфології тканин серця за умов делеції β -катеніну не спостерігали у своїй роботі й інші автори [8], ймовірно, плакоглобін дійсно здатний досить ефективно підтримувати і структуру десмосом, і структуру кадгеріно-катенінового комплексу. Але у цій же роботі спостерігали сигнальну роль β -катеніну та фактора Т-клітин (*T-cell factor*) при розвитку деяких серцевих аномалій, а саме: показано, що сигналінг, опосередкований β -катеніном/Т-cell фактором, регулює розвиток як фізіологічної, так і патологічної гіпертрофії серця. Отримані авторами результати свідчать, що гени-мішені сигналінгу β -катенін/Т-cell фактора є домінантними регуляторами росту кардіоміоцитів, тобто саме β -катенін/Т-cell сигнальний шлях відповідальний за ріст термінально диференційованих клітин, якими є кардіоміоцити. Ця знахідка є досить важливою для подальших досліджень і розробок нових підходів щодо регенерації тканини міокарда та для розуміння виникнення деяких патологій серця.

При аналізі експериментальних робіт стає очевидним, що порушення організації кадгеріно-катенінового комплексу у дорослому серці можуть викликати захворювання міокарда. Також складається враження, що усі три з'єднувальні комплекси у складі ІД пов'язані між собою, і порушення структури одного з цих комплексів відображається і на структурі та функції інших. Повна втрата деяких структурних компонентів ІД (N-кадгерину, вінкуліну, α E-катеніну) призводить до розвитку аритмій, кардіоміопатій та має летальні наслідки, саме за рахунок порушення їх адгезивної функції, на відміну від β -катеніну, який вочевидь має більш важливе значення як регулятор росту кардіоміоцитів у серці дорослої людини.

Як вже було зазначено вище, повна делеція/втрата/дисфункція генів кадгеріно-катенінового комплексу у дорослому серці здебільшого має летальні наслідки. Тож, можемо припустити, що мутації цих генів, які призводять до порушень організації кадгеріно-катенінового комплексу, у періоди раннього ембріогенезу та постнатальному у людини мають летальні наслідки. А часткова втрата гена, що призводить до дефіциту відповідного білка у тканині міокарда і не має вираженого фенотипу, може бути причиною схильності таких організмів до виникнення розладів функції міокарда внаслідок стресових та фізичних навантажень. На користь такого припущення свідчать результати, отримані у лабораторії доктора Редіса [31], де навіть за наявності однієї копії гена N-кадгерину у тканині серця дорослих тварин спостерігали розвиток спонтанної серцевої аритмії та порушення організації порових з'єднань. Ймовірно, що дефіцит N-кадгерину у тканині дорослого серця може бути причиною і раптової кардіальної смерті. Можливо, що такі тварини будуть більш чутливими і до впливу стресових факторів, фізичних навантажень порівняно з контрольними.

В оригінальній роботі Р. Kirchoff та співавторів [26] делеція одного алеля гена плакоглобіну у тканині серця дослідних мишей не мала летального ефекту, а призводила до розвитку витончення правого шлуночка та спонтанної тахікардії шлуночка. Варто зауважити, що на розвиток тахікардії також впливав вік тварин – тахікардія виникала на десятій місяць життя та під впливом фізичного тренування у 5–6-місячних тварин. Цікаво, що на відміну від попередніх експериментальних досліджень, у цій роботі не відзначали порушень структури ІД при розвитку патології серця за умов відсутності одного алеля гена плакоглобіну. Автори висловлюють цікаве припущення, що при фізичних навантаженнях у тканині міокарда виникає потреба у додатковій «порції» білка плакоглобіну, і однієї копії гена недостатньо, щоб її забезпечити.

Таким чином, правильна організація АЗ є необхідною для підтримання функції дорослого серця. Ймовірно, мутації, що спричиняють порушення міжклітинної адгезії та ефективної комунікації між кардіоміоцитами, можуть бути однією з причин виникнення аритмій, кардіоміопатій та інших розладів функції міокарда і у людини. Деякі молекулярно-генетичні та імуногістохімічні дослідження зразків тканини

Таблиця 2

Мутації, що призводять до порушень структури інтеркалярних дисків і пов'язані з серцевою аритмією у людей

Генетична мутація	Тип успадкування	Фенотип	Джерело
Дефекти АЗ			
Плакоглобін (2157del2TG)	Аутосомний рецесивний	АКМП ПШ (аритмія, РСС, фіброз тканини міокарда, серцева недостатність), синдром NaXos (підвищене оволосіння, кератодермія)	[24, 38]
Вінкулін/метавінкулін (Arg975Trp; Leu954del; Ala934Val)	Аутосомний доміантний	Дилатаційна та гіпертрофічна кардіоміопатія, прогресуюча серцева недостатність	[36, 44]
Дефекти десмосом			
Плакоглобін (2157del2TG)	Аутосомний рецесивний	АКМП ПШ (аритмія, РСС, фіброз тканини міокарда, серцева недостатність), синдром NaXos (підвищене оволосіння, кератодермія)	[24, 38]
Десмоплакін (Ser229Arg)	Аутосомний доміантний	АКМП ПШ	[50]
Десмоплакін (2034insA)	Аутосомний доміантний	Лівостороння АКМП ПШ, захворювання шкіри	[42]
Десмоплакін (7901del1G)	Аутосомний рецесивний	Синдром Carvajal (кардіоміопатія лівого шлуночка, підвищене оволосіння, кератодермія)	[41]
Десмоплакін (Gly2375Arg)	Аутосомний рецесивний	АКМП ПШ, підвищене оволосіння	[2]
Плакофілін 2	Аутосомний рецесивний	АКМП ПШ	[13]
Дефекти порових з'єднань			
Конексин 40 (-44G→A; +71A→G)	Аутосомний рецесивний	Асистоля передсердь	[15]

міокарда хворих людей підтверджують зв'язок між мутаціями генів ІД та порушеннями роботи серця у людини. Відомо, що мутація гена плакоглобіну у людини призводить до розвитку синдрому NaXos [24, 38]: АКМП ПШ, раптової смерті, фіброзу тканини міокарда та ін. (табл. 2). Цей синдром розвивається внаслідок часткової втрати функції білка як у організації АЗ, так і десмосом. Також у людини було ідентифіковано мутацію гена вінкуліну – білка, асоційованого з кадгеріно-катеніновим комплексом, яка призводить до розвитку дилатаційної та гіпертрофічної кардіоміопатії, прогресуючої серцевої недостатності [36, 44].

Зв'язок між мутаціями інших білків кадгеріно-катенінового комплексу (N-кадгерину, β -катеніну та α -катеніну) та захворюваннями серцево-судинної системи у людей поки що не встановлений. Можливо тому, що повна втрата активності цих білків на рівні зиготи має летальні наслідки ще у ранньому ембріогенезі. Можливо, що часткова втрата активності цих білків може бути причиною виникнення та розвитку патологій функції міокарда, і це питання потребує подальшого дослідження, оскільки саме АЗ

забезпечують сильну міжклітинну адгезію у тканині серця.

Щодо інших адгезивних комплексів (порові з'єднання та десмосоми), які входять до складу ІД міокарда дорослої людини, було показано, що мутації десмоплакіну та плакофіліну 2 [2, 13, 41, 42, 50] викликають порушення організації та адгезивної функції десмосом та як наслідок – спричиняють розвиток аритмій (див. табл. 2). Дефекти порових з'єднань, внаслідок мутації конексину 40 [15], також призводять до захворювань міокарда у людини.

Таким чином, ІД і їх окремі структурні адгезивні компоненти (АЗ, порові з'єднання, десмосоми) відіграють важливу роль не лише у ембріональному розвитку організму, кардіогенезі, а й у функціонуванні міокарда дорослої людини.

Загалом, зрозуміло, що міжклітинні взаємодії, насамперед білки АЗ, мають надзвичайно важливе значення для підтримання функції міокарда. Правильна структурна організація кадгеріно-катенінового комплексу важлива для функціонування серця як єдиного синцитію, а порушення цього комплексу, ймовірно, призво-

дять до розвитку серцевих патологій. Питання щодо участі білків кадгеріно-катенінового комплексу у механізмі розвитку порушень функції міокарда є важливим для розуміння механізмів захворювання та перспективним для подальших досліджень.

Література

1. Півень О.О., Костецький І.Є., Мацевич Л.Л. та ін. Делеція гена N-кадгерину має критичне значення для ембріогенезу серця ссавців // Актуальність проблем акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. – Київ–Луганськ. – 2010. – Вип. 19. – С. 374-381.
2. Alcalai R., Metzger S., Rosenheck S. et al. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 319-327.
3. Alice E., Zemljic-Harpf, Joel et al. Cardiac-myocyte-specific excision of the vinculin gene disrupts cellular junctions, causing sudden death or dilated cardiomyopathy // *Mol. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 21. – P. 7522-7537.
4. Alpha S., Yap, Briehier W.M., Gumbiner B.M. Molecular and functional analysis of cadherin-based adherens junctions // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 119-146.
5. Bierkamp C., McLaughlin K.J., Schwarz H. et al. Embryonic heart and skin defects in mice lacking plakoglobin // *Dev. Biol.* – 1996. – Vol. 180. – P. 780-785.
6. Bierkamp C., Schwarz H., Huber O. et al. Desmosomal localization of β -catenin in the skin of plakoglobin null-mutant mice // *Development.* – 1999. – Vol. 126. – P. 371-381.
7. Butz S., Stappert J., Weissig H. et al. Plakoglobin and β -catenin: distinct but closely related // *Science.* – 1992. – Vol. 257. – P. 1142-1144.
8. Chen X., Shevtsov S.P., Hsich E. et al. The β -catenin/T-cell factor/lymphocyte enhancer factor signaling pathway is required for normal and stress-induced cardiac hypertrophy // *Mol. And Cell. Biology.* – 2006. – Vol. 26, № 12. – P. 4462-4473.
9. Danik S.B., Liu F., Zhang J. et al. Modulation of cardiac gap junction expression and arrhythmic susceptibility // *Circulat. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 1035-1041.
10. Eckardt D., Theis M., Degen J. et al. Functional role of connexin 43 gap junction channels in adult mouse heart assessed by inducible gene deletion // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – Vol. 36. – P. 101-110.
11. Erez N., Bershadsky A., Geiger B. Signaling from adherens-type junctions // *Eur. J. Cell. Biology.* – 2005. – Vol. 84. – P. 235-244.
12. Flenniken A.M., Osborne L.R., Anderson N. et al. A Gja1 missense mutation in a mouse model of oculodentodigital dysplasia // *Development.* – 2005. – Vol. 132. – P. 4375-4386.
13. Gerull B., Heuser A., Wichter T. et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36. – P. 1162-1164.
14. Grigoryan T., Wend P., Klaus A. et al. Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: Conditional loss- and gain-of-function mutations of β -catenin in mice // *Genes Dev.* – 2008. – Vol. 22. – P. 2308-2341.
15. Groenewegen W.A., Firouzi M., Bezzina C.R. et al. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin 40 genotype in familial atrial standstill // *Circulat. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 14-22.
16. Gutstein D.E., Morley G.E., Tamaddon H. et al. Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin 43 // *Circulat. Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 333-339.
17. Haegel H., Larue L., Ohsugi M. et al. Lack of β -catenin affects mouse development at gastrulation // *Development.* – 1995. – Vol. 121. – P. 3529-3537.
18. Hagendorff A., Schumacher B., Kirchoff S. et al. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin 40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1508-1515.
19. Herrenknecht K., Ozawa M., Eckerskorn C. et al. The uvomorulin-anchorage protein a catenin is a vinculin homologue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 9156-9160.
20. Hinck L., Nathke I.S., Papkoff J. et al. Dynamics of cadherin/catenin complex formation: novel protein interactions and pathways of complex assembly // *J. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 125. – P. 1327-1340.
21. Hirano S., Kimoto N., Shimoyama Y. et al. Identification of a neural α -catenin as a key regulator of cadherin function and multicellular organization // *Cell.* – 1992. – Vol. 70. – P. 293-301.
22. Huelken J., Birchmeier W., Behrens J. E-cadherin and APC compete for the interaction with β -catenin and the cytoskeleton // *J. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 127. – P. 2061-2069.
23. Huelken J., Vogel R., Brinkmann V. et al. Requirement for β -catenin in anterior-posterior axis formation in mice // *J. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 148. – P. 567-578.
24. Kaplan S.R., Gard J.J., Protonotarios N. et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease) // *Heart Rhythm.* – 2004. – Vol. 1. – P. 3-11.
25. Keirsebilck A., Bonne S., Staes K. et al. Molecular cloning of the human p120ctn catenin gene (CTNND1): expression of multiple alternatively spliced isoforms // *Genomics.* – 1998. – Vol. 50. – P. 129-146.
26. Kirchoff P., Fabritz L., Zwiener M. et al. Age- and Training-Dependent Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Heterozygous Plakoglobin-Deficient Mice // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1799-1806.
27. Kirchoff S., Nelles E., Hagendorff A. et al. Reduced cardiac conduction velocity and predisposition to arrhythmias in connexin 40-deficient mice // *Curr. Biol.* – 1998. – Vol. 8. – P. 299-302.
28. Kobiak A., Fuchs E. Links between α -catenin, NF-kappaB, and squamous cell carcinoma in skin // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 103. – P. 2322-2327.
29. Kostetskii I., Li L., Xiong Y. et al. Induced deletion of the N-cadherin gene in the heart leads to dissolution of the intercalated disc structure // *Circulat. Res.* – 2005. – № 18. – P. 1-9.
30. Kostin S., Hein S., Bauer E.P. et al. Spatiotemporal development and distribution of intercellular junctions in adult rat cardiomyocytes in culture // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 154-167.
31. Li J., Levin M.D., Xiong Y. et al. N-cadherin haploinsufficiency affects cardiac gap junctions and arrhythmic susceptibility // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 597-606.
32. Li J., Patel V.V., Kostetskii I. et al. Cardiac-specific loss of N-cadherin leads to alteration in connexins with conduction slowing and arrhythmogenesis // *Circulat. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 474-481.
33. Lickert H., Kutsch S., Kanzler B. et al. Formation of multiple hearts in mice following deletion of β -catenin in the embryonic endoderm // *Dev. Cell.* – 2002. – Vol. 3. – P. 171-181.
34. Lien W.H., Klezovitch O., Fernandez T.E. et al. α E-catenin controls cerebral cortical size by regulating the hedgehog signaling pathway // *Science.* – 2006. – Vol. 311. – P. 1609-1612.
35. Lillien J., Balsamo J., Arregui C. et al. Turn-off, drop-out: functional state switching of cadherins // *Dev. Dyn.* – 2002. – Vol. 224. – P. 18-29.
36. Maeda M., Holder E., Lowes B. et al. Dilated cardiomyopathy associated with deficiency of the cytoskeletal protein metavinculin // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 17-20.
37. McCrean P.D., Turck C.W., Gumbiner B.A homolog of the armadillo protein in Drosophila (plakoglobin) associated with Ecadherin // *Science.* – 1991. – Vol. 254. – P. 1359-1361.
38. McKoy G., Protonotarios N., Crosby A. et al. Identification of

- a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 2119-2124.
39. Nagafuchi A., Takeichi M., Tsukita S. The 102 kd cadherin-associated protein: similarity to vinculin and posttranscriptional regulation of expression // *Cell*. – 1991. – Vol. 65. – P. 849-857.
40. Nathke I.S., Hinck L., Swedlow J.R. et al. Defining interactions and distributions of cadherin and catenin complexes in polarized epithelial cells // *J. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 125. – P. 1341-1352.
41. Norgett E.E., Hatsell S.J., Carvajal-Huerta L. et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – № 9. – P. 2761-2766.
42. Norman M., Simpson M., Mogensen J. et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 636-642.
43. Nieset J.E., Redfield A.R., Jin F. et al. Characterization of the interactions of α -catenin with α -actinin and β -catenin/plakoglobin // *J. Cell. Sci.* – 1997. – Vol. 110. – P. 1013-1022.
44. Olson T.M., Illenberger S., Kishimoto N.Y. et al. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 431-437.
45. Pece S., Gutkind J.S. Signaling from E-cadherins to the MAPK pathway by the recruitment and activation of epidermal growth factor receptors upon cell-cell contact formation // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 41227-41233.
46. Perez-Moreno M., Davis M.A., Wong E. et al. p120-catenin mediates inflammatory responses in the skin // *Cell*. – 2006. – Vol. 124. – P. 631-644.
47. Piepenhagen P.A., Nelson W.J. Defining. E-cadherin-associated protein complexes in epithelial cells: plakoglobin, β - and γ -catenin are distinct components // *J. Cell. Sci.* – 1993. – Vol. 104. – P. 751-762.
48. Qian X., Karpova T., Sheppard A.M. et al. E-cadherin-mediated adhesion inhibits ligand-dependent activation of diverse receptor tyrosine kinases // *Embo J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 1739-1748.
49. Radice G.L., Rayburn H., Matsunami H. et al. Developmental defects in mouse embryos lacking N-cadherin // *Dev. Biol.* – 1997. – Vol. 181. – P. 64-78.
50. Rampazzo A., Nava A., Malacrida S. et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Amer. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 71. – P. 1200-1206.
51. Reynolds A.B., Herbert L., Cleveland J.L. et al. p120, a novel substrate of protein tyrosine kinase receptors and of p60v-src, is related to cadherin-binding factors β -catenin, plakoglobin and armadillo // *Oncogene*. – 1992. – Vol. 7. – P. 2439-2445.
52. Reynolds A.B., Daniel J., McCrean P.D. et al. Identification of a new catenin: the tyrosine kinase substrate p120cas associates with E-cadherin complexes // *Mol. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 14. – P. 8333-8342.
53. Sheikh F., Chen Y., Liang X. et al. α E-catenin inactivation disrupts the cardiomyocyte adherens junction, resulting in cardiomyopathy and susceptibility to wall rupture // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1-10.
54. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 1995. – Vol. 7. – P. 619-627.
55. Torres M., Stoykova A., Huber O. et al. An α -E-catenin gene trap mutation defines its function in preimplantation development // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 94. – P. 901-906.
56. Zemljic-Harpf A.E., Ponrartana S., Avalos R.T. et al. Heterozygous inactivation of the vinculin gene predisposes to stress-induced cardiomyopathy // *Amer. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165. – P. 1033-1044.
57. Zhou J., Qu J., Ping Yi X. et al. Upregulation of γ -catenin compensates for the loss of β -catenin in adult cardiomyocytes // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 270-276.
58. Zuppinger C., Schaub M.C., Eppenberger H.M. Dynamics of early contact formation in cultured adult rat cardiomyocytes studied by N-cadherin fused to green fluorescent protein // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 539-555.

Надійшла 23.06.2010 р.

Perturbations of adhesive complexes in a myocardium tissue as one of mechanisms of heart function disorders

O.O. Piven

The role of intercellular adhesion's molecules in maintaining of adult heart functioning is considered. The adhesion complexes of cardiac tissues, structure and function of adherent junctions are reviewed. Using example of original works, the function of intercellular adhesion proteins in maintenance of myocardium tissue architectures and its pumping function is surveyed, as well as their role in occurrence and development of some pathologies of heart.