

УДК 576.52

МІЖКЛІТИННА АДГЕЗІЯ У ФОРМУВАННІ ТА ФУНКЦІОНУВАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ. ГЕНЕТИЧНІ ДЕФЕКТИ, ЩО СПРИЧИНЯЮТЬ ВАДИ РОЗВИТКУ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ МІОКАРДА

О.О. ПІВЕНЬ

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України
Україна, 03143, Київ, вул. Заболотного, 150
e-mail: o.o.piven@imbg.org.ua

Розглянуто роль молекул міжклітинної адгезії у ембріогенезі, кардіогенезі та функціонуванні дорослого серця. Зроблено огляд основних адгезивних комплексів серцевого м'яза, детально розглянуто структуру та функцію адгеринового комплексу та його значення у підтриманні нормальної функції міокарда у нормі і патології, а також при ембріогенезі та ранньому кардіогенезі. Розглянуто зв'язок між генетичними порушеннями адгезивних комплексів тканини міокарда та вадами функції серця у людей.

Ключові слова: міжклітинна адгезія, адгеринові з'єднання, кадеринокатеніновий комплекс, нокаут гена, мутація, кардіогенез.

Вступ. Розвиток будь-якого багатоклітинного організму неможливий без динамічної та врегульованої міжклітинної адгезії. Адгезивні контакти між клітинами, з точки зору фізичної взаємодії, необхідні для організації та формування тканини. Очевидно, що міжклітинна адгезія надзвичайно важлива для підтримки ефективної комунікації клітин та забезпечує гомеостаз і виживання всього організму. Тож, рівновага та баланс між адгезією і міграцією клітин є необхідною практично для всіх етапів розвитку та функціонування тканини й організму. Вже починаючи зі специфікації стовбурової клітини, раннього ембріогенезу та більш пізнього морфогенезу і органогенезу, міжклітинні адгезивні контакти залучені у процеси диференціювання, формування тканини тощо. І білки кадеринокатенінового комплексу є найважливішим і найпоширенішим типом міжклітинної адгезії, що називається адгериновими сполуками, та мають принципове значення у перебігу цих процесів.

Окрім підтримання адгезивних контактів на рівні клітина-клітина вони відіграють активну роль у транзиції епітелію у мезинхиму та навпаки, що принципово для підтримання пластичності тканини у період ембріонального розвитку, але найважливішим та інтригуючим є те, що деякі компоненти кадеринокатенінового комплексу залучені і до активації та функціонування кількох основних сигнально-регуляторних шляхів клітини, які контролюють клітинний поділ, процес диференціювання та апоптоз [1, 2]. Усе це свідчить про важливість адгезивних комплексів не лише у підтриманні гомеостазу тканини та її функціонуванні, а й у процесі розвитку.

© О.О. ПІВЕНЬ, 2010

У цьому огляді основну увагу приділено ролі білків кадеринокатенінового комплексу у формуванні та ембріональному розвитку серцево-судинної системи, а також у підтриманні функції дорослого серця. Розглянуто експериментальні дані, що свідчать про принциповість правильної організації адгеринових з'єднань для функціонування та розвитку міокарда ссавців. Обговорено зв'язок між мутаціями генів білків адгеринових з'єднань та порушеннями функції міокарда.

Молекули міжклітинної адгезії, будова класичного кадеринокатенінового комплексу. Найважливішим і найпоширенішим типом міжклітинної адгезії є адгезія, що обумовлена членами родини Ca^{2+} -залежних білків, які характеризуються гомофільним типом взаємодії, кадеринами [3]. Кадерини були описані та охарактеризовані близько 30 років тому двома незалежними групами вчених, які досліджували механізм міжклітинної адгезії при ранньому морфогенезі [4–6]. На теперішній час у людини відомо вже більше,

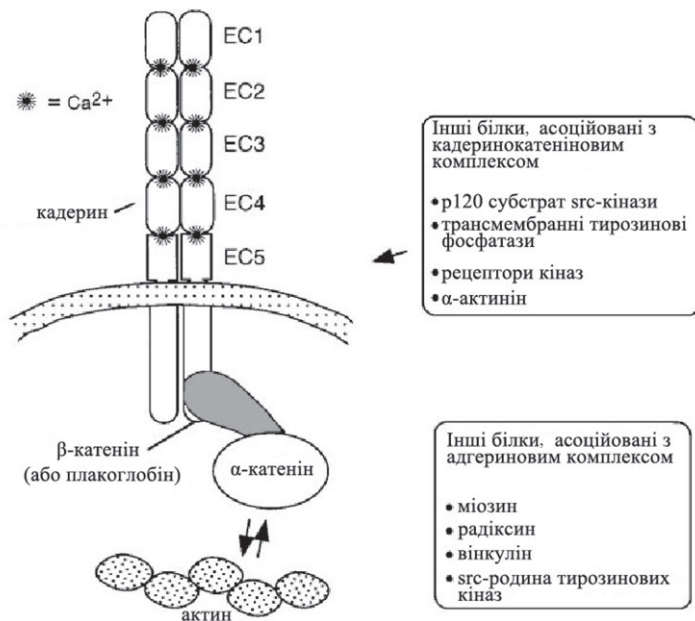
ніж 30 білків – членів родини кадеринів, але функція деяких з них й досі не відома.

У більшості типів клітин кадеринової сконцентровані в місцях міжклітинних контактів, де утворюють так звані адгеринові з'єднання. Класичні кадеринової – це трансмембранні білки, чия адгезивна активність регулюється цитоплазматичними партнерами, катенінами [7–8] (рис. 1).

Більшість видів клітин експресують декілька типів кадеринів, зокрема, скелетні м'язи експресують *R*-, *M*- та *N*-кадеринової. На противагу скелетним, у серцевому м'язі експресується лише один класичний кадеринової – *N*-кадеринової. *N*-кадеринової експресується на високому рівні як в ембріональному, так і в дорослому міокарді, де він локалізується в інтеркалярних дисках та у місцях тісного контакту сусідніх кардіоміоцитів [9].

У тканині міокарда *N*-кадеринової не тільки виконує важливу функцію у формуванні адгеринових сполук, але й бере участь у стабілізації та функціонуванні *gap*-з'єднань. Із використанням культивованих кардіоміо-

Рис. 1. Кадеринокатеніновий комплекс та білки, які асоційовані з адгериновим комплексом. Кадеринової – трансмембранний білок, екстрацелюлярний домен якого складається з п'яти кадеринових 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. Білки, які асоційовані з кадеринокатеніновим комплексом (верхній блок), але специфіка їхньої взаємодії малодосліджена. Інші білки, які концентруються у місцях адгеринових зв'язків (нижній блок), але їхній зв'язок із кадеринокатеніновим комплексом невідомий [8]



цитів щурів було показано, що *N*-кадерин концентрується у місцях міжклітинного контакту ще до того, як там з'являється коннексин 43 (C×43) [10, 11]. Це підтверджує гіпотезу, що *N*-кадерин необхідний для формування і порових з'єднань (*gap*-структур) також.

Як вже зазначалось вище, для кадєринів характерний гомофільний тип взаємодії, отже кадєрини своїм екстрацелюлярним доменом взаємодіють з іншими кадєринами того ж типу, нагадуючи свою взаємодією «блискавку». Внутрішньоклітинний домен класичних кадєринів має сайти зв'язування з катєнінами (рис. 1), які забезпечують зв'язок кадєринів та актинового цитоскелету клітини.

Катєніни були ідентифіковані з використанням методів коїмунопреципітації з *E*- та *N*-кадєринами [12–15]. На сьогоднішній день, на відміну від багаточисельної та різноманітної родини кадєринів, родина катєнінів виглядає скромніше: ідентифіковано та досліджено лише два α -катєніни [16–18], один β -катєнін [19–21] та один плакоглобін [22]. Також нещодавно, виділено та описано ще один білок – новий член родини катєнінів, асоційований з класичним кадєрин-катєніновим комплексом у деяких типах клітин – *p120^{ctn}* [23–25].

Попередні біохімічні дослідження класичного кадєринокатєнінового білкового комплексу показали, що такий комплекс має чіткий порядок організації. Ці дослідження проводили з використанням *E*-кадєринокатєнінового комплексу [26], але варто зауважити, що адгеринові з'єднання тканини міокарда, які представлені винятково *N*-кадєринокатєніновим комплексом, мають аналогічний порядок організації. Отже, було з'ясовано, що α -катєнін завжди локалізується на периферії кожного кадєрин-катєнінового комплексу. Останні дослідження підтвердили «коннекторну» роль α -катєніну, а саме: сполучення кадє-

ринокатєнінового комплексу з актином безпосередньо або опосередковано через зв'язок з α -актініном [26]. Також дослідження взаємодії білків показали, що α -катєнін має сайт для зв'язування з плакоглобіном та β -катєніном, який складається з 228 амінокислотних залишків, 23 з них необхідні для гідрофобної взаємодії або тільки з плакоглобіном, або лише з β -катєніном [27].

Кадєрин у своїй структурі також має спільний зв'язувальний сайт для β -катєніну або плакоглобіну, які у свою чергу зв'язуються з α -катєніном. Таким чином, два незалежних класичних кадєринокатєнінових комплекси у одній і тій же клітині можуть містити у своєму складі один β -катєнін або один плакоглобін [28–30]. Варто також зауважити, що плакоглобін (γ -катєнін) вперше був виділений та описаний як основний компонент десмосом, а проведений біохімічний аналіз показав високу спорідненість плакоглобіну з β -катєніном [20, 31, 32], що пояснює здатність плакоглобіну функціонально компенсувати останній при утворенні адгеринових з'єднань.

Катєнін *p120^{ctn}* вперше було ідентифіковано як субстрат для онкогенної тирозинкінази *src* та для фактора росту рецептора тирозинової кінази (*RTK*), рецептора колонієстимулювального фактора та інших [33–35]. Функціональна роль *p120^{ctn}* поки що не зрозуміла, але відомо, що цей катєнін безпосередньо взаємодіє з *E*-, *N*-, *P*-, та *VE*-кадєринами, але не взаємодіє з α -/ β -катєніном та плакоглобіном. Існує припущення про модулюючу роль *p120^{ctn}* у кадєринокатєніновому комплексі.

Отже, класичний кадєриноатєніновий комплекс має чітку структуру та організацію, що і забезпечує утворення та функціонування адгеринових з'єднань як у тканині міокарда так і в інших тканинах організму. Правильність організації адгеринових

з'єднань є принциповою для підтримання та забезпечення морфогенезу, органогенезу і підтримання архітектури тканини.

Участь білків кадеринокатенінового комплексу у сигнальній регуляції клітини.

Компоненти кадеринокатенінового комплексу, окрім структурної функції у стабілізації та організації міжклітинної адгезії, залучені також до кількох основних сигнальних механізмів клітини (рис. 2). Перш за все, це β -катенін, який відіграє ключову роль у канонічному *Wnt* сигналінгу, а саме, виступає у ролі кофактора транскрипції [36]. Участь β -катеніну в адгезивному або транскрипційному комплексі залежить від його статусу фосфорилування. Показано, що здатність β -катеніну зв'язуватись із кадерином та α -катеніном або виконувати сигнальну функцію залежить від того, якою

кіназою його буде фосфорильовано [37]. Окрім β -катеніну, інші білки – члени кадеринокатенінового адгезивного комплексу, залучені до регуляції сигнальних шляхів клітини.

Відомо, що активація рецептора тирозинової кінази (РТК) має важливе значення для розвитку багатоклітинних організмів і кадеринокатеніновий комплекс залучений до регуляції активності РТК [38]. Це комплексна і досить складна взаємодія. Показано, що *E*-кадєрин інгібує РТК сигналінг [39], а формування адгєринових з'єднань може спричиняти тимчасову його активацію [40]. Окрім того, результат функціональної взаємодії між кадеринокатеніновим комплексом та кіназним сигналінгом залежить також і від типу кадєрину. Показано, що *N*-кадєрин здебільшого є пози-

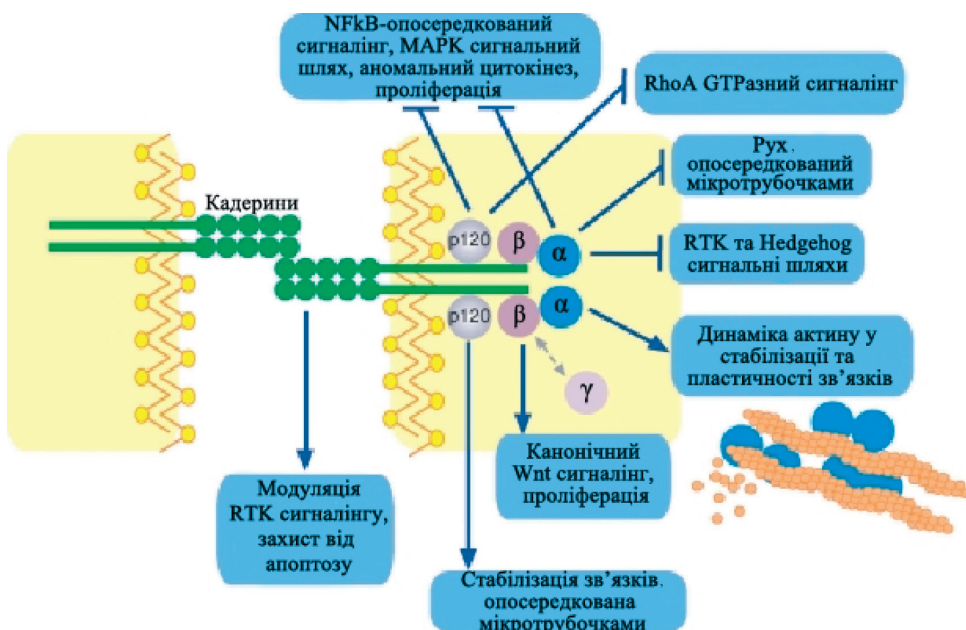


Рис. 2. Зв'язок білків кадеринокатенінового комплексу та сигнально-регуляторних шляхів клітини. Кадєрини залучені до регуляції активності рецептора РТК та захисту клітини від апоптозу. Катєнини залучені до контролювання кількох сигналінгів та мають різні функції. Альфа-катєнин та *p120* регулюють *NFkB* та *MAPK* сигнальні шляхи, цитокінез та проліферацію клітин. Окрім того, *p120* здатний контролювати *RhoA* сигналінг та організацію мікротрубочок цитоскелету, а для α -катєнину показана здатність брати участь у регуляції РТК та *Hedgehog* сигнальних шляхів клітини, а також руху, опосередкованого мікротрубочками. Бєта-катєнин є важливим учасником *Wnt* сигналінгу [2]

тивним регулятором *FGF* сигналіngu і активує метастазування ракових клітин [41].

Альфа-катенін та $\rho 120$ беруть участь у контролюванні *NF κ B* (ядерний фактор κ B) сигнального шляху, який у свою чергу має важливе значення при клітинному стресі та виживанні, а також досить часто гіперактивується при канцерогенезі [42, 43]. Нещодавні дослідження показали також, що α -катенін є негативним регулятором *Hedgehog* сигнального шляху, який відіграє важливу роль у регуляції ембріонального розвитку хребетних [44].

У цілому, експериментальні дані, накопичені на сьогоднішній день, свідчать про те, що кадеринокатеніновий комплекс відповідає не лише за утворення механічних контактів між клітинами, а й забезпечує зв'язок із сигнально-регуляторними механізмами клітини.

Роль кадеринокатенінового комплексу у ембріональному розвитку та кардіогенезі. Індуковані мутації генів кадеринокатенінового комплексу спричиняють порушення ембріонального розвитку. І структурна, і сигнально-регуляторна роль білків кадеринокатенінового комплексу свідчить про те, що вони мають важливе значення не лише для підтримання архітектури та гомеостазу тканини, а й відіграють важливу роль як у ембріональному розвитку цілого організму, так і у формуванні та розвитку ембріонального серця. З використанням нокаутних мишей показано, що індукована делеція гена *N*-кадерину в тканинах ембріона миші призводить до смертності десь посередині ембріонального розвитку. Смертність наступала у результаті багаточисельних морфологічних дефектів розвитку ембріона, які включали, зокрема, і серцево-судинні аномалії [45]. Про важливість *N*-кадерину у розвитку та формуванні ембріонального серця свідчать і результати, отримані з використанням *N*-кадерин-дефіцитних ембріональних стовбурових клітин. Показано,

що *N*-кадерин-дефіцитні кардіоміоцити не беруть участь у формуванні стінки міокарда [46].

Роль цитоплазматичних партнерів кадеринової катенінової системи у ембріональному розвитку також показана з використанням дослідних мишей. Так, мутація гена αE -катеніну, що призводила до втрати сайту зв'язування з актином, викликала порушення розвитку трофобласного епітеліуму та спричиняла зупинку розвитку ембріона на стадії бластоцисти [47]. Це свідчить про те, що αE -катенін є необхідним компонентом адгеринового комплексу, а втрата його функції має летальний ефект у ранньому ембріогенезі [48].

Ембріони з делецією *N*-кадерину та мутацією αE -катеніну гинули унаслідок порушень міжклітинної адгезії, на відміну від ембріонів з делецією гена β -катеніну. Мутантний фенотип останніх, скоріш за все, був результатом втрати сигнально-регуляторної функції β -катеніну на більш пізній стадії ембріонального розвитку, під час гастрюляції [36, 49, 50].

Делеція β -катеніну на стадії зиготи призводила до серйозних дефектів гастрюляції, спричиняла порушення розвитку структур голови і серця ембріона та призводила до смертності [49–51]. Усі ці вади ембріогенезу спричинені не порушеннями міжклітинної адгезії, оскільки плакоглобін був залучений у формування та підтримання адгеринових з'єднань за умов відсутності β -катеніну, а порушеннями сигналіngu клітини. Відомо, що канонічний *Wnt* сигналінг має критичне значення у гастрюляції та інших аспектах ембріонального розвитку, а втрата β -катеніну призводить до пригнічення його активності [52].

Як зазначено вище, плакоглобін може взаємодіяти і з кадерином у складі адгеринового комплексу, і з десмосомальними кадерином у складі десмосом. У цьому полягає унікальність цього білка. Відомо, що плакоглобін має високий ступінь гомо-

логії до β -катеніну [20] і, як було показано у експериментальних дослідженнях, здатний підтримувати структуру кадеринокатенінового комплексу після делеції останнього. Також існує припущення, що плакоглобін може бути залучений і до *Wnt* сигнальної регуляції клітини [53].

Дослідження ролі плакоглобіну у ембріональному розвитку ссавців були проведені з використанням нокаутних мишей, і у результаті цієї роботи показано, що плакоглобін має важливе структурне значення. Миші з делецією плакоглобіну на стадії зиготи гинули *in utero* через виразні дефекти морфогенезу серця та шкіри [54, 55]. Такі летальні порушення були спричинені аномальною функцією десмосом, і це свідчить про те, що β -катенін, незважаючи на високу спорідненість із плакоглобіном, не здатний підтримувати структуру та функцію десмосом за умов делеції останнього.

Оскільки порушення адгеринових з'єднань у ранньому ембріогенезі мають летальні наслідки, то дослідження ролі білків кадеринокатенінового комплексу у ембріональному розвитку серця можливе лише з використанням умовнонокаутних та трансгенних тварин, які експресують бактеріальну *Cre*-рекомбіназу під контролем тканиноспецифічного промотора [56]. Саме таку модель було використано у наших дослідженнях [57, 58].

Делеція *N*-кадерину лише у тканині ембріонального серця призводила до виражених морфологічних затримок розвитку ембріонів терміном гестації 9,5 та 10,5 діб (рис. 3, а, б), більш того, при подальшому аналізі мутантних ембріонів на більш пізніх термінах гестації (12,5 діб) спостерігали повну мацерацію плоду [57, 58]. У цій роботі було показано, що втрата *N*-кадерину у тканині ембріонального серця спричиняла порушення формування серцево-судинної системи, призводила до витончення стінки міокарда (рис. 3, в, г).

Цікавим виявився і той факт, що *N*-кадерин є критичним не лише для розвитку ембріонального серця, а й регулює рівень експресії β -катеніну у тканині міокарда: після делеції *N*-кадерину спостерігали і зменшення рівня експресії β -катеніну [57, 58].

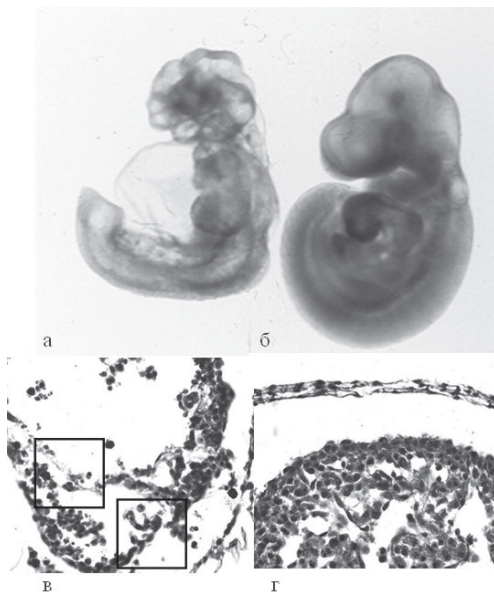


Рис. 3. Делеція гена *N*-кадерину на ранніх термінах гестації (Е 10,5) призводить до виражених затримок у розвитку: а – ембріон із делетованим геном *N*-кадерину; б – ембріон дикого типу; в–г – делеція *N*-кадерину спричиняє витончення стінок ембріонального серця (в – виділено квадратиком); в – ембріон із делецією гена *N*-кадерину; г – ембріон дикого типу

При дослідженні ролі катенінів у кардіогенезі також використовували умовнонокаутних мишей та рекомбіназу, яка експресується лише у тканині ембріонального серця. На відміну від делеції αE - або β -катеніну у зиготі, делеція цих білків винятково у тканині серця не призводила до летального ефекту та виражених вад розвитку міокарда. Очевидно, в ембріонів з нокаутом цих генів формування серцево-судинної системи відбувалось завдяки функціональній компенсації іншими білками з родини катенінів (αT -катеніну та пла-

коглобіну відповідно). На користь такого припущення свідчать і літературні дані [59], і отримані нами результати імунологічних досліджень зрізів тканини серця ембріонів із делетованим геном αE -катеніну. За умов делеції цього гена у тканині ембріонального серця спостерігали підвищення рівня експресії іншого білка цієї родини – αT -катеніну. Варто також зазначити, що делеція як αE -катеніну, так і β -катеніну не впливала на рівень експресії N -кадерину. Усе це свідчить про можливість організації та формування адгеринового комплексу, тобто утворення міжклітинної адгезії, за умов делеції цитоплазматичних партнерів N -кадерину (αE -катеніну або β -катеніну) в ембріональному серці. Однак, ефективність функціонального заміщення αT -катеніном та плакоглобіном делетованого αE -катеніну та β -катеніну відповідно остаточно не з'ясована, оскільки у нашій роботі ми спостерігали і часткову летальність ембріонів із нокаутом гена β -катеніну, і слабку життєздатність як гомо-, так і гетерозиготних новонароджених тварин з нокаутом цього гена. Тривалість життя новонароджених тварин із нокаутом гена β -катеніну або α -катеніну та їхня чутливість до розвитку серцевих патологій є відкритим і важливим питанням для подальших досліджень.

Таким чином, адгеринові з'єднання, за рахунок їхньої структурної та сигнальної функції, надзвичайно важливі для регуляції раннього ембріогенезу ссавців. Делеція/мутація білків катеринокатенінового комплексу призводить до чисельних вад розвитку та має летальний фенотип. У кардіогенезі ссавців принципове значення має N -кадерин; делеція цього білка, на відміну від його цитоплазматичних партнерів, призводить до порушень формування ембріонального серця та ембріональної смертності.

Порушення адгеринових з'єднань внаслідок мутацій призводить до роз-

витку серцевих патологій у дорослому міокарді. Важливість правильної організації адгеринових з'єднань для функціонування серця показана з використанням нокаутних та трансгенних тварин. Так, І. Костецьким та Г. Редіс показано, що делеція N -кадерину у дорослому серці призводить до яскраво вираженої тахікардії шлуночка, внаслідок якої наступала смертність дослідних мишей протягом 2 місяців [60]. Як виявилось, втрата N -кадерину в міокарді дорослих мишей призводила до повної дисоціації структурних компонентів інтеркалярних дисків – адгеринових з'єднань, десмосом та *gap*-з'єднань, які в нормі забезпечують міжклітинну взаємодію. Окрім того, делеція N -кадерину в серці мишей супроводжувалась суттєвим зменшенням рівня експресії конексину 43, основного білка порових з'єднань міокарда, що спричиняло порушення системи генерації та підтримання електричного імпульсу. Таким чином, авторами було запропоновано новий механізм розвитку серцевої аритмії, який є наслідком втрати N -кадерину у тканині серця [60].

Зв'язок між N -кадериним та конексинами 43 виявлено і у дослідженнях гетерозиготних за делецією N -кадерину у тканині серця мишей. Автори довели, що не лише повна відсутність катерину, а й його дефіцит у тканині міокарда призводить до порушення генерації та передачі електричного імпульсу внаслідок зниження експресії конексину 43 [61]. У таких тварин спостерігали розвиток спонтанної серцевої аритмії. Отримані авторами дані підтверджують важливість N -кадерину для підтримки та забезпечення нормальної функції дорослого серця і підтверджують попереднє припущення авторів, що порушення організації адгеринового комплексу у тканині дорослого серця внаслідок втрати N -кадерину може бути механізмом розвитку серцевої аритмії.

Про дезорганізацію адгеринових з'єднань – як можливий механізм розвитку серцевих патологій, свідчить і робота [62], у якій показано, що порушення міжклітинної адгезії шляхом спрямованої делеції гена вінкуліну призводить до розвитку дилатаційної кардіоміопатії. Варто зауважити, що вінкулін – лише асоційований з кадеринокатеніновим комплексом білок і його функція – це зв'язок актинового цитоскелету з мембраною. Вінкулін також може зв'язуватись з багатьма білками, у тому числі і з α -катеніном.

Порушення організації адгеринових з'єднань на рівні зв'язку кадеринової та актинового цитоскелету були досліджені двома незалежними групами вчених із використанням нокаутних як за β -, так і за α -катеніном тварин. У обох випадках автори не отримали летального фенотипу, але порушення правильної організації кадеринокатенінового комплексу призводило до розвитку серцевих патологій. Так, показано, що делеція гена β -катеніну у дорослому серці мишей за результатами, отриманими групою вчених під керівництвом Фіган Лі, не призводила до летального ефекту [59], більш того, мутантні тварини не відрізнялись від нормальних ні за фізіологічними, ні за морфологічними ознаками. Імунологічні дослідження показали, що за умов делеції гена β -катеніну відбувалось підвищення рівня експресії гена плакоглобіну (γ -катенін) [59]. Як було зазначено вище, плакоглобін бере участь у формуванні десмосом та адгеринових з'єднань і здатний функціонально заміщати β -катенін.

Результати, отримані іншими групами дослідників [63, 64], показали, що делеція α - або β -катеніну в дорослому міокарді у ранні строки спостережень дійсно не призводила до смертності тварин. Здебільшого нокаутні тварини мали нормальний фенотип, і лише у віддалені після делеції строки (32 тижні) автори спостерігали

морфологічні зміни тканини міокарда: витончення стінок серця, що призводило до розвитку кардіоміопатії.

Дані, отримані з використанням експериментальних тварин, переконливо свідчать про важливість та необхідність правильної організації адгеринових з'єднань для підтримання функції дорослого серця людини. Складається враження, що порушення організації кадеринокатенінового комплексу у дорослому серці можуть спричинити захворювання міокарда. Так було виявлено зміну експресії β -катеніну при розвитку гіпертрофії серця [65]. Вірогідно, мутації, що спричиняють порушення міжклітинної адгезії та ефективної комунікації між кардіоміоцитами, можуть бути однією з причин виникнення аритмій, кардіоміопатій та ін. Відомо, що мутація гена плакоглобіну у людини призводить до розвитку синдрому *Naxos* [66, 67]: аритмогенної кардіоміопатії правого шлуночка, раптової смерті, фіброзу тканини міокарда та ін. (табл.). Цей синдром розвивається внаслідок часткової втрати функції білка як у організації адгеринових з'єднань, так і десмосом. Також у людини було ідентифіковано мутацію гена вінкуліну – білка, який асоційований з кадеринокатеніновим комплексом, що призводить до розвитку дилатаційної та гіпертрофічної кардіоміопатії, прогресуючої серцевої недостатності [68, 69].

Зв'язку між мутаціями інших білків кадеринокатенінового комплексу (*N*-кадеринової, β -катеніну та α -катеніну) та захворюваннями серцево-судинної системи у людей поки що не виявлено. Можливо тому, що повна втрата активності цих білків має летальні наслідки ще у ранньому ембріогенезі. Ймовірно, що часткова втрата активності цих білків може бути причиною виникнення та розвитку патологій функції міокарда, і це питання потребує подальшого дослідження, оскільки саме адгери-

Таблиця. Мутації, які призводять до порушень структури інтеркалярних дисків, пов'язані з серцевою аритмією у людей

Генетична мутація	Тип успадкування	Фенотип	Посилання
Дефекти адгеринових з'єднань			
Плакоглобін (2157del2TG)	Аутосомний рецесивний	ARVC (аритмія, SCD, фіброз тканини міокарда, серцева недостатність), синдром Naхos (підвищене оволосіння, кератодермія)	[66, 67]
Вінкулін/метавінкулін (Arg975Trp; Leu954del; Ala934Val)	Аутосомний домінантний	Делятаційна та гіпертрофічна кардіоміопатія, прогресуюча серцева недостатність	[68, 69]
Дефекти десмосом			
Плакоглобін (2157del2TG)	Аутосомний рецесивний	ARVC (аритмія, SCD, фіброз тканини міокарда, серцева недостатність), синдром Naхos (підвищене оволосіння, кератодермія)	[66, 67]
Десмоплакін (Ser229Arg)	Аутосомний домінантний	ARVC	[70]
Десмоплакін (2034insA)	Аутосомний домінантний	Лівостороння ARVC, захворювання шкіри	[71]
Десмоплакін (7901del1G)	Аутосомний рецесивний	Синдром Carvajal (кардіоміопатія лівого шлуночка, підвищене оволосіння, кератодермія)	[72]
Десмоплакін (Gly2375Arg)	Аутосомний рецесивний	ARVC, підвищене оволосіння	[73]
Плакофілін 2	Аутосомний рецесивний	ARVC	[74]
Дефекти порових з'єднань			
Конексин 40 (-44G→A; +71A→G)	Аутосомний рецесивний	Асистолія передсердь	[75]

Примітки: ARVC – аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка; SCD (*Sudden cardiac death*) – раптова кардіальна смерть.

нові з'єднання забезпечують сильну міжклітинну адгезію у тканині серця.

Щодо інших адгезивних комплексів (порові з'єднання та десмосоми), які входять до складу інтеркалярних дисків дорослого міокарда людини, було показано, що мутації десмоплакіну та плакофіліну 2 [70–74] викликають порушення організації та адгезивної функції десмосом та, як наслідок, спричиняють розвиток аритмії (табл). Дефекти порових з'єднань, внаслідок мутації конексину 40 [75], також призводять до захворювань міокарда у людини (табл).

Таким чином, адгеринові зв'язки відіграють важливу роль не лише у ембріональному розвитку організму, кардіогенезі, а й у функціонуванні дорослого міокарда.

Делеція/мутація білків кадеринокатенинового комплексу у ранньому ембріогенезі має летальні наслідки. Критичну роль у регуляції ембріонального розвитку серця відіграє N-кадерин. Порушення міжклітинної адгезії внаслідок мутацій цього гена має летальний ефект. Однак, виникає враження, що функція β- або α-катеніну є важливішою для підтримання нормального

функціонування дорослого серця, аніж для його ембріонального розвитку.

Загалом зрозуміло, що міжклітинні взаємодії, насамперед білки адгеринових з'єднань, мають критичне значення для підтримання функції дорослого міокарда та кардіогенезу. Правильна структурна організація кадєрин-катєнінового комплексу принципова для функціонування серця як єдиного синцитію, а порушення цього комплексу, ймовірно, призводить до розвитку серцевих патологій. Питання щодо участі білків кадєрин-катєнінового комплексу у механізмі розвитку порушень функції міокарда є перспективним для подальших досліджень.

Перелік літератури

1. *Cavey M., Lecuit T.* Molecular bases of cell-cell junctions stability and dynamics // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2009. – Vol. 1, № 5. – P. a002998.
2. *Stepniak E., Radice G., Vasioukhin V.* Adhesive and signaling functions of cadherins and catenins in vertebrate development // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2009. – Vol. 1, № 5. – P. 002949.
3. *Takeichi M.* Morphogenetic roles of classic cadherins // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1995. – Vol. 7, № 5. – P. 619–627.
4. *Takeichi M.* Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins // *J. Cell Biol.* – 1977. – Vol. 75, № 7. – P. 464–474.
5. *Kemler R., Babinet C., Eisen H., Jacob F.* Surface antigen in early differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1977. – Vol. 74, № 10. – P. 4449–4452.
6. *Hyafil F., Morello D., Babinet C., Jacob F.* A cell surface glycoprotein involved in the compaction of embryonal carcinoma cells and cleavage stage embryos // *Cell.* – 1980. – Vol. 21, № 3. – P. 927–934.
7. *Lilien J., Balsamo J., Arregui C., Xu G.* Turn-off, drop-out: functional state switching of cadherins // *Dev. Dyn.* – 2002. – Vol. 224, № 1. – P. 18–29.
8. *Yap A., Briehner W., Gumbiner B.* Molecular and functional analysis of cadherin-based adherens junctions // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 119–146.
9. *Kemler R., Babinet C., Eisen H., Jacob F.* Surface antigen in early differentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1977. – Vol. 74, № 10. – P. 4449–4452.
10. *Kostin S., Hein S., Bauer E.P., Schaper J.* Spatio-temporal development and distribution of intercellular junctions in adult rat cardiomyocytes in culture // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85, № 2. – P. 154–167.
11. *Zuppinge 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, № 4. – P. 539–555.
12. *Ozawa M., Baribault H., Kemler R.* The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species // *EMBO J.* – 1989. – Vol. 8, № 6. – P. 1711–1717.
13. *Vestweber D., Kemler R.* Some structural and functional aspects of the cell adhesion molecule uvomorulin // *Cell Differ.* – 1984. – Vol. 15, № 2. – P. 269–273.
14. *Peyrieras N., Louvard D., Jacob F.* Characterization of antigens recognized by monoclonal and polyclonal antibodies directed against uvomorulin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – Vol. 82. – P. 8067–8071.
15. *Ozawa M., Kemler R.* Molecular organization of the uvomorulin-catenin complex // *J. Cell Biol.* – 1992. – Vol. 116, № 4. – P. 989–996.
16. *Herrenknecht K., Ozawa M., Eckerskorn C., Lottspeich F., Lenter M., Kemler R.* The uvomorulin-anchorage protein a catenin is a vinculin homologue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, № 9. – P. 9156–9160.
17. *Nagafuchi A., Takeichi M., Tsukita S.* The 102 kd cadherin-associated protein: similarity to vinculin and posttranscriptional regulation of expression // *Cell.* – 1991. – Vol. 65, № 5. – P. 849–857.
18. *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, № 2. – P. 293–301.
19. *McCrea P. D., Turck C.W., Gumbiner B.* A homolog of the armadillo protein in Drosophila (plakoglobin) associated with E-cadherin // *Science.* – 1991. – Vol. 254, № 5036. – P. 1359–1361.
20. *Butz S., Stappert J., Weissig H., Kemler R.* Plakoglobin and β -catenin: distinct but closely related // *Science.* – 1992. – Vol. 257, № 5073. – P. 1142–1144.
21. *Hulsken 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, № 6. – P. 2061–2069.
22. *Franke W.W., Goldschmidt M.D., Zimbelmann R. et al.* Molecular cloning and amino acid sequence

- of human plakoglobin, the common junctional plaque protein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86, № 11. – P. 4027–4031.
23. Reynolds A.B., Herbert L., Cleveland J.L., Berg S.T., Gaut J.R. 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, № 12. – P. 2439–2445.
 24. Reynolds A.B., Daniel J., McCrea 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, № 12. – P. 8333–8342.
 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, № 2. – P. 129–146.
 26. 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, № 8. – P. 1013–1022.
 27. Huber O., Krohn M., Kemler R. A specific domain in α -catenin mediates binding to β -catenin or plakoglobin // J. Cell Sci. – 1997. – Vol. 110, № 8. – P. 1759–1765.
 28. Hinck L., Nathke I.S., Papkoff J., Nelson W.J. Dynamics of cadherin/catenin complex formation: novel protein interactions and pathways of complex assembly // J. Cell Biol. – 1994. – Vol. 125, № 6. – P. 1327–1340.
 29. Ozawa M., Kemler R. Molecular organization of the uvomorulin-catenin complex // J Cell Biol. – 1992. – Vol. 116, № 4. – P. 989–996.
 30. 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, № 6. – P. 1341–1352.
 31. 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, № 3. – P. 751–762.
 32. Reynolds A.B., Roesel D.J., Kanner S.B., Parsons J.T. Transformation-specific tyrosine phosphorylation of a novel cellular protein in chicken cells expressing oncogenic variants of the avian cellular src gene // Mol. Cell. Biol. – 1989. – Vol. 9, № 9. – P. 629–638.
 33. Knudsen K.A., Wheelock M.J. Plakoglobin, or an 83-kD homologue distinct from β -catenin, interacts with E-cadherin and N-cadherin // J. Cell Biol. – 1992. – Vol. 118, № 3. – P. 671–679.
 34. 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, № 3. – P. 751–762.
 35. Reynolds A.B., Roesel D.J., Kanner S.B., Parsons J.T. Transformation-specific tyrosine phosphorylation of a novel cellular protein in chicken cells expressing oncogenic variants of the avian cellular src gene // Mol. Cell. Biol. – 1989. – Vol. 9, № 9. – P. 629–638.
 36. Grigoryan T., Wend P., Klaus A., Birchmeier W. 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, № 17. – P. 2308–2341.
 37. Daugherty R.L., Gottardi C.J. Phospho-regulation of β -catenin adhesion and signaling functions // Physiology (Bethesda). – 2007. – Vol. 22, № 10. – P. 303–309.
 38. Erez N., Bershadsky A., Geiger B. Signaling from adherens-type junctions // European journal of cell biology. – 2005. – Vol. 84, № 2. – P. 235–244.
 39. 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, № 8. – P. 1739–1748.
 40. 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, № 52. – P. 41227–41233.
 41. Suyama K., Shapiro I., Guttman M., Hazan R.B. A signaling pathway leading to metastasis is controlled by N-cadherin and the FGF receptor // Cancer Cell. – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 301–314.
 42. Perez-Moreno M., Davis M.A., Wong E. et al. p120-catenin mediates inflammatory responses in the skin // Cell. – 2006. – Vol. 124, № 3. – P. 631–644.
 43. Kobiela A., Fuchs E. Links between α -catenin, NF-kappaB, and squamous cell carcinoma in skin // Proc Natl Acad Sci. – 2006. – Vol. 103, № 7. – P. 2322–2327.
 44. Lien W.H., Klezovitch O., Fernandez T.E. et al. α -Catenin controls cerebral cortical size by regulating the hedgehog signaling pathway // Science. – 2006. – Vol. 311, № 44. – P. 1609–1612.
 45. Radice G.L., Rayburn H., Matsunami H. et al. Developmental defects in mouse embryos lacking N-cadherin // Dev. Biol. – 1997. – Vol. 181, № 1. – P. 64–78.
 46. Kostetskii I., Moore R., Kemler R., Radice G. Differential adhesion leads to segregation and ex-

- clusion of N-cadherin-deficient cells in chimeric embryos // *Dev. Biol.* – 2001. – Vol. 234, № 1. – P. 72–79.
47. *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, № 3. – P. 901–906.
 48. *Ohsugi M., Hwang S.Y., Butz S. et al.* Expression and cell membrane localization of catenins during mouse preimplantation development // *Dev Dyn.* – 1996. – Vol. 206, № 4. – P. 391–402.
 49. *Haegel H., Larue L., Ohsugi M. et al.* Lack of β -catenin affects mouse development at gastrulation // *Development.* – 1995. – Vol. 121, № 11. – P. 3529–3537.
 50. *Huelsken J., Vogel R., Brinkmann V. et al.* Requirement for β -catenin in anterior–posterior axis formation in mice // *J. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 148, № 3. – P. 567–578.
 51. *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, № 2. – P. 171–181.
 52. *Cadigan K.M., Peifer M.* Wnt signaling from development to disease: insights from model systems // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. a002881.
 53. *Marrs J.A., Nelson W.J.* The translocation of γ -catenin to the nucleus further indicates that it can function as a signaling molecule in the Wnt/wingless pathway. Cadherin cell adhesion molecules in differentiation and embryogenesis // *Int. Rev. Cytol.* – 1996. – Vol. 165. – P. 159–205.
 54. *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.
 55. *Bierkamp C., Schwarz H., Huber O., Kemler R.* Desmosomal localization of β -catenin in the skin of plakoglobin null-mutant mice // *Development.* – 1999. – Vol. 126. – P. 371–381.
 56. *Agah R., Frenkel P.A., French B.A. et al.* Gene recombination in postmitotic cells. Targeted expression of Cre recombinase provokes cardiac-restricted, site-specific rearrangement in adult ventricular muscle in vivo // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100, № 1. – P. 169–179.
 57. *Piven O., Mazewich L., Lukash L. et al.* N-cadherin-mediated adhesion in early heart development // *European Journal of clinical Investigation.* – 2008. – Vol. 38, № 1. – P. 40.
 58. *Півень О.О., Костецький І.Є., Мацевич Л.Л. та ін.* Делеція гена N-кадєрину має критичне значення для ембріогенезу серця ссавців // Актуальність проблем акушерства і генекології, клінічної імунології та медичної генетики. – Київ – Лу-
- ганськ. – 2010. – Збірник наукових праць. – Вип. 19. – С. 374 – 381.
 59. *Zhou J., Qu J., Yi X. et al.* Upregulation of γ -catenin compensates for the loss of β -catenin in adult cardiomyocytes // *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 270–276.
 60. *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 // *Circulation Research.* – 2005. – № 18. – P. 1–9.
 61. *Li J., Levin M. D., Xiong Y. et al.* L. N-cadherin haploinsufficiency affects cardiac gap junctions and arrhythmic susceptibility // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 597–606.
 62. *Zemljic-Harpf A.E., Miller J.C., Henderson S.A. 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.
 63. *Chen X., Shevtsov S.P., Hsich E. et al.* The 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.
 64. *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, № 10. – P. 1–10.
 65. *Masuelli L., Bei R., Sacchetti P., et al.* Increased β -catenin levels were detected in the intercalated disc in heart specimens from patients with inherited cardiac hypertrophy // *Cardiovasc Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 376–387.
 66. *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, № 1. – P. 3–11.
 67. *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, № 17. – P. 2119–2124.
 68. *Olson T.M., Illenberger S., Kishimoto N.Y., et al.* Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 4. – P. 431–437.
 69. *Maeda M., Holder E., Lowes B. et al.* Dilated cardiomyopathy associated with deficiency of the cytoskeletal protein metavinculin // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 1. – P. 17–20.
 70. *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 // *Am J Hum Genet.* – 2002. – Vol. 71, № 5. – P. 1200–1206.
71. *Norman M., Simpson M., Mogensen J. et al.* Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, № 5. – P. 636–642.
72. *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.
73. *Alcalai R., Metzger S., Rosenheck S., et al.* A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 319–327.
74. *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, № 11. – P. 1162–1164.
75. *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 // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92, № 12. – P. 14–22.

Представлено В.А. Кунахом
Надійшла 08.06.2010

МЕЖКЛЕТОЧНАЯ АДГЕЗИЯ
В ФОРМИРОВАНИИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ, КОТОРЫЕ
ВЫЗЫВАЮТ НЕДОСТАТКИ РАЗВИТИЯ
И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА

О.О. Пивень

Институт молекулярной биологии и генетики НАН
Украины
Украина, 03680, Киев, ул. Заболотного, 150
e-mail: o.o.piven@imb.org.ua

Рассмотрена роль молекул межклеточной адгезии в эмбриогенезе, кардиогенезе и функ-

ционировании взрослого миокарда. Сделан обзор основных адгезивных комплексов сердечной мышцы, детально рассмотрены структура и функции адгеринового комплекса и его значение в поддержании нормальной функции миокарда в норме и патологии, а также при эмбриогенезе и раннем кардиогенезе. Рассмотрено связь между генетическими нарушениями адгезивных комплексов ткани миокарда и нарушениями функции сердца у людей.

Ключевые слова: межклеточная адгезия, адгериновые соединения, кадгерин-катениновый комплекс, нокаут гена, мутация, кардиогенез.

INTERCELLULAR ADHESION IN THE FORMATION AND FUNCTIONING OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM. GENETIC DEFECTS THAT CAUSE THE VIOLATION OF DEVELOPMENT AND FUNCTION OF MYOCARDIUM

O.O. Piven

Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine
Ukraine, 03680, Kyiv, Zabolotnoho str., 150
e-mail: o.o.piven@imb.org.ua

The role of intercellular adhesion's molecules in embryogenesis, cardiogenesis and adult heart functioning was considered. The adhesions complexes of cardiac tissues were reviewed. Structure and function of adherent junctions, their role in maintenance of normal function of myocardium in norm and under pathology, and at embryogenesis and early cardiogenesis were considered. The relationship between genetic disorders of adhesion complex of myocardial tissue and human's heart disease were discussed.

Key words: intercellular adhesion, adherent junctions, cadherin-catenin complex, knockout of gene, mutations, cardiogenesis.