

І.С. Хріпков
А.А. Голікова
Д.О. Сутирін

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 24.08.2023

Прийнята: 15.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.174-183>

УДК 616-002.18:612.176.

ШЛЯХИ ТА МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ В КАРДІОМІО- ЦИТАХ

Khripkov I.S.  ✉, Golikova A.A., Sutyurin D.O. Pathways and mechanisms of cell cycle regulation in cardiomyocytes.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Diseases of the cardiovascular system occupy a leading place among morbidity and mortality in all countries of the world. Understanding the cellular mechanisms of development, functioning and compensatory-adaptive changes of the cardiovascular system has become indispensable both for fundamental research and for attempts to invent new and more effective methods of treatment. In our opinion, a promising direction of influence on the processes of cell cycle regulation in static cell populations is the use of micro-RNA, which involve several intracellular molecular mechanisms in the realization of their effect. Micro-RNAs (miRNAs) are short, single-stranded, non-coding RNAs that regulate gene expression at the post-transcriptional level. Generally, miRNAs negatively regulate gene expression by interacting with the 3' untranslated region (NTO) of specific target mRNAs in sequence. MiRNAs play an important role in the prenatal and postnatal heart. Cardiac deletion of the Dicer gene, which is required to process pre-miRNA into active mature forms, leads to embryonic mortality due to developmental defects and cardiac dysfunction. Targeted removal of cardio- and skeletal-muscle-specific miRNA-1 in mice has shown that a subtle change in the dosage of this miRNA leads to a striking abnormality in the cell cycle in cardiomyocytes and has a profound effect on heart development and maintenance. It has recently been reported that cardiomyocyte proliferation can be stimulated by exogenous siRNA administration, which adds a new dimension to the regulation of cardiomyocyte proliferation. Previous studies have shown that miRNA-204 regulates the division and differentiation of human progenitor cells into cardiomyocytes. Experiments have also shown both in vitro and in vivo models support the critical involvement of miRNA-204 in cardiomyocyte proliferation. The pro-proliferative effects of miRNA-204 overexpression on cardiomyocytes were mediated through the Jarid2 signaling pathway.

Key words: micro-RNA, cardiomyocytes, proliferation.

Citation:

Khripkov IS, Golikova AA, Sutyurin DO. [Pathways and mechanisms of cell cycle regulation in cardiomyocytes]. Morphologia. 2023;17(3):174-83. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.174-183>

 Khripkov I.S. 0000-0003-0378-8414

✉ histoexpert@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Захворювання серцево-судинної системи посідають провідне місце серед захворюваності та смертності у всіх країнах світу. Розуміння клітинних механізмів розвитку, функціонування та компенсаторно-адаптаційних змін серцево-судинної систем стало незамінним як для фундаментальних досліджень, так і для спроб винайти нові та більш ефективні способи лікування. Після серйозних ушкоджень міокард не відновлюється, на відміну від інших органів, таких як печінка, шкіра або кістки. Дослідження ізольованих клітин серцевого м'яза стало необхідним для встановлення фармакологічних і хірургічних методів лікування. Проте вони діють лише на

перевантажені кардіоміоцити і все одно можливий розвиток термінальної стадії серцевої недостатності [1].

Метою нашого дослідження є аналіз наукової літератури присвячений вивченню молекулярних механізмів та шляхів регуляції клітинного циклу в кардіоміоцитах.

Кардіоміоцити демонструють очевидну варіацію їх проліфераційних показників протягом ембріонального та постнатального періодів [2]. Ці клітини швидко діляться під час розвитку серця, що призводить до морфогенезу серця. Після народження проліферація кардіоміоцитів припиняється, і міоцити проходять термінальне виве-

дення з клітинного циклу. Згодом ріст серцевого м'яза досягається збільшенням у розмірах, але не кількістю клітин [3]. Кардіоміоцити дорослої людини мають дуже обмежений потенціал для самовідновлення та входження до клітинного циклу. Останнім часом вивчено оновлення клітин серцевого м'яза, а індукція проліферації кардіоміоцитів стала потенційним втручанням стратегії регенерації серця та відновлення після значних ушкоджень. Проліферація кардіоміоцитів може бути стимульована для відновлення маси серцевого м'яза після ураження у дорослих тварин [4]. Проте відсутні ефективні стратегії для керування проліферації термінально диференційованих кардіоміоцитів.

В основі регуляції мітотичного циклу клітин лежить взаємодія між циклінами та циклін – залежними кіназами під час проходження точок рестрикції. Під час клітинного циклу існують так звані контрольні точки (чекпоінти), в яких контролюється та регулюється проходження клітинного циклу. Завдання контрольних точок – запобігти продовженню клітинного циклу за наявності порушень в його процесах. У клітинному циклі є три (5) основні контрольні точки: G₁-чекпоінт (точка рестрикції), G₂/M-чекпоінт та M-чекпоінт (точка контролю веретена або кінетохорна точка) [5].

У точці рестрикції пресинтетичний період поділяється на постмітотичну та пресинтетичну частини, а клітина приймає «остаточне рішення» про подальше просування в клітинному циклі. Після входження в синтетичний період або, навпаки, довгий час залишається в інтерфазі, зупиняючись у фазі G₀. Щоб пройти точку G₁ та перевести клітину у другу частину періоду з подальшим входом у синтетичний період необхідна постійна стимуляція мітогенними сигналами (ендогенними або екзогенними). Крім того, в точці рестрикції перевіряються цілісність ДНК та розмір клітин. Після проходження контрольної точки вплив мітогенних сигналів більше не є необхідним. Клітина стає повністю рефрактерною до мітогенних сигналів до завершення циклу поділу. У разі недостатнього впливу мітогенних сигналів, наявності пошкодження ДНК або недостатнього розміру клітин, клітина зупиняється в інтерфазі з можливістю виведення з нього при достатній кількості мітогенних сигналів.

Контрольна точка G₂/M відповідає за перевірку репліки ДНК у синтетичний період. Перевіряється цілісність ДНК, що залишилася після попередньої контрольної точки. У разі помилок поділ клітини забороняється, а ДНК або дореплікується, якщо вона не була повністю реплікована, або відбувається її відновлення, якщо ДНК пошкоджена.

У контрольній точці M, яку також називають контрольною точкою метафази, перевіряється якість кріплення хромосом до волокон верете-

на поділу. Хромосоми, в свою чергу, більш не обмежені ядерною оболонкою та можуть вільно пересуватися по цитоплазмі. Тому при незакріпленні хромосом після поділу клітини виникне анеуплоїдія. Якщо всі хромосоми якісно фіксовані, ініціюється протеолітична реакція, що призводить до руйнування білків когезинів. Водночас з цим відбувається скорочення прікріплених до кінетохор мікротрубочок, що і призводить до розходження хроматид. [6].

Клітинний цикл контролюється за допомогою білків, зокрема циклінів та циклінозалежних кінази (cyclin-dependent kinases), які запускають процеси фосфорилування. Циклін-залежні кінази – білки, що активуються спочатку фосфорилуванням шляхом з'єднання з цикліном, а далі активацією за допомогою CDK-активуєчої кінази. Окрім безпосередньої участі в регуляції клітинного циклу, циклін-залежні кінази також беруть участь у регуляції транскрипції та процесінгу мРНК. Циклін-залежні кінази, зв'язуючись з цикліном, утворюють комплекс C/CDK, тим самим активуючись. Регулювання циклін-залежних кіназ проводиться шляхом використанням протеїнкінази Wee1 та CDC25 фосфатази. Зв'язування фосфатів з активними ділянками циклін-залежних кіназ з використанням протеїнкінази Wee1, яка фосфорилує активні сайти Cdk, знижує активність циклін-залежної кінази. CDC25 фосфатаза, яка дефосфорилує активні сайти циклін-залежної кінази, збільшуючи її активність. За інактивацію циклін-залежних кіназ відповідають білки інгібітори циклін-залежних кіназ (Cdk inhibitor protein, CKI).

У людей було виявлено такі інгібітори білків-інгібіторів циклін-залежних кіназ: p21, p27, p57, p15, p16, p18 та p19. Також у людей є білки супресори пухлин p53, p63, p73. Кожна циклін-залежна кіназа має власні цикліни, з якими може зв'язуватись. На даний момент ідентифікуються дві основні групи циклінів, що беруть участь у регуляції клітинного циклу: G₁/S і G₂/M, які відповідають за моніторинг переходу клітини з пресинтетичного періоду до синтетичного та переходу від постсинтетичного періоду до мітозу. Група циклінів G₁/S включає: A, D, E цикліни. Група циклінів G₂/M включає циклін В. Так, дві циклін-залежні кінази CDK4 та CDK6 можуть зв'язуватися з цикліном D, а з цикліном E та зв'язується циклін-залежна кіназа CDK2, з цикліном В зв'язується циклін-залежна кіназа CDK1 [7, 8].

Першим етапом підготовки клітини для подальшого поділу є складання пререплікативного комплексу (preRC), яке ініціюється в кінці пізнього мітозу та на початку пресинтетичного періоду. Збірка здійснюється під дією білкового комплексу APC/C (anaphase promoting complex/cyclosome) і інгібується активністю CDK. Оскільки в кінці мітозу та початку пресин-

тетичного періоду активність циклін-залежних кіназ низька, нічого не заважає побудові пререплікативного комплексу. Далі клітина клітина приймає рішення щодо подальшого проходження по клітинному циклу. Через вплив на клітину мітогенних сигналів (факторів росту), представлених пептидами або стероїдними гормонами, сигнал передається за допомогою мітоген активуючих протеїнкіназ (Mitogen active protein kinase – MAPK) за допомогою MAPK-сигнального шляху. Фактори росту, що з'єднуються з тирозинкіназними рецепторами на поверхні мембрани, активують сигнальний білок Ras, який у результаті, запускає каскад активації MAPK (МАРККК (кіназа кінази кінази МАРК)- МАРКК (кіназа кінази МАРК) - МАРК). МАРК фосфорилує білки-мішені ініціюючи побудову білків та білкових комплексів, у тому числі циклінів. [9].

Під час фази G1 у клітині підвищена концентрація цикліну D, який утворює комплекс із циклін-залежними кіназами Cdk4 та Cdk6. Утворений комплекс CycD/CDK4/6 фосфорилує білок ретинобластоми [10] (Retinoblastoma protein, pRb), тим самим інактивує його. Білок ретинобластоми відповідає за блокування просування клітини через клітинний цикл шляхом супресії фактору транскрипції E2F, який керує експресією генів цикліну E що забезпечує перехід у S-фазу. pRb з'єднується з геном, привертаючи деацетилази гістонів до хроматину, що призводить до зменшення відстані між пістоном та намотаною на нього ДНК. Це унеможливує проникнення транскрипційних факторів тому і супресує експресію. [8]

Після активації фактора транскрипції E2F стимулюється транскрипція цикліну E, із яким згодом з'єднується з циклін-залежним кіназою CDK2. Цей комплекс в кінцевому підсумку повністю завершує фосфорилування білка ретинобластоми, формуючи петлю позитивного зв'язку, що дозволяє клітині проходити далі по клітинному циклу далі по клітинному циклу.

Комплекс ДНК-протеїнази (ДНК-РС) та АТМ відповідає за пошук помилок у ланцюгах ДНК. Ці комплекси спрямовані на подвійні розриви ланцюга ДНК. Знайти подвійні розриви ДНК допомагають допоміжні білкові комплекси: MRN (MRE11-RAD50-NBS1) для АТМ та комплекс Ku70-Ku80 для ДНК-РС. Комплекси АТМ додатково активує білок p53 за допомогою фосфорилування. Фосфорилування білка також стабілізує його, захищаючи від взаємодії з убіквітин-лігази E3 MDM2, яка шляхом приєднання білка убіквітину призводить до деградації білку у рибосомі. Білок ARF, що з'єднується з MDM2, відповідає за непряму активацію p53, що призводить до його деградації. Також активація білка P53 може відбуватися за допомогою ацетилювання гістонацетильтрансферази (НАТ), зокрема, НАТ 10. За процес інактивації, у свою чергу,

відповідають білки HDAC1 та SIRT1. Зупинка клітинного циклу досягається непрямою активацією p53 за допомогою комплексу АТМ [8a] ст 284. Білок p53 активує одну з нижчих цілей - p21cip1/waf1. p21 асоціюється з комплексами CDK2/цикліну та інгібує їх, тим самим зупиняючи клітини під час переходу G1/S [3].

Під час пресинтетичного періоду, до моменту активації комплексу цикліну D та циклін-залежних кіназ Cdk4 та Cdk6, у клітині відбувається складання пререплікативного комплексу. Це можливе лише за активності білкового комплексу APC/3 відсутності активності циклін-залежних кіназ, тобто у період між закінченням пізнього мітозу і початковими етапами пресинтетичного періоду.

Пререплікативний комплекс формується шляхом послідовного рекрутування комплексу розпізнавання ориджену реплікації (ORC1–ORC6), білка CDC6, ліцензування хроматину та фактора реплікації ДНК 1 (CDT1) та хеліказного комплексу, що включає білки, що підтримують мініхромосоми (MCM2–MCM7). За рекрутування елементів пререплікативного комплексу відповідає комплекс із цикліну K та циклін-залежної кінази Cdk12. Зокрема, комплекс CycK/Cdk12 відповідальний за завантаження білка Cdt1, який у результаті завантажує хеліказний комплекс, представлений білками MCM2–MCM7. Однак вплив на білок Cdc6 комплекс CycK/Cdk12 не має [10].

Після зв'язування циклін залежної кінази Cdk2 з цикліном E клітина переходить у синтетичний період. Основним завданням клітини в цей час є реплікація ДНК. Під дією циклін-залежної кінази Cdk2 і білка Cdc7 ініціюється перескладання пререплікативного комплексу в преініціаторний, відповідальний за рекрутинг ДНК-полімераз. За активацію білка Cdc7, в свою чергу, відповідає Dbf4. Білок Dbf4 перешкоджає убіквітинуванию зі строни комплексу APC/C, активність якого падає на пізніх етапах пресинтетичного періоду, що й пояснює можливість побудови преініціаторного комплексу лише після закінчення пресинтетичного періоду.

Одночасно з цим відбувається часткове розбирання пререплікативного комплексу, а повторне його складання до закінчення клітинного циклу стає неможливим. Відсутність активності білкового комплексу APC/C пов'язана з активністю циклін залежних кіназ, які інгібують його активність. Інгібування активності білкового комплексу APC/C призводить до підвищення концентрації білка гемініну, що вступає у зв'язок з білком Cdt1, відповідального за складання пререплікативного комплексу, та інгібує його. Після чого білок Cdt1 піддається убіквітинуванию за допомогою білка Skp2, що і призводить до його деградації. [11].

В той же час циклін-залежні кінази фосфо-

рилюють білок Cdc6, що так само входить у пре-реплікативний комплекс, тим самим інгібуючи його. Завантажені ж білки МСМ і точка початку реплікації (ориджин реплікації) залишаються, оскільки потрібні у преініціаторному комплексі. Комплекс білків МСМ виконує роль ДНК-хелікази, розплітає спіраль ДНК, розриваючи водневі зв'язки між комплементарними парами за допомогою енергії АТФ. З точки початку реплікації починається реплікація ДНК у одному чи двох напрямках. Вхромосомі еукаріотів та людини, зокрема, в міститься безліч точок початку реплікації, цим і обумовлюється висока швидкість реплікації ДНК.

Разом зі складанням преініціаторного комплексу під дією фактора транскрипції NPAT (nuclear protein activator of histon transcription), фосфорильованого цикліну залежною кіназою Cdk2, продукуються гістонові білки, на які згодом буде намотуватись ДНК, утворюючи нуклеосоми.

Після остаточного складання преініціаторного комплексу та завантаження ДНК полімераз починається реплікація. А вже через короткий проміжок часу комплекс розпізнавання точки початку реплікації ORC піддається фосфорилуванню за допомогою циклін залежної кінази Cdk2, тим самим інактивує, щоб уникнути повторної реплікації ДНК. Повторна реплікація ДНК призводить до анеуплоїдії.

Після закінчення реплікації ДНК, кожна хромосома являє собою дві з'єднані сестринські хроматиди. За поєднання цих двох сестринських хроматид відповідає білок когезин, що складається з двох субодиниць. Субодиниці когезину представлені білковим комплексом SMC (structural maintenance of chromosomes), який утворює кільця навколо сестринських хроматид, тим самим перешкоджаючи їх передчасній розходженню.

Під час синтетичної фази в клітині синтезується велика кількість нових молекул ДНК, які утворюють нуклеосоми шляхом намотування на гістонові білки. Тому одночасно з реплікацією ДНК підвищується синтез гістонових білків. У геномі людини ідентифіковано близько 60 генів, згрупованих у двох хромосомах, відповідальних за транскрипцію гістонових білків. Ці гени згруповані в так звані тільця Кахалія. Гени, що відповідають за транскрипцію гістонових білків під час синтетичного періоду, ще називають реплікативно-залежними гістоновими генами.

Після підвищення активності комплексу Cdc2/Cdk2 відбувається активація фактора транскрипції NPAT, за рахунок його фосфорилування циклін-залежною кіназою Cdk2. Фактор транскрипції NPAT, своєю чергою, активує експресію реплікативно-залежного гена гістонового білка. За репресію генів відповідає група гістон-регулюючих білків HIR. Білки HIR сприяють

формуванню неактивної структури хроматину в хромосомних ділянках, що містять гени гістонів, тим самим блокуючи доступ до активаторів транскрипції.

За подальший процесинг РНК гістонів відповідає білок SLBP. Хв'язуючись зі структурою званої стовбурової петлею SLBP рекрутує рибонуклеопротеїни, які безпосередньо і відповідають за процесинг. Крім того, білок SLBP відповідає і за стабілізацію РНК гістонів, збільшуючи термін життя РНК приблизно до 60 хвилин.

Складання нуклеосоми починається із завантаження двох гістонових білків H3 та H4 під дією хроматинового фактора складання (chromatin assembly factor, CAF-1). Білок CAF-1, стимульований білком Asf1, представлений трьома субодиницями p48, p60, p150. Також білок Asf1 бере участь у зв'язуванні H3 і H4 з утворенням тетрамеру, після утворення якого завантажуються гістонові білки H2a і H2b під дією Nap1 (nucleosome assembly factor) [12, 13].

Перехід клітини від постсинтетичного періоду у фазу мітозу регулюється цикліном і зв'язується з ним циклін-залежною кіназою Cdk1. В кінці постсинтетичного періоду в клітині починає підвищуватися концентрація цикліну В. Одночасно з цим відбувається експресія гена Cdk1, що призводить до підвищення концентрації циклін-залежної кінази в клітині. Однак циклін-залежна кіназа знаходиться в неактивному стані, викликаному впливом унаслідок фосфорилування її активних сайтів зв'язування (Thr 14 та Tyr 15) протеїнкіназами Wee1 та Mik1. Дані протеїнкінази схожі між собою, але діють із деякими відмінностями.

Протеїнкіназа Mik1 фосфорилує сайти зв'язування Thr 14 і Tyr 15, в той час як протеїнкіназа Wee1 фосфорилує лише сайт зв'язування Tyr 15. Однак з переходом клітини у фазу мітозу, активність інгібуючих протеїнкіназ падає, що дозволяє фосфатазам активувати цикл. За активацію циклін-залежної кінази Cdk1 відповідає фосфатаза CDC25, дефосфорилує її активні сайти і дозволяючи зв'язуватися з цикліном В. Одночасно з цим продовжує пригнічується активність протеїнкіназ Wee1 та Mik1, що призводить до формування позитивного зворотного зв'язку. Фосфатаза Cdc25 у свою чергу представлена у трьох ізоформах: Cdc25A, Cdc25B, Cdc25C.

Незважаючи на схожість між ізоформами, активність кожної відрізняється у різних етапах клітинного циклу. Так фосфатаза Cdc25B стає активною вже на пізніх етапах синтетичного періоду з подальшим наростанням активності в постсинтетичному періоді. Це говорить про пряму участь фосфатази Cdc25B в активації циклін-залежної кінази Cdk1 для переходу у фазу мітозу. У свою чергу, активність фосфатаз Cdc25A та Cdc25C підвищується лише під час профазі, під

час зниження активності Wee1 та Mik1, призводячи до різкого підйому активності Cdk1. Це свідчить про їхню участь у підвищенні активності циклін-залежної кінази Cdk1 для проходження процесів руйнування ядерної оболонки, активації білка конденсину, формування веретена поділу. Однією з незвичайних властивостей циклін-залежної кінази Cdk1 є здатність активувати власний активатор білок Cdc25 [5].

Наприкінці синтетичного періоду під впливом білка конденсину проходить конденсація хромосом. Одночасно проходить ослаблення когезійну плеча хромосом та відкріплення плечей сестринських хроматид. Цей процес відбувається для полегшення розходження хроматид під час анафази. Якщо плечі хроматид залишаються достатньо щільно скріплені між собою, при розбіжності хроматид можливий їхній розрив. Конденсин – білок, що складається з 5 субодиниць: 2 субодиниць аналогічних субодиницям конденсину (Smc2, Smc4), прикріплених до 3 додаткових суб'єдинок (Cap-G, Cap-HmCap-D2). Під дією циклін-залежної кінази Cdk1 конденсин піддається фосфорилуванню, тим самим активуючись. [6]

Одночасно з цим під час профазы руйнується ядерна оболонка, що дозволяє хромосомам вільно переміщатися в цитоплазмі та бути захоплені мікротрубочками веретена поділу. Руйнування ядерної оболонки відбувається внаслідок фосфорилування білків ядерної оболонки, зокрема, ламініну за рахунок циклін-залежної кінази Cdk1, що призводить до його деполімеризації. Зруйнована ядерна оболонка представлена у вигляді везикул, що вільно перебувають у цитоплазмі. Однак ламініни А та С не входять до складу везикул, а вивільнюються у вигляді вільних димерів. Ламінін В, своєю чергою, залишається скріплений з везикулами.

При мітозі апарат Гольджі розпадається на дрібні везикули, які або всмоктуються в ендоплазматичний ретикулум, або розподіляються на дочірні клітини під час цитокінезу. Руйнування цих мембран відбувається при фосфорилуванні циклін-залежною кіназою Cdk1 білків матриксу Гольджі (GM130, GRASP-65). Фосфорилування цих білків за допомогою Cdk1 пригнічує стикування та злиття везикул, що призводить до їх фрагментації [14].

Під дією циклін-залежної кінази Cdk1 у профазі мітозу починається формування веретена поділу. До полюсів відходять центросоми, що віддають астральні, кінетохорні і міжполюсні мікротрубочки. Одночасно з цим у клітині підвищується концентрація гамма-тубуліна, за рахунок якого збираються мікротрубочки. Основними білками, що відповідають за складання веретена поділу, є кінезини (4,5,10,14) і дінеїн. Кінезини 4 і 10 присутні в кінетохорних мікротрубочках, їхнє завдання полягає в переміщенні

хромосом від полюсів до центру. Кінезин 14 присутній у міжполюсних трубочках, а його завдання полягає у стягуванні полюсів клітини. Кінезин 5 так само присутній в міжполюсних трубочках, але його завдання полягає у відштовхуванні полюсів клітини за рахунок руху 2 моторних компонентів, що рухаються до + кінців двох мікротрубочок від різних центросом, що і призводить до відштовхування полюсів клітини. Дінеїн присутній на астральних трубочках, зв'язуючись з актиновим цитоскелетом він рухається убік - кінця мікротрубочки, стягуючи центросому і кортекс клітини. За рахунок моторних білків, що рухаються в різні сторони, і досягається рівновага сил між зближенням і віддаленням полюсів. Крім моторних білків, за збирання веретена поділу також відповідають і хромосоми. За рахунок пов'язаного з хроматином фактора обміну гуанінових нуклеотидів (Guanin exchange factor, GEF) активується ГТФаза Ran, яка зазвичай бере участь в ядерному транспорті. Під час профазы, ГТФазаRan сприяє вивільненню білків стабілізаторів мікротрубочок (Microtubule associated proteins, MAP) від хромосом.

Кінцевим етапом формування веретена поділу є занурення + кінців кінетохорних мікротрубочок у зв'язувальні сайти кінетохор під час профазы після руйнування ядерної оболонки. Зв'язувальні сайти кінетохор представлені білковими кільцями, що захоплюють і утримують + кінець мікротрубочки. Процес прикріплення мікротрубочки до кінетохорів називають механізмом «пошуку та захоплення». Динамічні кінці шукають кінетохору і при її виявленні підводять її до латерального краю, далі кінетохора ковзає до центросоми одночасно перетворюючи латеральне з'єднання в кінцеве. З іншого центросоми також підходить мікротрубочка, в результаті утворюючи біполярне з'єднання. Кінетохора не дозволяє приєднатися до неї відразу двом мікротрубочкам від однієї або різних центросом. У разі правильного прикріплення мікротрубочок до двох протилежних кінетохорів за рахунок протилежності сил створюється напруга. У разі неправильного прикріплення мікротрубочок напруга не створюється, що призводить до виникнення інгібіторних сигналів, що послаблюють дію сайту зв'язування. Інгібіторний сигнал виникає за рахунок кінази AuroraB, яка за рахунок фосфорилування зменшує спорідненість сайту зв'язування з кінцем мікротрубочки.

Далі, в метафазі, за рахунок моторних білків кінезинів 4 і 10, що знаходяться на міжполюсних мікротрубочках, внаслідок їх скріплення з плечами хромосом з подальшим виштовхуванням їх до екватора клітини, утворюється метафазна пластинка. Досягнувши екватора клітини, між моторними білками встановлюється рівновага в силі.

За перехід клітини в стадію анафази, відпо-

відає білковий комплекс APC/C. Під час метафази під дією циклін-залежної кінази Cdk1 ядро комплексу APC/C (білок куллін (Apс2)) зазнає змін, внаслідок чого збільшується шанс приєднання до нього активатора. Активатором під час переходу з метафази в анафазу для APC/C є білок CDC20, який активує APC/C шляхом зв'язування з ядром комплексу. Активованій білковий комплекс APC/C убиквітинує білок секурін, що призводить до його деградації. Білок секурін до анафази знаходиться у зв'язку з сепаразою білком, інгібуючи його. Після деградації секурину відбувається активація білка сепарази, який у свою чергу відрізає Scc1 субодиницю когезину, яка відповідає за стримування сестринських хроматид. Нескріплені хроматиди можуть тепер вступити у процес розходження хроматид. Руйнування секурину починається одночасно з тим, як остання пара хроматид займає своє місце в метафазній платівці. Розходження хроматид починається приблизно через 20 хвилин після руйнування секурину і активації сепарази. Розбіжність хроматид включає два процеси - анафазу А і анафазу В, які проходять незалежно і одночасно. Процес анафази А представлений укороченням кінетохорних мікротрубочок, що притягують хроматиду, яка відкріпилася, до полюса. Процес анафази В представлений переміщенням центросом ближче до полюсів за рахунок переміщення міжполюсних мікротрубочок протилежно один щодо одного.

Одночасно із забезпеченням переходу клітини в стадію анафази білковий комплекс APC/C відповідає за деструкцію цикліну В, що призводить до інактивації його циклін-залежної кінази Cdk1. Це необхідно для подальшого виходу клітини з мітозу, складання ядерної оболонки, повернення трубочок у типовий для інтерфази стан.

Між метафазою та анафазою існує контрольна точка веретена поділу. У цій точці перевіряється якість прикріплення всіх хромосом, правильність їхньої орієнтації. За сигналізацію про проблеми прикріплення та орієнтації хромосом відповідає білок Mad2. Даний білок рекрутується до кінетохорів та забезпечує функціонування точки контролю веретена поділу. Неприкріплені кінетохори починають функціонувати як ферменти, впливаючи на білок Mad2, який у свою чергу пригнічує Cdc20, не дозволяючи активуватися APC/C з наступним входом в анафазу. У разі вдалого прикріплення мікротрубочки до кінетохори білок Mad2 відкріплюється від білкового комплексу кінетохори, не інгібуючи CDC20, що призводить до активації APC/C і переходом клітини в стадію анафази.

Одночасно із розходженням сестринських хроматид, починається формування центрального веретена (centralspindle) з допомогою білкового комплексу центрального веретена. Центральне веретено – структура, що формується між сест-

ринськими хроматидами, які розходяться за рахунок кінетохорних мікротрубочок, що з'єднуються за допомогою білків, асоційованих з мікротрубочками (Microtubule-associated proteins, MAP) та моторних комплексів. З часом, міжполюсні мікротрубочки, що беруть участь у формуванні центрального веретена, втрачають зв'язок з полюсами. Центральне веретено відіграє важливу роль у цитокінезі. Складання центрального веретена відбувається за допомогою MAP, кінезинових моторних білків і мітотичних кіназ. Головними серед цих компонентів є білок MAP, зокрема PRC1, комплекс центрального веретена і комплекс хромосомного пасажера (CPC).

Основну роль у цитокінезі грає скоротливе кільце, яке представлене волокнами F-актину та міозину II. Основну роль регуляції його будови (структури) та активності грає комплекс центрального веретена. Розташування скоротливого кільця залежить від розташування метафазної пластинки відносно екватора клітини. За розпізнавання розташування екватора відповідає сигнальний білковий комплекс Rho, що локально активується на екваторі клітини при утворенні метафазної пластинки. [18] Передача сигналу до білкового комплексу Rho (білок сімейства Rac) здійснюється за рахунок білка RacGAP (RacGTPase activator protein). Через спрямовану до + кінця астральних мікротрубочок рухової активності комплексу MKLP-1 (представленого білком кінезином-6), на + кінця мікротрубочок, що стикаються з кортексом клітини біля екватора, накопичується фактор обміну гуанінових нуклеотидів (Guanine exchange factor, GEF), з подальшою ініціацією складання скоротливого кільця.

Контроль часу ініціації складання скоротливого кільця регулюється циклін-залежними кіназами з метою гарантії, що скоротливе кільце ініціюється тільки після настання анафази після поділу хромосом. Під час метафази комплекс центрального веретена не може зв'язувати мікротрубочки через інгібуючу фосфорильовану моторного комплексу MKLP-1 за допомогою циклін-залежної кінази Cdk1. Але після активації комплексу APC/C під час анафази, відбувається інактивація циклін-залежної кінази Cdk1 внаслідок убиквітинування цикліну В комплексом APC/C. Однак не дивлячись на схожість з циклін-залежною кіназою, кінази PLK і AuroraB стимулюють формування скоротливого кільця. PLK з початком анафази фосфорилує білок RacGAP, тим самим створюючи активний сайт Etc2, що забезпечує подальше зв'язування з комплексом центрального веретена. У свою чергу, кіназа AuroraB фосфорилує комплекс MKLP-1, забезпечуючи його стабільне накопичення на кінцях астральних трубочок, і білок RacGAP, забезпечуючи його зв'язування з Rho, з подальшою його активацією [15].

Складання кільця починається після активації Rho, який, у свою чергу, активує білки форми, а також кінази Rock і Citron. Білок формін до зв'язку з Rho знаходиться в стані аутоінгібування. Білок Rho знімає аутоінгібування, внаслідок чого активний білок формін починає збирати нерозгалужені актинові нитки. У свою чергу, кінази Rock і Citron активують міозинові філаменти двома шляхами. Один - інгібуючи шляхом фосфорилування міозин фосфатазу, яка не допускає фосфорилування легких регуляторних ланцюгів, відповідальних за біполярне складання філаментів та їх рух. Інший - за рахунок безпосередньо активації фосфорилування легких регуляторних ланцюгів.

Кільце скорочується за рахунок того, що біполярні нитки міозину-2 використовують свою рухову активність для руху вздовж двох антипаралельних актинових ниток, змушуючи їх ковзати повз один-одний. Скорочувальне кільце стискається, досягаючи раніше сформованого центрального веретена. Однак не до кінця встановлено те, що саме моторні елементи міозину-2 беруть участь у скороченні кільця. Можливий варіант того, що в цьому беруть участь так само і моторні елементи актинових ниток. Також однією з особливостей скорочувального кільця є незмінність діаметра його перерізу під час скорочення за рахунок постійної деполімеризації актинових ниток білком клофіліном.[20].

Одночасно із закінченням цитокінезу відбувається підготовка клітини до пресинтетичного періоду. Під дією білкового комплексу APC/C інактивується циклін-залежна кіназа Cdk1, а також ініціюється складання пререплікативного комплексу на ДНК. Щоб уникнути реактивації циклін-залежних кіназ відразу після закінчення міозу триває активність білкового комплексу APC/C, але вже за рахунок білка Cdh1, спорідненого білку CDC20, відповідального за активацію APC/C для переходу в анафазу. Білок Cdh1 на відміну від його родича CDC20, піддається інгібуванню з боку циклін-залежної кінази Cdk1 за рахунок фосфорилування. Активність білкового комплексу APC/C руйнує циклін В, тим самим інактивуючи циклін-залежну кіназу Cdk1. Активність білка Cdh1 при цьому зростає, продовжуючи дію білкового комплексу APC/C на пресинтетичний період [16].

На наш погляд перспективним напрямком направлено впливу на процеси регуляції клітинного циклу в статичних клітинних популяціях є використання мікро-РНК, які залучають до реалізації свого ефекту декілька внутрішньоклітинних молекулярних механізмів.

Мікро-РНК (міРНК) – це короткі одноланцюгові некодуючі РНК, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Як правило, міРНК негативно регулюють експресію генів, взаємодіючи з 3' -нетрансльованою областю

(НТО) специфічних мРНК-мішеней послідовно[17]. міРНК грають важливу роль в пренатальному та постнатальному серці. Серцева делеція гену *Dicer*, який необхідний для обробки пре-міРНК в активні зрілі форми, призводить до ембріональної летальності через дефекти розвитку і дисфункції серця[6]. Цілеспрямоване видалення серце- і скелето- м'язово-специфічної міРНК-1 у мишей показали, що тонка зміна дозування цієї міРНК призводить до різкої аномалії клітинного циклу в кардіоміоцитах і має глибокий вплив на розвиток і підтримку серця. Нещодавно повідомлялось, що проліферація кардіоміоцитів може бути стимульована екзогенним введенням міРНК, що додає новий вимір регуляції проліферації кардіоміоцитів. Попередні дослідження показали, що міРНК-204 регулює поділ та диференціацію прогеніторних клітин людини в кардіоміоцити. Експерименти також показали як *in vitro*, так *in vivo* моделі підтримують критичне залучення міРНК-204 до проліферації кардіоміоцитів. Про-проліфераційні ефекти міРНК-204 надекспресії на кардіоміоцити були опосередковані через *Jarid2* сигнальний шлях.

Білок Джумонджі – це протеїн, який у людей кодується геном *Jarid2*[18]. *Jarid2* є членом надродини α -кетоглутаратзалежної гідроксилази.

Jarid2 (*jumonji*, AT rich interactive domain 2) – білок, що кодує ген, який функціонує як передбачуваний фактор транскрипції. Відрізняючись як ядерний білок, необхідний для ембріогенезу людини та мишей, він є членом родини джумонджі, яка містить домен зв'язування ДНК, відомий як домен взаємодії. Дослідження цього гену *in vitro* показують, що *JARID* разом з іншими функціональними доменами відіграють важливу роль у зв'язуванні ДНК, ядерній локалізації, транскрипційній репресії та вербуванні полікомпресивного комплексу 2 (*PRC2*) [19]. Внутрішньоклітинні механізми, що лежать в основі цих взаємодій, залишаються ще до кінця невивченими [].

У пошуках важливих генів, *Jarid2* раніше був виявлений за допомогою технології генних пасток як фактор, що є необхідним для розвитку органів [20]. Під час органогенезу у мишей, *Jarid2* бере участь у формуванні нервової трубки і розвитку печінки, селезінки, тимусу та серцево-судинної системи. Безперервна експресія *Jarid2* в тканинах серця вказує на її головну роль в ембріогенезі даного органу. Мутантні моделі зазначеного гену ембріонів призводять до розвитку серйозних вад серця, дефектів міжшлуночкової та міжпередсердної перетинки, неуцільнення стінки шлуночка та збільшення у розмірах передсердь. Гомозиготні особини за даною мутацією гену гинуть від тяжких кардіоміопатій незабаром після народження. Також відомо, що надмірна експресія гену *Jarid2* у мишей пригнічує проліферацію кардіоміоцитів через її тисну взає-

модію з білком ретинобластоми (Rb), головний регулятор клітинного циклу [21]. Ретинобластомний білок-2 та людський білок SMCX поділяють область гомології між мишами та людьми.

Білки полікомбної групи (PcG) є дуже важливими транскрипційними репресорами і відіграють вирішальну роль у регулюванні експресії генів під час розвитку [22]. Вони функціонують шляхом каталізації модифікацій гістонів, які призводять до репресії хроматину та зниження регуляції сусідніх генів. Білки полікомбної групи утворюють два основних комплекси: полікомбний репресивний комплекс-1 (PRC1) і полікомбний репресивний комплекс-2 (PRC2). PRC2 функціонує шляхом каталізування триметилування гістону H3 при лізіні 27. Полікомбний репресивний комплекс-2 складається з чотирьох основних білків, SUZ12, EED, RbAp46/48 і каталітичної субодиниці EZH2. На молекулярному рівні, як PRC2 набирається до своїх місць дії, ще не до кінця зрозуміло. Останні протеомні дослідження показали, що PRC2 швидко асоціюється з багатьма білками, такими як MTF2, EPOF, AEBP2 та JARID2, які зазвичай взаємодіють з PRC2 взаємовиключним способом, що призводить до різних підкласів PRC2. Хоча молекулярні ролі багатьох цих взаємодіючих білків недостатньо вивчені, багато з них можуть модулювати ферментативну активність або набір PRC2 до хроматину [23].

JARID2 необхідний для набору PRC2 в хроматин в ембріональних стовбурові клітини. Численні дослідження в області мишей і людини показують, що N-термінальна область JARID2 необхідна для набору PRC2 і модуляції активності PRC2 [24]. N-термінальна область складається з нуклеосомного домену зв'язування і домену зв'язування РНК, які разом модулюють зв'язування PRC2 з геномною. Крім того, останнім часом було показано, що ця ділянка JARID2 необхідна для набору PRC2- до PRC1-модифікованих нуклеосом. З численних досліджень зрозуміло, що видалення JARID2 призводить до зниження заповненості PRC2 на хроматині. Але дивно, що видалення JARID2 не призводить до значних і послідовних змін H3K27me3 рівнів [22]. Хоча в деяких дослідженнях спостерігається виснаження JARID2 в клітинах ЕС для зниження рівня H3K27me3, інші дослідження повідомили про відсутність змін або підвищення рівня H3K27me3 при видаленні JARID2. Ще більше додавши до цього відсутність ясності щодо ролі JARID2 в модуляції активності PRC2, в дослідженнях *in vitro*, JARID2, здається, пригнічує, а також потенціює активність метилтрансферази EZH2. Було висловлено припущення, що N-кінцевий домен JARID2 взаємодіє з РНК, а також нуклеосомами та його посттрансляційні модифікації визначають його вплив на активність PRC2. Недавнє дослідження також показало, що в клі-

тинах ЕС миші JARID2 може модулювати активність PRC2 через взаємодію з іншою метилазою гістону, setDB1. JARID2-setDB1 взаємодія також була ідентифікована в клітинах, в тому числі лімфоцитах та кардіоміоцитах, де показано, що JARID2 модулюють інші модифікації гістонів, такі як H3K9me3 [25].

C-термінал JARID2 має три консервативні домени, які характерні для сімейства модифікаторів гістонів, які каталізують деметилювання гістонів. C-кінцевий ARID-домен JARID2 необхідний для зв'язування ДНК. Крім того, JARID2 C-кінець також має домен «цинкового пальця», який необхідний для його взаємодії з SUZ12, ще одним компонентом PRC2. Домен jmjC необхідний для деметилазної активності в інших членів родини джумонджі. Проте вважається, що дві амінокислотні зміни в деметилазному домені JARID2 роблять його неактивним [26].

Незважаючи на відсутність активності деметилази, JARID2 діє як важливий регулятор експресії генів в ембріональних стовбурових (ES) клітинах, де він необхідний для мереж сигналізації клітин, необхідних для підтримки плюрипотентного стану [17]. Відповідно до цього, недавній звіт припускає, що примусове вираження JARID2 поряд з PRDM14, ESRRB і SALL4A може ефективно викликати плюрипотентність фібробластів. Що більш важливо, ряд публікацій показали, що JARID2-deleted клітини ES або не можуть диференціюватися або затримуються в диференціації. Ці результати відображають вирішальну роль JARID2 в ранньому ембріональному розвитку на початку диференціації клітин ES. Дійсно, JARID2 незамінний для нормального ембріонального розвитку і його дефіцит призводить до деформації декількох тканин у мишей, а також у людини. Ембріони з повною втратою JARID2 або не виживають, або вмирають незабаром після народження [26].

Незважаючи на те, що важливість JARID2 в клітинах ЕС була встановлена, її роль в клітинах, що віддані лінії, не була добре вивчена, головним чином через набагато нижчий рівень експресії або передбачуваної відсутності [27]. У дослідженні показано, що в багатьох послідовних клітинах, включаючи епідермальні кератиноцити людини, JARID2 переважно існує як низькомолекулярна (LMW) форма. У формі LMW N-термінальна область відщеплюється від JARID2 повної довжини, що призводить до стабільного фрагменту C-терміналу (Δ N-JARID2). У цій формі JARID2 відсутні N-кінцеві нуклеосомні та РНК-зв'язуючі домени, маючи на увазі істотний вплив на JARID2 функціональність та її взаємодію з комплексом PRC2. Згідно з цим, недавнє дослідження показало, що C-термінальна область JARID2 не може відновити H3K27me3 позначки. Показано, що рівень Δ N-JARID2 зростає в міру прогресування диференціації кератиноцитів. Ви-

явлено, що припинення експресії JARID2 призводить до порушення диференціювання кератиноцитів, і цей ефект змінюється експресією ΔN -JARID2, що вказує на те, що ця форма JARID2 необхідна для активації генів-мішеней полікомб під час диференціювання [28].

Нормальний розвиток серцево-судинної системи вимагає точного контролю експресії генів просторовим і часово-залежним способом. Еукаріотична транскрипція генів регулюється структурою хроматину частково через модифікації хвостів гістонів. Через відкриття деметилаз гістонів, таких як фактори родини Джумонджі, метилювання гістонів тепер вважається оборотною епігенетичною міткою. Метильовані хвости гістонів визначаються маркером транскрипційної активації або репресії. В цілому метилювання при гістоні H3 лізину 9 (H3K9), H3K27 або H4K20 пов'язане з репресією генів, тоді як метилювання при H3K4, H3K36 або H3K79 корелюється з активацією генів. Проте регуляторні ролі статусу метилювання гістонів у експресії генів до кінця не вивчені. Деметилази гістону лізину демонструють відмінну специфічність субстрату та беруть участь у різноманітних біологічних процесах. Мутації або дисрегуляції деметилаз гістонів часто пов'язані з хворобами людини.

Регенеративна медицина визначає себе як

можливий спосіб порятунку пошкодженого серця шляхом імплантації нових клітин. Існують докази концепції приживлення клітин у міокарді, але остаточною демонстрацією клітинної функціональності, а саме електричного зв'язку та скорочувальної здатності, все ще потребує підтвердження. Кардіоміоцити, що здатні регенерувати *in vitro*, є перспективним джерелом для відновлення міоцитів *in vivo*.

Таким чином, після проведеного аналізу наукової літератури можна зробити висновок, що ґрунтовне вивчення молекулярних механізмів регуляції проліферативних процесів в гетерогенних клітинних популяціях з використанням індукторів ендogenous походження дозволяє в експериментальних умовах відновлювати втрачені або порушені властивості клітин статичних популяцій.

Перспективи подальших розробок

пов'язані з розробкою шляхів направлено впливу на проліферативні процеси в гетерогенних тканинних системах з використанням індукторів ендogenous походження.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428:668–673.
2. Bicknell KA, Coxon CH, Brooks G. Can the cardiomyocyte cell cycle be reprogrammed? *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2007;42:706–721.
3. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods in molecular biology*. 2014;1170:29–40.
4. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P, authors; Uzman A, editor. *Molecular Cell Biology*, Sixth Edition. New York: Freeman WH and Company; 2007. 973 p.
5. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol*. 2014;15(6):122.
6. Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development*. 2013;140(15):3079–3093.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, authors. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. 1616 p.
8. Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81(3):323–330.
9. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *GENES & DEVELOPMENT*. 1999;13:1501–1512.
10. Miller AL. The contractile ring. *Curr Biol*. 2011;21(24):976–978.
11. Liu J, Zhang C, Hu W, Feng Z. Tumor suppressor p53 and metabolism. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(4):284–292.
12. MacLellan WR, Schneider MD. Genetic dissection of cardiac growth control pathways. *Annu. Rev. Physiol*. 2000;62:289–319.
13. Kuhn B, del Monte F, Hajjar RJ. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair. *Nat. Med*. 2007;13:962–969.
14. Black BL, Cripps RM, Rosenthal N, Harvey RP, authors. *Heart development and regeneration*. Oxford: Elsevier; 2010. 699 p.
15. Moses KA, DeMayo F, Braun RM, Reedy JL, Schwartz RJ. Embryonic expression of *nkx2-5/Cre* gene using ROSA26 reporter mice. *Genesis*. 2001;31:176–180.
16. Berge-Lefranc JL, Jay P, Massacrier A, Cau P, Mattei MG, Bauer S, Marsollier C, Berta P, Fontes M. Characterization of the human *jumonji* gene. *Hum Mol Genet*. 1997;5(10):1637–1641.
17. Klassen SS, Rabkin SW. Nitric oxide in-

duces gene expression of jumonji and retinoblastoma 2 protein while reducing expression of atrial natriuretic peptide precursor type B in cardiomyocytes. *Folia Biologica*. 2008;54(2):65–70.

18. Kim TG, Kraus JC, Chen J, Lee Y. Jumonji, a critical factor for cardiac development, functions as a transcriptional repressor. *J. Biol. Chem.* 2004;278(43):42247–55.

19. Holoch D, Margueron R. Mechanisms regulating PRC2 recruitment and enzymatic activity. *Trends Biochem Sci.* 2017;42:531–542.

20. Kim H, Kang K, Kim J. AEBP2 as a potential targeting protein for polycomb repression complex PRC2. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:2940–2950.

21. Li G, Margueron R, Ku M, Chambon P, Bernstein BE, Reinberg D. Jarid2 and PRC2, partners in regulating gene expression. *Genes Dev.* 2010;24:368–380.

22. Landeira D, Bagci H, Malinowski AR, Brown KE, Soza-Ried J, Feytout A, Webster Z, Ndjetehe E, Cantone I, Asenjo HG, Brockdorff N, Carroll T, Merckenschlager M, Fisher AG. Jarid2 coordinates nanog expression and PCP/Wnt signaling required for efficient ESC differentiation and early embryo development. *Cell Rep.* 2015;12:573–586.

23. Mysliwiec MR, Bresnick EH, Lee Y. Endothelial Jarid2/Jumonji is required for normal cardiac development and proper Notch1 expression. *J Biol Chem.* 2011;286:17193–17204.

24. Peng JC, Valouev A, Swigut T, Zhang J, Zhao Y, Sidow A, Wysocka J. Jarid2/Jumonji coordinates control of PRC2 enzymatic activity and target gene occupancy in pluripotent cells. *Cell.* 2009;139:1290–1302.

25. Sahu M, Mallick B. An integrative approach predicted co-expression sub-networks regulating properties of stem cells and differentiation. *Comput Biol Chem.* 2016;64:250–262.

26. Landeira D, Sauer S, Poot R, Dvorkina M, Mazarella L, Jorgensen HF, Pereira CF, Leleu M, Piccolo FM, Spivakov M, Brookes E, Pombo A, Fisher C, Skarnes WC, Snoek T, Bezstarosti K, Demmers J, Klose RJ, Casanova M, Tavares L. Jarid2 is a PRC2 component in embryonic stem cells required for multi-lineage differentiation and recruitment of PRC1 and RNA Polymerase II to developmental regulators. *Nat Cell Biol.* 2010;12:618–624.

27. Son J, Shen SS, Margueron R, Reinberg D. Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin. *Genes Dev.* 2013;27:2663–2677.

28. Cooper S, Grijzenhout A, Underwood E, Ancelin K, Zhang T, Nesterova TB, Anil-Kirmizitas B, Bassett A, Kooistra SM, Agger K, Helin K, Heard E, Brockdorff N. Jarid2 binds mono-ubiquitylated H2A lysine 119 to mediate crosstalk between Polycomb complexes PRC1 and PRC2. *Nat Commun.* 2016;7:13661.

Хрiпков І.С., Голікова А.А., Д.О.Сутирiн. Шляхи та механiзми регуляцiї клiтинного циклу в кардіоміоцитах.

РЕФЕРАТ. Захворювання серцево-судинної системи посiдають провiдне мiсце серед захворюваностi та смертностi у всiх краiнах свiту. Розумiння клiтинних механiзмiв розвитку, функцiонування та компенсаторно-адаптацiйних змiн серцево-судинної систем стало незамiнним як для фундаментальних дослiджень, так i для спроб винайти новi та бiльш ефективнi способи лiкування. На наш погляд перспективним напрямком впливу на процеси регуляцiї клiтинного циклу в статичних клiтинних популяцiях є використання мiкро-РНК, якi залучають до реалiзацiї свого ефекту декiлька внутрiшньоклiтинних молекулярних механiзмiв. Мiкро-РНК (мiРНК) – це короткi одноланцюговi некодуючi РНК, якi регулюють експресiю генiв на посттранскрипцiйному рiвнi. Як правило, мiРНК негативно регулюють експресiю генiв, взаємодiючи з 3' -нетрансльованою областю (НТО) специфiчних мРНК-мiшеней послiдовно. мiРНК грають важливу роль в пренатальному та постнатальному серцi. Серцева делецiя гену *Dicer*, який необхiдний для обробки пре-мiРНК в активнi зрiлi форми, призводить до ембріональної летальностi через дефекти розвитку i дисфункцiї серця[6]. Цiлеспрямоване видалення серце- i скелето-м'язово-специфiчної мiРНК-1 у мишей показали, що тонка змiна дозування цiєї мiРНК призводить до разючої аномалiї клiтинного циклу в кардіоміоцитiв i має глибокий вплив на розвиток i пiдтримку серця. Нещодавно повiдомлялось, що пролиферацiя кардіоміоцитiв може бути стимульована екзогенним введенням мiРНК, що додає новий вимiр регуляцiї пролиферацiї кардіоміоцитiв. Попереднi дослiдження показали, що мiРНК-204 регулює подiл та диференцiацiю прогеніторних клiтин людини в кардіоміоцити. Експерименти також показали як *in vitro*, так *in vivo* моделi пiдтримують критичне залучення мiРНК-204 до пролиферацiї кардіоміоцитiв. Про-пролиферацiйнi ефекти мiРНК-204 надекспресiї на кардіоміоцити були опосередкованi через Jarid2 сигнальний шлях.

Ключові слова: мiкро-РНК, кардіоміоцити, пролиферацiя.