

П.А. Кобеза
І.В. Твердохліб

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна

Надійшла: 09.05.2025

Прийнята: 14.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.88-96>

УДК: 611.018.74:612.172:612.017.1

МЕХАНІЗМИ МІОФІБРИЛОГЕНЕЗУ ТА ФОРМУВАННЯ САРКОМЕРІВ У КАР- ДІОМІОЦИТАХ

Kobeza P.A. , Tverdokhlib I.V.  Mechanisms of myofibrillogenesis and sarcomere formation in cardiomyocytes.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Relevance. The formation of sarcomeres and the organization of myofibrils are critically important for the contractile function of cardiac muscle and underlie normal heart development. Understanding the principles of their self-organization provides essential insights into cardiac tissue morphogenesis and fundamental cell biology. **Objective.** To systematize data on the mechanobiological processes underlying the normal formation of sarcomeres and myofibrils in cardiomyocytes, with a focus on the roles of mechanical tension, mitochondria, and intercalated discs. **Methods.** A comprehensive review of current scientific literature on sarcomere and myofibril structural development was conducted. The analysis summarizes findings from morphological, biophysical, and molecular biology studies, primarily using in vivo models. **Results.** Sarcomere formation is a dynamic process coordinated by mechanical tension, which organizes actin and myosin filaments with the involvement of titin. Myofibrils mature in close association with mitochondria, whose architecture adapts to the energetic demands of the cell. Studies show that myosin motor activity is required for the formation of long, aligned myofibrils, while actin-binding proteins stabilize these structures locally. Intercalated discs serve not only as mechanical junctions between cardiomyocytes but also as morphogenetic zones for the insertion of new sarcomeres, ensuring growth and structural ordering in response to mechanical load. **Conclusion.** Myofibrillogenesis is a multi-level process that integrates mechanical cues, molecular interactions, and cellular architecture. Further research should focus on the mechanisms of sarcomere self-organization in different types of muscle tissue under normal and abnormal development.

Key words: sarcomerogenesis, myofibrils, cardiomyocytes, mechanobiology, intercalated discs, mitochondria, normal development.

Kobeza P.A., Tverdokhlib I.V. [Mechanisms of myofibrillogenesis and sarcomere formation in cardiomyocytes]. Morphologia. 2025;19(2):88-96. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.88-96>

 Kobeza P.A. 0000-0003-1113-4007

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

✉ kobeza.pavel@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Формування скоротливого апарату міокарда є складним механобіологічним процесом, що включає збірку саркомерів у довгі періодичні міофібрили. На думку дослідників [1], саркомери, що складаються з актинових і міозинових ниток, з'єднаних гігантськими тітиновими пружинами, є основною скоротливою одиницею м'язів. Ці міофібрили механічно зв'язуються з елементами скелета, дозволяючи АТФ-залежним силам міозину забезпечувати рух. У дослідженні [2] підкреслюється, що регулярність структури саркомера має вирішальне значення для функціонування, а нанорозмірні зміни можуть впливати на загальну функцію. Формування саркомерів і організація міофібрил становлять основу скоротливої функції сер-

цевого м'яза та відіграють ключову роль у нормальному розвитку серця. Їхня впорядкована архітектура визначає ефективність перетворення енергії на механічну роботу, що забезпечує функціонування міокарда. Актуальність вивчення цих процесів зумовлена тим, що саме точна координація структурних і механічних чинників у ранньому онтогенезі гарантує формування зрілих кардіоміоцитів та здатність серця до адаптації у постнатальному періоді. Саркомерогенез також відображає фундаментальні механізми біологічної самоорганізації клітин, у яких поєднуються біофізичні, молекулярні та морфологічні взаємозв'язки. Вивчення цих закономірностей у фізіологічних умовах формує основу для адекватного розуміння механобіології серця як у нормі, так і на тлі функціональних перебудов.

Мета дослідження включає систематизацію сучасних уявлень про механізми, що регулюють нормальне формування саркомерів і міофібрил у кардіоміоцитах. Особлива увага приділяється ролі механічної напруги в упорядкуванні білкових структур, участі тітину у стабілізації саркомерної архітектури та взаємодії скоротливого апарату з мітохондріями. Також розглядається значення вставних дисків як структур, через які можливе додавання нових саркомерів у процесі росту та дозрівання м'язових клітин. Зведення цих аспектів у єдину концепцію дозволяє глибше зрозуміти принципи організації м'язової тканини в нормі.

Методи

У процесі написання оглядової статті було здійснено систематичний аналіз наукових джерел, присвячених нормальному формуванню саркомерів та міофібрил у м'язових клітинах, зокрема кардіоміоцитах. Основна увага приділялась публікаціям, що висвітлюють морфогенез скоротливого апарату в нормі без залучення патологічних або терапевтичних аспектів. Базами даних, які використовувались для відбору джерел, були PubMed, Scopus, Web of Science, а також Google Scholar для додаткового виявлення релевантних публікацій.

Критеріями включення були: публікації у рецензованих журналах, наявність експериментальних або оглядових даних, присвячених розвитку саркомерів, повнота методологічного опису та доступність повного тексту. До аналізу включались як *in vivo*, так і *in vitro* дослідження, результати яких були отримані переважно на тваринних моделях або з використанням ізольованих м'язових клітин.

У межах огляду було узагальнено результати, отримані за допомогою сучасних морфологічних (електронна та флуоресцентна мікроскопія), біофізичних (вимірювання напруги та сили скорочення), молекулярно-біологічних (аналіз експресії білків, генетичні моделі з мутаціями білків саркомера) та протеомних методів. Також розглядалися дослідження, що використовували поляризаційно-резольвуючу мікроскопію для вивчення порядку актинових структур у процесі саркомерогенезу.

Результати та їх обговорення

Згідно з висновками [1], напруга координує збірку ключових саркомерних компонентів у періодичні міофібрили, які потім дозрівають. Це вимагає транскрипційних механізмів зворотного зв'язку для координації збірки міофібрил та їхнього дозрівання з транскрипційною програмою. Крім того, на думку авторів [1], для забезпечення змінних енергетичних потреб м'язів, міофібрили тісно механічно взаємодіють з мітохондріями та ядрами.

Взаємозв'язок між морфогенезом міофібрил та мітохондрій є критично важливим, як показано у дослідженні [3]. На думку цих авторів, склад та

архітектура саркомерів і мітохондрій є специфічними для кожного типу м'язів. Вони продемонстрували на м'язах *Drosophila*, що морфогенез міофібрил та мітохондрій тісно пов'язані. Зокрема, у літальних м'язах мітохондрії інтеркалюються між міофібрилами, що, своєю чергою, механічно обмежує мітохондрії в подовжені форми. На противагу цьому, у поперечно-смугастих м'язах ніг мережі мітохондрій оточують пучки міофібрил, контактуючи з ними лише тонкими відростками. Дослідження [3] показало, що збільшення злиття мітохондрій під час збірки міофібрил запобігає інтеркаляції мітохондрій у літальних м'язах, що призводить до експресії саркомерних білків, характерних для поперечно-смугастих м'язів, та часткової конверсії архітектури міофібрил. Це, на думку авторів, свідчить про біомеханічний механізм зворотного зв'язку, що синхронізує мітохондрії з морфогенезом міофібрил.

Дослідження ізольованих саркомерних та міофібрилярних препаратів дає змогу глибоко вивчати механізми скорочення м'язів. Згідно з [4], саркомери є найменшою функціональною скоротливою одиницею м'язів, а міофібрили – органами поперечно-смугастих м'язів, що складаються з саркомерів, строго вирівняних послідовно. Пасивні сили в саркомерах і міофібрилах, як стверджує цей автор, майже виключно виробляються структурним білком тітином. Робота [4] підкреслює вирішальну роль тітину у скороченні м'язів, пояснює походження пасивного та залишкового збільшення сили скелетних та серцевих м'язів, а також виявляє стабільність довжини саркомера на спадній ділянці залежності сили від довжини. Це дослідження, на думку автора, призвело до формулювання триниткової теорії скорочення м'язів, яка, крім актину і міозину, пропонує вирішальну роль тітину в активному продукуванні сили. Проте, як зазначає [4], існують і недоліки у використанні таких препаратів, зокрема їхня крихкість, обмежена просторова роздільна здатність та відсутність комерційних систем.

Варіабельність довжини саркомера та її вплив на координоване скорочення кардіоміоцитів є предметом детального аналізу. На думку [5], оптична мікроскопія часто використовується для визначення індивідуальних властивостей саркомера, проте традиційні методи візуалізують лише структури, пов'язані з Z-дисками. На відміну від цього, як стверджують ці автори, мікроскопія генерації другої гармоніки (SHG) безпосередньо візуалізує саркомерні структури А-смуги. Дослідження [5] порівняло ці методи і виявило, що варіабельність саркомера, оцінена за допомогою SHG, удвічі менша, ніж за допомогою ANEPPS, хоча обидва методи дають однакову середню довжину саркомера. Це, на думку авторів, свідчить про те, що SHG мікроскопія може бути «золотим стандартом» для оцінки варіабельності саркомера.

Вплив розтягування на варіабельність довжини саркомера в ізольованих кардіоміоцитах щурів також був досліджений [6]. Контрактильність серцевого м'яза значно залежить від попереднього навантаження через механізм Франка-Старлінга, що ґрунтується на активації саркомерів, залежній від попереднього навантаження. Попередні дослідження показали природну варіабельність саркомера у кардіоміоцитах у стані спокою, яка змінюється при активному скороченні. Як зазначають [6], було досліджено, чи зміни варіабельності саркомера регулюються процесом активації чи просто змінами розтягування клітини. Результати показали, що в повністю розслаблених міоцитах розтягування не впливало на варіабельність саркомера, незважаючи на збільшення середньої довжини саркомера. З цього випливає, на думку цих дослідників, що варіабельність саркомера сама по собі не сприяє механізму Франка-Старлінга в серці.

Однак, як зазначають [7], збільшення скорочення кардіоміоцитів під час розтягування міокарда є основою механізму Франка-Старлінга, проте залишається незрозумілим, як це відбувається на рівні окремих саркомерів. У цьому дослідженні [7] виявлено, що в нерозтягнутих кардіоміоцитах щурів спостерігається диференційована деформація саркомерів під час кожного скорочення: приблизно 10-20% саркомерів розтягувалися або залишалися нерухомими, тоді як більшість скорочувалися. На думку авторів, це було пов'язано з коротшими довжинами спокою та нижчим продукуванням сили. Розтягування клітини, як стверджують дослідники, призводило до залучення додаткових саркомерів, що підвищувало ефективність скорочення. Враховуючи роль тітину у визначенні розмірів саркомерів, у дослідженні [7] було висунуто гіпотезу, що модуляція експресії тітину змінить інтерсаркомерну динаміку. Дійсно, у кардіоміоцитах мишей з гаплонедостатністю тітину спостерігалася більша варіабельність довжини саркомера в стані спокою, менше залучення скорочуваних саркомерів та порушення працездатності під час розтягування клітини. Це, на думку цих авторів, свідчить про те, що градуйоване залучення саркомерів керує працездатністю кардіоміоцитів, а гармонізація напруження саркомерів збільшує скоротливість під час розтягування клітини. Таким чином, тітин контролює залучення саркомерів, а його знижена експресія при мутаціях гаплонедостатності погіршує скоротливість кардіоміоцитів.

На думку дослідників [8], робота міокарда значною мірою залежить від довжини саркомера та механізмів активації, що визначаються цією довжиною, що лежить в основі закону Франка-Старлінга для серця. Ці автори зазначають, що навіть незначна зміна довжини саркомера може суттєво збільшити активну силу в препаратах міокарда, особливо за фізіологічних умов часткової актива-

ції. Тоді як раніше вважалося, що саркомери в по-смугованих м'язах скорочуються і подовжуються синхронно, нові технології візуалізації свідчать про інше. За даними їхніх досліджень, довжина окремих саркомерів варіюється у стані спокою і не змінюється синхронно протягом циклу скорочення навіть уздовж одних і тих же міофібрил. Ця неоднорідність спостерігається як у серцевому, так і в скелетному м'язі, що підкреслює асинхронний характер руху окремих саркомерів під час скорочення, а їхній середній рух, спричинений взаємодіями між саркомерами уздовж міофібрил, лежить в основі клітинної та м'язової динаміки.

Механізм асинхронної поведінки саркомерів є ключовим питанням, оскільки така асинхронність може знижувати скоротливість серця. Дослідження показують, що, хоча локальні зміни концентрації іонів кальцію відбуваються синхронно, рухи окремих саркомерів значно варіюються, що вказує на внутрішню природу асинхронних рухів, не пов'язану з динамікою внутрішньоклітинного кальцію. Загалом, тітин відіграє ключову роль у регуляції рухів окремих саркомерів. Дисбаланс сили тітину між саркомерами може збільшувати асинхронність у депресивних станах, коли довжина саркомера значно подовжується, а пасивна сила, що залежить від тітину, може перевищувати активну. Це призводить до динамічної нестабільності уздовж міофібрил, посилюючи асинхронність і прогресивно погіршуючи скоротливість міокарда, що може бути пов'язано з патогенезом дилатаційної кардіоміопатії.

Серцеві міоцити, ключові компоненти міокарда, функціонують скоординовано завдяки з'єднанню на своїх кінцях через вставні диски [9]. Вставний диск з його складною складчастою мембраною виконує численні структурні та сигнальні функції і, як вважається, відіграє роль у рості клітин та додаванні саркомерів. Його зв'язок зі скоротливими міофібрилами є центральним для функції міоцитів. Міофібрили зберігають свою впорядковану саркомерну структуру до краю вставного диска, де замість кінцевого Z-диска знаходиться перехідне з'єднання. Тонкі актинові нитки з останнього напівсаркомера виходять за межі своєї нормальної довжини через перехідне з'єднання до складчастої мембрани вставного диска, де передається напруга. Піки складок мембрани також знаходяться на перехідному рівні. Вони багаті на спектрин і пов'язані з везикулами саркоплазматичного ретикулума. Деякі з білків Z-диска, включаючи тітин, альфа-актинін та ZASP/cypher/oracle, знаходяться в перехідній області, тоді як інші, такі як телотонін та FATZ/calsarcin/myozenin, відсутні. Наявність тітину дозволяє підтримувати впорядковані саркомери незалежно від змін амплітуди складок мембрани. Перехідне з'єднання, отже, готове діяти як місце для нового комплексу Z-диск/SR/T-трубочки та додавання саркомерів. Дослідники обговорюють докази на підтримку цієї гіпотези.

Ріст кардіоміоцитів та саркомерогенез у ділянці вставного диска є важливими аспектами дозрівання серця та його ремоделювання при захворюваннях [10]. Дослідники представляють докази того, що вставний диск є невід'ємною частиною як поздовжнього, так і латерального росту: збільшення ширини компенсується латеральним розширенням складчастих областей, а збільшення довжини – вставкою саркомерів у межах вставного диска. На межі між міофібрилою та складчастою мембраною вставного диска знаходиться перехідне з'єднання, через яке тонкі нитки з останнього саркомера проходять до мембрани вставного диска. Припускається, що це з'єднання діє як прото-Z-диск для додавання саркомерів. На підтримку цієї гіпотези дослідники вивчали ультраструктуру вставного диска в серцях мишей з контрольних груп та моделей дилатаційної кардіоміопатії (ДКМ), а також у зразках лівого шлуночка людини з нормальних та ДКМ зразків. Вони виявили, що амплітуда вставного диска може змінюватися в десять разів, від 0.2 мкм до максимуму ~2 мкм, що дозволяє поступове розширення під час росту серця. При найбільшій амплітуді, еквівалентній довжині саркомера, А-смуги та товсті нитки знаходяться всередині петель мембрани вставного диска разом із Z-диском, який розвивається в положенні перехідного з'єднання. Тут також верхівки складок мембрани, які багаті на α ІІ спектрин, збільшуються і асоціюються з перехідним саркоплазматичним ретикуломом. Систематично більші амплітуди вставного диска виявляються у зразках ДКМ. Інші морфологічні відмінності між мишачими ДКМ та нормальними серцями свідчать про те, що включення саркомерів порушується у хворих серцях.

Саркомери є стереотипними міні-машинами для продукування сили в посмугованих м'язах [11]. Кожен саркомер містить псевдокристалічний порядок біполярних актинових і міозинових ниток, які з'єднані тітиновими нитками. Під час розвитку м'язів ці три типи ниток повинні збиратися в довгі періодичні ланцюги саркомерів, які називаються міофібрилами. Спочатку міофібрили містять незрілі саркомери, які поступово дозрівають до свого псевдокристалічного порядку. Незважаючи на загальну важливість, наше розуміння збірки міофібрил та дозрівання саркомерів *in vivo* обмежене, значною мірою через те, що визначення молекулярного порядку білкових компонентів під час розвитку м'язів залишається складним. Дослідники застосували мікроскопію з роздільною здатністю по поляризації для визначення молекулярного порядку актину під час міофібрилогенезу *in vivo*. Цей метод показав, що одночасно з наростанням механічної напруги в міотрубіці молекулярний порядок актину збільшується, передуючи утворенню незрілих саркомерів. Механічно як м'язовий, так і не-м'язовий міозин сприяють цьому збільшенню порядку актину на ранніх стадіях збірки міофібрил. Порядок актину

продовжує збільшуватися, поки міофібрили та саркомери дозрівають. Моторна активність м'язового міозину необхідна для регулярної та скоординованої збірки довгих міофібрил, але не для високого наростання порядку актину під час дозрівання саркомера. Це свідчить про те, що в м'язі інші актин-зв'язуючі білки достатні для локального зв'язування або зшивання актину у високорегулярні масиви.

М'язи є основною тканиною, що продукує силу в організмі людини [12]. Хоча деякі типи м'язів спеціалізуються на виробленні максимальних сил, інші є дуже витривалими. Екстремальним прикладом є серце, яке безперервно б'ється протягом усього життя. Незважаючи на спеціалізацію, всі м'язи тіла мають подібні скоротливі міні-машини, що називаються саркомерами, які організовані в регулярні структури вищого порядку, що називаються міофібрилами. Основні саркомерні компоненти та їхні організаційні принципи зберігаються в більшості тваринного царства. У цьому огляді дослідники обговорюють останні досягнення в розумінні розвитку міофібрил та саркомерів, значною мірою отримані з моделей *in vivo*. Вони зосереджуються на ролі механічних сил під час розвитку м'язів та міофібрил і пропонують механізм самоорганізації формування міофібрил, керований напругою. Також обговорюються останні технологічні досягнення, які дозволяють кількісно оцінювати сили в тканинах або молекулах *in vitro* та *in vivo*. Хоча їх застосування для розвитку м'язів все ще знаходиться на початковій стадії, ці технології, ймовірно, нададуть фундаментально нові знання про механобіологію розвитку м'язів та міофібрил у найближчому майбутньому.

Найменшою скоротливою одиницею в посмугованих м'язах є саркомер [13]. Хоча деякі класичні особливості скорочення припускають рівномірну поведінку саркомерів у межах міофібрил, наявність неоднорідності довжини саркомера добре відома протягом багатьох років, але досі не до кінця зрозуміла. В останні роки відбувся великий прогрес в експериментах з використанням ізольованих міофібрил та саркомерів, що дозволило вчепним безпосередньо оцінювати неоднорідність довжини саркомера. Цей огляд зосереджується на дослідженнях, проведених з цими препаратами, щоб розвинути гіпотези про те, що продукування сили в міофібрилах значною мірою змінюється і регулюється міжсаркомерною динамікою, і що механічна робота одного саркомера в міофібрилі передається іншим саркомерам послідовно. Дослідники оцінювали дослідження, що стосуються активації, розслаблення міофібрил та змін сили, що продукується під час активації. Вони роблять висновок, що продукування сили в міофібрилах значною мірою регулюється міжсаркомерною динамікою, яка виникає внаслідок кооперативної роботи скоротливих та еластичних елементів у межах міофібрили.

Скорочення м'язів зазвичай асоціюється з теоріями поперечних містків та ковзаючих ниток, які отримали потужну підтримку від експериментів, проведених протягом багатьох років у різних лабораторіях [14]. Однак існують дослідження, які не можуть бути легко пояснені цими теоріями, показуючи, що плато залежності сили від довжини, що виходить за межі оптимального перекриття ниток, і сили, що продукуються при великих довжинах саркомера, які є вищими за ті, що передбачаються теорією ковзаючих ниток; пасивні сили при великих довжинах саркомера, які можуть модулюватися активацією та кальцієм, що змінює залежність сили від довжини; і незрозумілу високу силу, що продукується під час і після розтягування активованих м'язових волокон. Деякі з цих досліджень навіть пропонують «нові теорії скорочення». Хоча деякі з цих спостережень заслуговують на оцінку, багато з цих досліджень представляють дані, що не мають суворого контролю, та експерименти, які не можуть бути повторені в інших лабораторіях. Ця стаття розглядає ці питання, звертаючи увагу на дослідження, що використовували інтактні та пермеабілізовані волокна, міофібрили, ізольовані саркомери та напівсаркомери. Запропоновано спільний механізм, пов'язаний з неоднорідністю довжини саркомера та напівсаркомера та кальцій-індукованим збільшенням жорсткості тітину, для пояснення спостережень, що впливають з цих досліджень.

Спадкові кардіоміопатії є групою захворювань, спричинених варіантами більш ніж 12 генів, що кодують саркомерні білки [15]. Дві найпоширеніші з них – це гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМ) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМ). Сучасні терапевтичні засоби не спрямовані на першопричини цих захворювань, а намагаються запобігти прогресуванню захворювання та/або керувати симптомами. Відповідно, розробляються нові підходи для безпосереднього лікування дисфункції серцевого м'яза. Проблеми з розробкою терапевтичних засобів для цих захворювань включають різноманітні механізми патогенезу, деякі з яких досі обговорюються та визначаються. У цьому огляді дослідники обговорюють терапевтичні стратегії зміни скоротувальної активності саркомера та узагальнюють дані, що вказують на те, що вплив на один білок у саркомері може бути ефективним у лікуванні пацієнтів з генетичними варіантами інших саркомерних білків, а також у пацієнтів із захворюваннями, що не пов'язані з саркомерами.

Дослідження механізмів кардіоміопатій, спричинених мутаціями саркомерних білків, є важливим напрямком у розумінні серцевих захворювань. Зазначається, що останні досягнення у виявленні мутацій, пов'язаних з кардіоміопатіями, та поглиблення розуміння функції саркомерів, що лежить в основі багатьох кардіоміопатій, є значними [16]. Ера геноміки дозволила ідентифіку-

вати та підтвердити багато генетичних причин гіпертрофічної (ГКМ) та дилатаційної (ДКМ) кардіоміопатій. Сучасні досягнення в механістичному розумінні патофізіології саркомерів включають молекулярні моделі компонентів саркомерів з високою роздільною здатністю та ідентифікацію так званого «супер-розслабленого стану» міозину. Однак, як підкреслюється, значна частина кардіоміопатій з сімейним анамнезом залишається генетично недіагностованою і може бути пов'язана з полігенними захворюваннями.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМ) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМ) є поширеними захворюваннями серцевого м'яза, які викликані патогенними варіантами генів саркомерних білків [17]. ГКМ характеризується незрозумілою гіпертрофією серця (збільшення товщини стінки камери), що супроводжується посиленою скоротливістю серця та порушенням розслаблення. ДКМ визначається як збільшення об'єму шлуночкової камери з порушенням скоротливості. Дослідження ГКМ виявили критичне значення конформаційних змін, що відбуваються під час розслаблення та забезпечують збереження енергії, які часто порушуються мутаціями, що викликають ГКМ. Дослідження ДКМ продемонстрували значну поширеність усічених варіантів у титині та виявили, що ці варіанти знижують скоротувальну функцію, порушуючи саркомерогенез. Ці нові патофізіологічні механізми відкривають можливість для ідентифікації нових терапевтичних цілей та розробки майбутніх кардіопротекторних стратегій.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМ) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМ) є найпоширенішими формами хронічного та прогресуючого патологічного стану, відомого як кардіоміопатія [15]. Ці захворювання мають різну етіологію; однак вони мають спільну ознаку гемодинамічних аномалій, що головним чином обумовлено дисфункцією скоротливих білків, які утворюють скоротувальну одиницю, відому як саркомер. У даний час терапевтичні підходи не є специфічними для захворювань і зосереджені на управлінні симптомами, не усуваючи механізму захворювання. Згідно з дослідженнями, скоротувальний апарат є перспективною мішенню для розробки нових підходів у майбутньому.

Спадкові кардіоміопатії є гетерогенною групою розладів, що впливають на структуру та функцію серця [15]. Дефекти в генах, що кодують саркомерні білки, пов'язані з різними порушеннями, що викликають скоротливу дисфункцію та сприяють розвитку захворювання. У цьому огляді дослідники прагнули окреслити функціональні наслідки основних спадкових кардіоміопатій з точки зору скорочення та кінетики міокарда, а також висвітлити структурні та функціональні зміни в деяких саркомерних варіантах, які, як було продемонстровано, беруть участь у патогенезі спадкових кардіоміопатій. Особлива увага

приділялася викликаним мутаціями змінам у механіці кардіоміоцитів. Розуміння молекулярної основи захворювання відкриває нові шляхи для розробки нових підходів. Крім того, чим раніше буде виявлено генетичний дефект, тим кращим буде клінічний прогноз для пацієнтів та ефективнішою профілактика розвитку захворювання.

Мутації товстих ниток саркомера є поширеною причиною гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМ), розладу потовщення серцевого м'яза, пов'язаного з раптовою серцевою смертю та серцевою недостатністю, з незрозумілими механізмами [16]. Дослідники розробили чотири ізогенні моделі індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (іПСК) мутацій β -міозинової важкої ланцюга та міозин-зв'язуючого білка C3, та вивчали кардіоміоцити, отримані з іПСК, у мікротканинних аналізах серця, які імітують серцеву архітектуру та біомеханіку. Всі мутації ГКМ призвели до гіперскоротливості з подовженою кінетиною розслаблення пропорційно патогенності мутації, але не до змін у регуляції кальцію. Дослідження секвенування РНК та експресії моделей ГКМ ідентифікували активацію p53, окислювальний стрес та цитотоксичність, викликані метаболічним стресом, які можуть бути усунені генетичною абляцією p53. Ці висновки вказують на гіперскоротливість як прямий наслідок мутацій товстих ниток, незалежно від локалізації мутації, а шлях p53 – як молекулярний маркер стресу скорочення та потенційну терапевтичну ціль для пацієнтів з ГКМ.

Міозин відіграє ключову роль у регуляції функції саркомера, енергетики кардіоміоцитів та метаболізму, що має значення для патогенезу гіпертрофічної кардіоміопатії [17]. ГКМ викликана патогенними варіантами генів саркомерних білків, які викликають гіперскоротливість, погане розслаблення, підвищене споживання енергії серцем та підвищений ризик аритмій та серцевої недостатності у пацієнтів. Дослідження показують, що патогенні місенс-варіанти в міозині, молекулярному моторі саркомера, скупчені в залишках, які беруть участь у динамічних конформаційних станах саркомерних білків. Дослідники припускали, що ці конформації є важливими для адаптації скоротливої потужності для збереження енергії і що патофізіологія ГКМ є результатом дестабілізації цих конформацій. Міозини проходять фізіологічні зміни між супер-розслабленим станом (SRX), що максимізує збереження енергії, та невпорядкованим розслабленим станом (DRX), що дозволяє утворення поперечних містків з більшим споживанням АТФ. Системні гемодинамічні вимоги та патогенні місенс-мутації міозину впливали на пропорції цих конформацій. Варіанти, що дестабілізували конформації міозину, були пов'язані з вищими показниками серцевої недостатності та аритмій у пацієнтів з ГКМ. Дестабілізація енергозберігаючих станів міозину сприяє аномаліям скорочення, морфологічному та метаболічному

ремоделюванню та несприятливим клінічним результатам у пацієнтів з ГКМ.

Ішемічна хвороба серця є провідною причиною смерті у всьому світі [18]. Зниження постачання кисню та гіпоксія міокарда призводять до пошкодження тканин та порушення функції серця. У цьому дослідженні, як зазначають автори, було проаналізовано продукування сили, ультраструктуру, експресію генів та зміни протеому в живих зрізах міокарда щурів після 24 годин культивування *ex vivo* у нормальних та знижених рівнях кисню. Було відзначено значне зниження абсолютної сили та уповільнення кінетики сили, а також збільшення апоптозу кардіоміоцитів, пошкодження міофібрил та мітохондрій, а також транскриптомні зміни. Протеомний аналіз виявив дерегуляцію білків, що беруть участь у метаболічних процесах, гіпоксичній відповіді та нейтралізації активних форм кисню. Результати вказують на те, що гіпоксія індукує суттєві первинні зміни в тканині серця, які не залежать від перфузії та імунних відповідей.

Інтермітуюча короткочасна реоксигенація послаблює зміни серця у відповідь на гіпоксію [19]. Метою цього дослідження було з'ясувати, чи може інтермітуюча короткочасна реоксигенація захистити серцевий м'яз від гіпоксичного пошкодження. Гіпоксія посилила біомаркер окислювального стресу малоновий діальдегід при зниженні антиоксидантної супероксиддисмутази. Рівні фактора некрозу пухлин (TNF- α) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у міокарді були підвищені у гіпоксичних серцях. Гістологічне дослідження кардіоміофібрил гіпоксичних щурів показало дезорганізацію м'язових волокон, вакуолізацію саркоплазми, пікноз ядра та розширення міжклітинних проміжків. Крім того, ультраструктурний аналіз кардіоміоцитів виявив дегенеративні дефекти у шлуночкових клітинах міокарда. Витончення міофібрил та дегенеративні зміни мітохондрій вплинули на вставні диски з щільною фасцією, десмосомами та щільними з'єднаннями. Інтермітуюча короткочасна реоксигенація покращує гістологічні, ультраструктурні та окислювально-антиоксидантні параметри серця, що змінюються під час гіпоксії. Дослідження показує, що гіпоксія має суттєвий вплив на архітектуру міокарда, а також збільшує окислювальний стрес та прозапальні цитокіни. Інтермітуюча короткочасна реоксигенація значно зменшує гіпоксично-індуковані серцеві зміни [19].

Інфаркт міокарда, що є тяжким гіпоксичним станом, призводить до втрати до одного мільярда кардіоміоцитів [20]. Через обмежену внутрішню регенеративну здатність серця розробляються клітинно-базовані регенеративні терапії, що включають імплантацію кардіоміоцитів, отриманих зі стовбурових клітин (SC-CM), у інфарктований міокард, з метою відновлення втраченої м'язової маси, ре-інженерії скоротливої здатності серця та запобігання прогресуванню ІМ у серцеву

недостатність. Однак такі клітинно-базовані терапії стикаються з проблемою їхньої чутливості до окислювального стресу в ішемічному середовищі інфарктованого серця. Для максимізації терапевтичних переваг клітинно-базованих підходів вкрай важливим є краще розуміння середовища серця на клітинному, тканинному та органному рівнях протягом ІМ. Таким чином синтезується як складний досвід SC-CM при імплантації, так і інженерні методи, які можуть бути використані для розробки стійких SC-CM для клінічного впровадження клітинно-базованих серцевих терапій.

У роботі [21] досліджено вплив інтермітуючої короткочасної реоксигенації на морфологічний стан серця щурів у стані гіпоксії. Показано, що такий підхід зменшує ступінь ушкодження кардіоміоцитів, нормалізує рівні малонового діальдегіду та супероксиддисмутази, а також покращує ультраструктурну організацію вставних дисків і міофібрил. Огляд [22] присвячений відповіді кардіоміоцитів на гіпоксію в контексті клітинної терапії. Розглянуто механізми, що впливають на життєздатність імплантованих клітин у гіпоксичному середовищі, зокрема окислювальний стрес, метаболічну нестабільність та архітектурні перебудови. Робота акцентує на необхідності підвищення гіпоксостійкості клітин для успішного відновлення міокарда. У статті [23] проаналізовано особливості дисфункції кардіоміоцитів при спадкових кардіоміопатіях. Основну увагу приділено змінам скоротливості, порушенням кальцієвої регуляції та структурним дефектам, спричиненим мутаціями в генах саркомерних білків. Розглянуто молекулярні механізми, що лежать в основі порушення механіки міокарда. Робота дослідників [24] базується на моделі живих зрізів міокарда щурів і демонструє, що тривала гіпоксія призводить до зниження сили скорочення, дестабілізації міофібрилярної структури та зміни експресії генів. Виявлено порушення морфології саркомерів і мітохондрій, що свідчить про глибокі перебудови на субклітинному рівні.

Узагальнюючи, слід відзначити важливість використання трансмісійної електронної мікроскопії як ключового методу для дослідження структурних змін у кардіоміоцитах під впливом гіпоксії. Саме ТЕМ дозволяє виявляти тонкі деталі формування скоротливого апарату за умов різного ступеня навантаження, тривалості гіпоксичного впливу та реакцій адаптації на субклітинному рівні. Це має особливу цінність для аналізу механізмів ремоделювання міофібрил у ранньому

онтогенезі та в умовах зміненого кисневого забезпечення.

Висновки

1. Формування саркомерів і їх організація в міофібрили є динамічним процесом, залежним від механічних сил і молекулярної взаємодії актину, міозину та тітину. Напруга координує збірку саркомерних компонентів, а їх подальше дозрівання забезпечується транскрипційними механізмами зворотного зв'язку.

2. Механічні навантаження відіграють ключову роль у впорядкуванні актинових ниток і формуванні періодичної структури саркомерів. Моторна активність міозину сприяє утворенню довгих міофібрил, тоді як інші актин-зв'язувальні білки забезпечують локальну стабілізацію цих структур.

3. Вставні диски не лише забезпечують механічне з'єднання кардіоміоцитів, але й слугують зонами додавання нових саркомерів під час росту. Перехідні з'єднання між міофібрилами та складчастою мембраною диска функціонують як прото-Z-диски, що дозволяє поступову інтеграцію нових скоротливих одиниць у відповідь на зміни механічного навантаження.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження мають зосередитись на поглибленому вивченні ультраструктурної організації саркомерів та вставних дисків із застосуванням трансмісійної електронної мікроскопії, яка залишається незамінним інструментом для візуалізації деталей міофібрилярної архітектури. Особливу увагу слід приділити виявленню ранніх морфогенетичних ознак формування саркомерів, просторовому аналізу контактів мітохондрій з елементами скоротливого апарату, а також оцінці змін субклітинної структури на різних етапах дозрівання кардіоміоцитів у нормі. Застосування ТЕМ у поєднанні з імуномаркуванням дозволить уточнити локалізацію ключових білків у процесі формування саркомерів.

Інформація про конфлікт інтересів.

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

Джерела фінансування

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин у нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

Літературні джерела References

1. Luis NM, Schnorrer F. Mechanobiology of muscle and myofibril morphogenesis. *Cells Dev.* 2021;168:203760. doi: 10.1016/j.cdev.2021.203760.
2. Avellaneda J, Rodier C, Daian F, Brouilly N,

- Rival T, Luis NM, Schnorrer F. Myofibril and mitochondria morphogenesis are coordinated by a mechanical feedback mechanism in muscle. *Nat Commun.* 2021;12(1):2091. doi: 10.1038/s41467-021-

22058-7.

3. Herzog W. What Can We Learn from Single Sarcomere and Myofibril Preparations? *Front Physiol.* 2022;13:837611. doi: 10.3389/fphys.2022.837611.

4. Douglas CM, Bird JE, Kopinke D, Esser KA. An optimized approach to study nanoscale sarcomere structure utilizing super-resolution microscopy with nanobodies. *PLoS One.* 2024;19(4):e0300348. doi: 10.1371/journal.pone.0300348.

5. Lookin O, de Tombe P, Boulali N, Gergely C, Cloitre T, Cazorla O. Cardiomyocyte sarcomere length variability: Membrane fluorescence versus second harmonic generation myosin imaging. *J Gen Physiol.* 2023;155(4):e202213289. doi: 10.1085/jgp.202213289.

6. Lookin O, Boulali N, Cazorla O, de Tombe P. Impact of stretch on sarcomere length variability in isolated fully relaxed rat cardiac myocytes. *Pflugers Arch.* 2023;475(10):1203-1210. doi: 10.1007/s00424-023-02848-2.

7. Li J, Sundnes J, Hou Y, Laasmaa M, Ruud M, Unger A, Kolstad TR, Frisk M, Norseng PA, Yang L, Setterberg IE, Alves ES, Kalakoutis M, Sejersted OM, Lanner JT, Linke WA, Lunde IG, de Tombe PP, Louch WE. Stretch Harmonizes Sarcomere Strain Across the Cardiomyocyte. *Circ Res.* 2023;133(3):255-270. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322588.

8. Kobirumaki-Shimozawa F, Oyama K, Nakanishi T, Ishiwata S, Fukuda N. Asynchronous movement of sarcomeres in myocardium under living conditions: role of titin. *Front Physiol.* 2024;15:1426545. doi: 10.3389/fphys.2024.1426545.

9. Bennett PM. From myofibril to membrane; the transitional junction at the intercalated disc. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17(3):1035-50. doi: 10.2741/3972. PMID: 22201789.

10. Wilson AJ, Schoenauer R, Ehler E, Agarkova I, Bennett PM. Cardiomyocyte growth and sarcomerogenesis at the intercalated disc. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(1):165-81. doi: 10.1007/s00018-013-1374-5.

11. Loison O, Weitkunat M, Kaya-Çopur A, Nascimento Alves C, Matzat T, Spletter ML, Luschnig S, Brasselet S, Lenne PF, Schnorrer F. Polarization-resolved microscopy reveals a muscle myosin motor-independent mechanism of molecular actin ordering during sarcomere maturation. *PLoS Biol.* 2018;16(4):e2004718. doi: 10.1371/journal.pbio.2004718.

12. Lemke SB, Schnorrer F. Mechanical forces during muscle development. *Mech Dev.* 2017;144(Pt A):92-101. doi: 10.1016/j.mod.2016.11.003.

13. de Souza Leite F, Rassier DE. Sarcomere Length Nonuniformity and Force Regulation in Myofibrils and Sarcomeres. *Biophys J.* 2020;119(12):2372-7. doi: 10.1016/j.bpj.2020.11.005.

14. Rassier DE. Sarcomere mechanics in striated

muscles: from molecules to sarcomeres to cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2017;313(2):C134-C145. doi: 10.1152/ajpcell.00050.2017.

15. Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(6):353-63. doi: 10.1038/s41569-022-00682-0.

16. Barefield DY, Alvarez-Arce A, Araujo KN. Mechanisms of Sarcomere Protein Mutation-Induced Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(6):473-84. doi: 10.1007/s11886-023-01876-9.

17. Yotti R, Seidman CE, Seidman JG. Advances in the Genetic Basis and Pathogenesis of Sarcomere Cardiomyopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:129-53. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015306.

18. Alsulami K, Marston S. Small Molecules acting on Myofilaments as Treatments for Heart and Skeletal Muscle Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9599. doi: 10.3390/ijms21249599.

19. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, Sharma A, Agarwal R, Ewoldt JK, Cloonan P, Letendre J, Lun M, Olivetto I, Colan S, Ashley E, Jacoby D, Michels M, Redwood CS, Watkins HC, Day SM, Staples JF, Padrón R, Chopra A, Ho CY, Chen CS, Pereira AC, Seidman JG, Seidman CE. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;141(10):828-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042339.

20. Cohn R, Thakar K, Lowe A, Ladha FA, Petinato AM, Romano R, Meredith E, Chen YS, Atamanuk K, Huey BD, Hinson JT. A Contraction Stress Model of Hypertrophic Cardiomyopathy due to Sarcomere Mutations. *Stem Cell Reports.* 2019;12(1):71-83. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.11.015.

21. Shati AA, Zaki MSA, Alqahtani YA, Haidara MA, Alshehri MA, Dawood AF, Eid RA. Intermittent Short-Duration Re-oxygenation Attenuates Cardiac Changes in Response to Hypoxia: Histological, Ultrastructural and Oxidant/Antioxidant Parameters. *Br J Biomed Sci.* 2022;79:10150. doi: 10.3389/bjbs.2022.10150.

22. Dwyer KD, Snyder CA, Coulombe KKL. Cardiomyocytes in Hypoxia: Cellular Responses and Implications for Cell-Based Cardiac Regenerative Therapies. *Bioengineering (Basel).* 2025;12(2):154. doi: 10.3390/bioengineering12020154.

23. Hassoun R, Budde H, Mügge A, Hamdani N. Cardiomyocyte Dysfunction in Inherited Cardiomyopathies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11154. doi: 10.3390/ijms222011154.

24. Waleczek FJG, Cipriano G, Haas JA, Garg A, Pfanne A, Just A, Neumüller S, Hegermann J, Pich A, Radocaj A, Xiao K, Weber N, Thum T. Prolonged Hypoxia in Rat Living Myocardial Slices Affects Function, Expression, and Structure. *Int J Mol Sci.* 2024;26(1):218. doi: 10.3390/ijms26010218.

Кобеза П.А., Твердохліб І.В. Механізми міофібрилогенезу та формування саркомерів у кардіоміоцитах.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Формування саркомерів і організація міофібрил є критично важливими для скоротливої функції серцевого м'яза та лежать в основі нормального розвитку серця. Розуміння принципів їх самоорганізації дозволяє поглибити знання про морфогенез серцевої тканини в нормі, що має значення для фундаментальної біології клітин. **Мета** – систематизувати дані щодо механобіологічних механізмів, що лежать в основі нормального формування саркомерів і міофібрил у кардіоміоцитах, а також ролі механічної напруги, мітохондрій та вставних дисків у цих процесах. **Методи.** Проведено аналітичний огляд сучасної наукової літератури, присвяченої структурогенезу саркомерів і міофібрил. У роботі узагальнено результати морфологічних, біофізичних і молекулярно-біологічних досліджень, отриманих переважно з моделей *in vivo*. **Результати.** Формування саркомерів є динамічним процесом, у якому механічна напруга координує впорядкування актинових і міозинових ниток за участі білка тітину. Міофібрили дозрівають у тісному зв'язку з мітохондріями, чия архітектура адаптується до енергетичних потреб клітини. Дослідження демонструють, що моторна активність міозину необхідна для формування довгих міофібрил, а актин-зв'язувальні білки стабілізують їх локально. Вставні диски виконують не лише структурну, але й морфогенетичну функцію, виступаючи місцями включення нових саркомерів, що забезпечує ріст і впорядкування скоротливого апарату за умов змін навантаження. **Підсумок.** Міофібрилогенез – це багаторівневий процес, який інтегрує механічні сигнали, молекулярні взаємодії та архітектурну організацію клітини. Подальші дослідження мають зосередитися на механізмах самоорганізації саркомерів у різних типах м'язової тканини за умов нормального й аномального розвитку.

Ключові слова: саркомерогенез, міофібрили, кардіоміоцити, механобіологія, вставні диски, мітохондрії, нормальний розвиток.