

Облікова картка дисертації (ОКД)

Шифр спецради: Д 26.237.01

Відкрита

Вид дисертації: 05

Державний обліковий номер: 0519U001591

Дата реєстрації: 09-10-2019



1. Відомості про здобувача

ПІБ (укр.): Півень Оксана Олександрівна

ПІБ (англ.): Piven Oksana O.

Докторантура: ні

Шифр спеціальності, за якою відбувся захист: 03.00.22

Дата захисту: 24-09-2019

На здобуття наукового ступеня: Доктор біологічних наук (д. б. н.)

Спеціальність за освітою: спеціаліст викладач географії біології

2. Відомості про установу, організацію, у вченій раді якої відбувся захист

Назва організації: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417101

Адреса: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Телефон: 0445261169

Телефон: 0445267104

3. Відомості про організацію, де виконувалася (готувалася) дисертація

Назва організації: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417101

Адреса: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Телефон: 0445261169

Телефон: 0445267104

4. Відомості про організацію, де працює здобувач

Назва організації: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417101

Адреса: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03143, Україна

Телефон: 0445261169

Телефон: 0445267104

5. Наукові керівники та консультанти

Наукові керівники

Лукаш Любов Леонідівна (д. б. н., професор, 03.00.22)

Наукові консультанти

Лукаш Любов Леонідівна (д. б. н., професор, 03.00.22)

6. Офіційні опоненти

Товкач Федір Іванович (д. б. н., с.н.с., член-кор., 03.00.22)

Ольхович Наталія Вікторівна (д. б. н., 03.00.22)

Сагач Вадим Федорович (д. мед. н., професор, член-кор., 14.03.04)

7. Підсумки дослідження та кількісні показники

Підсумки дослідження: 40 - Нове вирішення актуального наукового завдання

Кількість сторінок: 300

Кількість додатків: 5

Ілюстрації: 78

Таблиці: 7

Схеми: 0

Використані першоджерела: 262

Кількість публікацій: 41

Кількість патентів: 0

Впровадження результатів роботи: 0

Мова документа: Українська

Зв'язок з науковими темами: № UK-B2-2577-KV-04 7/2015, 2010-2014 40/2015, 2015-2019 ASTF 518-2015 ASTF 223.00-2011

8. Індекс УДК тематичних рубрик НТІ

Індекс УДК: 577.21, 575+576.52+577+616.1

Тематичні рубрики: 34.15.23

9. Тема та реферат дисертації

Тема (укр.)

Порушення експресії генів адгеринового комплексу у міокарді як молекулярний механізм розвитку деяких патологій серця

Тема (англ.)

Violation of the adherin complex genes expression in the myocardium as a molecular mechanism of some heart pathologies development

Реферат (укр.)

Дисертація присвячена з'ясуванню ролі генів адгеринового комплексу: Cdh2, Cttnb1 та Cttna1 та їхніх продуктів (білків N-кадгерину, p-катеніну та p-E-катеніну відповідно) у кардіогенезі та функціонуванні дорослого серця, дослідженню участі продуктів генів Cttnb1 та Cttna1 у регуляції активності сигнальних систем кардіоміоцитів (WNT/p-катенінового, Hippo-, Pi3K/Akt-, MAPK-, цАМФ/РКА-сигнальних каскадів), а відповідно і їхньої участі в контролюванні проліферативної активності і термінальної диференціації неонатальних кардіоміоцитів. У результаті виконання роботи були отримані фундаментальні дані, котрі значно доповнюють та розширюють сучасні знання та уяву про роль генів адгеринового комплексу: Cdh2, Cttna1 та Cttnb1 і функцію їхніх продуктів, білків N-кадгерину, p-E-катеніну та p-катеніну відповідно, в

кардіогенезі, формуванні та функціонуванні серця дорослих тварин. Ґрунтуючись на результатах дослідження ми висунули гіпотезу згідно якої гени адгеринового комплексу (Cdh2, Cttna1 та Cttnb1) мають критичне значення для нормального розвитку та функціонування серця. Пригнічення (чи порушення) експресії генів Cdh2, Cttna1 та Cttnb1 спричиняють летальність та молекулярно-генетичні патерни змін міокарду у мишей за рахунок порушення адгезивної та регуляторної функції їхніх продуктів (N-кадгерину, β -E-катеніну та β -катеніну відповідно). Ймовірно, мутації генів Cttna1 та Cttnb1 у людей, також можуть бути асоційованими з порушеннями розвитку та функціонування серця. Ключові слова: кардіогенез, міжклітинна адгезія, кадгерин-катеніновий комплекс, N-кадгерин, β -катенін, β -E-катенін, Cdh2, Cttnb1, Cttna1, канонічний Wnt сигналінг, HIPPO сигналінг, гіпертрофія, міокард.

Реферат (англ.)

The thesis is devoted to the analysis of the role of the genes of the adherin complex: Cdh2, Cttnb1 and Cttna1 and their products in cardiogenesis and adult heart functioning, the study of the participation of Cttnb1 and Cttna1 genes in the regulation of the activity of cardiomyocyte signaling systems and, accordingly, their participation in control of proliferative activity and terminal differentiation of neonatal cardiomyocytes. It has been shown for the first time that homozygous knockout of the Cdh2 gene in embryo cardiomyocytes causes a violation of the formation of myocardial tissue, delayed embryo development and leads to lethality of embryos (E10.5 - E12.5) due to the violation of the adhesive function of its product N-cadherin. The study has established that cytoplasmic partners of N-cadherin, β -catenin and β -E-catenin are involved in the formation of intercellular adhesion and in controlling of the size and proliferative activity of myocytes. Thus, the homozygous knockout of the Cttnb1 gene induced lethality of the mutant embryos in late gestation and in newborn animals (P1-3). Both the hetero- and homozygous knockout of the Cttnb1 gene caused the inhibition of proliferative activity of neonatal cardiomyocytes, an increase in their size and a decrease in the size of the hearts in newborn animals (P1-2). The inhibition of terminal differentiation of cardiomyocytes caused the knockout of the Cttna1 gene and the Cttnb1 gene. It has been found that homozygous knockout of the Cttnb1 gene leads to inhibition of the activity of the canonical Wnt cascade in the hearts of newborn (P1-2) animals. The heterozygous knockout of the Cttnb1 gene also causes a malfunction of the Wnt / β -catenin cascade, in particular in the hearts of newborn mice, increased content of skeletal proteins APC and Axin1. Also, with the Cttnb1 knockout and suppression of Wnt / β -catenin signaling, increased activity of Pi3K / Akt signaling and MAPK signaling was observed in the hearts of adult animals. We have specified the function of the canonic Wnt cascade in the formation of a hypertrophic response, using the Meta-analysis, revealed a relationship between expression of β -catenin and hypertrophy. Using the model of chronic hypertension (AngII infusion) and athletic myocardium, it has been shown that the activation of the signaling function of β -catenin is a necessary condition for adaptation of the heart to endurance training and occurs in the early stages of remodeling. It has been shown for the first time that heterozygous knockout Cttnb1 causes delayed athletic myocardial development during prolonged physical activity. The present study has demonstrated for the first time that the knockout of the Cttnb1 gene results in an increase in the expression of its homologue β -catenin (Jup) in the myocardium of newborn mice. The latter is able to participate in the regulation of the activity of the canonical Wnt signaling cascade (regulates the expression of Axin2 and c-Myc). It has been shown that both heterozygous and homozygous cardiac-specific knockout Cttna1 causes the activation of the Wnt / β -catenin signaling cascade, both in cardiomyocytes of newborn (P1-2) and adult (10 months) of animals. Also, the product of Cttna1 gene (β -E-catenin protein) in modulating the transcriptional activity of the main mediator of the Hippo signaling pathway-Yap has been established. Increased expression of the target genes of Yap: Aurka, Ctgf, Il1rl1, Tnfrsf1b with Cttna1 knockout was shown. It has been demonstrated for the first time that the knockout of Cttna1 in cardiogenesis results in the development of heart failure, and as a consequence, premature mortality of animals (11 months), accompanied by significant histopathological disorders. It has been found that both hetero- and homozygous knockout of Cttna1 results in an increase in the activity of Pi3K / Akt signaling (increasing the content of phosphorylated AKT according to serine 473), MAPK cascade violation and inhibition of the cAMP / PKA signaling cascade (decrease in the content of phosphorylated PKA). This study has established that knockout of Cttna1 gene causes a violation of the molecular mechanisms regulating the metabolism of lipids in the heart. On the basis of the results of the study, a hypothesis according to which the genes of the adherein complex (Cdh2, Cttna1 and Cttnb1) have critical significance for normal development and functioning of the heart is proposed. The inhibition (or excitation) of the expression of the Cdh2, Cttna1, and Cttnb1 genes causes lethality and molecular genetic patterns of myocardial changes in the experimental mice due to the violation of the adhesive and regulatory function of their products (N-cadherin, β -E-catenin and β -catenin, respectively). Cttna1 and Cttnb1 gene mutations in humans may also be associated with impaired cardiac development and function.

Головуючий на засіданні: Кунах Віктор Анатолійович (д. б. н., професор, член-кор., 03.00.15)

Підпис

М.П.

Відповідальний за подання документів: Крупська І.В. (Тел.: 0445260739)

Підпис

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ**



Юрченко Т.А.