Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0418U003872

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 28-11-2018

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Балацький Володимир Вікторович
2. Balatskyi Volodymyr Viktorovych

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 03.00.22

Назва наукової спеціальності: Молекулярна генетика

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 27-11-2018

Спеціальність за освітою: біохімія

Місце роботи здобувача: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03680, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.237.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03680, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Акад. Заболотного, 150, м. Київ, Київська обл., 03680, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 34.15.23

Тема дисертації:

1. Роль □-Е-катеніну у постнатальному розвитку серця

2. □-E-catenin in postnatal heart development

Реферат/анотація:

1. Дисертація присвячена з'ясуванню ролі □-Е-катеніну у функціонуванні міокарда, вивченню можливої участі □-Е-катеніну у модуляції активності сигнальнорегуляторних каскадів у міокарді (WNT/□-катенінового-, Hippo-, PI3K/Akt-, MAPK-, PKA-сигнальних шляхів), а також участі у регуляції метаболізму ліпідів у серці. Вперше показано, що ембріональний кардіоспецифічний нокаут гену □-Екатеніну призводить до розвитку серцевої недостатності, і як наслідок передчасної загибелі мишей, що супроводжується значними гістопатологічними зміни міокарда ("хвилясті" кардіоміоцити, кардіоміоцити із гіпереозинофільною цитоплазмою, замісний та периваскулярний фіброз). Також, показано що як гетерозиготна, так і гомозиготна делеція □-Е-катеніну порушують термінальне диференціювання неонатальних кардіоміоцитів. Встановлено, що і гетерозиготний, і гомозиготний кардіоспецифічний нокаут □-Е-катеніну призводить до активації канонічного WNT/□-катенінового сигнального шляху (зростає рівень активного □-катеніну та інгібованої GSK-3□, знижується рівень інгібітора □-катеніну – Аксину-1, активується експресія генів-мішей). Також встановлено активацію транскрипційної активності основного медіатора Hippo-сигнального шляху – Yap (зростає експресія генів-

мішеней: Aurka, Ctgf, Il1rl1, Tnfrsf1b). Показано, що делеція □-Е-катеніну призводить до активації Pi3K/Akt-сигналінгу (зростає рівень фосфорильованої за Сер 473 Akt), до зміни активності MAPK-каскаду (гетерозиготна делеція □-Е-катеніну призводить до інгібування Erk1/2, а гомозиготна – до активації Erk1/2) та інгібування цАМФ/РКА-сигнального шляху (зниження рівня фосфорильованої РКА). Встановлено, що як гетерозиготний, так і гомозиготний ембріональний кардіоспецифічний нокаут □-Е-катеніну призводить до порушення метаболізму ліпідів у серці. У міокарді мутантних тварин відбувається накопичення нейтральних ліпідів внаслідок інгібування □-окислення жирних кислот (зниження вмісту активної AMPK, зниження рівня фосфорилювання HSL та зростання рівня активної ACC, зниження рівня PPAR□). В результаті виконаних досліджень було отримано низку фундаментальних даних, які значно доповнюють та розширюють попередні знання про роль □-Екатеніну у функціонуванні післянатального міокарду та патогенезі серцевої недостатності. Запропоновано молекулярно-генетичний механізм, що може призводити до розвитку та прогресування серцевої недостатності внаслідок мутації/пригнічення експресії □-Е-катеніну. Дана робота, незважаючи на свою фундаментальність, може бути використана для покращення діагностики серцевосудиних патологій.

2. Thus, we employed a conditional knockout approach to explore the role of □E-catenin in the functioning of the adult heart and signaling networks that orchestrate myocardium metabolism. We found that □E-catenin plays an important role in the suppression of canonical Wnt- and Yap-dependent transcription in cardiomyocytes. Cardiospecific knockout of □E-catenin caused enlargement of the heart and atria, heart fibrosis, the upregulation of hypertrophic genes, and the dysregulation of fatty acid metabolism via Yap and □-catenin transcriptional activity. The robust activation of canonical Wnt and Yap negatively affected cardiomyocytes signaling machinery, specifically by downregulating the activity of main regulators of energy metabolism (adenosine monophosphate-activated protein kinase [AMPK] and peroxisome proliferator-activated receptor □ [PPAR□]) and dysregulating hypertrophic pathway activity (i.e., phosphatidylinositide 3-kinase [Pi3K]/Akt, cyclic adenosine monophosphate [cAMP]/protein kinase A [PKA], and MEK1/extracellular signal regulated kinase 1/2 [Erk1/2]). Moreover, □E-catenin downregulation negatively affected cardio-hemodynamic function and led to the inability of cardiomyocytes to adapt to physical loads via the PKA pathway. We found that the embryonic heart-specific ablation of □E-catenin led to the development of heart failure with age and premature death in mice. Thus, full or even partial □E-catenin gene dysfunction caused heart failure through canonical Wnt and Yap activation. In addition, we found that □-E-catenin knock out impairs maturation and terminal differentiation of neonatal cardiomyocytes via activation canonical Wnt- and Hippo-signaling pathways. The embryonic cardiospecific ablation of □E-catenin stimulates the proliferation of neonatal cardiomyocytes and attenuates their maturation (smaller cardiomyocytes and a lower level of binucleated cardiomyocytes) via the □-catenin-and Yap-dependent transcription activity. The signaling function of □E-catenin is crucially important for the postnatal heart maturation and function. Our data expand knowledge of the role of □E-catenin in regulating heart function. □Ecatenin is involved in maintaining cell adhesion and modulating two critical signaling pathways (i.e., HIPPO and canonical Wnt). Thus, □E-catenin plays an important role in suppressing □-catenin- and Yap-dependent transcription in cardiomyocytes. The results suggest a molecular genetic mechanism of heart failure development due to the mutation in □-E-catenin our downregulation of its expression. Results obtained in this study, despite its fundamentality, may improve diagnostics of cardiovascular pathologies.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Півень Оксана Олександрівна

2. Piven Oksana Oleksandrivna

Кваліфікація: к. б. н., 03.00.22

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Товкач Федір Іванович

2. Tovkach Fedir Ivanovych

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.22

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ольхович Наталія Вікторівна

2. Olkhovych Natalia Viktorivna

Кваліфікація: д. б. н., 03.00.22

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Єльська Ганна Валентинівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Єльська Ганна Валентинівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Т.А.