

**01.03.2017**

## **Дослідження серцевих патологій**

Вивчення механізмів розвитку серця та порушень його роботи, зокрема розвитку патологій, є одним із пріоритетних напрямів сучасної науки. Створення нових методичних підходів й інструментів дає змогу науковцям вивчати функції окремих генів на рівні організму. Ідеться про модифікованих лабораторних мишей – тварин з умовним нокаутом гену. Застосовуючи ці підходи, група вчених відділу генетики людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України під керівництвом старшого наукового співробітника кандидата біологічних наук О. Півень показали нову функцію одного з генів та його значення для розвитку дорослого міокарда ([Національна академія наук України](#)).

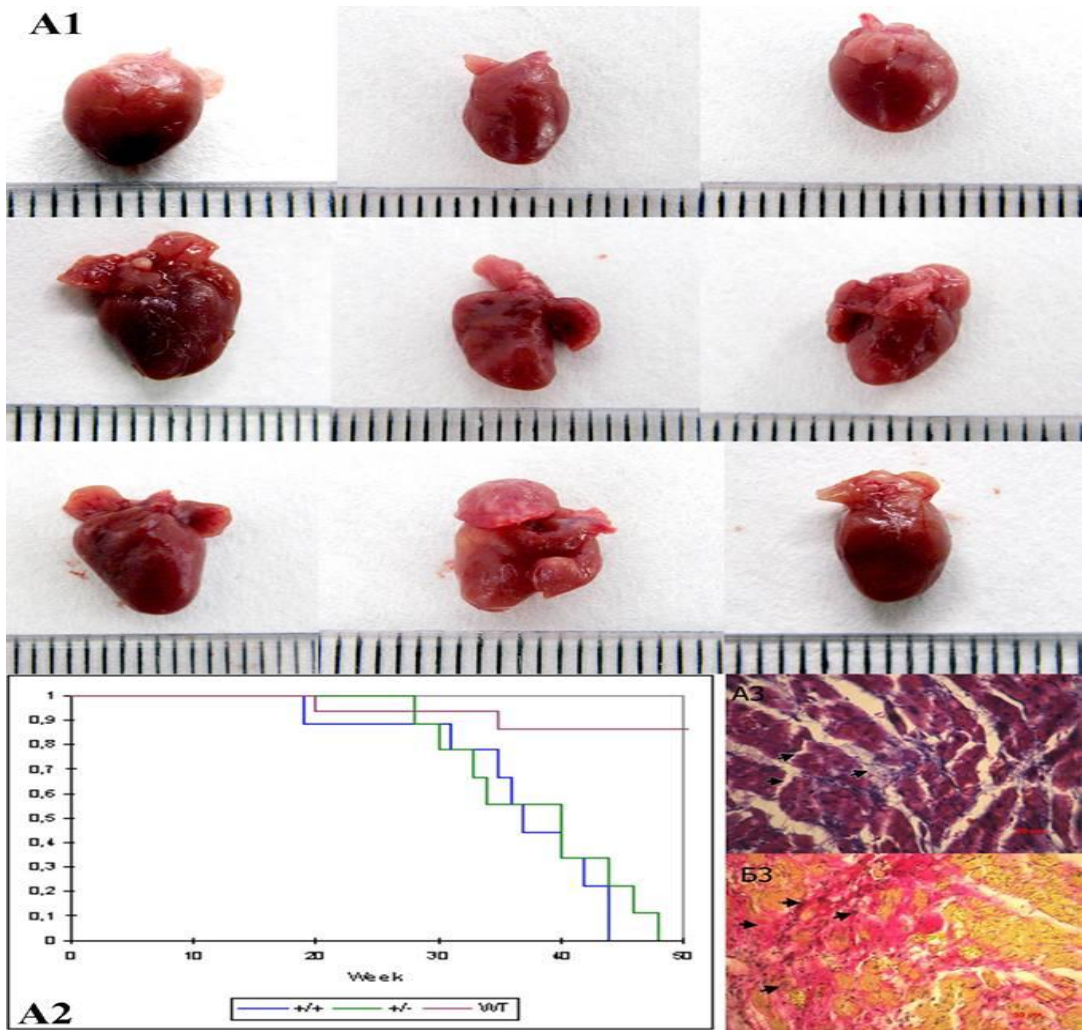
Відомо, що функціональність міокарда забезпечується перш за все правильною організацією серцевої тканини. У дорослому серці міцний контакт між кардіоміоцитами забезпечується спеціальними структурами, інтеркалярними дисками, до складу яких входять складні білкові комплекси. Із розвитком уявлень про молекулярну біологію та генетику міокарда вчені дійшли висновку, що білки, залучені до утворення інтеркалярних дисків, мають не лише структурну функцію, а й сигнально-регуляторну. Іншими словами, деякі білки є важливими не лише для підтримання серцевої тканини, а й самі здатні регулювати роботу інших генів, важливих для роботи серця, росту кардіоміоцитів тощо.

Одним з таких білків є  $\alpha$ -Е-катенін. Він не лише бере участь у фізичному контакті клітин серця, а й має також сигнальну функцію. За останніми даними, відомими з літератури, у деяких злоякісних клітинах цей білок може регулювати активність кількох важливих для поділу та росту клітин сигнальних каскадів (HIPPO- та WNT-сигналінги). Значення  $\alpha$ -Е-катеніну у серці розглядалося переважно крізь призму його структурної функції. Сигнальна функція такого гену досі лишалась невідомою. Застосування так званого «умовного нокауту» цього гена виключно у ембріональних кардіоміоцитах дало змогу пересвідчитися, що втрата цього білка спричиняє летальність мишей у віці 11 місяців (водночас тварини контрольної групи жили значно довше, понад два роки).

Вперше було показано, що втрата білка  $\alpha$ -Е-катеніну спричиняє активацію канонічного WNT-сигналінга та експресії генів мішеней HIPPO –сигналінгу, що, у свою чергу, призводить до критичних порушень розвитку серця – збільшення розмірів передсердь, витончення стінок лівого шлуночка, масивних

заміщень кардіоміоцитів сполучною тканиною – фіброзів (рис. 1) та активації експресії гіпертрофічних генів. Усе разом це спричиняє ранню летальність таких тварин. Окрім цього, завдяки співпраці з вченими відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України під керівництвом доктора медичних наук, професора В. Досенка було досліджено функціональні показники серця у таких тварин. Виявилось, що активація канонічного WNT-сигналінга та експресії генів мішеней HIPPO-сигналіngu внаслідок втрати гена  $\alpha$ -E-катеніну призводить до послаблення функції міокарду. Такі серця набагато гірше справляються зі своїм основним завданням – перекачуванням крові.

Це може свідчити про важливу сигнальну функцію  $\alpha$ -E-катеніну у кардіоміоцитах дорослого серця. А мутації гена  $\alpha$ -E-катеніну можуть бути однією з причин розвитку патологій дорослого міокарда, які асоційовані зі структурними перебудовами, а також послабленням його функції, що призводить до ранньої летальності. Отримані дані на тваринних моделях потребують глибокого вивчення та аналізу і не можуть одразу бути екстрапольовані на людину. Однак вчені мають підстави стверджувати про існування ще одного важливого молекулярно-генетичного механізму розвитку патології міокарда та визначення нової функції вже відомого гена  $\alpha$ -E-катеніну, який є критичним для регуляції функціонування серця.



Втрата гену  $\alpha$ -Е-катеніну спричиняє морфологічні порушення тканини міокарду:

A1 Загальний вид міокарду тварин віком 10 місяців, верхній ряд - контрольні тварини; середній ряд - тварини з гетерозиготною делецією гену  $\alpha$ -Е-катеніну; тварини з гомозиготною делецією гену  $\alpha$ -Е-катеніну;

A2 Вживаність тварин з повною та частковою втратою гену альфа-Е-катеніну статистично достовірно нижча, порівняно з тваринами дикого типу. На графіку наведено криву Каплан-Мейера. Умовні позначення: +/+ - тварини із делецією двох алелів альфа-Е-катеніну; +/- - тварини з делецією одного алелю альфа-Е-катеніну, WT – тварини контрольної групи. Кількість тварин у кожній групі  $\geq 9$ . ( $p < 0,0001$ );

A3 і B3 Морфологічний аналіз зрізів тканини міокарду за ван Гізоном A3 – контроль, B3 – делеція двох алелів альфа-Е-катеніну. Стрілки вказують на порушення структури міокарда – дезінтеграцію кардіоміоцитів, фіброз. Збільшення x400