

## РОЗДІЛ III. ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

УДК 576.52

### АКТИВНІСТЬ ГІПЕРТРОФІЧНИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У СЕРЦІ РЕГУЛЮЄТЬСЯ $\alpha$ -Е-КАТЕНІНОМ

Балацький В. В., Мацевич Л. Л., Півень О. О.

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
03680, Україна, Київ, вул. Акад. Заболотного, 150*

o.o.piven@imbg.org.ua

Альфа-Е-катенін – ключовий компонент адгезивних комплексів у дорослому міокарді. Раніше було показано, що генетичний нокаут цього гена в ембріогенезі не призводить до порушень у кардіогенезі смертності. Але роль  $\alpha$ -Е-катеніну в розвитку і функціонуванні дорослого серця не повністю з'ясована. Делеція гена  *$\alpha$ -Е-катеніну* призводить до підвищення активності канонічного Wnt і Yар сигналінгів, а також до розвитку гіпертрофії і летальність мишей із делецією гена  *$\alpha$ -Е-катеніна*. У роботі ми зосередилися на дослідженні активності гіпертрофічних каскадів у серці тварин із нокаутом  $\alpha$ -Е-катеніну. Використовували мишей із умовним нокаутом гена  *$\alpha$ -Е-катеніну* і трансгенних  $\alpha$ МНС-Сге мишей. Для аналізу рівня тотальних і фосфорильованих форм білків, які беруть участь у регуляції МАРК, ПК-В і ПК-А сигналінгів використовували метод Вестерн-блотінг. Ми виявили, що гетеро- і гомозиготний нокаут  $\alpha$ -Е-катеніну в ембріональному серці пов'язаний із підвищенням активності ПК-В і пригніченням активності ПК-А сигнальних шляхів, що характерно для гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності. Крім того, активність МАРК1/3 сигнального шляху також була порушеною в мутантних серцях. Отже, наші дані свідчать, що  $\alpha$ -Е-катенін регулює сигнальні каскади, які критично важливі для функціонування серця та його ремоделювання.

*Ключові слова:  $\alpha$ -Е-катенін, гіпертрофія, міокард, МАРК1/3, ПК-В, ПК-А.*

Балацкий В. В., Мачевич Л. Л., Пивень О. О. АКТИВНОСТЬ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В СЕРДЦЕ РЕГУЛИРУЕТСЯ  $\alpha$ -Е-КАТЕНИНОМ / Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03680, Украина, Киев, ул. Акад. Заболотного, 150

Альфа-Е-катенин является важным компонентом адгезивных комплексов во взрослом миокарде. Ранее было показано, что генетический нокаут этого гена в эмбриогенезе не приводит к нарушению кардиогенеза и смертности. Однако роль  $\alpha$ -Е-катенина в развитии и функционировании сердца во взрослом организме не до конца ясна, в своей предыдущей работе мы показали повышение активности канонического Wnt и Yар сигналингов, а также развитие гипертрофии и летальность мышей с делецией гена  *$\alpha$ -Е-катенина*. В настоящем исследовании мы сосредоточились на изучении активности гипертрофических сигнальных каскадов в сердце с нокаутом  $\alpha$ -Е-катенина. В работе использовали животных с условным нокаутом гена  *$\alpha$ -Е-катенина* и трансгенных  $\alpha$ МНС-Сге мышей. Для анализа содержания общего и фосфорилированных белков, которые участвуют в регуляции МАРК1/3, ПК-В и ПК-А сигналингов применяли метод Вестерн-блоттинг. Мы обнаружили, что гетеро- и гомозиготный нокаут  $\alpha$ -Е-катенина в эмбриональном сердце связан с повышенной активностью ПК-В сигнального каскада и пониженной активностью ПК-А сигналинга, что характерно для сердечной недостаточности и гипертрофии. Кроме того, активность сигнального каскада МАРК1/3 также была нарушена в мутантных сердцах. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что  $\alpha$ -Е-катенин участвует в регуляции сигнальных каскадов, которые принципиально важны для функции сердца и его реконструкции.

*Ключевые слова:  $\alpha$ -Е-катенин, гипертрофия, миокарда, МАРК1/3, ПК-В, ПК-А.*

Balatsky V. V., Macewicz L. L., Piven O. O.  $\alpha$ -E-CATENIN REGULATES HYPERTROPHIC SIGNALINGS IN HEART / Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine, 03680, Ukraine, Kyiv, Akad. Zabolotny str., 150

Heart disease is the leading cause of death worldwide with the number of people diagnosed ever increasing due to an ageing population also has a great social and economic impact. Recently, the investigation of new method of diagnosis and treatment of cardiovascular diseases are become topical, but also the elucidation of the heart diseases mechanisms are in focus. Taking it to account, the investigation of signaling pathways controlling the normal function of the heart and its adaptation to stress is at the edge of modern cardiac biology.

Alpha-E-catenin is important component of adherent junction in adult myocardium. The structure and function of  $\alpha$ -catenin have been studied using experimental mouse models and isolated cells. The early embryonic loss of this gene was shown to disrupt the trophoblast epithelium and block embryonic development in the blastocyst stage. We previously reported that heart-specific knockout of  $\alpha$ E-catenin did not affect cardiogenesis or overall embryonic development. We did not observe an increase in lethality in newborn mice. This appeared to be related to functional redundancy between proteins of the adhesion complex, particularly between  $\alpha$ E- and  $\alpha$ T-catenin. Other studies showed that the ablation of  $\alpha$ E-catenin in the adult heart leads to cardiomyopathy and intercalated disc abnormalities. Moreover, in humans,  $\alpha$ E-catenin downregulation was observed in areas of myocardial infarction with heart wall rupture, but the precise mechanisms of this downregulation are still unknown.

Recently was shown that  $\alpha$ E-catenin is involved in regulating HIPPO signaling by binding with Yap.  $\alpha$ E-catenin deletion in the skin leads to keratinocyte hyperproliferation through HIPPO signaling inhibition. Furthermore,  $\alpha$ E-catenin interacts with 14-3-3 protein and Yap and sequesters it in the cytoplasm, thereby preventing Yap translocation to the nucleus. The cardiospecific double knockout of  $\alpha$ E- and  $\alpha$ T-catenin in mice led to the activation of Yap-dependent transcription and cardiomyocyte proliferation. Furthermore,  $\alpha$ -catenin modulates canonical WNT signaling. It prevents the interaction between the  $\beta$ -catenin/T-cell factor complex and DNA and stimulates  $\beta$ -catenin degradation. Recently we have shown that the loss of  $\alpha$ E-catenin in embryonic heart enhances  $\beta$ -catenin and Yap transcriptional activity in cardiomyocytes, leads to extending fibrosis and hypertrophy and mice lethality at 11 month of age. However,  $\alpha$ -E-catenin role in adult heart development and function is far from understood.

Thus in our present study we have focused on detailed analysis of  $\alpha$ -E-catenin mutant hearts, namely we have analyzed the activity of most known hypertrophic signaling pathways: *MAPK signaling*, *PK-B signaling*, *PK-A – signaling*. In our experiment we have used  $\alpha$ -E-catenin conditional knockout and  $\alpha$ MHC-Cre transgenic mice. This  $\alpha$ MHC-Cre transgene elicits recombination in cardiac muscle but not in other organs.  $\alpha$ E-catenin<sup>fl<sub>ox</sub>/fl<sub>ox</sub></sup> mice were obtained from Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME, USA). To generate the cardiac-specific deletion of  $\alpha$ E-catenin, we mated  $\alpha$ -myosin heavy chain ( $\alpha$ MHC)-Cre mice with floxed  $\alpha$ E-catenin mice. We have utilized Western blot for analyses of total and phosphorylated level of protein involved in MAPK, PK-B and PK-A – signaling regulation. For this we have used left ventricles of mutant and control heart for protein isolation.

In result of our work we observed a two-fold increase in the levels of total Akt and pAkt at Ser<sup>473</sup> in mutant hearts. The levels of pAkt at Thr<sup>308</sup> were significantly lower in both mutant groups of mice. The levels of pPK-A in both groups of mutant mice were significantly lower compared with controls. It's important to note that, PK-A phosphorylates sarcomeric proteins, including titin. Titin is extremely important for heart contractions, and our finding suggest lower levels of titin phosphorylation and a weakening of cardiac contractions in mutant. Thus, this data also may indicate the violation of hemodynamic function in  $\alpha$ E-catenin mutant hearts. Activation of the PK-B pathway and downregulation of the PK-A – signaling pathway are typical events that occur during heart failure. The analysis of MAPK1/3, another important factor that is involved in the development of heart pathology, revealed significantly lower pMAPK1/3 levels in  $\alpha$ E-catenin-haploinsufficient hearts compared with controls. pMAPK1/3 levels were higher in hearts with homozygous knockout of  $\alpha$ E-catenin compared with controls. It's important to note, that both decreases and increases in MAPK1/3 have negative impacts on the heart and can provoke heart pathology.

Thus, we found that  $\alpha$ E-catenin plays an important role in hypertrophic signaling pathways regulation. Our data indicate that  $\alpha$ E-catenin depletion in the embryonic heart affects MAPK signaling, PK-B signaling and PK-A – signaling in adult heart and probably leads to heart failure.

*Key words:  $\alpha$ -E-catenin, hypertrophy, myocardium, MAPK1/3, PK-B, PK-A*

## ВСТУП

Хвороби серцево-судинної системи (ССС) у сучасному світі, на жаль, посідають перше місце як причина смертності та інвалідизації. Так, лише в Україні щорічно вперше виявляється близько 2 млн хворих із цією патологією, з них кожен другий – працездатного віку. Щороку в нашій країні від серцево-судинних захворювань помирає понад 500 тисяч громадян [1]. Одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи є гіпертрофія міокарда, – один із ключових факторів ризику розвитку серцевої недостатності. Патологічна гіпертрофія серця характеризується перш за все порушенням архітектури тканини серця, підвищенням фіброзу, елімінацією кардіоміоцитів та кардіальною дисфункцією, підвищенням експресії гіпертрофічних або фетальних генів (ANP, BNP,  $\beta$ -МНС) [2]. Варто зауважити, що гіпертрофія – це адаптивна реакція серця перш за все на хронічне підвищення тиску, пошкодження серця, гормональні стреси. Але драйвером таких змін є перш за все чисельні сигнально-регуляторні каскади, що активуються та/або пригнічуються у відповідь на стрес

і активують генетичну програму адаптації серця. До таких відносять G-білок, пов'язаний рецептор, кальцінейрин/NFAT, MAPK, PI3K/ПК-B/mTOR сигнальний шлях [3] та канонічний Wnt сигналінг [4]. Незважаючи на накопичені дані, дослідження молекулярних механізмів розвитку та перебігу гіпертрофії серця є надзвичайно актуальним завданням.

Раніше нами було показано, що ембріональна кардіоспецифічна делеція  $\alpha$ -Е-катеніну не призводить до порушень кардіогенезу та ембріональної летальності [5]. Однак при подальших спостереженнях ми виявили, що і гетерозиготна, і гомозиготна делеції гена  $\alpha$ -Е-катеніну призводять до передчасної загибелі мишей (11 місяців), морфологічних порушень структури серця, підвищення експресії гіпертрофічних генів та активації канонічного WNT/ $\beta$ -катенінового сигналінгу і  $\gamma$ -залежної транскрипції в кардіоміоцитах дорослого серця [6]. Білок  $\alpha$ -Е-катенін відомий як структурний компонент кадгерінових з'єднань, що насамперед бере участь у підтриманні клітинної адгезії [7]. Проте праці останніх років свідчать, що біологічна роль  $\alpha$ -катеніну дещо складніша і не обмежується лише підтримкою міжклітинної адгезії. Зокрема було показано, що делеція гена  $\alpha$ -Е-катеніну в шкірі призводить до розвитку плоскоклітинної карциноми, що не пов'язано з порушеннями міжклітинної адгезії [9]. Також було виявлено, що втрата гена  $\alpha$ -Е-катеніну призводить до інгібування HIPPO-сигнального каскаду та активації його транскрипційного ко-активатора  $\gamma$  [8]. Ці дані узгоджуються із нашими власними результатами, де ми також спостерігали підвищення експресії генів-мішеней транскрипційного ко-активатора  $\gamma$  у серцях тварин із нокаутом гена  $\alpha$ -Е-катеніну.

Зважаючи на наші та літературні дані, ми припускаємо, що делеція  $\alpha$ -Е-катеніну в ембріональному серці призводить до драматичних порушень морфології та функціонування серця саме через порушення функціонування певних сигнальних систем. Оскільки гіпертрофія є наслідком злагодженої взаємодії цілої низки сигнально-регуляторних каскадів клітини, ми вирішили детальніше проаналізувати активність відомих каскадів, залучених до розвитку гіпертрофії (MAPK, ПК-B та ПК-A сигнальних каскадів) у серцях тварин з гетеро- та гомозиготною делецією гена  $\alpha$ -Е-катеніну віком 10 місяців.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гомозиготних мишей за умовним нокаутом гена  $\alpha$ -Е-катеніну (Flox/Flox;  $\alpha$ MHC-Cre-) схрещували із мишами, які експресують Cre-рекомбіназу під контролем промотора гена важкого ланцюга міозину  $\alpha$  (WT/WT;  $\alpha$ MHC-Cre+). Потомство F1 зворотно схрещували із Flox/Flox;  $\alpha$ MHC-Cre- мишами. Потомство F2 використовували в подальших дослідженнях: Flox/WT;  $\alpha$ MHC-Cre+ – миші із гетерозиготною делецією  $\alpha$ -Е-катеніну (гетерозиготи), Flox/Flox;  $\alpha$ MHC-Cre+ – миші із гомозиготною делецією  $\alpha$ -Е-катеніну (гомозиготи), Flox/WT;  $\alpha$ MHC-Cre- та Flox/Flox;  $\alpha$ MHC-Cre- – контрольні миші. Кількість тварин у кожній групі – 5. У застосованій нами моделі Cre-рекомбіназа експресується, починаючи із 10,5 днів ембріонального розвитку, і видаляє фланкований loxP сайтами фрагмент геному з високою ефективністю [3]. Новонароджених тварин генотипували у віці 5-6 діб згідно зі стандартними протоколами. Мутантні та алелі дикого типу визначали за допомогою таких праймерів: прямий: 5'-CATTTCTGTCACCCCAAGAC-3' та зворотний 5'-GCAAAATGATCCAGCGTCCTGGG-3',  $\alpha$ MHC-Cre трансген – прямий: 5'-CAGAACCTGAAGATGTTTCGC-3' та зворотний 5'-TACACCTCGGTGCTAACCCAG-3'. Генотипування, виділення ДНК проводили згідно зі стандартними протоколами. При проведенні дослідження використовували самців мишей віком 10 місяців.

Трансгенні тварини були отримані доктором Міхаелем Шнайдером (Медичний коледж, Байлор, США). Тварини, гомозиготні за умовним нокаутом альфа-Е-катеніну ( $\alpha$ -catenin<sup>flox/flox</sup>), отримані із Джексон лабораторії (Jackson Laboratories, USA).

Виділення білка проводили із тканини шлуночків гомогенізуванням у 50 мМ HEPES (pH 7,4) буфері, що містить 2 мМ етилендіамінтетраацетат, 1 % Nonidet P-40, 10 % гліцерол, інгібітори протеаз (10 мкг/мкл лейпептину, 5 мкг/мкл пепстатину А, 2 мкг/мкл апротиніну, 1 мМ фенілметилсульфоніл флуорид) та інгібітори фосфатаз (1 мМ натрій ортованадат та 10 мМ натрій флуорид), після цього центрифугували при 10500g протягом 20 хв. Концентрацію білка

визначали за допомогою Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), як стандарт використовували BSA. Визначали рівень  $\gamma$ -катеніну (610253, BD Transduction Laboratories™) та GAPDH (MA5-15738, ThermoFisher Scientific) у 50 мкг білкових лізатів за допомогою специфічних антитіл. Розділення білків проводили в 10 % поліакриламідному гелі за денатуруючих умов. Потім білок переносили на PVDF мембрану (Millipore, Billerica, MA, USA). Візуалізацію здійснювали за допомогою хемілюмінесцентного субстрату HR Substrate reagent (Millipore). Для аналізу активності PI3-кіназного-mTOR-залежного каскаду застосовували моноклональні антитіла проти сумарного ПК-B1 (sc-1618, SantaCruz Biotechnology) моноклональні антитіла проти phosphoПК-B Ser-473 (sc-101629, SantaCruz Biotechnology) та Thr-308 (sc-135650, SantaCruz Biotechnology). При дослідженні MAPK сигнального каскаду використовували моноклональні антитіла проти сумарного MAPK1/3 (#9102, Cell Signaling), та фосфор- MAPK1/3 Тре-202/Тре-204 (#437, Cell Signaling). Окрім того, вивчали активність протеїнкінази А (ПК-А) за допомогою моноклональних антитіл проти сумарного ПК-А (sc-390548, SantaCruz Biotechnology) та фосфо-ПК-А (sc-32968, SantaCruz Biotechnology), а як контроль рівномірності навантаження доріжок білком – моноклональні антитіла проти актину (#3700, Cell Signaling technology). Проведено три повтори кожного експерименту. Кількість досліджуваних білків наведено у відносних одиницях, які обчислювали як відношення вмісту досліджуваного білку до вмісту контрольного білку актину на тій самій доріжці гелю, або сумарного білка для оцінки змін вмісту його фосфорильованої форми.

Статистичну обробку даних проводили із використанням *GraphPad Prism7*. Застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) із *post hoc* тестом Тукея. Статистично достовірним вважали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми вже зазначали, що  $\alpha$ -Е-катенін виконує не лише важливу структурну функцію, а й залучений до регуляції кількох сигнально-регуляторних каскадів, серед яких канонічний Wnt, HIPPO та Hedghog [9-11]. Із застосуванням моделі умовного нокауту було показано, що делеція гена  $\alpha$ -Е-катеніну спричиняє пригнічення HIPPO сигналіну з подальшою транскрипційною активацією Yap, та, як наслідок, збільшенням розмірів серця та підвищеним рівнем проліферації кардіоміоцитів [10]. У своїй роботі ми не лише спостерігали підвищення сигнальної активності Yap та збільшення маси серця, а й активацію канонічного Wnt сигналіну в серцях і з гомо-, і гетерозиготною делецією гена  $\alpha$ -Е-катеніну. Відомо, що Wnt сигналінг також залучено до контролю проліферації та диференціювання клітин, а також до розвитку реконструкцій дорослого міокарда [12–14]. Вочевидь  $\alpha$ -Е-катенін виконує важливу супресорну функцію в дорослому серці та пригнічує сигнальну активність Yap та канонічного Wnt. Варто зауважити, що гіпертрофія – це складна патологія, яка є наслідком порушення та взаємодії цілої низки сигнальних каскадів. Тож для більш глибокого розуміння механізмів розвитку патології ми зосередилися на аналізі активності сигнальних каскадів, що залучені до розвитку гіпертрофії. За допомогою Вестерн-блот аналізу ми дослідили зміни вмісту фосфорильованих ПК-B, MAPK1/3 та ПК-А у серцях тварин з гомо- та гетерозиготною делецією досліджуваного гена.

Як виявилося, рівень активної ПК-А у мутантних тварин обох груп був статистично вірогідно нижчим порівняно з контрольними тваринами того самого віку (рис. 1 б). Зниження активності цієї кінази не лише є типовим для розвитку гіпертрофії та серцевої недостатності, а й прямо вказує на погіршення скорочувальної функції міокарда, оскільки ПК-А фосфорилує саркомерні білки включно з титіном [15]. А саме білки саркомерів та титін відповідають за скорочувальну функцію міокарда. Окрім того, ми спостерігали підвищення сигнальної активності PI3/ПК-B, так, вміст сумарної та фосфорильованої за серином ПК-B (Сер473) був майже удвічі вищий у тварин з гомозиготною делецією  $\alpha$ -Е-катеніну порівняно із контролем (рис. 1 б, г). Вищий рівень фосфо-ПК-B-Сер473 також свідчить про залучення і mTORC2 та повну ензиматичну активність ПК-B у мутантних серцях. Ми вже зазначали, що активація ПК-B сигнального каскаду спричиняє розвиток гіпертрофії та серцевої недостатності, окрім того, призводить до послаблення серцевої функції та порушення метаболізму глюкози і жирних



кислот [16]. Цікаво також, що  $\gamma$ ар, підвищення сигнальної активності якого ми спостерігали в серцях мишей із гетеро- і гомозиготною делецією гена  $\alpha$ -Е-катеніну, здатен активувати ПК-В через  $\text{miR-29}$  та/або  $\text{ILGFR}$ . Цілком можливо, що активація РІЗ/ПК-В сигнального каскаду в мутантних серцях є наслідком делеції гена  $\alpha$ -Е-катеніну, внаслідок якої відбувається деградація білкового комплексу  $\alpha$ -Е-катенін/14-3-3/ $\gamma$ ар та вивільнення останнього [8]. Своєю чергою,  $\gamma$ ар не лише активує свої гени-мішені, а й РІЗК/ПК-В сигнальний каскад.

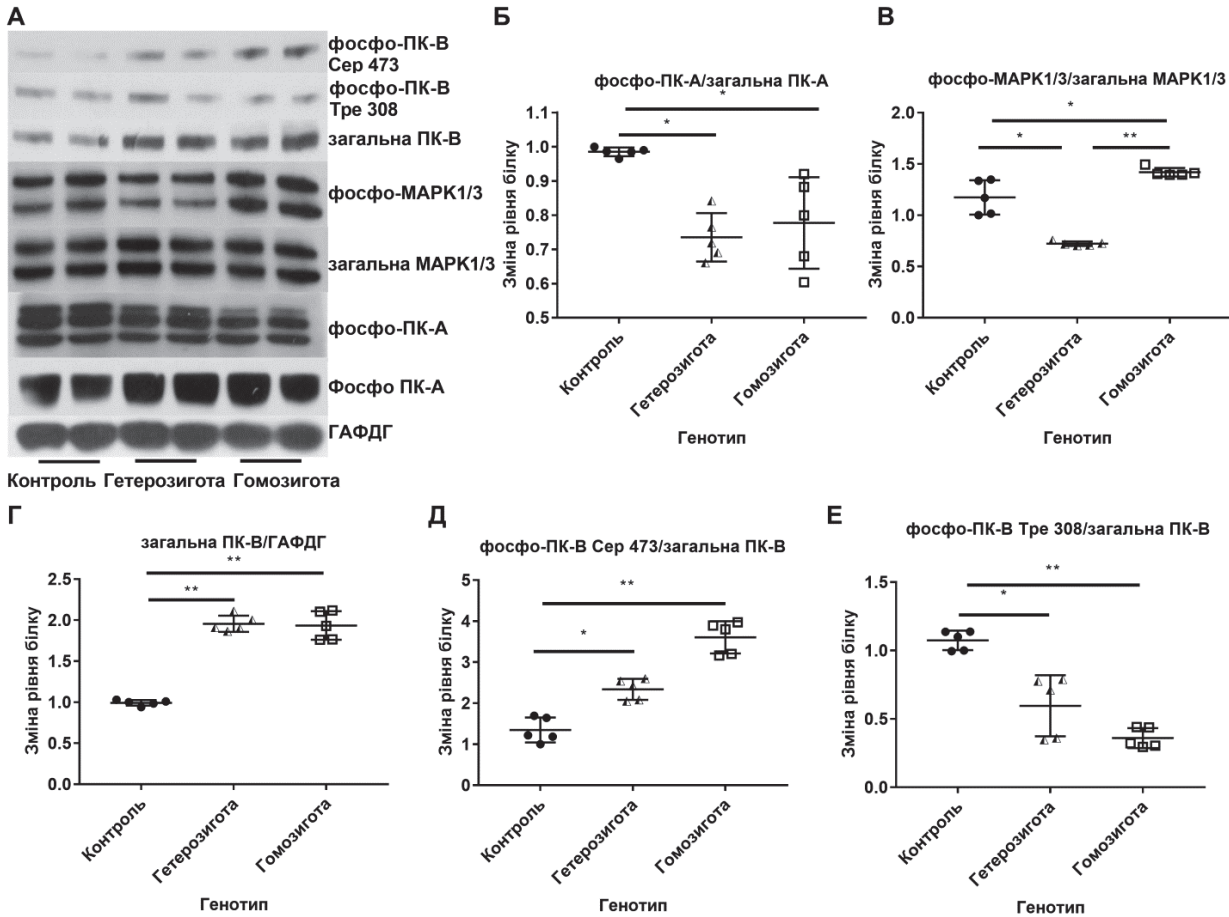


Рис. 1. Western-blot аналіз кінетики гіпертрофічних сигнальних каскадів у тварин дикого типу та з делецією гена  $\alpha$ -Е-катеніну: а – Western-blot аналіз змін вмісту досліджуваних білків; б – вміст фосфорильованої ПК-А; в – вміст фосфорильованої МАРК 1/3; г – вміст сумарної ПК-В; д – вміст фосфорильованої ПК-В Сер473; е – вміст фосфорильованої ПК-В Тре308;  $n = 5$  у кожній групі; \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ .

Аналіз активності МАРК сигналіну в досліджуваних тварин виявив статистично вірогідно нижчий рівень фосфорилування МАРК1/3 у серцях тварин із гетерозиготною делецією  $\alpha$ -Е-катеніну порівняно із контролем (Рис. 1 в). І навпаки, у серцях тварин із повною втратою гена  $\alpha$ -Е-катеніну - рівень рМАРК1/3 був статистично вірогідно вищим порівняно із контролем (рис. 1 в). Відомо, що МАРК1/3 активується у відповідь на різноманітні стресові стимули та підтримує розвиток гіпертрофії і серцевої недостатності [17]. Однак нещодавно було доведено, що кардіоспецифічна делеція МАРК1/3 також спричиняє розвиток серцевої недостатності [18]. Отже, ґрунтуючись на власних та літературних даних, ми припускаємо, що відмінність у фосфорилуванні МАРК1/3 у тварин із гетеро- та гомозиготною делецією  $\alpha$ -Е-катеніну може вказувати на більш складну взаємодію  $\alpha$ -Е-катеніну та інших білків (14-3-3, Raf-1), залучених до контролю цього сигнального каскаду, і потребує детального аналізу.

Важливим етапом подальшого напрямку досліджень буде з'ясування молекулярних механізмів комплексного впливу  $\alpha$ -Е-катеніну на активність сигнальних каскадів (Wnt, Hippo, МАРК, ПК-В та ПК-А) у кардіоміоцитах.

## ВИСНОВКИ

Отже,  $\alpha$ -Е-катенін виконує не лише структурну функцію, а й залучений до контролю кількох сигнальних каскадів, принципово важливих для функціонування серця та його адаптації до стресових стимулів:

1. Кардіоспецифічний нокаут  $\alpha$ -Е-катеніну призводить до активації ПК-В.
2. Кардіоспецифічна делеція  $\alpha$ -Е-катеніну спричиняє інгібування активності ПК-А.
3. Гетерозиготна та гомозиготна кардіоспецифічна делеція  $\alpha$ -Е-катеніну призводить як до інгібування, так і активації MAPK1/3 відповідно.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями URL: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/ru/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/).
2. Bernardo B. C., Weeks K. L., Pretorius L., McMullen J. R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 128, № 1. P. 191-227.
3. Kontaridis M. I., Geladari E. V., Geladari C. V. Pathways to myocardial hypertrophy. *Introduction to Translational Cardiovascular Research* / Ed.D.V. Cokkins. Springer, Cham, 2015. P. 167-186.
4. Grigoryan T., Wend P., Klaus A., Birchmeier W. Deciphering the function of canonical wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice. *Genes & Development*. 2008. Vol. 22, № 17. P. 2308-2341.
5. Requirement for n-cadherin-catenin complex in heart development / Piven O. O. et. all. *Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 236, № 7. P. 816-822.
6. Балацький В. В., Пальчевська О. Л., Мацевич Л. Л., Півень О. О.  $\alpha$ -Е-катенін потенційний регулятор канонічного wnt та hippo- сигналінгів у міокарді. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2016. Т. 14, № 2. С. 168-173.
7. Півень О. О. Зміни адгезивних комплексів у тканині міокарда як один із механізмів порушень функції серця. *Український кардіологічний журнал*. 2010. № 6. С. 110-117.
8.  $\alpha$ -Catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator yap1-catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator Yap1 / Silvis M. R. et all. *Science Signaling*. 2011. Vol. 4, № 174. P. ra33.
9.  $\alpha$ -Catenin interacts with APC to regulate  $\beta$ -catenin proteolysis and transcriptional repression of wnt target genes / Choi S. H. et all. *Genes & Development*. 2013. Vol. 27, № 22. P. 2473-2488.
10.  $\alpha$ -catenins control cardiomyocyte proliferation by regulating yap activity / Li J. et. all. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, № 1. P. 70-79.
11.  $\alpha$ E-catenin controls cerebral cortical size by regulating the hedgehog signaling pathway / Lien W.H. et. all. *Science*. 2006. Vol. 311, № 5767. P. 1609-1612.
12.  $\beta$ -Catenin accumulates in intercalated disks of hypertrophic cardiomyopathic hearts. / Masuelli L. et. all. *Cardiovascular Research*. 2003. Vol. 60, № 2. P. 376-387.
13. Cardiomyocyte-targeted overexpression of the coxsackie-adenovirus receptor causes a cardiomyopathy in association with  $\beta$ -catenin signaling / Caruso L. et all. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010. Vol. 48, № 6. P. 1194-1205.
14. Embryonically induced  $\beta$ -catenin haploinsufficiency attenuates postnatal heart development and causes violation of foetal genes program / Palchevska O. L. et all. *Biopolymers and Cell*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 124-130.

15. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H. L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *The Journal of General Physiology*. 2005. Vol. 125, № 3. P. 257-271.
16. Chaanine A. H., Hajjar R. J. Akt signaling in the failing heart. *European journal of heart failure*. 2011. Vol. 13, № 8. P. 825-829.
17. Rose B. A., Force T., Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90, № 4. P. 1507-1546.
18. Genetic inhibition of cardiac erk1/2 promotes stress-induced apoptosis and heart failure but has no effect on hypertrophy *in vivo* / Purcell N. H. et. all. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104, № 35. P. 14074-14079.

## REFERENCES

1. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevanijami URL: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/ru/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/).
2. Bernardo B. C., Weeks K. L., Pretorius L., McMullen J. R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 128, № 1. P. 191-227.
3. Kontaridis M. I., Geladari E. V., Geladari C. V. Pathways to myocardial hypertrophy. *Introduction to Translational Cardiovascular Research* / Ed. D.V. Cokkins. Springer, Cham, 2015. P. 167-186.
4. Grigoryan T., Wend P., Klaus A., Birchmeier W. Deciphering the function of canonical wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice. *Genes & Development*. 2008. Vol. 22, № 17. P. 2308-2341.
5. Requirement for n-cadherin-catenin complex in heart development / Piven O. O. et. all. *Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 236, № 7. P. 816-822.
6. Balac'kij V. V., Pal'chevs'ka O. L., Macevich L. L., Piven' O. O.  $\alpha$ -E-catenin potencijnij reguljator kanonichnogo wnt ta hippo- signalingiv u miokardi. *Visnik Ukrayins'kogo tovaristva genetikiv i selekcioneriv*. 2016. T. 14, № 2. S. 168-173.
7. Piven' O. O. Zmini adgezivnih kompleksiv u tkanini miokarda jak odin iz mehanizmiv porushen' funkciï sercja. *Ukrayins'kij kardiologichnij zhurnal*. 2010. № 6. S. 110-117.
8.  $\alpha$ -Catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator yap1-catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator Yap1 / Silvis M. R. et all. *Science Signaling*. 2011. Vol. 4, № 174. P. ra33.
9.  $\alpha$ -Catenin interacts with APC to regulate  $\beta$ -catenin proteolysis and transcriptional repression of wnt target genes / Choi S. H. et. al. *Genes & Development*. 2013. Vol. 27, № 22. P. 2473-2488.
10.  $\alpha$ -catenins control cardiomyocyte proliferation by regulating yap activity / Li J. et all. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, № 1. P. 70-79.
11.  $\alpha$ E-catenin controls cerebral cortical size by regulating the hedgehog signaling pathway / Lien W. H. et. al. *Science*. 2006. Vol. 311, № 5767. P. 1609-1612.
12.  $\beta$ -Catenin accumulates in intercalated disks of hypertrophic cardiomyopathic hearts. / Masuelli L. et all. *Cardiovascular Research*. 2003. Vol. 60, № 2. P. 376-387.
13. Cardiomyocyte-targeted overexpression of the coxsackie-adenovirus receptor causes a cardiomyopathy in association with  $\beta$ -catenin signaling / Caruso L. et. all. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010. Vol. 48, № 6. P. 1194-1205.
14. Embryonically induced  $\beta$ -catenin haploinsufficiency attenuates postnatal heart development and causes violation of foetal genes program / Palchevska O. L.. et. all. *Biopolymers and Cell*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 124-130.
15. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H. L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *The Journal of General Physiology*. 2005. Vol. 125, № 3. P. 257-271.
16. Chaanine A. H., Hajjar R. J. Akt signaling in the failing heart. *European journal of heart failure*. 2011. Vol. 13, № 8. P. 825-829.
17. Rose B. A., Force T., Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90, № 4. P. 1507-1546.
18. Genetic inhibition of cardiac erk1/2 promotes stress-induced apoptosis and heart failure but has no effect on hypertrophy *in vivo* / Purcell N. H. et all. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104, № 35. P. 14074-14079.