

## СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT

**Няненков А.А., Няненкова О.А., студенты 3 курса факультета ветеринарной медицины и биотехнологии**

**Научный руководитель - Решетникова С.Н., кандидат сельскохозяйственных наук, доцент  
ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ**

***Ключевые слова:** сигнальный путь Wnt, спецификация клеток, эмбриональное развитие, онкологические заболевания, клеточная полярность.*

*В обзоре приведено детальное описание работы внутриклеточного сигнального пути Wnt, который обычно связывают с процессами эмбрионального развития, такими, как спецификация клеток, их миграция и клеточная полярность.*

Сигнальный путь Wnt — один из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей.

Это семейство секретируемых клетками сигнальных молекул, которые участвуют в координации поведения клеток в организме. Эти белки, открытые еще в начале 1980-х в качестве маркеров многих видов раковых заболеваний, оказались ключевыми регуляторами эмбрионального развития, процессов регенерации, роста костей, дифференцировки стволовых клеток и массы других процессов, связанных с морфогенезом и определением клеточной судьбы [1].

Лигандами, или агонистами сигнала Wnt, являются 19 богатых цистеином гликопротеинов - белков Wnt, которые действуют как местные лиганды, локально активирующие сигнальные пути, опосредованные рецепторами, контролируя экспрессию генов, пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток. В костной ткани обнаружена экспрессия Wnt 1, Wnt 4 и Wnt 14. Рекомбинантный Wnt 3a способен обеспечить дифференцировку мезенхимальной стволовой клетки по направлению остеобласта, улучшать пролиферацию и выживаемость остеобластов. Wnt

10b способствует подавлению адипогенеза и преимущественной дифференцировке мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту. Потенциально важными для остеобластогенеза (ОБГ) некоторыми исследователями считаются Wnt 1 и Wnt 5a. [2].

Структура белков семейства Wnt напоминает кисть руки. Роль большого пальца играет аминоконцевой домен, состоящий из пучка  $\alpha$ -спиралей, стабилизированных пятью дисульфидными мостиками. «Указательный палец» — карбоксиконцевой домен, включающий два  $\beta$ -тяжа, поддерживаемых шестью дисульфидными мостиками. «Ладонь» обладает высокой гибкостью, обеспечивая конформационную подвижность белка. Без него становится невозможным взаимодействие с транспортными белками и, следовательно, секреция.

Wnt включает в себя разнообразное семейство секретируемых липид-модифицированных сигнальных гликопротеинов длиной 350-400 аминокислот. Липидная модификация всех Wnt заключается в пальмитолеоилировании одного полностью консервативного остатка серина. Пальмитолеоилирование необходимо, потому что требуется, чтобы Wnt связывался со своим белком-носителем Wntless (WLS), чтобы он мог транспортироваться к плазматической мембране для секреции, и это позволяет белку Wnt связывать свой рецептор Frizzled. Белки Wnt также подвергаются гликозилированию, которое присоединяет углевод для того, чтобы обеспечить правильную секрецию. При передаче сигналов Wnt эти белки действуют как лиганды для активации различных путей Wnt через паракринные и аутокринные пути.

Ключевыми белками, обеспечивающими стабильность  $\beta$ -катенина, являются протеинкиназа киназа 3 гликогенсинтазы (GSK3), киназа киназа 1 (CK1), каркасные белки аксин и продукт гена APC (аденоматозный полипоз коли), а также белок Disheveled (DSH). В отсутствие Wnt, фосфорилирование  $\beta$ -катенина под действием CK1 и GSK3, способствует его убиквитинилированию и последующей деградации в протеосомах. Для фосфорилирования  $\beta$ -катенина GSK3 необходимо присутствие аксина и APC. В отличие от большинства из семи трансмембранных рецепторов представителей семейства Frizzled, не подтверждено, что они функционируют с участием гетеротримеров G-белков, и, следовательно, эти белки могут не играть центральной роли в процессах с участием этих рецепторов. Вместо этого заключительный этап

передачи сигналов с участием рецепторов Frizzled включает связывание с DSH, что вызывает инактивацию механизма деструкции  $\beta$ -катенина.

Сигнальный путь Wnt представляет собой сложную цепь внутриклеточных взаимодействий. Он имеет важное значение как для формирования и созревания меланоцитов, так и для развития меланомы. Канонический и неканонический сигнальные каскады играют противоположные роли в развитии меланомы. Существует гипотеза, согласно которой этот сигнальный путь может участвовать в контроле активности канонического сигнального пути Wnt с целью не допустить суперактивации последнего. Таким образом, в норме гомеостаз в меланоцитах поддерживается путем хорошо координированной сложной системы сигнальных путей, нарушения в которой приводят к возникновению и развитию опухоли [3].

#### Библиографический список:

1. Козин, В.В. Эволюционный консерватизм и вариабельность развития мезодермы у Spiralia: неповторимый паттерн нерейдных полихет / В.В. Козин, Р.П. Костюченко // Изв. РАН. Сер. биол. - 2016. № 3. - С. 265–275.
2. Потешкин Ю.Е. и др. Влияние избытка гормона роста и ИРФ-1 на костно-суставную систему при акромегалии // Актуальная эндокринология. 2015. [Электронный ресурс]. - Режим доступа // <http://actendocrinology.ru/archives/3539>
3. Белая, Жанна Евгеньевна. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический Wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе: Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.01.02 / Ж.Е. Белая. – М., 2013. – 50 с.

#### WNT SIGNAL PATH

**Nyanenkov A.A., Nyanenkova O.A.**

**Keywords:** *Wnt signaling pathway, cell specification, embryonic development, oncological diseases, cellular polarity.*

*The review provides a detailed description of the work of the intracellular signaling pathway Wnt, which is usually associated with the processes of embryonic development, such as cell specification, their migration and cell polarity.*