

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის

სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

Wnt სასიგნალო გზა და მასთან დაკავშირებული
დაავადებები

დოქტორანტურის I კურსის სტუდენტი მარიამ შენგელია



დოქტორანტის სემინარი

II

ხელმძღვანელი : ბ.მ.დ. პროფ.

ნანა კოშორიძე

თბილისი 2018

სარჩევი

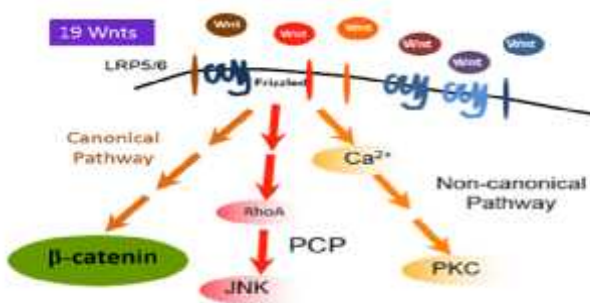
I თავი. Wnt სასიგნალო გზა.....	2
I.1 Wnt სასიგნალო გზის ტიპები.....	2
I.2 Wnt სასიგნალო გზის პირველი კომპონენტი.....	3
I.3 Wnt სასიგნალო გზის მეორე კომპონენტი.....	5
I.4 Wnt სასიგნალო გზის მესამე კომპონენტი.....	7
I.5 Wnt სასიგნალო გზის მეოთხე კომპონენტი.....	7
II თავი. Wnt სასიგნალო გზა და დაავადებები.....	9
III თავი. Wnt სასიგნალო გზა და მისი გამოყენება თერაპიაში.....	10
გამოყენებული ლიტერატურა.....	12

I თავი. Wnt სასიგნალო გზა

I.1 Wnt სასიგნალო გზის ტიპები

Wnt სასიგნალო გზა ევოლუციურად მეტად კონსერვატიული უჯრედშიდა პატერნია, რომლის შემადგენლობაში წარმოდგენილი სხვადასხვა ტიპის კომპონენტები: ლიგანდი, რეცეპტორი, შიდაუჯრედული ფოსფოპროტეინები და მედიატორ-მესენჯერები. ხშირ შემთხვევაში გამოირჩევიან მაკოდირებელი სექვენსების მსგავსებითა და ანალოგიით სხვადასხვა იერარქიული საფეხურის მქონე ორგანიზმებში, მაგ : ძუძუმწოვრებსა და ნემატოდებში, ფრინველებში, მწერებში და ა.შ. სასიგნალო გზის როლი ზოგადად საკმაოდ დიდია როგორც ჩანასახოვანი განვითარების პროცესში ანუ ემბრიოგენეზში, ასევე მეტად მნიშვნელოვანია მთელ რიგ სხვა პროცესებთან მიმართებაში, რომლებიც პოსტნატალური განვითარების ფარგლებში მიმდინარეობს. ეს გზა არეგულირებს უჯრედულ დიფერენცირებას და ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარებასაც.

განარჩევნ Wnt სასიგნალო გზის 3 ძირითად ტიპს : კანონიკური და ორი არაკანონიკური, კემოდ, პლანალური და Ca^{2+} სასიგნალო გზები . ჩანასახოვან განვითარებასთან მიმართებაში, მეტწილად კანონიკური გზა გვხვდება . ამ სასიგნალო გზის მთავარი არსი იმაში მდგომარეობს რომ მისი აქტივაციის ფარგლებში ადგილი აქვს დუალური ფუნქციის მქონე ნაერთის ბეტა - კატენინის აკუმულაციას ციტოპლაზმაში, რომელიც, ერთი მხრივ, უჯრედებს შორის ადჰეზიური კავშირების გენერირებაში იღებს მონაწილეობას, მეორე მხრივ, მას გააჩნია ბირთვში ტრანსპორტის და იქ შესაბამის გენთა ექსპრესიულ პატერნებზე კოაქტივატორის (თანააქტივატორის, დამხმარეს) ფუნქციის შესრულების უნარი. სასიგნალო გზის ინაქტივაციის პირობებში კი ბეტა-კატენინი, რომელიც გენერირდება უჯრედის შესაბამისი სტრუქტურების მიერ, განიცდის დეგრადაციას საკმაოდ რთული მექანიზმებით. არაკანონიკური ანუ β -კატენინ-დამოუკიდებელი გზა არეგულირებს უჯრედების პოლარობას, ციტოსკელეტონის რეორგანიზაციას და კალციუმის მეტაბოლიზმის სტიმულაციას.



I.2 Wnt სასიგნალო გზის პირველი კომპონენტი

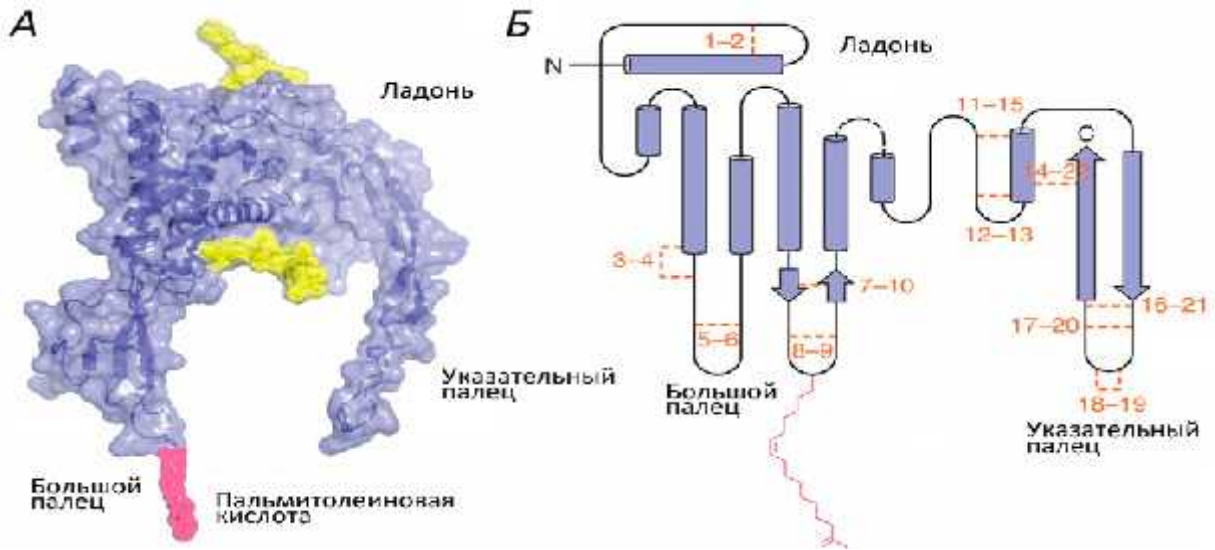
სასიგნალო გზის პირველ კომპონენტს თავად Wnt ცილები წარმოადგენს. ზოგადად პირველად Wnt ცილების აღმოჩენა მოხდა მას შემდგომ რაც მეცნიერთა ჯგუფი (Roel Nusse, Harold Varmus) მუშაობდა ონკოგენური რეტროვირუსების გავლენაზე (მოდელურ ორგანიზმად იყენებდნენ მაიმუნს), შედეგად გენერირებული სიმსივნური პროცესების ფარგლებში მათ შეძლეს ერთ - ერთი მთავარი მონაწილე მოლეკულის, პროტო-ონკოგენის- Int1-ის (integration 1) იდენტიფიცირება. შემდგომ, ანალოგიური ცდების ფარგლებში, უკვე კვლევები ჩატარდა დროზოფილაში და აქაც გამოვლენილი იქნა მსგავსი აქტივობის ცილა, მას კი უკვე Wingless უწოდეს. სახელი Wnt სწორედ ამ 2 ცილადან მოდის (Wingless და Int 1 ანუ Wnt).

Wnt ცილები წარმოადგენს 300-450 ამინომჟავასაგან შემდგარ ცილებს, რომელთა შემადგენლობაში ვხვდებით 23-24 კონსტანტურ (მუდმივ) ამინომჟავა ცისტეინის ნაშთებს, რომელთა ცილის სტრუქტურის სტაბილურობას განაპირობებს. მაგალითისთვის, Wnt ცილები მონაწილეობას იღებს : ემბრიონის მეზოდერმის ადრეულ გენერაციაში , ასევე თირკმელებისა და თავის ტვინის განვითარებაში და ა.შ. თავად Wnt ცილები წარმოადგენს ჰიდროფობურ (ლიპოფილურ) პროტეინებს, რომელთა გამართული ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია, რომ ცილამ პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის ფარგლებში განიცადოს:

1. გლიკოზილირება -იგი აუცილებელია შემდგომი აცილირებისათვის და Wnt ცილების სატრანსპორტო კომპონენტებთან დასაკავშირებლად.

2. აცილირება - მნიშვნელოვანია სხვადასხვა რეგულატორულ ცილასთან და რეცეპტორებთან კავშირის დასამყარებლად.

3. პალმიტირება - წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს პატერნს Wnt ცილებთან მიმართებაში . დროზოფილაში ხორციელდება ენზიმ Porcupine (Por) მეშვეობით , ხოლო C.elegans -ში კი Mom-1 ფერმენტით. ეს პროცესი მნიშვნელოვანი არის Wnt ცილების გამართული სეკრეციისთვის , ტრანსპორტისთვის, სამიზნე სტრუქტურებთან დაკავშირებისთვის და ა.შ. პალმიტირებისა და ცისტეინის ამინომჟავების 23-24 კონსტანტური შემცველობის პატერნის მუტაციები იწვევენ ინაქტიური Wnt ცილების ექსპრესიას.



სურ.1 Wnt ცილის სტრუქტურა. ყვითელი ფერით აღნიშნულია გლიკოზილირებული უბანი, ვარდისფერით აღნიშნულია აცილირებული უბანი: ცხიმოვანი მჟავა, ციფრთა წყვილებით დისულფიდური ბმები, რომელიც წარმოიქმნება ცისტეინებს შორის.

რაც შეეხება Wnt ცილების ტრანსპორტს, დღესდღეობით არ არის იდენტიფიცირებული კონკრეტული ცილოვანი მოლეკულები თუ გადამტანები, რომლებიც ამ პროცესში იღებენ მონაწილეობას. თუმცა, ანტისხეულების გამოყენებით ნანახია, რომ დროზოფილებში Wnt ცილები სეკრეციის შემდგომ იმაგინალურ დისკებში ხვდებიან, აქ მათ დაგროვებას ადგილი აქვს ვეზიკულებში-აგროსომებში (Agrosomes). ჩატარებული იქნა საკმაოდ საინტერესო კვლევა, რომლის ფარგლებში 16 - უჯრედიანი სტადიის მქონე ჩანასახში (მოდელური ორგანიზმი *Danio rerio* ანუ ზებრა თევზი) შეყვანილ იქნა მხოლოდ ერთ უჯრედში 0,1 ნანოგრამი iRNA (ინფორმაციული რნმ), რომელიც კოდირებდა Wnt8 ცილას და GFP-ს (მწვანე ფლუორესცენტული ცილა) ერთდროულად, პარალელურად კი ასევე შეყვანილ იქნა mCHERRY (წარმოადგენს ასევე ცილას, რომელსაც სხვა ცილის ექსპრესიის მიმართულების ჩვენება შეუძლია შეფერვის გზით). შესაბამისად Wnt8-GFP iRNA უშუალოდ ინტეგრირდა და ექსპრესირდა ჩანასახის ერთ სამიზნე უჯრედში (ეპიბლასტი, ემბოლიის ხარისხი 50%), mCHERRY კი პარალელურად გვიჩვენებდა რომ შესაბამისი უჯრედი, რომელმაც ზემოთ ხსენებული iRNA „ჩაიშენა,, იწყებდა გარკვეული, ციტოპლაზმური პროტრუზიების (შვერილების) ფორმირებას. შემდგომ ამავე უჯრედულ კულტურაში შეიტანეს ვირთაგვას ტრანსგენური ფიბრობლასტური კულტურა უჯრედებისა, შედეგად კი ნახეს, რომ ზებრა თევზის ჩანასახის უჯრედი, რომელშიც Wnt8-GFP iRNA იქნა ჩაშენებული, შესაბამისი ციტოპლაზმური პროტრუზიით, რომელიც რეალურად ფილოპოდია იყო, იწყებდა გადაცემას თავისფიბრობლასტური უჯრედისთვის Wnt8

ცილისა, შემდგომ როცა ეს ფილოპოდიამაგახლიჩეს, ნახეს რომ ფიბრობლასტში მიგრირებული Wnt8 ცილა ვეზიკულაში იქცევა და თავს და ამ სახით ხორციელდებოდა მისი აკუმულაცია .

Wnt პროტეინებს გააჩნიათ საკმაოდ ბევრი ექსტრაცელულური (უჯრედგარე) დამაკავშირებელი ფაქტორი, რომლებიც მათ ფუნქციონირებას არეგულირებს. მათ შორის აღსანიშნავია:

1. HSPG - ჰეპარინ-სულფატური ტიპის პროტეოგლიკანები. ისინი წარმოადგენს Wnt ცილების სამიზნე უჯრედებზე ექსპრესირებულ კო-რეცეპტორებს, რომელებიც აძლიერებენ რეცეპტორების ფუნქციებს .

2. SFRP - სეკრეტირებული Frizzled - დაკავშირებული პროტეინი, რომელიც არის ინჰიბიტორი სასიგნალო გზისა.

3. WIF – Wnt - ის ინჰიბიტორული ფაქტორი.

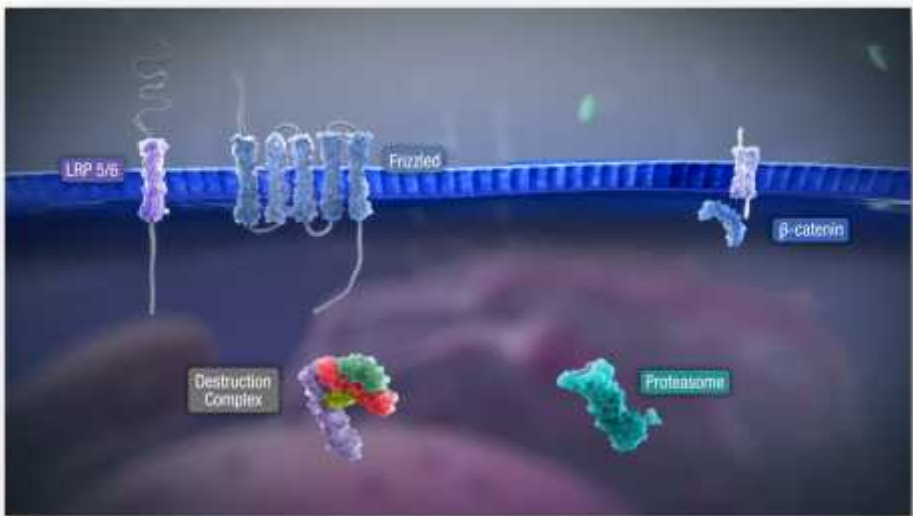
I.2 Wnt სასიგნალო გზის მეორე კომპონენტი

Wnt სასიგნალო გზის მეორე ძირითად კომპონენტს წარმოადგენს Wnt ცილის დამაკავშირებელი რეცეპტორები. ძირითადად რეცეპტორს კანონიკური გზის ფარგლებში წარმოადგენს Frizzled (Fz). იგი წარმოადგენს ტრანსმემბრანულ პროტეინს, რომელიც 7-ჯერ განჭოლავს პლაზმურ მემბრანას, მსგავსად სტანდარტული G-ცილასთან დაკავშირებული რეცეპტორისა, გააჩნია მეტად გრძელი N-ტერმინალური ბოლო, რომელიც მოიცავს ცისტეინით მდიდარ დომენებს (CRDs) . მაშინ როცა ადგილი აქვს Frizzled რეცეპტორების ზეექსპრესიას (ჭარბ ექსპრესიას), ასეთ დროს Wnt სასიგნალო გზა არ აქტივირდება, მაგრამ როცა რეცეპტორის ჭარბი ექსპრესიის პარალელურად, ადგილი აქვს Wnt ცილების ჭარბ ექსპრესიასაც, მაშინ სასიგნალო გზა უკვე აქტიურია, იმისდა მიუხედავად, რომ Frizzled რეცეპტორის აქტივაცია არის ლიგანდ - დამოუკიდებელი პროცესი. აღსანიშნავია, რომ კიდევ ერთ კო-რეცეპტორს, წარმოადგენს LRP 5/6 (დაბალი სიმკვრივის მქონე ლიპოპროტეინებთან ასოცირებული ცილა 5/6, რომლის ფუნქციურ ჰომოლოგს დროზოფილაში წარმოადგენს *Arrow*. LRP5/6 შემადგენლობაში წარმოდგენილი ფუნქციური სტრუქტურებია: B-პროპელერი, ეპიდერმალური ზრდის ფაქტორის (EGF) მსგავსი დომენი, LDLR ტიპის განმეორებები, ტრანსმემბრანული ლუზა, შაქრის დომენები და ა.შ. ამ უკანასკნელს ასევე გააჩნია Wnt ცილების დაკავშირების და ამით სასიგნალო გზის ინტენსივობის გაზრდის უნარი.

Wnt სასიგნალო გზაში რეცეპტორების განხილვისას აუცილებლად უნდა ვახსენოთ 2 ისეთი თიროზინკინაზული აქტივობის მქონე რეცეპტორი, როგორებიცაა Derailed (Ryk ოჯახი) და ROR (ობოლი რეცეპტორი), რომლებიც აუტოფოსფორილირების უნარით ხასიათდებიან .

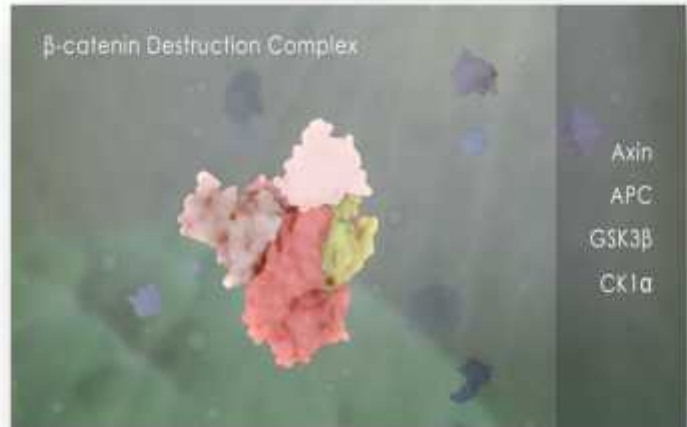
აღსანიშნავია, რომ გარდა Wnt ცილებისა, Wnt სასიგნალო გზის ფარგლებში, რეცეპტორები ასევე არა-Wnt ცილებსაც შეიძლება დაუკავშირდნენ, მაგ : Dickkopf – 1 (DKK1), რომელიც ცისტეინით მდიდარი ცილაა, უკავშირდება LRP 5/6 კორეცეპტორს, მაშინაც კი როდესაც Frizzled ძირითად რეცეპტორთან, შესაბამისი Wnt ცილა არის დაკავშირებული და ამით კანონიკური გზის ინდუქცია შეუძლია მოახდინოს. კიდევ ერთი ასეთი ცილა არის Norrin, რომელიც Frizzled რეცეპტორს უკავშირდება, არ გააჩნია არანაირი ამინომჟავური მსგავსება Wnt-თან და მაინც ინდუცირებს კანონიკურ სასიგნალო გზას .

რეცეპტორთან ლიგანდის ანუ Wnt პროტეინების დაკავშირების შედეგად სხვადასხვა შიდაუჯრედული ფოსფოპროტეინის აქტივაციას აქვს ადგილი, რომლებიც სასიგნალო გზის შემდგომი იერარქიული დონის მქონე წევრებისა და კომპონენტების აქტივირებას იწვევენ . Frizzled რეცეპტორის აქტივირების შემთხვევაში, მას მოყვება Dishevelled (Dsh) გააქტივება, რომლის ექსპრესია არის უბიქვიტინ - დამოკიდებული, თავად რეცეპტორს გააჩნია ციტოპლაზმისკენ მიმართულ C-ტერმინალურ დაბოლოებაზე კონსერვატული თანმიმდევრობა : ლიზ-ტრე-ტრი, რომელიც აუცილებელია FZ სიგნალინგისთვის. უკვე LRP 5/6 რეცეპტორის შემთხვევაში, მისი აქტივირება იწვევს Axin - ის აქტივაციას , რომლის ფუნქცია ციტოპლაზმური კასკადის ფარგლებში საკმაოდ დიდია. Dishevelled და Axin ხასიათდებიან ჰეტეროდიმერიზაციის ფუნქციით, რაც მათ აქტივირებას იწვევს.



I.3 Wnt სასიგნალო გზის მესამე კომპონენტი

სასიგნალო გზის რიგით მე-3 მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადენს ციტოპლაზმური კასკადი. როგორც ზემოთ ითქვა, Wnt ცილების არ არსებობის და სასიგნალო გზის არააქტიურობისას ადგილი აქვს ბეტა-კატენინის დეგრადაციას. ასეთ შემთხვევაში, სინთეზირებული ბეტა-



კატენინი თავდაპირველად ხვდება ე.წ. „დესტრუქციის კომპლექსში“, რომლის ძირითად ფუნქციას წარმოადგენს ბეტა-კატენინის ფოსფორილირება. დესტრუქციის კომპლექსში წარმოადგენილი არის :

1. GSK 3B / გლიკოგენ სინთაზას კინაზა 3 ბეტა - აფოსფორილირებს ბეტა-კატენინს
2. CK1a / კაზეინ კინაზა 1 ალფა - ასევე აფოსფორილირებს ბეტა - კატენინს
3. Axin - სკაფოლდირების პროტეინი , ანუ ქმნის კარკასს ბეტა-კატენინს დასაჭერად
4. APC - ასევე სკაფოლდირების პროტეინი.

შედეგად, ფოსფორილირებულ ბეტა-კატენინს უკვე შეიძლება BTRCP, რომელიც ახორციელებს მის უბიქვიტინირებას და ბეტა-კატენინი პროტეოსომაში მიგრირებს, განიცდის პროტეოსომულ დეგრადაციას და პრაქტიკულად იგი იშლება ფრაგმენტებამდე. მაშინ როცა სასიგნალო გზა არის აქტიური და Wnt ცილებიც წარმოადგენილია, ასეთ შემთხვევაში დეგრადაციის კომპლექსის აწყობა ვეღარ ხორციელდება, ვერც ბეტა-კატენინის ფოსფორილირებას და აქედან გამომდინარე უბიქვიტინირებასა და პროტეოსომულ დეგრადაციას აქვს ადგილი, ამის შედეგს კი ბეტა-კატენინის ნაწილის ბირთვში მიგრაცია, ნაწილის კი მემბრანაზე მიგრაცია წარმოადგენს .

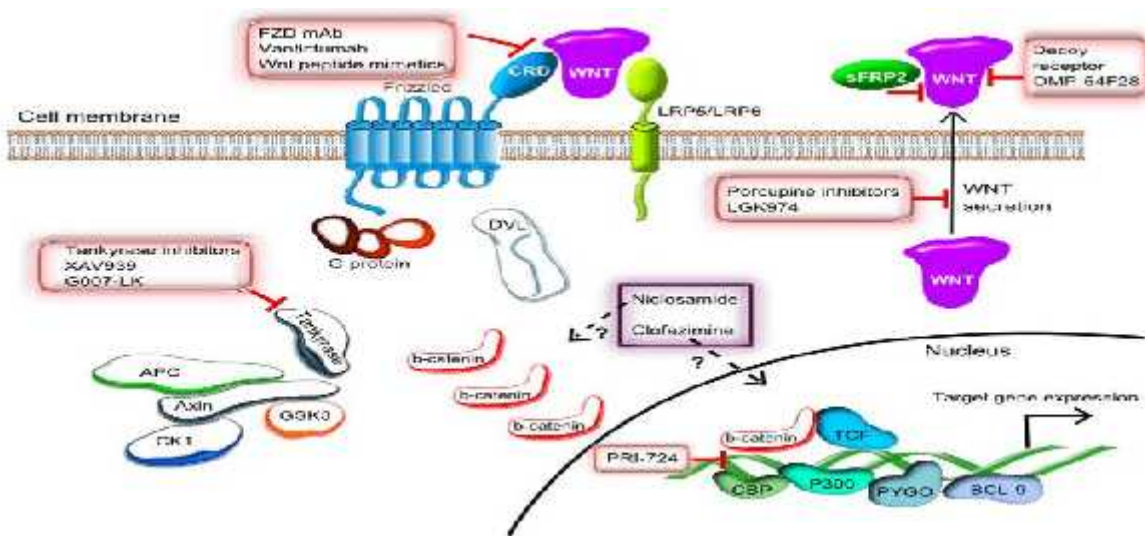
I.4 Wnt სასიგნალო გზის მეოთხე კომპონენტი

სასიგნალო გზის საბოლოო კომპონენტს ბირთვული სიგნალები და სამიზნე გენები წარმოადგენს. მას შემდგომ რაც ბეტა-კატენინი შევა ბირთვში, როგორც ტრანსკრიფციის კოაქტივაციური გავლენის მქონე ნაერთი, იგი უკავშირდება TCF/LEF ოჯახის ტრანსკრიპციის ფაქტორებს და აქედან გამომდინარე, შესაბამისი, სამიზნე გენების ექსპრესიის პროცესს არეგულირებს,

აქტივებს ან პირიქით, რეპრესირებს. მაშინ როდესაც არ არის Wnt სიგნალი და ბირთვში ბეტა-კატენინი ვერ შედის, ასეთ დროს TCF / LEF ფაქტორს უკავშირდება სხვა ფაქტორი - GROUCHO, რაშიც დიდი მნიშვნელობა გააჩნია ფერმენტს : ჰისტონ დეაცეტილაზას. ბეტა-კატენინის არსებობის შემთხვევაში ის ხელს უშლის TCF /LEF თან GROUCHO-ს დაკავშირებას და მას თავად უკავშირდება. თავად ბირთვული სიგნალების რეგულაციაც მეტად საინტერესო პროცესია, ძირითადი რეგულატორებია :

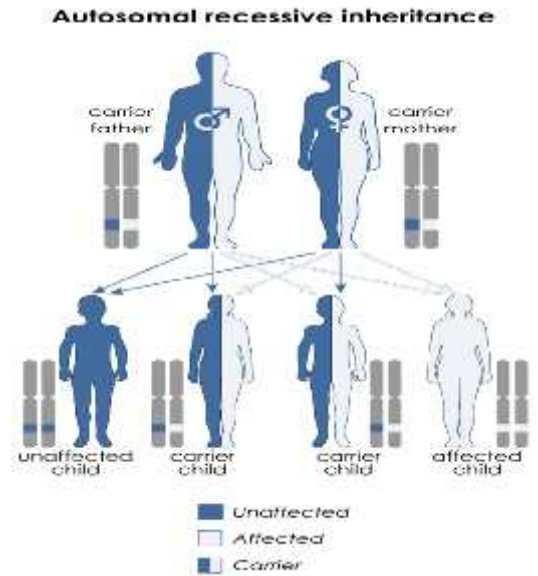
1. Chibby - იკავშირებს ბეტა-კატენინს და მას ინჰიბირებს
2. ICAT - იკავშირებს ბეტა-კატენინს და მას ინჰიბირებს
3. NLK (Map კინაზა) - იკავშირებს TCF/LEF ოჯახის ერთ-ერთ ფაქტორს, ახდენს მის ფოსფორილირებას, ბირთვიდან გამოდევნას და ინაქტივაციას .

რაც შეეხება იმ გენებს, რომელთა ექსპრესიასაც არეგულირებს Wnt სასიგნალო გზა, მათ შორის ბეტა-კატენინი და TCF/LEF, ერთი მხრივ, ვხვდებით ჩანასახოვანი განვითარების არაერთი პროცესის მარეგულირებელი ცილების მაკოდირებელ გენებს, მათ შორის : Homeobox ოჯახის ცილები (Engrailed,Ultrabithorax), ასევე ისეთი გენები , როგორებიც არის : Siamois, Achaete, პროლიფერაციის, უჯრედული ციკლისა და ჩექვონთების რეგულატორული ცილები და მრავალი სხვა. გარდა ამისა, სასიგნალო გზის უნიკალურობა იმა ბშიც გამოიხატება, რომ ის თავადვე არეგულირებს მის შემადგენლობაში არსებული სხვადასხვა კომპონენტის ექსპრესიის პროცესს, მათ შორის: Frizzled რეცეპტორის, უარყოფითი უკუკავშირების განმაპირობებელი ფაქტორების ექსპრესიას, LRP 5/6 ექსპრესიას და ა.შ.



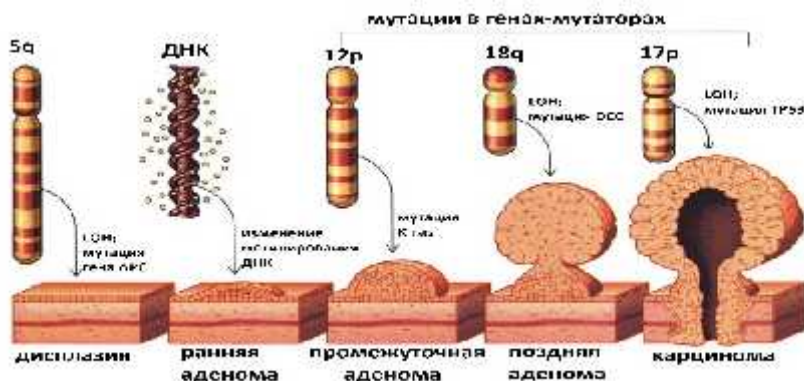
II თავი. Wnt სასიგნალო გზა და დაავადებები

ტეტრაამელის სინდრომი- არის ძალიან იშვიათი თანდაყოლილი მემკვიდრეობითი დაავადება რომელიც ხასიათდება ოთხი კიდურის არარსებობით, გარდა ამისა აღინიშნება სხეულის სხვადასხვა ნაწილების დარღვევები, როგორცაა სახე, ქალა, რეპროდუქციული ორგანოები, ვითარდება ფილტვის განუვითარებლობა, რის გამოც სუნთქვა დარღვეულია ან შეუძლებელია. ამ სინდრომით ბავშვები იბადებიან მკვდარი ან დაბადებიდან რამდენიმე თვის შემდეგ მთელი რიგი დარღვევების გამო იღუპებიან. ტეტრაამელიის სინდრომისთვის დამახასიათებელია აუტოსომურ-რეცესიული მემკვიდრეობითობა. დაავადება დაკავშირებულია Wnt3 გენის მუტაციასთან. Wnt3 გენის წარმოდგენილია ადამიანის მე-17 ქრომოსომაში. გენის ექსპრესიის შედეგად წარმოქმნილი Wnt3 ცილა პასუხისმგებელია ემბრიოგენეზის დროს კიდურებისა და სხვადასხვა სისტემების ნორმალურ ფორმირებაზე.



ექსუდაციური ვიტეროგენიზაცია- გენეტიკური ჰეტეროგენული დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება თვალის ბადურის გარსის ვასკულარიზაციის დარღვევით. დაავადება პირველად აღწერეს 1969 წელს და გამოწვეულია LRP5 გენის მუტაციით, რომელიც მოთავსებულია მე-11 ქრომოსომაში და კანონიკური Wnt სასიგნალო გზის ერთერთ მნიშვნელოვან კომპონენტს წარმოადგენს.

გარდა ამისა Wnt სასიგნალო გზის სხვადასხვა კომპონენტების გენების მუტაციები იწვევენ სიმსივნური პროცესების განვითარებასაც.



III თავი. Wnt სასიგნალო გზა და მისი გამოყენება თერაპიაში

პროტეინი, სახელწოდებით "Wnt", დიდი ხანია ცნობილია მეცნიერებისათვის. იგი მონაწილეობს მრავალი სახეობის ცხოველის ქსოვილოვანი რეგენერაციის პროცესში. ჰემსმა და მისმა კოლეგებმა გამოიკვლიეს ახალი გზა: მოახდინეს "Wnt" პროტეინის ნაწილაკების იმპლანტაცია ცხიმოვან ბუმბუტუკებში ე.წ. ლიპოსომებში. მკვლევარებმა ექსპერიმენტული თავგების უშუალოდ ძვალში შეიყვანეს "Wnt" ლიპოსომები, რამაც გამოიწვია დაზიანებულ ადგილზე ღეროვანი უჯრედების უფრო სწრაფი დაყოფა და მათი მომწიფება ძვლის წარმომქმნელ უჯრედებად. "Wnt"-თი ნამკურნალებ თავგებს სამი დღის შემდეგ ახალი ძვლოვანი ქსოვილის 3,5-ჯერ მეტი რაოდენობა აღენიშნათ.



მკვლევარები გეგმავენ ამ ახალი მიდგომის გამოყენებას კანის ჭრილობების, ინსულტისა და გულის ინფარქტის სამკურნალოდ. მეცნიერები აღნიშნავენ, რომ ინსულტისა და გულის ინფარქტის შემდეგ გამოჯანმრთელება მიმდინარეობს ნელა და ნაკლებად წარმატებულად, ხოლო განვითარებული ნაწიბური გამოირჩევა დაქვეითებული ფუნქციონირებით. კვლევის ავტორებს ჯერათ, რომ "Wnt"-ის საშუალებით მომავალში შესაძლებელი გახდება ქსოვილების რეგენერაცია ნაწიბურების წარმოშობის გარეშე.

გარდა ამისა არსებობს ინფორმაცია Wnt გამტარი გზის საკვანძო მნიშვნელობისაა აუტიზმის განვითარებაში. კვლევაში უინშოუ-ბორისმა და მისმა კოლეგებმა შესასწავლ მასალად აიღეს აუტისტი ბავშვების კანის უჯრედული მასალები. აღმოჩნდა რომ მათ სწრაფი ზრდის უნარი გააჩნიათ. უჯრედის ზრდასთან ასოცირებული გენები არაორდინალური აქტივობით გამოირჩეოდნენ, დასაბამი ჰქონდა სულ უფრო მეტ ახალ უჯრედს, მაგრამ კავშირი ამ უჯრედებს შორის იყო ან მცირე ან უფუნქციო. ეს კი

ხელს უწყობს უჯრედთაშორისი კავშირების საშუალებით ნორმალური სიგნალების გადაცემის შეფერხებას ან სრულ გაქრობას. ეს სიგნალები თავის ტვინის აღმავალი და დაღმავალი გამტარი გზების მეშვეობით ნერვული სისტემის ნორმალურ ფუნქციონირებაში მონაწილეობს.

ამას გარდა არაორდინალურად გაზრდილ უჯრედებში იპოვეს პათოლოგიური გენები რომლები ეკუთვნოდა Wnt გამტარ გზებს. Wnt გენები კრიტიკულად მნიშვნელოვანია უჯრედების ზრდაში, მათ სიგნალების ტრანსმისიაში ცენტრალური როლი აქვთ. ბორისმა ლაბორატორიულ პირობებში თავგებში, რომელთაც აუტიზმის მსგავსი სიმპტომები ჰქონდათ, აღნიშნული გენების ნაკლებობა დააფიქსირა. მკურნალობის მიზნით კი შეიმუშავა პრეპარატები რომლებიც ჯერ კიდევ საშვილოსნოში ააქტიურებდა Wnt გენების სიგნალებს და მათ ტრანსმისიას განვითარების პერიოდში.

მას შემდეგ რაც აუტისტურ ნიმუშებში აღმოჩენილი იქნა დისფუნქციური სიგნალური კავშირები, მკვლევარებს (კალიფორნიის უნივერსიტეტის, სან დიეგოს უნივერსიტეტის ლაბორატორიიდან) მცდელობა ჰქონდათ მათი კორექცია მოეხდინათ სპეციფიურ მედიკამენტებთან ექსპოზიციის გზით. ერთ-ერთი ასეთი პრეპარატი რომელიც გამოცდილი იქნა ლაბორატორიაში არის – ინსულინის ზრდის ფაქტორი (IGF-1). როდესაც მეცნიერებმა ინსულინის ზრდის ფაქტორი ჩანერგეს აუტისტურ ნერვულ უჯრედებში, სინაფსური კავშირები აღდგენილ იქნა. ჯერ ისევ ნათელი არ არის სრულად აღნიშნული დადებითი ეფექტი როგორ მუშაობს Wnt გამტარ გზაზე და რა ზუსტი მექანიზმია ჩართული ფუნქციონირების კომპენსატორულ ამუშავებაში.

უინშოუ-ბორისის კვლევა უჯრედულ კულტურებზე და თავის მოდელებზე ადასტურებს Wnt გამტარი გზის მნიშვნელოვან როლს თავის ტვინის უჯრედების სწრაფ ზრდასა და მოცულობის მატებაში. კვლევის მომდევნო ეტაპი იქნება იმ კონკრეტული გენების პოვნა, რომლებიც Wnt გამტარი გზების დეფექტის დროს ზიანდება. “ჩვენი მიზანია მივაგნოთ პრეპარატების ფართე სპექტრს რომლებიც უჯრედების ანომალური ზრდის შეჩერებაში დაგვეხმარება,” ამბობ პროფ. ბორისი. საბოლოო ჯამში, ყველა ეს აღმოჩენა ერთად მეცნიერებს დაეხმარება ნათელი მოჭვინონ მუცლადყოფნის პერიოდში თავის ტვინის უჯრედების აუტისტური დაზიანების გენეტიკურ მიზეზებს.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. <https://www.nature.com/articles/ncomms6846>
2. <http://www.biochemsoctrans.org/content/43/2/211>
3. <https://web.stanford.edu/group/nusselab/cgi-bin/wnt/receptors>
4. <https://molcelltherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-8426-2-28>
5. https://www.researchgate.net/figure/The-potential-role-of-WNT-in-the-stem-cell-niche-WNT-ligands-are-probably-produced-both_5234532
6. <http://www.medportal.ge/pg2.php?Id=4422&act=newsarch&catId=49&act2=full>
7. http://old.medach.pro/life-sciences/biochemistry/wnt_pathway/
8. <https://biomolecula.ru/articles/vazhneishie-strelochniki-kletok-organizma-belki-wnt>