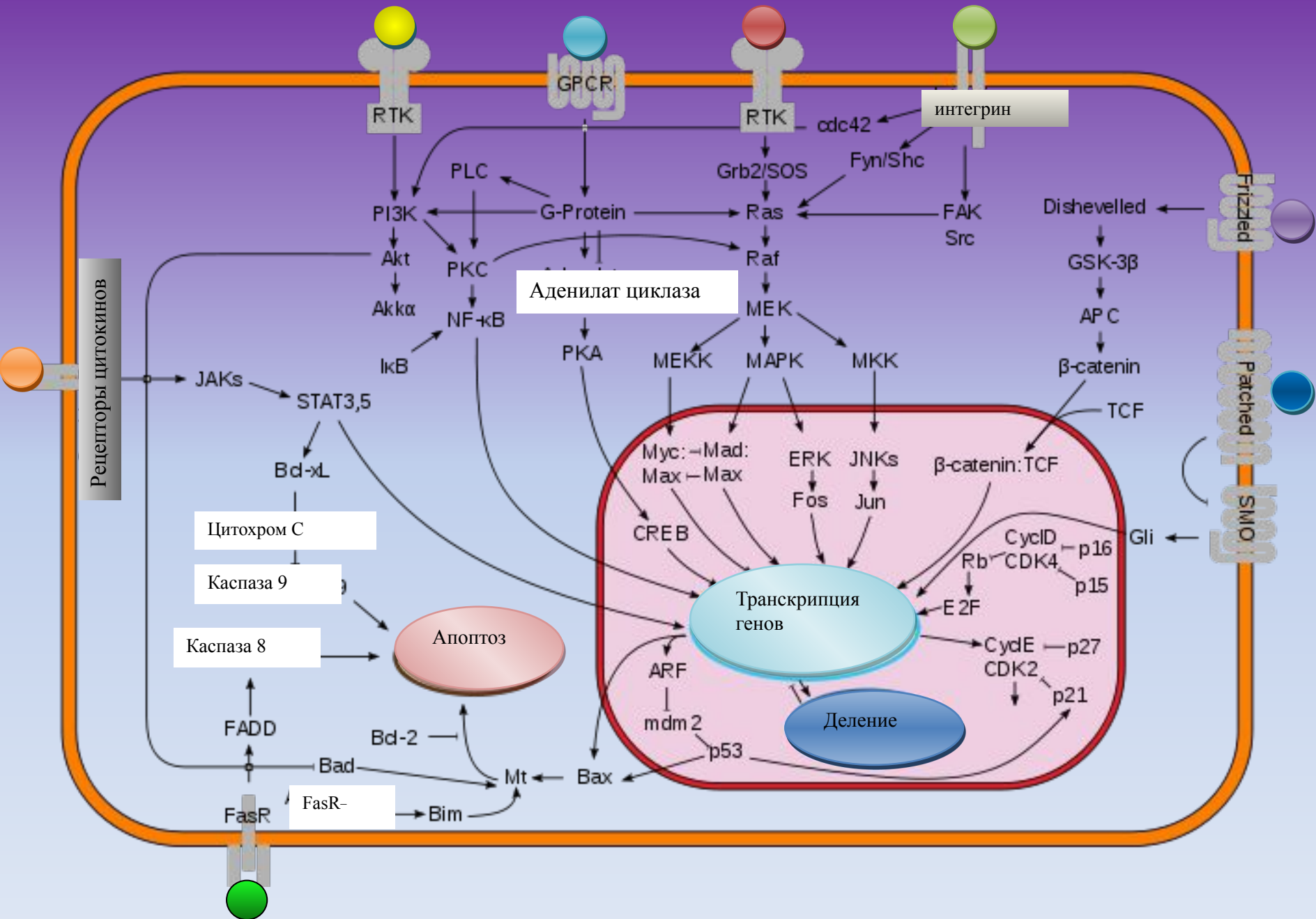


Сигнальные пути, управляющие процессами развития

Типы сигнальных путей

1. цАМФ-сигналинг
2. Фосфотидилинозитол фосфатный путь
3. NO/цГМФ-сигналинг
4. Окислительно-восстановительный сигналинг
5. NF-κB-сигналинг
6. RTK-каскады (Hippo-сигналинг, MAPK-каскад)
7. Фосфолипаза D-каскад
8. Сфингомиелин-зависимый каскад
9. Wnt-сигналинг
10. Smad-каскад
11. Hedgehog-сигналинг
12. Notch-сигналинг
13. ЭПР-стресс сигналинг
14. АМФ-сигналинг
15. FasR-сигналинг (запуск апоптоза)



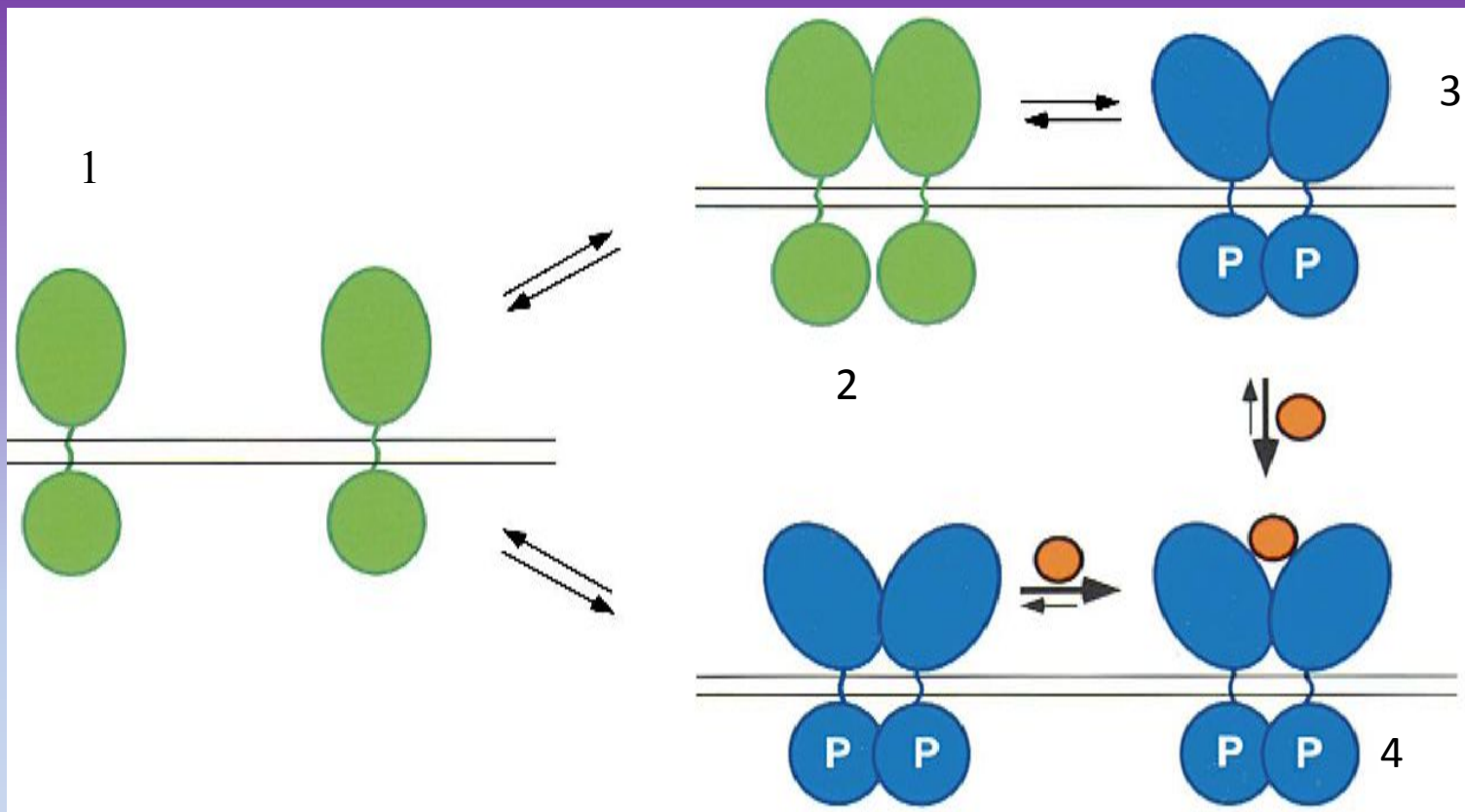
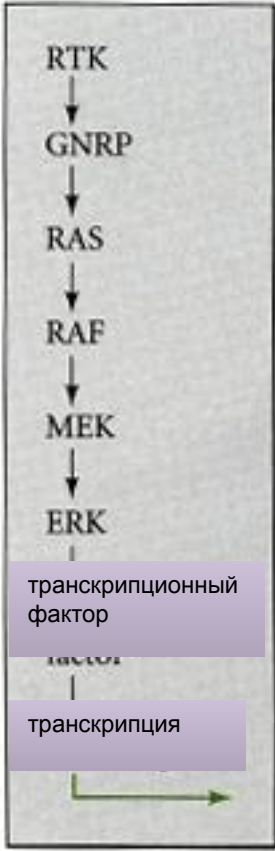
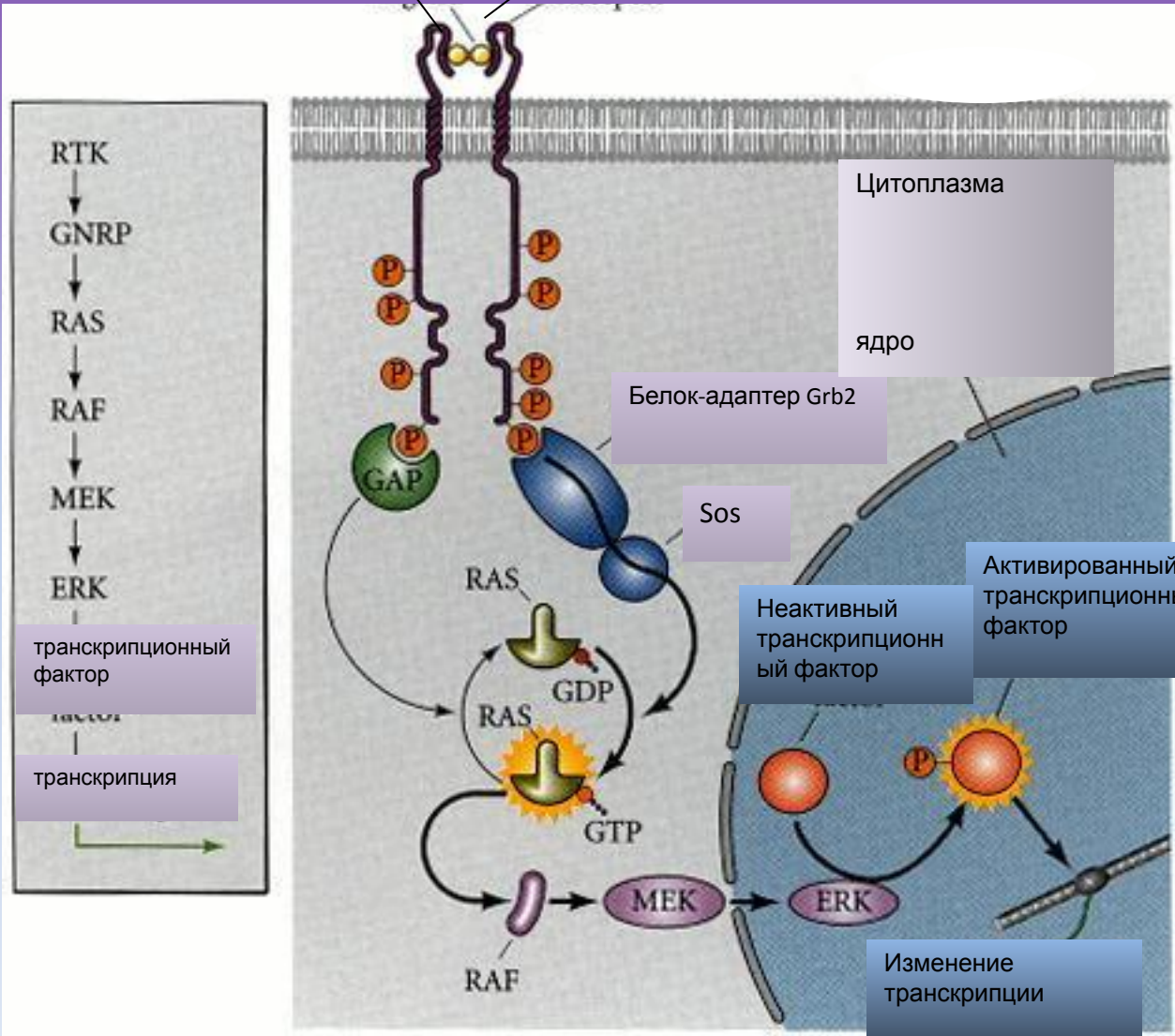


Схема формирования лиганд-рецепторных комплексов в RTK-каскадах

Примечание: 1 – неактивный мономер; 2 – неактивный димер; 3 – активированный димер; 4 – активированный лиганд-рецепторный комплекс.

Лиганд рецептор



Цитоплазма
ядро

Белок-адаптер Grb2
Sos

Неактивный транскрипционный фактор
Активированный транскрипционный фактор

Изменение транскрипции

Ключевые домены адаптерных белков

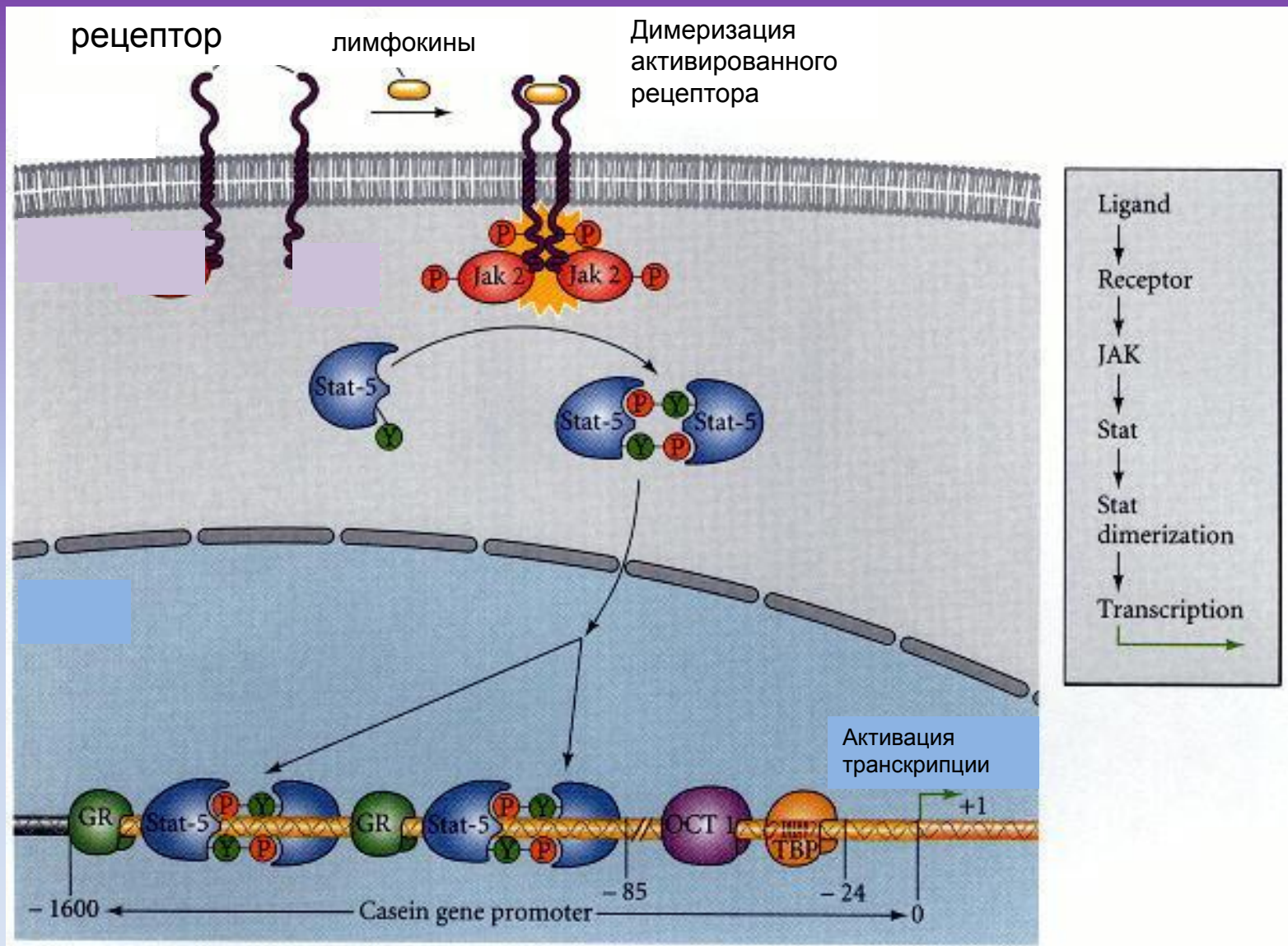
Взаимодействие с РТК

- SH2
- PTB

Взаимодействие с эффекторами

- WW
- SH3
- FYVE
- PH
- PDZ

Jak/STAT-сигналинг



Гены, регулируемые Jak/STAT

- *tap-1* (ответственные за транспорт и процессинг антигенов в макрофагах костного мозга)
- *Imp-2*-ген, продуктом которого является один из компонентов комплекса гистосовместимости I
- ген казеина и гены ферментов метаболизма казеина
- Гены, ответственные за формирование костей

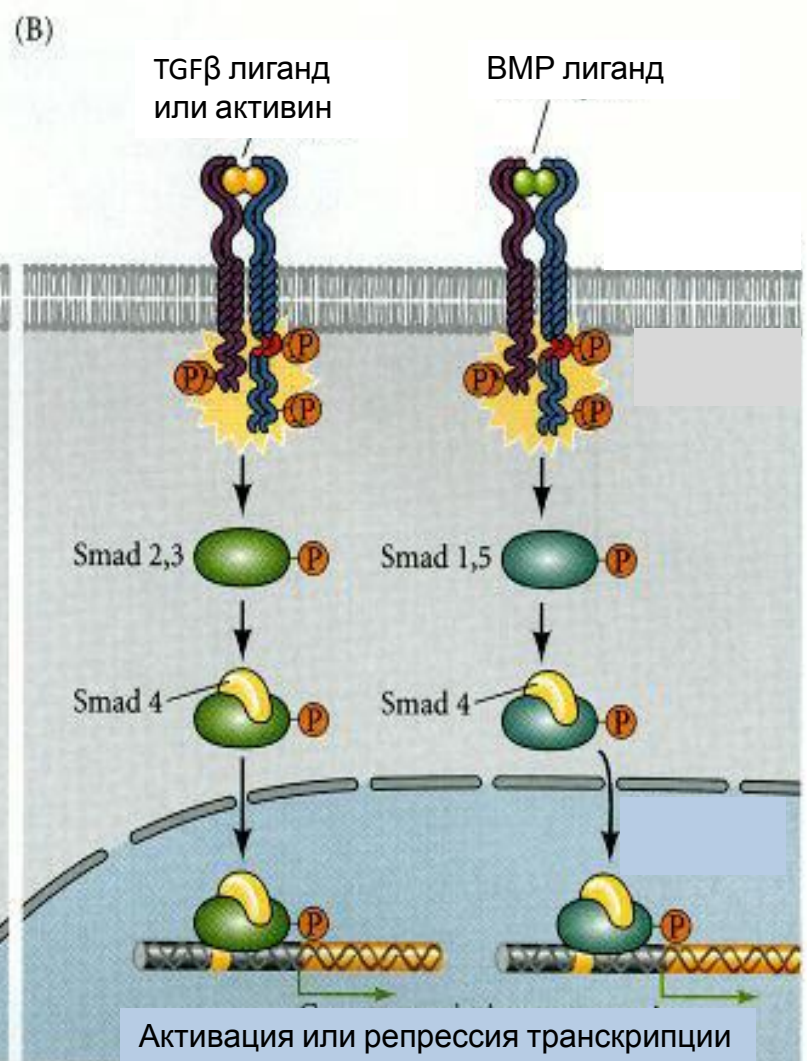
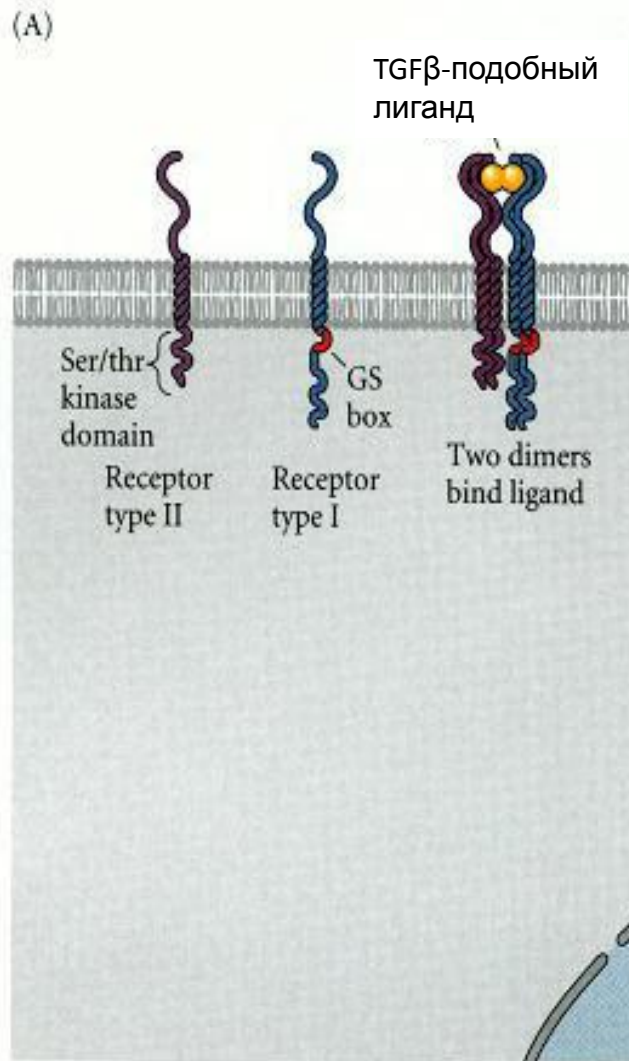
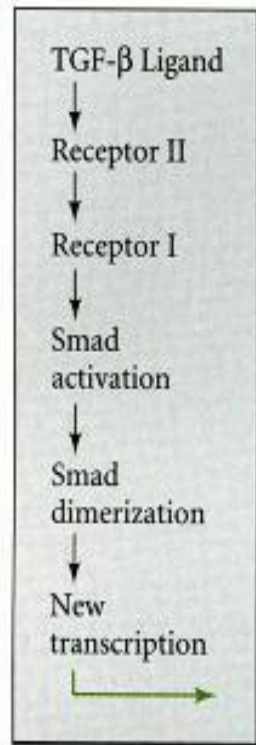


Рентгенограмма плода, страдающего летальной дисплазией

Регуляция активности RTK-каскадов

- Антагонисты лигандов
- Мутантные варианты рецептора
- Ферментативная модификация рецептора
- Лизосомная деградация лиганд-рецепторных комплексов
- SOCS-белок

Smad-сигналинг



Дополнительные транскрипционные факторы

- OAZ
- SIP1
- Gli3
- Белки AML-семейства

Регуляция Smad-пути

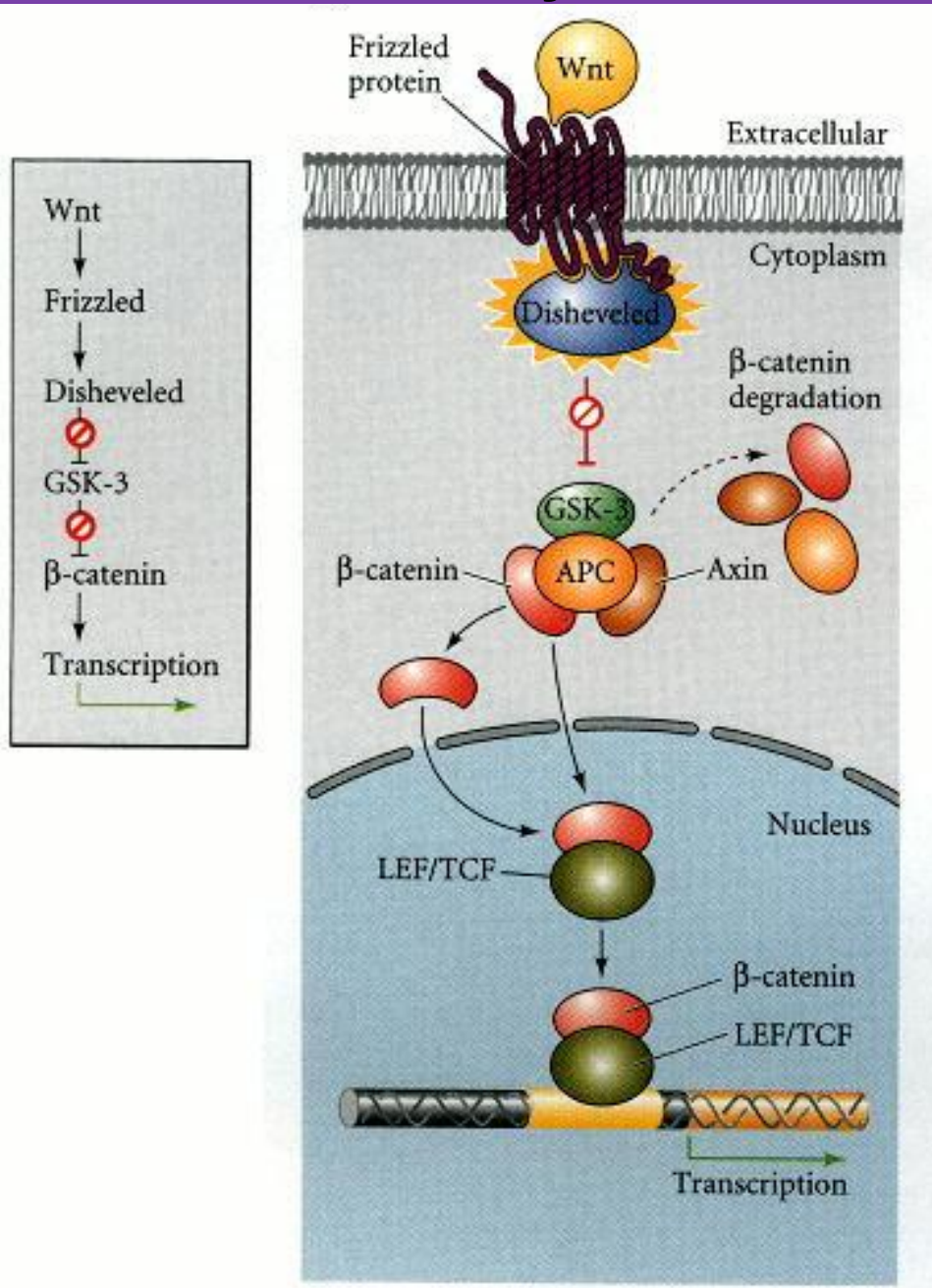
Внеклеточные сигналы

- хордин
- ноггин
- Gremlin
- Cerberus
- Tolloid/BMP1-подобная металлопротеаза

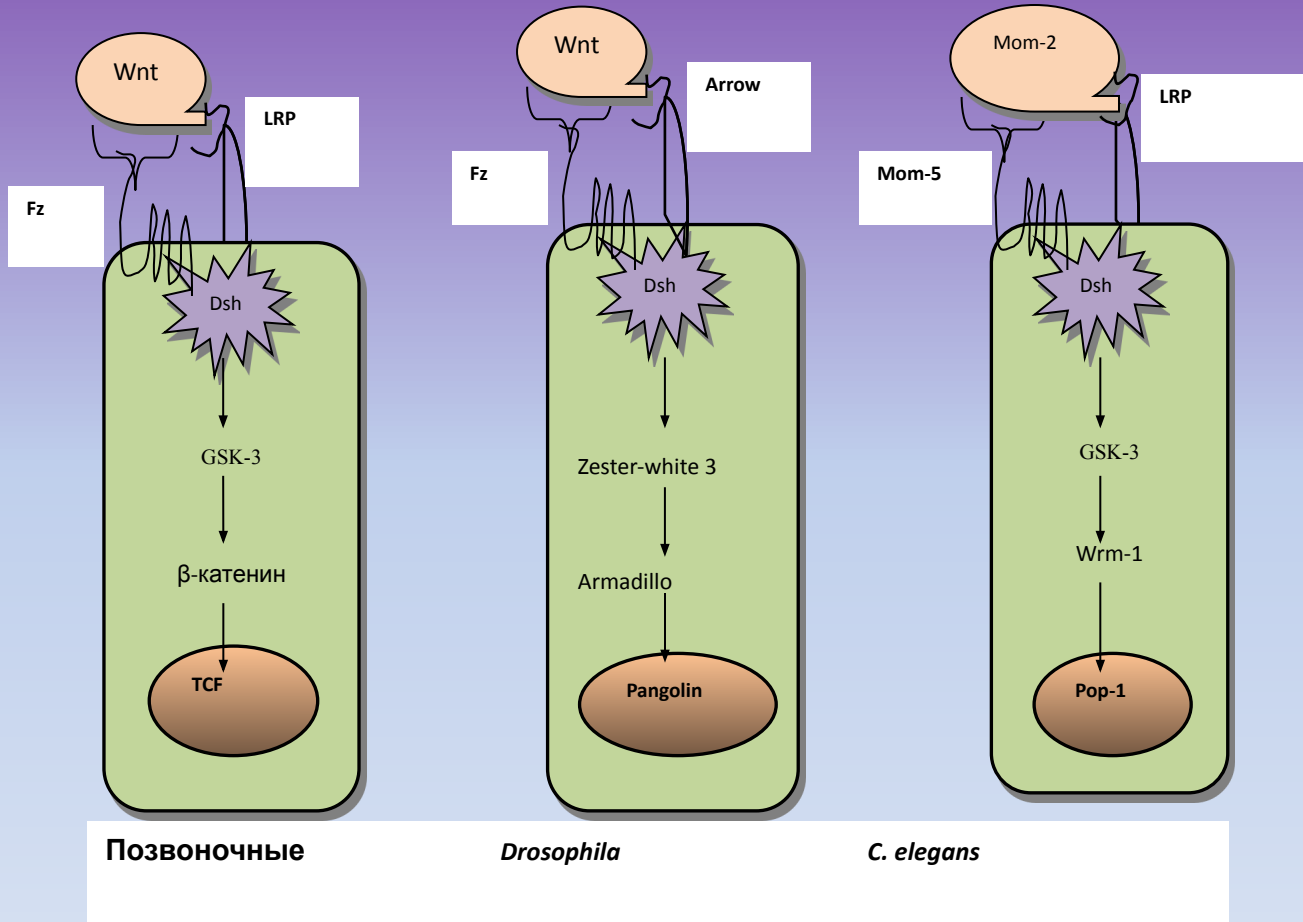
Клеточные сигналы

- BAMBI (от англ. «BMP and activin membrane bound inhibitor»)
- ингибиторные Smad (такие как Smad 6 и 7 у позвоночных и Dad-белок у *Drosophila*)
- Tob-белок
- Smurf1-белок

Wnt-пусть



Wnt-путь



Название организма						
Wnt-лиганды	гидра	<i>Nematostella</i>	<i>Drosophila</i>	<i>C. elegans</i>	<i>Xenopus</i>	Мышь и человек
	HyWnt1	NvWnt1	Wg		XWnt1	Wnt1
	HyWnt2	NvWnt2			XWnt2, XWnt2B	Wnt2, Wnt2B
	HyWnt3	NvWnt3			XWnt3 XWnt3A	Wnt3Wnt3A
		NvWnt4		CWN-1	XWnt4	Wnt4
	HyWnt5	NvWnt5	Dwnt5	CWN-2	XWnt5A, XWnt5B	Wnt5A, Wnt5B
		NvWnt6	Dwnt6		XWnt6	Wnt6
	HyWnt7	NvWnt7A NvWnt7B	Dwnt2		XWnt7A XWnt7B XWnt7C	Wnt7A Wnt7B
	HyWnt8	NvWnt8A NvWnt8B			XWnt8A XWnt8B	Wnt8A Wnt8B
						Wnt9A Wnt9B
	HyWnt10B HyWnt10A HyWnt10C	NvWnt10	Dwnt10		XWnt10A	Wnt10A Wnt10B
	HyWnt11	NvWnt11			XWnt11	Wnt11
	HyWnt16	NvWnt16		EGL-20		Wnt16
Fz-рецепторы	HyFz	NvFz1	Fz	MOM-5 LIN-17	XFz1	Fz1
					XFz2	Fz2
					XFz3	Fz3
					XFz7	Fz6 Fz7
	NvFz2	Dfz2	CFZ-2	XFz5 XFz8	Fz5 Fz8	
	NvFz3	Dfz3	MIG-1	XFz4 XFz9 XFz10A XFz10b	Fz4 Fz9 Fz10	

Регуляция Wnt-пути

- Антагонисты лигандов (Wnt-подобные факторы)
- Продукты генов *Kremen* и *Dickkopf* (образуют комплекс с LRP)
- Wnt-связывающие факторы (СAM-1-белок)
- G-белки (стабилизация связей GSK-3 и Axin)

Роль канонического Wnt-пути

- Формирование дорсо-вентральной оси тела (ранний эмбриогенез)
- Определение локализации нервной трубки
- Определение границ тканей и органов в позднем эмбриогенезе

Неканонический Wnt-сигналинг

PCP-путь

- Экспрессия генов параксиальных кадгеринов, отвечающих за миграцию клеток
- Отрицательная регуляция осуществляется посредством продукта гена *sparty-1*

Wnt/Ca²⁺

- Регулирует уровень Ca²⁺ в клетке (влияет на активность Cdc24, NLK-киназы)

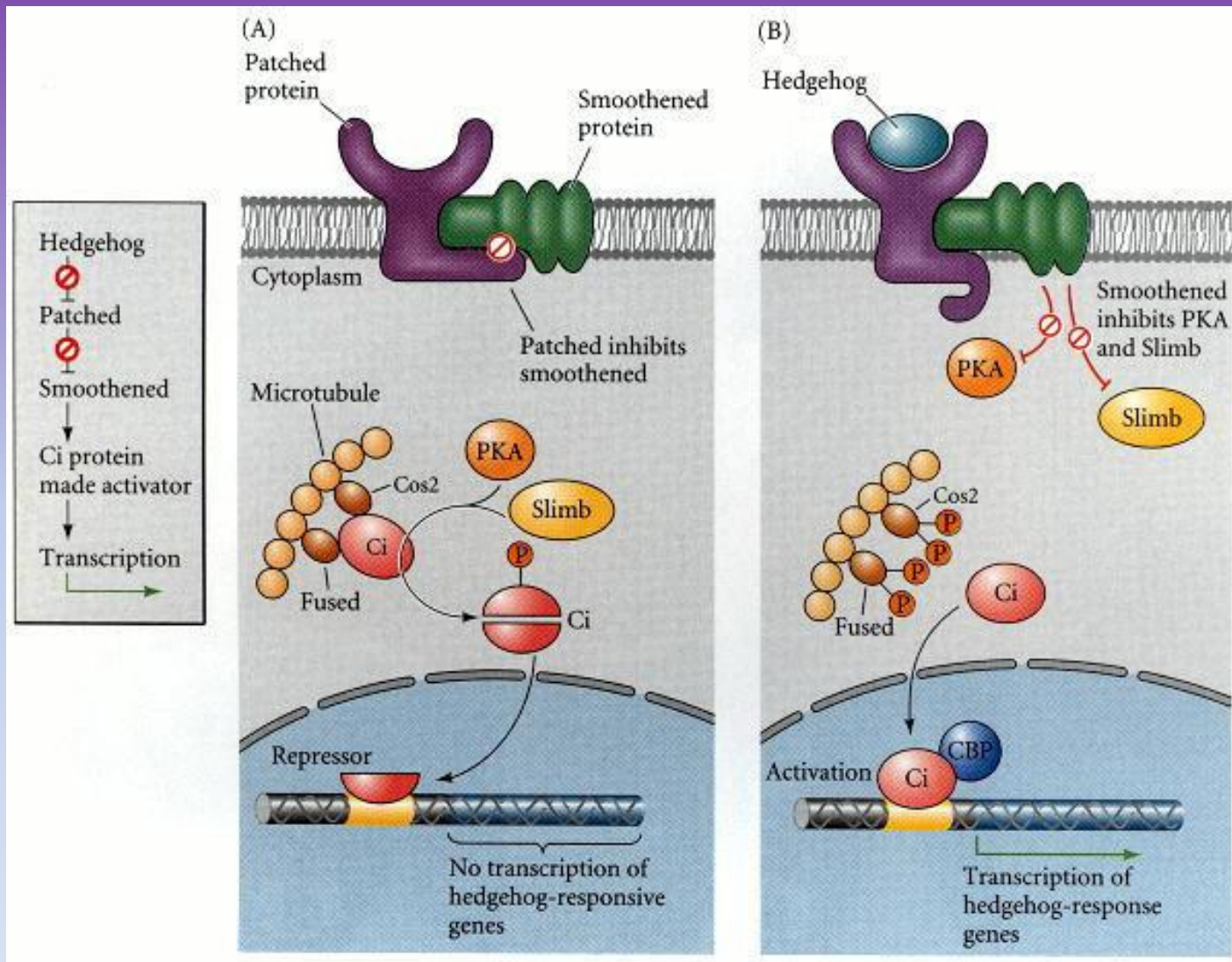
Мутации генов Wnt-пути

- *Wnt1*- не поддерживается популяция нервных эмбриональных стволовых клеток
- *Wnt9a*, *wnt4* – нарушение формирования суставных хрящей в локтевом, голеностопном и коленном суставах
- *Wnt3a* – нарушение формирования Т-лимфоидной, миелоидной и эритроидной линий клеток крови
- *Asef1*, *apc* – метастазирование и неоангиогенез

Hedgehog-ГЕНЫ.

- *desert hedgehog (dhh)*,
- *Indian hedgehog (ihh)*
- *sonic hedgehog (shh)*.

Hedgehog-путь



Орган	Ген	Функция
Ангиогенез, васкуляризации	Ihh Shh	Стимуляция образования эндотелиоцитов в желточном мешке Индукция ангиогенеза
Кровь	Shh Ihh	Пролиферация стволовых клеток, регуляция гематопоеза и дифференцировки тимоцитов Активация гематопоеза
Кости и хрящи	Ihh Shh	Координация пролиферации и дифференцировки внутреннего хрящевого скелета, контроль остеогенеза Индукция синтеза хондрогенных факторов в сомитах, формирование хондрогенных островков
Мозг	Shh	Образование мозжечка, формирование зернистых клеток
	Shh	Формирование гипофиза и гипоталамуса. Формирование и дифференцировка клеток гипофиза, синтезирующих гонадотропные и тиреотропные гормоны. Продукция кортикотропных гормонов в постнатальный период
Глаз	Shh (Ihh, Dhh)	Формирование и дифференцировка клеток сетчатки, формирование и рост зрительного нерва
Кишечник	Shh Ihh	Установление передне-задней оси кишечной трубки; разделение трахеи и пищевода Пролиферация клеток мезенхимы, радиальный паттерн кишечной трубки
Половая система:	Shh Dhh Dhh, Shh	Формирование и функционирование простаты Закладка и созревание яичек, формирование перитубулярных клеток и клеток Сертоли-Лейдига, формирование и созревание спермы. Образование вторичных половых органов. Образование яичников, подавление продукции прогестерона

Орган	Ген	Функция
Жировая ткань	Ihh, Dhh	Дифференцировка и пролиферация адипоцитов
Поджелудочная железа	Shh, Ihh, Dhh	Обособление поджелудочной железы от кишечника в период эмбрионального развития. Экспрессия Ihh и Dhh осуществляется в островках Лангерганса в постнатальный период.
Надпочечники	Shh	Развитие надпочечников
Сердце	Shh	Закладка и развитие сердца
Волосы	Shh	Формирование фолликулов волос
Мышцы	Shh	Закладка и развитие гладкой мышечной мускулатуры
Нервы	Dhh Shh	Периферические нервы Моторные нейроны, вентральные вставочные нейроны, формирование нервного гребня
Органы ротовой полости	Shh	Закладка и развитие языка и зубов

Регуляция *Hedgehog*-пути

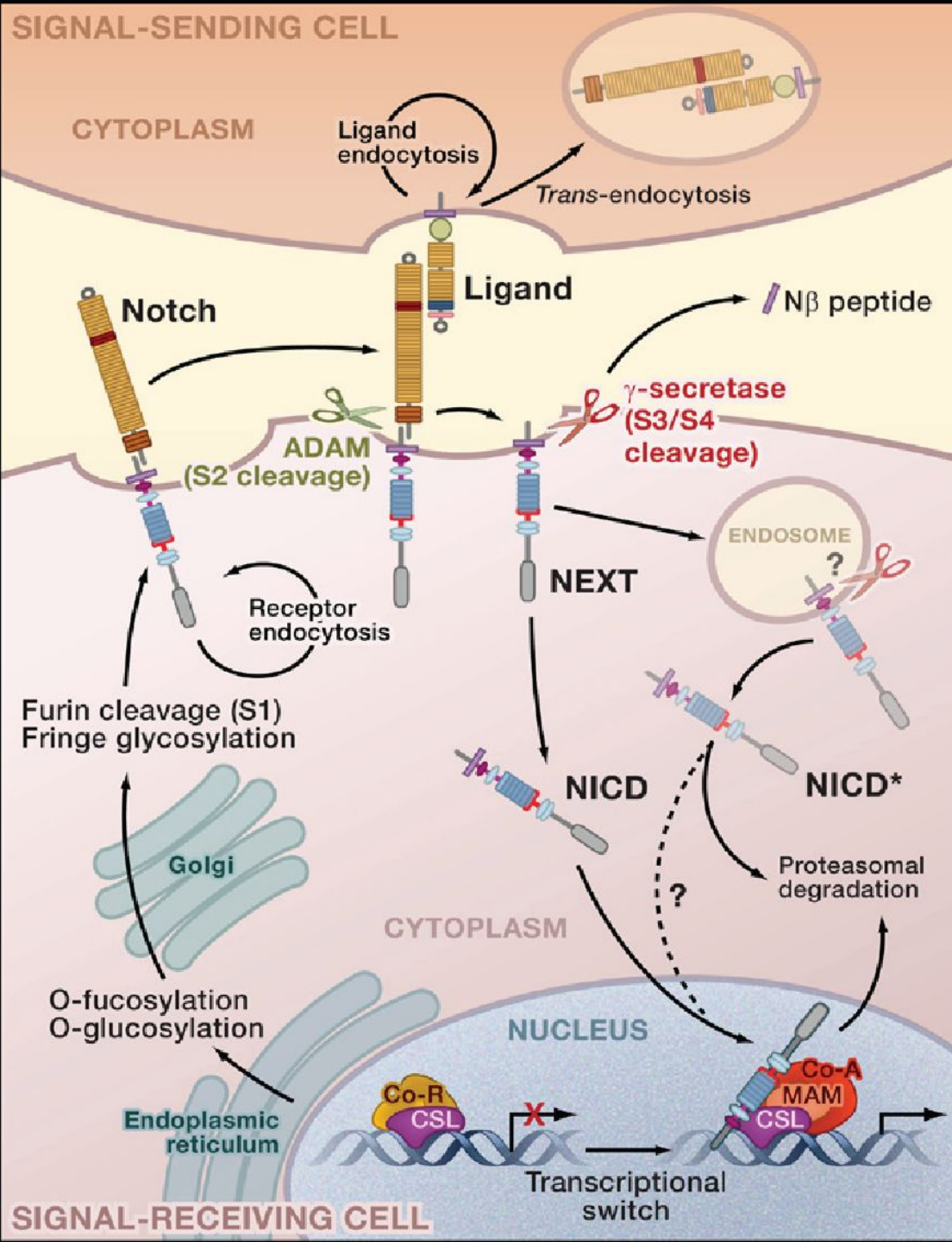
- Липопротеины Ihog (Cdo и Voc) стабилизируют связь лиганд-рецептор
- Hip-белки связывают свободные Hh-лиганды, препятствуя их взаимодействию с рецептором
- Негативная регуляция активности Smo осуществляется посредством провитамина D_3 ,
- Позитивная регуляция активности Smo осуществляется посредством гидроксистерола и фермента 7-дегидростерол редуктазы

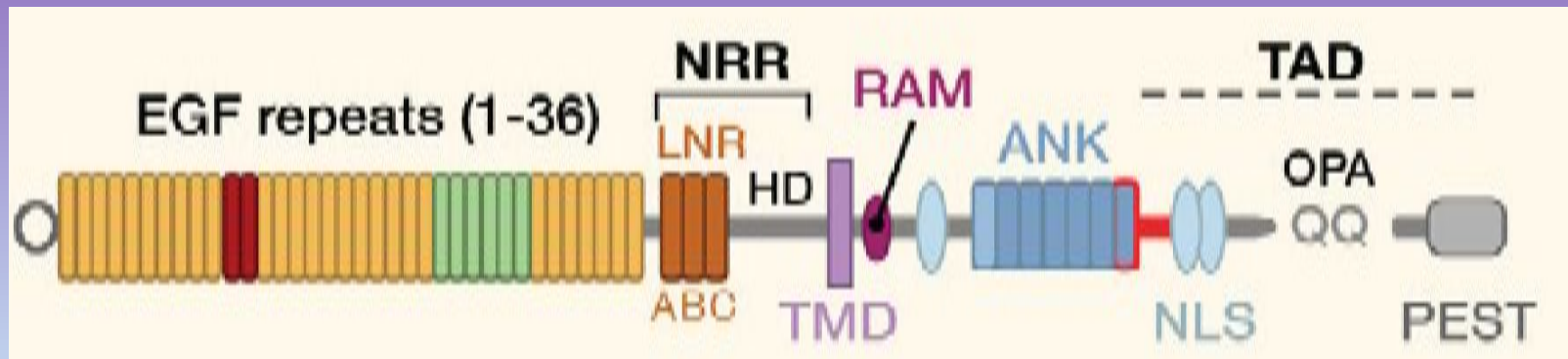


**Голова ягненка, страдающего циклопией
(результат мутации *gli*-генов)**



**Внешний вид эпителиом у пациентов
с синдромом Горлина
(результат мутации *patched*-гена)**





Notch-лиганды

- DSL-семейство (Delta/Serrate/LAG-2),
- DOS-семейство (в структуре таких лигандов присутствуют EGF-повторы)
- EGF-подобные лиганды.

Регуляция активности Notch-пути

- Пространственно-временное разграничение паттернов экспрессии генов рецепторов и соответствующих им лигандов
- Регуляция стабильности мРНК лигандов
- Убиквитинирование рецепторов
- Регуляция активности генов, ответственных за транспорт клеточных везикул