

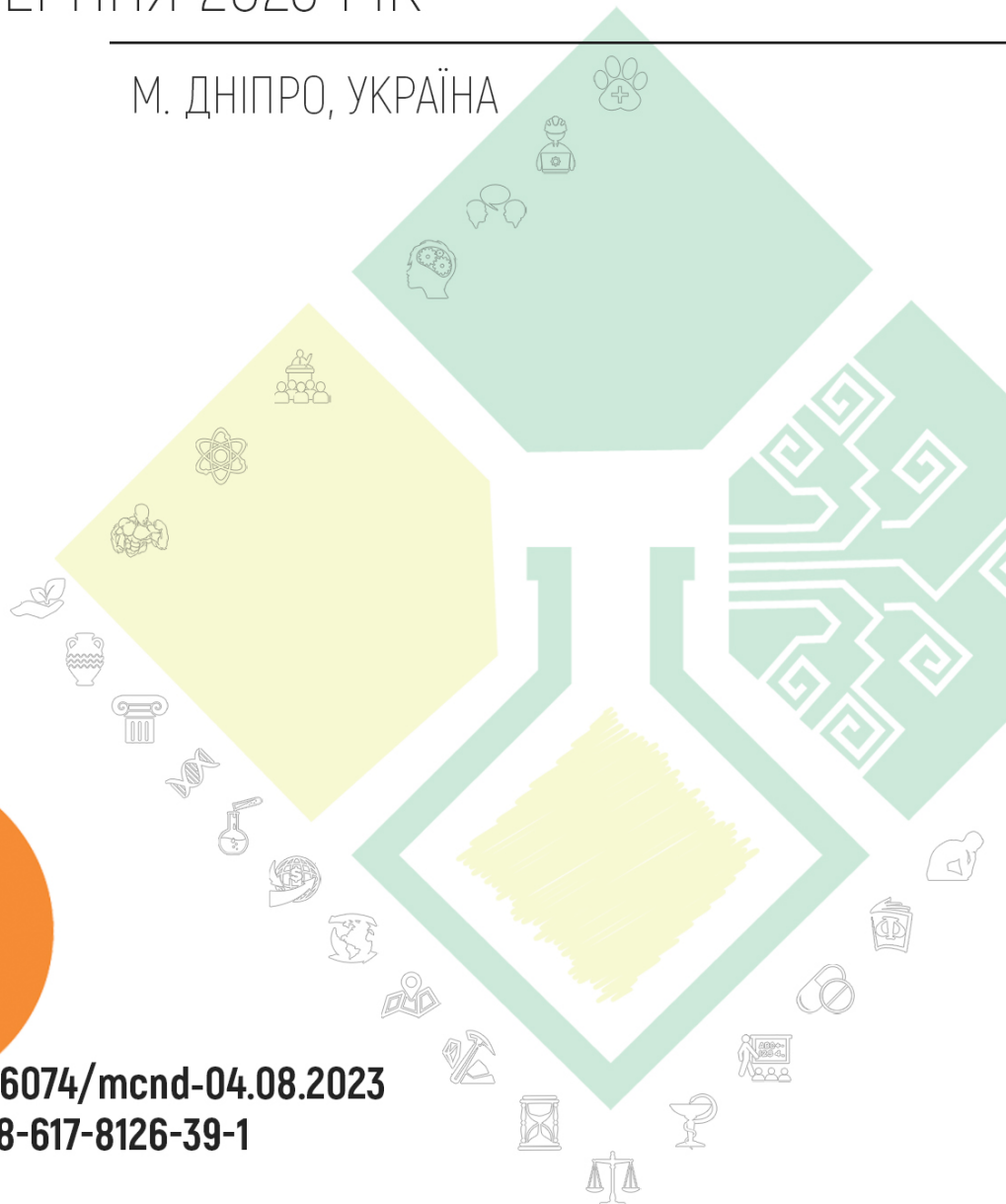
ТЕХНОЛОГІЇ, ІНСТРУМЕНТИ ТА СТРАТЕГІЇ РЕАЛІЗАЦІЇ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4 СЕРПНЯ 2023 РІК

М. ДНІПРО, УКРАЇНА



DOI 10.36074/mcnd-04.08.2023
ISBN 978-617-8126-39-1



СЕКЦІЯ ІХ. БІОЛОГІЯ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ

СИГНАЛЬНИЙ ШЛЯХ WNT, МЕТАБОЛІЗМ КАЛЬЦІЮ І ФОСФОРУ ТА РЕГУЛЮЮЧА РОЛЬ ФЛАВОНОЇДУ КВЕРЦЕТИНУ

НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Бітюцький Володимир Семенович

ORCID ID: 0000-0002-2699-3974

доктор с.-г. наук, професор, завідувач кафедри екології та біотехнології
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

Цехмістренко Іван Сергійович

лікар акушер-гінеколог

Перинатальний центр м. Києва, Україна

Мельниченко Юлія Олександрівна

ORCID ID: 0000-0002-1324-0762

канд. с.-г. наук, доцент, доцент кафедри
безпеки та якості харчових продуктів, сировини і технологічних процесів
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

Цехмістренко Світлана Іванівна

ORCID ID: 0000-0002-7813-6798

доктор с.-г. наук, професор, завідувач кафедри хімії
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

Складна мережа білків і сигнальних шляхів, яка називається сигнальним шляхом Wnt, регулює ембріональний розвиток, гомеостаз тканин, проліферація, диференціювання, міграцію та навіть полярність клітин. Wnt – це родина з дев'ятнадцяти гідрофобних секретованих глікопротеїнів, багатих цистеїном [6; 11]. Порушення регуляції цього шляху пов'язане з розвитком і прогресуванням низки захворювань, включно з онкопатологіями.

Шлях передавання сигналів Wnt складається з трьох основних гілок: канонічного шляху, шляху планарної клітинної полярності та шляху Wnt/Ca²⁺. Канонічний шлях – найвідоміша гілка, яка активується у разі зв'язування ліганди Wnt зі своїми рецепторами, що призводить до стабілізації цитоплазматичного β-катеніна та активації генів, регульованих Wnt [17].

Існують важливі типи внутрішньоклітинних відповідей, викликаних лігандами Wnt. По-перше, це канонічна (β-катенін-залежна) трансдукція сигналу, яка включає потужну молекулу β-катеніну. Цей шлях регулює клітинну адгезію, а також відповідає за E-кадгерин і пов'язану з цитоскелетом клітинну адгезію, якщо вона локалізована на плазматичній мембрані [5]. Однак, коли β-катенін знаходиться у цитозолі, він стає

молекулярним ефектором лігандів Wnt [6]. Це як подвійний агент, що відіграє різні ролі залежно від місця розташування. Існує неканонічна (незалежна від β -катеніну) трансдукція сигналу, яка включає складну мережу, що складається з десяти членів родини 7-трансмембранних рецепторів Fz, корецепторів, пов'язаних з рецепторами ліпопротеїнів низької щільності білків 5/6 (LRP 5/6) і некласичних рецепторів Wnt, таких як RYK і ROR [16]. β -катенін є ключовим молекулярним ефектором шляху Wnt і функціонує як коактиватор транскрипції. За відсутності лігандів Wnt β -катенін фосфорилується деструктивним комплексом, який складається з Axin, APC, GSK3 β і SK1 α , що позначає β -катенін для убіквітинування і подальшої деградації протеасомою. Однак при активації Wnt комплекс деструкції інактивується, що призводить до стабілізації та ядерної транслокації β -катеніну. Фосфорилування відіграє критичну роль у регуляції рівня та активності β -катеніну. Ідентифіковано кілька сайтів фосфорилування β -катеніну, включно з Ser33, Ser37, Thr41, Ser45 і Ser552, які запобігають його накопиченню в ядрі та подальшій транскрипції генів. Навпаки, інгібування фосфорилування β -катеніну призводить до його ядерної локалізації та активації нижчих генів-мішеней [12].

Цей процес має зв'язок із метаболізмом Кальцію і Фосфору, який регулюється флавоноїдом кверцетином, що міститься в різних фруктах і овочах. Виявлено, що кверцетин інгібує індуковану ангіотензином II проліферацію гладеньких м'язів судин і активацію шляху JAK2/STAT3. Цей шлях використовує G-білки і фосфоліпази, щоб викликати тимчасове підвищення рівня цитоплазматичного Кальцію, згодом активуючи нижчі сигнальні шляхи. Наприклад, Wnt4 може активувати сигнальний шлях Кальцію через цАМФ у β -клітинах, що дозрівають, контролюючи передачу сигналів Кальцію, метаболізм і функцію [3].

Доведено, що сигнальний шлях Wnt/бета-катенін також бере участь у біосинтезі фенілпропаноїдів/флавоноїдів, що обумовлює потенційну роль сигнального шляху Wnt у регуляції біосинтезу флавоноїдів, включаючи кверцетин [7]. У шляху Wnt шлях Wnt/ Ca²⁺ являє собою специфічну гілку, яка відповідає за опосередкування кальцій-залежних клітинних відповідей. Цей шлях активується, коли ліганди Wnt зв'язуються зі специфічними рецепторами клітинної поверхні, ініціюючи каскад подій, що призводить до вивільнення внутрішньоклітинних іонів Ca²⁺.

Точна регуляція метаболізму Кальцію і Фосфору за допомогою шляху Wnt/Ca²⁺ включає кілька компонентів. Однією з них є протеїнкіназа C (ПКС), яка активується у разі вивільнення Кальцію і регулює активність різних нижчих ефекторів. ПКС відіграє роль у регуляції метаболізму у кістковій тканині, оскільки вона може модулювати активність остеобластів і остеокластів, клітин, відповідальних за формування і резорбцію кістки. Крім того, шлях Wnt/Ca²⁺ також взаємодіє з канонічним шляхом Wnt/ β -катенін, який є іншою важливою гілкою сигнального шляху Wnt. Канонічний шлях регулює експресію генів і детермінацію клітинних часток, а його взаємодія з шляхом Wnt/Ca²⁺ додатково впливає на метаболізм Кальцію і Фосфору. Ці перехресні перешкоди забезпечують точну координацію клітинних реакцій.

Кверцетин інгібує β -катенін-залежну транскрипційну активність, що є критичним кроком в активації шляху Wnt/ β -катенін [10]. Він також інгібує опосередковану uPAR активацію цього шляху. Дослідження виявили його вплив на інші компоненти шляху в різних типах ракових клітин, що призводить до інгібування росту [4].

Кверцетин інгібує ядерну транслокацію β -катеніну за допомогою різних механізмів, включно з порушенням зв'язування його та TCF і пригніченням Akt-опосередкованої ядерної транслокації. У клітинах раку товстої кишки SW480

кверцетин інгібує транскрипційну активність β -катеніну/Tcf [10]. Крім того, він знижує рівень β -катеніну і продукту Tcf-4 в ядрі, ще більше перешкоджаючи активації шляху Wnt/ β -катенін [9].

Проте застосування кверцетину обмежене його низькою абсорбцією, поганою розчинністю, низькою біодоступністю, слабкою проникністю і нестабільністю. Корисні ефекти фітосполук можуть бути додатково посилені за допомогою нанобіотехнологій [13; 14]. Функціоналізація наночастинок Селену кверцетином може сприяти впливу нанокомпозиту на транскрипційні фактори Nrf2 та NF- κ B, Wnt – один із ключових шляхів, які регулюють тонкий баланс клітинного окислювально-відновного статусу, реакції на стрес і запалення, метаболізм Кальцію та Фосфору [1; 2; 18].

Висновки. Сигнальний шлях Wnt, метаболізм Кальцію і Фосфору та флавоноїд кверцетин нерозривно пов'язані. Сигнальний шлях Wnt регулює метаболізм Кальцію і Фосфору за допомогою гілки Wnt/ Ca^{2+} , і було показано, що кверцетин модулює цей шлях. “Зелений” синтез нанобіокон'югатів Селену з кверцетином, які здатні модулювати сигнальний шлях Wnt/ Ca^{2+} , що регулюють метаболізм Кальцію та Фосфору, буде сприяти профілактиці захворювань кісткової системи людини та тварин.

Список використаних джерел:

1. Bityutskii V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., & Demchenko A. (2022). Eco-friendly biotechnology for biogenic nanoselenium production and its use in combination with probiotics in poultry feeding: innovative feeding concepts. *International scientific innovations in human life. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference.* Cognum Publishing House, 13–21.
2. Demchenko A., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., Kharchyshyn V. (2022). Synthesis of functionalized selenium nanoparticles with the participation of flavonoids. *Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice. Proceedings of the XVII International Scientific and Practical Conference.* Tokyo, Japan, 29–35.
3. Katsumoto K., Yennek S. (2022). *Wnt4* is heterogeneously activated in maturing β -cells to control calcium signaling, metabolism and function. *Nat Commun* 13, 6255.
4. Kim H.; Seo E.M.; Sharma A.R.; Ganbold B.; Park J.; Sharma G.; Nam J.S. Regulation of Wnt signaling activity for growth suppression induced by quercetin in 4T1 murine mammary cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2013, 43, 1319–1325.
5. Mège R. M., & Ishiyama N. (2017). Integration of cadherin adhesion and cytoskeleton at adherens junctions. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(5).
6. Ng L.F., Kaur P., Bunnag N., Suresh J., Sung I.C.H., Tan Q. H. & Tolwinski N.S. (2019). WNT signaling in disease. *Cells*, 8(8), 826.
7. Pandey P., Khan F., Seifeldin S.A., Alshaghdali K., Siddiqui S., Abdelwadoud M.E., ... & Saeed A. (2023). Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway by Flavonoids: Implication for Cancer Therapeutics. *Nutrients*, 15(9), 2088.
8. Pandey P., Khan F., Seifeldin S.A., Alshaghdali K., Siddiqui S., Saeed A. (2023). Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway by Flavonoids: Implication for Cancer Therapeutics. *Nutrients*, 15(9), 2088.
9. Park C.H.; Chang J.Y.; Hahm E.R.; Park S.; Kim H.K.; Yang C.H. Quercetin, a potent inhibitor against beta-catenin/Tcf signaling in SW480 colon cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 328, 227–234
10. Park H.B.; Kim J.W.; Baek K.H. Regulation of Wnt signaling through ubiquitination and deubiquitination in cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3904.
11. Parsons M.J., Tammela T., & Dow L.E. (2021). WNT as a driver and dependency in cancer. *Cancer discovery*, 11(10), 2413-2429.
12. Shah K., Kazi J.U. Phosphorylation-Dependent Regulation of WNT/Beta-Catenin Signaling. *Front Oncol.* 2022 Mar 14;12:858782.

13. Tsekhmistrenko S., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko O. (2021). Factors affecting «green» nanoparticle synthesis. Proceedings of the III International Conference on European Dimensions of Sustainable Development, 62-63.
14. Tsekhmistrenko, S.I., Bityutskyy, V.S., Tsekhmistrenko, O.S. (2020). Markers of oxidative stress in the blood of quails under the influence of selenium nanoparticles. Impact of modernity on science and practice. Abstracts of XVIII International Scientific and Practical Conference. Boston, USA, 177-180.
15. Wang H., Zhang R., Wu X., Chen Y., Ji W. (2022). The Wnt signaling pathway in diabetic nephropathy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 701547.
16. Yu F., Yu C., Li F., Zuo Y., Wang Y.,... & Ye L. (2021). Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 307.
17. Zhao H., Ming T., Tang S., Ren S., Yang H. (2022). Wnt signaling in colorectal cancer: Pathogenic role and therapeutic target. *Molecular cancer*, 21(1), 144.
18. Цехмістренко, С.І., Бітюцький, В.С., Цехмістренко, О.С., Демченко, О.А., Тимошок, Н.О., & Мельниченко, О.М. (2022). Екологічні біотехнології “зеленого” синтезу наночастинок металів, оксидів металів, металоїдів та їх використання: за редакцією С.І. Цехмістренко. Біла Церква, 2022. 270.