

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-20

СТРУКТУРНЫЙ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕНОВ *WNT1* И *WNT3A* У ЧЕЛОВЕКА И МЫШИ

Бутенко Е.В.¹, Ячнева С.В.¹, Григорян Н.А.², Колесникова А.¹, Шкурят Т.П.¹

¹Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Генетика семейства WNT играет ключевую роль в развитии организма, клеточной дифференцировке и сигнальной передаче. Настоящая работа посвящена сравнению последовательностей и структур двух ключевых представителей этого семейства — генов *WNT1* и *WNT3A*, изученных на моделях мышей (*Mus musculus*) и человека (*Homo sapiens*). Мы провели сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей указанных генов, используя методы биоинформатики, включая выравнивание последовательностей и филогенетический анализ. Сравнительный биоинформатический анализ генов *WNT1/Wnt1* и *WNT3A/Wnt3a* у человека и мыши продемонстрировал высокую степень консервативности функционально значимых элементов, особенно в экзонах и промоторных регионах, несмотря на общую дивергенцию некодирующих последовательностей. Для гена *WNT1/Wnt1* выявлена равномерная высокая идентичность (77.42%) и GC-богатые мотивы, подчёркивающие его роль в нейрогенезе, в то время как ген *WNT3A/Wnt3a* характеризуется островковой консервативностью (51.27%) и обогащением GC в мотивах, что отражает пластичность регуляции. Полученные результаты демонстрируют высокую степень гомологии и функциональной консервативности исследуемых генов у обоих видов, подчёркивая важность дальнейших исследований их роли в биологии развития и патологических процессах.

Ключевые слова: *WNT1*, *WNT3A*, сигнальный путь Wnt, сравнительный геномный анализ, нуклеотидная идентичность, консервативные мотивы, GC-состав, CpG-островки, филогенетический анализ, *Homo sapiens*, *Mus musculus*, биоинформатика

STRUCTURAL AND PHYLOGENETIC ANALYSIS OF THE *WNT1* AND *WNT3A* GENES IN HUMANS AND MOUSE

Abstract

The WNT gene family plays a key role in organismal development, cell differentiation, and signal transduction. This study compares the sequences and structures of two key members of this family — the WNT1 and WNT3A genes — studied in mouse (*Mus musculus*) and human (*Homo sapiens*) models. We performed a comparative analysis of the nucleotide sequences of these genes using bioinformatic methods, including sequence alignment and phylogenetic analysis. The comparative bioinformatic analysis of the WNT1/Wnt1 and WNT3A/Wnt3a genes in human and mouse demonstrated a high degree of conservation of functionally significant elements, especially in exons and promoter regions, despite the overall divergence of non-coding sequences. For the WNT1/Wnt1 gene, a uniformly high identity (77.42%) and GC-rich motifs were revealed, emphasizing its role in neurogenesis, whereas the WNT3A/Wnt3a gene is characterized by island-like conservation (51.27%) and GC enrichment in motifs, reflecting regulatory plasticity. The obtained results demonstrate a high degree of homology and functional conservation of the studied genes in both species, highlighting the importance of further research into their role in developmental biology and pathological processes.

Keywords: WNT1, WNT3A, *Wnt signaling* pathway, comparative genomic analysis, nucleotide identity, conserved motifs, GC content, CpG islands, phylogenetic analysis, *Homo sapiens*, *Mus musculus*, bioinformatics

Введение

Белки семейства WNT играют ключевую роль в регуляции эмбриогенеза, тканевых взаимодействий и репродуктивных процессов (Гребенникова и др., 2016; Есенева и др., 2017). Среди них гены *WNT1* и *WNT3A* участвуют в каскадах сигнальных путей, необходимых для формирования нервных тканей, скелета и осевого развития. *WNT1* регулирует морфогенез центральной нервной системы, включая развитие среднего мозга и мозжечка (McMahon, Bradley, 1990; Ikeya M, e.a., 1997; Lee e.a., 2000; Костенко и др., 2018). Его недостаточность приводит к тяжелым порокам, таким как гипоплазия мозга и деформации черепа. Кроме того, *WNT1* влияет на репродуктивную систему, нарушая дифференцировку половых желез и фертильность (Татарский, 2016; Alset, e.a., 2024; Ebrahimi, e.a., 2026). *WNT3A* обеспечивает сегментирование сомитов и осевое развитие организма. Нарушения его экспрессии вызывают отклонения в опорно-двигательной системе и наследственные заболевания (Joeng e.a., 2017; Снимщикова и др., 2024). Продукты этих генов также влияют на репродукцию: недостаток *WNT1* снижает фертильность, а нарушения

WNT3A негативно сказываются на беременности. Генетические изменения в локусах *WNT1* и *WNT3A* ассоциированы с проблемами зачатия и вынашивания. Глубокие знания о молекулярных особенностях этих генов имеют клиническое значение для лечения бесплодия и профилактики нарушений развития. Цель работы — сравнить нуклеотидные последовательности генов *WNT1* и *WNT3A* у человека и мыши, определить уровень гомологии и исследовать связь результатов с особенностями эмбриогенеза и репродуктивной функцией.

Материалы и методы

Для сравнительного анализа использовались гены семейства Wnt: *WNT1* и *WNT3A* человека (*Homo sapiens*) и мыши (*Mus musculus*). Координаты генов определялись на основе аннотаций геномов hg38 (человек) и mm39 (мышь) из Ensembl (release 109). Геномные последовательности и аннотации были загружены из открытых источников: Все последовательности были приведены к формату FASTA, а аннотации — к формату GTF. Последовательности каждого гена человека и мыши были разделены по отдельным файлам FASTA, а затем объединены для проведения множественного выравнивания, извлечение последовательностей генов из соответствующих геномов проводили с помощью bedtools getfasta. Сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей генов *WNT1* и *WNT3A* человека (*Homo sapiens*, сборка hg38) и мыши (*Mus musculus*, сборка mm39) проводился на полных геномных регионах, включая кодирующие и некодирующие области (промоторы, интроны, UTR). Координаты регионов:

WNT1: человек — chr12:48,978,322–48,982,620 (4299 п.н.);

мышь — chr15:98,687,738–98,691,711 (3974 п.н.).

WNT3A: человек — chr1:228,006,998–228,061,271 (54 274 п.н.);

мышь — chr11:59,138,859–59,181,579 (42 721 п.н.).

Выравнивание последовательностей человека и мыши проводилось с использованием MAFFT (v7.490). Вычислялись следующие параметры: Общая длина выравнивания, количество совпадающих нуклеотидов, процент идентичности, количество гепов. Для оценки локальной консервативности применялась скользящая оконная стратегия с окном 100 нуклеотидов и шагом 50 нуклеотидов. Результаты сохранялись в таблицах CSV и визуализировались графически. Для каждой последовательности рассчитывалось количество нуклеотидов А, Т, G и С, а также GC-состав. Данные визуализировались в виде столбчатых диаграмм для наглядного сравнения между человеком и мышью. Консервативные мотивы длиной ≥ 6 нуклеотидов идентифицировались по

позициям совпадений в выравнивании. Для каждого мотива вычислялись координаты в геномах человека и мыши. Для мотивов человека была выполнена аннотация относительно геномных элементов с использованием PyRanges и GTF-аннотаций. Мотивы классифицировались по типу: экзон, интрон, промотор или межгенное пространство. Анализ проводился с использованием следующих инструментов: BEDTools v2.30 для извлечения последовательностей; MAFFT v7.490 для множественного выравнивания; Python 3.11 с библиотеками: BioPython, pandas, numpy, matplotlib, PyRanges. Все скрипты были автоматизированы в единый пайплайн для воспроизводимого анализа.

Результаты исследований

Множественное выравнивание последовательностей с помощью MAFFT выявило существенные различия в степени консервативности между генами (табл. 1). Для гена *WNT1* общая длина выравнивания составила 4409 п.н., с 2990 совпадающими позициями из 3862 сравниваемых (исключая гэпы), что соответствует 77.42% идентичности. Количество гэпов — 547, что указывает на относительно компактную структуру гена с умеренными вставками/делециями. Для гена *WNT3A* результаты значительно отличаются: длина выравнивания — 59 158 п.н., совпадения — 19 398 из 37 835 сравниваемых позиций (51.27% идентичности), с высоким числом гэпов (21 323). Это отражает более низкую эволюционную консервативность. Разница в идентичности (77.42% для гена *WNT1* vs. 51.27% для гена *WNT3A*) подчеркивает более строгую консервативность гена *WNT1*, вероятно, из-за его роли в критических процессах деятельности центральной нервной системы, в то время как ген *WNT3A* демонстрирует большую видоспецифичную вариабельность в регуляторных элементах.

Таблица 1. Результаты выравнивания гена *WNT1*, *WNT3A* у человека и мыши

Ген	Длина выравнивания	Совпадения	Выровненные позиции	Пропуски/ гэпы	Идентичность в %
<i>WNT1</i>	4409	2990	3862	547	77.421
<i>WNT3A</i>	59158	19398	37835	21323	51.27

Далее нами был проведен анализ нуклеотидного состава последовательностей генов *WNT1* и *WNT3A* у человека и мыши. Для гена *WNT1* (рис. 1) наблюдается заметное обогащение нуклеотидами G и C: содержание C достигает примерно 30–33%, G — 27–28%, что приводит к повышенному GC-составу (около 60.7% у человека и 57.5% у мыши). Содержание A и T ниже (A ~19–20%, T ~20–22%). Такая GC-богатость типична для генов, вовлеченных в

регуляцию развития нервной системы, и может быть связана с наличием CpG-островков в промоторных регионах, способствующих эпигенетической регуляции. Для гена *WNT3A* (рис. 1) распределение нуклеотидов более сбалансированное: А и Т составляют около 24–25% каждый, С и G — 24–27%, с общим GC-составом около 51.9% у человека и 50.0% у мыши. Небольшие различия между видами (человек слегка GC-богаче) могут отражать видоспецифичные особенности интронных последовательностей в этом протяженном гене.

В обоих генах нуклеотидный состав у человека и мыши сходен, что указывает на сохранение базовых физико-химических свойств ДНК (например, стабильности и изгибания), важных для регуляторных взаимодействий.

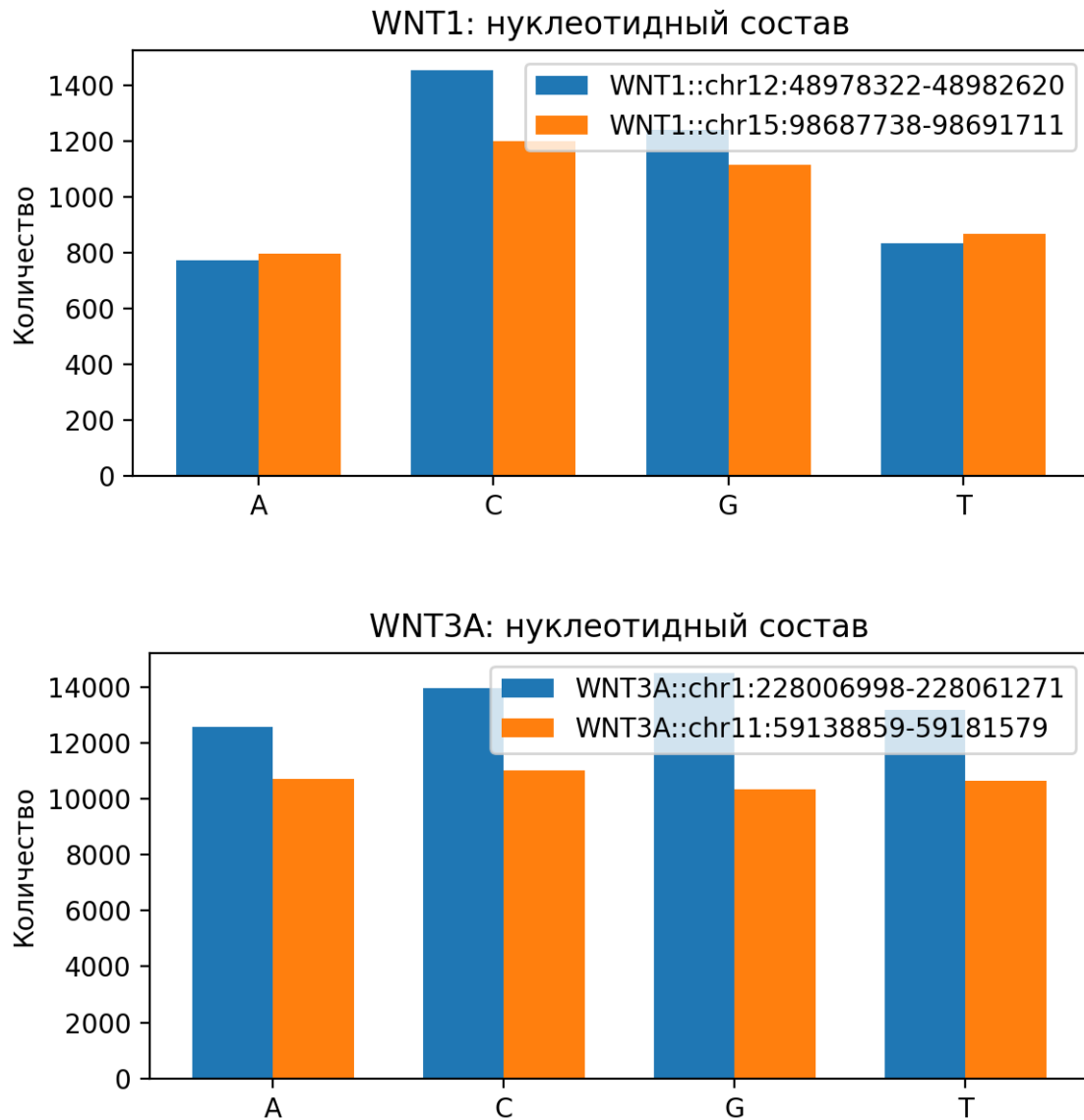


Рисунок 1. Сравнение нуклеотидных составов гена *WNT1* и *WNT3A* у человека и мыши.

*Синим отмечен нуклеотидный состав человека, оранжевым – мыши.

Распределение GC-состава вдоль выравнивания оценивалось в скользящем окне 100 п.н., шаг 50 п.н.) отдельно для последовательностей человека (синяя линия) и мыши (оранжевая линия).

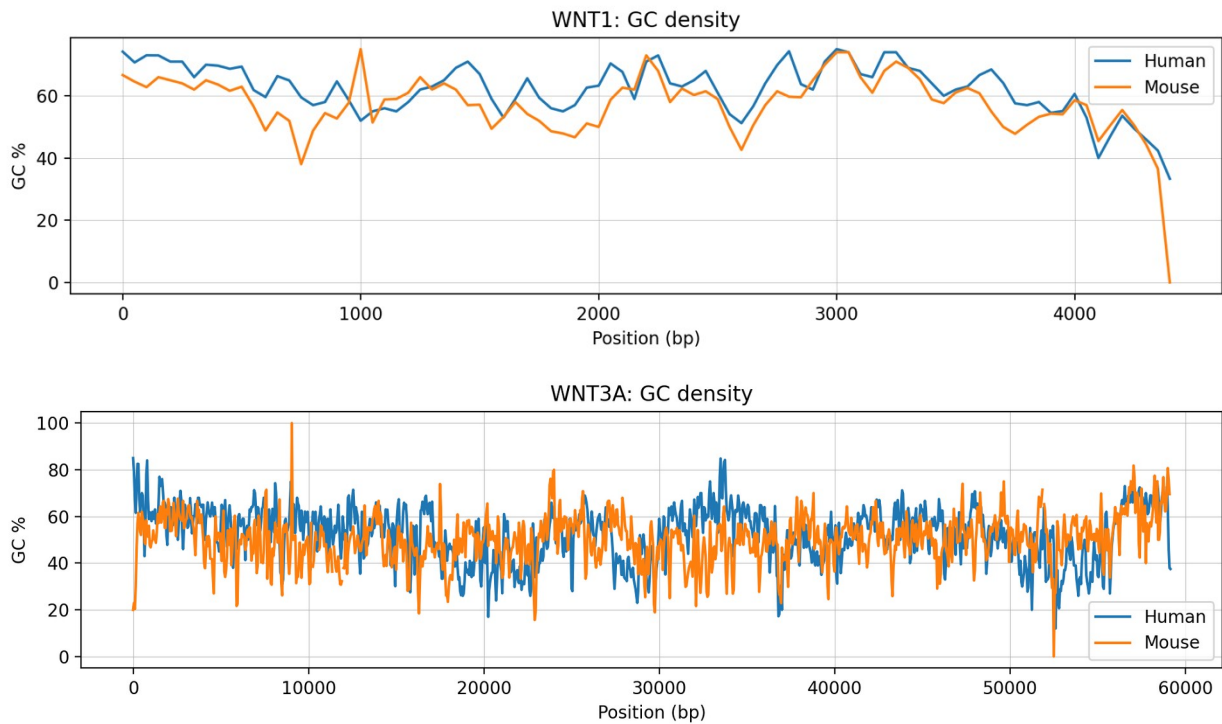


Рисунок 2. Динамика GC-состава вдоль выравнивания гена *WNT1* и *WNT3A* у человека и мыши.

Значения плотности распределения CpG-островков у человека и мыши колеблются преимущественно в диапазоне 40–70%, с несколькими выраженными пиками до 70–80% (особенно в 5'-области). Совпадение пиков GC с областями высокой консервативности указывает на возможное наличие CpG-островков в промоторных и экзонных регионах, играющих роль в эпигенетической регуляции экспрессии гена.

Плотность распределения CpG-островков в гене *WNT3A* у человека и мыши более вариабельна по сравнению с геном *WNT1*. Кривые человека и мыши тесно переплетаются, с частыми острыми пиками до 80–100% и провалами до 20%. Общий уровень GC-состава ниже (в среднем 45–55%). Высокие пики, как правило, соответствуют консервативным блокам, что подтверждает обогащение GC в функционально значимых участках (экзоны, регуляторные элементы), тогда как протяженные интронные области характеризуются сниженным GC-составом. Сходство траекторий GC-кривых между видами наиболее выражено в консервативных регионах, что отражает эволюционное давление не только на первичную последовательность, но и на физико-химические свойства ДНК (стабильность, изгибание), важные для взаимодействия с регуляторными факторами. В таблице 2 представлен GC-состав консервативных мотивов гена. Для *WNT1/Wnt1* средний GC-состав

мотивов практически идентичен фоновому уровню региона, с минимальной отрицательной разницей (–0.34%). Это указывает на то, что консервативные мотивы не обогащены или обеднены GC-нуклеотидами относительно всего локуса и отражают общую высокую GC-насыщенность гена *WNT1/Wnt1*.

Таблица 2. GC-состав консервативных мотивов гена по сравнению с фоновым

Ген	GC-фон региона (%)	Средний GC мотивов (%)	ΔGC (мотивы – фон) (%)
<i>WNT1</i>	52.51	54.41	+1.90
<i>WNT3A</i>	62.66	62.31	-0.34

В отличие от гена *WNT1*, для гена *WNT3A* наблюдается заметное положительное отклонение: средний GC-состав консервативных мотивов на 1.90% выше фонового. Это свидетельствует о слабом, но статистически значимом обогащении GC-нуклеотидами в строго консервативных участках. Такое обогащение часто ассоциировано с функционально важными регуляторными элементами (CpG-островки, сайты связывания транскрипционных факторов), что особенно актуально для протяженного гена *WNT3A* с большим количеством интронных регуляторных последовательностей. Полученные различия подчёркивают разные стратегии эволюционной консервативности: в гене *WNT1/Wnt1* сохраняется весь GC-богатый локус в целом, тогда как в гене *WNT3A* селективное давление направлено на GC-обогащённые функциональные «островки».

При выравнивании последовательностей человека и мыши для гена *WNT1* идентифицировано множество строго консервативных мотивов (непрерывные участки полной идентичности длиной ≥6 п.н.). Ниже приведены самые длинные мотивы от 68 до 20 нуклеотидов по убыванию (таблица 3).

Таблица 3. Самые протяженные консервативные мотивы гена *WNT1/Wnt1*

Начало	Конец	Длина (н.п.)	sequence	GC%	Кол-во CpG - островков
3328	3396	68	GAGCGCTGCAACTGCACCTTCCAC TGGTGCTGCCACGTCAGCTGCCGC AACTGCACGCACACGCGCGT	66.2	5
1411	1460	49	GGGCCCCACCTTTCGGCAAGATC GTCAACCGAGGTGGGTGCCAGGA A	65.3	5
3160	3207	47	CACGACCTCGTCTACTTCGAGAAA	53.2	7

			TCGCCCAACTTCTGCACGTACAG		
2342	2377	35	GAGTTCGTGGACTCCGGGGAGAAG GGGCGGGACCT	68.6	3
2378	2413	35	CGCTTCCTCATGAACCTTCACAAC AACGAGGCAGG	54.3	3
2276	2308	32	GGGGGCCCCGACTGGCACTGGGGG GGCTGCAG	81.3	4
404	435	31	CCGCTCTGCCCGCAGCCCTGGCTG CCAACAG	74.2	1
334	364	30	GCCAGGCAGGCCATGGGGCTCTGG GCGCTG	76.7	1
4313	4343	30	ATCAGTATTTCTTCCACTGTAGCT ATTAG	36.7	0
3034	3063	29	GTGCTGCGCGACCGCTTCGACGGC GCCTC	75.9	2
3100	3129	29	TCGCGGGCGGAGCTGCTGCGCCTG GAGCC	79.3	3
3298	3327	29	GGCCACCGCACGCGCACGCAGCGC GTCAC	79.3	4
4151	4180	29	TGTAAATAAACTATTTATTGTGCT GGGT	27.6	0
4071	4098	27	ACCCCTTCCTGTCCTGCCTCCTCAT CA	59.3	0
1312	1338	26	CCGGGGATCCTGCACAGCGTGAGT GG	69.2	3
2998	3024	26	TGGATGCGGCTGCCACGCTGCGC GC	76.9	5
436	461	25	AGTGGCCGATGGTGGTAAGTGAGC T	56.0	2
1255	1276	21	CTCGAGCCCAGTCTGCAGCTG	66.7	2
4025	4046	21	GGAGCCATTGAACAGCTGTGA	52.4	1
1205	1225	20	TAGCCTCCTCCACGAACCTG	60.0	1
2183	2203	20	ATCACCTCCGCCGGGGTCAC	70.0	2
2255	2275	20	GACTACCGGCGGCGCGGCC	85.0	3
2959	2979	20	TGCCACGGGATGTCCGGCTC	70.0	5
3561	3581	20	CCTCTACCTGGGGACTCCT	65.0	2

Как видно из таблицы 3 многие консервативные мотивы обладают высоким GC-составом (до 85%), что характерно для потенциальных регуляторных элементов (CpG-островки). Большинство длинных мотивов расположены в регионах некодирующей ДНК (интроны, промотор), что указывает на возможную регуляторную функцию. В представленном наборе не выявлено известных сайтов связывания транскрипционных факторов, однако высокое содержание CpG (до 7 в одном мотиве) предполагает потенциал для эпигенетической регуляции. Средний GC длинных мотивов (>20 п.н.) составляет ≈65–70%, что выше среднего по геному человека и

согласуется с ранее рассчитанным небольшим отрицательным ΔGC (-0.34%) — консервативные участки отражают общий GC-богатый фон локуса гена *WNT1*. Эти строго консервативные последовательности могут представлять функционально значимые элементы (энхансеры, сайленсеры, сайты сплайсинга), сохранённые эволюцией несмотря на разделение видов ~75 млн лет назад.

В таблице 4 приведены результаты выравнивания последовательностей гена *WNT3A/Wnt3a* человека и мыши. Как видно из представленных результатов для гена *WNT3A/Wnt3a* обнаружено значительно меньшее количество консервативных мотивов (≥ 6 п.н.), чем для гена *WNT1*, при этом практически все они короткие. В таблице 4 приведены примеры наиболее длинных мотивов из доступного набора данных (представлены мотивы длиной ≥ 10 п.н.; самый длинный в выборке — 15 п.н.).

Таблица 4. Наиболее протяженные консервативные мотивы гена *WNT3A/Wnt3a*

start	end	length	sequence	GC%		CpG_count
52644	52659	15	ATATATATATATATA	0.0		0
6264	6276	12	AGACAGGGTCTC	58.3		0
2091	2101	10	CACCCTCGGG	80.0		0
11933	11943	10	TTTTTGAGAC	30.0		0
12179	12189	10	GATTACAGGC	50.0		0
27552	27562	10	GTTCTCTCTG	50.0		0
35381	35391	10	CTGAGCTTGG	60.0		0

Самый длинный консервативный мотив в гене *WNT3A/Wnt3a* человека и мыши содержит 15 п.н., представляет собой повторяющийся поли-А/Т (АТАТАТАТАТАТАТА), с $GC = 0\%$. Такие А/Т-богатые последовательности часто встречаются в интронных и регуляторных регионах и могут участвовать в формировании структур ДНК или быть частью микро-/минисателлитов. Среди консервативных мотивов длиной 10–12 п.н. GC-состав варьирует от 0% до 80%. Все представленные мотивы расположены в регионах в интронах и не содержат аннотированных сайтов связывания транскрипционных факторов (TFBS = none) или CpG (0 в выборке). Низкое содержание CpG в длинных мотивах согласуется с общим умеренным GC-фоном гена *WNT3A/Wnt3a* ($\approx 52.5\%$), но ранее рассчитанное положительное ΔGC ($+1.90\%$) указывает, что в целом по всем мотивам (включая короткие) наблюдается слабое обогащение GC в консервативных участках. В отличие от гена *WNT1*, где длинные мотивы часто GC-богаты и потенциально регуляторны, в гене *WNT3A/Wnt3a* даже

относительно длинные консервативные блоки включают А/Т-богатые повторы, что может отражать видоспецифичные структурные особенности интронов или эволюционно сохранённые элементы, связанные с регуляцией на уровне хроматина или сплайсинга.

Обсуждение

Проведённый сравнительный анализ геномных последовательностей *WNT1/Wnt1* и *WNT3A/Wnt3a* выявил различия в общей нуклеотидной идентичности и пространственном распределении консервативных участков. Однако эти различия следует интерпретировать прежде всего с учётом неодинаковой архитектуры исследуемых локусов. По современной RefSeq-аннотации человеческий и мышинный локусы *WNT1/Wnt1* занимают приблизительно 4,3 и 4,0 кб соответственно, тогда как *WNT3A/Wnt3a* имеют значительно большую протяжённость — около 54,3 кб у человека и 42,7 кб у мыши. Оба гена состоят из четырёх экзонов, поэтому различия в длине локусов преимущественно обусловлены интронными последовательностями. Общая идентичность 77,42% для *WNT1/Wnt1* и 51,27% для *WNT3A/Wnt3a* характеризует не только функционально значимые последовательности, но и различия в длине интронов, содержании повторов и количестве вставок и делеций. Несмотря на различия в общей идентичности геномных локусов, кодируемые ими белки высококонсервативны: WNT1 человека имеет приблизительно 98% аминокислотной идентичности с мышинным Wnt1, а WNT3A — около 96% с мышинным Wnt3a. Раннее прямое сравнение человеческого и мышинного WNT1 показало наличие только четырёх аминокислотных замен в белке длиной 370 аминокислот (van Ooyen et al., 1985). Оба белка находятся под сильным отбором, а пониженная идентичность локуса *WNT3A/Wnt3a* преимущественно отражает ускоренную эволюцию некодирующей ДНК, а не снижение консервативности основной биохимической функции WNT3A. Высокий GC-состав ($\approx 62\%$) в регионе и мотивах ($\Delta GC \approx -0.34\%$) указывает на наличие CpG-островков в промоторных областях, что может способствовать эпигенетической регуляции экспрессии, включая метилирование ДНК, влияющее на развитие мозга и репродуктивные нарушения. В отличие от гена *WNT1/Wnt1*, для гена *WNT3A/Wnt3a* идентичность между геном человека и мыши ниже (51,27%), с высокой гетерогенностью в скользящем окне (частые провалы $<30\%$) и большим числом коротких мотивов, преимущественно в интронах (61,2%). Это отражает большую пластичность регуляторных элементов в протяжённом гене, ответственном за сегментацию сомитов и осевое развитие. Положительное ΔGC

в мотивах (+1.90%) предполагает селективное обогащение GC в функционально значимых «островках», таких как энхансеры, что согласуется с ролью WNT3A в мезодермальной индукции и органогенезе. Низкая консервативность некодирующих областей может объяснять видоспецифичные адаптации, включая влияние на фертильность и беременность. Сравнение нуклеотидного состава показывает, что оба гена имеют схожий баланс A/T/G/C между видами, но ген *WNT1* более GC-богат (58–60%), чем ген *WNT3A/Wnt3a* (50–52%), что типично для генов с строгой экспрессионной регуляцией в нервной ткани. Консервативные мотивы в гене *WNT1/Wnt1* часто длинные и GC-насыщенные (до 85%), потенциально содержащие сайты для транскрипционных факторов, в то время как в гене *WNT3A* преобладают короткие A/T-богатые повторы, которые могут влиять на стабильность РНК или хроматиновую организацию. Более низкая общая идентичность локуса *WNT3A/Wnt3a* согласуется с его большей протяжённостью и значительной долей интронной ДНК. Ранее было показано, что экзонно-интронная организация кластера *WNT3A–WNT9A* в целом сохраняется у человека и мыши, тогда как межгенное расстояние и состав некодирующих последовательностей существенно различаются.

Полученные данные подтверждают ключевую роль этих генов в эмбриогенезе и репродуктивных процессах, обосновывая использование мышинной модели для изучения патологий, связанных с WNT-сигнализацией. Результаты могут способствовать разработке новых подходов к диагностике и терапии бесплодия, врожденных аномалий и связанных заболеваний, создавая основу для дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Полученные результаты показывают, что различия между локусами *WNT1/Wnt1* и *WNT3A/Wnt3a* проявляются главным образом на уровне протяжённости и эволюционной изменчивости некодирующей ДНК, тогда как кодируемые WNT-белки высококонсервативны. Компактный локус *WNT1/Wnt1* содержит протяжённые консервативные блоки, часть которых может соответствовать известным элементам регуляции экспрессии в развивающейся нервной системе. Более протяжённый и интронно-богатый локус *WNT3A/Wnt3a* характеризуется меньшей глобальной идентичностью, что согласуется с эволюционным оборотом некодирующих последовательностей при сохранении основной функции WNT3A в формировании задней оси и параксиальной мезодермы. Выявленные мотивы следует рассматривать как кандидатные регуляторные элементы, требующие сопоставления с эпигеномными данными и экспериментальной проверки. Результаты обосновывают применение мышинной модели для изучения консервативных белковых и морфогенетических функций

WNT1 и WNT3A, но не предполагают полной взаимозаменяемости регуляторных последовательностей человека и мыши.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности FENW-2026-0030.

Список литературы

1. Гребенникова Т. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88, № 10. — С. 74–81. — DOI: 10.17116/terarkh201688674-81.
2. Есенева Ф. М., Шалаев О. Н., Хамошина М. Б., Оразмурадов А. А., Киселев В. И., Салимова Л. Я. Активация WNT-сигнального пути у пациенток с миомой матки // *Исследования и практика в медицине*. — 2017. — Т. 4, № S2. — С. 51.
3. Костенко Н. К., Юнси Г. А., Василенко С. А., Абдурахимов У. Э. Значение Wnt-сигнализации в эмбрио- и онтогенезе // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. — 2018. — № 2. — С. —.
4. Снимщикова И. А., Плотникова М. О., Кулакова А. С., Якушкина Н. Ю. WNT-сигнальный путь и его связь с метаболическими нарушениями: роль DVL-1 и WIF-1 // *Российский иммунологический журнал*. — 2024. — Т. 27, № 3. — С. 545–552.
5. Татарский В. В. Сигнальный путь Wnt: перспективы фармакологического регулирования // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 28–31.
6. Alset D. et al. *Genetic variations of Wnt/ β -catenin signaling pathway microRNA regulators as novel prenatal biomarkers of fetal growth restriction syndrome* // *Gene Reports*. – 2024. – Т. 35. – С. 101914.
7. Ebrahimi, A., Heidary, Z., & Zaki-Dizaji, M. (2026). PPP1R1C: a specific placental mRNA biomarker for distinguishing preeclampsia from healthy pregnancies // *BMC Pregnancy and Childbirth*.
8. <https://doi.org/10.1038/40146> Ikeya M, Lee SM, Johnson JE, McMahon AP, Takada S. *Wnt signalling required for expansion of neural crest and CNS progenitors* // *Nature*. 1997;389:966–970. URL:
9. Joeng KS, Lee YC, Lim J, Chen Y, Jiang MM, Munivez E, et al. *Osteocyte-specific WNT1 regulates osteoblast function during bone*

homeostasis // J Clin Invest. 2017;127(7):2678–2688. URL: <https://doi.org/10.1172/JCI92617>

10. Lee SMK, Tole S, Grove E, McMahon AP. A local Wnt-3a signal is required for development of the mammalian hippocampus. *Development*. 2000;127(3):457–467. URL: <https://doi.org/10.1242/dev.127.3.457>

11. McMahon AP, Bradley A. The Wnt-1 proto-oncogene is required for development of a large region of the mouse brain // *Cell*. 1990;62(6):1073–1085. URL: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90385-R](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90385-R)

12. van Ooyen A, Kwee V, Nusse R. *The nucleotide* sequence of the human int-1 mammary oncogene; evolutionary conservation of coding and non-coding sequences. *EMBO J*. 1985;4(11):2905–2909

Статья поступила в редакцию 3 марта 2026 г.

Поступила после доработки 12 марта 2026 г.

Принята к печати 20 марта 2026 г.

Received 3, March, 2026

Revised 12, March, 2026

Accepted 20, March, 2026