

Wnt Sinyal Yolunun Biyolojisi ve Bu Yolda Görev Alan Biyomoleküller

Biology of Wnt Signal Pathway and Biomolecules Which Take Part in This Pathway: Medical Education

Dr. Hanife GÜLER TANIR,^a
Dr. Şayeste DEMİREZEN^a

^aBiyoloji Bölümü,
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 03.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 02.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hanife GÜLER TANIR
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
hnftnr@gmail.com

ÖZET Bir organizmada hem embriyonik hem de ergin dönemde görev alan çeşitli sinyal yolları vardır. Bu yollardan biri de Wnt sinyal yoludur ve bu yol evrimsel açıdan hayli korunmuştur (sölenterlerden insana kadar). Organizmalarda Wnt/β-katenin sinyal yolu (canonical signal pathway), hücre polaritesinin sağlanmasında rol oynayan sinyal yolu (non-canonical pathway) ve Wnt/kalsiyum (Ca²⁺) sinyal yolu olmak üzere üç çeşit sinyal yolu bulunmaktadır. Wnt sinyal yolları, ergin dönemde kendini yenileyen hücrelerin adezyonunda, hedef hücre genlerinin transkripsiyonunun kontrol edilmesinde, embriyonik dönemdeki hücrelerde ise hücre polaritesinin, proliferasyonunun sağlanmasında, farklılaşmada ve hücre göçünde önemli ölçüde rol oynamaktadır. Wnt/β-katenin sinyal yolunun kanserle olan ilişkisi nedeni ile derlemimizde sadece bu yol üzerinde durulmuştur. Bu sinyal yolunda görev yapan moleküllerde meydana gelebilecek herhangi bir mutasyon, birçok kanser türünün de ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Özellikle son yıllarda, Wnt/β-katenin sinyal yolunun çeşitli kanser türleri ve birçok ciddi hastalıklar ile olan ilişkisi literatürde geniş yer bulmaktadır. Gerek kanser, gerekse birçok hastalığın oluşumunu etkileyen Wnt/β-katenin sinyal yolu ve bu yolda görev alan moleküller hakkında edinilecek bilgiler, bu hastalıkların teşhis ve tedavisinde bize yeni ufuklar açacaktır. Bu amaçla derlemimizde, Wnt proteininin sentezi ve salgılanması, hedef hücre ile olan ilişkisi, sinyal yolu ve bu yolda görev alan biyomoleküllerin literatür bilgileri eşliğinde açıklanması ve ortaya konulması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Wnt proteinleri; sinyal yolları; embriyo; kanser; adezyon

ABSTRACT In an organism, various signal pathways take part in both the embryonic and the adult period. Wnt signal pathway is one of them and it is highly conserved (from Coelenterata to human). Organisms have three kinds of Wnt signal pathways, which are the Wnt/β catenin pathway (canonical pathway), the planar cell polarity pathway (non-canonical pathways) and the Wnt/calcium (Ca²⁺) pathway. Wnt signal pathways have crucial roles in the adhesion of self-renewal cells, regulation of target cell gene transcription in the adult period, and the provision of planar polarity, proliferation of cells, differentiation and cell migration in the embryonic period; however, only the Wnt/β-catenin signal pathway was discussed in our review, because of its relation with cancer. Any mutation, which may happen in molecules that take part in this signal pathway, may cause several kinds of cancer. Especially in the recent years, the relation of Wnt/β-catenin signal pathways with cancer types and many important diseases often appears in the literature. The data on the Wnt/β-catenin signal pathway and the molecules that take part in this pathway, which affect the genesis of both cancer and many diseases, will guide our way in the diagnosis and treatment of such conditions. Thus, in our review, the synthesis and secretion of Wnt protein, its relation with the target cell, signal pathway and the biomolecules, which have a key role in this pathway, were discussed in the light of the literature.

Key Words: Wnt proteins; signal transduction; embryo; neoplasms; adhesion

Turkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(5):1292-7

W*nt* geni, yaklaşık 25 yıl önce ilk olarak *int-1* adı ile farenin tümörlü meme dokusundan klonlanmış olan bir genidir.

Daha sonra, *Drosophila*'da bulunan *wingless* geninin *int-1* geni ile sekans ve fonksiyon benzerliği gösterdiği saptanarak, 1991 yılında bu iki gen ismi birleştirilmiş ve bu gen literatüre *Wnt* geni olarak geçmiştir. Günümüze kadar insanda tanımlanmış olan 19 adet *Wnt* geni bulunmaktadır. Bu genler evrimsel açıdan oldukça korunmuştur.^{1,2} Örneğin; insanda bulunan *Wnt1* geni tarafından kodlanan proteinin, farelerde %98 oranında aminoasit benzerliği gösterdiği saptanmıştır.³

WNT PROTEİNLERİ, GÖREVLERİ VE HÜCRE İÇİ TRAFİĞİ

1. Organizmalarda üç çeşit *Wnt* sinyal yolu tanımlanmıştır:⁴

2. *Wnt/β*-katenin sinyal yolu (canonical pathway)

3. Hücre polaritesinin sağlanmasında rol oynayan sinyal yolu (non-canonical pathway)

*Wnt/Ca*²⁺ sinyal yolu

Bu derlemede kanserle olan kuvvetli ilişkisi nedeniyle *Wnt/β*-katenin sinyal yolu üzerinde durulmuştur.

Wnt genleri tarafından kodlanan *Wnt* protein ailesi üyelerinden her biri, yaklaşık 350 aminoasitten meydana gelmiştir ve 23-25 adet sistein rezidüsüne sahiptir. Sahip oldukları bu sistein rezidüleri (sölenlerlerden insana kadar) *Wnt* proteinin hedef hücre zarı ile etkileşimini sağladığından evrimsel açıdan oldukça iyi korunmuştur.⁵⁻⁷

Wnt polipeptid zinciri oluştuktan sonra, N-terminalinde bulunan hidrofobik sinyal sekansları ile endoplazmik retikulum (ER)'a hedeflenir. Son şeklini almamış olan *Wnt*, ER'de çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar geçirerek *Wnt* sinyal yolunda görev alacak hale gelir. Bu modifikasyonlar;

1. Glikozilasyon,

2. Lipid modifikasyondur.⁶

Proteinlere şeker eklenmesi anlamına gelen glikozilasyon modifikasyonu için, *Wnt* proteini birçok şeker eklenebilen merkez içermektedir. *Wnt*'nin peptid omurgasındaki bu merkezlere, N-

bağlı oligosakkarid zincirler, ER zarında bulunan oligosakkaril-transferaz kompleksi (OST), yardımıyla hızla bağlanır.^{6,7}

Bir diğer modifikasyon ise, ER zarında bulunan ve Porcupine [membran-bound O-açıltransferaz family (MBOAT)] isimli transmembran proteini tarafından, *Wnt*'nin yapısında bulunan korunmuş sistein rezidülerine palmitat isimli lipid grubunun eklenmesidir. Palmitat eklendikten sonra hidrofilik yapıdaki *Wnt*, hidrofobik özellik kazanır.^{1,6,8} *Wnt*'nin hidrofobik özellik kazanması yani lipid modifikasyonunun görevi çeşitli yazarlar tarafından farklı şekilde açıklanmaktadır. Coudreuse ve Korswagen çalışmalarında *Wnt*'nin hidrofobik özellik kazanmasının, sentezlendiği hücre içinde ER'den Golgi'ye, Golgi'den sitoplazmaya doğru gideceği yeri belirlemede *Wnt* için önemli olduğunu bildirmişlerdir. Bu yazarlar aynı zamanda bu tür bir modifikasyonun *Wnt*'nin sinyal potansiyelini artırdığını da ileri sürmektedirler.⁶ Willert ve ark. ise yaptıkları araştırmada palmitat grubunun enzimatik olarak uzaklaştırıldığı veya palmitat eklenen sistein grubunda mutasyon meydana geldiği durumlarda, *Wnt*'nin fonksiyonunu kaybettiğini ifade etmektedirler.⁹ Bunun yanı sıra, lipid modifikasyonunun *Wnt*'nin sinyal yolu üzerindeki etkisinin henüz netlik kazanmadığını ifade eden yazarlar da vardır.⁵

Wnt proteinindeki bu iki modifikasyon arasındaki ilişki de ortaya konulmaya çalışılmıştır. Komekado ve ark., yaptıkları çalışmada glikozilasyonun lipid modifikasyonunu arttırıcı yönde bir etkisinin olduğunu ancak lipid modifikasyonun glikozilasyon üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.¹⁰ Coudreuse ve Korswagen'in görüşlerine göre ise *Wnt*, ER zarındaki "Porcupine" transmembran proteinine bağlandığında *Wnt*'nin konformasyonunda değişiklik meydana gelmekte ve *Wnt*'nin şeker eklenen merkezleri açığa çıkmakta, bu şekilde OST'nin glikozilasyon işini daha verimli yapmasına olanak sağlanmaktadır.⁶ Tüm bu görüşlere rağmen, *Wnt*'nin salgılanma sürecinde ve aktivitesinde önemli rol oynayan lipid modifikasyonu ile glikozilasyonu arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.¹⁰

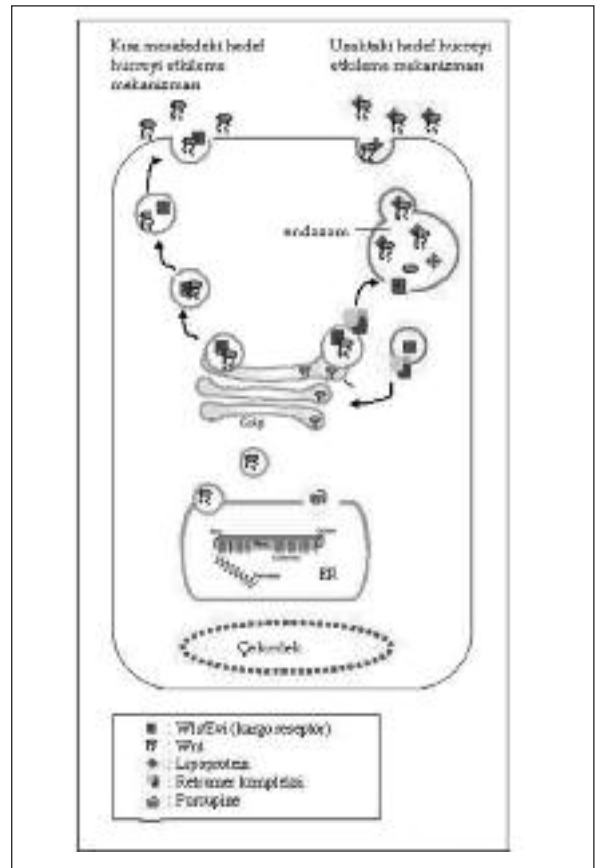
Wnt proteininin son şeklini almasında ER lümeni içinde bulunan BiP (immunoglobulin-heavy-chain-binding protein) proteininin rolü büyüktür. Bu protein, “heat-shock” protein (Hsp70) ailesinin bir üyesidir ve Wnt ile ER içinde birleşerek, Wnt’nin doğru katlanmasını etkiler ve böylece, üç boyutlu yapı kazanmasını sağlamış olur.^{1,11}

İşlev yapabilecek durumda olan Wnt proteini, daha sonra ER’nin tomurcuklanarak oluşturduğu taşıyıcı veziküller (transfer veziküller) içerisinde sitozole verilir ve sitozolden Golgi kompleksine taşınır. Buradan ayrılan Wnt’nin etki mekanizması iki yolla gerçekleşir. Bunlardan biri uzaktaki hedef hücreyi, diğeri de yakındaki hedef hücreyi etkileme yoludur.^{1,6,11}

Wnt’nin uzaktaki bir hedef hücreyi etkileme mekanizmasında, Wnt proteininin daha Golgi kompleksinde iken, Golgi kompleksinin trans yüzündeki zarında bulunan kargo reseptörüne tutunması önemli bir basamağı oluşturur. Bu kargo reseptörü zarındaki bir transmembran proteinidir ve Wntless(Wls)/Evanes (Evi) olarak bilinmektedir.^{6,12} Bu proteine tutunan Wnt, “Wnt-kargo reseptör kompleksini” oluşturur. Sitozolda bulunan ve retromer kompleksi denilen bir multiprotein, Golgi’nin trans yüz zarında bulunan Wnt-kargo reseptör kompleksine bağlanır. Bu “Wnt-kargo reseptör-retromer kompleks” üçlüsü Golgi zarından tomurcuklanarak ayrılır ve sitozole verilir. Bu üçlü yapıyı taşıyan Wnt vezikülü, içinde lipoprotein biyomolekülleri bulunan bir endozoma taşınır. Bu vezikül zarı ile endozom zarı kaynaşır ve Wnt endozom içine verilir. Bu arada, retromer kompleksi sitozole verilirken, kargo reseptör endozom zarında kalır. Zarda tutulan kargo reseptörü tekrar retromer kompleksi ile ilişki kurar ve tomurcuklanarak, yeniden kullanılmak üzere Golgi kompleksine gönderilir. Endozom içinde, Wnt lipoproteinlerle birleşir ve endozom zarının tomurcuklanmasıyla oluşmuş bir vezikül içinde sitozole verilir. Buradan hücre zarına gönderilen bu vezikül, ekzositoz ile içeriğini hücre dışına bırakır.^{6,7,13}

Ekstraselüler sıvıya geçen “lipoprotein-Wnt” bileşiği uzaktaki bir hedef hücreyi etkileme yete-

neğine sahiptir. Buradaki Wnt proteininin bu etkiyi gösterebilmesinin kendisine bağlanan lipoprotein molekülleri sayesinde olduğu bazı yazarlar tarafından ileri sürülmektedir.^{5,7} Lipoproteinlerin yanı sıra, uzaktaki hedef hücreyi etkileme mekanizmasında önemli olan bir diğer protein kompleksi de retromerdir; çünkü yapılan çalışmalarda Golgi kompleksinde bulunan Wnt’nin retromer kompleksinin yokluğunda endozoma gidemediği görülmüştür. Bu takdirde, Wnt direkt olarak Golgi kompleksinden sitozole, oradan da endozomla birleşmeksizin hücre zarına gönderilip, ekzositoz ile dışarı verilmektedir. Bu özellikteki bir Wnt ise ancak yakındaki bir hedef hücreyi etkileyebilmektedir. Bu da Wnt’nin yakındaki bir hedef hücreyi etkileme mekanizmasını gösterir (Şekil 1).^{6,7}



ŞEKİL 1: Wnt proteininin hücre içi trafiği.

Kaynak: Hausmann G, Bänziger C, Basler K. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8: 331-336 ve Coudreuse D, Korswagen C H. Development 2007; 134: 3-12'den değiştirilerek şematize edilmiştir.

WNT SİNYAL MEKANİZMASI

Wnt sentezlenip ekzositozla interselüler boşluklara verildikten sonra, hedef hücre zarına ulaşır. Wnt, hedef hücre zarında bulunan, Frizzled (Fz) ve LRP5/6 (Low-density lipoprotein receptor-related protein) reseptörlerine bağlanır. Fz reseptörü, G protein ailesinin üyesidir ve bir transmembran proteindir. Bu proteinin hücre dışında bulunan kısmı, 10 adet sisteince zengin [cystein-rich domain (CRD)] rezidü içerir. Wnt proteini sistein rezidülerinin bulunduğu uç kısmı ile Fz proteininin CRD bölgesine yüksek afinite ile bağlanırken, diğer ucu ile de, LRP5/6 proteinine bağlanır. LRP5/6 düşük yoğunluklu lipoprotein ailesinin üyesi olan bir transmembran proteindir ve Fz'nin ko-reseptörü olarak görev yapmaktadır. Böylece, Wnt sinyal mekanizmasının başlatılabilmesi için gerekli olan bu üçlü yapı, birbirleriyle bağlantı kurmuş olur. (Fz-Wnt- LRP5/6).^{5,14-16}

Wnt sinyal mekanizması aktif veya inaktif durumda olabilir. Aktif olduğu mekanizma aşağıdaki gibi bir süreç izlemektedir. Wnt'nin hedef hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanması, hücrede iki önemli fosforillenme reaksiyonunu uyarır. Bunlardan biri LRP5/6'nın sitozol içinde kalan kısmının Glikojen sentaz kinaz (GSK3 β) ve kazein kinaz Ig (CKI γ) enzimleri tarafından fosforillenmesidir. Bu kısmın fosforillenmesi, sitozol içerisinde bulunan ve üç adet proteinden meydana gelen yıkıcı kompleksi etkiler. Yıkıcı kompleks, Axin, GSK3 β ve adenomatöz poliposis koli (APC)'den meydana gelmiştir. Bu fosforillenmenin etkisi sonucu bu kompleksi bir arada tutan Axin ile ona bağlı bulunan GSK3 β bu kompleksten ayrılarak, LRP5/6'nın sitozol içindeki fosforillenmiş kısmına bağlanır.¹⁶⁻¹⁸

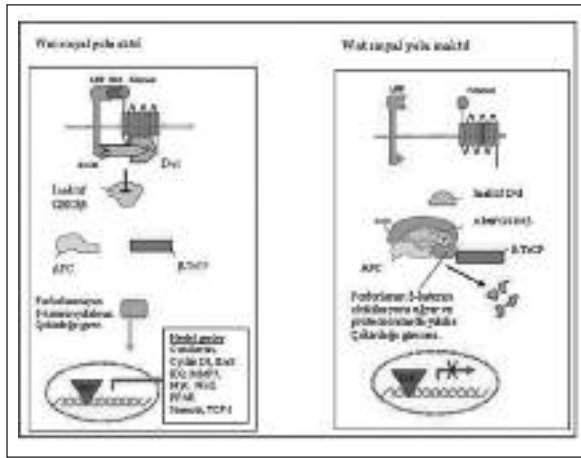
Diğer bir fosforilleme işlevi ise, sitozolde bulunan CKI, CKII ve par-1 enzimleri ile Dishevelled (Dsh/Dvl) proteininin fosforillenmesidir. Dvl, bir ucu ile zarda bulunan Fz'nin hücre içi kısmına bağlanırken, diğer ucu ile fosforillenmiş LRP5/6'ya bağlı halde bulunan Axin'e bağlanır. Bu bağlanma ile Axin proteininde konformasyonel bir değişim olur. Bu değişim, GSK3 β 'nın Axin'den ayrılmasını sağlar. Axin'den ayrılan GSK3 β hücredeki bir inhibitör protein [frequently rearranged in advanced

T-cell lymphoma-1 (Frat-1)] tarafından inhibe edilir ve bu sayede GSK3 β 'nın β -katenini fosforilleme etkisi ortadan kaldırılmış olur.^{16,19,21}

β -katenin, bu sinyal yolunda anahtar rol oynayan sitozolik bir proteindir.²² Fosforillenmeyen β -katenin, proteozomlarda parçalanamaz ve sitozolde birikir. Biriken β -kateninin bir kısmı, çekirdek zarından çekirdeğe girerek, burada bulunan transkripsiyon faktörlerini (TCF/LEF-1) aktive eder ve Wnt sinyal yolunun hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatır. Bu aktivasyonla, hem sinyal yolunda görev yapan proteinlerin transkripsiyonu gerçekleşir, hem de proliferasyonda, hücre siklusunda, farklılaşmada önemli rol oynayan birçok genin transkripsiyonunun kontrolü sağlanmış olur.^{3, 5, 22} Sitozolde biriken β -kateninin diğer bir kısmı ise hücreler arası bağlantıda önemli rol oynayan E-kadherinin sitozol içindeki kısmına bağlanır.^{23,24}

İnaktif Wnt sinyal yolunda ise, Wnt hücre zarındaki Fz ve LRP5/6 reseptörlerine bağlanamaz. Dolayısıyla, sinyal mekanizmasının aktivasyonunda önemli rol oynayan iki fosforillenme işlemi gerçekleşemez. Fosforillenme reaksiyonları gerçekleşmediği için, yıkıcı kompleks aktif durumdadır. Bu yıkıcı komplekse, sitozolde bulunan β -katenin bağlanır ve aktif halde bulunan GSK3 β tarafından fosforillenir. Bu fosforillenme sonucu, β -katenin kendisini yıkılmak üzere proteozomlara götüreceği olan enzime (β -TrCP) tanıtılmış olur. Bu β -TrCP, fosforillenmiş β -katenini yıkıcı kompleksten ayırarak yıkılmak üzere proteozomlara götürür ve β -katenin burada parçalanır. Sonuçta, çekirdeğe girecek β -katenin ortamda olmadığından sinyal yolunun hedef genlerinin transkripsiyonu baskılanmış olur. Bu durumda, Wnt sinyal yolu inaktif halde bulunmuş olacaktır (Şekil 2).^{3,23,25}

Sinyal yolu ve bu yolda görev yapan moleküllerdeki değişiklikler nedeni ile meydana gelen hastalıklarla ilgili çalışmalar çok geniş kapsamlı olarak literatürde yer almaktadır. Wnt sinyal yolu, her dokuda farklı bir mekanizma bozukluğu ile başta kolorektal kanser (CRC) olmak üzere, şizofreni, retinal anjiyogenezis defekti, Alzheimer, tetra-



ŞEKİL 2: Wnt sinyal mekanizması.

Kaynak: Cong F, Schweizer L, Varmus H. *Development* 2004; 131: 5103-5115 ve Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell* (4th edition)'den değiştirilerek şematize edilmiştir.

amelia, polikistik böbrek hastalıkları, lösemi, akciğer kanseri, osteoporoz gibi birçok hastalığın meydana gelmesinde önemli rol oynamaktadır.^{1,20,26-28} Özellikle son yıllarda, Wnt sinyal yolunun CRC ve diğer kanserlerle olan ilişkisi detaylı olarak çalışılmaktadır. Moleküler çalışmalarla, CRC olgularının yaklaşık %90'unda Wnt sinyal yolu ile ilgili genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir.¹⁵ Sitozol içindeki yıkıcı komplekste veya β-kateninin N-terminalinde meydana gelen mutasyonlar, Wnt sinyal yolundan bağımsız olarak (inaktif durumda) β-kateninin sitozolik miktarında artışa

neden olmaktadır. β-kateninin birikimi, hedef genlerin kontrolsüz ifade edilmesine neden olmaktadır. Bu anormal ifade ile çeşitli hastalıklara ve kansere neden olan genlerin transkripsiyonu sağlanmış olur.^{2,20,26}

Birçok hastalığın, sadece sinyal yolunun inaktif olduğu durumlarda meydana gelen mutasyonlarla değil, sinyal yolunun aktif olduğu durumda görev alan ve bu mekanizmayı kontrol eden biyomoleküllerde meydana gelen bozulmalarla oluştuğu da bilinmektedir.

Örneğin, yapılan bir çalışmada Wnt sinyal yolunun kemik yoğunluğu üzerinde önemli etkisi olduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar hücre zarında bulunan ve sinyal yolunun aktivasyonunda önemli bir role sahip olan LRP5/6 reseptöründe meydana gelen bir mutasyon sonucu kemik dansitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir.^{2,20}

Bir diğer örnek de ise, plazma hücrelerinde Wnt sinyal yolunun inhibisyonunda rol oynayan Dickkopf (Dkk) glikoproteininin aşırı ifade edilmesine neden olan bir mutasyon sonucu multipl myelomanın oluşabileceği düşüncesi bildirilmiştir.²⁷

Sonuç olarak, hem embriyonik hem de erişkin dönemde, birçok ciddi hastalıkların oluşum sürecinde rol oynadığı düşünülen Wnt sinyal yolunun ve bu yolda rol oynayan moleküllerin aydınlatılması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Nusse R, Varmus HE. Wnt genes. *Cell* 1992;69(7):1073-87.
- Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. *Cell Res* 2005;15(1):28-32.
- Miller JR. The Wnts. *Genome Biol* 2002; 3(1):REVIEWS3001.
- Huelsken J, Behrens J. The Wnt signalling pathway. *J Cell Sci* 2002;115(Pt 21):3977-8.
- Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene* 2006;25(57):7461-8.
- Coudreuse D, Korswagen HC. The making of Wnt: new insights into Wnt maturation, sorting and secretion. *Development* 2007;134(1):3-12.
- Hausmann G, Bänziger C, Basler K. Helping Wingless take flight: how WNT proteins are secreted. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(4): 331-6.
- He X, Axelrod JD. A WNTer wonderland in Snowbird. *Development* 2006;133(14):2597-603.
- Willert K, Brown JD, Danenberg E, Duncan AW, Weissman IL, Reya T, et al. Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature* 2003;423(6938):448-52.
- Komekado H, Yamamoto H, Chiba T, Kikuchi A. Glycosylation and palmitoylation of Wnt-3a are coupled to produce an active form of Wnt-3a. *Genes Cells* 2007;12(4):521-34.
- Kitajewski J, Mason JO, Varmus HE. Interaction of Wnt-1 proteins with the binding protein BiP. *Mol Cell Biol* 1992;12(2):784-90.
- Ching W, Nusse R. A dedicated Wnt secretion factor. *Cell* 2006;125(3):432-3.
- Kritikou E. Membrane trafficking: endurance of the weakest signal. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(10):742-3.
- Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 2006;119(Pt 3):395-402.
- Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2003;1653(1):1-24.

16. Chen X, Yang J, Evans PM, Liu C. Wnt signaling: the good and the bad. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2008;40(7):577-94.
17. Zeng X, Huang H, Tamai K, Zhang X, Harada Y, Yokota C, et al. Initiation of Wnt signaling: control of Wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions. *Development* 2008;135(2):367-75.
18. Behrens J, Jerchow BA, Würtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, et al. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science* 1998;280(5363):596-9.
19. Schwarz-Romond T, Metcalfe C, Bienz M. Dynamic recruitment of axin by Dishevelled protein assemblies. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 14):2402-12.
20. Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, Kaykas A. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet* 2004;5(9):691-701.
21. Fraser E, Young N, Dajani R, Franca-Koh J, Ryves J, Williams RS, et al. Identification of the Axin and Frat binding region of glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 2002;277(3):2176-85.
22. Willert K, Nusse R. Beta-catenin: a key mediator of Wnt signaling. *Curr Opin Genet Dev* 1998;8(1):95-102.
23. Orsulic S, Huber O, Aberle H, Arnold S, Kemler R. E-cadherin binding prevents beta-catenin nuclear localization and beta-catenin/LEF-1-mediated transactivation. *J Cell Sci* 1999;112 (Pt 8):1237-45.
24. Sönmez Ü, Ergür BU. [Wnt signal mechanism and its effect on spine development]. *J Turk Spinal Surg* 2002; 13(3-4):17-21.
25. Daugherty RL, Gottardi CJ. Phospho-regulation of Beta-catenin adhesion and signaling functions. *Physiology (Bethesda)* 2007;22: 303-9.
26. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev* 2000;14(15):1837-51.
27. Aguilera O, Munoz A. DKK1 (dickkopf homolog 1 (*Xenopus laevis*)). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2007;11:4.
28. Chong ZZ, Li F, Maiese K. Employing new cellular therapeutic targets for Alzheimer's disease: a change for the better? *Curr Neurovasc Res* 2005;2(1):55-72.