

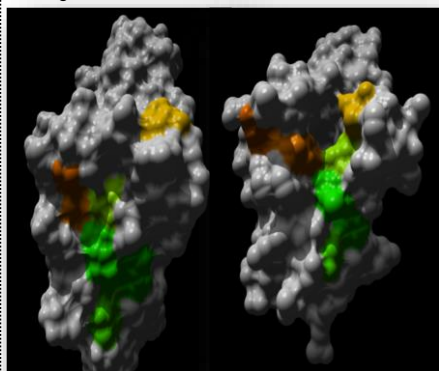
## HÁTTÉR

A Wnt Inhibitory Factor 1-t (WIF1) kódoló tumor szuppresszor gén epigenetikai elcsendesítése a Wnt jelátviteli út káros túlműködését okozza és ez a rendellenesség gyakran áll daganatok kialakulásának hátterében.

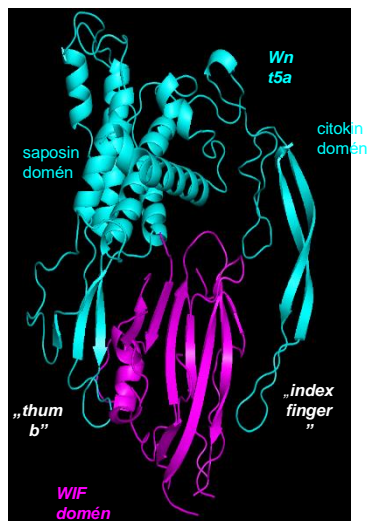
A WIF1 expressziójának helyreállításával vagy rekombináns WIF1 fehérje alkalmazásával gátolni lehet a tumor progressziót, ezért az érdeklődés középpontjába kerültek a WIF1-alapú tumorterápiás megközelítések.

Ennek a megközelítésnek korlátot szab az a tény, hogy a humán genom egyetlen WIF1 fehérjét kódol és ez a fehérje nagyon eltérő hatékonysággal köti a 19 Wnt paralóg fehérjét: a vad típusú fehérjén alapuló terápia nem elég hatékony és specifikus ahhoz, hogy alkalmas legyen valamennyi, a karcinogenezisben szerepet játszó Wnt gátlására.

A WIF1 fehérje WIF-doménje felelős a Wnt kötéséért és a Wnt aktivitás gátlásáért.



A WIF-domén Wnt5a-WIF kölcsönhatásban szerepet játszó felszíne. Kiemelve azok az oldalláncok, melyek arginines szubsztitúciója gyengítette (sárga), illetve erősítette (zöld) a kölcsönhatást.



A WIF1 WIF domén - Wnt komplex feltételezett

Vizsgálataink arra utalnak, hogy a WIF doménon két jól elkülönülő Wnt-kötő felszín található. Eredményeink alapján feltételezett szerkezeti modell szerint az egyik felszínhez a Wnt-k saposin-doménjei, a másikhoz a citokin doménjei kötődnek.

Kerekes K, Bányai L, Patthy L. Wnts grasp the WIF domain of Wnt Inhibitory Factor 1 at two distinct binding sites. FEBS Lett. 2015 Oct 7;589(20 Pt 5):3044-51.

## CÉLKITŰZÉS

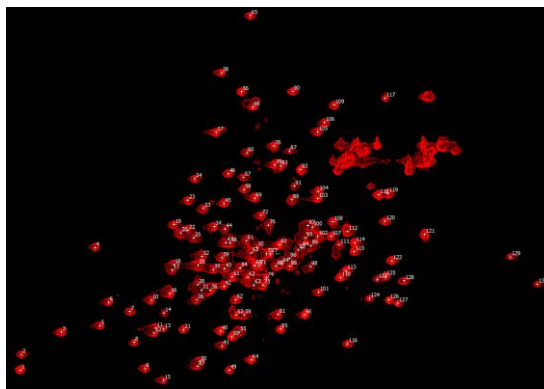
A Wnt-WIF1 kölcsönhatás szerkezeti alapjainak tisztázása, mely alapul szolgálhat olyan WIF1 variánsok előállításához, melyek a különböző Wnt paralógokhoz nagyobb affinitással és specifikusabban kötődnek, ezáltal hatékonyabban alkalmazhatók tumor-specifikus terápiás eljárásokban.

## EREDMÉNYEK ÉS TOVÁBBI TERVEK

A WIF1 fehérje N15-izotópjelölt WIF-doménjét baktériális expressziós rendszerben állítottuk elő és meghatároztuk a fehérje HSQC spektrumát.

A Wnt3a fehérjét egér L sejtekben állítjuk elő, hogy NMR spektroszkópai módszerekkel vizsgálhassuk a WIF domén-Wnt kölcsönhatást.

Egér L sejtekben koexpresszáljuk a teljes hosszúságú WIF1 és a Wnt3a fehérjéket annak érdekében, hogy krio-elektronmikroszkópiával meghatározzuk a Wnt3a-WIF1 komplex térszerkezetét.



A Brij-35 detergennel refoldált WIF domain <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HSQC spektruma PBS pufferben (0,46 mM WIF, pH = 6,0). A HSQC jeldiszerpió alapján a fehérje jól feltekeredett, a jelek kémiai etolódása pedig a korábban publikált asszignáció alapján megfelelőek (a kis különbségek a pH- és oldószerbeli eltérésekből fakadhatnak).