

ABSTRAKT

Signální dráha Wnt představuje důležitý mechanismus účastnící se kontroly řady buněčných a vývojových procesů včetně ustavení buněčné polarity, specifikace buněčného osudu, sebeobnovy kmenových buněk, vývoje tkání a organogeneze, udržování homeostázy a regenerace. Deregulace signalizace Wnt během embryogeneze vede k vývojovým defektům, zatímco aberantní aktivace v postembryonálním vývoji je asociována s řadou degenerativních a nádorových onemocnění.

Předkládaná disertační práce shrnuje výsledky čtyř publikací, které se zabývají problematikou posttranslačních modifikací ligandů Wnt a molekulárních mechanismů regulace tzv. kanonické signalizace Wnt.

Během vývoje mnohobuněčných organismů se signální dráha Wnt opakovaně účastní v různých morfogenetických procesech. V každé z těchto situací je komplex β -katenin/TCF, které představují efekторы signalizace Wnt, spouští jiný transkripční program vedoucí k expresi rozdílných podskupin všech potenciálních cílových genů. Jak je realizována diferenciální kontrola transkripce cílových genů specifických pro danou tkáň a vývojový stupeň při tak omezeném počtu molekulárních efektorů není dosud zcela přesvědčivě vysvětleno. Vedle rozdílné exprese jednotlivých členů rodiny LEF/TCF nebo řady jejich alternativních forem obsahujících charakteristické funkční domény a vedle možnosti posttranslačních modifikací pravděpodobně nezanedbatelnou roli hraje též účast specifických vazebných partnerů v transkripčních komplexech.

První z předkládaných publikací popisuje identifikaci proteinu CtBP jako korepresoru, který se v lidských embryonálních buňkách váže na TCF4 a tlumí transkripci genu *Axin2*. Druhá pojednává o represivním efektu nádorového supresoru HIC1 po vazbě na TCF4. Zjistili jsme, že pravděpodobným mechanismem je relokace komplexů β -katenin/TCF4 do specifických subnukleárních struktur, které jsou funkčně odděleny od oblastí transkripce cílových genů. Třetí práce charakterizuje evolučně konzervovaný protein DAZap2 jako na kontextu závislý modulátor transkripce některých cílových genů signalizace Wnt. V poslední z uvedených publikací jsme se zabývali rolí posttranslačních modifikací ligandů Wnt1 a Wnt3a v jejich sekreci, šíření extracelulárním prostorem a biologické aktivitě.

Naše poznatky rozšiřují znalosti molekulárních mechanismů, které ovlivňují signalizaci Wnt.