

ROLA RECEPTORÓW TRIM W ODPORNOŚCI

THE ROLE OF TRIM RECEPTORS IN IMMUNITY

Joanna ŚLIWA-DOMINIAK, Wiesław DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Biologii,
Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie: Receptory TRIM (tripartite motif-containing proteins) są białkami, które w ostatnim czasie wzbudzają zainteresowanie, a które są dużą rodziną białek biorących udział w odporności naturalnej organizmu. Są one zaangażowane w wiele procesów biologicznych, a ich uniwersalność warunkowana jest ich różnorodnością, różnicami w ekspresji tkankowej i lokalizacją w komórce. Znaczniki TRIM zostały sklasyfikowane w 9 podstawowych rodzin – C-I do C-IX, a w ostatnim czasie opisano dodatkowo dwie nowe rodziny, to jest C-X i C-XI. Liczba receptorów TRIM jest zróżnicowana u różnych gatunków zwierząt, a ich rolę najlepiej opisano w przypadku infekcji retrowirusami, to jest wirusem HIV, MLV i ALV. Wiele receptorów TRIM jest indukowanych przez interferony (IFN), co może być kluczowym procesem dla powstawania odporności na różne patogeny. Ponadto receptory TRIM są zaangażowane w regulowanie ścieżek sygnałnych wzbudzanych przez receptory TLR oraz w przebieg ścieżek sygnałnych wzbudzanych przez receptor RIG-I.

Słowa kluczowe: TRIM, receptory, białka, odporność.

Abstract: Recently, TRIM (tripartite motif-containing) proteins attracted much attention. These receptors constitute a large family of proteins involved in an innate immunity and in a broad range of biological processes. Their universality is conditioned by their diversity, differences in tissue expression and cell localization. TRIMs have been classified into 9 families – C-I to C-IX, and additionally C-X and CXI have been described recently. Numbers of TRIMs vary in different animal species. The most commonly described role of these receptors is their engagement in retroviral infections, for example HIV, MLV or ALV. Many of TRIMs are IFN-induced what makes them important in pathogen immunity. Moreover, TRIMs are engaged in regulation of signaling pathways induced by TLRs and RIG-I.

Key words: TRIM, receptors, proteins, immunity.

I. WPROWADZENIE

Bogactwo receptorów układu odpornościowego (UO) powoduje, że poznajemy coraz bardziej swoiste szlaki tego układu, w tym nowe drogi aktywizujące UO. Wśród receptorów, które w ostatnich latach wzbudziły duże zainteresowanie są TLR

(*Toll-like receptors*), TIM (*T-cell immunoglobulin domain and mucin domain*), TAM (TYRO3, AXL, MER), CLR (C-type lectin receptors), RLR (RIG-I-like receptors) i NLR (*NOD-like receptors*) [4, 11, 13, 23, 29]. Te pierwsze (TLR) są ważną grupą i klasycznym przykładem receptorów PRR (*pattern recognition receptors*) rozpoznających wzorce molekularne patogenów PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) [2, 4, 27]. Są to cząsteczki glikoproteinowe występujące w organizmie ssaków, m.in.: na powierzchni komórek UO, w komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego i oddechowego, śródbłonku naczyń, w tym naczyń krwionośnych skóry, adipocytach, kardiomiocytach, fibroblastach oraz komórkach śledziony, nerek, grasicy, płuc i mikrogleju [2, 4, 27]. Rozlokowane w ten sposób mają dużą możliwość wychwytywania i łączenia się z PAMP-ami patogenów, co umożliwia mobilizację i aktywację systemu odpornościowego [2, 4, 27]. W przypadku receptorów TIM wykazano, że są one swoiste dla limfocytów T oraz typowych komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*). Wykazano, że biorą udział m.in. w proliferacji i aktywacji limfocytów T oraz procesie fagocytozy komórek apoptycznych, przez co wpływają na odpowiedź immunologiczną [28, 29]. Natomiast receptory TAM występują nie tylko na komórkach UO, ale także na komórkach układu nerwowego, rozrodczego oraz krwionośnego i poprzez regulujący wpływ na aktywność głównie komórek dendrytycznych (DC, *dendritic cells*) i makrofagów, jak też proces fagocytozy, pełnią ważną rolę w odporności wrodzonej [28, 29]. Tymczasem receptory CLR występują przede wszystkim na komórkach DC i biorą udział w odpowiedzi immunologicznej wobec wielu patogenów oraz aktywują wiele ścieżek sygnalnych tej odpowiedzi, a nadto są wykorzystywane w produkcji szczepionek przy chorobach infekcyjnych, to jest chorobach wywoływanych przez wirusy i bakterie oraz chorobach nowotworowych, alergicznych i autoimmunizacyjnych [29]. Receptory RLR (*RIG-I-like receptors*), w tym RIG-I (*retinoic acid-inducible gene 1*) i MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) oraz NLR (*NOD-like receptors*), w tym białka NOD, wpływają na efektywność i siłę odpowiedzi immunologicznej, a tym samym zaangażowane są w wykrywanie oraz skuteczną kontrolę infekcji, np. wirusowych [13, 23]. RLR to receptory obecne na powierzchni komórki lub w błonach endosomalnych, biorące udział w rozpoznawaniu RNA wirusowego w komórkach DC, makrofagach i fibroblastach [13]. Wykazano, że RIG-I wiąże się przede wszystkim z jednoniciowym RNA (ssRNA, *single stranded RNA*) oraz krótkimi łańcuchami dwuniciowego RNA (dsRNA, *double stranded RNA*), natomiast MDA5 wykazuje większe powinowactwo do wiązania się z dłuższymi łańcuchami dsRNA [13, 23]. Natomiast receptory NLR to duża rodzina wewnątrzkomórkowych PRR, wśród których najbardziej poznaną grupą są cytosolowe białka NOD1 i NOD2, występujące głównie w komórkach UO, m.in. w monocytach, makrofagach, komórkach DC i komórkach nabłonka jelita, które rozpoznają struktury bakteryjne [11]. Po związaniu się z tymi elementami dochodzi do aktywacji czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) oraz ekspresji MHC klasy II, w efekcie czego dochodzi do indukcji cytokin zapalnych, w tym IL-1 i IL-18 [11].

II. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA TRIM

W ostatnim czasie zainteresowanie wzbudzają receptory TRIM (*tripartite motif-containing proteins*), które są dużą rodziną białek biorących udział w odporności naturalnej organizmu (tab. 1). Receptory te są cytoplazmatyczne, występują w wielu tkankach i różnego rodzaju komórkach i biorą udział także w patogenezie niektórych schorzeń o podłożu genetycznym, neurologicznym oraz chorobach nowotworowych [15, 16]. Ponadto zaangażowane są w wiele procesów komórkowych, takich jak: apoptoza, regulacja transkrypcji i translacji, a także biorą udział w procesie proliferacji i różnicowania komórek oraz w procesie ich starzenia się (tab.1). Uniwersalność receptorów TRIM warunkowana jest ich różnorodnością, różnicami w ekspresji tkankowej i lokalizacją w komórce [20]. TRIM zgrupowano w 9 podstawowych rodzin – C-I do C-IX [25], a w ostatnim czasie [20] opisano dodatkowo dwie nowe rodziny, to jest C-X i C-XI. Klasyfikacja ich została oparta o skład sekwencji w regionach C-terminalnych (*C-terminal domains*), jak też ich funkcje i miejsce występowania (ryc. 1). Najbardziej powszechnymi sekwencjami w regionach C-terminalnych, są domeny COS box oraz domeny PRY i SPRY, które są obecne w budowie białek TRIM należących do rodziny C-I – C-IV [20]. Stwierdzono, że liczba białek TRIM obecnych u zwierząt jest odmienna u różnych gatunków, jako że u ludzi opisano ich ponad 70 i wciąż opisywane są nowe rodzaje, u myszy dotychczas opisano 64 rodzaje, zaś u bezkręgowców, np. dżdżownic około 20, a u much <20, co świadczy o tym, że kręgowce ewoluowały bardziej ekstensywnie [17, 20, 25].

Receptory TRIM składają się z domen związanych z ich C-końcem (opis w dalszej części tekstu) oraz złożone są z 3 domen, tworzących region N-terminalny tych białek, wiążących cynk, bogatych w cysteinę – (1) domeny RING, (2) z jednej lub dwóch domen B-box oraz (3) domeny znajdującej się w aminoterminalnym regionie, określanej jako „*coiled-coil*” („zwiniony łańcuch”) (ryc. 1) [21, 22]. Stwierdzono, że domena RING jest domeną zlokalizowaną w części N-terminalnej wszystkich białek TRIM i bierze udział przede wszystkim w zachodzących w komórce (w cytoplazmie oraz jądrze komórkowym) procesach ubikwitynacji, to jest w procesach unieczynnienia białek, np. obcych dla danej komórki białek wirusowych, poprzez przyłączanie do niego mniejszego białka, jakim jest ubikwityna [20]. Naznaczone ubikwityną białko jest degradowane w proteosomach [10, 14, 22, 31]. Domeny B-box, to jest B-box1 oraz B-box2 podobnie jak domena RING są motywami wiążącymi cynk. Receptory TRIM mogą zawierać jedną z nich lub dwie domeny B-box, w zależności od rodzaju białka, chociaż sugeruje się, że domena B-box1 rzadko występuje sama [20]. Wykazano, że domeny B-box wzmacniają wrodzoną odporność w zakażeniach wirusem HIV oraz sprzyjają hamowaniu zaburzeń genetycznych związanych z dziedziczeniem mendlowskim [20]. Natomiast domena „*coil-coiled*” (zwiniony łańcuch) jest motywem występującym w wielu białkach i bierze udział w homomerycznych i heteromerycznych interakcjach pomiędzy ro-

TABELA 1. Charakterystyka przykładowych receptorów TRIM [1, 7, 16, 15, 19, 20, 30]
 TABLE 1. The characteristics of representative TRIMs [1, 7, 16, 15, 19, 20, 30]

Receptor TPIM	Rodzina	Lokalizacja	Domena C-terminalna	Rola (udział w reakcjach/procesach)
TRIM1	C-I	Cytoplazma, mikrotubule	COS-FN3-PRY-SPRY	Hamowanie replikacji wirusów
TRIM5 α	C-IV	Cytoplazma	PRY-SPRY	Blokowanie replikacji retrovirusów
TRIM11	C-IV	W komórce, bliżej nieokreślona	PRY-SPRY	Oddziałuje z anti-apoptycznym białkiem humanina, co hamuje związaną z chorobą alzheimera neurotoksyczność
TRIM16	BD	W komórce, bliżej nieokreślona	BD	Regulacja różnicowania się keratynocytów
TRIM18	C-I	Cytoplazma, mikrotubule	COS-FN3-PRY-SPRY	Hamowanie replikacji wirusów; regulacja dynamiki mikrotubul, rola w schorzeniu syndrom Opitza G (OS)
TRIM 19	C-V	Jądro komórkowe, cytoplazma	brak	Hamowanie replikacji wirusów, negatywny wpływ na ścieżki sygnałowe wzbudzone przez PRR; regulacja transkrypcji i translacji, apoptoza, proliferacja komórek, starzenie się komórek, supresja transformacji nowotworowej
TRIM20	BD	W komórce, bliżej nieokreślona	BD	Apoptoza, pozytywny wpływ na ścieżki sygnałowe wzbudzone przez receptory PRR
TRIM 21	C-IV	Jądro komórkowe, cytoplazma	PRY-SPRY	Koduje autoantymen RO52 w czasie SLE i syndromu Sjorgena; rozpoznawany przez przeciwciała obecne w surowicy pacjentów z tymi schorzeniami; wpływ na ścieżki sygnałowe wzbudzone przez PRR, aktywacja komórek T
TRIM 22	C-IV	Jądro komórkowe	PRY-SPRY	Hamowanie replikacji wirusów
TRIM 23	C-IX	W komórce, bliżej nieokreślona	ARF	GTPaza/ transport pęcherzykowy; pozytywny wpływ na ścieżki sygnałowe wzbudzone przez PRR
TRIM24	C-IV	W komórce, bliżej nieokreślona	PHD-BR	Epigenetyczna kontrola transkrypcji
TRIM25	C-IV	W komórce, bliżej nieokreślona	PRY/SPRY	Zaangażowany w przebieg ścieżek sygnałowych wzbudzanych przez receptor RIG-I; hamuje późne stadium replikacji wirusa HIV i MLV; kontrola postępu cykli komórkowych
TRIM 27	C-IV	Jądro komórkowe, cytoplazma	PRY-SPRY	Negatywne oddziaływanie na ścieżki sygnałowe wzbudzone przez receptory TLR; wyciszanie genów
TRIM28	C-VI	Cytoplazma	PHD-BR	Hamuje infekcje retrovirusowe
TRIM30 (TRIM30 α)	BD	W komórce, bliżej nieokreślona	BD	Negatywny wpływ na ścieżki sygnałowe wzbudzone przez receptory PRR
TRIM32	C-VII	Jądro komórkowe	FIL - NHL	Hamowanie replikacji wirusów; udział w różnicowaniu komórek mięśni szkieletowych; apoptoza
TRIM33	C-VI	W komórce, bliżej nieokreślona	PHD-BR	Kontrola transkrypcji
TRIM68	C-IV	Cytoplazma	PRY-SPRY	Koduje autoantymen SS-56 w czasie SLE i syndromu Sjorgen; rozpoznawany przez przeciwciała obecne w surowicy pacjentów z tymi schorzeniami

Objaśnienia: BD – brak danych; Explanations: BD – no data