

dzajami białek TRIM [20]. Ponadto wykazano, że w przypadku niektórych receptorów TRIM, np. TRIM5 α , domena „coil-coiled” pełni ważną rolę w ograniczaniu infekcji wirusowych [9, 18]. W końcu C-terminalnym, jak wspomniano, białka TRIM mogą zawierać sekwencje tworzące domeny na podstawie, których klasyfikuje się TRIM [20, 25]. Do najpowszechniejszych należą domena COS box, występująca w receptorach TRIM, należących do rodziny C-I – C-III, która jest zlokalizowana za domeną *coil-coiled* [25]. Badania wykazały, że sekwencja ta pośredniczy w wiązaniu mikrotubul, ale także receptory TRIM, które tę sekwencję posiadają charakteryzują się aktywnością przeciw retrowirusową [15, 20, 25]. Również powszechnymi domenami występującymi w C-terminalnym końcu TRIM są domeny PRY i SPRY [6, 20, 32]. Domena SPRY występuje samodzielnie w ponad 39 ludzkich białkach TRIM, ale występuje także w połączeniu z domeną PRY jako domena PRYSPRY (nazywana także domeną B30.2) u ponad 24 białek TRIM [6, 32]. Domena SPRY jest ewolucyjnie domeną starą i zaobserwowano jej obecność w białkach pochodzących od zwierząt, roślin i grzybów, natomiast domena PRYSPRY występuje jedynie u kręgowców, w tym u ludzi, myszy, kurczaków i żab [32]. Podobnie jak w przypadku COS box, domena PRYSPRY ogranicza infekcje retrowirusami [20]. Inne domeny zlokalizowane w końcu C-terminalnym białek TRIM to domeny fibronektyn typu 3 (FN3, *fibronectins type 3 domains*), które zawierają miejsca wiązania dla DNA i heparyny, a występują u TRIM należących do rodzin C-I i C-III [20]. Ponadto homeodomeny roślinne (PHDs, *plant homeodomains*) charakterystyczne dla TRIM należących do rodziny C-VI, które wykryto w białkach jądra komórkowego, a które biorą udział w regulacji transkrypcyjnej związanej z chromatyną [20]. Zarejestrowano, że PHDs występują zawsze łącznie z bromodomenami (BR, *bromodomains*), które rozpoznają acetylowane reszty lizyny, np. na N-terminalnych końcach histonów [20]. Inne C-terminalne domeny to domeny FIL (*filamin-type immunoglobulin domains*), występujące u TRIM z rodziny C-VII, które mogą być zaangażowane w procesy dimeryzacji i wiązania aktyny, domeny ARF (*ADP ribosylation factor-like domains*), występujące u TRIM z rodziny C-IX i biorące udział w wewnątrzkomórkowym transporcie oraz domeny MATH (*meprin and tumour-necrosis factor receptor (TNFR) – associated factor (TRAF) homology*), występujące u TRIM z rodziny C-VIII, biorące m.in. udział w interakcjach pomiędzy niektórymi białkami TRAF (*tumour-necrosis factor receptor (TNFR)-associated factor*) [20].

III. ROLA RECEPTORÓW TRIM W ODPORNOŚCI

Rolę receptorów TRIM najlepiej opisano w przypadku infekcji wirusowych, a zwłaszcza infekcji retrowirusami, to jest wirusem HIV (*Human Immunodeficiency virus*), MLV (*Marine leukemia virus*) i ALV (*avian leukemia virus*) [30]. Odnotowano, że TRIM odgrywają rolę przeciwwirusową w różnych stadiach infekcji, w tym w trakcie replikacji wirusa, jego transkrypcji i uwolnienia cząsteczek

wirusowych [15]. W proces hamowania infekcji wirusowych zaangażowanych jest szereg receptorów TRIM, a głównie są to TRIM1, TRIM5 (TRIM5 α), TRIM18, TRIM19, TRIM22, TRIM25, TRIM28, TRIM32 [1, 7, 15, 16, 19, 20, 20, 30]. Zarejestrowano, że białko TRIM1 bierze udział w ograniczaniu infekcji wirusem N-MLV (*N-tropic murine leukemia virus*) [16]. Ponadto odnotowano, że receptor TRIM5 α występujący u rebusów (rh TRIM5 α), odgrywał znaczącą rolę jako główny inhibitor replikacji wirusa HIV-1 [21], a bardzo istotną rolę w hamowaniu replikacji wirusa HIV ma domena RING [30]. Także ludzki TRIM5 α (hu-TRIM5 α) posiada aktywność anty-HIV, choć jest ona mniejsza niż w przypadku TRIM5 α występującego u rebusów [15]. Natomiast w przypadku receptora TRIM18 odnotowano, że nie tylko hamuje on replikację wirusów, ale także występując w mikrotubulach, reguluje ich dynamikę oraz odgrywa znaczącą rolę w schorzeniu określanym jako zespół Opatza G (syndrom OS), to jest genetycznie uwarunkowany zespół wad wrodzonych spowodowany mutacją w locus 22q11.2 [7, 16]. W hamowaniu replikacji wirusów bierze udział również białko TRIM19, choć wykazano, że receptor ten uczestniczy w innych procesach komórkowych, takich jak: regulacja transkrypcji i translacji, apoptoza, proliferacja komórek, starzenia się komórek, supresja transformacji nowotworowej [7, 15, 16, 20]. Także TRIM22 jest czynnikiem ograniczającym wirusy [15]. Stwierdzono, że głównie hamuje on wirusy powodujące takie schorzenia jak zapalenie mózgu i mięśnia sercowego – wirus EMCV (*encephalomyocarditis virus*) czy wirusowe zapalenie wątroby typu B – HBV (*hepatitis B virus*) [15]. Taki efekt działania TRIM22 osiągnięty został przez dwa mechanizmy: degradację ważnego wirusowego białka – proteazy 3C EMCV oraz hamowanie rdzeniowego promotora HBV, który jest niezbędny dla wirusowej syntezy pre-genomowego RNA [15]. Ponadto opisano mechanizm, poprzez który TRIM22 hamuje HIV-1 [15]. Wykazano, że pobudzony przez interferon typu I (IFN typu I) receptor TRIM22 hamuje wirusa HIV-1, ingerując w proces wchodzenia białka GAG do błony cytoplazmatycznej [15]. W przypadku receptora TRIM25 zarejestrowano, że hamuje on późne stadium replikacji wirusa HIV i MLV, a także zaangażowany jest w kontrolę postępu cykli komórkowych [7, 16, 20]. Zarejestrowano także, że receptor TRIM25 może regulować aktywność innych białek, które zaangażowane są w procesy wrodzonej odporności przeciw infekcjom wirusowym [30]. Odnotowano, że fibroblasty embrionów myszy Trim25^{-/-}, są mniej efektywne w kontrolowaniu replikacji wirusa Sendai, niż w przypadku myszy dzikiego typu [30]. Wykazano także, że TRIM25 hamuje produkcję IFN typu I wywołaną działaniem białka NS1 (*non-structural protein 1*) wirusa IAV (*influenza A virus*), które wpływa hamująco na odporność gospodarza [15]. Przeciwwirusowe funkcje ma także receptor TRIM28, który jest transkrypcyjnym represorem hamującym infekcje retrowirusowe poprzez mechanizm trimetylacji histonu H3 oraz receptor TRIM32 uczestniczący w supresji namnażania się wirusów [15].

Badania wykazały także, że receptory TRIM są zaangażowane w regulowanie ścieżek sygnałnych wzbudzanych przez receptory TLR, w tym np. TLR3, TLR4, TLR9, które aktywują NF- κ B, IRF3 (*interferon regulator factor 3*) i IRF7 (*interferon regulator factor 7*) [20]. Efektem przebiegu tych ścieżek sygnałnych jest

w przypadku NF- κ B aktywacja cytokin prozapalnych, zaś w przypadku IRF3 i IRF7 aktywacja transkrypcji IFN [20]. Wykazano, że receptory TRIM19, TRIM20, TRIM23 TRIM 27 oraz występujący u myszy TRIM30 α regulują NF- κ B [15, 20]. Zarejestrowano, że TRIM19 wywołuje negatywny efekt na NF- κ B, jako że powoduje napływ podjednostek NF-B do ciałek jądrowych (PML-NBs), natomiast TRIM20 działa stymulująco na NF- κ B, gdyż powoduje m.in. kalpainozależną degradację białek inhibitorowych czynnika jądrowego (I κ Bs). Także TRIM23 działa pozytywnie, jako że uznawany jest on za kofaktor zaangażowany w regulację NF- κ B wzbudzonego przez ludzki cytomegalowirus (HCMV), zaś TRIM27 oraz TRIM30 α regulują NF- κ B w sposób negatywny, gdyż TRIM27 powoduje zahamowanie kinaz białka I κ B (IKK), a TRIM30 α uczestniczy w lizosomalnej degradacji TAB2 (*transformin growth factor- β (TGF β)-activated kinase 1(TAK1)-binding protein 2*) i TAB3 [15, 24]. Jak wspomniano wyżej, niektóre receptory TRIM mogą regulować transkrypcję genów cytokin [1, 3, 8, 12, 20]. Najbardziej poznanym receptorem TRIM o takim działaniu jest TRIM21, który jest znany jako autoantygen (RO52 lub SS-A) i jest rozpoznawany przez przeciwciała obecne w surowicy pacjentów z syndromem Sjögrena, czyli chorobą autoimmunologiczną, w której uszkodzeniu ulegają komórki ślinianek i gruczołów łzowych oraz pacjentów chorujących na toczeń rumieniowaty układowy (SLE), który jest także schorzeniem autoimmunologicznym, rozwijającym się na tle złożonych i niejasnych zaburzeń UO, doprowadzając do procesu zapalnego wielu tkanek i narządów [1, 20]. Receptor ten jest obecny w cytoplazmie, a także w mniejszym stężeniu w jądrze komórkowym i wiąże się z regionem Fc immunoglobuliny G (IgG), co może sprzyjać patogenezie wyżej wymienionych chorób [1, 20]. Wykazano, że receptor TRIM21 oddziałuje również z czynnikiem transkrypcyjnym IRF8 po stymulacji przez IFN i po związaniu z TLR, co sugeruje rolę tego receptora w odporności wrodzonej [12]. Dodatkowo TRIM21 może także regulować aktywację lub proliferację komórek T, a nadekspresja tego receptora może powodować wzrost syntezy IL-2 [8]. Wykazano, że inny receptor TRIM, jakim jest TRIM68 określany jako autoantygen (SS-56), bardzo aktywny u pacjentów z syndromem Sjögrena oraz pacjentów chorujących na SLE, może pełnić podobną funkcję jak receptor TRIM21, ze względu na podobną strukturę [3].

Nadto receptory TRIM zaangażowane są także w przebieg ścieżek sygnałnych wzbudzanych przez receptor RIG-I (*retinoic-acid-inducible gene 1*) [20]. Zarejestrowano, że receptor TRIM25 oddziałuje z domeną CARD (*caspase-recruitment domain*) receptora RIG-I, co skutkuje ubikwitynacją RIG-I, a w konsekwencji wywołuje wzmożoną syntezę IFN typu I i indukcją aktywności NF- κ B [5].

IV. PODSUMOWANIE

Receptory TRIM są dużą grupą receptorów konserwatywnych, występujących u wszystkich zwierząt, zarówno kręgowych, jak i bezkręgowych i biorących udział w odporności wrodzonej organizmu. Ich liczba jest zróżnicowana u różnych gatunków zwierząt. Wiele receptorów TRIM jest indukowanych przez IFN γ , co może być kluczowym procesem dla powstawania odporności na różne patogeny. Wiele z nich zaangażowanych jest w patogenezie schorzeń o podłożu genetycznym, czy nowotworowym. Uniwersalność receptorów TRIM warunkowana jest ich różnorodnością, różnicami w ekspresji tkankowej, lokalizacją w komórce. Ich efekty biologiczne i funkcje, związane głównie z odpornością, skupiają się przede wszystkim na ich zdolności do bezpośredniego wiązania się z czynnikami wirusowymi oraz modulowaniu ścieżek sygnałnych wzbudzanych poprzez wiązanie się z PAMP tych patogenów. Wprawdzie nasza wiedza odnośnie mechanizmów, poprzez które receptory TRIM ograniczają rozprzestrzenianie się wirusów i wpływają na ścieżki sygnałne jest jeszcze skąpa, jednakże dalsze badania i postęp w zrozumieniu tych mechanizmów na pewno poszerzą nasze horyzonty w rozwoju, postępowaniu i strategii, dzięki którym będziemy mogli skutecznie zapobiegać lub zwyciężać choroby, w tym tła wirusowego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] BEN-CHETRIT E, CHAN EK, SULLIVAN KF, TAN EM. A 52-kD protein is a novel component of the SS-A/Ro antigenic particle. *J Exp Med* 1988; 167: 1560-1571.
- [2] BEUTLER B. Toll-like receptors and their place in immunology. *Nature* 2004; 430: 498-518
- [3] BILLAUT-MULOTO, COUDE C, KOLESNITCHENKO V, TRUONG MJ, CHAN EK, HACHULA E, DE LA TRIBONNIÈRE X, CAPRON A, BAHR GM. SS-56, a novel cellular target of autoantibody responses in Sjogren syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2001; 108: 861-869.
- [4] DEPTUŁA W, TOKARZ-DEPTUŁA B, NIEDŹWIEDZKA P. Rola i znaczenie receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post Mikrob* 2006; 45: 221-231.
- [5] GACK MU, SHIN YC, JOO CH, URANO T, LIANG C, SUN L, TAKEUCHI O, AKIRA S, CHEN Z, INOUE S, JUNG JU. TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature* 2007; 446: 916-920.
- [6] GRUTTER C., BRIAND C., CAPITANI G., MITTL P.R., TSCHOPP J., GRUTTER M.G. Structure of the PRYSPRY-domain: implications for autoinflammatory diseases. *FEBS Lett* 2006; 580: 99-106
- [7] IKEDA K., INUOE S. TRIM proteins as RING finger E3 ubiquitin ligases. [w] Meroni G [red.] TRIM/RBCC proteins. Landes Bioscience, Springer Science 2011.
- [8] ISHII T, OHNUMA K, MURAKAMI A, TAKASAWA N, YAMACHI T, IWATA S, UCHIYAMA M, DANG NH, TANAKA H, MORIMOTO C. SS-A/Ro52, an autoantigen involved in CD28-mediated IL-2 production. *J Immunol* 2003; 170: 3653-3661.
- [9] JAVANBAKHT H, YUAN W, YEUNG DF, SONG B, DIAZ-GRIFFERO F, LI Y, LI X, STREMLAU M, SODROSKI J. Characterization of TRIM5 α trimerization and its contribution to human immunodeficiency virus capsid binding. *Virology* 2006; 353: 234-246
- [10] JOAZEIRO CA, WING SS, HUANG H, LEVERSON JD, HUNTER T, LIU YC. The tyrosine kinase negative regulator c-Cbl as a RING-type, E2-dependent ubiquitin-protein ligase. *Science* 1999; 286: 309-312.
- [11] KĘDZIORA S, SŁOTWIŃSKI R. Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odporności. *Post Hig Med Dośw* 2009; 63: 30-38.

- [12] KONG HJ, ANDERSON DE, LEE CH, JANG MK, TAMURA T, TAILOR P, CHO HK, CHEONG J, XIONG H, MORSE HC 3RD, OZATO K. Cutting edge: autoantigen Ro52 is an interferon inducible E3 ligase that ubiquitinates IRF-8 and enhances cytokine expression in macrophages. *J Immunol* 2007; 179: 26-30.
- [13] KOYAMA S, ISHII KJ, COBAN C, AKIRA S. Innate immune response to viral infection. *Cytokine* 2008; 43: 336-341.
- [14] LORICK KL, JENSEN JP, FANG S, ONG AM, HATAKEYAMA S, WEISSMAN AM. RING fingers mediate ubiquitin-cojugating enzyme (E2)-dependent ubiquitination. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11364-11369.
- [15] McNAB F.W., RAJSBAUM R., STOEY J.P., O'GARRA A. Tripartite-motif proteins and innate immune regulation. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 46-56
- [16] MERONI G, DIEZ-ROUX G. TRIM/RBCC, a novel class of single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases. *Bioessays* 2005; 27: 1147-1157.
- [17] MUNIR M. TRIM proteins: another class of viral victims. *Sci. Signal.*, jc2, 2010
- [18] MISHE CC, JAVANBAKHT H, SONG B, DIAZ-GRIFFERO F, STREMLAU M, STRACK B, SI Z, SODROSKI J. Retroviral restriction factor TRIM5 α is a trimer. *J Virol* 2005; 79: 14446-14450.
- [19] NISOLE S., STOEY J.P., SAIB A. TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence. *Nat Rev Microb* 2005; 3: 799-808
- [20] OZATO K, SHIN DS, CHANG TH, MORSE III HC. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity. *Nature Rev Immunol* 2008; 8: 849-860.
- [21] RAJSBAUM R, STOEY JP, O'GARRA A. Type I interferon-dependent and -independent expression of tripartite motif proteins in immune cells. *Eur J Immunol* 2008; 38: 619-630.
- [22] REYMONDA, MERONI G, FANTOZZI A, MERLA G, CAIRO S, LUZIL, RIGANELLI D, ZANARIA E, MESSALI S, CAINARCA S, GUFFANTI A, MINUCCI S, PELICCI PG, BALLABIO A. The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J* 2001; 20: 2140-2151.
- [23] ROUSE BT, SEHRAWAT S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 514-524.
- [24] SHI M, DENG W, BI E, MAO K, JI Y, LIN G, WU X, TAO Z, LI Z, CAI X, SUN S, XIANG C, SUN B. TRIM30 α negatively regulates TLR-mediated NF- κ B activation by targeting TAB2 and TAB3 for degradation. *Nature Immunol* 2008; 9: 369-377.
- [25] SHORT KM, COX TC. Subclassification of the RBCC/TRIM superfamily reveals a novel motif necessary for microtubule binding. *J Biol Chem* 2006; 281: 8970-8980.
- [26] STREMLAU M, OWENS CM, PERRON MJ, KIESSLING M, AUTISSIER P, SODROSKI J. The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 2004; 427: 848-853.
- [27] ŚLIWA J, NIEDŹWIEDZKA P, TOKARZ-DEPTUŁA B, DEPTUŁA W. Receptory TLR w zarażeniach pierwotniakami. *Medycyna Wet* 2003; 64: 1098-1103.
- [28] ŚLIWA-DOMINIĄK J, DEPTUŁA W. Characteristics of TIM and TAM receptors. *Adv Agr Sci* 2010; 13: 89-95.
- [29] ŚLIWA-DOMINIĄK J, DEPTUŁA W. Mało znane receptory komórek odpornościowych – wybrane dane. *Alergia Astma Immunologia* 2010; 4: 22-28.
- [30] UCHILL PD, QUINIAN BD, CHAN WT, LUNA JM, MOTHES W. Trim E3 ligases interfere with early and late stages of the retroviral life cycle. *PLoS Pathog* 2008; 4: e16.
- [31] WATERMAN H, LEVKOWITZ G, ALROY I, YARDEN Y. The RING finger of c-Cbl mediates desensitization of the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 22151-22154.
- [32] WOO J.S., SUH H.Y., PARK S.Y., OH B.H. Structural basis for protein recognition by B30.2/SPRY domains. *Mol Cell* 2006; 24: 967-976

Redaktor prowadzący – B. Płytycz

Otrzymano: 10.07.2011

Przyjęto 26.07.2011

Prof. dr hab. Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Biologii,

Uniwersytet Szczeciński;

ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

tel. 91 444 16 05

email: kurp13@univ.szczecin.pl