

Tytuł rozprawy doktorskiej:

Rola ligazy ubikwityny Pellino3 w szlaku sygnałowym zależnym od receptora dla interferonów typu I.

Streszczenie:

Ochrona organizmu przed infekcją wirusową polega na indukowaniu i regulowaniu wrodzonych i nabytych mechanizmów odpornościowych. Jednym z takich mechanizmów jest pobudzenie komórek układu odpornościowego do produkcji cytokin przeciwwirusowych takich jak interferony (IFN), które zapewniają organizmowi wysoki stopień ochrony przed rozwojem chorób wirusowych. W regulację ekspresji genów dla IFN I zaangażowane są receptory rozpoznające wzorce (PRR), które wykrywają kwasy nukleinowe patogenów. Jednymi z takich receptorów są receptory transbłonowe Toll-podobne (TLR), których indukcja prowadzi do aktywacji ligazy ubikwityny Pellino3, która jest regulatorem szlaków sygnalizacyjnych indukowanych na skutek związania się liganda z receptorami TLR3 i TLR4, prowadzących do wydzielania IFN typu I. Biorąc pod uwagę fakt, że Pellino3 pośrednio wpływa na poziom produkowanego IFN β w szlakach TLR, w niniejszej pracy skupiono się na poznaniu roli białka Pellino3 w kaskadach sygnalizacyjnych aktywowanych przez interakcje IFN β z receptorem IFNAR.

Badania prowadzono na mysich makrofagach ze szpiku kostnego oraz na ludzkich monocytach z wykorzystaniem mysiego i ludzkiego rekombinowanego interferonu β . Uzyskane wyniki w pierwszym etapie badań pokazały, że ligaza ubikwityny Pellino3 jest zaangażowana w regulację procesu aktywacji ekspresji genów stymulowanych interferonem (ISG) oraz wydzielania cytokin, do których należą chemokiny Cxcl10, CXCL10 oraz Cxcl11.

W kolejnym etapie badań wykazano, że Pellino3 wpływa na fosforylację kluczowych białek szlaku sygnałowego JAK-STAT, takich jak kinaza TYK2 oraz czynnik transkrypcyjny STAT1. Ponadto ligaza Pellino3 bierze udział w translokacji do jądra komórkowego STAT1 oraz czynnika regulacyjnego IRF9.

W dalszych eksperymentach pokazano udział Pellino3 w kaskadzie sygnalizacyjnej transdukowanej IFN typu I aktywującej czynnik transkrypcyjny NF κ B. Wykazano, że obecność białka Pellino3 jest konieczna do fosforylacji i degradacji podjednostki inhibitorowej NF κ B - I κ B α , a także wymagana jest do translokacji do jądra komórkowego białek z rodziny NF κ B: p65, RelB i cRel.

Otrzymane wyniki z wykorzystaniem inhibitora NFκB i inhibitora proteasomu 26S oraz dane literaturowe pozwoliły zaproponować dwa modele, w których Pellino3 jest zaangażowane w proces aktywacji NFκB, w którym kluczową rolę odgrywają białka TRAF. Pierwszy model sugeruje, że Pellino3 oddziałuje z TRAF6, prowadząc do aktywacji i degradacji IκBα w proteasomie 26S, wpływając na translokację do jądra komórkowego białek p65/p50. Drugi model sugeruje, że Pellino3 oddziałuje z TRAF2, w konsekwencji ligaza ta wpływa na translokację białka RelB do jądra komórkowego.