

Роль TRIM25 в регуляции рибофагии в условиях, имитирующих вирусную инфекцию

Научный руководитель – Сергиев Пётр Владимирович

Плешко Е.М.¹, Голубева Ю.А.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: lizapleshko@yandex.ru*; 2 - Сколковский институт науки и технологий, Информационные технологии, Москва, Россия, *E-mail: Julia.Golubeva@skoltech.ru*

TRIM25 – это E3 убиквитин-лигаза из семейства RING, которая участвует в защите от вирусной инфекции и регуляции ряда клеточных процессов, включая аутофагию [1]. Ранее в нашей лаборатории было показано, что TRIM25 может связываться с рибосомами и убиквитинилировать рибосомные белки. Это приводит к активации рибофагии — селективной деградации рибосом. Целью данной работы является изучение рибофагии при вирусной инфекции и роли TRIM25 в этом процессе.

Для работы использовались клеточные линии НСТ116 дикого типа и с нокаутом гена TRIM25. Вирусная инфекция была имитирована с помощью трансфекции Poly(I:C), которая является миметиком двуцепочечной РНК и вызывает активацию синтеза различных противовирусных белков, в том числе интерферонов [2].

Было исследовано влияние Poly(I:C) на убиквитинилирование рибосом. Рибосомы выделяли с помощью осаждения в градиенте сахарозы и анализировали вестерн-блоттингом с использованием антител на убиквитин и полиубиквитины, сшитые через K63 и K48. Обработка poly(I:C) индуцировала убиквитинилирование рибосом, однако в клетках с нокаутом TRIM25 этот эффект был значительно слабее. При этом наиболее выраженные различия между клетками дикого типа и нокаутными линиями наблюдались в уровне K63-связанного полиубиквитинирования рибосом.

Далее был исследован интерактом TRIM25 в условиях, имитирующих вирусную инфекцию. Использовалась клеточная линия НСТ116, экспрессирующая TRIM25 с HA-эпитопом на N-конце, за который проводилась иммунопреципитация для исследования путем масс-спектрометрии. Было показано, что в условиях обработки Poly(I:C) TRIM25 взаимодействует с несколькими белками, участвующими в противовирусном ответе: RIG-1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, HERC5, PARP14, ZC3HAV1. Среди них есть известные мишени убиквитинилирования TRIM25, такие как RIG-1 и ZC3HAV1 [3].

Таким образом, полученные результаты согласуются с литературными данными и свидетельствуют о более важной роли TRIM25 в противовирусном ответе. Он не только активирует RIG-1, но и взаимодействует с другими противовирусными белками. Более того, TRIM25 опосредует убиквитинилирование рибосом в ответ на условия, имитирующие вирусную инфекцию. Совокупность этих результатов позволяет заключить, что TRIM25 выполняет двойную функцию: запускает противовирусный ответ и инициирует рибофагию, что может быть частью защитной стратегии клетки по ингибированию вирусной инфекции.

Источники и литература

- 1) Álvarez, L. The molecular dissection of TRIM25's RNA-binding mechanism provides key insights into its antiviral activity // Nature Communications. 2024. Vol. 15. № 1. – P. 8485.

- 2) Vats A. et al. Poly I: C stimulation in-vitro as a marker for an antiviral response in different cell types generated from Buffalo (*Bubalus bubalis*) //Molecular immunology. – 2020. – Т. 121. – С. 136-143.
- 3) Yang, E. Elucidation of TRIM25 ubiquitination targets involved in diverse cellular and antiviral processes // PLoS Pathogens. 2022. Т. 18. № 9. – С. e1010743.