

Hanna Nowicka

Temat w języku polskim:

„Rola fosforylacji komponentów kompleksu ISGF3 w regulacji ekspresji ISG i ochrony przeciwwirusowej”.

Temat w języku angielskim:

“The role of phosphorylation of ISGF3 components in the regulation of ISG expression and viral protection”.

Streszczenie w języku polskim

Interferony, należące do rodziny cytokin, są podzielone na trzy grupy (IFN Typu I, II oraz III) i pełnią kluczową rolę we wzbudzeniu przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej. W swojej najbardziej klasycznej formie odpowiedź zależna od interferonu alfa (IFN α) jest oparta na kompleksie ISGF3, składającym się z ufosforylowanych białek STAT1 i STAT2 należących do rodziny STAT (od ang. *Signal Transducer and Activator of Transcription*) oraz białka IRF9 (od ang. *interferon regulatory factor 9*). Ten kompleks rozpoznaje specyficzną sekwencję ISRE w promotorach genów o aktywności przeciwwirusowej, w ten sposób regulując ich ekspresję i zapewniając możliwość zwalczania infekcji.

Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały, że system ten jest bardziej złożony. Staje się jasne, że oprócz kanonicznej sygnalizacji zależnej od kompleksu ISGF3 w proces ten zaangażowane są również inne kompleksy podobne do ISGF3, które mogą uzupełniać się wzajemnie, aby zapewnić skuteczną ochronę wirusową. Przykładami są kompleks U-ISGF3 (składający się z niefosforylowanych form STAT1 i STAT2 wraz z IRF9) oraz kompleks zbudowany z białek IRF9 i STAT2 (w formie ufosforylowanej STAT2/IRF9 lub niefosforylowanej U-STAT2/IRF9). W pracy tej zbadano rolę wszystkich wymienionych kompleksów.

W tej pracy skupiliśmy się na roli, jaką w odpowiedzi konstytutywnej, a także zależnej od interferonu i czasu, odgrywa proces fosforylacji. Zbadaliśmy dwa rodzaje linii komórkowych:

typu dzikiego, oraz pozbawione białka STAT1 (z ang. *STAT1 knock-out*), i na tej podstawie wyciągnęliśmy wnioski dotyczące zależności ochrony przeciwwirusowej od ilości białek STAT1, STAT2 i IRF9 w komórce.

Stosując różne techniki biologii molekularnej, w tym także metody całogenomowe (takie jak RNA-Seq i ChIP-Seq) w połączeniu z eksperymentami z użyciem skutecznego inhibitora fosforylacji białek STAT – JAK Inhibitor I, dostarczyliśmy kolejnych dowodów na to, że w komórkach typu dzikiego istnieje mechanizm transkrypcyjny indukowany przez IFN α , opierający się, w sposób zależny od procesu fosforylacji i czasu, na białkach STAT1, STAT2 i IRF9, będących składnikami kompleksu ISGF3. W pracy podkreślamy także, jak ważną rolę pełni klasyczny kompleks ISGF3 w regulacji przedłużonej ekspresji ISG i skutecznej odpowiedzi przeciwwirusowej. Nie jesteśmy jednak w stanie wykluczyć także udziału alternatywnego kompleksu U-ISGF3.

Podobnie w liniach komórkowych pozbawionych białka STAT1 istnieje mechanizm transkrypcyjny indukowany przez IFN α , niezależny od białka STAT1, który oparty jest w sposób zależny od fosforylacji i czasu na kompleksie STAT2/IRF9, składającym się z białek STAT2 i IRF9. Ta praca dostarcza kolejnych dowodów potwierdzających zaobserwowane wcześniej zjawisko, w którym pod nieobecność białka STAT1, kompleks STAT2/IRF9 przejmuje rolę ISGF3 w regulacji ekspresji wspólnej grupy genów zawierających sekwencje ISRE, zaangażowanych w skuteczną ochronę przeciw wirusom.

Co więcej, eksperymenty porównawcze na komórkach pozbawionych STAT1, ze stabilną nadprodukcją wszystkich składników kompleksu ISGF3, wykazały potencjalną rolę U-ISGF3 (i prawdopodobnie także U-STAT2/IRF9) w regulacji konstytutywnej oraz indukowanej IFN α przedłużonej ekspresji ISG i ochronie przeciwwirusowej. To sugeruje, że musi zostać przekroczony pewien minimalny poziom białek STAT1, STAT2 i IRF9 w komórce (a co za tym idzie kompleksów U-ISGF3 i/lub U-STAT2/IRF9), aby doszło do zapoczątkowania ekspresji ISG. W konsekwencji, wraz z klasycznym kompleksem ISGF3, także U-ISGF3 i U-STAT2/IRF9 mogą odgrywać zasadniczą rolę w zależnej i niezależnej od IFN α transkrypcji ISG oraz w zwalczaniu infekcji wirusowych.