

Received: 2014.06.09
Accepted: 2015.11.17
Published: 2016.01.26

Białko MAVS i jego interakcje z wirusami zapalenia wątroby typu A, B i C*

MAVS protein and its interactions with hepatitis A, B and C viruses

Zbigniew Wyżewski, Karolina P. Gregorczyk, Justyna Struzik, Marek Niemiałtowski, Lidia Szulc-Dąbrowska

Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie

Mitochondrialne przeciwwirusowe białko sygnałowe (MAVS) przekazuje sygnał indukcji transkrypcji genu interferonu (IFN) typu I w molekularnym szlaku wewnątrzkomórkowym zależnym od białka kodowanego przez gen I indukowalny kwasem retinowym (RIG-I) lub białka 5 związanego z różnicowaniem czerniaka (MDA-5). Jako cząsteczka sygnałowa, MAVS pełni istotną funkcję w rozwoju mechanizmów przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej. Cząsteczka MAVS zawiera dwie domeny: N-końcową oraz C-końcową. Na N-końcu białka MAVS znajduje się domena aktywacji i rekrutacji kaspazy (CARD). Domena ta jest odpowiedzialna za oddziaływanie MAVS z RIG-I i MDA-5, które pełnią funkcję cytosolowych sensorów, wykrywających obecność obcego, wirusowego materiału genetycznego w komórce gospodarza. RIG-I i MDA-5, po związaniu wirusowego RNA, aktywują MAVS, przekazując sygnał indukcji ekspresji genu IFN typu I. Na C-końcu MAVS występuje domena przezbłonowa (TM), zakotwicząca białko w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. W pracy przedstawiono interakcje między MAVS i wirusami zapalenia wątroby typu A (HAV), B (HBV) i C (HCV). Opisano mechanizmy pośredniej aktywacji MAVS przez wirusowe DNA i RNA, jak również strategię przerywania wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej na etapie MAVS, stosowane przez HAV, HBV i HCV.

Keywords: MAVS • wirusy • zapalenie wątroby • RIG-I • MDA-5

Summary

Mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) transmits activation signal of type I interferon (IFN) gene transcription in the molecular intracellular pathway, which depends on the protein encoded by retinoic acid inducible gene I (RIG-I) or melanoma differentiation-associated protein-5 (MDA-5). MAVS, as a signal molecule, performs an essential function in the development of an antiviral immune response. The molecule of MAVS consists of two domains: the N-terminal domain and the C-terminal domain. The N-terminal end of MAVS contains the caspase activation and recruitment domain (CARD). CARD is responsible for MAVS interaction with RIG-I and MDA-5, which act as cytosolic sensors detecting foreign viral genetic material in the host cell. After binding to viral RNA, RIG-I or MDA-5 activates MAVS and transmits the signal of IFN type I gene expression. The C-terminal transmembrane domain (TM) of MAVS anchors the protein to the outer mitochondrial membrane. In this paper interactions between MAVS and hepatitis virus type A (HAV), type B (HBV) and type C (HCV) are presented. Mechanisms

* Praca finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki w Krakowie, grant nr UMO-2011/03/B/NZ6/03856 (dla M.N.)



Słowa kluczowe:	of indirect activation of MAVS by viral DNA and RNA, as well as the strategies of HAV, HBV and HCV for blocking of the intracellular signaling pathway at the level of MAVS, are described. MAVS • viruses • hepatitis • RIG-I • MDA-5
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1192925
Word count:	3502
Tables:	–
Figures:	4
References:	84

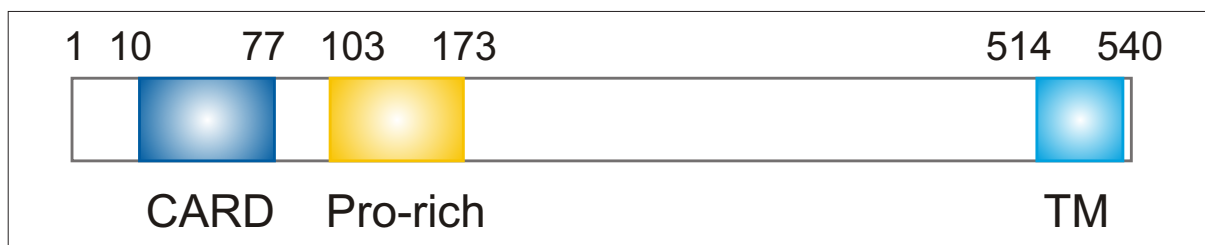
Adres autorki: dr n. wet. Lidia Szulc-Dąbrowska, Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa; e-mail: lidia_szulc@sggw.pl

Wykaz skrótów: **Apaf-1** – czynnik 1 aktywacji proteazy apoptotycznej (apoptotic protease activating factor 1); **C** – białko rdzeniowe (core protein); **CARD** – domena aktywacji i rekrutacji kaspazy (caspase activation and recruitment domain); **Cardif** – białko adaptorowe stymulujące syntezę IFN- β zawierające domenę CARD (CARD adapter inducing IFN- β); **cDNA** – komplementarne DNA (complementary DNA); **CVB3** – wirus Coxsackie B3 (coxsackievirus B3); **DENV** – wirus Dengue (dengue virus); **EMCV** – wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (encephalomyocardis virus); **Fis-1** – białko 1 rozszczepienia mitochondrium (mitochondrial fission 1 protein); **HAV** – wirus zapalenia wątroby typu A (hepatitis A virus); **HBcAg** – antygen rdzeniowy HBV (hepatitis B core antygen); **HBsAg** – antygen powierzchniowy HBV (hepatitis B surface antigen); **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus); **HBx** – białko x HBV (hepatitis B x); **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus); **IKK** – kinaza I κ B (I κ B kinase); **IPS-1** – białko stymulujące promotor IFN- β 1 (IFN- β promotor stimulator 1); **IRF3** – czynnik 3 regulujący interferon (interferon regulatory factor 3); **JEV** – wirus japońskiego zapalenia mózgu (japanese encephalitis virus); **MAVS** – mitochondrialne przeciwwirusowe białko sygnałowe (mitochondrial antiviral signaling protein); **MDA-5** – białko 5 związane z różnicowaniem się czerniaka (melanoma differentiation-associated protein-5); **MHV** – myszy wirus zapalenia wątroby (mouse hepatitis virus); **NF- κ B** – jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NS** – białko niestrukturalne (nonstructural protein); **NTR** – region nieulegający translacji (non-translated region); **ORF** – otwarta ramka odczytu (open reading frame); **PAMP** – molekularny wzorzec związany z patogenami (pathogen-associated molecular pattern); **poly(I:C)** – kwas poliryboinozylo-: polirybocytydylowy (polyriboinosinic: polyribocytidilic acid); **PRR** – receptor rozpoznający wzorce (pattern-recognition receptor); **RER** – szorstka siateczka śródplazmatyczna (rough endoplasmic reticulum); **RD** – domena regulatorowa (regulatory domain); **RF** – forma replikacyjna (replicative form); **RIG-I** – białko I kodowane przez gen indukowalny kwasem retinowym (retinoic acid inducible gene-1); **RT** – odwrotna transkrypcja (reverse transcription); **SeV** – wirus Sendai (Sendai virus); **TBK1** – kinaza 1 wiążąca TANK (TANK-binding kinase 1); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **TM** – domena przezbłonowa (transmembrane domain); **VISA** – białko adaptorowe VISA (virus-induced signaling adapter); **VPg** – wirusowy peptyd związany z genomem (viral peptide linked to the genom); **vRNA** – wirusowy RNA (viral RNA); **VSV** – wirus pęcherzykowatego zapalenia jamy ustnej (vesicular stomatitis virus); **WNV** – wirus Zachodniego Nilu (West Nile virus)

WSTĘP

Zakażenia wirusowe mobilizują komórki do uruchomienia mechanizmów obronnych z zakresu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. W reakcji na czynnik zakaźny, w jądrze komórkowym zachodzi transkrypcja m.in. genów cytokin, w tym interferonów (inter-

feron, IFN) typu I: IFN- α i IFN- β . Wytwarzanie IFN- α / β może być odpowiedzią na obecność obcego materiału genetycznego w komórce. Wirusowe kwasy nukleinowe wchodzi w interakcje z komórkowymi receptorami rozpoznającymi wzorce (pattern-recognition receptor, PRR), otwierając molekularny szlak przekazywania sygnału aktywującego geny IFN- α / β . Do PRR należą



Ryc. 1. Budowa białka MAVS z uwzględnieniem położenia CARD, regionu bogatego w prolinę (pro-rich) i TM. Na górze zaznaczone pozycje reszt aminokwasowych (adaptacja własna wg [41])

m.in.: receptory mannozowe, Toll-podobne (Toll-like receptor, TLR), i cytoplazmatyczne – białko I kodowane przez gen indukowalny kwasem retinowym (retinoic acid inducible gene, RIG-I) i białko 5 związane z różnicowaniem się czerniaka (melanoma differentiation-associated protein-5, MDA-5). Sygnał indukcji syntezy IFN- α/β zostaje przekazany czynnikom transkrypcyjnym, a te ulegają translokacji do jądra komórkowego, gdzie odpowiadają za uruchomienie transkrypcji genów kodujących IFN- α/β [48].

Wzbudzenie odpowiedzi przeciwwirusowej wymaga ciągłości wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, indukujących syntezę odpowiednich cytokin. W cytoplazmie występują cząsteczki uczestniczące w transdukcji sygnału. Jedną z takich molekuł jest mitochondrialne przeciwwirusowe białko sygnałowe (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS), występujące również pod nazwą białka adaptorowego stymulującego syntezę IFN- β zawierającego domenę CARD (CARD adaptor inducing IFN- β , Cardif), białka stymulującego promotor IFN- β 1 (INF- β promoter stimulator 1, IPS-1) lub białka adaptorowego VISA (virus-induced signaling adapter, VISA) [32,60]. MAVS pełni funkcję sygnałową w indukcji odpowiedzi immunologicznej na zakażenia wirusami o różnej przynależności systematycznej, reprezentującymi takie rodziny, jak: *Rhabdoviridae* [20], *Paramyxoviridae* [42,84], *Flaviviridae* [45,70], *Picornaviridae* [19,27,53] i *Reoviridae* [10].

W pracy przedstawiono rolę MAVS w regulacji reakcji odpornościowej na zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu A (hepatitis A virus, HAV), typu B (hepatitis B virus, HBV) i typu C (hepatitis C virus, HCV). Opisano również wirusowe strategie przerywania ciągłości komórkowych szlaków sygnałowych na etapie MAVS w celu zapobieżenia wzbudzeniu odpowiedzi immunologicznej, wyrażonej syntezą cytokin, w tym IFN- β .

BUDOWA I FUNKCJE DOMEN MAVS

MAVS jest białkiem o masie molekularnej 56 kDa, zbudowanym z 540 reszt aminokwasowych [41]. Można w nim wyróżnić dwie domeny: N-końcową oraz C-końcową – przezbłonową (transmembrane, TM) [29,38,58]. Pomiędzy nimi występuje region bogaty w prolinę (ryc. 1.) [41].

Na N-końcu białka MAVS znajduje się domena aktywująca i rekrutująca kaspazę (caspase activation and recru-

itment domain, CARD). CARD tworzy przeciwrównoległe α -helikalne pętle w liczbie sześciu lub siedmiu [9]. Jest odpowiedzialna za interakcje MAVS z innymi białkami zawierającymi CARD [65].

CARD to domeny obecne w cząsteczkach białek biorących udział w przebiegu procesów zapalnych i apoptozie. Występują m.in. w kaspazie-9 i czynniku 1 aktywacji proteazy apoptotycznej (apoptotic protease activating factor 1, Apaf-1). Na oddziaływaniach CARD-CARD opierają się interakcje kaspaz z innymi białkami zawierającymi CARD. Aktywacja kaspaz, występujących w komórce w formie zymogenów, zachodzi z udziałem białek adaptorowych zawierających CARD i oddziałujących za ich pośrednictwem z nieaktywnymi formami enzymów. Za przykład mogą posłużyć Apaf-1 i kaspaza-9, która jest aktywowana w apoptosomie – kompleksie złożonym z dwóch cząsteczek prokaspazy-9, dwóch molekuł Apaf-1 i dwóch cząsteczek cytochromu c. Oddziaływanie pomiędzy prokaspazą-9 i Apaf-1 jest możliwe dzięki obecności CARD w obu tych białkach. Domeny CARD odgrywają główną rolę w składaniu apoptosomu [1,28]. Tym niemniej, CARD są obecne także w białkach, które nie oddziałują z kaspazami, ale uczestniczą w komórkowych szlakach sygnałowych jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B), stanowiących mechanizmy odpowiedzi immunologicznej [9].

Domena N-końcowa MAVS oddziałuje z RIG-I i MDA-5, zawierającymi po dwie domeny CARD. RIG-I i MDA-5 wykazują aktywność helikazy wobec RNA i pełnią funkcję cytosolowych sensorów, uwrażliwionych na obecność wirusowego materiału genetycznego za pośrednictwem (RNA) w komórce gospodarza [65,82,83].

Funkcję CARD białka MAVS zbadano za pośrednictwem delecji sekwencji nukleotydowej, kodującej powyższą domenę. Delecja poskutkowała zniesieniem zdolności MAVS do aktywacji NF- κ B i syntezy IFN- β [65].

Domena TM ma hydrofobowe właściwości. Zakotwicza białko w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. TM odgrywa istotną rolę w indukcji syntezy IFN- β . Mutacje pozbawiające MAVS domeny TM sprawiają, że MAVS traci funkcję sygnałową w molekularnym szlaku aktywującym syntezę IFN- β . Udział MAVS w indukcji IFN- β jest możliwy jedynie wówczas, gdy opisane białko



zawiera zarówno CARD, jak i TM. Brak TM wiąże się ponadto z odmienną lokalizacją MAVS w komórce. Zmutowane MAVS jest rozpuszczalnym białkiem cytosolowym i występuje w postaci niezwiązanej w cytoplazmie, ponieważ nie zawiera domeny przezbłonowej, zakotwiczonej w błonie mitochondrialnej [29,65].

MAVS występuje również na peroksysomach. C-końcowy region MAVS wykazuje pewien stopień podobieństwa do motywów białka 1 rozszczepienia mitochondrium (mitochondrial fission protein, Fis-1), zakotwiczonego w błonie mitochondrialnej, jak również peroksysomalnej. Powyższa homologia tłumaczy umiejscowienie MAVS na mitochondriach i peroksysomach [18,40,66].

ROLA MAVS W ODPOWIEDZI PRZECIWWIRUSOWEJ

MAVS jest zaangażowane w nieswoisty mechanizm przeciwdziałania zakażeniom wirusowym. Pośredniczy w aktywacji dwóch czynników transkrypcyjnych: NF- κ B i czynnika 3 regulującego interferon (interferon regulatory factor 3, IRF3) w odpowiedzi na zakażenia wirusowe [7,71]. Podniesiony poziom ekspresji MAVS prowadzi do aktywacji NF- κ B i IRF3, a w konsekwencji do uruchomienia ekspresji IFN- β , który hamuje replikację wirusową i składanie wirionów potomnych. Badania wykazały, że wyciszenie ekspresji endogennego MAVS przy zastosowaniu interferencji RNA (RNAi) prowadzi do zahamowania wytwarzania IFN- β [65].

MAVS aktywuje cytosolową kinazę I κ B (I κ B kinase, IKK) i kinazę 1 wiążącą TANK (TANK-binding kinase 1, TBK1). I κ B, inhibitor NF- κ B, ulega fosforylacji przez IKK, co prowadzi do degradacji I κ B i aktywacji NF- κ B [49,71]. TBK1 natomiast pełni funkcję kinazy, która aktywowana z udziałem MAVS, aktywuje IRF3 za pośrednictwem fosforylacji [75]. Wówczas dwie cząsteczki IRF3 łączą się w dimer i przemieszczają do jądra komórkowego, gdzie w kooperacji z NF- κ B odpowiadają za indukcję transkrypcji genu IFN- β [81].

MECHANIZM AKTYWACJI MAVS

Związanie wirusowego RNA doprowadza do zmian konformacyjnych w białkach RIG-I i MDA-5, w konsekwencji czego oddziałują z MAVS obecnym na powierzchni mitochondrium. RIG-I i MDA-5 wiążą odmienne ligandy i w związku z tym uczestniczą w odpowiedzi na zakażenia wirusami o różnej przynależności systematycznej. RIG-I pełni funkcje sensora w zakażeniu wirusami (-)ssRNA (np. wirusem Sendai [Sendai virus, SeV] i wirusem pęcherzykowatego zapalenia jamy ustnej [vesicular stomatitis virus, VSV]), niektórymi wirusami (+)ssRNA (m.in. HCV i wirusem japońskiego zapalenia mózgu [japanese encephalitis virus, JEV]), jak również retrovirusami (np. ludzkim wirusem niedoboru odporności [human immunodeficiency virus, HIV]). MDA-5 otwiera szlak indukcji syntezy IFN- β w odpowiedzi na zakażenie innymi wirusami (+)ssRNA, takimi jak: wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (encephalomyocardis virus,

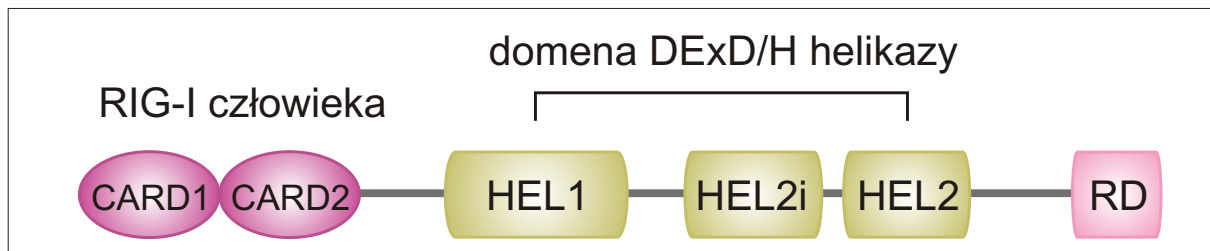
EMCV) i wirus Coxsackie B3 (Coxsackie virus B3, CVB3). Wspólnymi ligandami dla RIG-I i MDA-5 jest materiał genetyczny niektórych wirusów ssRNA, np. wirusa Dengue (dengue virus, DENV), wirusa Zachodniego Nilu (West Nile virus, WNV) i mysiego wirusa zapalenia wątroby (mouse hepatitis virus, MHV). Oba białka sygnałowe, RIG-I i MDA-5, rozpoznają dsRNA wirusów z rodziny *Reoviridae* [22,35,36,37,67].

RIG-I rozpoznaje ssRNA z grupą trójfosforanową na końcu 5' (5'-ppp RNA). Cząsteczki genomowego RNA wirusowego zawierają 5'-ppp lub też RNA zakończone 5'-ppp RNA powstaje w trakcie replikacji wirusa w komórce gospodarza. 5'-ppp odgrywa rolę identyfikatora, który odróżnia obce RNA od komórkowego. RNA wirusowe bez grupy trójfosforanowej, należące np. do przedstawicieli rodziny *Picornaviridae*, stymuluje ekspresję genu interferonu zależnie od MDA-5 [6,22,81].

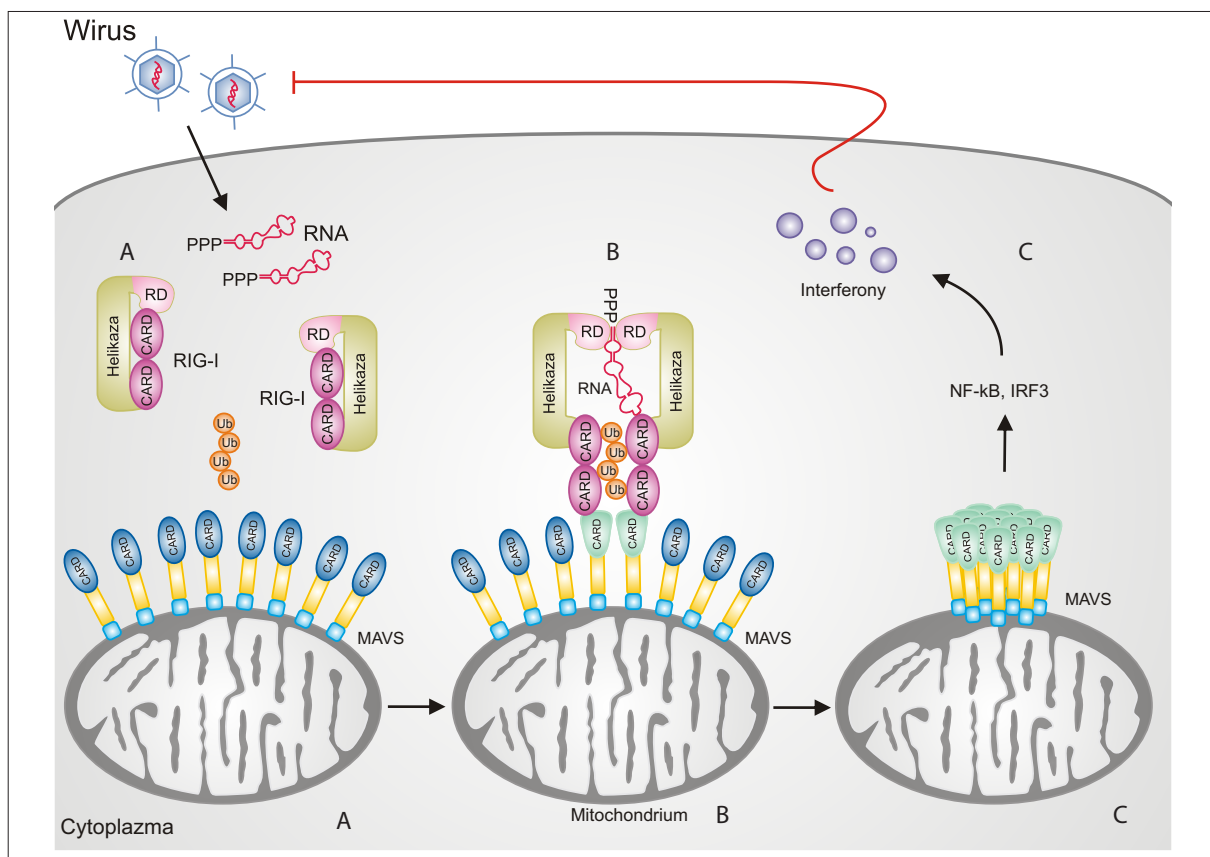
Ligandy dsRNA dla MDA-5 i RIG-I różnią się długością. Badania wykazały, że MDA-5 rozpoznaje sztucznie wytworzony analog dsRNA – kwas polirybinoizylozo: polirybocytydylozy [polyriboinosinic: polyribocytidilic acid, poly(I:C)], który ulegając skróceniu, staje się ligandem dla RIG-I. Zatem, RIG-I wiąże się preferencyjnie z krótszym dsRNA (<2kbp), a MDA-5 – z dłuższym (>2kbp). W dsRNA wirusów z rodziny *Reoviridae* MDA-5 rozpoznaje segmenty genomu o większej długości, a RIG-I – o mniejszej. Cytosolowe sensory wiążą również cząsteczki dsRNA, które powstają w czasie zakażenia wirusami ssRNA jako produkty pośrednie ich replikacji. Na przykład, dsRNA VSV jako pośredni produkt wirusowej replikacji w cytoplazmie jest rozpoznawany przez RIG-I [22,36].

RIG-I zawiera – oprócz dwóch CARD – domenę DExD/H o aktywności helikazy i C-końcową domenę regulatorową (regulatory domain, RD) (ryc. 2). Dwa motywy CARD, występujące w obrębie tej samej cząsteczki RIG-I, wykazują zdolność do wewnątrzcząsteczkowych interakcji między sobą, dzięki czemu nie oddziałują z CARD innych białek w sposób niepożądany i niekontrolowany. Dopiero związanie wirusowego RNA z C-końcową domeną regulatorową RIG-I oraz domeną o aktywności helikazy RNA, indukuje zmiany struktury przestrzennej RIG-I. Konformacyjna reorganizacja RIG-I udostępnia motywy CARD białku MAVS. Dzięki temu możliwe staje się bezpośrednie lub pośrednie oddziaływanie MAVS z RIG-I [21].

Zaproponowano model aktywacji MAVS, obejmujący sekwencję zdarzeń, rozpoczynającą się związaniem wirusowego RNA przez RIG-I (ryc. 3). RIG-I przeprowadza następnie hydrolityczne rozszczepienie ATP. Skutkuje to zmianą struktury przestrzennej RIG-I i w konsekwencji dwie jego cząsteczki łączą się w dimer i odsłaniają domeny CARD na swoich N-końcach. CARD rekrutują enzymy odpowiedzialne za proces ubikwitynacji. Wytworzony zostaje łańcuch złożony z wielu reszt ubikwitynowych, który wiąże się z wyeksponowanymi domenami CARD. Połączone z polimerem ubikwityny, CARD białek RIG-I oddziałują z CARD cząsteczek MAVS, zakotwi-



Ryc. 2. Budowa ludzkiego białka RIG-I. Od lewej: dwie domeny CARD; domena helikazowa DExD/H; C-końcowa domena regulatorowa (RD) (adaptacja własna wg [21])



Ryc. 3. Aktywacja MAVS i synteza IFN typu I w następstwie zakażenia wirusowego. A – Wirus, uwolnione RNA wirusowe, dwie cząsteczki helikazy, łańcuch poliubikwitynowy i białka MAVS zakotwiczone w zewnętrznej błonie mitochondrium (w niezakażonej komórce MAVS występują w formie multimerów, ale na uproszczonym schemacie zostały przedstawione jako monomery); B – Dimer RIG-I, związany z białkami MAVS za pośrednictwem domen CARD; C – agregat MAVS na powierzchni mitochondrium (adaptacja własna wg [30])

czonych w zewnętrznej błonie mitochondrialnej swoją domeną TM. Następnie, dzięki domenom CARD, białka MAVS organizują się na powierzchni zewnętrznej błony mitochondrialnej w funkcjonalne agregaty, które odpowiadają za aktywację IRF3 w cytosolu. Domeny CARD białek MAVS tworzą fibryle, odpowiedzialne za rekrutację endogennych MAVS do aktywnych kompleksów na powierzchni błony mitochondrium [30,54]. Agregaty MAVS włączają cytosolowy szlak sygnałowy, prowadzący do indukcji transkrypcji genu IFN-β (ryc. 3) [7,30,71].

Właściwościami MAVS przypominają priony (białkowe czynniki zakaźne) i dlatego są często do nich porównywane. Po pierwsze, MAVS wykazują zdolność organizacji endogennych cząsteczek MAVS w struktury agregatów

na powierzchni mitochondriów. Po drugie, MAVS wykazują zdolność tworzenia polimerycznych struktur przypominających włókna (fibryle). Po trzecie, cechą wspólną dla MAVS i białkowych czynników zakaźnych jest oporność na działanie enzymów proteolitycznych. Po czwarte, zarówno MAVS, jak i priony, cechuje nierozpuszczalność w detergentach [30,61,73].

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA WIRUSÓW ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A, B I C

Wirus zapalenia wątroby typu A

Wirus zapalenia wątroby typu A (hepatitis A virus, HAV) reprezentuje rodzinę *Picornaviridae* i rodzaj *Hepatitisvirus*. Wirusowy genom ma postać jednoniciowego



RNA (ssRNA) o dodatniej polarności [11,76]. (+)ssRNA zawiera dwa regiony nieulegające translacji (non-translated region, NTR) na końcu 5' (5'-NTR) i 3' (3'-NTR). Między nimi znajduje się otwarta ramka odczytu (open reading frame, ORF), kodująca wszystkie strukturalne i niestrukturalne białka wirusowe w postaci jednej poliproteiny [15]. Kapsyd HAV jest zbudowany z białek strukturalnych: VP1, VP2, VP3 i VP4 [3,24]. Średnica wirionu wynosi 27 nm [76].

Zakażenie HAV prowadzi do zaburzeń funkcji wątroby. Corocznie notuje się na świecie 1,5 miliona klinicznych przypadków zapalenia wątroby typu A [24,76]. HAV rozprzestrzenia się drogą fekalno-oralną: przez spożycie zakażonej żywności lub bezpośredni kontakt osoby zakażonej ze zdrową. Wirus przenosi się na artykuły spożywcze i wodę z kałem swoich gospodarzy. Źródłem HAV są zwłaszcza te produkty spożywcze, które przed konsumpcją nie są poddawane obróbce termicznej (gotowaniu), np. warzywa. Transmisja wirusa drogą pozajelitową zachodzi znacznie rzadziej, niż fekalno-oralną. Zakażenie HAV może towarzyszyć transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych. Przyjmowanie narkotyków również wiąże się z ryzykiem zakażenia [47,76,79].

Wirus zapalenia wątroby typu B

Wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus, HBV) reprezentuje rodzinę *Hepadnaviridae* i rodzaj *Orthohepadnavirus* [74]. Genom HBV ma postać kolistej cząsteczki DNA, złożonej z dwóch otwartych nici, w tym jednej niekompletnej i zawiera cztery zachodzące na siebie ORF. Jedna z nich, ORF P, koduje polimerazę DNA, zwaną też odwrotną transkryptazą albo białkiem P. Jest to enzym odpowiedzialny za syntezę komplementarnego DNA (komplementary DNA, cDNA) na matrycy wirusowego transkryptu RNA w procesie odwrotnej transkrypcji (reverse transcription, RT), stanowiącej kluczowy etap replikacji HBV [50]. Materiał genetyczny wraz z polimerazą DNA i starterem RNA jest zamknięty w kapsydie zbudowanym z antygenu rdzeniowego HBV (hepatitis B core antygen, HBcAg). Wirus ma również osłonkę skomponowaną z lipidów i białek, która otacza ikosaedralny nukleokapsyd. Na powierzchni osłonki występuje silnie immunogenny antygen powierzchniowy HBV (hepatitis B surface antigen, HBsAg). Średnica wirionu wynosi 42 nm [12,26,55,63].

HBV to czynnik etiologiczny stanów zapalnych wątroby o ostrym lub przewlekłym przebiegu. Szacuje się, że na całym świecie 350 milionów ludzi cierpi na przewlekłą postać zakażenia [43]. Corocznie w wyniku ostrych lub przewlekłych zapaleń na tle zakażenia HBV występuje 600 tysięcy zgonów [62]. Wirus jest niebezpieczny również dlatego, że zakażenie może spowodować transformację nowotworową hepatocytów [43].

Główną drogą przenoszenia HBV jest transmisja przez krew i inne płyny ustrojowe. Zabiegi medyczne, takie jak transfuzja krwi lub dożylne podawanie leków, wiążą się

z wysokim ryzykiem zakażenia. Inną drogą przenoszenia HBV jest transmisja okołoporodowa z organizmu matczynego na potomny [17,39,56]. Poza tym, rozprzestrzenianie HBV dokonuje się drogą płciową [68].

Wirus zapalenia wątroby typu C

Wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus, HCV) należy do rodziny *Flaviviridae* i rodzaju *Hepacivirus* [23]. Genom wirusowy ma postać RNA i jest podatny na mutacje, co tłumaczy dużą różnorodność w obrębie gatunku. Wyróżnia się sześć genotypów HCV, z czego w Europie i USA dominują pierwsze trzy (I, II, III) [25]. Wirusowy RNA ma postać pojedynczej nici (ssRNA) o dodatniej polarności [80]. Cząsteczka (+)ssRNA zawiera dwa regiony niekodujące: na końcu 5' (5'-NTR) i 3' (3'-NTR). Pośród nich znajduje się jedna ORF, kodująca wirusową poliproteinę. Polimeraza RNA zależna od RNA jest kodowana przez ORF wirusa jako fragment wirusowej poliproteiny. Enzym syntetyzuje nić RNA o ujemnej polarności – (-)RNA na matrycy (+)RNA. Materiał genetyczny jest zamknięty w kapsydie, zbudowanym z białka rdzeniowego (core protein, C). HCV ma również zewnętrzną osłonkę z zakotwiczonymi w niej glikoproteinami. Wiriony mają kształt sferyczny, a ich średnica waha się między 40 a 60 nm [23,51].

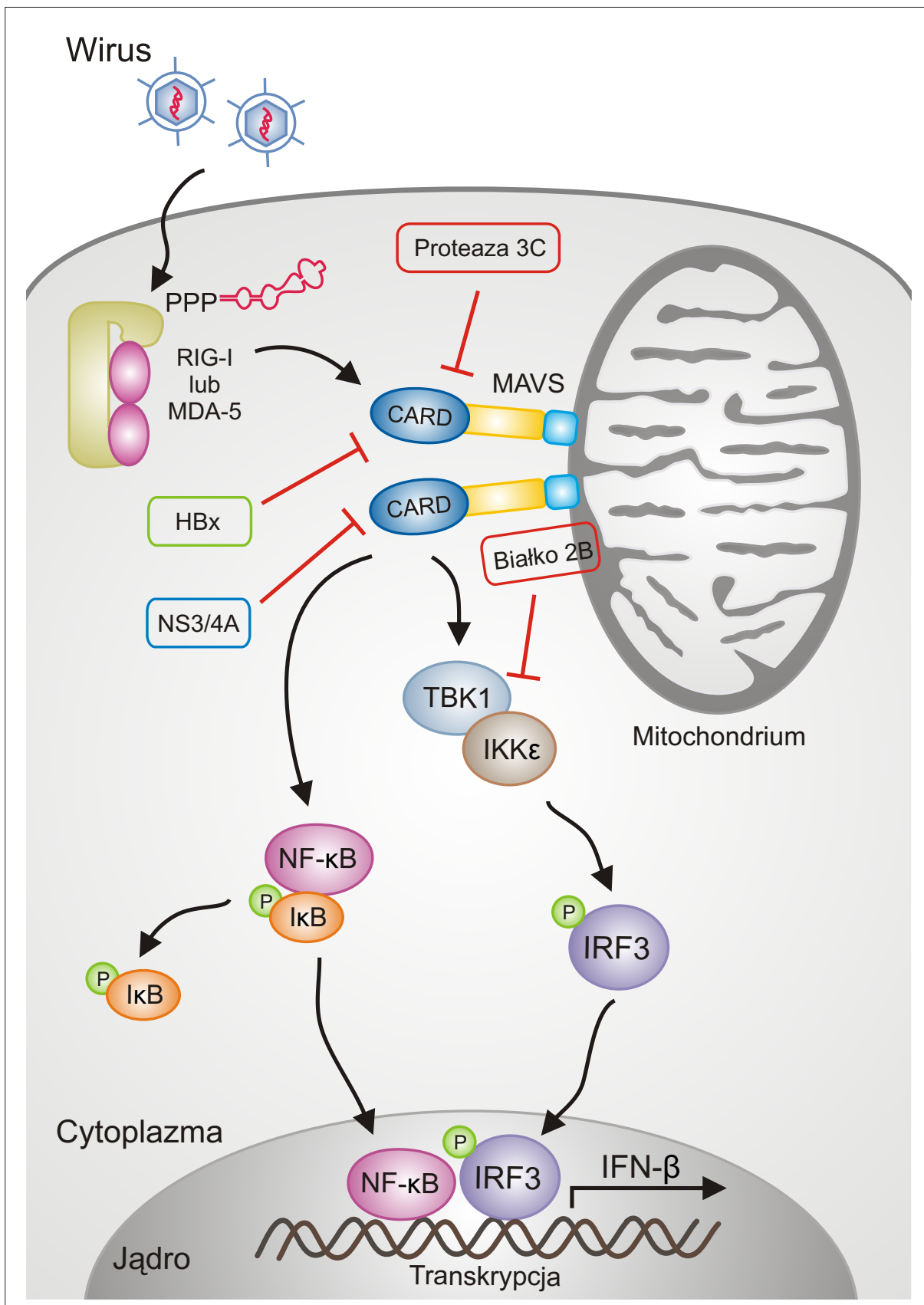
HCV jest wiodącym czynnikiem etiologicznym przewlekłych chorób wątroby. Szacuje się, że na całym świecie liczba osób zakażonych wynosi 170 milionów. Ponadto, corocznie notuje się 3-4 miliony nowych zakażeń. Każdego roku ponad 350 tysięcy zakażeń HCV, objawiających się dolegliwościami wątroby, prowadzi do zgonu. HCV wywołuje wirusowe zapalenie wątroby typu C. Zakażenie może powodować marskość tego narządu, na tle zakażenia HCV dochodzi do nowotworzenia [4,34,59].

Główną drogą transmisji HCV jest przenoszenie wirusa przez krew. Na ryzyko zakażenia są szczególnie narażeni pacjenci szpitali, poddawani transfuzji krwi, transplantacji narządów i innym zabiegom medycznym, a także narkomani używający niesterylnych igieł do dożylnych iniekcji środków odurzających. Ponadto przenoszenie HCV dokonuje się ubocznie drogą płciową [77]. Możliwa jest również transmisja wertykalna zakażenia [72].

INTERAKCJE BIAŁKO MAVS – WIRUSY ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A, B I C

Interakcje MAVS-HAV

Białko RIG-I rozpoznaje grupę trójfosforanową, zlokalizowaną na końcu 5' cząsteczki RNA wirusowego. Jednak RIG-I jest nieefektywny jako cytoplazmatyczny sensor RNA HAV, gdyż koniec 5' cząsteczki RNA HAV jest połączony kowalencyjnym wiązaniem chemicznym z wirusowym peptydem (viral peptide linked to the genom, VPg). Dlatego istotną rolę w indukcji odpowiedzi przeciwwirusowej na HAV odgrywa inne białko zdolne do interakcji z MAVS – MDA-5. Jego funkcją jest rozpoznawanie RNA wirusów reprezentujących rodzinę *Picornaviridae* [81].



Ryc. 4. Hamowanie szlaku syntezy IFN-β poprzez oddziaływanie białek HAV, HBV i HCV z MAVS. Białka HAV, HBV i HCV przedstawiono odpowiednio w czerwonych, zielonych i niebieskich ramkach (opracowanie własne)



Replikacja RNA HAV zachodzi z wytworzeniem pośredniej, dwuniciowej cząsteczki RNA, zwanej formą replikacyjną (replicative form, RF). Składa się na nią wirusowa RNA (viral RNA, vRNA) o dodatniej polarności i komplementarna do niego nić (-)RNA, która po uwolnieniu z RF służy jako matryca do syntezy nowych cząsteczek (+)RNA. W tworzenie RF jest zaangażowana wirusowa polimeraza RNA zależna od RNA. RF jest ligandem dla MDA-5. Wiążąc RF, cytoplazmatyczny sensor ulega aktywacji, przygotowując go do interakcji z MAVS. Nie jest wykluczone, że również ssRNA wirusowe może uruchamiać MDA-5. Na taką możliwość wskazują wzajemnie komplementarne fragmenty ssRNA, zdolne układać się w przestrzenne struktury, które w miejscach sparowania odpowiadających sobie nukleotydów odznaczają się dwuniciowością [22].

HAV blokuje indukcję syntezy IFN- β w przebiegu ścieżki sygnałowej zależnej od MDA-5. Proteaza cysteinowa 3C, będąca częścią pośredniego produktu obróbki wirusowej poliproteiny – 3ABC, dokonuje proteolitycznego cięcia białka MAVS, umiejscowionego na powierzchni mitochondriów. Produkt proteolizy jest niestabilny i w bardzo krótkim czasie ulega degradacji. Enzymatyczne cięcie następuje w miejscu występowania reszty glutaminowej Gln428. 3ABC zawiera we fragmencie A domenę TM, odpowiedzialną za zakotwiczenie 3ABC w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. TM w 3ABC wykazuje pewien stopień homologii do TM MAVS. Dzięki hydrofobowym własnościom swojej domeny TM, 3ABC sytuuje się na powierzchni mitochondrium, w sąsiedztwie MAVS. Taka kolokalizacja umożliwi proteolizę docelowo białka sygnałowego (ryc. 4) [81].

Niestrukuralne białko 2B, jeden z produktów obróbki wirusowej poliproteiny, również blokuje indukcję transkrypcji IFN- α . Na C-końcu 2B znajduje się hydrofobowy fragment, odpowiedzialny za zakotwiczenie 2B w błonie mitochondrialnej. Dzięki temu białko 2B sąsiaduje z MAVS na powierzchni mitochondrium. 2B blokuje ścieżkę sygnałową zależną od MAVS, hamując aktywność cytosolowych kinaz IKK i TBK1 (ryc. 4) [57].

Interakcje MAVS – HBV

HBV to wirus DNA, tymczasem RIG-I i MAVS pośredniczą w przekazywaniu sygnału do syntezy IFN- β w odpowiedzi na dsRNA lub ssRNA z grupą trójfosforanową na końcu 5' (5'-ppp RNA). Jednak cytoplazmatyczne dsDNA również może uruchomić ścieżkę indukcji ekspresji IFN- β zależną od białka RIG-I. Aktywacja RIG-I zachodzi w sposób pośredni: dsDNA musi ulec transkrypcji do postaci RNA w procesie zachodzącym z udziałem DNA-zależnej polimerazy RNA III (Pol-III). Enzym pełni funkcję cytosolowego sensora, który jest potrzebny do uruchomienia komórkowej odpowiedzi immunologicznej na wirusy DNA. Jego produkt (RNA) jest ligandem dla helikazy RNA białka RIG-I [1,13,14].

Genom HBV koduje białko x (hepatitis B x, HBx), odgrywające istotną rolę w cyklu replikacyjnym wirusa [8].

HBx blokuje ścieżkę indukcji syntezy IFN- β przez dsDNA, wiążąc się z białkiem MAVS i zmniejszając jego stabilność (ryc. 4) [43]. Oddziaływanie zachodzi między C-końcowym fragmentem HBx a domenami CARD i TM MAVS. Obecność HBx w cytoplazmie zakażonej komórki powoduje istotne obniżenie czasu półtrwania MAVS. HBx jest odpowiedzialne za wzmoczenie ubikwitynacji MAVS i podniesienie poziomu jego degradacji w proteasomach. HBx promuje związanie cząsteczki ubikwityny z resztą lizyny w pozycji 136 łańcucha polipeptydowego białka MAVS. HBx moduluje funkcję proteasomu, tworząc kompleks z jego podjednostką – PSMA7. Oddziaływanie HBx z PSMA7 wzmacnia proteolityczną degradację MAVS, a więc pośrednio hamuje wytwarzanie IFN- β w odpowiedzi na zakażenie wirusowe [78].

Interakcje MAVS – HCV

HCV wzbudza przeciwwirusową odpowiedź immunologiczną, m.in. za pośrednictwem białek RIG-I i MAVS. Zakażenie komórki gospodarza pociąga za sobą uruchomienie kaskady aktywacji cząsteczek sygnałowych, znajdującej finał w stymulacji transkrypcji genu dla IFN- β [46]. Wirusowe RNA wiąże się z RIG-I, inicjując sekwencję molekularnych zdarzeń, w tym oddziaływanie RIG-I z MAVS za pośrednictwem domen CARD [33]. Powyższy mechanizm reakcji na zakażenie HCV ogranicza replikację i rozprzestrzenianie wirusa [46]. Za uruchomienie szlaku sygnałowego zależnego od RIG-I odpowiada wirusowe RNA [5], rozpoznawane przez RIG-I. Domena helikazowa RIG-I wiąże w szczególności regiony nieulegające translacji na końcu 5' (5'-NTR) i końcu 3' (3'-NTR) genomu wirusowego, które w związku z tym, że odgrywają wiodącą rolę w replikacji materiału genetycznego, wykazują wysoki stopień zachowania w ewolucji [69].

W 3'-NTR można wyróżnić trzy obszary: region zmienny (VR), motyw nukleotydowy będący ciągiem urydyn przeplatanych cząsteczkami rybocytydyny (poli-U/UC) i region końcowy X, obejmujący trzy fragmenty układające się w drugorzędowe struktury spinek do włosów. Badania wykazały wiodącą rolę poli-U/UC w aktywacji RIG-I. Wirusowe RNA może się efektywnie wiązać z RIG-I dzięki obecności grupy trójfosforanowej na końcu 5' RNA (5'-ppp). 5'-ppp o ujemnym ładunku oddziałuje z dodatnio naładowanymi miejscami domeny RD, zakotwiczając RNA w RIG-I. To jednak etap interakcji RNA z RIG-I niezbędny, ale niewystarczający do zniesienia autorepresji RIG-I, a więc do zainicjowania szlaku transdukcji sygnału stymulującego ekspresję IFN- β . Koniecznym warunkiem jest jeszcze zaistnienie stabilnego oddziaływania RIG-I z RNA poprzez związanie RD z regionem poli-U/UC RNA. Następują wówczas zmiany konformacyjne RIG-I, prowadzące do jego aktywacji, oddziaływania RIG-I z MAVS i uruchomienia kaskady molekularnych zdarzeń indukujących syntezę IFN typu I [64].

Genom HCV koduje poliproteinę, która ulega kotranslacyjnemu i potranslacyjnemu cięciu przez komórkowe

i wirusowe proteazy. Produktem proteolizy jest 10 różnych białek, w tym 7 niestrukturalnych (nonstructural, NS), do których należą NS3 i NS4A. NS3 pełni dwie funkcje enzymatyczne. N-końcowy fragment NS3 wykazuje aktywność proteolityczną, a C-terminalny - helikazową, niezbędną w przebiegu procesu replikacji wirusowego genomu i translacji [52]. Domena proteazowa zawiera 180 reszt aminokwasowych. Triadę katalityczną enzymu tworzą trzy spośród nich: histydynowa w pozycji 57 (His-57), asparaginowa w 81 (Asp-81) i serynowa w 139 (Ser-139) [16]. NS4A współdziała z NS3 jako kofaktor proteazy [52].

HCV przeciwdziała rozwojowi odpowiedzi przeciwwirusowej, zapobiegając indukcji syntezy IFN typu I na drodze zależnej od białka MAVS. Strategia HCV opiera się na eliminacji MAVS jako ogniwa ścieżki sygnałowej, zapoczątkowanej przez związanie wirusowego RNA z RIG-I [31]. HCV wykorzystuje w tym celu proteazę serynową NS3/4A, która blokuje szlak indukcji IFN- β w wyniku proteolitycznego rozszczepienia MAVS (ryc. 4). Enzym tnie MAVS w miejscu występowania reszty cysteinowej Cys-508, co skutkuje uwolnieniem N-końcowego fragmentu MAVS do cytosolu. Mutacja MAVS w pozycji Cys-508 czyni je opornym na proteolizę, katalizowaną przez proteazę Ser NS3/4A [44]. N-końcowy fragment odznacza się niższym okresem półtrwania, niż kompletne białko MAVS, zawierające domenę TM. Produkt proteolizy nie wykazuje zdolności do wiązania się z RIG-I i dalszego przekazywania sygnału uruchamiającego odpowiedź na zakażenie HCV. Zatem, proteolityczne rozszczepienie MAVS w miejscu Cys508 to istota wirusowej strategii, zmierzającej do przzerwania ciągłości molekularnego szlaku indukcji syntezy IFN- β , zależnego od RIG-I [46].

Białka NS, w tym NS3 i NS4A, łączą się bezpośrednio z błonami wewnątrzkomórkowymi. Występują złasz-

cza na błonach szorstkiej siateczki śródplazmatycznej (rough endoplasmic reticulum, RER). W zakażonych komórkach błony ER ciasno otaczają mitochondria. Powstają w ten sposób osobliwe struktury błonowe. Proteaza Ser NS3/4A, zlokalizowana na błonie ER, sąsiaduje z MAVS, zakotwiczonym w błonie mitochondrialnej. Odpowiednio bliska odległość między enzymem i MAVS pozwala na efektywną proteolizę substratu [44,52].

PODSUMOWANIE

Białko MAVS jest istotnym ogniwem sygnałowego szlaku komórkowego, indukującego syntezę IFN typu I. Uczestniczy w kaskadzie molekularnych zdarzeń, zmierzających do uruchomienia jednego z mechanizmów przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej. Jest zatem ważnym elementem systemu skutecznego reagowania na czynnik zakaźny. Aktywacja MAVS w odpowiedzi na zakażenie wirusowe wymaga pośrednictwa cytoplazmatycznych sensorów, rozpoznających obcy materiał genetyczny. Są nimi białka RIG-I i MDA-5, wykazujące aktywność helikazy RNA. W przypadku HBV, funkcję sensora pełni dodatkowo polimeraza RNA zależna od DNA, która nadaje wirusowemu materiałowi genetycznemu (DNA) postać rozpoznawalną przez RIG-I (RNA). Degradacja MAVS lub zakłócenie funkcji sygnałowego białka blokuje ścieżkę sygnałową i uniemożliwia indukcję transkrypcji IFN- β w sposób zależny od RIG-I i MDA-5. W związku z tym, HAV, HBV i HCV stosują strategię polegającą na eliminacji MAVS. Białka wirusów zapalenia wątroby dokonują proteolizy MAVS, zmniejszają jego stabilność, wzmagają ubikwitynację i degradację w proteasomach, jak również interferują z aktywnością cytosolowych kinaz, aktywowanych przez MAVS. Tym samym zakłócają transdukcję sygnału, mobilizującego komórkę do odpowiedzi na zakażenie wirusowe.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ablasser A., Bauernfeind F., Hartmann G., Latz E., Fitzgerald K.A., Hornung V.: RIG-I-dependent sensing of poly(dA:dT) through the induction of an RNA polymerase III-transcribed RNA intermediate. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 1065-1072
- [2] Adrain C., Martin S.J.: The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends Biochem. Sci.*, 2001; 26: 390-397
- [3] Aragonès L., Bosch A., Pintó R.M.: Hepatitis A virus mutant spectra under the selective pressure of monoclonal antibodies: codon usage constraints limit capsid variability. *J. Virol.*, 2008; 82: 1688-1700
- [4] Arai M., Suzuki H., Tobita Y., Takagi A., Okamoto K., Ohta A., Sudoh M., Kohara M.: Establishment of infectious HCV virion-producing cells with newly designed full-genome replicon RNA. *Arch. Virol.*, 2011; 156: 295-304
- [5] Arnaud N., Dabo S., Maillard P., Budkowska A., Kalliampakou K.I., Mavromara P., Garcin D., Hugon J., Gatignol A., Akazawa D., Wakita T., Meurs E.F.: Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation. *PLoS One*, 2010; 5: e10575
- [6] Baum A., García-Sastre A.: Differential recognition of viral RNA by RIG-I. *Virulence*, 2011; 2: 166-169
- [7] Bergstroem B., Johnsen I.B., Nguyen T.T., Hagen L., Slupphaug G., Thommesen L., Anthonsen M.W.: Identification of a novel *in vivo* virus-targeted phosphorylation site in interferon regulatory factor-3 (IRF3). *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 24904-24914
- [8] Bouchard M.J., Schneider R.J.: The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J. Virol.*, 2004; 78: 12725-12734
- [9] Bouchier-Hayes L., Martin S.J.: CARD games in apoptosis and immunity. *EMBO Rep.*, 2002; 3: 616-621
- [10] Broquet A.H., Hirata Y., McAllister C.S., Kagnoff M.F.: RIG-I/MDA5/MAVS are required to signal a protective IFN response in rotavirus-infected intestinal epithelium. *J. Immunol.*, 2011; 186: 1618-1626
- [11] Brundage S.C., Fitzpatrick A.N.: Hepatitis A. *Am. Fam. Physician*, 2006; 73: 2162-2168
- [12] Bruss V.: Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res.*, 2004; 106: 199-209
- [13] Cheng G., Zhong J., Chung J., Chisari F.V.: Double-stranded DNA and double-stranded RNA induce a common antiviral signaling pathway in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 9035-9040



- [14] Chiu Y.H., Macmillan J.B., Chen Z.J.: RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway. *Cell*, 2009; 138: 576-591
- [15] Costa-Mattioli M., Di Napoli A., Ferre V., Billaudel S., Perez-Bercoff R., Cristina J.: Genetic variability of hepatitis A virus. *J. Gen. Virol.*, 2003; 84: 3191-3201
- [16] De Francesco R., Steinkuhler C.: Structure and function of the hepatitis C virus NS3-NS4A serine proteinase. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2000; 242: 149-169
- [17] Ding Y., Sheng Q., Ma L., Dou X.: Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China. *Virol. J.*, 2013; 10: 17
- [18] Dixit E., Boulant S., Zhang Y., Lee A.S., Odendall C., Shum B., Hacoen N., Chen Z.J., Whelan S.P., Fransen M., Nibert M.L., Superti-Furga G., Kagan J.C.: Peroxisomes are signaling platforms for antiviral innate immunity. *Cell*, 2010; 141: 668-681
- [19] Drahos J., Racianello V.R.: Cleavage of IPS-1 in cells infected with human rhinovirus. *J. Virol.*, 2009; 83: 11581-11587
- [20] Faul E.J., Wanjalla C.N., Suthar M.S., Gale M., Wirblich C., Schnell M.J.: Rabies virus infection induces type I interferon production in an IPS-1 dependent manner while dendritic cell activation relies on IFNAR signaling. *PLoS Pathog.*, 2010; 6: e1001016
- [21] Feng M., Ding Z., Xu L., Kong L., Wang W., Jiao S., Shi Z., Greene M.L., Cong Y., Zhou Z.: Structural and biochemical studies of RIG-I antiviral signaling. *Protein Cell*, 2013; 4: 142-154
- [22] Feng Q., Hato S.V., Langereis M.A., Zoll J., Virgen-Slane R., Peisley A., Hur S., Semler B.L., van Rij R.P., van Kuppeveld F.J.: MDA5 detects the double-stranded RNA replicative form in picornavirus-infected cells. *Cell Rep.*, 2012; 2: 1187-1196
- [23] Figlerowicz M., Formanowicz P., Kędziora P., Alejska M., Jackowiak P., Błażewicz J., Szużewski W., Figlerowicz M.: Znaczenie kliniczne zmian w populacji HCV w pierwszych tygodniach leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C interferonem i rybawiryną. *Przegl. Epidemiol.*, 2005; 59: 581-590
- [24] Franco E., Meleleo C., Serino L., Sorbara D., Zaratti L.: Hepatitis A: epidemiology and prevention in developing countries. *World J. Hepatol.*, 2012; 4: 68-73
- [25] Friedrich-Rust M., Zeuzem S., Sarrazin C.: Current therapy for hepatitis C. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2007; 22: 341-349
- [26] Gao W., Hu J.: Formation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: removal of genome-linked protein. *J. Virol.*, 2007; 81: 6164-6174
- [27] Gitlin L., Barchet W., Gilfillan S., Cella M., Beutler B., Flavell R.A., Diamond M.S., Colonna M.: Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidilic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2006; 103: 8459-8464
- [28] Hong G.S., Jung Y.K.: Caspase recruitment domain (CARD) as a bi-functional switch of caspase regulation and NF- κ B signals. *J. Biochem. Mol. Biol.*, 2002; 35: 19-23
- [29] Hornung V., Ellegast J., Kim S., Brzózka K., Jung A., Kato H., Poeck H., Akira S., Conzelmann K.K., Schlee M., Endres S., Hartmann G.: 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*, 2006; 314: 994-997
- [30] Hou F., Sun L., Zheng H., Skaug B., Jiang Q.X., Chen Z.J.: MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response. *Cell*, 2011; 146: 448-461
- [31] Imran M., Waheed Y., Manzoor S., Bilal M., Ashraf W., Ali M., Ashraf M.: Interaction of hepatitis C virus proteins with pattern recognition receptors. *Virol. J.*, 2012; 9: 126
- [32] Jabłońska A., Paradowska E.: Rola receptorów RIG-I-podobnych w odpowiedzi przeciwwirusowej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 541-556
- [33] Johnson C.L., Owen D.M., Gale M.Jr.: Functional and therapeutic analysis of hepatitis C virus NS3.4A protease control of antiviral immune defense. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 10792-10803
- [34] Karoney M.J., Siika A.M.: Hepatitis C virus (HCV) infection in Africa: a review. *Pan Afr. Med. J.*, 2013; 14: 44
- [35] Kato H., Takahashi K., Fujita T.: RIG-I-like receptors: cytoplasmic sensors for non-self RNA. *Immunol. Rev.*, 2011; 243: 91-98
- [36] Kato H., Takeuchi O., Mikamo-Satoh E., Hirai R., Kawai T., Matsushita K., Hiiragi A., Dermody T.S., Fujita T., Akira S.: Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 1601-1610
- [37] Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., Uematsu S., Jung A., Kawai T., Ishii K.J., Yamaguchi O., Otsu K., Tsujimura T., Koh C.S., Reis e Sousa C. i wsp.: Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, 2006; 441: 101-105
- [38] Kawai T., Takahashi K., Sato S., Coban C., Kumar H., Kato H., Ishii K.J., Takeuchi O., Akira S.: IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 981-988
- [39] Kfutwah A.K., Tejiokem M.C., Njoum R.: A low proportion of HBsAg among HBsAg-positive pregnant women with known HIV status could suggest low perinatal transmission of HBV in Cameroon. *Virol. J.*, 2012; 9: 62
- [40] Koch A., Yoon Y., Bonekamp N.A., McNiven M.A., Schrader M.: A role for Fis1 in both mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells. *Mol. Biol. Cell*, 2005; 16: 5077-5086
- [41] Koshiba T., Bashiruddin N., Kawabata S.: Mitochondria and antiviral innate immunity. *Int. J. Biochem. Mol. Biol.*, 2011; 2: 257-262
- [42] Kumar H., Kawai T., Kato H., Sato S., Takahashi K., Caban C., Yamamoto M., Uematsu S., Ishii K.J., Takeuchi O., Akira S.: Essential role of IPS-1 in innate immune responses against RNA viruses. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 1795-1803
- [43] Kumar M., Jung S.Y., Hodgson A.J., Madden C.R., Qin J., Slagle B.L.: Hepatitis B virus regulatory HBx protein binds to adaptor protein IPS-1 and inhibits the activation of beta interferon. *J. Virol.*, 2011; 85: 987-995
- [44] Li X.D., Sun L., Seth R.B., Pineda G., Chen Z.J.: Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 17717-17722
- [45] Li Y., Xie J., Wu S., Xia J., Zhang P., Liu C., Zhang P., Huang X.: Protein kinase regulated by dsRNA downregulates the interferon production in dengue virus- and dsRNA-stimulated human lung epithelial cells. *PLoS One*, 2013; 8: e55108
- [46] Loo Y.M., Owen D.M., Li K., Erickson A.K., Johnson C.L., Fish P.M., Carney D.S., Wang T., Ishida H., Yoneyama M., Fujita T., Saito T., Lee W.M., Hagedorn C.H., Lau D.T., Weinman S.A., Lemon S.M., Gale M.Jr.: Viral and therapeutic control of IFN- β promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 6001-6006
- [47] Lugoboni F., Pajusco B., Albiero A., Quagliò G.: Hepatitis A virus among drug users and the role of vaccination: a review. *Front. Psychiatry*, 2011; 2: 79
- [48] Malmgaard L.: Induction and regulation of IFNs during viral infections. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2004; 24: 439-454
- [49] McWhirter S.M., Tenoever B.R., Maniatis T.: Connecting mitochondria and innate immunity. *Cell*, 2005; 122: 645-647
- [50] Michailidis E., Kirby K.A., Hachiya A., Yoo W., Hong S.P., Kim S.O., Folk W.R., Sarafianos S.G.: Antiviral therapies: focus on Hepatitis B reverse transcriptase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2012; 44: 1060-1071

- [51] Moradpour D., Penin F.: Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2013; 369: 113-142
- [52] Mottola G., Cardinali G., Ceccacci A., Trozzi C., Bartholomew L., Torrisi M.R., Pedrazzini E., Bonatti S., Migliaccio G.: Hepatitis C virus nonstructural proteins are localized in a modified endoplasmic reticulum of cells expressing viral subgenomic replicons. *Virology*, 2002; 293: 31-43
- [53] Mukherjee A., Morosky S.A., Delorme-Axford E., Dybdahl-Sissoko N., Oberste M.S., Wang T., Coyne C.B.: The coxsackievirus B 3C^{pro} protease cleaves MAVS and TRIF to attenuate host type I interferon and apoptotic signaling. *PLoS Pathog.*, 2011; 7: e1001311
- [54] Onoguchi K., Onomoto K., Takamatsu S., Jogi M., Takemura A., Morimoto S., Julkunen I., Namiki H., Yoneyama M., Fujita T.: Virus-infection or 5'ppp-RNA activates antiviral signal through redistribution of IPS-1 mediated by MFN1. *PLoS Pathog.*, 2010; 6: e1001012
- [55] Pairan A., Bruss V.: Functional surfaces of the hepatitis B virus capsid. *J. Virol.*, 2009; 83: 11616-11623
- [56] Papadakis M.A., Elefsiniotis I.S., Vlahos G., Daskalakis G., Barbatis C., Antsaklis A.: Intrauterine-transplacental transmission of hepatitis B virus (HBV) from hepatitis B e antigen negative (precore mutant, G1896A) chronic HBV infected mothers to their infants. Preliminary results of a prospective study. *J. Clin. Virol.*, 2007; 38: 181-183
- [57] Paulmann D., Magulski T., Schwarz R., Heitmann L., Flehmig B., Vallbracht A., Dotzauer A.: Hepatitis A virus protein 2B suppresses beta interferon (IFN) gene transcription by interfering with IFN regulatory factor 3 activation. *J. Gen. Virol.*, 2008; 89: 1593-1604
- [58] Pichlmair A., Schulz O., Tan C.P., Naslund T.I., Liljestrom P., Weber F., Reis e Sousa C.: RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science*, 2006; 314: 997-1001
- [59] Plauzolles A., Lucas M., Gaudieri S.: Hepatitis C virus adaptation to T-cell immune pressure. *ScientificWorldJournal*, 2013; 2013: 673240
- [60] Potter J.A., Randall R.E., Taylor G.L.: Crystal structure of human IPS-1/MAVS/VISA/Cardif caspase activation recruitment domain. *BMC Struct. Biol.*, 2008; 8: 11
- [61] Prusiner S.B.: Cell biology. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science*, 2012; 336: 1511-1513
- [62] Ranjbar R., Davari A., Izadi M., Jonaidi N., Alavian S.M.: HIV/HBV co-infections: epidemiology, natural history, and treatment: a review article. *Iran. Red Crescent Med. J.*, 2011; 13: 855-862
- [63] Rybicka M., Stalke P., Charmuszko U., Bielawski K.P.: Wpływ polimorfizmu wirusa zapalenia wątroby typu B na przebieg choroby u osób przewlekle zakażonych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 244-254
- [64] Saito T., Owen D.M., Jiang F., Marcotrigiano J., Gale M.Jr.: Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA. *Nature*, 2008; 454: 523-527
- [65] Seth R.B., Sun L., Ea C.K., Chen Z.J.: Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF3. *Cell*, 2005; 122: 669-682
- [66] Sharma S., Fitzgerald K.A.: Viral defense: it takes two MAVS to tango. *Cell*, 2010; 141: 570-572
- [67] Solis M., Nakhaei P., Jalalirad M., Lacoste J., Douville R., Arguello M., Zhao T., Laughrea M., Wainberg M.A., Hiscott J.: RIG-I-mediated antiviral signaling is inhibited in HIV-1 infection by a protease-mediated sequestration of RIG-I. *J. Virol.*, 2011; 85: 1224-1236
- [68] Stabinski L., Reynolds S.J., Ocamo P., Laeyendecker O., Serwadda D., Gray R.H., Wawer M., Thomas D.L., Quinn T.C., Kirk G.D.: Hepatitis B virus and sexual behavior in Rakai, Uganda. *J. Med. Virol.*, 2011; 83: 796-800
- [69] Sumpter R.Jr., Loo Y.M., Foy E., Li K., Yoneyama M., Fujita T., Lemon S.M., Gale M.Jr.: Regulating intracellular antiviral defense and permissiveness to hepatitis C virus RNA replication through a cellular RNA helicase, RIG-I. *J. Virol.*, 2005; 79: 2689-2699
- [70] Suthar M.S., Ma D.Y., Thomas S., Lund J.M., Zhang N., Daffis S., Rudensky A.Y., Bevan M.J., Clark E.A., Kaja M.K., Diamond M.S., Gale M.Jr.: IPS-1 is essential for the control of West Nile virus infection and immunity. *PLoS Pathog.*, 2010; 6: e1000757
- [71] Tam A.B., Mercado E.L., Hoffmann A., Niwa M.: ER stress activates NF- κ B by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK. *PLoS One*, 2012; 7: e45078
- [72] Thomas S.L., Newell M.L., Peckham C.S., Ades A.E., Hall A.J.: A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int. J. Epidemiol.*, 1998; 27: 108-117
- [73] Tuite M.F., Serio T.R.: The prion hypothesis: from biological anomaly to basic regulatory mechanism. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010; 11: 823-833
- [74] van Regenmortel M.H., Mayo M.A., Fauquet C.M., Maniloff J.: Virus nomenclature: consensus versus chaos. *Arch. Virol.*, 2000; 145: 2227-2232
- [75] Wang L., Li S., Dorf M.E.: NEMO binds ubiquitinated TANK-binding kinase 1 (TBK1) to regulate innate immune responses to RNA viruses. *PLoS One*, 2012; 7: e43756
- [76] Weasley A., Fiore A., Bell B.P.: Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol. Rev.*, 2006; 28: 101-111
- [77] Webster D.P., Klenerman P., Dusheiko G.M.: Hepatitis C. *Lancet*, 2015; 385: 1124-1135
- [78] Wei C., Ni C., Song T., Liu Y., Yang X., Zheng Z., Jia Y., Yuan Y., Guan K., Xu Y., Cheng X., Zhang Y., Yang X., Wang Y., Wen C., Wu Q., Shi W., Zhong H.: The hepatitis B virus X protein disrupts innate immunity by downregulating mitochondrial antiviral signaling protein. *J. Immunol.*, 2010; 185: 1158-1168
- [79] Wheeler C., Vogt T.M., Armstrong G.L., Vaughan G., Weltman A., Nainan O.V., Dato V., Xia G., Waller K., Amon J., Lee T.M., Highbaugh-Battle A., Hembree C., Evenson S., Ruta M.A., Williams I.T., Fiore A.E., Bell B.P.: An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353: 890-897
- [80] Wilkins T., Malcolm J.K., Raina D., Schade R.R.: Hepatitis C: Diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*, 2010; 81: 1351-1357
- [81] Yang Y., Liang Y., Qu L., Chen Z., Yi M., Li K., Lemon S.M.: Disruption of innate immunity due to mitochondrial targeting of a picornaviral protease precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 7253-7258
- [82] Yoneyama M., Fujita T.: RNA recognition and signal transduction by RIG-I-like receptors. *Immunol. Rev.*, 2009; 227: 54-65
- [83] Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Schinobu N., Imaizumi T., Miyagishi M., Taira K., Akira S., Fujita T.: The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.*, 2004; 5: 730-737
- [84] Zhang Q.M., Song W.Q., Li Y.J., Qian J., Zhai A.X., Wu J., Li A.M., He J.M., Zhao J.Y., Yu X., Wei L.L., Zhang F.M.: Over-expression of mitochondrial antiviral signaling protein inhibits coxsackievirus B3 infection by enhancing type-I interferons production. *Virol. J.*, 2012; 9: 312

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

