

УДК 612.017.01

ФАКТОР РЕСТРИКЦИИ РЕТРОВИРУСОВ TRIM5 α : МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

© 2020 г. Д. В. Глазкова^{a, b}, Ф. А. Урусов^{a, b, *}, Е. В. Богословская^a, Г. А. Шипулин^a

^aЦентр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью
Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Москва, 119992 Россия

^bНаучно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова, Москва, 105275 Россия

*e-mail: flanger.fx@mail.ru

Поступила в редакцию 19.03.2020 г.

После доработки 14.04.2020 г.

Принята к публикации 16.04.2020 г.

Известно, что устойчивость обезьян Старого света к ВИЧ-1 обусловлена противовирусной активностью белка TRIM5 α – внутриклеточного фактора рестрикции ретровирусов. Это обстоятельство определяет потенциальную возможность использования TRIM5 α при ВИЧ-инфекции у человека. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы подавления репликации ВИЧ-1 белком TRIM5 α и возможность применения этого белка в генной терапии ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: TRIM5 α , ВИЧ-1, генная терапия

DOI: 10.31857/S0026898420050031

ВВЕДЕНИЕ

Внутриклеточные факторы рестрикции вирусов – одна из составляющих врожденного иммунитета, играют важную роль в защите организма от вирусных инфекций. К этим факторам относятся многие белки семейства TRIM (TRIPartite Motif) [1, 2]. Настоящий обзор посвящен одному из этих белков – TRIM5 α , который впервые был охарактеризован как фактор устойчивости клеток обезьян Старого света к ВИЧ-1 [3]. На сегодняшний день ортологи белка TRIM5 α найдены у всех приматов, включая человека. Накоплено достаточно много данных об антивирусных свойствах TRIM5 α в отношении различных ретровирусов [4–7].

TRIM5 α (α -изоформа белка TRIM5) входит в большое семейство белков TRIM, все члены которого содержат общий структурный мотив [2], известный как RBCC, состоящий из трех частей: N-концевого RING-домена (R), расположенного за ним одного или двух В-box-доменов (В-Box2) и спирального домена coil-coiled (CC) (рис. 1). Кроме общего мотива, многие TRIM-белки содержат еще один, последний, С-концевой домен, очень разнообразный по своей структуре и свойствам [8]. С-концевой домен TRIM5 α , называемый PRYSPRY, или В30.2 (рис. 1), отвечает за распознавание и связывание ретровирусных капсидов внутри клетки [9–13].

Далее мы подробно рассмотрим структуру белка TRIM5 α , функции его доменов и их роль в противовирусной активности, а также возможность применения TRIM5 α в генной терапии ВИЧ-инфекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ TRIM5 α С ВИРУСНЫМ КАПСИДОМ

Вирусные капсиды распознаются мультимерными структурами TRIM5 α

Для лучшего понимания механизмов рестрикции TRIM5 α рассмотрим взаимодействие белка TRIM5 α и вирусного капсида. Большая часть данных получена с использованием TRIM5 α макак-резусов, способного подавлять репликацию ВИЧ-1.

Капсид ВИЧ-1, а также других ретровирусов, имеет регулярную структуру. Белок р24, из которого состоит оболочка капсида, в основном образует гексамеры, каждый из которых контактирует с шестью соседними гексамерами (рис. 2), формируя фулерен-подобную структуру [14–16]. Показано, что TRIM5 α макак-резусов (TRIM5 α -rh) способен распознавать и связывать капсид ВИЧ-1 [12, 17, 18]. Это взаимодействие эффективно при целостности поверхности капсида вируса, однако TRIM5 α очень слабо связывается с растворенными



Рис. 1. Структура белка TRIM5α.

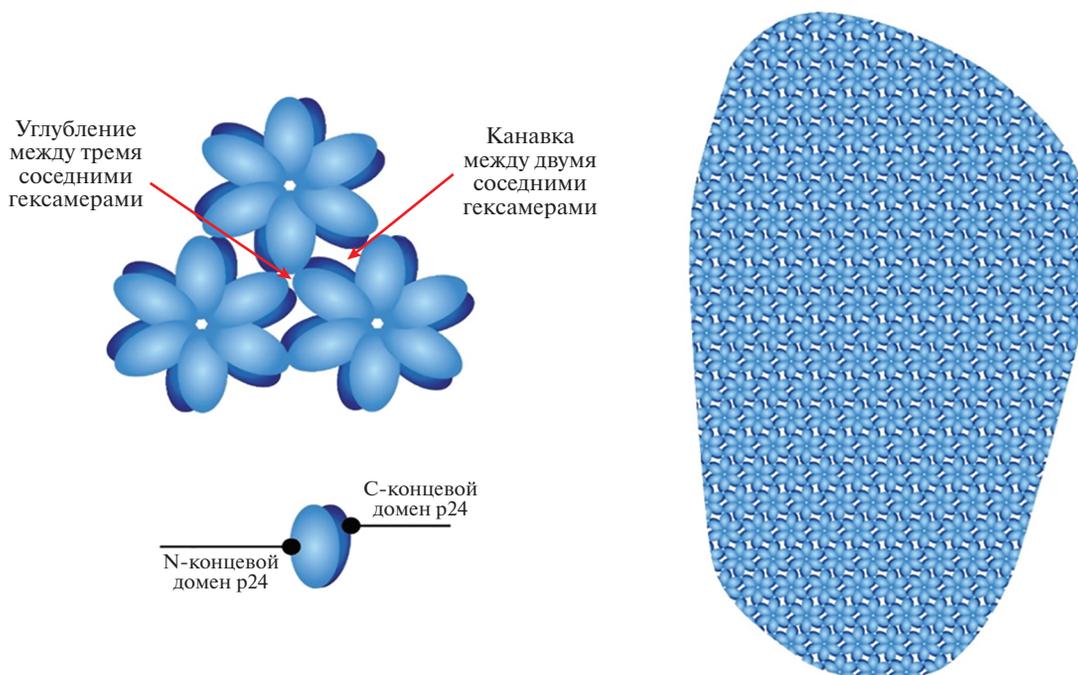


Рис. 2. Объединение вирусного белка p24 в гексамеры и структура капсида ВИЧ-1.

ми мономерными или димерными капсидными белками [19, 20].

С другой стороны, для эффективного связывания капсида необходима олигомеризация молекул TRIM5α, поскольку один С-концевой PRYSPRY-домен TRIM5α достаточно слабо взаимодействует с капсидом [21]. Это взаимодействие многократно усиливается за счет множественного связывания капсида с олигомерами TRIM5α [22]. Оказалось, что олигомеры TRIM5α представляют собой сложную гексагональную структуру, причем способность образовывать гексагональные сети непосредственно связана с антивирусной активностью белка TRIM5α [17, 22, 23].

Результаты изучения структуры и сборки олигомеров TRIM5α подробно описаны в нескольких работах [22–27]. Образование олигомеров происходит в два этапа с участием доменов СС и В-Box2. На первом этапе молекулы TRIM5α образуют антипараллельные симметричные димеры, связываясь через СС-домен таким образом, что N-концевые RING-домены двух молекул оказываются разнесенными на расстояние 17 нм

и находятся на разных концах вытянутого димера. При этом С-концевые PRYSPRY-домены располагаются в центре (рис. 3а) [23, 26, 28].

При образовании структур второго уровня димеры связываются за счет взаимодействия В-Box2-доменов, при этом один В-Box2-домен способен связываться с двумя другими такими же доменами. Таким образом, в одной точке объединяются три димера TRIM5α (рис. 3б) [22, 29].

Образующаяся гексагональная структура TRIM5α комплементарна пространственной организации капсида, что приводит к идеальному расположению PRYSPRY-доменов по отношению к повторяющимся сайтам связывания на поверхности капсида [17, 18, 22–24, 29] (рис. 3в).

О важной роли гексамерных структур в функционировании TRIM5α свидетельствует тот факт, что мутанты TRIM5α-rh, у которых нарушено взаимодействие между В-Box2-доменами, не способны объединяться в высокомолекулярные комплексы и связывать капсид ВИЧ-1. Как следствие, такие мутанты TRIM5α-rh утрачивают способность ингибировать ВИЧ-инфекцию [22].

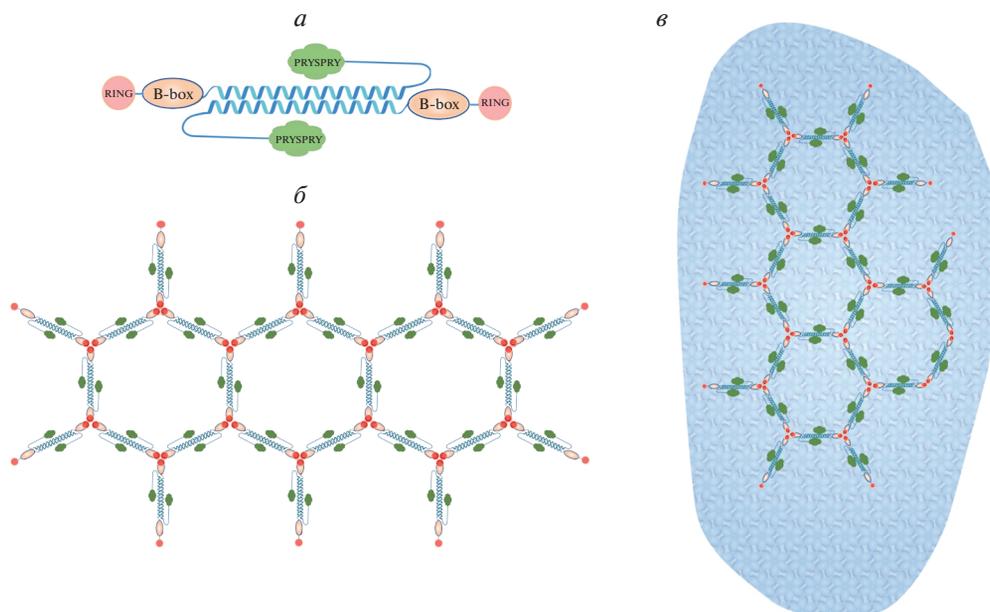


Рис. 3. Мультимеризация белка TRIM5 α . *a* – Схематическое изображение димера TRIM5 α . *б* – Объединение димеров TRIM5 α в гексагональные структуры. *в* – Взаимодействие гексагональных структур TRIM5 α с вирусным капсидом.

Объединение белка TRIM5 α в олигомерные структуры, по-видимому, определяет особенность его локализации в клетке в составе цитоплазматических телец [1, 30]. В клетке часть TRIM5 α находится в цитоплазматических тельцах, другая его часть диффузно распределена по цитоплазме. Между цитоплазматическими тельцами и цитоплазмой происходит непрерывный обмен, при котором отдельные молекулы могут покидать цитоплазматические тельца, а молекулы из цитоплазмы могут присоединяться к цитоплазматическим тельцам [31]. Размер цитоплазматических телец увеличивается при инфекции, что, по всей видимости, связано с формированием мультимеров TRIM5 α вокруг вирусных капсидов [32, 33].

Специфичность распознавания капсида обусловлена PRYSPRY-доменом TRIM5 α

Степень рестрикции ретровирусов белком TRIM5 α зависит от специфичности PRYSPRY-домена, который выборочно распознает ретровирусные капсиды. Для этого домена характерна высокая степень межвидового полиморфизма, что делает видоспецифичной его способность распознавать различные вирусы [9–11, 34, 35]. Так, TRIM5 α -rh является фактором рестрикции ВИЧ-1, но не защищает клетки обезьян от SIV. TRIM5 α человека (huTRIM5 α) полностью защищает клетки человека от N-тропного вируса лейкоза мышей (N-MLV), вируса инфекционной анемии лошадей и отчасти от ВИЧ-2, но с ВИЧ-1 взаимодействует очень слабо [5–7]. Предполагается, что межвидовой поли-

морфизм связан с адаптацией ортологов TRIM5 α к тем или иным ретровирусам в процессе коэволюции [34].

Как уже упоминалось, сам PRYSPRY-домен обладает невысокой аффинностью к вирусному капсиду [21], но благодаря олигомеризации молекул TRIM5 α с капсидом связывается сразу множество PRYSPRY-доменов, что усиливает взаимодействие [17, 36]. Также считается, что в составе мультимерных структур PRYSPRY-домены расположены оптимальным образом по отношению к повторяющимся поверхностным сайтам вирусного капсида [28]. Важно отметить, что мультимеризация на поверхности капсида происходит только при специфическом распознавании PRYSPRY-доменом конкретного ретровируса. Так, показано, что huTRIM5 α не образует гексагональной структуры на капсиде ВИЧ-1 [18].

Детерминанты рестрикционной специфичности в белке TRIM5 α локализованы в четырех вариабельных петлях (V1–V4) на поверхности PRYSPRY-домена (рис. 4). Петли V2–V4 контактируют с канавкой, образованной в месте соединения двух соседних p24-гексамеров капсида (рис. 2), а петля V1 находится в углублении, образованном тремя соседними гексамерами [37].

Показано, что замена даже одного аминокислотного остатка в вариабельной петле V1 может приводить к изменению специфичности рестрикции белка TRIM5 α . Замена аргинина на пролин в позиции 332 достаточна для того, чтобы huTRIM5 α приобрел способность подавлять размножение ВИЧ-1 [18].

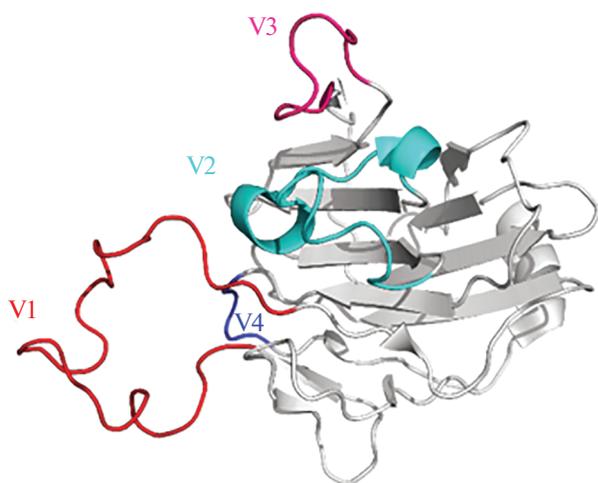


Рис. 4. Пространственная структура PRYSPRY-домена TRIM5 α макак-резусов (PDB id: 2LM3). Показаны переменные петли V1–V4, серым выделена консервативная часть домена.

После того, как было показано, что TRIM5 α -rh обуславливает устойчивость макак-резусов к ВИЧ-1, были предприняты попытки внести изменения в huTRIM5 α , способные направить его против ВИЧ-1. Установлено, что наибольшему эволюционному изменению подвержен небольшой участок из 11–13 аминокислотных остатков в V1-области PRYSPRY-домена [34]. Создан гибридный белок, в котором 11 аминокислотных остатков в huTRIM5 α заменили на 13 остатков TRIM5 α -rh. Этот белок hu-rhTRIM5 α приобрел способность эффективно ингибировать репликацию ВИЧ-1 [38].

Эффективность hu-rhTRIM5 α показана в культурах клеток MAGI-CXCR4, чувствительных к ВИЧ-1. В зараженных культурах hu-rhTRIM5 α снижал скорость репликации вируса в 10 раз и обеспечивал преимущественное размножение модифицированных клеток [38]. Способность химерного гена *hu-rhTRIM5 α* подавлять ВИЧ-1 показана также на макрофагах и Т-лимфоцитах человека, полученных из первичных стволовых гемопоэтических клеток CD34+ [38].

Через несколько лет после создания химерного гена *hu-rhTRIM5 α* появился другой вариант гена *huTRIM5 α* , который содержит только две точечные мутации R332G и R335G в той же области PRYSPRY-домена [39]. Этот вариант TRIM5 α (R332G-R335G) получен путем отбора устойчивых к ВИЧ-1 клеток, содержащих варианты гена TRIM5 α со случайными мутациями в области PRYSPRY-домена. Способность R332G-R335G TRIM5 α взаимодействовать с капсидами различных штаммов ВИЧ-1 показана на перевиваемой клеточной линии TE671. Выявлено значительное снижение репликации вируса на клетках

CEM.NKR-CCR5, содержащих R332G-R335G TRIM5 α , хотя полностью подавить размножение вируса не удалось [40]. Впоследствии был предложен способ внесения мутаций R332G-R335G с помощью опосредованного CRISPR-Cas9 редактирования генома [41].

Еще один вариант видоизмененного huTRIM5 α – это TrimR323-332. В этом случае несколько аминокислотных остатков в V1-петле PRYSPRY-домена заменили аминокислотными остатками TRIM5 α -rh, локализованными в тех же позициях [10]. Тестирование различных комбинаций точечных замен показало, что одновременное введение мутаций P323R, K324N, I328M, G330Q, R332P в huTRIM5 α предотвращает инфицирование клеток ВИЧ-1 [33].

Таким образом, во всех этих случаях внесение изменений в домен PRYSPRY huTRIM5 α позволило направить активность белка против вируса ВИЧ-1, что свидетельствует о непосредственном участии этого домена в противовирусной активности белка. Следует отметить, что ВИЧ-1 не продуцирует какие-либо факторы, способные блокировать активность TRIM5 α , что позволяет рассматривать TRIM5 α в качестве фактора рестрикции, перспективного для развития стратегий генной терапии ВИЧ-инфекции.

МЕХАНИЗМЫ БЛОКИРОВАНИЯ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕЛКОМ TRIM5 α

В настоящее время отсутствует полное понимание механизмов инактивации ретровирусов белком TRIM5 α в цитоплазме клетки. Предполагается, что TRIM5 α задействован в нескольких процессах, блокирующих репликацию ВИЧ-1.

Убиквитинзависимое подавление обратной транскрипции

Один из важных этапов жизненного цикла любого ретровируса – обратная транскрипция геномной РНК. Известно, что в процесс обратной транскрипции и формирование прединтеграционного комплекса вовлечен капсид вируса, часть которого сохраняется вплоть до входа прединтеграционного комплекса в ядро [42, 43]. Обнаружено, что в клетках, защищенных TRIM5 α , продукты обратной транскрипции не образуются [44]. В дальнейшем оказалось, что блокирование обратной транскрипции зависит от убиквитин-протеасомной системы: в присутствии ингибиторов протеасомы TRIM5 α не препятствует синтезу вирусной кДНК и образованию прединтеграционных комплексов [45]. Колокализация TRIM5 α и протеасомных компонентов в клетке также свидетельствует об их непосредственном взаимодействии [46, 47]. Есть предположение, что функции TRIM5 α могут реализоваться через активацию особых протеа-

сом, характерных для иммунных клеток – иммунопротеасом [48].

Привлечение убиквитин-протеасомной системы происходит при участии RING-домена TRIM5 α , обладающего активностью E3-убиквитинлигазы, которая в данном случае выполняет функцию самоубиквитинирования [49]. E3-лигаза RING взаимодействует с Ube2W (убиквитин-конъюгирующий фермент E2), в результате чего моноубиквитинированию подвергается N-концевой аминокислотный остаток TRIM5 α [50]. Предполагается, что этот процесс происходит в цитоплазматических тельцах, и значительная часть молекул белка TRIM5 α в клетке содержит на N-конце один остаток убиквитина.

К единственному убиквитину на N-конце молекулы TRIM5 α присоединяются следующие молекулы убиквитина, образуя полиубиквитиновые цепочки, при этом наращивание цепей может происходить по лизиновым остаткам убиквитина в положении 11, 29, 48 и 63 [49, 51]. Модифицированные таким образом белки направляются в протеасому, где быстро расщепляются [51, 52]. По-видимому, ассоциированные с TRIM5 α вирусные компоненты также подвергаются деградации в протеасомах, причем до прохождения обратной транскрипции, что приводит к отсутствию продуктов обратной транскрипции. Однако функционирование убиквитин-протеасомной системы не является условием, необходимым для подавления ВИЧ-инфекции белком TRIM5 α . При ингибировании убиквитин-протеасомной системы хотя и наблюдается синтез вирусной кДНК и образование прединтеграционных комплексов, но не происходит переноса таких комплексов в ядро и последующей интеграции провирусной ДНК, в результате вирус не реплицируется [45, 53]. Таким образом, существуют дополнительные механизмы, которые обеспечивают подавление инфекции белком TRIM5 α .

TRIM5 α и аутофагия

Получены доказательства связи TRIM5 α с еще одной системой деградации белков – аутофагией – лизосомным путем деградации крупных белковых агрегатов в клетке. Показано, что TRIM5 α способен инициировать аутофагию за счет объединения в функциональный комплекс двух ключевых компонентов инициации аутофагосом – ULK1 и BECLIN1, а блокирование экспрессии TRIM5 α ингибирует индукцию аутофагии [54]. Кроме того, в белке TRIM5 α найдены два LIR-мотива (LC3-Interacting Region), с которыми взаимодействуют белки семейства ATG8 (autophagy related 8), связанные с образованием аутофагосомы [55].

Аутофагия, как и убиквитин-протеасомная система, не относится к биохимическим путям, абсолютно необходимым для подавления вирусной инфекции [49, 56]. Обработка клеток ингибитором аутофагии 3-метиладенином не влияла на вирусную рестрикцию [49]. Роль каждого из путей деградации – убиквитин-протеасомной системы и аутофагии, в рестрикции вирусов еще недостаточно изучена и, по всей видимости, может зависеть от физиологических условий, типа клеток или вируса. Так, установлено, что ВИЧ-1, проникая в клетки Лангерганса человека через лектиновый рецептор Langerin, инициирует аутофагию, при этом белок huTRIM5 α участвует в сборке аутофагосомы, в которой происходит деградация вируса [57]. Данная функция huTRIM5 α обнаружена только в специфичной субпопуляции дендритных клеток, она не характерна для CD4+ лимфоцитов, основной популяции клеток, поражаемой ВИЧ-1.

Взаимодействие TRIM5 α с капсидом вируса

При ингибировании функционирования убиквитин-протеасомной системы, а также при ингибировании процесса аутофагии в инфицированных ВИЧ-1 клетках TRIM5 α -rh не препятствует образованию вирусной кДНК, при этом наблюдается скопление цитоплазматических телец, содержащих вирусные капсиды [58, 59]. Тем не менее, дальнейшего развития инфекции в клетке не происходит [45, 53, 60], что говорит о дополнительных механизмах рестрикции вируса белком TRIM5 α .

Высказано предположение, что само связывание белка TRIM5 α с капсидом приводит к блокированию инфекции [58]. Однако это предположение, по-видимому, не вполне корректно, поскольку получены мутантные варианты TRIM5 α , способные связываться с капсидом, но не ингибировать ВИЧ-инфекцию [61, 62]. Поэтому предприняты попытки изучения взаимодействия TRIM5 α и капсида. В нескольких биохимических исследованиях *in vitro* показано, что очищенный белок TRIM5 α может вызывать деградацию искусственно собранных капсидов. По-видимому, связывание TRIM5 α способно дестабилизировать капсид [25, 63, 64]. Выдвинуто несколько предположений о механизмах такой дестабилизации. Так, предполагалось, что локальные несоответствия между решеткой капсида и гексагональными олигомерами TRIM5 α могут приводить к разрывам в оболочке капсида [17]. Возможно также, что линкер L2 (последовательность между доменами CC и PRYSPRY) способен подвергаться конформационным изменениям, при переходе между которыми решетка капсида может разрываться [62].

Однако в других работах описано образование стабильных комплексов между искусственно собранными капсидами ВИЧ-1 и белком TRIM5 α [18, 29]. В пользу того, что TRIM5 α стабилизирует

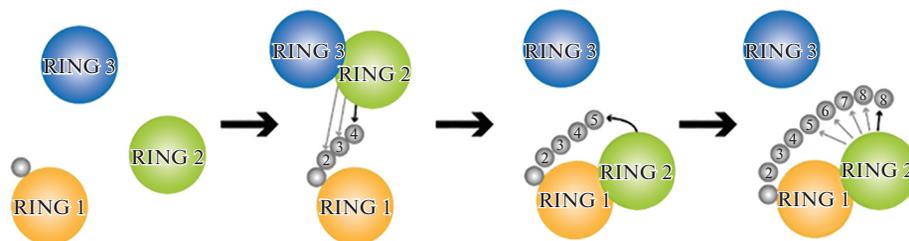


Рис. 5. Модель двухэтапного процесса K63-полиубиквитинирования TRIM5 α при пространственном сближении трех RING-доменов в присутствии вируса.

вирусный капсид, свидетельствует и образование комплексов капсид–TRIM5 α в клетках с блокированными функциями протеасом или при подавлении убиквитинирования [60]. Показано также, что взаимодействие с белком TRIM5 α делает капсид более жестким, вызывая изменения в его четвертичной структуре [65].

Таким образом, данные о взаимодействии капсида и TRIM5 α весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Кроме того, многие из этих данных получены *in vitro*, в то время как в естественных условиях на взаимодействие могут влиять дополнительные клеточные факторы. Так, недавно обнаружено, что низкомолекулярное вещество IP6 (inositol hexakisphosphate) участвует в сборке капсида и влияет на его стабильность в клетке [66, 67]. Следовательно, взаимодействие капсида с TRIM5 α целесообразно изучать с учетом влияния IP6 [68].

TRIM5 α и активация иммунитета через убиквитинирование

Кроме взаимодействия с убиквитин-протеасомной системой и аутофагосомой, самоубиквитинирование TRIM5 α связано еще с одной важной функцией, а именно с активацией антивирусного статуса клетки в ответ на вирусную инфекцию. Показано, что в присутствии вируса TRIM5 α активирует факторы транскрипции NF- κ B и AP1, которые, в свою очередь, усиливают экспрессию генов таких провоспалительных факторов, как CXCL9, CXCL10, CCL8, IL-6, IL-8, PTGS2 (COX2), причем этот процесс зависит от убиквитина [59, 69]. Установлено, что в данном случае убиквитинирование происходит при взаимодействии RING-домена и убиквитин-конъюгирующего E2-фермента Ube2N/Ube2V2. В результате на N-концевом моноубиквитине белка TRIM5 α наращиваются полиубиквитиновые цепочки, соединенные через K63 [50, 51].

Важно, что E3-лигазной активностью обладают только объединенные в димеры RING-домены, которые вместе образуют активный каталитический центр [70]. Объединение TRIM5 α в структуры высокого порядка через В-Box2-домены спо-

собствует сближению RING-доменов и обеспечивает образование активных димеров RING.

Fletcher и соавт. [51] показали, что полиубиквитинирование остатка K63 в составе первого N-концевого убиквитина происходит в два этапа. На первом этапе происходит медленное присоединение второго, третьего и четвертого остатков убиквитина, поскольку активный центр RING-димера не может “дотянуться” до первых остатков убиквитина, связанных с N-концом одной из двух молекул TRIM5 α , образующих RING-димер. Поэтому димер из двух RING-доменов может присоединить убиквитин только к N-концу третьей молекулы TRIM5 α , которая должна располагаться поблизости. Это реализуется в гексагональных структурах TRIM5 α , где происходит пространственное сближение трех N-концевых доменов данного белка (рис. 3б). На втором этапе, после удлинения белковой цепи на три остатка убиквитина, происходит сближение растущей убиквитиновой цепи с двумя RING-доменами, к одному из которых присоединена данная цепь. Для дальнейшего роста цепочки достаточно только этих двух доменов, объединенных в димер. В результате присоединение пятой и последующих молекул убиквитина через K63 происходит быстро (рис. 5). Такой механизм требует продолжительной координации трех RING-доменов для запуска сигнала, приводящего к активации иммунного ответа. Появление вируса в клетке способствует тому, что на его поверхности TRIM5 α образует гексагональные структуры, в которых в углах шестиугольника встречаются три RING-домена (рис. 3б). В этих условиях K63-убиквитинирование идет эффективнее, чем по другим остаткам, а образующиеся K63-цепочки запускают сигнальный путь NF- κ B и приводят к активации антивирусного статуса клетки [51].

По-видимому, рассмотренный сложный механизм убиквитинирования защищает клетку от случайного запуска иммунного ответа в отсутствие вирусной инфекции. В отсутствие вируса быстрая деградация TRIM5 α , которая может происходить с участием протеасом [51] или за счет аутофагии [56], не позволяет накапливаться TRIM5 α в высокой

концентрации в клетке и предотвращает синтез К63-цепочек.

Поздняя рестрикция

Изучение свойств TRIM5 α -rh показало, что этот белок способен не только предотвращать заражение клетки ВИЧ-1, но и снижать продукцию новых вирусных частиц зараженными клетками [71, 72]. Это явление получило название рестрикции на позднем этапе жизненного цикла ВИЧ-1, или поздней рестрикции. Поздняя рестрикция изучена достаточно слабо и остается дискуссионной [73].

Для экспериментального моделирования процесса поздней рестрикции клетки НЕК293Т трансфицировали плазидами, кодирующими ВИЧ-1 и белок TRIM5 α -rh [71, 72]. Жизненный цикл вируса в таких опытах начинался с поздних этапов, т.е. с транскрипции и трансляции вирусных генов и продукции вирусных частиц в клетках НЕК293Т. Плазида, содержащая геном ВИЧ-1, выступала в роли провируса и обеспечивала экспрессию всех необходимых вирусных белков. Измерение титра вируса на второй день после трансфекции показало, что в присутствии белка TRIM5 α -rh инфекционный титр вируса NL4-3 снижается в 20 раз по сравнению с контролем [71, 72]. Сходные результаты получены и в экспериментах по продукции в клетках НЕК293Т не только ВИЧ-1, но и лентивирусных векторов на его основе [71]. В дальнейшем оказалось, что в поздней рестрикции участвуют домены RING, CC и L2 TRIM5 α -rh. Тем не менее, пока не существует четкого понимания механизма поздней рестрикции. Поскольку в экспериментах, моделирующих позднюю рестрикцию, выявлена сверхэкспрессия TRIM5 α с плазмидной ДНК, то одним из объяснений данного феномена может быть активация внутриклеточного иммунного ответа белком TRIM5 α [51, 69]. В данном случае усиливается спонтанное образование олигомерных структур и активация пути NF- κ B. В пользу этого предположения свидетельствует участие RING-домена в поздней рестрикции. Возможно, именно внутриклеточный иммунный ответ и связанная с ним регуляция клеточных процессов, например, угнетение синтеза белка интерферонами, и могут быть причиной снижения продукции вирусных частиц.

Еще одна интересная особенность белка TRIM5 α -rh, обнаруженная Sakuma и соавт., — его способность к упаковке в вирусные частицы (инкапсидация) при сверхэкспрессии [71]. Анализ очищенных вирусных частиц, наработанных в присутствии TRIM5 α -rh, выявил в них TRIM5 α -rh. Обнаружено также, что упаковываться в вирусные частицы способен и huTRIM5 α , хотя и в следовых количествах. Таким образом, теоретически вирус-

ные частицы могут переносить в клетки-мишени не только генетический материал вируса, но и белок TRIM5 α . Поэтому одним из механизмов снижения титра может быть блокирование инфекции в клетках-мишенях привнесенным белком TRIM5 α , что приводит к снижению процента зараженных клеток и, соответственно, к уменьшению наблюдаемого инфекционного титра.

В целом, вопрос о биологическом значении поздней рестрикции остается открытым. Эффект поздней рестрикции был экспериментально смоделирован только в некоторых клеточных линиях, где наблюдалось искусственно создаваемое соотношение вирусных белков и белка TRIM5 α -rh.

В то же время, поздняя рестрикция может оказаться важным фактором при производстве лентивирусных векторов, содержащих ген TRIM5 α . Такие векторы разрабатываются для генной терапии ВИЧ-инфекции [40, 74, 75]. Показано, что TRIM5 α -rh способен существенно снижать продукцию лентивирусных векторов в клетках НЕК-293Т [71]. В наших экспериментах титр лентивирусов, несущих химерный ген *hu-rhTRIM5 α* , был на два порядка меньше титра контрольного вектора, что свидетельствует о влиянии на титр не только TRIM5 α -rh, но и huTRIM5 α с небольшими заменами в PRYSPRY-домене. Кроме того, присутствие гена *hu-rhTRIM5 α* в составе лентивирусного вектора влияло на эффективность трансдукции первичных Т-лимфоцитов [75]. При одних и тех же условиях эффективность трансдукции была в 3–5 раз ниже, чем в контроле. Таким образом, в данном случае поздняя рестрикция действительно представляет определенную биотехнологическую проблему и для ее решения может потребоваться ингибирование продукции белка TRIM5 α в клетках-продуцентах НЕК293Т. С этой целью можно использовать различные подходы, позволяющие блокировать экспрессию трансгена на этапе продукции лентивирусов [76–78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2004 году впервые показали, что фактором устойчивости макак-резусов к ВИЧ-1 является белок TRIM5 α [3]. Это открытие вызвало большой интерес и инициировало многочисленные исследования, посвященные механизмам подавления вируса белком TRIM5 α [6, 7, 13, 20, 22, 29, 36, 45, 49, 51, 59]. В ряде работ изучена возможность использования данного белка в терапии ВИЧ-инфекции [38, 40, 75]. Исследование фактора TRIM5 α позволило по-новому взглянуть на взаимодействия вируса и клеток хозяина. Обнаружено, что TRIM5 α обладает удивительной способностью распознавать внутри клетки крупные структуры — вирусные капсиды, имеющие размер 40 МДа.

Установление точного механизма действия TRIM5 α оказалось непростой задачей, которая на сегодняшний день решена лишь частично. Показано, что TRIM5 α образует сеть, распознающую молекулярный рисунок на поверхности капсида вирусов, по отношению к которым этот белок обладает рестрикционной активностью [18, 23, 24, 36]. Однако подробности молекулярных взаимодействий и способ, посредством которого TRIM5 α нейтрализует вирус, не ясны.

В настоящее время рассматривается несколько механизмов противовирусного действия белка TRIM5 α : блокирование вирусного капсида за счет связывания, инициация его деградации, активация внутриклеточного иммунитета в ответ на инфекцию [7, 50, 51, 54, 69, 71]. Каждый из этих процессов вносит вклад в рестрикцию вируса, однако до сих пор не понятно, какой из них имеет решающее значение, происходят ли они синхронно или сменяют друг друга, какие еще клеточные факторы в них задействованы. Дальнейшие исследования должны дать ответ на эти вопросы.

Интересным и малоизученным остается явление поздней рестрикции, которое влияет на продукцию вируса [71, 72] и может иметь большое значение при разработке генно-терапевтических препаратов против ВИЧ-1 на основе лентивирусных векторов, несущих ген TRIM5 α . Низкий титр таких лентивирусных векторов, затрудняющий их использование в терапии ВИЧ-1, наилучшим образом объясняется именно механизмом поздней рестрикции.

Таким образом, дальнейшее изучение механизмов внутриклеточной рестрикции не только расширит наши представления об участии белка TRIM5 α в сложном механизме рестрикции вирусов, но и, возможно, позволит найти новые подходы к терапии ВИЧ-инфекции.

Написание настоящего обзора не потребовало специального финансирования.

Статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reymond A., Meroni G., Fantozzi A., Merla G., Cairo S., Luzi L., Riganelli D., Zanaria E., Messali S., Cainarca S., Guffanti A., Minucci S., Pelicci P. G., Ballabio A. (2001) The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J.* **20**(9), 2140–2151.
2. van Gent M., Sparrer K., Gack M.U. (2018) TRIM proteins and their roles in antiviral host defenses. *Annu. Rev. Virol.* **5**(1), 385–405.
3. Stremlau M., Owens C.M., Perron M.J., Kiessling M., Autissier P., Sodroski J. (2004) The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature.* **427**(6977), 848–853.
4. Yap M.W., Nisole S., Lynch C., Stoye J.P. (2004) Trim5alpha protein restricts both HIV-1 and murine leukemia virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**(29), 10786–10791.
5. Keckesova Z., Ylinen L.M., Towers G.J. (2004) The human and African green monkey TRIM5alpha genes encode Ref1 and Lv1 retroviral restriction factor activities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**(29), 10780–10785.
6. Hatzioannou T., Perez-Caballero D., Yang A., Cowan S., Bieniasz P.D. (2004) Retrovirus resistance factors Ref1 and Lv1 are species-specific variants of TRIM5alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**(29), 10774–10779.
7. Perron M.J., Stremlau M., Lee M., Javanbakht H., Song B., Sodroski J. (2007) The human TRIM5alpha restriction factor mediates accelerated uncoating of the N-tropic murine leukemia virus capsid. *J. Virol.* **81**(5), 2138–2148.
8. Nakayama E.E., Shioda T. (2015) Impact of TRIM5 α in vivo. *AIDS (London, England).* **29**(14), 1733–1743.
9. Nakayama E.E., Miyoshi H., Nagai Y., Shioda T. (2005) A specific region of 37 amino acid residues in the SPRY (B30.2) domain of African green monkey TRIM5alpha determines species-specific restriction of simian immunodeficiency virus SIVmac infection. *J. Virol.* **79**(14), 8870–8877.
10. Stremlau M., Perron M., Welikala S., Sodroski J. (2005) Species-specific variation in the B30.2 (SPRY) domain of TRIM5alpha determines the potency of human immunodeficiency virus restriction. *J. Virol.* **79**(5), 3139–3145.
11. Yap M.W., Nisole S., Stoye J.P. (2005) A single amino acid change in the SPRY domain of human Trim5alpha leads to HIV-1 restriction. *Curr. Biol.* **15**(1), 73–78.
12. Sebastian S., Luban J. (2005) TRIM5 α selectively binds a restriction-sensitive retroviral capsid. *Retrovirology.* **2**, 40.
13. Stremlau M., Perron M., Lee M., Li Y., Song B., Javanbakht H., Diaz-Griffero F., Anderson D.J., Sundquist W.I., Sodroski J. (2006) Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5alpha restriction factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**(14), 5514–5519.
14. Ganser B.K., Li S., Klishko V.Y., Finch J.T., Sundquist W.I. (1999) Assembly and analysis of conical models for the HIV-1 core. *Science.* **283**(5398), 80–83.
15. Gres A.T., Kirby K.A., KewalRamani V.N., Tanner J.J., Pornillos O., Sarafianos S.G. (2015) X-ray crystal structures of native HIV-1 capsid protein reveal conformational variability. *Science.* **349**(6243), 99–103.
16. Mattei S., Glass B., Hagen W.J., Krüsslich H.G., Briggs J.A. (2016) The structure and flexibility of conical HIV-1 capsids determined within intact virions. *Science.* **354**(6318), 1434–1437.
17. Ganser-Pornillos B.K., Chandrasekaran V., Pornillos O., Sodroski J.G., Sundquist W.I., Yeager M. (2011) Hexagonal assembly of a restricting TRIM5alpha protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**(2), 534–539.
18. Li Y.L., Chandrasekaran V., Carter S.D., Woodward C.L., Christensen D.E., Dryden K.A., Pornillos O., Yeager M., Ganser-Pornillos B.K., Jensen G.J., Sundquist W.I.

- (2016) Primate TRIM5 proteins form hexagonal nets on HIV-1 capsids. *eLife*. **5**, e16269.
19. Biris N., Yang Y., Taylor A.B., Tomashevski A., Guo M., Hart P.J., Diaz-Griffero F., Ivanov D.N. (2012) Structure of the rhesus monkey TRIM5 α PRYSPRY domain, the HIV capsid recognition module. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **109**(33), 13278–13283.
 20. Biris N., Tomashevski A., Bhattacharya A., Diaz-Griffero F., Ivanov D.N. (2013) Rhesus monkey TRIM5 α SPRY domain recognizes multiple epitopes that span several capsid monomers on the surface of the HIV-1 mature viral core. *J. Mol. Biol.* **425**(24), 5032–5044.
 21. Yang H., Ji X., Zhao G., Ning J., Zhao Q., Aiken C., Gronenborn A.M., Zhang P., Xiong Y. (2012) Structural insight into HIV-1 capsid recognition by rhesus TRIM5 α . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **109**(45), 18372–18377.
 22. Diaz-Griffero F., Qin X.R., Hayashi F., Kigawa T., Finzi A., Sarnak Z., Lienlaf M., Yokoyama S., Sodroski J. (2009) A B-box 2 surface patch important for TRIM5 α self-association, capsid binding avidity, and retrovirus restriction. *J. Virol.* **83**(20), 10737–10751.
 23. Skorupka K.A., Roganowicz M.D., Christensen D.E., Wan Y., Pornillos O., Ganser-Pornillos B.K. (2019) Hierarchical assembly governs TRIM5 α recognition of HIV-1 and retroviral capsids. *Sci. Adv.* **5**(11), 3631.
 24. Li X., Sodroski J. (2008) The TRIM5 α B-box 2 domain promotes cooperative binding to the retroviral capsid by mediating higher-order self-association. *J. Virol.* **82**(23), 11495–11502.
 25. Langelier C.R., Sandrin V., Eckert D.M., Christensen D.E., Chandrasekaran V., Alam S.L., Aiken C., Olsen J.C., Kar A.K., Sodroski J.G., Sundquist W.I. (2008) Biochemical characterization of a recombinant TRIM5 α protein that restricts human immunodeficiency virus type 1 replication. *J. Virol.* **82**(23), 11682–11694.
 26. Sanchez J.G., Okreglicka K., Chandrasekaran V., Welker J.M., Sundquist W.I., Pornillos O. (2014) The tripartite motif coiled-coil is an elongated antiparallel hairpin dimer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **111**(7), 2494–2499.
 27. Keown J., Yang J., Douglas J., Goldstone D. (2016) Characterisation of assembly and ubiquitylation by the RBCC motif of Trim5 α . *Sci. Rep.* **6**, 26837
 28. Roganowicz M.D., Komurlu S., Mukherjee S., Plewka J., Alam S.L., Skorupka K.A., Wan Y., Dawidowski D., Cafiso D.S., Ganser-Pornillos B.K., Campbell E.M., Pornillos O. (2017) TRIM5 α SPRY/coiled-coil interactions optimize avid retroviral capsid recognition. *PLoS Pathogens*. **13**(10), e1006686.
 29. Wagner J.M., Roganowicz M., Skorupka K., Alam S.L., Christensen D., Doss G., Wan Y., Frank G.A., Ganser-Pornillos B.K., Sundquist W.I., Pornillos O. (2016) Mechanism of B-box 2 domain-mediated higher-order assembly of the retroviral restriction factor TRIM5 α . *eLife*. **5**, e16309.
 30. Xu L., Yang L., Moitra P.K., Hashimoto K., Ralabhandi P., Kaul S., Meroni G., Jensen J.P., Weissman A.M., D'Arpa P. (2003) BTBD1 and BTBD2 colocalize to cytoplasmic bodies with the RBCC/tripartite motif protein, TRIM5 δ . *Exp. Cell Res.* **288**(1), 84–93.
 31. Campbell E.M., Dodding M.P., Yap M.W., Wu X., Gallois-Montbrun S., Malim M.H., Stoye J.P., Hope T.J. (2007) TRIM5 α cytoplasmic bodies are highly dynamic structures. *Mol. Biol. Cell.* **18**(6), 2102–2111.
 32. Neagu M.R., Ziegler P., Pertel T., Strambio-De-Castiglia C., Grütter C., Martinetti G., Mazzucchelli L., Grütter M., Manz M.G., Luban J. (2009) Potent inhibition of HIV-1 by TRIM5-cyclophilin fusion proteins engineered from human components. *J. Clin. Invest.* **119**(10), 3035–3047.
 33. Richardson M.W., Guo L., Xin F., Yang X., Riley J.L. (2014) Stabilized human TRIM5 α protects human T cells from HIV-1 infection. *Mol. Therapy: J. Am. Soc. Gene Therapy*. **22**(6), 1084–1095.
 34. Sawyer S.L., Wu L.I., Emerman M., Malik H.S. (2005) Positive selection of primate TRIM5 α identifies a critical species-specific retroviral restriction domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**(8), 2832–2837.
 35. Perez-Caballero D., Hatzioannou T., Yang A., Cowan S., Bieniasz P.D. (2005) Human tripartite motif 5 α domains responsible for retrovirus restriction activity and specificity. *J. Virol.* **79**(14), 8969–8978.
 36. Wagner J.M., Christensen D.E., Bhattacharya A., Dawidziak D.M., Roganowicz M.D., Wan Y., Puro R.A., Demeler B., Ivanov D.N., Ganser-Pornillos B.K., Sundquist W.I., Pornillos O. (2018) General model for retroviral capsid pattern recognition by TRIM5 proteins. *J. Virol.* **92**(4), e01563–17.
 37. Morger D., Zosel F., Bühlmann M., Züger S., Mittelviehhaus M., Schuler B., Luban J., Grütter M.G. (2018) The three-fold axis of the HIV-1 capsid lattice is the species-specific binding interface for TRIM5 α . *J. Virol.* **92**(5), e01541–17.
 38. Anderson J., Akkina R. (2008) Human immunodeficiency virus type 1 restriction by human-rhesus chimeric tripartite motif 5 α (TRIM 5 α) in CD34(+) cell-derived macrophages *in vitro* and in T cells *in vivo* in severe combined immunodeficient (SCID-hu) mice transplanted with human fetal tissue. *Hum. Gene Therapy*. **19**(3), 217–228.
 39. Pham Q.T., Bouchard A., Grütter M.G., Berthoux L. (2010) Generation of human TRIM5 α mutants with high HIV-1 restriction activity. *Gene Ther.* **17**(7), 859–871.
 40. Jung U., Urak K., Veillett M., Nepveu-Traversy M.É., Pham Q.T., Hamel S., Rossi J.J., Berthoux L. (2015) Preclinical assessment of mutant human TRIM5 α as an anti-HIV-1 transgene. *Hum. Gene Therapy*. **26**(10), 664–679.
 41. Dufour C., Claudel A., Joubarne N., Merindol N., Maisonnnet T., Masroori N., Plourde M.B., Berthoux L. (2018) Editing of the human TRIM5 gene to introduce mutations with the potential to inhibit HIV-1. *PLoS One*. **13**(1), e0191709.
 42. Ambrose Z., Aiken C. (2014) HIV-1 uncoating: connection to nuclear entry and regulation by host proteins. *Virology*. **454–455**, 371–379.

43. Campbell E.M., Hope T.J. (2015) HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**(8), 471–483.
44. Perron M.J., Stremlau M., Song B., Ulm W., Mulligan R.C., Sodroski J. (2004) TRIM5 α mediates the postentry block to N-tropic murine leukemia viruses in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**(32), 11827–11832.
45. Anderson J.L., Campbell E.M., Wu X., Vandegraaff N., Engelman A., Hope, T.J. (2006) Proteasome inhibition reveals that a functional preintegration complex intermediate can be generated during restriction by diverse TRIM5 proteins. *J. Virol.* **80**(19), 9754–9760.
46. Lukic Z., Hausmann S., Sebastian S., Rucci J., Sastri J., Robia S.L., Luban J., Campbell E.M. (2011) TRIM5 α associates with proteasomal subunits in cells while in complex with HIV-1 virions. *Retrovirology.* **8**, 93.
47. Danielson C.M., Cianci G.C., Hope T.J. (2012) Recruitment and dynamics of proteasome association with rhTRIM5 α cytoplasmic complexes during HIV-1 infection. *Traffic (Copenhagen, Denmark).* **13**(9), 1206–1217.
48. Jimenez-Guardeño J.M., Apolonia L., Betancor G., Malim M.H. (2019) Immunoproteasome activation enables human TRIM5 α restriction of HIV-1. *Nat. Microbiol.* **4**(6), 933–940.
49. Diaz-Griffero F., Li X., Javanbakht H., Song B., Welikala S., Stremlau M., Sodroski J. (2006) Rapid turnover and polyubiquitylation of the retroviral restriction factor TRIM5. *Virology.* **349**(2), 300–315.
50. Fletcher A.J., Christensen D.E., Nelson C., Tan C.P., Schaller T., Lehner P.J., Sundquist W.I., Towers G.J. (2015) TRIM5 α requires Ube2W to anchor Lys63-linked ubiquitin chains and restrict reverse transcription. *EMBO J.* **34**(15), 2078–2095.
51. Fletcher A.J., Vaysburd M., Maslen S., Zeng J., Skehel J.M., Towers G.J., James L.C. (2018) Trivalent RING assembly on retroviral capsids activates TRIM5 ubiquitination and innate immune signaling. *Cell Host Microbe.* **24**(6), 761–775. e6.
52. Rold C.J., Aiken C. (2008) Proteasomal degradation of TRIM5 α during retrovirus restriction. *PLoS Pathogens.* **4**(5), e1000074.
53. Roa A., Hayashi F., Yang Y., Lienlaf M., Zhou J., Shi J., Watanabe S., Kigawa T., Yokoyama S., Aiken C., Diaz-Griffero F. (2012) RING domain mutations uncouple TRIM5 α restriction of HIV-1 from inhibition of reverse transcription and acceleration of uncoating. *J. Virol.* **86**(3), 1717–1727.
54. Mandell M.A., Jain A., Arko-Mensah J., Chauhan S., Kimura T., Dinkins C., Silvestri G., Münch J., Kirchhoff F., Simonsen A., Wei Y., Levine B., Johansen T., Deretic V. (2014) TRIM proteins regulate autophagy and can target autophagic substrates by direct recognition. *Dev. Cell.* **30**(4), 394–409.
55. Keown J.R., Black M.M., Ferron A., Yap M., Barnett M.J., Pearce F.G., Stoye J.P., Goldstone D.C. (2018) A helical LC3-interacting region mediates the interaction between the retroviral restriction factor Trim5 α and mammalian autophagy-related ATG8 proteins. *J. Biol. Chem.* **293**(47), 18378–18386.
56. Imam S., Talley S., Nelson R.S., Dharan A., O'Connor C., Hope T.J., Campbell E.M. (2016) TRIM5 α degradation via autophagy is not required for retroviral restriction. *J. Virol.* **90**(7), 3400–3410.
57. Ribeiro C.M.S., Sarrami-Forooshani R., Setiawan L.C., Zijlstra-Willem E.M., van Hamme J.L., Tigchelaar W., van der Wel N.N., Kootstra N.A., Gringhuis S.I., Geijtenbeek T.B.H. (2016) Receptor usage dictates HIV-1 restriction by human TRIM5 α in dendritic cell subsets. *Nature.* **540**, 448–452.
58. Campbell E.M., Perez O., Anderson J.L., Hope T.J. (2008) Visualization of a proteasome-independent intermediate during restriction of HIV-1 by rhesus TRIM5 α . *J. Cell Biol.* **180**(3), 549–561.
59. Campbell E.M., Weingart J., Sette P., Opp S., Sastri J., O'Connor S.K., Talley S., Diaz-Griffero F., Hirsch V., Bouamr F. (2015) TRIM5 α -mediated ubiquitin chain conjugation is required for inhibition of HIV-1 reverse transcription and capsid destabilization. *J. Virol.* **90**(4), 1849–1857.
60. Wu X., Anderson J.L., Campbell E.M., Joseph A.M., Hope T.J. (2006) Proteasome inhibitors uncouple rhesus TRIM5 α restriction of HIV-1 reverse transcription and infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**(19), 7465–7470.
61. Yang Y., Brandariz-Nuñez A., Fricke T., Ivanov D.N., Sarnak Z., Diaz-Griffero F. (2014) Binding of the rhesus TRIM5 α PRYSPRY domain to capsid is necessary but not sufficient for HIV-1 restriction. *Virology.* **448**, 217–228.
62. Lamichhane R., Mukherjee S., Smolin N., Pauszek R.F., Bradley M., Sastri J., Robia S.L., Millar D., Campbell E.M. (2017) Dynamic conformational changes in the rhesus TRIM5 α dimer dictate the potency of HIV-1 restriction. *Virology.* **500**, 161–168.
63. Black L.R., Aiken C. (2010) TRIM5 α disrupts the structure of assembled HIV-1 capsid complexes *in vitro*. *J. Virol.* **84**(13), 6564–6569.
64. Zhao G., Ke D., Vu T., Ahn J., Shah V.B., Yang R., Aiken C., Charlton L.M., Gronenborn A.M., Zhang P. (2011) Rhesus TRIM5 α disrupts the HIV-1 capsid at the inter-hexamer interfaces. *PLoS Pathogens.* **7**(3), e1002009.
65. Quinn C.M., Wang M., Fritz M.P., Runge B., Ahn J., Xu C., Perilla J.R., Gronenborn A.M., Polenova T. (2018) Dynamic regulation of HIV-1 capsid interaction with the restriction factor TRIM5 α identified by magic-angle spinning NMR and molecular dynamics simulations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **115**(45), 11519–11524.
66. Dick R.A., Zadrozny K.K., Xu C., Schur F., Lyndon T.D., Ricana C.L., Wagner J.M., Perilla J.R., Ganser-Pornillos B.K., Johnson M.C., Pornillos O., Vogt V.M. (2018) Inositol phosphates are assembly cofactors for HIV-1. *Nature.* **560**(7719), 509–512.
67. Mallery D.L., Márquez C.L., McEwan W.A., Dickson C.F., Jacques D.A., Anandapadamanaban M., Bichel K., Towers G.J., Saiardi A., Böcking T., James L.C. (2018) IP6 is an HIV pocket factor that prevents capsid collapse and promotes DNA synthesis. *eLife.* **7**, e35335.
68. Ganser-Pornillos B.K., Pornillos O. (2019) Restriction of HIV-1 and other retroviruses by TRIM5. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 546–556.

69. Pertel T., Hausmann S., Morger D., Züger S., Guerra J., Lascano J., Reinhard C., Santoni F.A., Uchil P.D., Chatel L., Bisiaux A., Albert M.L., Strambio-De-Castilla C., Mothes W., Pizzato M., Grütter M.G., Luban J. (2011) TRIM5 is an innate immune sensor for the retrovirus capsid lattice. *Nature*. **472**(7343), 361–365.
70. Yudina Z., Roa A., Johnson R., Biris N., de Souza Aranha Vieira D.A., Tshiperson V., Reszka N., Taylor A.B., Hart P.J., Demeler B., Diaz-Griffero F., Ivanov D.N. (2015) RING dimerization links higher-order assembly of TRIM5 α to synthesis of K63-linked polyubiquitin. *Cell Repts*. **12**(5), 788–797.
71. Sakuma R., Noser J.A., Ohmine S., Ikeda Y. (2007) Rhesus monkey TRIM5 α restricts HIV-1 production through rapid degradation of viral Gag polyproteins. *Nat. Med.* **13**(5), 631–635.
72. Sakuma R., Ohmine S., Ikeda Y. (2010) Determinants for the rhesus monkey TRIM5 α -mediated block of the late phase of HIV-1 replication. *J. Biol. Chem.* **285**(6), 3784–3793.
73. Zhang F., Perez-Caballero D., Hatzioannou T., Bieniasz P.D. (2008) No effect of endogenous TRIM5 α on HIV-1 production. *Nat. Med.* **14**(3), 235–236.
74. Anderson J.S., Javien J., Nolte J.A., Bauer G. (2009) Preintegration HIV-1 inhibition by a combination lentiviral vector containing a chimeric TRIM5 α protein, a CCR5 shRNA, and a TAR decoy. *Mol. Therapy: J. Am. Soc. Gene Therapy*. **17**(12), 2103–2114.
75. Омельченко Д.О., Глазкова Д.В., Богословская Е.В., Урусов Ф.А., Жогина Ю.А., Цыганова Г.М., Шипулин Г.А. (2018) Защита лимфоцитов от ВИЧ с помощью лентивирусного вектора, несущего комбинацию генов *TRIM5A-HRH* и микроРНК против CCR5. *Молекуляр. биология*. **52**(2), 294–305.
76. Delviks-Frankenberry K.A., Ackerman D., Timberlake N.D., Hamscher M., Nikolaitchik O.A., Hu W.S., Torbett B.E., Pathak V.K. (2019) Development of lentiviral vectors for HIV-1 gene therapy with Vif-resistant APOBEC3G. *Mol. Therapy. Nucl. Acids*. **18**, 1023–1038.
77. Wang X., Ao Z., Danappa Jayappa K., Shi B., Kobinger G., Yao X. (2014) R88-APOBEC3Gm inhibits the replication of both drug-resistant strains of HIV-1 and viruses produced from latently infected cells. *Mol. Therapy. Nucl. Acids*. **3**(3), e151.
78. Shunaeva A., Potashnikova D., Pichugin A., Mishina A., Filatov A., Nikolaitchik O., Hu W.S., Mazurov D. (2015) Improvement of HIV-1 and human T cell lymphotropic virus type 1 replication-dependent vectors via optimization of reporter gene reconstitution and modification with intronic short hairpin RNA. *J. Virol.* **89**(20), 10591–10601.

ANTIRETROVIRAL RESTRICTION FACTOR TRIM5 α : MECHANISM OF ACTION AND PROSPECTS FOR APPLYING IN HIV GENE THERAPY

D. V. Glazkova^{1,2}, F. A. Urusov^{1,2,*}, E. V. Bogoslovskaya¹, and G. A. Shipulin¹

¹Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, 119992 Russia

²Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, 105275 Russia

*e-mail: flanger.fx@mail.ru

The TRIM5 α protein is an intracellular antiretroviral restriction factor. The TRIM5 α activity provides the resistance of Old World monkeys to HIV-1. This fact defines the potential for applying TRIM5 α for HIV-1 treatment. In this review, we summarize the existing knowledge about the mechanisms of TRIM5 α -mediated suppression of HIV-1 and discuss TRIM5 α 's potential to be used in gene therapy.

Keywords: TRIM5 α , HIV-1, gene therapy