研究发现树鼩细胞支持HIV-1复制但不能自然感染的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14335.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

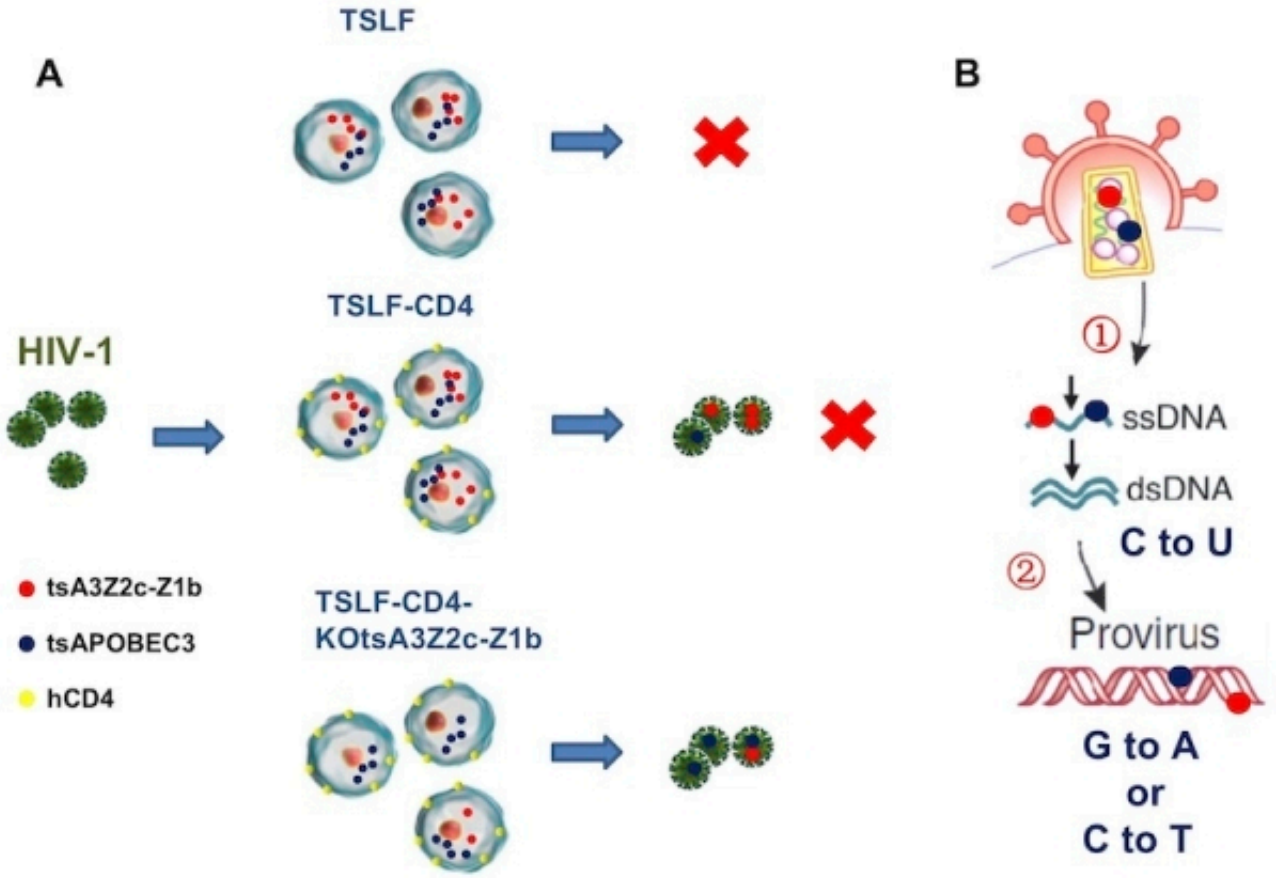
功能性受体及宿主限制因子是限制病毒跨种传播和能否构建HIV-1感染动物模型的关键因素，建立HIV-1感染动物模型是亟待解决的重要科学问题。目前，学界基本上利用SIV和SHIV感染灵长类动物模型开展艾滋病发病机制、药物和疫苗研究。但SIV与HIV-1的基因组只有40%左右的同源性，不能完全模拟HIV-1感染人免疫反应过程。非人灵长类动物模型的应用存在资源、伦理限制以及成本过高等问题，因此，构建小型动物模型是HIV-1模型研究的理想目标。

树鼩是近年来发现的与灵长类存在较近亲缘关系的一种小型哺乳动物。树鼩体型小、生殖周期短、饲养成本低、可被多种人类病毒感染，是一种具有重要潜在应用价值的实验动物。中国科学院昆明动物研究所研究员郑永唐学科组前期研究发现，平顶猴缺失了限制因子TRIM5α，产生的新型限制因子TRIMCyp不能限制HIV-1的感染和复制，从而阐明了平顶猴HIV-1易感机制。同时发现，树鼩限制因子TRIM5蛋白和TRIMCyp均不能限制HIV-1，推测树鼩细胞能够支持HIV-1复制。

在郑永唐的指导下，昆明动物所博士生罗梦婷、母丹和硕士生杨翔对HIV-1能否感染树鼩进行了系统研究。研究发现，树鼩原代细胞能够支持VSV-G包膜HIV-1假病毒的感染及复制，但HIV-1野生型病毒不能自然感染树鼩细胞（图A），提示树鼩细胞缺乏HIV-1功能性受体。在氨基酸水平上，树鼩与人CD4之间的同源性仅为59.5%，树鼩与人CCR5之间的同源性为78.1%，而树鼩与人CXCR4之间的同源性达到95.2%，提示CD4和CCR5可能是HIV-1自然感染树鼩细胞的屏障。当转染人HIV-1受体CD4和CCR5，甚至仅给予CD4后，树鼩细胞能够支持HIV-1的自然感染（图A），证明CD4功能性受体是限制HIV-1感染树鼩细胞的主要因素。随后，研究人员发现，树鼩细胞释放的子代病毒失去感染活性（图A）。宿主限制因子APOBEC3家族成员能够通过胞嘧啶脱氨基作用导致病毒基因组突变的机制强烈抑制病毒的二轮感染。树鼩APOBEC3基因家族有5个成员，分别为A3Z1a、A3Z2a-Z2b、A3Z2d-Z2e、A3Z2c-Z1b、A3Z3。体外实验发现，树鼩APOBEC3能够有效限制HIV-1复制，包括抑制HIV-1逆转录过程以及在病毒基因组上参入G-A或C-T的超突变（图B），其中，A3Z2c-Z1b的活性最强。树鼩A3Z2c-Z1b能够有效包裹到子代病毒中，并逃避HIV-1 Vif蛋白对其泛素化降解。敲除内源性A3Z2c-Z1b后能够部分恢复树鼩细胞释放的子代病毒的感染活力（图A）。以上研究表明，HIV-1感染树鼩主要受功能性受体CD4、宿主限制因子APOBEC3的限制，对树鼩进行合适基因改造，有望构建树鼩HIV-1动物模型。

相关研究成果以*Tree shrew cells transduced with human CD4 and CCR5 support early steps of HIV-1 replication, but viral infectivity is restricted by APOBEC3*为题，在线发表在*Journal of Virology*上（DOI:

10.1128/JVI.00020-21）。研究工作得到国家自然科学基金，中科院“西部之光”人才培养计划等的资助。



树鼩细胞支持HIV-1复制但不能自然感染的分子机制。A.HIV-1不能自然感染树鼩肺成纤维细胞(TSLF)；HIV-1能够自然感染稳转人CD4的树鼩肺成纤维细胞(TSLF-CD4)，但子代病毒失去感染活性；敲除内源性A3Z2c-Z1b后(TSLF-CD4-KOtsA3Z2c-Z1b)，一定程度恢复子代病毒感染活性。B.树鼩APOBEC3限制因子能够有效包裹到HIV-1子代病毒颗粒中，在二轮感染中①抑制病毒逆转录过程，②在病毒基因组上参入G-A的突变。

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发