昆明动物所发现北平顶猴APOBEC3G异常剪切降低了其对HIV-1基因组编辑压力

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7682.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！

宿主病毒限制因子APOBEC3、TRIM5α、TRIMCyp、Tetherin、SAMHAD1及Mx2等可直接作用于HIV-1等逆转录病毒，从而限制病毒在宿主细胞中的复制。对宿主限制因子的研究有助于阐明HIV-1复制的分子免疫机制，构建合适艾滋病的动物模型，探究艾滋病药物新靶点和治疗新策略。中国科学院昆明动物研究所郑永唐学科组，前期在旧大陆猴唯一可感染HIV-1的平顶猴中发现了一种新的TRIMCyp融合模式，证明npmTRIMCyp不能限制HIV-1的感染和复制，从而阐明了平顶猴对HIV-1易感的分子机制，首次创建了北平顶猴HIV-1感染模型，HIV-1在北平顶猴体内表现为持续性低水平复制和形成潜伏感染，APOBEC3也诱导了HIV-1病毒的超突变(Liao et al, *AIDS*, 2007; Kuang et al, *Retrovirology*, 2009; Pang et al, *Sci Bull*, 2018; Pang et al, *Front Immunol*, 2018)。

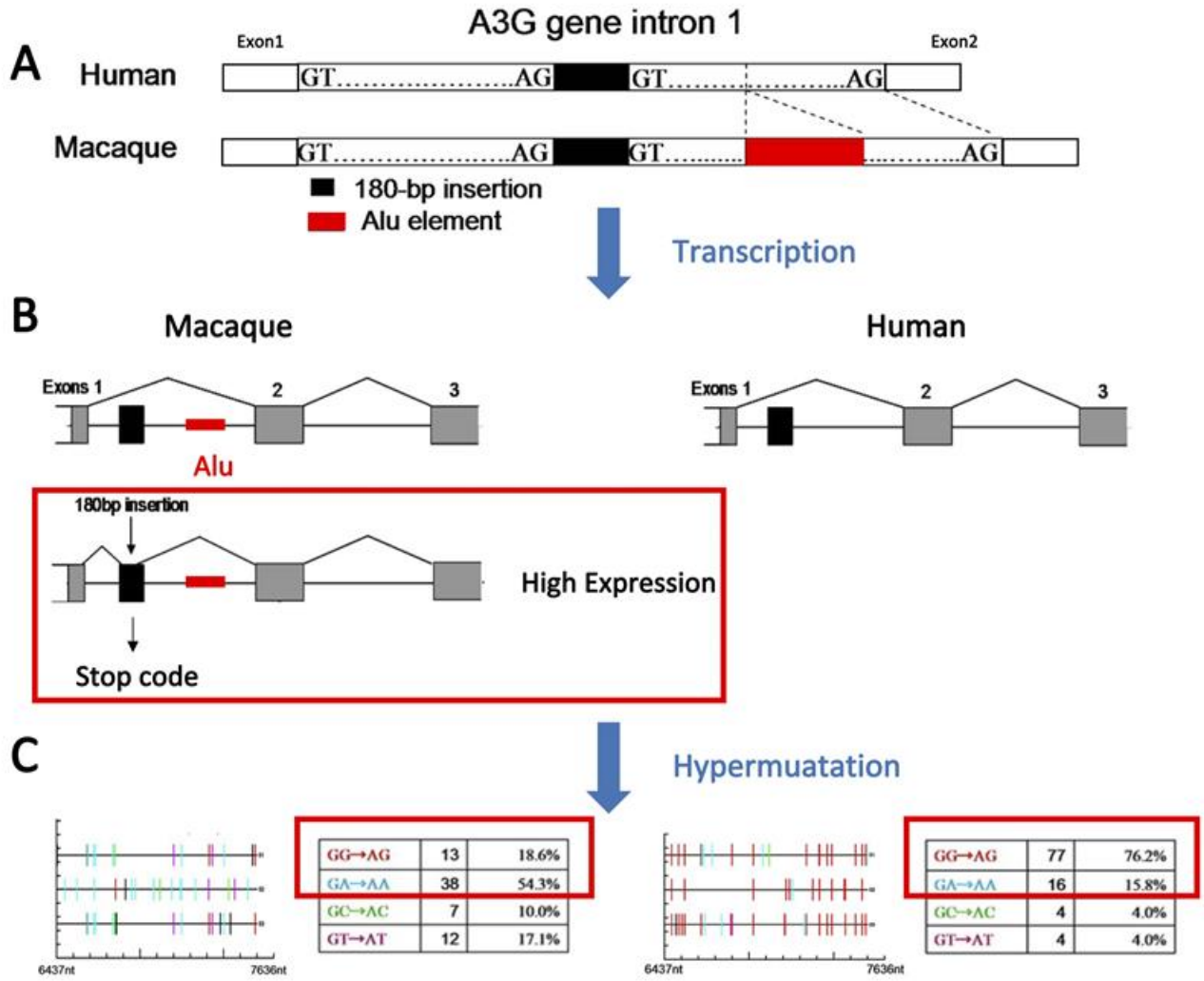
APOBEC3家族成员，尤其是APOBEC3G (A3G)和APOBEC3F (A3F)，是重要的抗病毒因子，它们通过胞嘧啶脱氨基作用导致病毒基因组突变的机制来抑制病毒的复制。A3G的致突变编辑活性主要表现为病毒基因组5’-GG-3’到5’-AG-3’的突变，而A3F致突变则主要表现为病毒基因组5’-GA-3’到5’-AA-3’的突变。APOBEC3导致的病毒基因组高突变与病毒进化及疾病进程相关。

郑永唐学科组对HIV-1感染北平顶猴的病毒序列进行研究时发现，北平顶猴中HIV-1的基因组突变模式不同于人，北平顶猴体内HIV-1基因组从5’-GG-3’到5’-AG-3’的A3G特征突变数量异常低，提示北平顶猴A3G存在表达或功能异常。进一步研究发现，北平顶猴A3G蛋白功能并没有异常，且表现出较强的体外致HIV-1突变能力。北平顶猴A3G在基因表达上存在明显的可变剪切，新发现的RNA剪切体因存在2个提前终止密码子，导致其翻译提前终止无法形成正常A3G蛋白。这种异常剪切体的表达显著高于正常A3G剪接体的表达，稀释了正常A3G蛋白，相对削弱了其对病毒的编辑压力。A3G这种异常剪接模式普遍存在于北平顶猴、中国猕猴和食蟹猴。

进一步的机制研究发现，与人A3G基因不同的是，北平顶猴A3G基因第1内含子中插入了Alu序列。Alu序列是灵长类基因组特有的含量丰富的重复序列，也是基因组中最活跃遗传元件之一。Alu序列的插入影响了北平顶猴A3G正常剪接模式，即在没插入Alu序列的情况下，RNA Pol II可以快速加工并呈递至下游的强3剪接位点，从而有效地与上游弱3剪接位点竞争，不产生明显的异常剪接体；Alu序列插入延迟了下游强3剪接位点的出现，这种延迟将为上游弱3剪接位点剪接反应发生提供更多的机会和时间，从而导致了大量异常剪接体出现，干扰了正常剪接体的产生。体外将插入的Alu序列删除后，北平顶猴A3G异常剪切模式被消除，证明北平顶猴A3G内含子中Alu序列的插入是A3G产生异常剪切的原因。

该研究论文以*An Alu element insertion into intron 1 results in the aberrant alternative splicing of APOBEC3G pre-mRNA in northern pig-tailed macaques (Macaca leonina) may reduce APOBEC3G-mediated hypermutation pressure on HIV-1* 为题，发表在*Journal of Virology*上。昆明动物所、昆明理工大学联合培养硕士张晓亮，昆明动物所博士生罗梦婷为文章的共同第一作者，昆明动物所研究员郑永唐为文章的通讯作者。该研究得到国家自然科学基金、国家科技重大专项等资助。

文章链接



(A) Alu序列插入北平顶猴A3G第1内含子中；(B)转录过程中北平顶猴A3G mRNA出现2种剪切体，其中180bp内含子插入mRNA导致出现提前终止密码子的剪切体为异常剪切体，且异常剪切体表达量较高；(C)北平顶猴中HIV-1基因组5’-GG-3’到5’-AG-3’的超突变数量降低，降低了正常A3G对病毒基因组的超突变编辑压力

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