

## 昆明动物所揭示新型HIV病毒限制因子TRIMCyp的起源和功能

文章来源：昆明动物研究所

发布时间：2014-09-01

【字号：小 中 大】

宿主与病毒的共同进化和博弈是病毒学家和进化化学家长期感兴趣的研究课题。宿主中存在的病毒限制因子可直接作用于HIV病毒，破坏病毒正常的生活周期以达到限制病毒复制的作用。目前发现的HIV病毒限制因子有APOBEC3G、TRIM5 $\alpha$ /TRIMCyp、ZAP、Tetherin、SAMHD1、Mx2等。其中，TRIMCyp是比较特殊的一种HIV病毒限制因子，它由CypA基因通过逆转录作用插入TRIM5基因座形成了TRIMCyp融合基因后经选择性剪接得到。

前期，中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理院重点实验室郑永唐研究员课题组在北平顶猴中发现了新的TRIMCyp融合模式，并证明该融合基因蛋白产物不能限制HIV-1的感染和复制，从而阐明了平顶猴对HIV-1易感的重要分子机制(Liao et al, *AIDS*, 2007; Kuang et al, *Retrovirology*, 2009)。这种新的融合模式也是目前发现的3种TRIMCyp独特融合模式之一。

在此基础上，郑永唐研究员实验室与昆明动物所施鹏研究员实验室合作，通过对36个哺乳动物基因组的扫描，在树鼩基因组中发现了第4种新模式的TRIMCyp融合基因。博士研究生母丹和杨晖博士等人集合了进化分析手段和功能验证的方法，对这种新模式的起源历程、进化机制、新功能产生机制等方面进行了细致研究，证实了树鼩4个TRIM5基因拷贝和1个TRIMCyp融合基因的存在和正常表达，并且发现树鼩TRIMCyp融合基因是独立于其它3种灵长类TRIMCyp进化而来的，且该基因的形成集合了基因重复、反转座和外显子重组3种重要的新基因产生模式，是一种罕见的新基因形成方式。

CypA经逆转录作用插入树鼩TRIM5的第8外显子上游，选择性剪接时第2-7外显子融合了CypA反转座子，从而转录翻译为树鼩TRIMCyp融合蛋白，是迄今为止发现哺乳类中的第4种TRIMCyp模式。树鼩TRIMCyp受到强烈正向选择且高表达于免疫相关组织器官，并且显著高于其姐妹基因TRIM5-4。然而，树鼩TRIMCyp不能限制HIV-1、SIV和N-MLV等病毒的复制。深入研究发现其不能限制HIV-1的原因不在于CypA提前终止，而在于其N端的RBCC结构域序列存在突变。人工构建的树鼩TRIMCyp原始基因则具有限制HIV-1的能力，提示该基因的形成也许不是偶然，而是在病毒压力下形成的。有趣的是，树鼩TRIMCyp而非TRIM5-4能负调控仙台病毒(SeV)介导的抗病毒天然免疫应答，下调NF- $\kappa$ B和IFN- $\beta$ 的表达，提示树鼩TRIMCyp丧失了HIV病毒限制功能而产生了新的免疫调控功能。该研究不仅拓展了病毒限制因子TRIM5/TRIMCyp的功能和机制的研究，也为深入研究宿主和古病毒共同进化提供了素材。

该研究成果发表在国际著名学术期刊*Molecular Biology and Evolution*（《分子生物学与进化》）上。研究得到国家科技部、国家自然科学基金委和中国科学院的经费支持。



