

微生物及免疫學研究所-專題討論書面報告

Speaker: 侯雅雯

Time: 14:00-15:00, Mar. 30, 2022

Commentator: 余佳益老師

Place: Lecture room 601

Title: Human retroviral antisense mRNAs are retained in the nuclei of infected cells for viral persistence

Authors: Guangyong Ma, Jun-ichirou Yasunaga, Kazuya Shimurab, Keiko Takemotob, Miho Watanabec, Masayuki Amanoc, Hiroto Nakatac, Benquan Liua, Xiaorui Zuo, and Masao Matsuokab

Journal: PNAS. 2021 Vol. 118 No. 17 e2014783118

這篇主要分享的是有關於兩個對人類非常致命並引起嚴重疾病的反轉錄病毒HTLV-1和HIV-1在感染細胞後，會製造由反義基因(antisense gene)所編碼地 antisense mRNAs，而反轉錄病毒會透過將這個antisense mRNAs留在細胞核內，除了可以避免被轉譯成蛋白而被免疫系統辨認外，留在細胞核內的這些antisense mRNAs可以去調控核內的基因表現來幫助病毒持續在細胞內感染。

而這篇paper帶我們去一層一層的剝開retrovirus是如何將antisense mRNA留在細胞核內的，首先他發現這個antisense mRNA加上poly A tail的效率不好而影響她送出到細胞質，並且這個加poly A tail效率不好並非其他因素，而是因為病毒本身反義基因啟動子的關係而使得這些antisense mRNA轉錄出來卻被留在細胞核內。

為了研究HTLV-1將這些antisense mRNA留在細胞核內可以做甚麼，作者利用了特別的方式分別將antisense mRNA留在細胞核內或是送出到細胞質外，並透過將mRNA的第一個起始密碼子ATG改成TTG而讓這些轉錄出來的mRNA沒有辦法被轉譯成蛋白的方式來研究細胞表現核內antisense mRNA和細胞質antisense mRNA的基因表現差異，發現在細胞中核內的antisense mRNA會與CCR4的啟動子有相關聯而明顯提升這個會使T cell proliferation的CCR4基因轉錄；而HIV-1的核內antisense mRNA則被發現會與sense gene的promoter相關聯而抑制了sense mRNA的轉錄，而讓HIV-1維持潛伏的狀態而不被免疫系統發現。

因此由於 3'LTR 啟動子引起的低效率多聚腺苷酸化使得逆轉錄病毒反義 mRNA 被轉錄後保留在細胞核中。而在不同的逆轉錄病毒中，可能都將這個反義 mRNA保留在細胞核中，並透過不同的模式，來幫助病毒逃脫免疫反應和持續在細胞中傳播和感染。

Antisense mRNA之所以重要是因為retrovirus潛伏在細胞內時，這個基因是不斷被轉錄出來的，若我們能更明瞭其中機制，就有機會可以打破病毒潛伏的狀態，而讓許多的抗病毒藥發揮該有的力度。