

Abstrakt

Viry se vyznačují jednoduchou strukturou a jsou dobře popsány ve vědecké literatuře. Na základě studií provedených na virech bylo učiněno mnoho objevů týkajících se RNA modifikací.

HIV-1 infekce snižuje množství buněčného nikotinamidadeninukleotidu (NAD). Nedávné studie ukázaly, že NAD může sloužit jako 5' nekanonická čepička některých RNA u bakterií, kvasinek, rostlin a savců. NAD ovlivňuje RNA stabilitu a účinnost RNA translace. O funkci NAD čepičky se však ví stále málo. Tato práce se zabývá NAD čepičkou v souvislosti s HIV-1 infekcí, přičemž v rámci jiné práce jsme studovali m¹A modifikaci v HIV-1.

Zjistili jsme, že HIV-1 infekce ovlivňuje nejen buněčné hladiny NAD, ale také množství NAD čepiček na sRNA. Pomocí NAD captureSeq jsme identifikovali čtyři snRNA (U1, U4ATAC, U5E a U7) a čtyři snoRNA (SNORD3G, SNORD102, SNORA50A a SNORD3B), které po HIV-1 infekci ztrácejí NAD čepičky. Zvláště zajímavá je U1 snRNA, která má sekvenci komplementární s HIV-1 pre-mRNA a váže se na ni při sestřihu. Zjistili jsme, že NAD čepička destabilizuje komplex HIV-1 pre-mRNA a U1 snRNA.

DXO je enzym odstraňující NAD čepičku. Připravili jsme buňky se zvýšenou produkcí DXO a sledovali jsme množství NAD-RNA ve spojitosti s infektivitou HIV-1. Zvýšená produkce DXO způsobuje snížené množství NAD-RNA a zvýšenou infektivitu HIV-1. Naopak zvýšení množství buněčného NAD vede ke snížené infektivitě HIV-1.

Tato práce identifikuje nové sRNA s NAD čepičkou v lidských buňkách a navrhuje, že NAD-RNA snižuje infektivitu HIV-1 a může hrát roli v antivirové obraně.

Klíčová slova: RNA modifikace, NAD, U1 snRNA, RNA-seq, LC-MS, DXO, HIV-1