

7-10

第14卷第1期
1999年3月中国病毒学
VIROLOGICA SINICAVol 14 No 1
Mar. 1999

人免疫缺陷病毒的受体与辅助受体

王学 周莹¹ 田波

(中国科学院微生物研究所分子病毒室, 北京 100080)

R373.98

R512.910.2

Receptors and Coreceptors of Human Immunodeficiency Virus

Wang Xue Zhou Ying Tian Bo

(Institute of Microbiology, Academia Sinica, Beijing 100080)

HIV

关键词 艾滋病, 人免疫缺陷病毒, 受体, 辅助受体**Key words** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Human immunodeficiency virus, Receptor, Coreceptor

人免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)是引起艾滋病的病原。由于该病的病死率较高,目前尚没有被广泛接受的有效的医治方法,所以世界各国对艾滋病都十分重视。在感染 HIV 时, HIV 首先与靶细胞上的受体(receptor)结合后,才能进入该细胞并在其内繁殖。所以充分地了解 HIV 的受体及辅助受体(coreceptor),对控制 HIV 的感染和传播是至关重要的。

1 HIV 的受体

早在 10 多年以前,人们就发现用抗 CD₄ 抗原的单克隆抗体在体外可以阻止病毒与细胞结合和病毒的感染;随后又发现将 CD₄ 基因转入到不表达 CD₄ 分子的细胞中,使该细胞表达 CD₄ 蛋白^[1],这种表达 CD₄ 抗原的细胞就能被 HIV 感染,因此认为 CD₄ 是 HIV 的受体。后来经研究发现, HIV 包膜糖蛋白前体 gp160 转录后切割成 gp120 和 gp41,二者以非共价键方式连接在一起,形成分别由三个 gp120 和 gp41 所组成的寡聚体^[2],其中 gp41 可穿过病毒的包膜。gp120 与宿主细胞的 CD₄ 分子具有较高亲和力,通过二者的识别,病毒吸附到细胞的表面并使 gp41 的构型发生变化,触发细胞间融合,受感染并表达 gp120 的细胞与未受感染的正常的 CD₄ 细胞形成合胞体(syncytium),而导致该正常细胞死亡^[2]。

2 HIV 的辅助受体

2.1 辅助受体与细胞嗜性株系

时隔十年后,在 1996 年发现 CCR₅ 和 CXCR₄ 为 HIV 的辅助受体。因为 CD₄ 分子本身只能诱导病毒包膜蛋白构型改变,但还不能使 HIV 进入到靶细胞内部,必须借助与辅助受体作

收稿日期:1997-10-13,修回日期:1998-02-09

用才能进入细胞中^[3]。最近 Weissenhorn 等^[4]和 Cham 等^[5]分别将两个穿膜糖蛋白 gp41 的膜外大片段共结晶,所揭示出的 gp41 核心结构与流感病毒 HA₂ 蛋白极为相近,所以推测 HIV 进入靶细胞的过程与流感病毒相同。gp120 与靶细胞表面的 CD₄ 分子结合,然后与辅助受体相互作用,触发包膜糖蛋白构型发生变化,这一变化使 gp41 暴露出来,使融合肽(fusion peptide)穿透靶细胞。的确,HIV 与 CD₄ 的结合增加了 gp120-CCR₅ 的相互作用效率,同时也证明 CXCR₄ 与细胞膜上的 CD₄-gp120 复合体结合^[6]。后来又有报道指出,人巨细胞病毒也可编码 β-趋化因子受体 US₂₈,它可以被 HIV-I 用作辅助受体进入靶细胞^[7]。

不同来源的病毒感染不同类型细胞的能力是不相同的,这称为细胞嗜性(cell-tropism),所有的 HIV 株系都能感染原始的(primary)CD₄⁺T 淋巴细胞。许多新病毒株(primary viral isolate)能在单核细胞中很好复制,而不能感染 T 细胞系,把这种株系归类为单核细胞或巨噬细胞嗜性株系(M-tropic strains, M-trop)^[8],反过来另外一些病毒株,特别是那些能在体外培养的淋巴细胞中繁殖的病毒株,又称为 T 细胞系适应株,只能感染原始的 T-淋巴细胞而不能感染单核细胞或巨噬细胞,称为嗜 T 细胞病毒株(T-tropic strains, T-trop)^[9]。M-Trop 不能在体外诱导形成合胞体(称为非合胞体诱导型),而 T-trop 则能在体外诱导形成合胞体(称为合胞体诱导型)。1996 年初,Feng 等^[10]发现当 T-trop 的 HIV 进入靶细胞时利用 CXCR₄ 作为辅助受体;CXCR₄ 的天然配体是趋化素(chemokine)SDF-1,识别 CXCR₄ 的抗体阻止 T-trop 进入靶细胞,而不能阻止 M-trop 的感染。M-trop 的 HIV 利用 CCR₅ 作为辅助受体,同时 CCR₅ 是 β-趋化素的受体。在性传播的 HIV 中约有 90% 以上的 HIV 是 M-trop,在艾滋病患者中的 HIV 也主要利用辅助受体 CCR₅,而利用 CXCR₄ 作为辅助受体则很少^[11]。但是,T-trop 的 HIV 一旦在体内繁殖,其毒力特别强,并可促使病程加快^[10]。

2.2 辅助受体与病毒感染

辅助受体的发现对了解病毒的传播和宿主的抗性具有重要的意义。HIV-1 的感染并在宿主体内定植的株系(无论是性传播和垂直传染还是血流传染)占优先地位的是 M-trop^[6,7]。就是说尽管在有些被感染者体内既存在 M-trop 又有 T-trop,但原始感染的大多数是 HIV 的 M-trop。例如有些人(某些妓女和 HIV 感染者的配偶等)不断地接触 HIV,但不被感染^[11]。体外研究表明,这些欧洲人的外周血单核细胞(PBMC)抗 M-trop 的感染而不抗 T-trop 的感染,在分析它们的基因型时发现其 CCR₅ 是缺失纯合体,在其细胞表面没有表达出该辅助受体,PBMC 不能传递 CCR₅ 介导的信号。有人认为这是由于 CCR₅ 细胞主要分布在粘膜的表面,通过性接触使病毒进入该细胞^[12]。但是通过注射毒品和接受被感染血液输入的 HIV 阳性携带者中,其原始感染的病毒株系也是 M-trop,这说明 HIV 的感染不局限于粘膜表面的细胞,初始感染时需要单核细胞、巨噬细胞来抵抗 T-trop 的侵染。影响 CCR₅ 和 CXCR₄ 基因表达的因素以及这些基因的点突变都影响病毒的感染。IL-2 促进它们表达,从而加速病毒的感染。辅助受体的配体(ligand)如 β-趋化素可封闭或者减少 HIV 进入靶细胞^[13]。

另外,这些辅助因子的发现,对我们了解由 M-trop 向 T-trop 的转换和受感染者的发病进程也具有重要的意义。在原始感染时,M-trop 占主导地位,在大多数人体内都是 M-trop,但有的人体内确存在有 T-trop 的 HIV,遗憾的是现在还不清楚 M-trop 为什么存在这种优势和什么原因能够使其永远转变为 T-trop。病毒本身的变异可能是其中原因之一;M-trop 的优势可能是由于适合 M-trop 复制条件来维持,而这种条件不适合 T-trop 的复制,一旦这种平衡被一

种或几种因素所破坏就可能触发嗜性系转换。M-trop 的 HIV 在许多被感染的人群特别是长期 HIV 阳性而不发病人体中的广泛存在支持了这种说法,同时也证明宿主本身的因子在控制嗜性系转换中起重要作用。HIV 嗜性系的转换使整个新的天然 CD_4^+ T 细胞群都被病毒感染,这样就可能引起发病或促使病程加快。

3 受体与治疗

弄清楚 HIV 是怎样进入靶细胞的,对于制定艾滋病的治疗策略是有益的。干扰病毒与受体的结合不失为一条防治 HIV 感染和发病的可行途径。

3.1 针对 CD_4 分子

3.1.1 单克隆抗体

抗 CD_4 分子的抗体可以封闭 HIV 的感染力,制备直接识别病毒结合位点以阻止病毒与 CD_4 分子结合。还有人提出用识别 CD_4 抗体的抗体(独特型抗体),它具有病毒识别的表位,使病毒与该抗体结合而不与 CD_4 分子结合^[14]。识别 gp120 的中和抗体是阻止病毒与其受体结合的手段之一,在无病症的 HIV 阳性携带者体内的中和抗体,能够减缓艾滋病患者的病程^[14]。

3.1.2 重组可溶性 CD_4 (rc CD_4)

利用基因工程的方法制备与病毒 gp120 具有高亲和力的 CD_4 分子,rc CD_4 通过封闭病毒的附着来阻止 HIV 的感染和合胞体的形成。在用 CD_4 治疗被病毒感染的猕猴时发现 rc CD_4 可抑制病毒的生长和改善骨髓的功能^[15]。

3.1.3 其它

肝素也可以阻断 HIV 与 CD_4 分子结合,从而防止感染和合胞体的形成,并且证明这一化合物并没有毒性。另外和病毒膜蛋白 gp120 具有共同序列的 8 肽与 HIV 竞争 CD_4 等,据说可以减轻病毒的感染。

3.2 针对辅助受体 5

CCR_5 在 HIV 感染初期起重要作用,而 $CXCR_4$ 被后来艾滋病发病时所出现 T-trop 的 HIV 所利用。同时,它们也是趋化因子的受体。趋化因子及其受体在体内的作用是指导特定的白细胞(Leukocyte)向炎症部位转移。所有 T 细胞趋化剂(chemoattractant)都选择地吸附记忆/被活化的 T 细胞。 CCR_5 是 β -趋化素 Rantes、MIP α 和 MIP β 的受体,其中 MIP-1 β 使用 CCR_5 作为主要受体,而其它趋化素除识别 CCR_5 之外还识别另外一些受体。竞争实验表明 MIP-1 β 可与 HIV 竞争 CCR_5 受体,阻止病毒与细胞融合^[15]。动物实验显示 Rantes 可以增加巨噬细胞对病毒的抗性。 $CXCR_4$ 是 SDF-1 的受体,SDF-1 可抑制 T-trop 的 HIV;识别 $CXCR_4$ 的单克隆抗体可以抑制由 SDF-1 诱导产生细胞趋化性和细胞内钙的改变^[17]。

因此,在进行治疗时运用多肽或其配体来封闭 CCR_5 ,或者通过基因治疗来干扰 CCR_5 基因的表达,用识别辅助受体表位的疫苗来预防 HIV 的感染,需要建立动物模型来试验针对辅助受体的治疗,因为 HIV 在非人源细胞中复制较差,并且还需要克服 HIV 进入动物细胞的障碍。 CCR_5 也是猴猴免疫缺陷病毒(SIV)的辅助受体,但 SIV 株系的特性与 T-trop 相似,而与 M-trop 相异^[18],因而利用猴猴进行试验不能完全反映 HIV-1 在体内的情况,所以有人提出利用产生人 CD_4^+ CCR_5 的转基因小鼠来进行疫苗试验^[18]。

HIV gp120 与 CCR₅ 的相互作用对中和抗体较为敏感,大部分抗体不能阻止 gp120 与 CD₄ 分子的结合,而能阻止与 CCR₅ 的结合。因为 CCR₅ 是人体中的正常成分,其免疫原性较差,所以也就不能直接用它作为疫苗,但可以用 CCR₅ 蛋白来筛选人源抗体库,抗体库具有广泛的多样性,理论上任何抗原都能筛选到相应的抗体。利用 β-趋化素在体外可以阻止 HIV-1 感染,据说在体内用 β-趋化素进行治疗时,需将 β-趋化素进行修饰,否则会使人体引起炎症反应^[19]。

参 考 文 献

- 1 Gottlieb MS, Schroll R, Schanker HM *et al*. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med*, 1981, 305:1425~1431
- 2 Lifson SO, Reyes GR, McGrath MS *et al*. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD₄ antigen. *Science*, 1986, 232:1123~1127
- 3 Zhang L, Huang Y, He T *et al*. HIV-1 subtype and second-receptor. *Nature*, 1996, 383:768
- 4 Weissenborn W, Dessen A, Harrison SC *et al*. Atomic structure of the ectodomain from HIV gp41. *Nature*, 1997, 387:426~430
- 5 Chan DC, Fass D, Berger JM *et al*. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell*, 1997, 89:263~273
- 6 Wu L, Gerard NP, Wyatt R *et al*. CD₄-induced interaction of primary HIV-1 gp-120 glycoproteins with the chemokine receptor R-5. *Nature*, 1996, 384:179~180
- 7 Pleskoff O, Treboute C, Brelot A *et al*. Identification of a chemokine receptor encoded by human cytomegalovirus as a cofactor for HIV-1 entry. *Science*, 1997, 276:1874~1877
- 8 Cheng-Mayer C, Seto D, Tateno M *et al*. Biologic features of HIV-1 that correlate with virulence in the host. *Science*, 1988, 240:80~82
- 9 Connor RI, Mohri H, Cao Y *et al*. Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD₄⁺ T lymphocyte decline and clinical progression in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. *J Virol*, 1993, 67:1772~1777
- 10 Feng Y, Broder CC, Kennedy PE *et al*. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*, 1996, 272:872~877
- 11 Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature*, 1996, 384:529~533
- 12 Zhu T, Mo H, Ning W. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 in patients with primary infection. *Science*, 1993, 261:1179~1181
- 13 Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M *et al*. Active of NK cell by CCC chemokines, chemotaxis, Ca₂⁺ mobilization, and enzyme release. *J Exp Med*, 1996, 184:569~577
- 14 Jackson GG, Perkins JT, Rabenis M *et al*. Passive immunoneutralization of human immunodeficiency virus in patients with advanced AIDS. *Lancet*, 1988, 2:647~652
- 15 Watanabe M, Reimann KA, DeLong PA *et al*. Effect of recombinant soluble CD₄ in rhesus monkeys infected with simian immunodeficiency virus of macaques. *Nature*, 1989, 337:267~270
- 16 Bleul CC, Wu LJ, Hoxie JA *et al*. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94:1925~1930
- 17 Bleul CC, Fuhbrigge RC, Casasnovas JM *et al*. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J Exp Med*, 1996, 184:1101~1110
- 18 Marcon L, Choe H, Martin KA. Utilization of C-C chemokine receptor 5 by the envelope glycoproteins of a pathogenic simian immunodeficiency virus, SIMac 239. *J Virol*, 1997, 71:2522~2527
- 19 Mraham S, Paul RC, Laurent P *et al*. Potent inhibition of HIV-infectivity in macrophages and lymphocytes by a novel CCR5 antagonist. *Science*, 1997, 276:276~279