

自从HIV病毒进入人类视野，人类就一直想弄清楚它的来源。尽管人们现在对它的来源及传播途径还众说纷纭、各执一词，但摆在大家面前更重要的任务是了解它的生物学特性，研究如何治疗HIV引发的AIDS疾病以及如何阻止它的大规模传播。

原文检索：

<http://www.sciam.com/article.cfm?id=aids-in-1988-gallo-montagnier>

<http://www.sciam.com.cn/article.php?articleid=2451>

<http://www.avert.org/origins.htm>

<http://www.avert.org/hivtypes.htm>

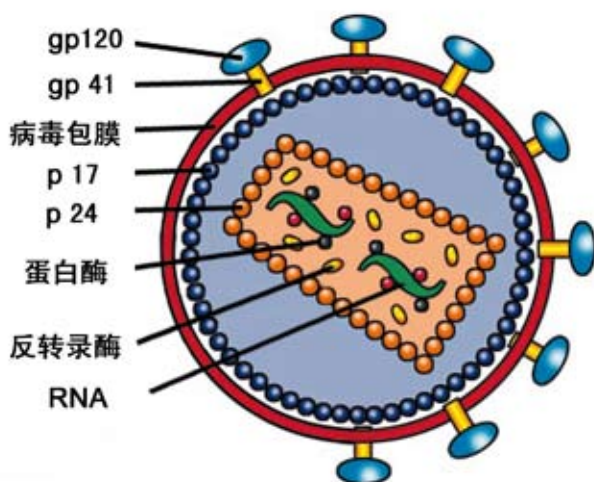
小词典

T细胞：

淋巴细胞的一种，在免疫应答中起着重要作用。T细胞在胸腺内分化成熟，成熟后移居到周围淋巴组织中。T细胞根据其表面分子的不同，可分为不同亚群：细胞毒T细胞、辅助T细胞、调节/抑制T细胞和记忆T细胞等。

二 HIV生物学特性

1 HIV的组分、结构及各蛋白功能



图片说明：人免疫缺陷病毒结构：gp120蛋白与gp41蛋白一同构成HIV病毒颗粒上的突刺结构，基质部分由p17蛋白构成，核心部分由p24蛋白构成。

在人体细胞之外，HIV病毒以一种类似球状颗粒（也称为毒粒）的形式存在，其表面布满了尖刺状结构。一个HIV颗粒直径大约有10-15个亿分之一米，这相当于0.1微米，是大肠杆菌长度的二十分之一，是人类CD4⁺白细胞直径的七分之一。因此，采用普通的光学显微镜难以观察HIV病毒颗粒，而采用电子显微镜则能清楚地观察到。

整合的HIV也叫前病毒，它大约有9800个碱基，在它两端是名为长末端重复序列（LTR）的结构。HIV的基因处于前病毒DNA的中部，一共有9个，编码至少9种蛋白。

这些蛋白可分为三组：



1.1 结构蛋白

1.11 Gag

gag基因编码55kD的Gag前体蛋白，也称作p55蛋白。Gag在翻译表达时，N端被豆蔻酰化修饰，促使它与细胞膜胞质那一面结合。结合到膜上的Gag多聚蛋白招募两个拷贝的病毒基因组RNA与其它的病毒、细胞蛋白，共同触发病毒颗粒从感染的细胞表面出芽分泌。出芽后，Gag被病毒编码的蛋白酶切割成四种更小的蛋白：MA（基质蛋白，也称p17）、CA（衣壳蛋白，也称p24）、NC（核衣壳蛋白，也称p9）以及p6。

- MA蛋白来自Gag的N端，大部分结合在病毒脂双分子层的内侧，起到稳定病毒颗粒的作用。当它参与病毒基因组进入细胞核的过程时，便会深入到病毒里层。这些MA蛋白分子上有一段能被细胞核内输入机制识别的信号，可以促进病毒基因组的入核。
- CA蛋白构成病毒颗粒的核心。细胞内的亲环素A能与Gag上的CA蛋白区域结合，阻断这种结合能抑制病毒的复制，说明它们的结合对病毒的复制非常重要。
- Gag的NC区域能特异性地识别HIV的包装信号。这种包装信号由病毒RNA 5'端的四个茎环结构组成，能有效介导异源RNA进入HIV的病毒颗粒。NC蛋白还能促进病毒的逆转录。
- Gag上的p6区域介导Gag与辅助蛋白Vpr结合，使Vpr进入正在装配的病毒毒粒。P6蛋白还包含一段所谓的晚期区域，是病毒出芽过程中所必需的。

1.12 Gag-Pol前体蛋白

病毒的蛋白酶（Pro）、整合酶（IN）、RNA酶H（RNase H）和逆转录酶（RT）都由Gag-Pol前体蛋白切割而成。在病毒RNA上有一段特殊基序，当核糖体移动至此时，有5%的概率移框，产生这个前体蛋白。Gag蛋白与Gag-Pol前体蛋白产量的比率大约是20: 1。

- HIV蛋白酶（Pro）是一种天冬氨酸蛋白酶，以二聚体的形式起作用，它在病毒成熟过程中起到切割Gag蛋白与Gag-Pol前体蛋白的功能。
- 整合酶（IN）介导HIV的DNA整合到被感染细胞的基因组DNA上。这种整合似乎具有选择性，病毒DNA倾向于整合在开放的具有转录活性的基因组区域上，这有利于前病毒的表达。
- 逆转录酶（RT）由pol基因编码，具有RNA依赖的和DNA依赖的聚合酶活性。在逆转录过程中，聚合酶以病毒RNA为模板合成DNA链，再由RNase H去掉配对的原RNA模板，使聚合酶再合成配对的第二条DNA链。在病毒入侵细胞6小时内，就能合成完整的病毒DNA，不过此时的DNA可能还未整合到细胞基因组上。在胞内起作用的聚合酶大多是由p65与p50形成的异二聚体，所有这些pol基因编码的产物都能在完整的HIV毒粒衣壳中找到。

1.13 ENV

Env蛋白的分子量为160kD，所以也叫gp160。最初合成的Env聚集在内质网上，然后转移到Golgi体上进行糖基化修饰，接着被细胞中的蛋白酶切割成gp41和gp120两种更小的蛋白。gp41含有Env的跨膜区，深入在新合成的毒粒的脂双分子层中；gp120则定位在毒粒和被感染细胞的表面，并与gp41以非共价键相连接。整个Env蛋白在毒粒以及被感染细胞表面以三聚体的形式存在。

HIV病毒对目标细胞的感染从gp120介导的病毒毒粒与细胞表面相互作用开始。gp120能与目标细胞表面的CD4以及DC-SIGN相互作用，接着由gp41介导病毒包膜与细胞膜的结合，将病毒内含物输送到被感染的细胞胞质中。

1.2 调控蛋白

1.21 Tat

Tat是一种转录反式激活因子，有72个氨基酸和101个氨基酸两种形式，分别由HIV早期完全剪切mRNA和晚期不完全剪切mRNA编码。两种形式的Tat都存在于被感染细胞的细胞核与核仁中。传统的转录因子是与DNA结合，而Tat却是与RNA结合。在HIV的5'端有一段短的茎环结构，叫做反式激活应答元件（TAR）。Tat通过与TAR结合能上调HIV的转录高达1000倍以上。

1.22 Rev

Rev的分子量为13kD，是一种序列特异性的RNA结合蛋白，它由HIV完全剪切的mRNA编码，诱导HIV基因表达从早期过渡到晚期。Rev聚集在被感染细胞的细胞核与核仁中，能与HIV的RNA上一段240个碱基长的叫做Rev应答元件（RRE）的区域结合，促进病毒不完全剪切的RNA从核内运送到胞质。通常包含内含子的RNA（如未剪切或不完全剪切的RNA）滞留在核内，高表达量的Rev能促进含有内含子的RNA出核，导致核内用于完全剪切的RNA减少，也就降低了Rev的表达。Rev这种降低RNA剪切效率的能力形成一种负反馈调节循环，使得Rev本身的表达水平被精确调控。

1.3 辅助蛋白

1.31 Vpu

Vpu蛋白分子量为16kD，是一种整合在膜上的磷酸蛋白，主要定位在被感染细胞的内部膜结构中。Vpu由编码Env蛋白的mRNA编码，不过它的表达量只有Env的十分之一，原因是Vpu的起始密码子效率不高。

在被HIV感染的细胞中，病毒受体CD4与内质网上合成的病毒包膜蛋白形成复合物，并导致这两种蛋白结合在一起。Vpu能诱发CD4分子的泛素化降解，使病毒包膜蛋白游离出来。Vpu还能促进HIV从被感染的细胞表面释放出来，在缺乏Vpu的情况下，大量新合成的病毒颗粒会滞留在被感染细胞的表面。

1.32 Vpr

Vpr蛋白整合在病毒颗粒内部，这一整合过程通过与Gag蛋白羧基末端特定的相互作用实现，每个毒粒大约有100个Vpr拷贝。Vpr通过促进前整合复合物（PIC）的细胞核定位来实现HIV对非分裂细胞的感染能力。Vpr存在于PIC中，不过不是招募其它核定位信号到PIC上，而是作为核质转运因子直接将病毒基因组结合到细胞核核孔上。Vpr还能阻止细胞分裂，表达Vpr的细胞会停留在细胞周期的G2阶段，原因是Vpr能阻止细胞内p34cdc2/cyclin B复合物的激活，而它是细胞周期中调控细胞进入有丝分裂期的重要因子。

1.33 Vif

Vif分子量为23kD，对于HIV在外周血淋巴细胞、巨噬细胞（见文后小词典1）以及一些特定细胞中的复制是必需的。不过在大多数细胞中，Vif并不是一种必需蛋白，这意味着在这些细胞中能表达某种可代替Vif功能的蛋白。这种细胞被称作容许性细胞，在容许性细胞中生成的病毒毒粒能感染非容许性细胞，但在非容许性细胞中生成的毒粒将不再具有感染性。

1.34 Nef

Nef分子量为27kD，由HIV的3'端LTR中一个外显子编码，它是HIV的早期基因，也是在HIV感染细胞后第一个能积累至可被检测水平的蛋白。Nef具有多种生物学活性，包括能下调被感染细胞的表面CD4的表达量、干扰T细胞的活性、加强HIV的感染性，不过Nef并不直接对HIV基因的表达起作用。



HIV基因组有9000个碱基，包含9个基因，共编码15种蛋白

图片来源: <http://hivinsite.ucsf.edu>

2 HIV的生物学周期

2.1 细胞的吸附与入侵

为了成功感染目标细胞并大量复制，HIV必须将它的遗传物质注入目标细胞的细胞质中。病毒的这一入侵过程需要病毒包膜与宿主细胞膜的融合，以及病毒包膜与细胞膜上特定受体的相互作用。病毒的两个蛋白gp120和gp41，在空间构象上共同形成一种功能性的三聚体结构，即3个暴露在病毒表面的gp120分子连接着3个插入病毒脂膜的gp41分子。在病毒表面的三聚gp120与目标细胞表面的CD4结合，诱导病毒的包膜蛋白产生构象改变，从而使病毒颗粒能与细胞表面一些特定趋化因子受体（见文后小词典2）结合。

有12种趋化因子受体在人工培养的细胞中可作为HIV的辅助受体，然而只有两种在人体内能发挥这一作用。其中一个CCR5，与巨噬细胞嗜性、非合胞体诱导型（R5）病毒结合，在HIV感染

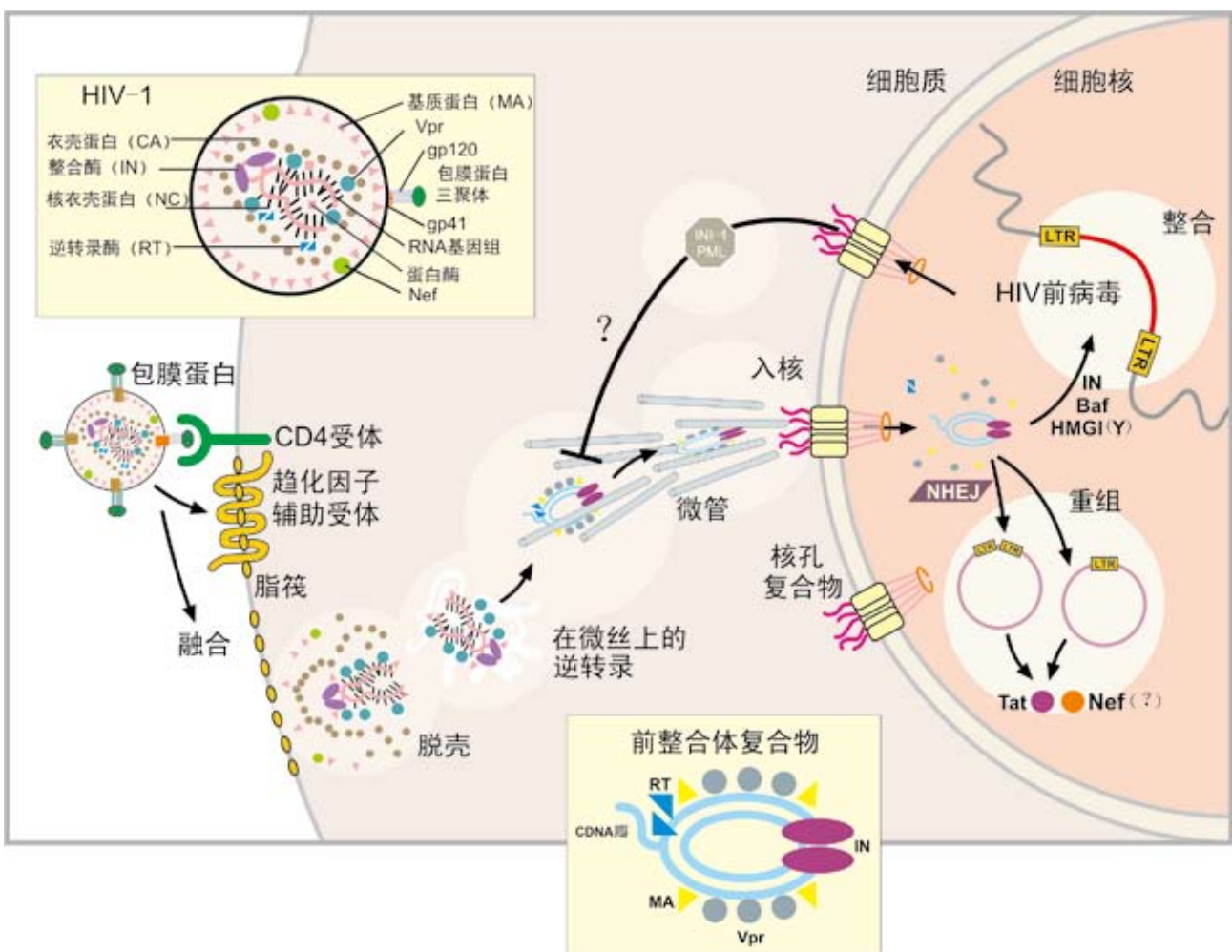
的粘膜和静脉传播中起作用；另一个辅助受体是CXCR4，与T细胞嗜性、合胞体诱导型（X4）病毒结合，通常在疾病的晚期阶段被发现。有13%的北欧人体内天然的CCR5基因出现了32个碱基的缺失，这种突变的CCR5受体无法到达细胞表面。拥有这种突变受体的人对HIV的感染几乎完全免疫。这一现象揭示了CCR5在HIV传播中的重要作用，同时也使人类看到可以利用一类阻碍HIV与CCR5结合的小分子，开发出一种新型抗病毒药物的希望。

与HIV相关的CD4与趋化因子辅助受体不同程度地分布在细胞膜的脂筏（见文后小词典3）上。这些富含胆固醇与鞘脂类的脂筏可以提供适于膜融合的环境，也许是因为它们与病毒包膜的脂双分子层结构类似。从病毒颗粒、产生病毒的细胞以及目标细胞中去掉胆固醇，能大大降低HIV的感染性。

目前有人研究能否将去胆固醇的化合物制成局部应用的杀菌剂来阻止HIV的粘膜传播。这些杀菌剂的研究将是今后HIV防治的重要部分。

病毒表面的gp120与细胞表面的CD4、趋化因子辅助受体结合，使gp41的构象发生极大的变化。这些原本在病毒包膜上呈现三聚体结构的卷曲的蛋白伸展开，露出三个能与目标细胞的脂双分子层结合的多肽融合结构域。这些融合结构域形成一种发夹结构，将病毒颗粒与细胞膜拉近，促进融合，从而使病毒核心释放进入细胞内部。

HIV还能通过细胞的内吞作用进入细胞。粘膜层下的树突状细胞有一种特殊的胞吞形式。这些细胞通常起着向免疫细胞提呈抗原的作用，在它们表面有一种叫做DC-SIGN的连接结构。这种C型凝集素能与HIV的gp120紧密结合但不会引发融合所需的构象变化，而是将病毒包入细胞内的一种酸性膜泡里，当树突状细胞成熟并转移到区域淋巴结后将病毒运送到细胞表面，最后侵入T细胞。因此，这些表达DC-SIGN的树突状细胞起到了“特洛伊木马”的作用，在淋巴器官中促进HIV从粘膜表面到T细胞的传播。



HIV感染目标细胞早期事件：gp120蛋白与细胞表面CD4分子以及趋化因子受体（CCR5或CXCR4）结合，导致gp41蛋白介导的融合，接着病毒进入细胞并脱壳。病毒在细胞内逆转录自身RNA基因组为双链的DNA，形成前整合体复合物并入核，最后整合到宿主细胞染色体上，变成HIV原病毒。

图片来源：<http://hivinsite.ucsf.edu>

2.2 胞质内的反应

病毒一进入细胞便开始脱壳。现在，人们对这一过程还知之甚少，其中可能有病毒基质蛋白被丝裂原激活蛋白（MAP）激酶磷酸化的过程，亲环素A（cyclophilin A）、病毒的Nef和Vif蛋白也起到了一些作用。Nef与一种叫做V-ATPase的通用质子泵相互作用，这个质子泵通过诱导局部pH值的变化促进病毒的脱壳。一旦病毒脱壳完成，病毒的逆转录复合物便从包膜中释放出来。这个复合物包括病毒基因组、赖氨酸转移RNA（tRNA^{Lys}，作为逆转录的引物）、病毒逆转录酶、整合酶、基质蛋白与核衣壳蛋白、病毒的R蛋白（Vpr），还有各种宿主蛋白。整个逆转录复合物锚定在肌动蛋白微丝上，这种锚定为病毒DNA的合成提供了基础。病毒的Vif蛋白则在大部分人类细胞中起到稳定逆转录复合物的作用。

逆转录产生了HIV PIC，包括病毒双链cDNA、整合酶、基质、Vpr、逆转录酶和高迁移率族DNA结合蛋白（HMGI（Y））。PIC沿着细胞内的微管向细胞核移动。已知有很多病毒都是通过这些细胞骨架结构在胞内进行定向运动的。

最近的研究揭示了一种目标细胞抵抗HIV入侵的现象。在感染最初的30分钟内，宿主细胞中的整合酶相互作用因子1（简称INI-1，见文后小词典4）与早幼粒细胞白血病基因编码的蛋白（简称PML蛋白，见文后小词典5）从细胞核里转移到胞质中。用药物抑制PML的转移，会增大细胞被HIV感染的可能性，说明PML可能起着阻止病毒感染的作用。而INI-1与病毒整合酶的结合可能是为了招募其它的染色质重塑因子。目前还不清楚这些复合物究竟是影响病毒整合的位点，还是加强了随后病毒基因的表达。

2.3 病毒的入核

与大多数动物逆转录病毒不同，HIV能感染不分裂的细胞，如已分化的巨噬细胞，这就需要病毒能够进入细胞核内。PIC的斯托克斯半径（见文后小词典6）有28nm左右，与核糖体大小差不多，这是细胞核核孔中亲水性通道最大直径的两倍。全长3μm的病毒DNA在入核时必须经过高度压缩。

在HIV研究中一个比较有争议的领域就是确定PIC入核时起关键作用的病毒蛋白，目前认为有可能的是整合酶、基质蛋白和Vpr蛋白。整合酶与基质蛋白都包含公认的核定位信号，能被经典入核通路中的内输蛋白α和β识别。Vpr蛋白上至少有3个核靶向信号，它可能绕过经典入核途径，而介导PIC与核孔复合物的一个或多个组分直接结合。这些PIC中的核靶向信号可能以合作的方式起作用，或者各自在不同类型目标细胞中起着主要作用。比如，Vpr在感染非分裂的T细胞时不起什么作用，但它能增强病毒对非分裂的巨噬细胞的感染。

2.4 病毒的整合

一旦进入细胞核，病毒的PIC就能生成一个有功能的原病毒，接着由结合在病毒DNA末端的整合酶将病毒的双链DNA整合到宿主染色体上。宿主蛋白HMGI（Y）与BAF在这一整合过程中也起到作用，不过具体功能还不甚清楚。整合酶将由逆转录酶合成的病毒DNA末端进行切割，产生两个正确的碱基凹陷，再催化接下来的与宿主染色体的整合反应，生成HIV原病毒。

并不是所有入核的PIC都能生成功能性的原病毒。病毒DNA的末端可能相互结合，产生包含两个长末端重复序列（2-LTR）的环状结构；或者病毒基因组自身同源重组，产生包含一个LTR的环状结构；最后，病毒还会整合到自己身上，产生一个重排的环状结构。虽然其中一些环状结构能指导Tat蛋白（转录反式激活蛋白）与Nef蛋白（辅助蛋白）的合成，但都不能产生感染性病毒颗粒。通常情况下，细胞有一种叫做非同源末端结合（NHEJ）的系统来应对胞内DNA片段，起到保护细胞的作用。这个系统能迅速修复断裂的双链DNA，阻止细胞凋亡。细胞中断裂双链DNA能引发细胞在G1期的滞留，而病毒DNA因为有着自由末端，能模拟基因组断裂，从而引起HIV感染中常见的细胞病变反应。

2.5 转录的调控

病毒的整合能导致潜伏性感染或有转录活性的感染。HIV的潜伏性感染是导致众多强效的抗病毒疗法无法彻底根除人体内的HIV病毒的罪魁祸首。除了感染初期的强烈免疫反应，这些原病毒一直潜伏着，并在人体抵抗力变弱时转为具有转录活性的HIV病毒。因此，要想根除HIV的感染，必须了解病毒的潜伏机制，找到能锁定潜伏病毒的方法。

染色体环境可能与原病毒转录活性调控相关。如果原病毒整合的是一个受阻遏的异源染色质，就有可能潜伏。其它导致病毒潜伏的因素包括宿主细胞缺少与HIV的LTR结合的激活因子，或者缺少病毒的Tat蛋白。在被感染细胞中有大量的原病毒拷贝，其中至少有一个可能是具有转录活性的，这也许是病人体内潜伏感染的细胞数比较少(10^5 - 10^6)的原因。

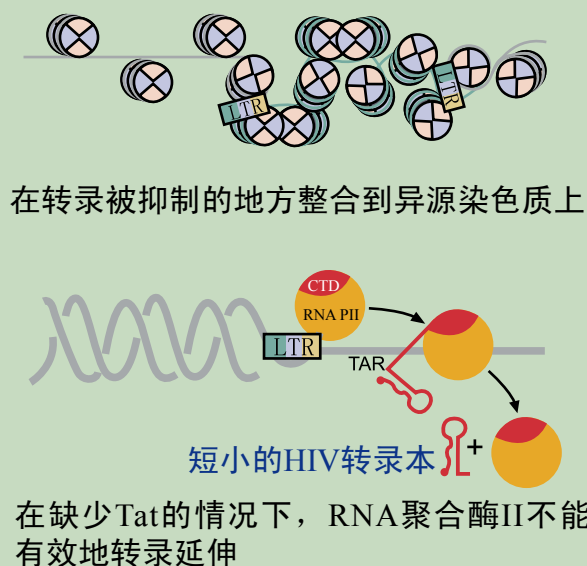
在宿主基因组中，病毒的5'LTR与其它真核转录单元的作用一样，包含上游与下游的启动子元件，如起始子、TATA框(TATA-box)以及三个Sp1位点。这些元件帮助RNA聚合酶II定位在转录起始位点，并装配成PIC。在启动子上游的

是转录增强子，在HIV感染中结合核因子 κ B(NF- κ B)、活性T细胞核因子(NFAT)以及Ets家族成员。在受到细胞刺激后，NF- κ B与NFAT会重定位到核内。胞质内与NF- κ B结合的抑制剂I- κ B被磷酸化、泛素化和酶解，释放NF- κ B到核内；NFAT被钙调磷酸酶去磷酸化，入核后与AP1结合，形成具有转录活性的复合物。

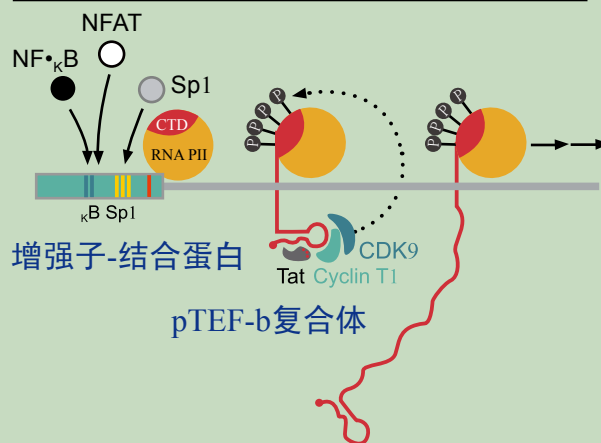
当这些因子结合到LTR上时，转录便开始了，但如果没有下面提到的Tat蛋白，聚合酶将不能有效地沿着病毒基因组延伸。在转录中，短的非多聚腺苷酸化的转录本被合成，这些RNA能形成名为反式激活应答(TAR)元件的茎环结构，在细胞中稳定、持续地存在。

Tat蛋白能显著地提高病毒基因表达的水平。Tat与周期蛋白T1(CycT1)一起结合到TAR的RNA茎环结构上，招募细胞周期蛋白依赖激酶9(Cdk9)到HIV的LTR上。Cdk9能磷酸化RNA聚合酶II的C末端，使转录从起始转变为延伸。HIV的LTR本身会吸引很多负转录调控因子的结合，这就是为什么在没有Tat的激活下，HIV的LTR转录活性会变得非常低的原因。

HIV病毒潜伏感染的可能机制



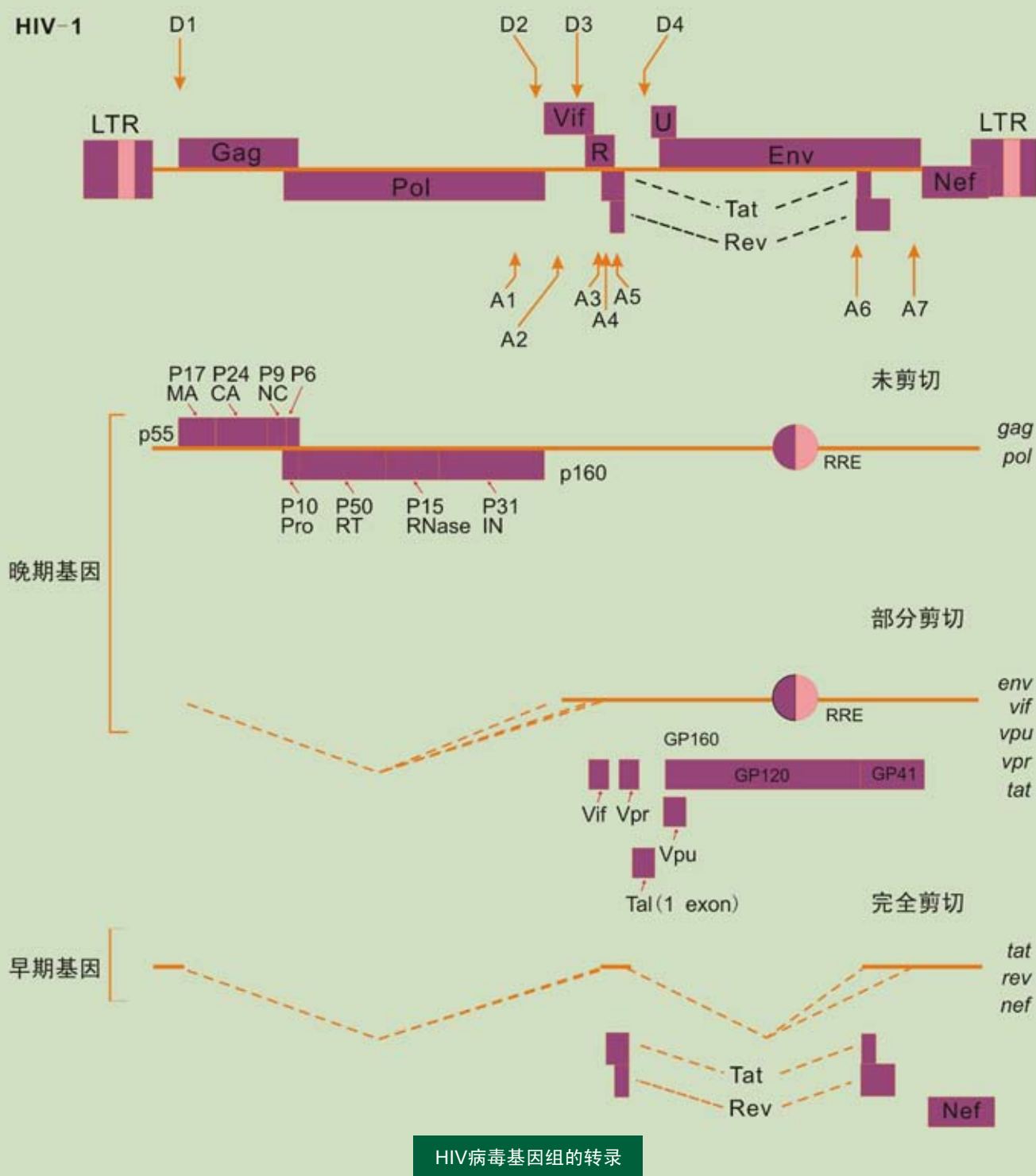
HIV-1病毒基因表达的转录激活



Tat和周期蛋白T1结合TAR序列激活CDK9，导致RNA聚合酶II C末端的磷酸化，使得RNA聚合酶II能有效地转录延伸

2.6 病毒的转录

病毒基因组的转录会产生许多不同的HIV转录本。其中有些在转录时就被高度剪切，然后马上进入胞质中，比如编码Nef、Tat以及Rev的转录本。另一些转录本经过些许剪切或未经剪切，一直留在核内，比如编码结构蛋白、酶活性蛋白、辅助蛋白的转录本，它们在装配完整的具有感染性的毒粒时被包裹起来。



不完全剪切是由病毒转录本上的次优剪切供体与受体造成的（RNA上的剪切位点具有不同活性，剪切优先产生在最适剪切位点，在一定几率下，剪切产生在次优剪切位点）。同时，病毒基因表达调控因子Rev，有可能通过与可变剪切因子/剪切因子2（ASF/SF2）作用来抑制剪切。

Rev蛋白的含量决定了不完全剪切的病毒转录本是否运送到胞质内。Rev是一个小型的穿梭蛋白，它能与一段名为Rev应答元件（RRE）的RNA茎环结构结合，env基因中就有这个元件。Rev首先与RRE上一小部分区域结合，这个结合导致更多的Rev结合到RRE的剩余区域。Rev除

了有一段核定位信号，还有一段富含亮氨酸的核输出序列。Rev与另一个叫做CRM1/exportin-1的复合物一起，介导病毒转录本从核内向胞质的运输。

HIV要想成功地感染与复制，那么它的各种mRNA的剪切与运输就必须维持平衡。如果过度剪切，则只有那些高度剪切的转录本存在于胞质中，而仅靠它们编码的蛋白，如Tat、Rev以及Nef不足以支持病毒的复制；如果剪切不足，则没有足够的Tat、Rev及Nef支持病毒的复制。在很多非灵长类动物的细胞中，HIV转录本被过度剪切，从而阻止了病毒在这些细胞中的复制。

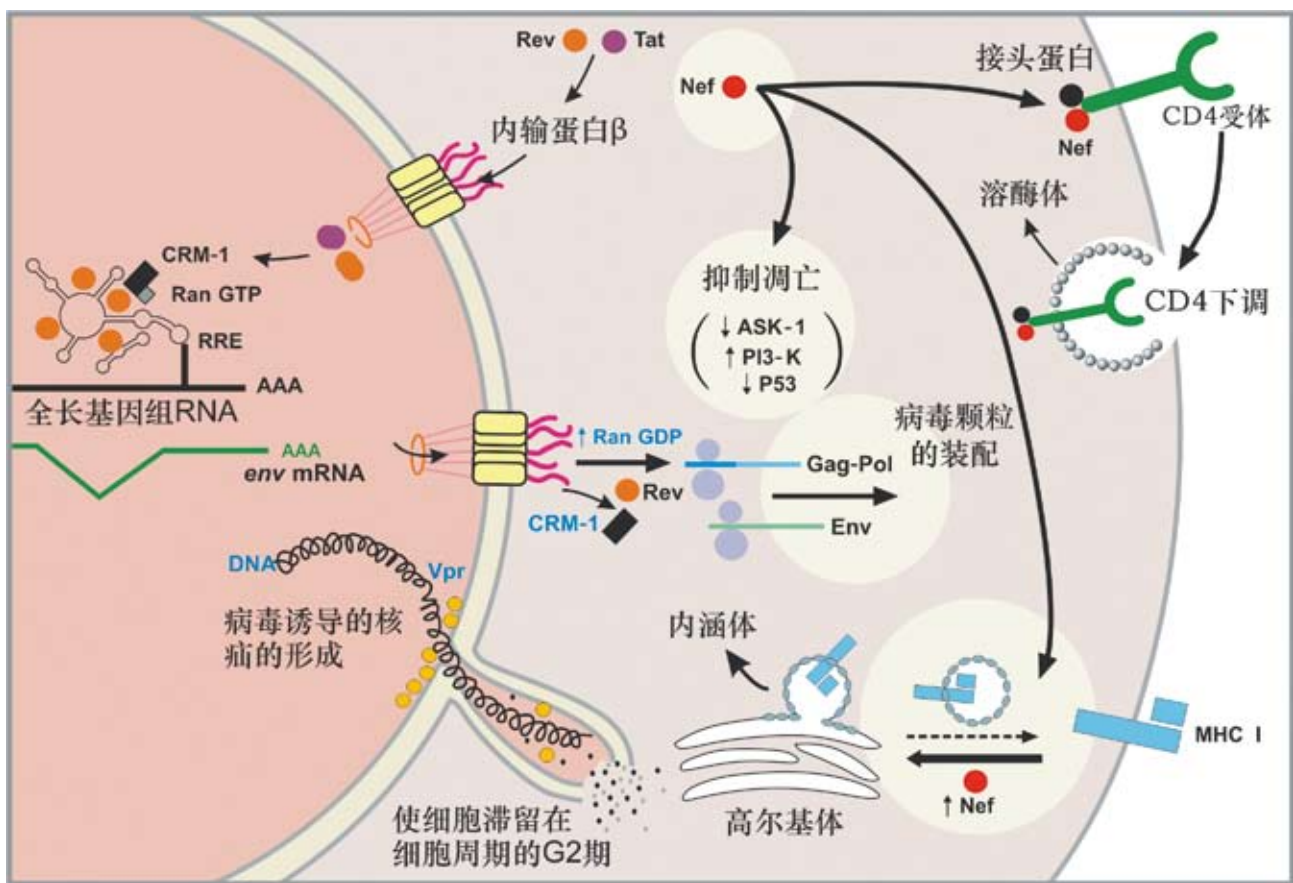
2.7 病毒的复制

与Tat、Rev直接结合到病毒RNA上不同，Nef通过调整被感染细胞的内部环境来优化病毒的复制。在缺少Nef蛋白的被感染的人与猴的细胞中，AIDS病程会变得非常缓慢。Nef产生的病毒毒性，可能与其影响信号通路的级联反应有关，包括激活T细胞抗原受体和降低细胞表面CD4受体的表达。Nef还能促进病毒的生成与释放，使之更具感染性。Nef能作用于PI3K信号通路，导致胞内肌动蛋白网络的显著改变，并促进细胞膜上脂筏的运动和更大脂筏结构的形成，这些都与T细胞受体信号通路有关。Nef与HIV的gp120、Vpu蛋白一起下调CD4的表达。膜蛋白gp120在内质网上与CD4结合，减慢其输出到细胞膜的过程；Vpu结合CD4的胞质端尾部，招募TrCP和Skp1p蛋白，使CD4到达细胞表面前被泛素化降解。

Nef能通过多种途径消除细胞对HIV的免疫反应。在T细胞中，Nef通过激活FasL的表达来杀死可能清除感染HIV细胞的细胞毒性T细胞。Nef还能通过降低被感染细胞表面的MHC I分子来降低CD8毒性T细胞识别和杀死被感染的细胞的能力。

Nef还能抑制凋亡。

Nef不仅能结合并抑制凋亡信号调控激酶-1（ASK-1，在Fas和TNFR的死亡信号通路中起作用），还能激活Bad蛋白的磷酸化，导致它的隔离。Nef还能与肿瘤抑制蛋白p53结合，抑制可能的凋亡的起始过程。通过这些不同的机制，Nef延长了被感染的宿主细胞的生命，优化了病毒的复制。其它病毒蛋白也参与调整被感染细胞的胞内环境。Rev依赖性表达的Vpr蛋白能引发被感染的增殖细胞滞留在G2/M期。由于病毒的LTR在细胞的G2期有较高的活性，所以这种滞留能加强病毒基因的表达。



病毒感染目标细胞的晚期事件。图中黑体字标注的是不同病毒蛋白在为病毒复制而优化胞内环境时期的作用：Nef下调CD4分子与MHC I，并能阻止被感染细胞的凋亡；Vpr诱使细胞滞留在细胞周期的G2期；Rev蛋白促进编码病毒结构蛋白与酶的不完全剪切子出核。

2.8 病毒的组装

新的病毒颗粒在质膜上进行组装。每个毒粒包含大约1500个Gag蛋白分子与100个Gag-Pol多聚蛋白分子，还有两个拷贝的病毒RNA基因组以及Vpr蛋白。有很多蛋白都参与了这一组装过程，如Gag、Gag-Pol蛋白以及Nef、Env蛋白。人体内一个名为HP68的ATP结合蛋白可能起着分子伴侣的作用，促进Gag蛋白的构象转变成适合合成病毒衣壳的形式。在CD4淋巴细胞中，Vif蛋白在感染性毒粒的装配中所起的作用至关重要，但我们目前对此知之甚少。在没有Vif蛋白的情况下，被感染细胞中的病毒数量仍处在正常水平，但不具感染性，说明这些病毒滞留在逆转录阶段。有实验通过研究非容许性细胞（病毒增殖需要Vif）与容许性细胞（支持Vif缺陷型病毒的增殖）的融合，发现Vif的作用在于克服了一种天然HIV复制抑制子的效果。近来人们发现了这一HIV复制抑制子，并将其名为CEM15。它是一种RNA编辑酶，但它的RNA编辑活性是否与其抗病毒活性相关还不确定。CEM15在非容许性细胞中表达，而不在容许性细胞中表达，并且当容许性细胞转入CEM15因子后会变成非容许性细胞。

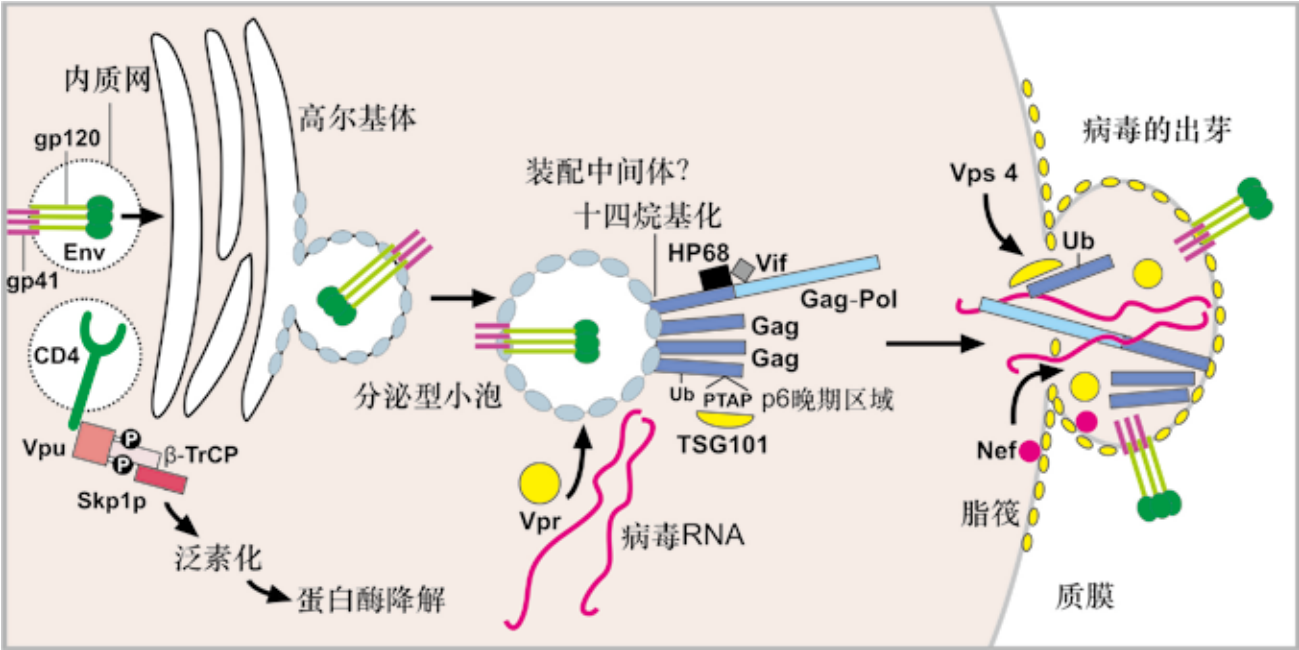
2.9 病毒的分芽分泌

病毒的Gag蛋白会被十四烷基化，倾向于结合细胞膜上富含胆固醇与糖脂的微小区域，病毒就从膜上的这些区域出芽分泌，产生带有富含胆固醇包膜的毒粒。这一脂类成份有利于病毒的释放、稳定，以及与后续的目标细胞相融合。

病毒的出芽牵涉到许多蛋白的作用，其中包括Gag蛋白的p6部份。p6蛋白能被泛素化修饰，在它上面有一段叫“晚期区域”的序列（PTAP）。人体内的肿瘤抑制蛋白TSG101是一种泛素结合酶E2变体蛋白（UEV），它既能与p6的PTAP序列结合，还能通过其UEV区域识别泛素蛋白。正常情况下，TSG101是与胞内其它蛋白一起筛选蛋白分选通路中的蛋白，将目标蛋白送到多胞体（MVB）内降解；在被HIV病毒感染的细胞中，TSG101蛋白被p6蛋白“劫持”，参

与了病毒从胞质向胞外出芽的过程。

如今抗病毒药物的发展已经能有效地减缓AIDS的传播，但还是无法根治。由于HIV病毒的高突变性，它能够不断调整、优化自身与不同宿主蛋白或信号通路之间的相互作用，从而促进自身的生长与传播。HIV病毒能保证宿主细胞在病毒复制完成前一直存活，它在细胞内产生的潜伏感染形式导致了感染的长期性。除非找到能有效清除这些潜伏性病毒的手段，否则HIV病毒很难从体内根除。



HIV病毒的组装与出芽：细胞内的蛋白分选机制的成员——TSG101与Vps4在病毒出芽分泌的晚期阶段起着重要作用。

3 HIV的动物模型

动物模型是研究许多疾病的不可或缺的工具，自从证实HIV是导致AIDS的病毒后，就开始寻找和研究适合感染HIV的动物模型。

- 根据1990年Schellekens的论述，建立理想的AIDS动物模型应具备6个条件：
- 试验病毒应为HIV本身，这种动物能感染HIV；
- 动物体型要小，它的遗传、免疫、代谢机制等已研究得较为清楚；
- 靶细胞应该是CD4+淋巴细胞和巨噬细胞为主；
- 靶器官应包括血液、淋巴组织和脑；
- 传染方式应类似HIV；
- 有一短暂的潜伏期即可致病，发病症状与AIDS相似。

依据动物的进化程度，AIDS研究的动物模型可以分为灵长类和非灵长类动物模型两大类。但是，到目前为止尚未发现符合上述全部条件的理想动物模型。

3.11 人类免疫缺陷病毒1型 (HIV-1)

由于黑猩猩的遗传特性比狒狒和猴子更接近于人类，因此当HIV-1病毒从AIDS病人分离出不久，研究人员就将被激活并感染HIV-1的单核细胞接种黑猩猩，结果导致其发生血液感染。黑猩猩感染HIV-1的早期情况与人很相似，但晚期颇不相同，黑猩猩后期不出现任何临床症状，这些结果表明黑猩猩对HIV-1的感受性高，可作为HIV-1急性感染模型。黑猩猩能对活病毒产生免疫应答，现在多用于抗HIV-1药物试验、病理研究，特别对其免疫机理进行研究并用于疫苗研制。但黑猩猩不仅具有危险性，而且来源有限、价格昂贵，这几个因素使得黑猩猩作为AIDS的动物模型受到一定的限制。

3.12 猿类免疫缺陷病毒 (SIV)

由于SIV与HIV-1有些类似，SIV的细胞受体为CD4，并可使猴子致病，因此用SIV感染亚洲猴属作为模型替代HIV-1感染模型具有重要意义。SIV猴模型作为AIDS模型，得到了越来越多人认可。目前，大多数实验都是应用此类模型，用于AIDS的发病机理研究，药物治疗以及疫苗研制。现在，人们已经从非人灵长类动物中分离出近30种SIV病毒分离物。有人按其分离的来源和种系的发生，将其归为5大类，即白眉猴和恒河猴组SIV、非洲绿猴组SIV、戴氏长尾猴组SIV、狒狒组SIV和黑猩猩组SIV。SIV对猴子的感染为HIV的研究提供了一个良好的动物模型。



3.13 人类免疫缺陷病毒2型 (HIV-2)

继SIV后，1986年从非洲AIDS病人中成功分离出另一种2型人免疫缺陷病毒（HIV-2）。HIV-2的病原性及致病性均较HIV-1轻微，而且用HIV-2在实验条件下能成功感染猴类。现已用HIV-2成功地感染了狒狒、恒河猴、食蟹猴等，但感染后，致病性不尽相同，大多数不出现人类AIDS症状。由于HIV-1是AIDS的病原体且HIV-2感染动物大多数不会出现人类AIDS症状，所以人们对这种HIV-2型动物模型报道并不多。

3.14 嵌合的猿/人免疫缺陷病毒 (SHIV)

当发现了HIV-1和SIV之后，人们应用分子生物学技术，将HIV-1重要基因与SIV做成嵌合体病毒SHIV，并用它来感染猴属动物，用以研究HIV不同基因的功能以及病毒与宿主的相互作用。

由于SIV、HIV-2、SHIV以及HIV-1具有类似性，用其感染动物的实验研究对了解病毒感染及基本病状颇有贡献。

3.2 非灵长类动物

这类动物模型属于逆转录病毒慢病毒感染所致。人类AIDS病毒为逆转录病毒，故其形态及核苷酸序列与非灵长类的许多致病性慢病毒相关。目前研究最多的是感染并患有蹄动物致病的病毒：绵羊肺腺瘤-脱髓鞘性脑白质炎病毒(MVV)、山羊关节炎-脑炎病毒(CAEV)、马传染性贫血病毒(EIAV)和新发现的牛免疫缺陷病毒(BIV)。

由于这些大个动物的来源不稳定，在实际工作中使用不方便，且费用较高，因此人们还用小鼠与家兔作为模型动物来研究HIV的感染。与HIV相关的动物病毒的发现以及与AIDS相似动物疾病的研究，无疑将有助于弄清AIDS的发病机理、研究疫苗和建立有效的防治方法。

原文检索：

<http://www.avert.org/virus.htm>

<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-02-01-02>

<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-02-01-01>

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/278/5346/2141?ck=nck>

<http://scholar.ilib.cn/A-dwyxjz200503014.html>



小鼠与家兔



小词典

1 巨噬细胞：

一种位于组织内的白血球，源自单核细胞，而单核细胞又来源于骨髓中的前体细胞。巨噬细胞和单核细胞皆为吞噬细胞，在脊椎动物体内参与非特异性防御（先天性免疫）和特异性防御（细胞免疫）。它们的主要功能是以固定细胞或游离细胞的形式对细胞碎片及病原体进行吞噬作用，并激活淋巴细胞或其它免疫细胞，令其对病原体做出反应。

2 趋化因子受体：

一种表达在一些特定的细胞表面的G蛋白偶连的七跨膜域受体。这些受体与细胞外的配体趋化因子结合。与特异的趋化因子结合后，趋化因子受体引发钙离子内流而产生细胞趋化反应，从而诱导细胞固定到生物体的特定部位。

3 脂筏 (lipid raft)：

这是质膜上富含胆固醇和鞘磷脂的微结构域。脂筏大小约70nm，是一种动态结构，位于质膜的外小叶。由于鞘磷脂具有较长的饱和脂肪酸链，分子间的作用力较强，所以这些区域结构致密，介于无序液体与液晶之间，称为有序液体。在低温下这些区域能抵抗非离子去垢剂的抽提，所以又称为抗去垢剂膜。脂筏就像一个蛋白质停泊的平台，与膜的信号转导、蛋白质分选均有密切的关系。

4 整合酶相互作用因子1：

又称INI-1、SNF5或BAF47，SWI/SNF染色质重塑复合物的一个元件。

5 PML蛋白：

早幼粒细胞白血病基因编码的蛋白，是磷酸蛋白，定位在核内，它是一种转录因子和肿瘤抑制因子。

6 斯托克斯半径：

在液体中大颗粒沉降速度快，小颗粒沉降速度慢。由乔治·斯托克斯发现的斯托克斯定律，描述了在液体中颗粒的沉降速度与颗粒大小的关系，即颗粒沉降速度与颗粒半径的平方成正比，其中的颗粒半径也称作斯托克斯半径。