

人免疫缺陷病毒的受体与辅助受体执业医师资格考试 PDF 转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/510/2021_2022__E4_BA_BA_E5_85_8D_E7_96_AB_E7_c22_510347.htm 人免疫缺陷病毒

(HumanImmunodeficiencyVirus , 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（fusionpeptide）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 α -趋化因子受体US28，它可以被HIV-1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）CD4T淋巴细胞。许多新病毒株（primaryviralisolate）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-tropicstrains，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-tropicstrains，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 α -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]。百考试题网站整理 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 α -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CD4T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CD4分子

3.1.1 单克隆抗体 论文人免疫缺陷病毒的受体与辅助受体来自抗CD4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CD4分子结合。还有人提出用识别CD4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CD4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]。

百考试题网站整理

3.1.2 重组可溶性CD4（rcCD4）利用基因工程的方法制备与病毒gp120具有高亲和力的CD4分子，rcCD4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CD4治疗被病毒感染的猕猴时发现rcCD4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CD4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CD4等，据说可以减轻病毒的感染。

3.2 针对辅助受体5 CCR5在HIV感染初期起重要作用，

而CXCR4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。CCR5是 α -趋化素Rantes、MIP-1 α 和MIP-1 β 的受体，其中MIP-1 α 使用CCR5作为主要受体，而其它趋化素除识别CCR5之外还识别另外一些受体。竞争实验表明MIP-1 α 可与HIV竞争CCR5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。CXCR4是SDF-1的受体，SDF-1可抑制T-trop的HIV；识别CXCR4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CCR5，或者通过基因治疗来干扰CCR5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。CCR5也是猿猴免疫缺陷病毒（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]，因而利用猿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CD4CCR5的转基因小鼠来进行疫苗试验[18]。HIVgp120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
-趋化素在体外可以阻止HIV-1感染，据说在体内用 -趋化
素进行治疗时，需将 -趋化素进行修饰，否则会使人体引起
炎症反应[19]。"#F8F8F8" 100Test 下载频道开通，各类考试题
目直接下载。详细请访问 www.100test.com