文章编号: 1001-0580(2009)07-0886-02 中图分类号: R 512.91 文献标志码: A 【综 述】

HIV包膜糖蛋白 gp120与艾滋病痴呆综合征*

闫玉芬[1], 赵丽[1,2], 王志玉[1,2]

关键词: gp120; 艾滋病痴呆综合征; 包膜糖蛋白

艾滋病痴呆综合征(AIDS dementia complex, ADC)是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的并发症之一,常出现在HIV感染的晚期。主要表现为运动和认知功能障碍,如运动迟缓、共济失调,感情淡漠等[1]。高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)使艾滋病痴呆综合征的发病率有所下降,但尚不能完全预防或逆转艾滋病痴呆综合征的发生,并且随着HIV感染者的增多及感染者寿命的延长[2],艾滋病痴呆综合征的患病率逐年上升[3]。迄今为止,艾滋病痴呆综合征的发病机制仍然不是很清楚,但可以肯定的是存在神经细胞损伤,而造成神经细胞损伤的因子有很多,如病毒蛋白、炎性因子等。为了解HIV包膜糖蛋白gp120在艾滋病痴呆综合征发生发展中的作用,对gp120在艾滋病痴呆综合征发病中的作用作一综述。

1 神经系统中gp120受体

HIV病毒要侵入神经细胞,首先需要其包膜糖蛋白gp120与CD4分子的结合。与CD4分子结合后,gp120的构象发生变化,导致先前折叠成核心结构的保守区域发生暴露。然后gp120与协同受体CCR5或CXCR4结合使gp41发生构象改变,从而介导病毒与细胞融合并进入细胞。与外周血中的$CD4^+$ T细胞相比,神经细胞表面的CD4分子水平要低得多,为了适应大脑中的微环境,HIV对CD4分子的依赖发生了变化。研究表明,患有艾滋病痴呆综合征的病人大脑中出现对CD4依赖性降低的HIV包膜糖蛋白Envs频率明显高于淋巴、血液等外周组织[4-5]。同时,Julio Martin等[6]研究发现,来源于外周血的HIV分离株在适应体外小胶质细胞微环境后再包装形成的重组病毒,其对CD4的依赖性也降低。

CXCR4和CCR5均是G蛋白偶联受体,除了辅助HIV进入细胞外,CCR5和CXCR4还能活化复杂的细胞内信号途径。有研究表明,在$CD4^+$ T细胞中,gp120是通过CD4分子活化信号途径来引起功能障碍和细胞凋亡;而在$CD4^-$细胞中,gp120是通过直接与协同受体结合来活化信号途径[7]。在体外,gp120造成的直接损伤可以由神经元细胞表面的CXCR4来介导,但是大多数从中枢神经系统分离到的HIV-1病毒株是CCR5嗜性病毒株而非CXCR4嗜性病毒株。研究显示[4-5],一些患有中枢神经系统疾病的AIDS病人大脑中可能存在对CCR5亲和力增高和对CXCR4/CD4依赖性降低的病毒株,这可能与gp120与CD4分子的结合使协同受体的结合位点暴露增加及HIV的变异有关[6]。

2 HIV gp120氨基酸序列的变异与其神经毒性的关系

高度糖基化的gp120含有一个由5个保守区域(C1~C5)组成的核心和一个灵活性很高的可变化的袢状结构(V1/V2, V3, V4和V5),其中V3袢能决定病毒对细胞的亲嗜性和对抗体中和作用的敏感性。Strain等[8]对分离自脑脊液和血的HIV-1gp120的C2~V3基因序列分析研究发现,第293、308和341位氨基酸的密码子在中枢神经系统中经历正向选择后产生的变异可能与HIV的神经趋向性有关。同时还发现,$CD4^+$ T细胞计数 < 200/mm^3时,分离自脑脊液和血液的病毒株对药物的抵抗力有明显差异。这说明HIV-1在神经系统中由于区室化导致的V3区氨基酸变异可以影响HIV-1病毒对神经细胞的亲嗜性和药物敏感性。

Thomas ER等[4]发现,分离自大脑组织的HIV gp120 V3区域的第308个氨基酸出现脯氨酸的频率远高于分离自非脑组织的HIV gp120,表明308位脯氨酸(P)可能与病毒的区室化过程有关;同时还发现,P308能引起V3袢的结构发生较小的改变使V3顶端区域构象的开放性稍微变大,这种改变可能使V3N端协同受体结合位点或中和表位的暴露增加,从而对CD4的依赖性降低和诱导产生中和抗体的能力增强[4,9]。Dunfee等[5]通过测定分析650对配对的分离自大脑组织的包膜糖蛋白Env和分离自淋巴组织的Env发现,283位糖基化位点(N)出现在分离自大脑组织的Env序列中的频率高于分离自淋巴组织中的Env(36% > 10%),出现在患有艾滋病痴呆综合征病人大脑中的频率高于非艾滋病痴呆综合征患者(41% > 8%),2种差异均有统计学意义。体外实验表明,N283突变能增强病毒对巨噬细胞和小胶质细胞的侵嗜性及在体外培养的单核细胞系巨噬细胞和小胶质细胞中的致细胞病变效应。Dunfee等[10]发现,丢失了N连糖基化位点的386位天门冬氨酸(D)突变出现在艾滋病痴呆综合征病人大脑和淋巴组织包膜糖蛋白序列中的频率大于非艾滋病痴呆综合征病人,并且能增强HIV对巨噬细胞的侵嗜性,D386发生D386N突变后,其对b12中和作用的抵抗力增强。

研究表明,gp120氨基酸序列的改变不仅可以影响其对CD4和CCR5的依赖性,还可以影响它自身的神经亲嗜性和对中和作用的敏感性。

3 HIV gp120致神经系统病变的作用机制

HIV造成神经元细胞损伤的机制尚不确定,目前主要有2种学说即"直接损伤"学说和"旁观者效应(间接损伤)"学说。直接损伤指gp120本身可以引起神经元细胞凋亡或死亡,旁观者效应指gp120通过刺激胶质细胞(星形胶质细胞和小胶质细胞)释放神经毒素来对神经元细胞产生损伤。这2种学说并不是绝对对立的。大量的研究[1-3]表明,2种学说均成立,即直接损伤和间接损伤同时存在,其中当胶质细胞和神经元细胞共同存在时,旁观者效应占主导地位。目前研究[11-13]表明,gp120主要是通过N-甲基-D-天门冬氨酸

* 基金项目: 山东省科技发展项目(2007GG30002003)
作者单位: 1. 山东大学公共卫生学院病毒学研究室,济南 250012; 2. 山东大学教育部实验畸形学重点实验室
作者简介: 闫玉芬(1984-),女,山东聊城人,硕士在读,研究方向: 病毒分子流行病学。
通讯作者: 赵丽

盐(NMDA)受体介导的兴奋性中毒,激活细胞凋亡程序和活化趋化因子受体/炎症因子来引起神经系统损伤的。

gp120最重要的一个作用是通过活化 NMDA受体来引起兴奋性神经中毒。正常的星形胶质细胞可以有效地吸收谷氨酸盐,防止由于谷氨酸盐聚积引起的兴奋性中毒。gp120对钠/质子交换泵的刺激作用使钠大量流入细胞内,同时质子和钾大量流出细胞,导致细胞内环境碱化和细胞膜去极化。钠的大量流入减弱了钠离子在细胞内外的梯度,导致星形胶质细胞对谷氨酸盐的摄取受到抑制[11]。gp120还可以通过刺激星形胶质细胞中谷氨酸盐的释放引起进一步的兴奋性神经中毒,此外,gp120还可以通过下调 EAAT-2谷氨酸盐转运基因的表达减少谷氨酸盐摄取而引起兴奋性中毒[13]。

体内和体外实验研究[14-18]均发现,gp120可以通过激活细胞凋亡蛋白等来引起细胞凋亡。Garden等[14]研究证实,gp120可以通过 p53信号途径激活细胞凋亡程序来诱导神经元细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞的凋亡。Singh等[15]的研究表明,gp120通过活化 p38丝裂原活化蛋白激酶(激活细胞凋亡蛋白酶 caspase-3从而诱导神经元细胞凋亡,这种神经损伤可以被 caspase抑制剂或 p38丝裂原活化蛋白激酶抑制剂明显减弱。Alirezaei等又发现,gp120能通过诱导 PKR磷酸化激活细胞凋亡蛋白酶 caspase-3从而诱导神经元细胞凋亡。Russo等[17]的研究结果表明,gp120还能通过诱导酪氨酸激酶的活化来介导神经细胞凋亡,并且这种损伤可以被某些酪氨酸激酶抑制剂阻断。Shimizu等[18]研究发现,gp120能增强原代培养的皮层细胞中 E2F1因子的表达从而刺激神经元细胞 E2F1依赖性的凋亡基因的表达,并且 E2F1的存在是 gp120诱导神经元细胞损伤所必需的。

gp120还可以通过诱导炎症因子来发挥其神经毒性效应。除炎症因子外,gp120与 CD4和 CXCR4的相互作用已经被证明与对单核细胞/巨噬细胞和神经元细胞的直接作用有关[19]。

4 小 结

HIV-1在大脑中进化时,其包膜糖蛋白 gp120发生基因变异后,可以降低 HIV-1对 CD4受体和 CXCR4辅助受体的依赖性,同时增强其对 CCR5辅助受体的利用性。基因变异使 HIV-1gp120的氨基酸序列发生一系列改变,氨基酸序列中生物学活性位点的改变可以影响 HIV-1的生物学活性,从而提高 HIV-1对巨噬细胞的侵嗜性和对神经细胞的毒性,同时还可以影响其对抗体和药物的敏感性。HIV-1 gp120既可以通过直接作用损伤神经细胞,又可以通过间接作用损伤神经细胞。gp120主要是通过 NMDA受体介导的兴奋性中毒,激活细胞凋亡程序和活化趋化因子受体/炎症因子来引起神经系统损伤。

参考文献

〔1〕 González-Scarano F, Martin-Garcia J. The nueropathogenesis of AIDS[J]. Nat Rev Immunol, 2005(5): 69-81.

〔2〕 刘德清,郑艾丽,李光辉,等. HIV/AIDS高效逆转录抗病毒治疗效果评价[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(12): 1442-1445.

〔3〕 Ghafouri M, Amini S, Khalili K, et al. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes[J]. Retrovirol, 2006, 3: 28-38.

〔4〕 Thomas ER, Dunfee RL, Stanton J, et al. Macrophages entry mediated by HIV Envs from brain and lymphoid tissues is determined by the capacity to use low CD4 levels and overall efficiency of fusion[J]. Virol, 2007, 360(1): 105-119.

〔5〕 Dunfee RL, Thomas ER, Gorry PR, et al. The HIV Env variant N283 enhances macrophage tropism and is associated with brain infection and dementia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(41): 15160-15165.

〔6〕 Martin J, LaBranche CC, Gonzalez-Scarano F. Differential CD4/CCR5 utilization, gp120 conformation, and neutralization sensitivity between envelopes from microglia-adapted human immunodeficiency virus type 1 and its parental isolate[J]. Virol, 2001, 75(8): 3568-3580.

〔7〕 Lee CH, Liu QH, Tomkowicz B, et al. Macrophage activation through CCR5-and CXCR4-mediated gp120-elicited signaling pathways[J]. Leukoc Biol, 2003, 74(5): 676-682.

〔8〕 Strain MC, Letendre S, Pillai SK, et al. Genetic composition of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid and blood without treatment and during failing antiretroviral therapy[J]. Virol, 2005, 79(3): 1772-1788.

〔9〕 Young KR, Teal BE, Brooks Y, et al. Unique V3 loop sequence derived from the R2 strain of HIV-type 1 elicits broad neutralizing antibodies[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2004, 20(11): 1259-1268.

〔10〕 Dunfee RL, Thomas ER, Wang JB, et al. Loss of the N-linked glycosylation site at position 386 in the HIV envelope V4 region enhances macrophage tropism and is associated with dementia[J]. Virol, 2007, 367(1): 222-234.

〔11〕 Patton HK, Zhou ZH, Bubien JK, et al. gp120-induced alterations of human astrocyte function Na(+)/H(+) exchange, K(+) conductance, and glutamate flux[J]. Am J Physiol, 2000, 279(3): c700-708.

〔12〕 Haughey NJ, Mattson MP. Calicium dysregulation and neuronal apoptosis by the HIV-1 proteins Tat and gp120[J]. Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 31(Suppl2): s55-61.

〔13〕 Wang Z, Pekarskaya O, Bencheikh M, et al. Reduced expression of glutamate transporter EAAT2 and impaired glutamate transport in human primary astrocytes exposed to HIV-1 or gp120[J]. Virol, 2003, 312(1): 60-73.

〔14〕 Garden GA, Guo w, Jayadev S, et al. HIV associated neurodegeneration requires p53 in neurons and microglia[J]. FASEB J, 2004, 18(10): 1141-1143.

〔15〕 Singh IN, El-Hage N, Campbell ME, et al. Differential involvement of p38 and JNK MAP kinases in HIV-1 Tat and gp120-induced apoptosis and neurite degeneration in striatal neurons[J]. Neuroscience, 2005, 135(3): 781-790.

〔16〕 Alirezaei M, Watry DD, Flynn CF, et al. Human immunodeficiency virus-1/surface glycoprotein 120 induces apoptosis through RNA-activated protein kinase signaling in neurons[J]. J Neuroscience, 2007, 27(41): 11047-11055.

〔17〕 Russo R, Navrra M, Rotiroti D, et al. Evidence for a role of protein tyrosine kinases in cell death induced by gp-120 in CHP100 neuroblastoma cells[J]. Toxicol Lett, 2003, 139(2-3): 207-211.

〔18〕 Khan MZ, Brandimarti R, Patel JP, et al. Apoptotic and antiapoptotic effects of CXCR4: Is it a matter of intrinsic efficacy implications for HIV neuropathogenesis[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2004, 20(10): 1063-1071.

收稿日期: 2008-12-31 (潘雯编辑 张亚莲校对)

中国公共卫生 CPH