

DOI: 10.13376/j.cblls/2016045

文章编号: 1004-0374(2016)03-0367-10



张晓燕, 复旦大学生物医学研究院 / 上海市公共卫生临床中心特聘教授, 博士生导师, 主要从事黏膜感染与免疫机制的研究。2005 年开始在 MSM 人群中建立高危人群与感染者研究队列, 较早地发现我国 MSM 人群中 HIV 新发感染呈快速上升趋势且在自述未经抗病毒治疗的 MSM 感染者中存在高水平的 HIV 原发耐药突变。通过分子进化分析发现, 该人群 HIV 流行毒株呈现复杂的基因亚型与独特的重组基因型, 提示有多重相互独立的 CRF01_AE 毒株传播经过不同的渠道进入中国。在此基础上, 分析我国性途径感染 HIV 流行株的分子特征, 开展多靶点联合阻断 HIV 感染的直肠杀微生物剂的研究。承担了国家自然科学基金、传染病重大专项、“973”项目、美国 NIH 国际合作课题等, 共发表 *PNAS*、*Journal of Virology*、*Journal of Immunology*、*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*、*Vaccine*、*AIDS* 等 SCI 文章 70 余篇。

HIV-1的隐身术：变异与进化

丁龙飞, 何涌泉, 陈健, 张晓燕*

(上海市公共卫生临床中心, 上海 201508)

摘要: HIV-1 以其庞大的基因多样性及快速的变异能力, 不断地逃逸人类免疫系统的监控, 至今为止, 尚未研发出有效的疫苗和治愈方法。研究 HIV-1 的进化模式及其与人类免疫系统之间的“博弈”, 有助于鉴定新的抗病毒治疗靶点、探寻可诱导广谱免疫应答的免疫表位和设计新型有效的艾滋病疫苗。现从 HIV-1 进化的角度, 简述了 HIV-1 的起源、分类、流行; 讨论了 HIV-1 基因多样性产生的原因及其快速的进化模式; 分析了 HIV-1 变异与中和抗体产生以及特异 CTL 作用之间的关联; 总结了 HIV-1 在抗病毒药物治疗下的进化; 最后也概括了 HIV-1 适应宿主限制性因子的作用, 以期对艾滋病治愈策略及有效疫苗研发提供借鉴。

关键词: HIV-1; 基因多样性; 变异; 免疫应答; 宿主限制性因子

中图分类号: Q939.47; R373 **文献标志码:** A

The invisibility of HIV-1: variation and evolution

DING Long-Fei, HE Yong-Quan, CHEN Jian, ZHANG Xiao-Yan*

(Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Abstract: A series of challenges including enormous genetic diversity and rapid evolution, which enable HIV-1 to escape host immune surveillance, has hindered the development of the effectively protective vaccine and a functional cure strategy against HIV-1/AIDS. Exploring the relationship between HIV-1 evolution and human immune responses will help to develop effective HIV-1 vaccines to elicit broaden neutralizing responses and specific cross-reactive CTL responses, which can also help to identify new target for exploring HIV-1/AIDS cure strategy. From an evolutionary perspective, here, we summarized the study progress on origin, classification and

收稿日期: 2015-10-08

基金项目: 国家自然科学基金委员会(NSFC)与美国国立卫生研究院(NIH)HIV/AIDS治疗研究合作项目(8141101215)

*通信作者: E-mail: zhangxiaoyan@shaphc.org; Tel: 021-37990333ex7310

epidemic of HIV-1, followed by the genetic diversity and rapid evolution model of HIV-1. In addition, we highlighted the relationship between variability of HIV-1 and the host adaptive immune responses, as well as the variability of HIV-1 under anti-retroviral therapy. The intrinsic host restriction factors were also depicted. We hope that this review will provide clues to design new vaccines and HIV-1/AIDS cure strategies.

Key words: HIV-1; gene diversity; evolution; immune response; intrinsic host restrictions

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 的病原体是人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)。至今为止, 它已造成了全球 7 500 万人感染, 超过 2 500 万人死亡, 当前尚未有治愈的方法和有效的疫苗^[1]。HIV-1 庞大的基因多样性, 加之在感染者个体内和人群中快速的变异与进化模式, 使抗病毒治疗和疫苗研发举步维艰。本文从 HIV-1 病毒学角度出发, 描述了 HIV-1 与宿主免疫系统之间的相互作用, 以期 HIV-1 感染的治愈策略及疫苗研发提供借鉴。

1 HIV-1的起源、分类及分子流行病学

HIV 和猴免疫缺陷病毒 (SIV) 同属于逆转录病毒科、慢病毒属、灵长类免疫缺陷病毒亚属, 包括 HIV-1 和 HIV-2, 其中 HIV-1 致病性和传播性较强, 是引起 AIDS 全球流行的主要病毒。相对而言, HIV-2 的致病性和传播性明显较弱, 主要流行于非洲西部, 引起 AIDS 的病程较长, 疾病症状较轻, 全球感染人数在 100 万以下。HIV-1 可以分为 4 个群——M、N、O、P 群, 而 HIV-2 可分为 A~H 共 8 个群^[2]。HIV-1 M 群是主要群, 造成全球超过 3 000 万的 HIV-1 感染, 在全球各地流行, 可以进一步分为 9 个亚型 A、B、C、D、F、G、H、J 和 K 及 48 个重组流行株 CRF01~CRF48。HIV-1 O 群流行于非洲中西部, 感染约数万人。N 群流行于非洲喀麦隆, 感染人数少。而 P 群是最近新鉴定的, 仅在喀麦隆两位感染者体内分离到^[3-7]。

研究证明 HIV 起源于 SIV, SIV 在中非地区经多次跨物种传播事件从非人灵长类动物传播到人类。有超过 40 种非人灵长类动物携带有其宿主特异性 SIV, 但终身不会致病^[8-9]。HIV-1 M 群和 N 群可能来源于感染黑猩猩的 SIVcpzptt, 位于非洲中西部喀麦隆的赤道东部森林。该地也可能是 HIV-1 O 群起源地, 与其进化距离最近的是感染大猩猩的 SIVgor; 而 P 群属于 O 群的变异群, 更接近于 SIVgor。HIV-2 在进化上遗传距离与感染乌白眉猴的 SIVsmm 最近^[10]。

2 HIV-1基因多样性与快速进化

HIV-1 遗传多样性及快速的进化模式源于: (1) HIV-1 逆转录酶缺乏校正功能, 其易错倾向导致 HIV-1 在复制过程中极易产生基因突变, 平均每轮复制每个基因组约产生 0.2 个碱基变异^[11-12], 包括碱基替换、插入或缺失、重组等, RNA 聚合酶转录 DNA 时能进一步加剧基因变异; (2) HIV-1 相对较小的基因组与其快速复制效率导致感染者个体内每天能够产生 10^{10} ~ 10^{12} 数量的新病毒颗粒^[13]; (3) 宿主免疫选择压力及抗病毒药物筛选压力加速了 HIV-1 的变异进化。同一个感染者体内 HIV-1 病毒序列差异性能达到 10%, 感染 6 年后病毒序列的累积差异能达到一株季节性流感病毒一年内全球的变异程度^[14]。HIV-1 大部分感染是由 1 个病毒颗粒或 2~5 个病毒颗粒建立的, 这种传播过程中病毒多样性的锐减即为“传播瓶颈”。黏膜屏障在这一过程中起到重要的作用, 黏膜破损、炎症、激素类避孕药等可增加传播病毒的数量^[15]。病毒群体较小时, 主要进化模式是随即进化^[16]。在适应性免疫建立之前, 个体内病毒群体多样性较低, 之后特异性免疫选择压力将使正向选择 (自然进化) 成为主要进化模式, 产生优势变异触发免疫逃逸, 包括逃逸中和抗体作用和 CTL 反应, 病毒多样性亦将随时间与免疫应答的变化而逐渐加剧。

3 HIV-1与中和抗体之间的共同进化

针对 HIV-1 抗体介导的特异体液免疫应答相关研究表明, 抗体, 尤其是中和抗体 (NAbs) 在保护宿主免于病毒感染及减缓疾病进展中起到了关键性作用^[17-18]。中和抗体能特异性识别并结合包膜病毒表面的糖蛋白, 从而阻止该蛋白介导病毒吸附靶细胞并与细胞膜融合^[18]。中和抗体介导的免疫选择压力易催生 HIV-1 逃逸突变, 加之 HIV-1 毒株多样性, 提示有效的疫苗需能够诱导强有力的广谱中和抗体反应 (broadly neutralizing antibody, bNAbs), 既能中和全球流行的 HIV-1 毒株, 又能中和体内快速变异的 HIV-1 免疫逃逸株。随着宿主体内 HIV-1 包膜糖

蛋白基因不断变异, 中和抗体反应也随时间不断成熟、进化, 一系列的宿主因素^[19-21]与病毒因子^[22]参与了调节抗体产生、成熟的过程。

3.1 结合抗体、毒株特异性中和抗体和广谱中和抗体

HIV-1 感染一周内宿主即启动了 B 细胞免疫应答。起初检测到的是抗体-抗原复合物, 几天后产生针对 Gp41 的结合抗体, 几星期后产生主要针对 Gp120 V3 区的结合抗体。这些早期的病毒特异的结合抗体不能识别病毒颗粒表面的天然糖蛋白, 不具有中和病毒的作用, 因而对 HIV-1 复制不造成选择压力^[23], 但可通过 ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) 途径或者 ADCP (antibody-mediated cellular phagocytosis) 途径参与到宿主抗病毒免疫应答中^[17]。

HIV-1 初次感染 12 周至 1 年内, 宿主将产生毒株特异性的中和抗体 (strain-specific neutralizing antibody, ssNAb)^[24-26], 这类早期的中和抗体对于由传播病毒复制而来的同源毒株中和能力很强, 但无法中和早期中和反应的逃逸株, 也不能中和其他基因型的流行株。ssNAb 主要识别 HIV-1 糖蛋白 Gp120 上免疫原性强的可变区 V 区 (immunodominant variable loop), 而这类抗原序列极易发生变异, 不同亚型病毒间也存在显著差异^[27-29]。HIV-1 包膜糖蛋白能够通过氨基酸替换、序列插入或缺失、糖基化修饰等变异逃逸中和作用^[25,30-31]。大部分体内存在的 HIV-1 毒株都能够逃逸同一时间点血清的中和作用, 而宿主也将随后产生针对逃逸株的新的中和抗体反应, 这场病毒逃逸与抗体再生的竞争反应, 将促使某些感染者体内产生一类具有交叉中和作用的广谱中和抗体 (bNAb) 反应^[19,28-29,32]。多种 ssNAb 累积的交叉中和效应在某些研究中被证实, 但更多的研究证明约 20% 的 HIV-1 感染者血清中存在着一群少数但中和能力极强的单克隆 bNAb, 能够中和 40%~90% 的 HIV-1 全球分离株^[33-34], 这类抗体正是理想疫苗设计的主要诱导目标。但至今为止, 还从未产生理想的疫苗能够在人体内诱导出这样的 bNAb, 即使是目前临床效果最好的 RV144 疫苗 (保护效率 31.2%), 也并未诱导出 bNAb 反应, 其保护效率主要与 ADCC 作用正相关^[35-36]。在过去短短 6 年时间内, 随着大规模的 HIV-1 感染者广谱中和活性的血清筛选以及单克隆 bNAb 分离鉴定的新技术的发展, 已获得 100 余个单克隆 bNAb^[37-40]。对这些 bNAb 识别的抗原表位加以鉴定, 已经获得

了 5 种具有保守功能的抗原表位, 包括 Gp120 上 CD4 结合位点 (CD4bs)、V1/V2、V3 区糖基化修饰、Gp41 的近膜胞外区 (MPER), 以及最新鉴定的 Gp120/41 “结合桥” 域糖基化修饰^[37,39]。由于糖基化修饰遮蔽和空间构象阻碍, 加之免疫原性弱, 一般情况下很难诱导出针对这些保守抗原表位的 bNAb。此外, bNAb 具有一些共同的特征: 限制性胚系基因的使用、高频的体细胞突变、超长的重链互补决定区、多反应性等特点, 说明诱导 bNAb 的产生是一个极其复杂的过程^[17]。

3.2 HIV-1与中和抗体的共同进化

通过对产生 bNAb 的大量 HIV-1 感染者的纵向研究, 包括感染极早期、急性期、慢性期各时间点的病毒包膜序列的测序鉴定和同时间点血清中和反应的测定等, 研究者已获悉与 bNAb 产生相关的病毒学因素包括高水平的病毒载量、独特的病毒包膜糖蛋白基因、丰富的病毒基因多样性等, 这些研究有助于理解 HIV-1 包膜序列进化和中和抗体发展成熟之间的相互关系, 进一步指导人们如何设计能够诱导 bNAb 产生的免疫原^[22]。

尽管高的病毒载量往往与抗体成熟相关, 然而也有研究表明, 部分 HIV-1 感染者长期维持着高水平的病毒载量却无一人体内产生 bNAb^[41], 而低水平病毒载量的 HIV-1 感染者也能够产生 bNAb^[22]。另外, 对 HIV-2 感染者的研究表明, bNAb 产生与病毒载量无关^[42-43]。这些研究表明还有其他的复杂因素参与调控中和抗体的成熟^[44]。

有研究表明, 产生 bNAb 的感染者体内 HIV-1 具有独特的包膜基因。van den Kerkhof 等^[45]研究了 bNAb 产生之前的 HIV-1 病毒序列与 bNAb 产生之间的联系, 发现中和抗体的成熟与短的 V1 区、更少的 GP160 糖基化、332 位点糖基化的缺失相关。McGuire 等^[46]发现, 将 *Env* 276 位点保守糖基化缺失之后, *Env* 更容易被产生 bNAb 的胚系 B 细胞识别。在全球 HIV-1 流行毒株中, 缺失 N276 的毒株仅占 5%, 这可能是自然 HIV-1 感染下 bNAb 产生几率较低的原因之一。上述研究结果提示, 针对 bNAb 胚系 B 细胞易识别的 *Env* 设计免疫原, 有可能提升诱导 bNAb 产生的几率。

此外, HIV-1 基因多样性有可能比病毒载量及病毒本身特性更能够影响中和抗体的成熟^[44,47]。对于超感染的 HIV-1 感染者来说, 早期病毒的多种突变体及重组体将有助于随后中和抗体的发展成熟。Cortez 等^[48]比较了 HIV-1 超感染与单感染患者间

的免疫反应, 结果表明在超感染患者体内更容易加快广谱中和抗体的发展成熟。尽管 bNAb 识别的是包膜糖蛋白的保守抗原表位, 但也能够产生免疫逃逸^[49-52], 这也许是病毒在复制效率与免疫逃逸之间做出的一种权衡, 这与某些 bNAb 的产生并不能带来临床效益相一致^[41,53]。HIV-1 基因多样性可以促使中和抗体成熟, 而 bNAb 反应的选择压力又能进一步加剧 HIV-1 基因多样性, *Env* 序列多样性峰值常常与 bNAb 水平峰值出现时间相一致^[54]。

HIV-1 *Env* 序列的变异通过 3 种机制促使中和抗体成熟^[22]。第一, 早期的逃逸突变创造了 bNAb 识别的新靶点。许多 bNAb 能够作用于 *Env* V3 区 332 位点糖基化 (332-glycan)^[33,55-56]。在一项针对两名 HIV-1 感染者的纵向研究中, 发现这两名感染者都产生了针对 332-glycan 的 bNAb, 而早期的样本序列分析表明 332-glycan 出现于感染后 6 个月, 此时 bNAb 尚未产生^[57]。332-glycan 的变异使病毒有效逃逸了早期 ssNAb 的反应, 而随后却诱导出了 332-glycan 依赖的 bNAb^[58]。第二, 逃逸突变能够暴露出 bNAb 识别的保守抗原表位。在 HIV-1 感染者 CAP257 患者体内, 先产生了针对 V2 区 D167 的 bNAb, 随后又产生了另外一种针对 CD4bs 表位的 bNAb^[52]。研究发现, 在 D167 依赖的 bNAb 免疫反应选择压力下, 邻近位点 N160D 的去糖基化突变可以有效逃逸此种 bNAb 的识别。而这种去糖基化的逃逸突变却不寻常地暴露出了 CD4bs 抗原表位, 从而诱导出了新的针对 CD4bs 抗原表位的 bNAb 反应。在 4 个具有多种 bNAb 反应的 HIV-1 感染者中, 有 3 位都产生了针对这种 V2 及 CD4bs 表位的 bNAb, 可见这种抗体成熟的方式是普遍存在的^[52,59-61]。第三, 不完全逃逸突变促使了中和抗体广谱性的成熟。研究证明, 有些 bNAb 是来源于早期 ssNAb 的进一步发展、成熟。早期不完全逃逸突变仍保持了被特异中和抗体识别、结合的能力, 但亲和力显著下降, 此时编码中和抗体的基因发生高频突变, 随后筛选出了与逃逸突变的 *Env* 亲和力高的 B 细胞克隆, 因此, 早期不完全逃逸突变能够促进表达高亲和力 BCR 的 B 细胞克隆的产生, 进而促使中和抗体广谱性的成熟^[52,62-64]。Gao 等^[65] 从 HIV-1 感染者 CH505 体内分离出了两种不同 B 细胞来源的 CH235ssNAb 和 CH103bNAb, 针对这两种抗体的逃逸突变的速率和强度是不一致的。HIV-1 感染后 53 周就出现了完全逃逸 CH235 的突变株, 而感染后 100 周, CH103 仍然能够中和多种

起始 HIV-1 毒株的同源变异株, 这表明对早期中和抗体的不完全逃逸能够促进中和抗体广谱性的成熟。同样地, 在 CAP257 患者体内, 针对 CD4bs 表位的早期 bNAb 同时依赖于 N276、N279 两种糖基化修饰, 而 N279D 的早期不完全逃逸突变促使了此 bNAb 进一步成熟, 使得后期产生的中和抗体解除了对 N279 位点的依赖性, 而仅仅依赖 N276, 从而提高了中和广谱性^[52]。

4 CTL介导的HIV-1进化

CD8⁺T 淋巴细胞介导的特异细胞毒免疫反应 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 受到高度多态性的人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) I 类分子的严格限制, HIV-1 病毒抗原蛋白在宿主细胞内被加工成许多短的、线性抗原肽, 一般含有 9~10 个氨基酸, 然后被提呈到细胞膜表面与特定的 HLA-I 类分子的抗原结合槽部位结合, 形成抗原肽-HLA 分子复合物 (peptide-MHC complex, pMHC), 被特异的 CTL 表面的 TCR 识别, 从而启动 CTL 的效应机制, 直接或间接杀伤 HIV-1 感染的靶细胞^[66]。HIV-1 自然感染后 2~3 周内传播病毒迅速复制至峰值, 外周血中病毒载量能达到 $10^6\sim 10^8$ copies/mL, 随后在宿主特异 CTL 免疫应答压力下, 病毒载量锐减, 随后缓慢上升至调定点水平^[67-68]。在特异 CTL 免疫选择压力下, 抗原表位内部或者周围发生一至多个氨基酸突变, 导致病毒逃逸 CTL 反应, 失去控制 HIV-1 复制的能力^[69-70], 成为 HIV-1 特异 CTL 反应疫苗设计的一个主要障碍^[71]。研究、鉴定 HIV-1 蛋白质组中的多态性位点, 复杂多样的 CTL 逃逸方式, 在感染个体和群体水平上动态的免疫驱动下的病毒进化, 有助于进一步理解 HIV-1 与宿主免疫系统间的相互作用, 为疫苗设计以及治疗策略提供新的思路。

4.1 CTL反应加剧了HIV-1遗传多样性

HLA-I 类分子提呈 HIV-1 病毒蛋白短的、线性的抗原肽, 因此, 由 HLA 限制的 CTL 反应能够在分子水平上驱动大部分 HIV-1 基因组产生变异与进化, 比抗体介导的免疫压力更能加剧 HIV-1 遗传多样性^[72]。虽然 CTL 反应能够作用于所有的 HIV-1 病毒蛋白, 但对于 HIV-1 结构蛋白 Gag 反应最强, 其次是辅助蛋白 Nef, 因而 Gag、Nef 蛋白变异强度、多态性要明显高于其他 HIV-1 蛋白^[73-74]。至今, 已经鉴定出了大量特定 HLA 限制的 HIV-1 特异 CTL 识别抗原表位以及相应 HIV-1 逃逸特异 CTL 反应

的突变位点, 有助于更好地理解病毒逃逸与免疫选择压力之间的相互关系。由于 CTL 反应受 HLA-I 类基因的限制, 因此, HIV-1 逃逸 CTL 作用的变异也受到相应影响, 表现在群体水平上 HIV-1 存在不同程度的遗传多样性, 如 *HLA-C*1701* 限制的 HIV-1 *Gag/Pol* 基因中的特异多态性位点, 在南非 HIV-1 C 亚型感染者中非常普遍, 但在白种人 C 亚型感染者中几乎不存在, 原因便是 *HLA-C*1701* 是非洲人所特有的^[75]。

4.2 HIV-1针对CTL反应的免疫逃逸模式

尽管人类 HLA 基因和 HIV-1 基因组存在极强的多态性与变异性, 但越来越多的研究证明, 在特定 HLA-I 类基因背景下, 许多 HIV-1 免疫逃逸突变可以被重复地诱导产生^[70,76-80]。该发现暗示在特定 HLA 限制的 CTL 免疫反应压力下, HIV-1 的变异、进化遵循着高度可预测的模式。针对一对同卵双胞胎的研究发现, HIV-1 逃逸中和抗体和 CTL 作用突变的动态变化和变异模式几乎一模一样^[81]。即使在遗传上不相关联的人群中, HLA 限制的 HIV-1 变异的动态模式也是普遍可预测的。在表达 *HLA-B*57* 分子的 HIV-1 B 亚型感染者中, 75% 感染者在感染后 3 个月内会产生针对 HIV-1 *Gag* 的 TW10(P3) 表位的逃逸突变 T242N, 其中又有 50% 的感染者随后会在相同表位 (P9) 产生 G248A 突变, 两次突变导致 HIV-1 完全逃逸 *HLA-B*57* 限制的针对 TW10 表位的 CTL 反应^[77,82-84]。此外, 在表达 *HLA-A*24:02* 分子的 HIV-1 B 亚型感染者中, 有超过 80% 的感染者体内会出现针对 HIV-1 辅助蛋白 Nef 的逃逸突变 Y135F^[84]。

Carlson 等^[66]将 HIV-1 逃逸 CTL 反应的突变分为三种形式, 影响了抗原的加工、提呈和识别。第一, 逃逸突变可以发生在抗原肽与 HLA 结合的上游, 通过影响抗原肽在细胞内的加工, 从而阻止抗原肽被提呈到细胞膜表面^[85-87]。第二, 逃逸突变发生在抗原表位锚定位点 (常常为第 2 位氨基酸或者 C 端), 通过影响抗原肽与特定 HLA-I 类分子的结合而发挥作用。约 20% 的 HLA 相关的多态性位点位于抗原表位锚定位点, 比预期的随即出现的频率要高两倍, 这些位点对 pMHC 结合亲和力平均有降低 90% 的影响^[88], 从而影响了抗原肽被正确提呈^[79]。第三, 逃逸突变发生在抗原加工与提呈的下游 (抗原表位中间位置的氨基酸), 影响 pMHC 被 CTL 表面特异 TCR 识别^[89]。上述三种逃逸方式并不是相互独立的, 如有时抗原表位锚定位点氨基酸

的突变可能会改变抗原肽的二级结构, 既能影响与 HLA 分子的结合, 也能影响被 TCR 的识别^[90]。

4.3 HIV-1逃逸CTL反应及其野生型逆转或补偿性突变

HIV-1 逃逸特异 CTL 反应的突变及其方式可以普遍被预测, 表明尽管 HIV-1 变异性极强, 但还是有很多限制性因素影响 HIV-1 的变异与进化^[81,91]。CTL 反应能够针对 HIV-1 整个蛋白质组, 当病毒保守区域发生突变, 一般都会严重影响蛋白质的正常功能, 从而影响病毒的适性, 关乎到病毒的复制、毒力、传播等特性^[92-95]。一般而言, 病毒适性的变化直接关系到病毒复制能力的变化。HIV-1 感染个体内每天能够产生几十亿的病毒颗粒, 即使百分之零点几的微小病毒适性的改变都能够使病毒群体总量迅速降低或增加^[96]。为了平衡复制适性与免疫选择压力, HIV-1 发生免疫逃逸后往往会再次发生回复逆转或复制适性补偿性突变。

HIV-1 免疫逃逸发生野生型逆转的先决条件有: (1) 野生型毒株要比逃逸株复制适性高; (2) 野生型毒株要存在, 可以与逃逸株同时存在于传播媒介中, 也可以是由逃逸株突变而来; (3) 要有足够的未感染的靶细胞供野生型毒株复制, 形成复制优势而取代逃逸株^[97-98]。

当供者与受者 HLA 不匹配时, 如果传播介质中同时含有野生型毒株和免疫逃逸株, 野生型毒株具有复制适性的优势, 加上感染初期靶细胞数量充足, 使其很快成为主导感染的病毒群体。如果传播介质中只有纯净逃逸株的时候, 由于回复突变需要在病毒大量复制的过程中才有可能产生, 因此, 回复突变很有可能产生于逃逸株病毒载量峰值期间。此时经回复突变的野生毒株虽然具有内在的复制适性优势, 但由于逃逸株峰值期间消耗了大量的靶细胞, 极低水平的靶细胞不足以让野生型毒株体现其复制优势。因此, 该类回复逆转不会发生在感染急性期, 而在慢性期缓慢产生^[97-98]。野生型毒株高的复制适性使其不断尝试“逆转为野生型表型”, 这取决于回复突变是否发生及靶细胞是否充足^[98]。

当供者与受者 HLA 相匹配时, 相同的 HLA 限制的 CTL 反应会作用于野生型毒株, 而逃逸株本身又存在复制适性的代价, 此时 HIV-1 不会发生野生型逆转, 而是以另一种方式即补偿性突变适应新的宿主, 部分或全部恢复病毒适性^[66], 如 *HLA-B*27* 限制的 *Gag* KK10 表位 P2 位置发生逃逸突变 R264K, 体外实验中将此突变引入 HIV-1

NL4-3 可完全阻碍 NL4-3 的复制^[76]。但在体内环境中,此突变绝不会单独存在,与之一起存在的另一个突变是上游 S173A,可以补偿 R264K 突变所造成的复制损伤^[76]。Parrish 等^[99]和 Salazar-Gonzalez 等^[100]研究团队从极早期感染者体内鉴定了大量病毒全基因组序列,并且推算出其奠基病毒序列,构建了许多传播/奠基病毒的感染性克隆。Song 等^[101]将补偿性突变构建到这些感染性克隆中,利用先进的病毒适性检测方法 PFA,近年来多次系统性地报道了一些补偿性突变位点及其补偿机制,如 HIV-1 Gag 中由 *HLA-B*57:5801* 限制的 TW10 表位 T242N 的免疫逃逸突变对其复制适性的影响,并详细揭示了 I247 和 Q219 对 T242N 的补偿性修复机制^[101-103]。

5 抗病毒治疗药物选择压力下的 HIV-1 进化

抗逆转录病毒药物耐药性 (antiretroviral drug resistance, ARDR) 是高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 中出现的一个重要障碍,也是治疗失败的原因之一,主要是因为 HAART 治疗药物所靶向的 HIV-1 蛋白出现基因突变而产生耐药现象。大约有 10% 的治疗患者在两年的治疗期之后会出现一些基因位点变异导致的耐药,甚至有大约 30% 的患者会因为一些重要位点的变异而导致正在使用的药物失效^[104-105]。对于大多数的药物来说,都是核苷酸的变异逐渐积累从而出现临床上的耐药,但有些重要位点的突变也会导致特定药物的耐药,如 HIV-1 逆转录酶基因 Y181C 和 K103N 突变都会导致非核苷类逆转录酶抑制剂的失效^[106-107]。值得注意的是, HIV-1 在某些基因位点的突变所导致的耐药,尤其是结构蛋白,是以牺牲自身的复制或者感染能力为代价实现的。

对分别处于急性期和慢性期接受抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) 的患者的研究发现, ART 能够显著减缓 HIV-1 在体内的进化。感染早期 ART 能够在很长一段时间内显著降低体内 HIV-1 基因多样性,包括外周血中的病毒 RNA 和潜伏感染细胞中的病毒 DNA。而在感染极早期进行 ART,则能够显著限制潜伏感染细胞的数量处于较低水平^[108-110]。在感染慢性期进行 ART,能够维持病毒载量稳定在一较低的水平。对这期间外周血中的病毒 RNA 和潜伏感染细胞中的病毒 DNA 进行序列分析,结果发现序列同源性很高,说明这期间低的 HIV-1 病毒载量不是由于持续的、较低水平的病毒复制造成的,而是直接产生于激活的潜伏感染细胞

表达释放的 HIV-1 颗粒^[109,111-112]。因此,早期的抗病毒药物治疗能够大大降低 HIV-1 的基因多样性,减缓 HIV-1 在体内的进化,但由于耐药性的产生和 HIV-1 潜伏感染的特性, ART 还不能够治愈 HIV-1 感染,一旦停止治疗,病毒载量就会迅速反弹。将疫苗免疫和早期 ART 治疗联合使用,有可能实现一种“功能性治愈”。

6 HIV-1 适应宿主其他抗病毒作用

HIV-1 的多态性能够逃逸 NK 细胞介导的细胞毒作用。NK 细胞表面能够表达激活性或抑制性杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer cell Ig-like receptor, KIR),能与 HLA-I 类分子相互作用,介导 NK 细胞识别“自我”与“非我”细胞^[113]。当 HIV-1 感染细胞表面表达特定 pMHC,抑制性 KIR 不能识别此种 HLA-I 类分子,无法传导免疫抑制信号,导致 NK 细胞对病毒感染的细胞发生细胞毒作用^[114]。Alter 等^[115]对 91 种 HIV-1/KIR 相关序列研究分析,得到了 22 种潜在的 HIV-1 多态性位点逃逸 KIR 介导的 NK 细胞毒作用。其中有两个多态性位点位于 Vpu 蛋白 (71M/H),在表达 *HLA-C-I* 类纯合子基因并表达 KIR2DL2 的感染人群中尤为普遍,能够逃逸 KIR2DL2+NK 细胞的识别。因此, KIR 相关的 NK 细胞免疫选择压力也在一定程度上驱动了 HIV-1 在体内的进化。

与低等动物逆转录病毒相比, HIV/SIV 除了拥有基本结构蛋白 Gag、Pol、Env 等外,还拥有许多调节性蛋白 (Tat、Rev) 和辅助性蛋白 (Vif、Vpx、Vpu、Nef、Vpr),参与调控病毒复制与宿主免疫应答,尤其是辅助蛋白。很多研究证明,它们能够从某种程度上拮抗宿主某些“限制性因子”的抗病毒作用^[116],如 Vif 能够拮抗宿主 APOBEC3 胞嘧啶脱氨酶作用, Vpx 拮抗宿主 SAMHD1 抗病毒作用, Vpu 拮抗 tetherin 的抗病毒作用。在没有辅助蛋白参与下, HIV-1 也可以通过其他途径逃逸限制性因子的作用,如通过改变衣壳蛋白从而逃逸 TRIM5 α 的作用^[116]。

7 总结与展望

各种医学生物学预防技术与行为学干预策略能有效降低 HIV-1 的新发感染,抗病毒药物治疗也能够相对有效地抑制病毒复制,延长感染者的生命。HIV-1 在宿主免疫选择压力与抗病毒药物的选择压力下也在不断地变异进化以获取生存适性。未来,

深入解析感染者体内病毒分子进化模式及其与宿主免疫应答的特征, 才有可能精确理解 HIV-1 与免疫系统之间共进化的相互关系, 有助于发现新型抗病毒药物的靶点, 研发有效的预防性疫苗和功能性治愈新策略, 最终使 HIV-1 与人类博弈的天平向有利于人类健康的方向倾斜。

[参 考 文 献]

- [1] Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 2014, 346: 56-61
- [2] Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature proposal. *Science*, 2000, 288: 55-6
- [3] Simon F, Maucclere P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med*, 1998, 4: 1032-7
- [4] Roques P, Robertson DL, Souquiere S, et al. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. *AIDS*, 2004, 18: 1371-81
- [5] Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*, 2009, 15: 871-2
- [6] Ayoub A, Maucclere P, Martin PM, et al. HIV-1 group O infection in Cameroon, 1986 to 1998. *Emerg Infect Dis*, 2001, 7: 466-7
- [7] Vallari A, Holzmayer V, Harris B, et al. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *J Virol*, 2011, 85: 1403-7
- [8] Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, et al. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*, 2000, 287: 607-14
- [9] Aghokeng AF, Ayoub A, Mpoudi-Ngole E, et al. Extensive survey on the prevalence and genetic diversity of SIVs in primate bushmeat provides insights into risks for potential new cross-species transmissions. *Infect Genet Evol*, 2010, 10: 386-96
- [10] Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11: 45-56
- [11] Preston BD. Reverse transcriptase fidelity and HIV-1 variation. *Science*, 1997, 275: 228-9; author reply 30-1
- [12] Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science*, 1988, 242: 1168-71
- [13] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics *in vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 1996, 271: 1582-6
- [14] Korber B, Gaschen B, Yusim K, et al. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*, 2001, 58: 19-42
- [15] Joseph SB, Swanstrom R, Kashuba AD, et al. Bottlenecks in HIV-1 transmission: insights from the study of founder viruses. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13: 414-25
- [16] Frost SD, Dumaurier MJ, Wain-Hobson S, et al. Genetic drift and within-host metapopulation dynamics of HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 6975-80
- [17] Burton DR, Mascola JR. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. *Nat Immunol*, 2015, 16: 571-6
- [18] Corti D, Lanzavecchia A. Broadly neutralizing antiviral antibodies. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 705-42
- [19] Derdeyn CA, Moore PL, Morris L. Development of broadly neutralizing antibodies from autologous neutralizing antibody responses in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2014, 9: 210-6
- [20] Euler Z, van Gils MJ, Boeser-Nunnink BD, et al. Genome-wide association study on the development of cross-reactive neutralizing antibodies in HIV-1 infected individuals. *PLoS One*, 2013, 8: e54684
- [21] Locci M, Havenar-Daughton C, Landais E, et al. Human circulating PD-1⁺CXCR3⁺CXCR5⁺ memory Tfh cells are highly functional and correlate with broadly neutralizing HIV antibody responses. *Immunity*, 2013, 39: 758-69
- [22] Moore PL, Williamson C, Morris L. Virological features associated with the development of broadly neutralizing antibodies to HIV-1. *Trends Microbiol*, 2015, 23: 204-11
- [23] Tomaras GD, Yates NL, Liu P, et al. Initial B-cell responses to transmitted human immunodeficiency virus type 1: virion-binding immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies followed by plasma anti-gp41 antibodies with ineffective control of initial viremia. *J Virol*, 2008, 82: 12449-63
- [24] Gray ES, Moore PL, Choge IA, et al. Neutralizing antibody responses in acute human immunodeficiency virus type 1 subtype C infection. *J Virol*, 2007, 81: 6187-96
- [25] Richman DD, Wrin T, Little SJ, et al. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 4144-9
- [26] Wei X, Decker JM, Wang S, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature*, 2003, 422: 307-12
- [27] Moore PL, Gray ES, Choge IA, et al. The c3-v4 region is a major target of autologous neutralizing antibodies in human immunodeficiency virus type 1 subtype C infection. *J Virol*, 2008, 82: 1860-9
- [28] Moore PL, Ranchobe N, Lambson BE, et al. Limited neutralizing antibody specificities drive neutralization escape in early HIV-1 subtype C infection. *PLoS Pathog*, 2009, 5: e1000598
- [29] Rong R, Bibollet-Ruche F, Mulenga J, et al. Role of V1V2 and other human immunodeficiency virus type 1 envelope domains in resistance to autologous neutralization during clade C infection. *J Virol*, 2007, 81: 1350-9
- [30] Frost SD, Wrin T, Smith DM, et al. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 18514-9
- [31] Wei X, Decker JM, Liu H, et al. Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 1896-905

- [32] Rong R, Li B, Lynch RM, et al. Escape from autologous neutralizing antibodies in acute/early subtype C HIV-1 infection requires multiple pathways. *PLoS Pathog*, 2009, 5: e1000594
- [33] Walker LM, Huber M, Doores KJ, et al. Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies. *Nature*, 2011, 477: 466-70
- [34] Walker LM, Phogat SK, Chan-Hui PY, et al. Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target. *Science*, 2009, 326: 285-9
- [35] Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, et al. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1275-86
- [36] Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2209-20
- [37] West AP Jr, Scharf L, Scheid JF, et al. Structural insights on the role of antibodies in HIV-1 vaccine and therapy. *Cell*, 2014, 156: 633-48
- [38] Klein F, Mouquet H, Dosenovic P, et al. Antibodies in HIV-1 vaccine development and therapy. *Science*, 2013, 341: 1199-204
- [39] Mascola JR, Haynes BF. HIV-1 neutralizing antibodies: understanding nature's pathways. *Immunol Rev*, 2013, 254: 225-44
- [40] Haynes BF, Moody MA, Alam M, et al. Progress in HIV-1 vaccine development. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134: 3-10; quiz 1
- [41] Gray ES, Madiga MC, Hermanus T, et al. The neutralization breadth of HIV-1 develops incrementally over four years and is associated with CD4⁺ T cell decline and high viral load during acute infection. *J Virol*, 2011, 85: 4828-40
- [42] de Silva TI, Aasa-Chapman M, Cotten M, et al. Potent autologous and heterologous neutralizing antibody responses occur in HIV-2 infection across a broad range of infection outcomes. *J Virol*, 2012, 86: 930-46
- [43] Ozkaya Sahin G, Holmgren B, da Silva Z, et al. Potent intratype neutralizing activity distinguishes human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) from HIV-1. *J Virol*, 2012, 86: 961-71
- [44] Piantadosi A, Panteleeff D, Blish CA, et al. Breadth of neutralizing antibody response to human immunodeficiency virus type 1 is affected by factors early in infection but does not influence disease progression. *J Virol*, 2009, 83: 10269-74
- [45] van den Kerkhof TL, Feenstra KA, Euler Z, et al. HIV-1 envelope glycoprotein signatures that correlate with the development of cross-reactive neutralizing activity. *Retrovirology*, 2013, 10: 102
- [46] McGuire AT, Hoot S, Dreyer AM, et al. Engineering HIV envelope protein to activate germline B cell receptors of broadly neutralizing anti-CD4 binding site antibodies. *J Exp Med*, 2013, 210: 655-63
- [47] Ozkaya Sahin G, Bowles EJ, Parker J, et al. Generation of neutralizing antibodies and divergence of SIVmac239 in cynomolgus macaques following short-term early antiretroviral therapy. *PLoS Pathog*, 2010, 6: e1001084
- [48] Cortez V, Odem-Davis K, McClelland RS, et al. HIV-1 superinfection in women broadens and strengthens the neutralizing antibody response. *PLoS Pathog*, 2012, 8: e1002611
- [49] Wu X, Wang C, O'Dell S, et al. Selection pressure on HIV-1 envelope by broadly neutralizing antibodies to the conserved CD4-binding site. *J Virol*, 2012, 86: 5844-56
- [50] Moore PL, Sheward D, Nonyane M, et al. Multiple pathways of escape from HIV broadly cross-neutralizing V2-dependent antibodies. *J Virol*, 2013, 87: 4882-94
- [51] Sather DN, Carbonetti S, Kehayia J, et al. Broadly neutralizing antibodies developed by an HIV-positive elite neutralizer exact a replication fitness cost on the contemporary virus. *J Virol*, 2012, 86: 12676-85
- [52] Wibmer CK, Bhiman JN, Gray ES, et al. Viral escape from HIV-1 neutralizing antibodies drives increased plasma neutralization breadth through sequential recognition of multiple epitopes and immunotypes. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003738
- [53] Euler Z, van Gils MJ, Bunnik EM, et al. Cross-reactive neutralizing humoral immunity does not protect from HIV type 1 disease progression. *J Infect Dis*, 2010, 201: 1045-53
- [54] Euler Z, van den Kerkhof TL, van Gils MJ, et al. Longitudinal analysis of early HIV-1-specific neutralizing activity in an elite neutralizer and in five patients who developed cross-reactive neutralizing activity. *J Virol*, 2012, 86: 2045-55
- [55] Gray ES, Taylor N, Wycuff D, et al. Antibody specificities associated with neutralization breadth in plasma from human immunodeficiency virus type 1 subtype C-infected blood donors. *J Virol*, 2009, 83: 8925-37
- [56] Tomaras GD, Binley JM, Gray ES, et al. Polyclonal B cell responses to conserved neutralization epitopes in a subset of HIV-1-infected individuals. *J Virol*, 2011, 85: 11502-19
- [57] Moore PL, Gray ES, Wibmer CK, et al. Evolution of an HIV glycan-dependent broadly neutralizing antibody epitope through immune escape. *Nat Med*, 2012, 18: 1688-92
- [58] Langedijk JP, Schuitemaker H. A sweet surprise for HIV broadly neutralizing antibodies. *Nat Med*, 2012, 18: 1616-7
- [59] Bonsignori M, Montefiori DC, Wu X, et al. Two distinct broadly neutralizing antibody specificities of different clonal lineages in a single HIV-1-infected donor: implications for vaccine design. *J Virol*, 2012, 86: 4688-92
- [60] Mikell I, Stamatatos L. Evolution of cross-neutralizing antibody specificities to the CD4-BS and the carbohydrate cloak of the HIV Env in an HIV-1-infected subject. *PLoS One*, 2012, 7: e4961
- [61] Klein F, Gaebler C, Mouquet H, et al. Broad neutralization by a combination of antibodies recognizing the CD4 binding site and a new conformational epitope on the HIV-1 envelope protein. *J Exp Med*, 2012, 209: 1469-79
- [62] Doria-Rose NA, Schramm CA, Gorman J, et al.

- Developmental pathway for potent V1V2-directed HIV-neutralizing antibodies. *Nature*, 2014, 509: 55-62
- [63] Liao HX, Lynch R, Zhou T, et al. Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus. *Nature*, 2013, 496: 469-76
- [64] Sather DN, Carbonetti S, Malherbe DC, et al. Emergence of broadly neutralizing antibodies and viral coevolution in two subjects during the early stages of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*, 2014, 88: 12968-81
- [65] Gao F, Bonsignori M, Liao HX, et al. Cooperation of B cell lineages in induction of HIV-1-broadly neutralizing antibodies. *Cell*, 2014, 158: 481-91
- [66] Carlson JM, Le AQ, Shahid A, et al. HIV-1 adaptation to HLA: a window into virus-host immune interactions. *Trends Microbiol*, 2015, 23: 212-24
- [67] Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*, 2003, 17: 1871-9
- [68] Fraser C, Lythgoe K, Leventhal GE, et al. Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. *Science*, 2014, 343: 1243727
- [69] Overbaugh J, Morris L. The Antibody Response against HIV-1. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: a007039
- [70] Goulder PJ, Watkins DI. HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4: 630-40
- [71] Letvin NL. Progress and obstacles in the development of an AIDS vaccine. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 930-9
- [72] Carlson JM, Brumme ZL. HIV evolution in response to HLA-restricted CTL selection pressures: a population-based perspective. *Microbes Infect*, 2008, 10: 455-61
- [73] Cotton LA, Kuang XT, Le AQ, et al. Genotypic and functional impact of HIV-1 adaptation to its host population during the North American epidemic. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004295
- [74] O'Connell KA, Bailey JR, Blankson JN. Elucidating the elite: mechanisms of control in HIV-1 infection. *Trends PharmacolSci*, 2009, 30: 631-7
- [75] Bhattacharya T, Daniels M, Heckerman D, et al. Founder effects in the assessment of HIV polymorphisms and HLA allele associations. *Science*, 2007, 315: 1583-6
- [76] Schneidewind A, Brockman MA, Yang R, et al. Escape from the dominant HLA-B27-restricted cytotoxic T-lymphocyte response in Gag is associated with a dramatic reduction in human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Virol*, 2007, 81: 12382-93
- [77] Leslie AJ, Pfafferoth KJ, Chetty P, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med*, 2004, 10: 282-9
- [78] Kelleher AD, Long C, Holmes EC, et al. Clustered mutations in HIV-1 gag are consistently required for escape from HLA-B27-restricted cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med*, 2001, 193: 375-86
- [79] Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med*, 1997, 3: 212-7
- [80] Borrow P, Lewicki H, Wei X, et al. Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nat Med*, 1997, 3: 205-11
- [81] Draenert R, Allen TM, Liu Y, et al. Constraints on HIV-1 evolution and immunodominance revealed in monozygotic adult twins infected with the same virus. *J Exp Med*, 2006, 203: 529-39
- [82] Brumme ZL, Brumme CJ, Carlson J, et al. Marked epitope- and allele-specific differences in rates of mutation in human immunodeficiency type 1 (HIV-1) Gag, Pol, and Nef cytotoxic T-lymphocyte epitopes in acute/early HIV-1 infection. *J Virol*, 2008, 82: 9216-27
- [83] Feeney ME, Tang Y, Pfafferoth K, et al. HIV-1 viral escape in infancy followed by emergence of a variant-specific CTL response. *J Immunol*, 2005, 174: 7524-30
- [84] Carlson JM, Brumme CJ, Martin E, et al. Correlates of protective cellular immunity revealed by analysis of population-level immune escape pathways in HIV-1. *J Virol*, 2012, 86: 13202-16
- [85] Draenert R, Le Gall S, Pfafferoth KJ, et al. Immune selection for altered antigen processing leads to cytotoxic T lymphocyte escape in chronic HIV-1 infection. *J Exp Med*, 2004, 199: 905-15
- [86] Kim V, Green WR. The role of proximal and distal sequence variations in the presentation of an immunodominant CTL epitope encoded by the ecotropic AK7 MuLV. *Virology*, 1997, 236: 221-33
- [87] Cardinaud S, Consiglieri G, Bouziat R, et al. CTL escape mediated by proteasomal destruction of an HIV-1 cryptic epitope. *PLoS Pathog*, 2011, 7: e1002049
- [88] Schneidewind A, Brockman MA, Sidney J, et al. Structural and functional constraints limit options for cytotoxic T-lymphocyte escape in the immunodominant HLA-B27-restricted epitope in human immunodeficiency virus type 1 capsid. *J Virol*, 2008, 82: 5594-605
- [89] Iglesias MC, Almeida JR, Fastenackels S, et al. Escape from highly effective public CD8⁺ T-cell clonotypes by HIV. *Blood*, 2011, 118: 2138-49
- [90] Reid SW, McAdam S, Smith KJ, et al. Antagonist HIV-1 Gag peptides induce structural changes in HLA B8. *J Exp Med*, 1996, 184: 2279-86
- [91] Allen TM, Altfeld M, Geer SC, et al. Selective escape from CD8⁺ T-cell responses represents a major driving force of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) sequence diversity and reveals constraints on HIV-1 evolution. *J Virol*, 2005, 79: 13239-49
- [92] Carlson JM, Schaefer M, Monaco DC, et al. HIV transmission. Selection bias at the heterosexual HIV-1 transmission bottleneck. *Science*, 2014, 345: 1254031
- [93] Goepfert PA, Lumm W, Farmer P, et al. Transmission of HIV-1 Gag immune escape mutations is associated with reduced viral load in linked recipients. *J Exp Med*, 2008, 205: 1009-17
- [94] Chopera DR, Woodman Z, Mlisana K, et al. Transmission

- of HIV-1 CTL escape variants provides HLA-mismatched recipients with a survival advantage. *PLoS Pathog*, 2008, 4: e1000033
- [95] Crawford H, Lumm W, Leslie A, et al. Evolution of HLA-B*5703 HIV-1 escape mutations in HLA-B*5703-positive individuals and their transmission recipients. *J Exp Med*, 2009, 206: 909-21
- [96] Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, 1995, 267: 483-9
- [97] Loh L, Petravic J, Batten CJ, et al. Vaccination and timing influence SIV immune escape viral dynamics *in vivo*. *PLoS Pathog*, 2008, 4: e12
- [98] Davenport MP, Loh L, Petravic J, et al. Rates of HIV immune escape and reversion: implications for vaccination. *Trends Microbiol*, 2008, 16: 561-6
- [99] Parrish NF, Gao F, Li H, et al. Phenotypic properties of transmitted founder HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 6626-33
- [100] Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, et al. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*, 2009, 206: 1273-89
- [101] Song H, Pavlicek JW, Cai F, et al. Impact of immune escape mutations on HIV-1 fitness in the context of the cognate transmitted/founder genome. *Retrovirology*, 2012, 9: 89
- [102] Song H, Hora B, Bhattacharya T, et al. Reversion and T cell escape mutations compensate the fitness loss of a CD8⁺ T cell escape mutant in their cognate transmitted/founder virus. *PLoS One*, 2014, 9: e102734
- [103] Liu D, Zuo T, Hora B, et al. Preexisting compensatory amino acids compromise fitness costs of a HIV-1 T cell escape mutation. *Retrovirology*, 2014, 11: 10
- [104] Mousavi SM, Hamkar R, Gouya MM, et al. Surveillance of HIV drug resistance transmission in Iran: experience gained from a pilot study. *Arch Virol*, 2010, 155: 329-34
- [105] Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*, 2014, 312: 410-25
- [106] Buendia P, Cadwallader B, DeGruttola V. A phylogenetic and Markov model approach for the reconstruction of mutational pathways of drug resistance. *Bioinformatics*, 2009, 25: 2522-9
- [107] Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA*, 2011, 305: 1327-35
- [108] Whitney JB, Hill AL, Sanisetty S, et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature*, 2014, 512: 74-7
- [109] Kearney MF, Spindler J, Shao W, et al. Lack of detectable HIV-1 molecular evolution during suppressive antiretroviral therapy. *PLoS Pathog*, 2014, 10: e1004010
- [110] Buzon MJ, Martin-Gayo E, Pereyra F, et al. Long-term antiretroviral treatment initiated at primary HIV-1 infection affects the size, composition, and decay kinetics of the reservoir of HIV-1-infected CD4 T cells. *J Virol*, 2014, 88: 10056-65
- [111] Josefsson L, von Stockenström S, Faria NR, et al. The HIV-1 reservoir in eight patients on long-term suppressive antiretroviral therapy is stable with few genetic changes over time. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E4987-96
- [112] Joos B, Fischer M, Kuster H, et al. HIV rebounds from latently infected cells, rather than from continuing low-level replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 16725-30
- [113] 周光炎. 免疫学原理[M]. 上海: 上海科技出版社, 2007: 346
- [114] Ugolini S, Vivier E. Multifaceted roles of MHC class I and MHC class I-like molecules in T cell activation. *Nat Immunol*, 2001, 2: 198-200
- [115] Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature*, 2011, 476: 96-100
- [116] Simon V, Bloch N, Landau NR. Intrinsic host restrictions to HIV-1 and mechanisms of viral escape. *Nat Immunol*, 2015, 16: 546-53