

人类免疫缺陷病毒初始传播病毒的鉴别及其表型特征

赵建元^{1,2}, 丁寄葳², 米泽云², 魏涛¹, 岑山²

1. 北京联合大学应用文理学院, 北京 100192;

2. 中国医学科学院/北京协和医学院医药生物技术研究所以, 北京 100050

摘要: 人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)简称艾滋病病毒, 在粘膜传播过程中, 病毒的遗传多样性是显著减少的。绝大多数的 HIV-1 粘膜感染由一个或者少数几个病毒建立并最终发展为系统感染, 上述病毒称为初始传播病毒(Transmitted/founder virus, T/F virus)。通过对初始传播病毒表型特征的研究, 可进一步了解病毒在新宿主体内成功复制的关键特性, 为艾滋病疫苗的发展、暴露前预防及其他治疗性干预措施提供更好的策略。文章综述了初始传播病毒的发现、进化特征以及感染后初期宿主的免疫反应等, 以期为进一步研究初始传播病毒的特征提供理论基础。

关键词: 人类获得性免疫缺陷病毒; 病毒传播; 急性感染期; 初始传播病毒

Identification and characterization of HIV-1 transmitted /founder viruses

Jianyuan Zhao^{1,2}, Jiwei Ding², Zeyun Mi², Tao Wei¹, Shan Cen²

1. Department of Food Science, College of Arts & Science of Beijing Union University, Beijing 100192, China;

2. Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical School, Beijing 100050, China

Abstract: During the spread of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in the mucosa, the entire genetic diversity of the viruses is significantly reduced. The vast majority of HIV-1 mucosal infections are established by one or a few viruses and ultimately develop into systemic infections, thus the initial virus is called transmitted/founder virus (T/F virus). The study of T/F virus will benefit understanding its key characteristics resulting in successful viral replication in the new host body, which may provide novel strategies for the development of AIDS vaccines, pre-exposure prophylaxis and other therapeutic interventions. In this review, we summarize the discovery and evolutionary characteristics of T/F virus as well as early immune response after HIV-1 infection, which will establish the basis to explore the features of T/F viruses.

Keywords: human immunodeficiency virus type 1(HIV-1); viral transmission; acute infection; transmitted /founder viruses (T/F Virus)

收稿日期: 2014-12-19; 修回日期: 2015-02-18

基金项目: 北京联合大学研究生创新基金(编号: 12246994501)和国家基金委-加拿大国立卫生研究院研究基金课题(CIHR)合作基金(编号: 81361128017)资助

作者简介: 赵建元, 硕士研究生, 专业方向: 病毒学。E-mail: Zjyuan815@163.com

通讯作者: 岑山, 博士, 研究员, 研究方向: 病毒学。E-mail: shancen@hotmail.com;

魏涛, 硕士, 教授, 研究方向: 病毒学。E-mail: weitao@bnu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.14-452

网络出版时间: 2015-3-26 10:09:02

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150326.1009.002.html>

人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)引起的人获得性免疫缺陷综合征(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)(简称艾滋病),是一种危害严重的病毒传染性疾病^[1,2]。据联合国艾滋病规划署估计,2012年,全球约有3530万名艾滋病患者,其中新增感染人数为230万人,另有160万人死于与艾滋病相关的疾病^[3]。尽管高效抗逆转录病毒治疗(Highly active antiretroviral therapy, HAART)提高了艾滋病患者的生活质量,延长了患者的生命^[4]。但由于HIV-1高变异等问题^[5~7],到目前为止还没有治愈艾滋病的方法和疫苗。

自HIV-1发现以来,了解病毒的传播机制、发展阻断传播与感染的策略是广泛关注的焦点。研究表明,绝大多数的HIV-1感染是在粘膜表面发生的^[8],且不同的暴露模式会影响感染的机率^[9]。最新研究发现,HIV-1在粘膜传播过程中,病毒的遗传多样性是显著减少的。在绝大多数粘膜传播过程中,这种多样性会减少到一个或少数几个病毒。这些病毒会首先建立感染,并最终发展成为系统感染,上述病毒被称为初始传播病毒(Transmitted/founder virus, T/F virus)^[3,10~14],该发现为阐明病毒传播过程中严重的“遗传瓶颈(Genetic bottleneck)”效应和有限的早期进化现象提供了重要的理论支撑。鉴别与枚举初始传播病毒的特征将促进人们了解病毒在新宿主体内成功复制的关键特性,同时为艾滋病相关疫苗的发展、临床治疗及其他的暴露前预防措施提供更好的策略。本文将主要从初始传播病毒的发现、初始传播病毒的进化特征以及感染后初期宿主的免疫反应等3方面进行了综述,以期对相关研究提供一定的参考。

1 初始传播病毒的发现

1.1 单基因组扩增测序技术(Single genome amplification, SGA)

近年来,大容量聚合酶链反应(PCR)扩增对开展从血浆或受感染的细胞进行病毒准种测序的相关研究起到非常重要的作用。特别是新近发展的单基因组扩增测序技术(SGA),提高了病毒测序的精度,为HIV-1病毒传播及早期进化研究提供了新的技术方法。SGA是基于有限稀释法的原理,在PCR扩增和直接测序之前,将原病毒DNA或合成互补DNA稀

释至每个孔里只有一个病毒基因组,再次扩增后进行测序并进行准种分析。实验时可通过稀释法来确保反应体系中只有一个扩增模板^[15~17],或可使用实时PCR来预测终点的稀释度^[18]。与传统的测序方法相比,SGA有3方面的优点:(1)减少了PCR反应中因基因多态性引起的突变。传统的PCR使用通用引物以减少偏差,其中每一病毒基因组有同等的机会被扩增及测序。SGA测序时由于只有一个病毒基因组,因此可有效减少因基因多态性引起的突变;(2)没有Taq酶诱导的点突变。因为SGA测序是单一的基因组进行扩增,如果Taq酶引起的突变是在PCR的第一或第二轮反应中,则测序色谱仪将出现多态性,因此可排除该序列。通常情况下,PCR法扩增后期由Taq酶诱导的额外突变由于含量较低一般很难被检测到。另外,如果反应体系含有两个不同的模板,则测序色谱仪也可将其排除;(3)没有体外重组。因为每个反应中只有单一的扩增模板,体外重组就不可能发生。SGA这些理论上的优势已被许多研究者所证实^[15~17,19~23],能够确保被分析的序列等同于体内存在的序列。

1.2 数学模型

传播过程中多样性下降仅是HIV-1病毒的一般特征,而利用早期病毒进化的数学模型可清楚地鉴别出突变体的数目及每一突变体的核苷酸序列。在早期感染免疫选择过程中,假定每一初始传播病毒以恒定的速率积累随机突变的后代,当单个病毒被传播时,则代表了初始传播病毒所获得的共有序列。当两个或多个病毒在同一宿主建立感染时,所得数据并不符合泊松分布;而对每组数据单独分析时,它们各自又符合泊松分布,且通过每组的数据可以鉴别出不同的病毒。为了更好地了解已鉴别的初始传播病毒的早期进化, Lee等^[24]利用数学模型和蒙特卡罗模拟评估了原发感染病毒整体的多样性。目前,这一模型已准确鉴别了人HIV-1感染者和猕猴SIV感染个体的单个或多个病毒^[16,24,25]。此外,这一模型能够灵敏到通过识别HIV-1基因组中*envelope*基因(约2600 bp)的3个核苷酸从而将两个病毒变体区别开^[13]。研究人员利用这种模型确定了感染HIV-1 A、B和C亚型初始传播病毒的数量^[15~19,26,27],并证明了约80%异性恋者的感染是由于性传播后一

种单一病毒引起的^[15,19,28-32]。这些研究工作不仅证明了 HIV-1 传播后病毒的多样性在粘膜表面显著减少,同时也对“遗传瓶颈”效应给予了精确评估。

2 初始传播病毒的表型特征

2.1 初始传播病毒的进化

目前对初始传播病毒进化特征的研究,主要集中在研究病毒传播时所用的辅助受体以及病毒包膜蛋白的特性等。一般认为初始传播病毒利用 C-C 趋化因子受体 5(CCR5)作为辅助受体^[6]。与巨噬细胞相比,初始传播病毒在 CD4+T 细胞中的复制效率更高,这可能与其包膜蛋白的含量更高(相对于长期感染病毒)、能更好的被树突状细胞和朗格汉斯细胞吸附与传播有关,同时初始传播病毒利用辅助受体 CCR5 的方式与长期感染病毒也存在不同^[33]。Parrish 等^[34]分别比较了 HIV-1 B、C 亚型初始传播病毒与慢性感染病毒的表型特征,结果显示初始传播病毒的感染性约为慢性感染病毒的 1.7 倍,其中包膜蛋白的含量前者约为后者的 1.9 倍,且初始传播病毒与受体细胞结合的能力也更强。这种现象在 B 亚型 HIV-1 中表现得更为明显。尽管如此,Parrish 等^[35]分别比较了 20 株 HIV-1 C 亚型急性感染期和长期感染期病毒,发现 HIV-1 总体上的“遗传瓶颈”效应并不是由辅助受体的有效性造成的。Huang 等^[36]还发现初始传播病毒可以利用 CXCR4 作为辅助受体或以 CCR5 和 CXCR4 共同作为辅助受体,进一步支持了这个观点。

目前,还有许多研究集中考察了初始传播病毒的包膜蛋白,以期找到初始传播病毒包膜蛋白的一些特性。例如,Sagar 等^[27]在对 13 名感染 HIV-1 C 亚型或 D 亚型患者的研究中发现,病毒的 V3 环积累突变,envelope 整体上更短及 V3 电荷较低。Tsai 等^[37]通过对猕猴感染初始传播病毒、长期感染病毒和快速进化病毒的研究中也发现,初始传播病毒的包膜蛋白介导病毒进入单细胞源巨噬细胞的能力更强。Tsai 等^[37]和 Wilen 等^[37,38]发现 HIV-1 B 亚型的初始传播病毒的包膜蛋白对 CD4 结合位点的 b12 和 VRC01 抗体更敏感,同时对 HIV-1 免疫球蛋白也更为敏感,且这种增强的敏感性与包膜蛋白三聚体结合 b12 和 VRC01 的有效性相关。Go 等^[39]的研究中发现,与长期感染病毒相比,初始传播病毒包膜蛋

白糖基化位点的使用率及复杂聚糖的数量存在明显的不同^[39]。Gnanakaran 等^[33]对 4181 条初始传播病毒和 2882 条长期感染病毒的序列信息进行全面分析,发现两者仅有两个显著的遗传差异:第一个是位于 gp160 先导多肽的第 12 位氨基酸,初始传播病毒此位置为碱性氨基酸,它的存在显著影响包膜蛋白的糖基化进程和包膜蛋白的成熟;另外,在包膜蛋白上 CCR5 和 CD4 结合位点之间的 413~415 氨基酸区段两者也存在显著差异,初始传播病毒在这个区段缺失了一个潜在的 N-连接糖链位点^[33]。

最近,一些初始传播病毒包膜蛋白及其全长已被克隆,这将促进我们更详细了解初始传播病毒的表型特征。这些克隆将对病毒如何建立首次感染、影响病毒复制能力的因素及其潜在弱点提供新的视角。

2.2 急性感染期初始传播病毒的多样性

急性传播 HIV-1 的多样性能使病毒的复制维持在较高的水平,且会加快病情的进展^[37]。逆转录病毒的多样性不仅与逆转录酶的低忠实性有关,同时宿主的 RNA/DNA 编辑酶 APOBEC3G 也可以通过催化 HIV-1 病毒负链的 cDNA 胞嘧啶(dC)脱氨形成尿嘧啶(dU),引入 G/A 超突变,导致病毒转录产物突变。尽管 APOBEC3G 造成的超突变可以抑制 HIV-1 的复制,但中等水平的突变却有助于提高病毒的多样化。确实,在 HIV-1 急性感染者中可以检测到低水平的 G/A 基因突变^[6,40]。HIV-1 可以在 APOBEC 和 CD8+细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)表位嵌入一个快速的进化位点,这表明 APOBEC 实际上可能有助于急性感染期病毒的免疫逃逸。Jern 等^[41]使用硅片建模和细胞培养方式,进一步证明了低水平的非致命性 G/A 突变很可能是生存选择压力在体内积累突变的结果,而这种温和的突变可能更有利于病毒迅速积累遗传多样性。

另外,当患者感染不止一种病毒变异体时,重组将会大大增加。总体遗传多样性的快速增加可能导致更有效的免疫逃逸并更有可能发展成艾滋病^[42,43]。Onafuwa-Nug 和 Telesnitsky^[44]最近对重组进行了详细的总结。总之,与其他性传播和空气传播疾病相比,HIV-1 传播的特点是具有遗传的多样性和较低的传播频率^[45]。

2.3 病毒感染后初期宿主的免疫反应

如果宿主不能消除入侵的 HIV-1,病毒将在暴

露后的几天至几周内建立感染。因此,通过表征感染后初期宿主的先天性和获得性免疫反应,对理解和抑制病毒感染将是至关重要的。事实上,对粘膜感染来说,粘膜本身就是阻止 HIV-1 感染的最大屏障。即使这一屏障受到破坏,病毒还需找到合适的靶细胞才能建立感染。HIV-1 通过 CD4⁺细胞或辅助受体进入宿主,将其基因组整合至宿主染色体上,然后以恒定的生殖速率产生后代。克服宿主的先天免疫反应是病毒生存的一个重大挑战。Fenton 等^[23]分别检测了初始传播病毒和长期感染病毒对干扰素 α 的敏感性,发现干扰素 α 对初始传播病毒的作用效果显著降低。因此,感染初期病毒血症高峰之前是抑制病毒复制的关键时期,而且干扰素可用于预防和治疗艾滋病。

即使初始传播病毒逃逸了宿主的先天性免疫反应,接下来逃避宿主的获得性免疫应答是其生存的又一个重大挑战。研究表明,获得性免疫应答的激活是在感染后的第一周^[46],但由于免疫应答量较少且时间上也较晚,所以不能成功消除病毒。Goonetilleke 等^[46]利用从 4 名急性感染期艾滋病患者体内分离得到的初始传播病毒,证实了一些早期的 HIV-1 特异性 CTL 反应。这些特异性反应能够产生足够大的选择压力,在数周内病毒的逃逸突变体取代了整个病毒总体。更为重要的是,大多数突变不只是简单的单个氨基酸替换,从最初到最终的各种突变是通过渐进选择而来的^[46,47]。最近 Bimber 等^[25]利用焦磷酸测序识别和表征了恒河猴早期的 SIV 特定突变,进一步证实了这一观点。另外,早期 CTL 反应的数学模型表明,每天 15%~35% 被感染的细胞可被特异性 T 细胞杀死,如果不是 HIV-1 快速产生突变而逃逸,最终可成功清除病毒^[46]。最近 Hansen 等^[48]通过实验发现,T 细胞疫苗能有效保护恒河猴。因此,CTL 具有巨大的潜力影响病毒动力学,如果处于最优激活的话,甚至可以保护细胞免受病毒感染。

3 结语与展望

由于 HIV-1 病毒基因组相对比较复杂,部分 HIV-1 病毒会在感染初期通过快速的基因组重组从而逃逸体内的免疫反应,在受感染者体内存活下来并进一步繁殖,这样在一个感染者体内 HIV-1 病毒就形成了一个以优势株为主的相关突变株病毒群即称为初

始传播病毒,以利于其在不良环境下生存。因此,目前研究认为初始传播病毒的特性分析与病毒的抗药性有着密切的关系,例如临床医生如果可以方便的获得患者血清中的初始传播病毒的类型,又能清楚的了解不同类型的初始传播病毒对不同药物敏感性的差别,就便于优化抗病毒治疗药物的选择和方案的制定,从而提高感染初期艾滋病患者的治疗效果。

新的研究数据继续帮助我们了解病毒传播和早期病毒/宿主的相互作用。目前该领域已具备一定的研究基础,包括病毒数量达到多少时将会产生临床感染,初始传播病毒的表型,病毒多样化产生的机制,宿主因子试图阻碍病毒进入的机制以及随后病毒逃逸时突变体的选择等。结合这些新的思路,开发新的更有效的疫苗和其他治疗策略来阻断艾滋病毒感染是非常有用的。尤其是,病毒传输过程中严重的“遗传瓶颈”效应和有限的早期进化,为显著减少新增感染提供了新的希望。

参考文献:

- [1] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983, 220(4599): 868–871. [\[DOI\]](#)
- [2] Lu XF, Chen ZW. The development of anti-HIV-1 drugs. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45(2): 165–176. [\[DOI\]](#)
- [3] Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(11): a006965. [\[DOI\]](#)
- [4] Gogtay JA, Malhotra G. Reformulation of existing antiretroviral drugs. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(6): 550–555. [\[DOI\]](#)
- [5] Vallejo A, Valladares A, De Felipe B, Vivancos J, Gutierrez S, Soriano-Sarabia N, Ruiz-Mateos E, Lissen E, Leal M. High thymic volume is associated with viral replication and immunologic impairment only early after HAART interruption in chronic HIV infection. *Viral Immunol*, 2005, 18(4): 740–746. [\[DOI\]](#)
- [6] Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, 356(9239): 1423–1430. [\[DOI\]](#)
- [7] Baalwa J, Wang SY, Parrish NF, Decker JM, Keele BF, Learn GH, Yue L, Ruzagira E, Ssemwanga D, Kamali A, Amornkul PN, Price MA, Kappes JC, Karita E, Kaleebu P, Sanders E, Gilmour J, Allen S, Hunter E, Montefiori DC, Haynes BF, Cormier E, Hahn BH, Shaw GM. Molecular

- identification, cloning and characterization of transmitted/founder HIV-1 subtype A, D and A/D infectious molecular clones. *Virology*, 2013, 436(1): 33–48. [\[DOI\]](#)
- [8] Xu HB, Wang XL, Veazey RS. Mucosal immunology of HIV infection. *Immunol Rev*, 2013, 254(1): 10–33. [\[DOI\]](#)
- [9] Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, Alary M. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(2): 118–129. [\[DOI\]](#)
- [10] Keele BF. Identifying and characterizing recently transmitted viruses. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010, 5(4): 327–334. [\[DOI\]](#)
- [11] Zhu T, Mo H, Wang N, Nam DS, Cao Y, Koup RA, Ho DD. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection. *Science*, 1993, 261(5125): 1179–1181. [\[DOI\]](#)
- [12] Bar KJ, Li H, Chamberland A, Tremblay C, Routy JP, Grayson T, Sun CX, Wang SY, Learn GH, Morgan CJ, Schumacher JE, Haynes BF, Keele BF, Hahn BH, Shaw GM. Wide variation in the multiplicity of HIV-1 infection among injection drug users. *J Virol*, 2010, 84(12): 6241–6247. [\[DOI\]](#)
- [13] Frange P, Meyer L, Jung M, Goujard C, Zucman D, Abel S, Hochedez P, Gousset M, Gascuel O, Rouzioux C, Chaix ML. Sexually-transmitted/founder HIV-1 cannot be directly predicted from plasma or PBMC-derived viral quaspecies in the transmitting partner. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69144. [\[DOI\]](#)
- [14] Lukashov VV, Goudsmit J. Founder virus population related to route of virus transmission: a determinant of intrahost human immunodeficiency virus type 1 evolution? *J Virol*, 1997, 71(3): 2023–2030. [\[DOI\]](#)
- [15] Kearney M, Maldarelli F, Shao W, Margolick JB, Daar ES, Mellors JW, Rao V, Coffin JM, Palmer S. Human immunodeficiency virus type 1 population genetics and adaptation in newly infected individuals. *J Virol*, 2009, 83(6): 2715–2727. [\[DOI\]](#)
- [16] Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, Decker JM, Pham KT, Salazar MG, Sun CX, Grayson T, Wang SY, Li H, Wei XP, Jiang CL, Kirchherr JL, Gao F, Anderson JA, Ping LH, Swanstrom R, Tomaras GD, Blattner WA, Goepfert PA, Kilby JM, Saag MS, Delwart EL, Busch MP, Cohen MS, Montefiori DC, Haynes BF, Gaschen B, Athreya GS, Lee HY, Wood N, Seoighe C, Perelson AS, Bhattacharya T, Korber BT, Hahn BH, Shaw GM. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(21): 7552–7557. [\[DOI\]](#)
- [17] Salazar-Gonzalez JF, Bailes E, Pham KT, Salazar MG, Guffey MB, Keele BF, Derdeyn CA, Farmer P, Hunter E, Allen S, Manigart O, Mulenga J, Anderson JA, Swanstrom R, Haynes BF, Athreya GS, Korber BTM, Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH. Deciphering human immunodeficiency virus type 1 transmission and early envelope diversification by single-genome amplification and sequencing. *J Virol*, 2008, 82(8): 3952–3970. [\[DOI\]](#)
- [18] Abrahams MR, Anderson JA, Giorgi EE, Seoighe C, Mlisana K, Ping LH, Athreya GS, Treurnicht FK, Keele BF, Wood N, Salazar-Gonzalez JF, Bhattacharya T, Chu H, Hoffman I, Galvin S, Mapanje C, Kazembe P, Thebus R, Fiscus S, Hide W, Cohen MS, Karim SA, Haynes BF, Shaw GM, Hahn BH, Korber BT, Swanstrom R, Williamson C. Quantitating the multiplicity of infection with human immunodeficiency virus type 1 subtype C reveals a non-poisson distribution of transmitted variants. *J Virol*, 2009, 83(8): 3556–3567. [\[DOI\]](#)
- [19] Haaland RE, Hawkins PA, Salazar-Gonzalez J, Johnson A, Tichacek A, Karita E, Manigart O, Mulenga J, Keele BF, Shaw GM, Hahn BH, Allen SA, Derdeyn CA, Hunter E. Inflammatory genital infections mitigate a severe genetic bottleneck in heterosexual transmission of subtype A and C HIV-1. *PLoS Pathog*, 2009, 5(1): e1000274. [\[DOI\]](#)
- [20] Butler DM, Pacold ME, Jordan PS, Richman DD, Smith DM. The efficiency of single genome amplification and sequencing is improved by quantitation and use of a bioinformatics tool. *J Virol Methods*, 2009, 162(1–2): 280–283. [\[DOI\]](#)
- [21] Seu L, Mwape I, Guffey MB. Single genome amplification of proviral HIV-1 DNA from dried blood spot specimens collected during early infant screening programs in Lusaka, Zambia. *J Virol Methods*, 2014, 203: 97–101. [\[DOI\]](#)
- [22] Chaitaveep N, Utachee P, Nakamura S, Chuenchitra T, Ekpo P, Takeda N, Pattanapanyasat K, Kameoka M. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 CRF01_AE env genes derived from recently infected Thai individuals. *Microbes Infect*, 2014, 16(2): 142–152. [\[DOI\]](#)
- [23] Fenton-May AE, Dibben O, Emmerich T, Ding HT, Pfafferott K, Aasa-Chapman MM, Pellegrino P, Williams I, Cohen MS, Gao F, Shaw GM, Hahn BH, Ochsenbauer C, Kappes JC, Borrow P. Relative resistance of HIV-1 founder viruses to control by interferon-alpha. *Retrovirology*, 2013, 10: 146. [\[DOI\]](#)
- [24] Lee HY, Giorgi EE, Keele BF, Gaschen B, Athreya GS, Salazar-Gonzalez JF, Pham KT, Goepfert PA, Kilby JM,

- Saag MS, Delwart EL, Busch MP, Hahn BH, Shaw GM, Korber BT, Bhattacharya T, Perelson AS. Modeling sequence evolution in acute HIV-1 infection. *J Theor Biol*, 2009, 261(2): 341–360. [\[DOI\]](#)
- [25] Bimber BN, Burwitz BJ, O'Connor S, Detmer A, Gostick E, Lank SM, Price DA, Hughes A, O'Connor D. Ultra-deep pyrosequencing detects complex patterns of CD8⁺ T-lymphocyte escape in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Virol*, 2009, 83(16): 8247–8253. [\[DOI\]](#)
- [26] Novitsky V, Wang R, Margolin L, Baca J, Kebaetswe L, Rossen Khan R, Bonney C, Herzig M, Nkwe D, Moyo S, Musonda R, Woldegabriel E, van Widenfelt E, Makhema J, Lagakos S, Essex M. Timing constraints of *in vivo* gag mutations during primary HIV-1 subtype C infection. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7727. [\[DOI\]](#)
- [27] Sagar M, Laeyendecker O, Lee S, Gamiel J, Wawer MJ, Gray RH, Serwadda D, Sewankambo NK, Shepherd JC, Toma J, Huang W, Quinn TC. Selection of HIV variants with signature genotypic characteristics during heterosexual transmission. *J Infect Dis*, 2009, 199(4): 580–589. [\[DOI\]](#)
- [28] Derdeyn CA, Decker JM, Bibollet-Ruche F, Mokili JL, Muldoon M, Denham SA, Heil ML, Kasolo F, Musonda R, Hahn BH, Shaw GM, Korber BT, Allen S, Hunter E. Envelope-constrained neutralization-sensitive HIV-1 after heterosexual transmission. *Science*, 2004, 303(5666): 2019–2022. [\[DOI\]](#)
- [29] Gottlieb GS, Heath L, Nickle DC, Wong KG, Leach SE, Jacobs B, Gezahegne S, van't Wout AB, Jacobson LP, Margolick JB, Mullins JI. HIV-1 variation before seroconversion in men who have sex with men: analysis of acute/early HIV infection in the multicenter AIDS cohort study. *J Infect Dis*, 2008, 197(7): 1011–1015. [\[DOI\]](#)
- [30] Greenier JL, Miller CJ, Lu D, Dailey PJ, Lu FX, Kunstman KJ, Wolinsky SM, Marthas ML. Route of simian immunodeficiency virus inoculation determines the complexity but not the identity of viral variant populations that infect rhesus macaques. *J Virol*, 2001, 75(8): 3753–3765. [\[DOI\]](#)
- [31] Long EM, Martin HL, Kreiss JK, Rainwater SM, Lavreys L, Jackson DJ, Rakwar J, Mandaliya K, Overbaugh J. Gender differences in HIV-1 diversity at time of infection. *Nat Med*, 2000, 6(1): 71–75. [\[DOI\]](#)
- [32] Margolis L, Shattock R. Selective transmission of CCR5-utilizing HIV-1: the 'gatekeeper' problem resolved? *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(4): 312–317. [\[DOI\]](#)
- [33] Gnanakaran S, Bhattacharya T, Daniels M, Keele BF, Hraber PT, Lapides AS, Shen TY, Gaschen B, Krishnamoorthy M, Li H, Decker JM, Salazar-Gonzalez JF, Wang SY, Jiang CL, Gao F, Swanstrom R, Anderson JA, Ping LH, Cohen MS, Markowitz M, Goepfert PA, Saag MS, Eron JJ, Hicks CB, Blattner WA, Tomaras GD, Asmal M, Letvin NL, Gilbert PB, Decamp AC, Margaret CA, Schief WR, Ban YEA, Zhang M, Soderberg KA, Sodroski JG, Haynes BF, Shaw GM, Hahn BH, Korber B. Recurrent signature patterns in HIV-1 B clade envelope glycoproteins associated with either early or chronic infections. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9): e1002209. [\[DOI\]](#)
- [34] Parrish NF, Wilen CB, Banks LB, Iyer SS, Pfaff JM, Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Decker JM, Parrish EH, Berg A, Hopper J, Hora B, Kumar A, Mahlokozera T, Yuan S, Coleman C, Vermeulen M, Ding H, Ochsenbauer C, Tilton JC, Permar SR, Kappes JC, Betts MR, Busch MP, Gao F, Montefiori D, Haynes BF, Shaw GM, Hahn BH, Doms RW. Transmitted/founder and chronic subtype C HIV-1 use CD4 and CCR5 receptors with equal efficiency and are not inhibited by blocking the integrin alpha4beta7. *PLoS Pathog*, 2012, 8(5): e1002686. [\[DOI\]](#)
- [35] Parrish NF, Gao F, Li H, Giorgi EE, Barbian HJ, Parrish EH, Zajic L, Iyer SS, Decker JM, Kumar A, Hora B, Berg A, Cai FP, Hopper J, Denny TN, Ding HT, Ochsenbauer C, Kappes JC, Galimidi RP, West AP, Bjorkman PJ, Wilen CB, Doms RW, O'Brien M, Bhardwaj N, Borrow P, Haynes BF, Muldoon M, Theiler JP, Korber B, Shaw GM, Hahn BH. Phenotypic properties of transmitted founder HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(17): 6626–6633. [\[DOI\]](#)
- [36] Huang W, Toma J, Stawiski E, Fransen S, Wrin T, Parkin N, Whitcomb JM, Coakley E, Hecht FM, Deeks SG, Gandhi RT, Eshleman SH, Petropoulos CJ. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 populations containing CXCR4-using variants from recently infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(8): 795–802. [\[DOI\]](#)
- [37] Tsai L, Tasovski I, Leda AR, Chin MP, Cheng-Mayer C. The number and genetic relatedness of transmitted/founder virus impact clinical outcome in vaginal R5 SHIVSF162P3N infection. *Retrovirology*, 2014, 11(1): 22. [\[DOI\]](#)
- [38] Wilen CB, Parrish NF, Pfaff JM, Decker JM, Henning EA, Haim H, Petersen JE, Wojcechowskyj JA, Sodroski J, Haynes BF, Montefiori DC, Tilton JC, Shaw GM, Hahn BH, Doms RW. Phenotypic and immunologic comparison of clade B transmitted/founder and chronic HIV-1 envelope glycoproteins. *J Virol*, 2011, 85(17): 8514–8527. [\[DOI\]](#)
- [39] Go EP, Hewawasam G, Liao HX, Chen HY, Ping LH, Anderson JA, Hua DC, Haynes BF, Desaire H. Characterization

- of glycosylation profiles of HIV-1 transmitted/founder envelopes by mass spectrometry. *J Virol*, 2011, 85(16): 8270–8284. [\[DOI\]](#)
- [40] Wood N, Bhattacharya T, Keele BF, Giorgi E, Liu M, Gaschen B, Daniels M, Ferrari G, Haynes BF, McMichael A, Shaw GM, Hahn BH, Korber B, Seoighe C. HIV evolution in early infection: selection pressures, patterns of insertion and deletion, and the impact of APOBEC. *PLoS Pathog*, 2009, 5(5): e1000414. [\[DOI\]](#)
- [41] Jern P, Russell RA, Pathak VK, Coffin JM. Likely role of APOBEC3G-mediated G-to-A mutations in HIV-1 evolution and drug resistance. *PLoS Pathog*, 2009, 5(4): e1000367. [\[DOI\]](#)
- [42] Sagar M, Lavreys L, Baeten JM, Richardson BA, Mandaliya K, Chohan BH, Kreiss JK, Overbaugh J. Infection with multiple human immunodeficiency virus type 1 variants is associated with faster disease progression. *J Virol*, 2003, 77(23): 12921–12926. [\[DOI\]](#)
- [43] Chow WZ, Ong LY, Razak SH, Lee YM, Ng KT, Yong YK, Azmel A, Takebe Y, Al-Darraj HAA, Kamarulzaman A, Tee KK. Molecular diversity of HIV-1 among people who inject drugs in Kuala Lumpur, Malaysia: massive expansion of circulating recombinant form (CRF) 33_01B and emergence of multiple unique recombinant clusters. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62560. [\[DOI\]](#)
- [44] Onafuwa-Nuga A, Telesnitsky A. The remarkable frequency of human immunodeficiency virus type 1 genetic recombination. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2009, 73(3): 451–480. [\[DOI\]](#)
- [45] Lange A, Ferguson NM. Antigenic diversity, transmission mechanisms, and the evolution of pathogens. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5(10): e1000536. [\[DOI\]](#)
- [46] Goonetilleke N, Liu MKP, Salazar-Gonzalez JFS, Ferrari G, Giorgi E, Gnanou VV, Keele BF, Learn GH, Turnbull EL, Salazar MG, Weinhold KJ, Moore S, Letvin N, Haynes BF, Cohen MS, Hraber P, Bhattacharya T, Borrow P, Perelson AS, Hahn BH, Shaw GM, Korber BT, McMichael AJ. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1253–1272. [\[DOI\]](#)
- [47] Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, Learn GH, Giorgi EE, Li H, Decker JM, Wang SY, Baalwa J, Kraus MH, Parrish NF, Shaw KS, Guffey MB, Bar KJ, Davis KL, Ochsenbauer-Jambor C, Kappes JC, Saag MS, Cohen MS, Mulenga J, Derdeyn CA, Allen S, Hunter E, Markowitz M, Hraber P, Perelson AS, Bhattacharya T, Haynes BF, Korber BT, Hahn BH, Shaw GM. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1273–1289. [\[DOI\]](#)
- [48] Hansen SG, Vieville C, Whizin N, Coyne-Johnson L, Siess DC, Drummond DD, Legasse AW, Axthelm MK, Oswald K, Trubey CM, Piatak M, Lifson JD, Nelson JA, Jarvis MA, Picker LJ. Effector memory T cell responses are associated with protection of rhesus monkeys from mucosal simian immunodeficiency virus challenge. *Nat Med*, 2009, 15(3): 293–299. [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 谢建平)