

HIV-1 İnfeksiyon Patogenezi

Pathogenesis of HIV-1 Infection

Yusuf Özbal,

Prof., MD.
Department of Microbiology,
Erciyes University Medical Faculty,
ozbaly@erciyes.edu.tr

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(3\)228-234.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(3)228-234.pdf)

Submitted : February 15, 2007
Accepted : May 4, 2007

Corresponding Author:

Yusuf Özbal
Department of Microbiology,
Erciyes University Medical Faculty,
38039, Kayseri, Turkey

Telephone : +90 352 4374901
E-mail : ozbaly@erciyes.edu.tr

Özet

HIV-1, *Lentivirus* ailesine ait bir retrovirüsdür. HIV-1'in yaşam siklusu, erken ve geç dönem olarak iki evreye ayrılır. Erken evrede; bir HIV-1 virionu insan konak hücre yüzeyinde bulunan CD4 reseptör ve kemokin ko-reseptörlerine bağlanır, viral zarf ile konak hücre membranı arasında füzyon olur ve viral kor konak hücreye girer. Viral partikül soyulur. Viral genom revers transkribe olur ve viral preintegrasyon kompleksi (PIC) oluşur. PIC, nükleer gözeneklerden nükleusa taşınır ve viral revers transkript genom konak hücre DNA'ya integre olur. Geç evrede; integre viral genomdan viral RNA'lar kopyalanır ve tam uzunlukta viral mRNA ve genomik RNA'lar sentezlenir. Viral RNA'lar nükleusdan sitoplazmaya taşınır. Viral mRNA'ların translasyonu takiben viral proteinler sentezlenir. Viral genomik RNA'nın etrafını kaplayan kor partikülleri konak hücre membranında zarf proteinleri ile birleşir. Oluşan immatur viral partiküller tomurcuklanarak salınır. Salınan olgun partiküller infeksiyözdür.

HIV-1 tarafından CD4⁺Th lenfositlerin ölümü üç temel yolla tomurcuklanma, infekte hücre-hücre füzyonu ve immün sistemi görev dışı bırakarak olmaktadır. CD8⁺T lenfositleri uyarılması ve antijene özgül sitotoksik CD8⁺T lenfositlerin oluşması bir peptidin MHC-I üzerinden sunulmasına bağlıdır. Sitotoksik CD8⁺T lenfositleri HIV-1 ile infekte hücreleri tanıyarak elimine edebilirler. Nef HIV-1 ile infekte hücrelerde CD4 ve MHC-1 moleküllerin regülasyonunu bozarak virüs sitotoksik CD8⁺T lenfositlerin atağından kurtarmak ve CD4⁺Th1 lenfositleri tarafından tanınmaktan sakınmak için kaçış mekanizması geliştirir. HIV'e karşı aşı stratejilerin spektrumunda HIV'den hazırlanmış peptid veya proteinler, viral veya bakteriyel vektörlerin kullanılması, çıplak DNA, attenüe canlı HIV suşlarının kullanılması yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: **HIV-1; Kazanılmış immün yetmezlik sendromu; Viral genom.**

Abstract

HIV-1 is a retrovirus and belongs to the family of *Lentiviruses*. The life cycle of HIV-1 is divided into early and late phases. In the early phase; an HIV-1 virion binds to CD4 receptors and chemokine co-receptors on the human host cell surface, viral and host cell membranes fuse and the viral core is entered into host cell. Viral particle is uncoated. The viral genome is reverse transcribed and the viral preintegration complex (PIC) forms. The PIC is transported through the nuclear pore into the nucleoplasm, and the viral reverse transcript is integrated into a host cell DNA. In the late phase, viral RNAs are transcribed from the integrated viral genome and processed to generate viral mRNAs and full-length viral genomic RNAs. The viral RNAs are exported through the nuclear pore into the cytosol. Viral mRNAs are translated and the resulting viral proteins are post-translationally processed, core particles containing viral genomic RNA and envelope proteins assemble at the host cell membrane. Immature viral particles are released by budding. The released particles mature to become infectious.

There are three main ways HIV-1 incites cell death in CD4⁺Th lymphocytes, namely through the budding process, infected cell-to-cell fusion and through tricking the immune system. The stimulation of CD8⁺T lymphocytes and the formation of antigen-specific cytotoxic CD8⁺T lymphocytes depend on the presentation of a peptide together with MHC-I. Cytotoxic CD8⁺T lymphocytes are able to recognize and eliminate HIV-1 infected cells. Nef induce downregulation of CD4 and MHC-I molecules from the HIV-1-infected cells, which represent an escape mechanism for the virus to evade an attack mediated by cytotoxic CD8⁺T lymphocytes and to avoid recognition by CD4⁺Th1 lymphocytes. The spectrum of vaccine strategies against HIV includes HIV-derived peptides or proteins, the use of viral or bacterial vectors, naked DNA, the use of live attenuated HIV strains.

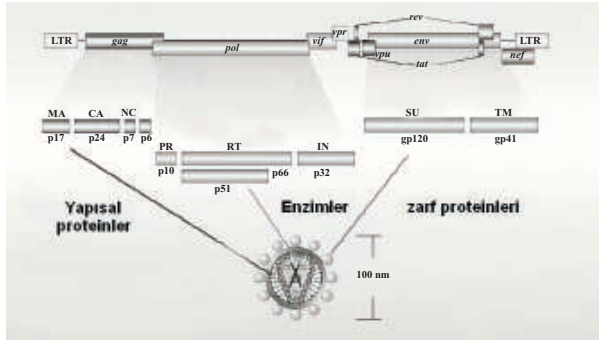
Key Words: **Acquired immunodeficiency syndrome; Genome, viral; HIV-1.**

HIV-1 yapısı ve genomik organizasyonu

Human immunodeficiency virus (HIV) *Retroviridae* ailesinin *Orthoretrovirinae* alt familyasının *Lentivirus* üyesidir. İnsanlarda kazanılmış immün yetmezlik sendromu (Acquired Immunodeficiency syndrome: AIDS) etkenidir. Genellikle cinsel yolla (HIV ile infekte kişiyle korunmasız rektal, vaginal, oral seks) homoseksüel/ biseksüel erkekler ve heteroseksüel ilişkililerle bulaşmaktadır. Parenteral (HIV ile infekte kan ve kan ürünleri kullanım veya HIV ile infekte kişiyle iğne/şırınga paylaşım yoluyla) ve perinatal yolla (HIV ile infekte annenin gebelik süresinde bebeğine geçirmesi) da bulaşabilmektedir (1, 2).

HIV; 100-110 nm çapında, kor bölgesi kısaltılmış koni şeklinde, pozitif polariteli iki RNA içeren, çift katlı zarflı ve zarfında 72 adet peplomer bulunan küresel görünümlü bir virüsdür. Bu virüsün HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki subtipi, HIV-1'in 9 (A-I), HIV-2'nin (A-E) 5 alt tipi vardır. HIV-1 ve HIV-2 genomları farklıdır. HIV-1 ile HIV-2 arasında %40 genom benzerliği belirlenmiştir (2, 3).

Serbest bir HIV partikülünde, tek iplikli birbirine benzer iki adet RNA vardır. RNA, 9 kb uzunluğunda olup 9.749 nükleotid içerir. RNA genomunda 9 gen bölgesi (yapısal, regülasyon ve aksesuar proteinleri kodlayan genler) bulunur (Şekil 1) ve 15 farklı proteini kodlar (1,3).



Şekil 1. HIV-1'in genomik organizasyonu

HIV Yapısal Genleri

GAG geni: Virionda bulunan matriks (MA:p17), kapsid (CA:p24) nükleokapsid (NC: p7) ve p6 proteinleri (gruba özgül antijenleri) kodlayan genidir.

Pol (Polimeraz geni): Viral enzimleri; proteaz (PR:p10), polimeraz (RT: Revers transkriptaz, p55/51; á/â alt üniteler) ve integraz'ı (IN: p32) kodlar. RT, replikasyon sırasında sentezlenen, RNA:DNA hibridindeki RNA'yı parçalayan ribonükleaz H (Rnaz H: p66) da içerir.

ENV geni: Konak hücre membranına bağlanabilen viral zarf glikoproteinleri (hidrofilik gp120-SU: 550 aminoasitli ekstraselüler glikoprotein ve hidrofobik gp41-TM: 350 aminoasitli transmembran glikoprotein) kodlar. Gp120 ve gp41 non-kovalan bağlarla birarada tutulan bir heterodimerdir.

LTR (Long terminal repeat): Herbir viral genomun sonunda yer alır. Hem yapısal hem de regülasyon görevi yapar. Herhangi bir viral proteini kodlamaz.

HIV Regülasyon Genleri

Virüs replikasyonunda görevli, virion yapısında olmayan küçük moleküllü proteinleri kodlayan genlerdir. Viral replikasyonun erken dönemlerinde sentezlenir.

TAT (Transkripsiyon transaktivatör gen): Transaktivatör proteini (p14) kodlar. Hücre çekirdeğinde yer alır.

REV (Viral ekspresyon regülasyon gen): Viral ekspresyonu düzenleyen proteini (p19) kodlar. Hücre çekirdeğinde yer alır.

NEF (Negatif regülasyon gen): LTR promoter aktivitesini süprese eden, immün sistemi yanıltarak virüsü sitotoksik CD₈⁺T lenfositlerin atağından koruyan ve virüs replikasyonunda stimulator rol oynayan NEF proteinini kodlar.

HIV Aksesuar Proteinleri Kodlayan Genleri

VIF: Viral infektivite faktörü proteini kodlar

VPU: Viral protein U'yu kodlar (HIV-2'de bulunmaz)

VPR: Viral protein R'yi kodlar

VPX: Viral protein X'i kodlar (HIV-1'de bulunmaz)

VIF ve VPX genlerinin kodladıkları proteinler virion içinde yer almaktadır. Diğerleri ya bulunmaz veya az miktarda bulunur.

HIV-1 replikasyon siklusu

HIV-1'in replikasyon siklusu erken ve geç faz olmak üzere iki evrede tamamlanır.

Erken Faz

1. HIV-1 Virionun Hedef Hücreye Bağlanması

Trimer gp120'nin aminoterminal (N) bölgesi konak hücrenin (TH, Makrofaj, dendritik hücre) CD4 (58 kd) reseptörüne özgül olarak bağlanır. Gp120 konformasyonel olarak değişir ve CXCR4 (α -chemokine reseptörü, T lenfositlerde) ile CCR5 (β -chemokine reseptörü, makrofajlarda) kemokin (kemotaktik sitokin) reseptörlerine bağlanır. Hedef hücrenin HIV-1 infeksiyonu, gp120 ile hücrenel CD4 ve CXCR4 ile CCR5 kemokin reseptörlerin

ilişkinde bağlıdır. Gp120, CD4 ve kemokin reseptörlerine bağlanmasıyla virion zarfında bulunan gp41'nin füzyon peptidini önü açılır. Füzyon peptidi, hedef hücrenin lipit tabakasını "zıpkın gibi" yakalar ve hücre membranının içine girer (1). HIV-gp120'nin bağlanacağı temel hücre reseptörü CD4'dür. Gp120, CD4'ün aminoterminal bölgesine bağlanır. Gp120 oligomeri, 5 adet değişken (V1, V2, V3, V4, V5) ve 5 adet konservatif (C1, C2, C3, C4, C5) yapıda domain içerir. Gp120 ile CD4 "van der Waals kuvvetleri" ve "hidrojen bağı" ile birleşir ve CD4:gp120 kompleksi oluşur.

Hedef hücre CD4 reseptörüne bağlanan gp120'nin V1, V2 ve V3 (kor domain) epitoplarında pozisyon değişikliği olur. En fazla değişken 36 amino asitten oluşan V3'dür ve hücreye tutunma epitopu olarak bilinir. Koformasyonel olarak değişen gp120:CD4 kompleksi konak hücre yüzeyinde serbest halde bulunan CXCR4 ve CCR5 kemokin reseptörlerine bağlanır. Gp120, kemokin reseptörleriyle bağlanır bağlanmaz ikinci ekstraselüler kantal (ECL2) aktive olur ve gp41 füzyon peptidini önü açılır. Transmembran protein gp41'in, N terminalinde 20 amino asitten oluşan hidrofobik füzyon peptitleri bulunur. Füzyon peptitleri, ekstraselüler virionun hedef hücre membranına girişte major mediatördür. Gp41, füzyon peptidinin önünün açılmasıyla hücre membranına temas eder ve füzogenik aktivasyon başlar (1,3).

2. HIV-1 Virionun Penetrasyonu

Virüsün penetrasyonu, hedef hücre membranına bağlanan virion zarf glikoproteinleri (gp120 ve gp41) ve hedef hücre membranı arasında oluşan füzyon ile olur. Füzyon, N terminalinde hidrofobik amino asitler içeren viral gp41 tarafından gerçekleştirilir. Füzogenik olarak aktive olan gp41'in N terminal füzyon peptitleri hedef hücre membranının içine girer ve füzyonu başlatır. Füzyonu regüle eden füzyon peptidi, gp41'in N ve C terminalinde bulunan 2 adet helikal motifli, 6 iplikli bir deste şeklindeki HR (heptadrepeat) peptidleridir. Gp41'in N terminalindeki HR peptidleri füzyon için gereklidir. Gp41'in üç N terminal peptidi konak hücre membranına bağlanır, üç C terminal peptidi sonraki biçimsel değişim için zarfta kalır. Füzyon peptidinin CD4⁺ reseptörlü konak hücre membranına girmesiyle, hücre membranında oluşan füzyonik porlardan HIV-1 nükleokapsidi (kor proteini içinde viral RNA, revers transkriptaz ve integras) konak hücre sitoplazması içine girer, viral zarf (CD4:gp120/p41:CXCR4/CCR5 kompleksi) hücre membranında kalır (3).

3. HIV-1 Virionun Kapsidinden Soyulması

Füzyonik porlardan konak hücre sitoplazması içine girerek sitosolik bölgede yerini alan HIV-1'in nükleokapsidi

soyulur. Viral RNA ve Revers transkriptaz kompleksi (RTC) konak hücre sitoplazması içine salınır (3, 4).

4. HIV-1 RNA'nın Revers Transkripsiyonu

HIV-1 genomunu DNA'ya çeviren revers transkriptaz, önce viral RNA'nın tek zincirli DNA kopyasını, daha sonra ilk kopyayı kullanarak DNA'nın ikinci kopyasını sentezler (revers transkripsiyon). Sitoplazmada viral korun soyulmasını takiben aktive olan revers transkriptaz aracılı HIV RNA genomundan bir cDNA oluşur. İlk DNA iplikciği viral RNA genomu 5' bölgesine doğru sentez edilir (negatif iplik DNA). Rnaz H tarafından RNA:DNA hibridindeki RNA parçalanır. 3' LTR bölgesindeki U3 kantalında bulunan PPT (polipurin track) ile Pol geni sonunda yer alan santral cPPT primerleri kullanılarak DNA'nın ikinci iplikciği (pozitif DNA iplikciği) sentezlenir. Lineer çift iplikli DNA, çembersel cDNA haline dönüşür. cDNA "pre-integrasyon kompleksi: PIC" içinde yer alır (2,3,5).

5. HIV-1 Proviral DNA'nın Konak Hücre DNA'sına İntegrasyonu

PIC ile birlikte cDNA nükleus porlarından nükleusa taşınır. Çift iplikli viral cDNA viral integras tarafından konak hücre DNA'sına kovalan bağlarla entegre edilir (Provirus). Provirus kendi başına replikatiftir. Virüs bu safhaya ulaşırsa infeksiyon kalıcıdır. Provirus konak hücre genomuna entegre olduğunda yıllarca sessiz kalabilir veya aktive olarak yeni virionlar yapabilirler (3,5).

Geç Faz

HIV-1 replikasyon siklusunun geç fazı, HIV-1 gen ürünlerinin üretilmesi ve viral partikülün oluşmasını kapsar.

1. HIV-1 Genomun Transkripsiyonu

HIV-1 ekspresyonunu hücresel ve viral proteinler düzenler. Proviral DNA'nın her iki sonunda LTR bulunur. 5' LTR'nin U3 kantalı viral transkripsiyonun başlamasını kontrol eden hücre faktörleri içeren "cis/acting" bölgesini kodlar. Provirus'de bulunan 3' LTR bütün viral transkriptlerin poliadenilasyonu (nükleustan sitoplazmaya transport, translasyon ve turnover) için gerekli sinyalleri içermektedir. Poliadenilasyon, poliadenozin (poly A) ucunun (AAUAAA) kovalan bağlarla mRNA'nın 3' ucuna bağlanmasıdır. Reaksiyon poliadenilat polimeraz tarafından katalize edilir. HIV-1 genomun transkripsiyonun başlaması için hücre faktörü olan NFκB'nin (Nuclear Factor kappa B) LTR bölgesine bağlanması gerekir. Hücresel RNA Polimeraz II a (RNA Pol II) yardımıyla proviral DNA'dan tam uzunlukta (unspliced), tek ekzon çıkarılan (singly spliced) veya çok sayıda ekson çıkarılan (multiply spliced) viral mRNA'lar ile tam uzunlukta genomik RNA kopyalanır. Başlangıçta ağırlıklı olarak çok parçalı kısa viral transkriptler üretilir (2,6,7,8).

Transkripsiyon DNA'nın bir ipliğinde, transkripsiyon ünitesinde (TATA box: HIV-1'in öz promoter'i) başlar. Transkripsiyonun başlaması için TBP (TATA box binding protein) ve TFIID (transkripsiyon faktörü D) gereklidir. TFIID, TBP ile TATA (HIV-1 promoter) bölgesine bağlanır. HIV-1 promoter: TFIID kompleksine TFIIA ile FIIIB bağlanarak HIV-1 promoter: TFIIB:TFIIA:TFIID kompleksi oluşur. Bu komplekse TFIIF ve hücrel holoenzim RNA Pol II eklenir. TFIIF'nin RNA Pol II'ye affinitesi yüksektir. Oluşan HIV-1 promoter: TFIID:TFIIA:TFIIB:Pol II (fosforile olmamış):TFIIF kompleksine PIC (pre-initiation complex) denir. Transkripsiyonun başlaması için PIC'in oluşması ve bu komplekse Pol II, TFIIE ve TFIIF'nin de bağlanması gerekir. TFIIF enzimatik aktiviteli bir faktördür, RNA Pol II'nin DNA üzerinde bulunan TATA bölgesine bağlanmasını sağlar. TFIIF bağlanana kadar transkripsiyon başlamaz. HIV-1 promoter'in açılması için TFIIE ve TFIIF dışında enerji kaynağı olarak hidrolize-ATP gereklidir. RNA Pol II'nin PIC ile birleşmesi tamamlandıktan ve komplekse ATP eklendikten sonra iki DNA zinciri ayrılır (transcription bubble). Bu, izomerizasyon basamağı kapalıdan-açık PIC formuna geçiş olarak bilinir ve mRNA sentezinin başlamasının göstergesidir (9,10,11).

HIV-1 açık PIC'de RNA Pol II'nin aktif bölgesine nükleosit trifosfat (NTP) bağlanır. İlk fosfodiester bağı oluşur. Kopyalama başlar, TFIIB ve TFIIA kompleksten ayrılır. Açık transkripsiyon kompleksi stabil değildir, kapalı duruma geçebilir ve abortif ürünler oluşabilir. NTP'in α fosfatında oluşmaya başlayan HIV-1 kopyasının 3' -hidroksil oksijeni tarafından nükleofilik atak sonucu yeni stabil fosfodiester bağı oluşur ve P_{Pi} (phosphodiester intermediate) salınır. İlk fosfodiester bağı oluşuktan sonra RNA Pol II, HIV-1 promoter'dan ayrılır ve DNA üzerinde hızla ilerlemeye başlar. İkinci fosfodiester bağı oluşmasıyla 3 ve 4. nükleotidler eklenir. Kopyalama kompleksinde ATP-hidrolizi için TFIIF hala gereklidir. Açılan bölge (transcription bubble) genişlemesiyle RNA uzar. Büyüyen HIV-1 kopyasına 5'den 9'a kadar nükleotidler eklenir. TFIIE, +10 pozisyonun başlama kompleksinden ayrılır. HIV-1 kopyasına 10 ve 11. nükleotidler ve +11 ile +30 pozisyonu arasına da nükleotidler eklenerek kopya uzar. RNA Pol II, HIV-1 promoter'den uzaklaşır (9,12).

RNA Pol II'nin en büyük subuniti C-terminal kangalın (CTD) HPR (heptapeptid repeat)'lerinde birçok fosforilasyon bölgesi vardır. Transkriptin uzaması için fosforilasyon gerekmektedir. RNA Pol II'nin CTD'deki serin-5' de fosforilasyon olur. Fosforilasyon, TFIIF'nin kinaz subuniti Cdk7 proteini tarafından promoter yakınında

gerçekleşir. Fosforilize olan RNA Pol II CTD bölgesine CE (capping enzymes: guaniltransferaz ve metiltransferaz) bağlanır. Fosforilize RNA Pol II CTD: CE kompleksi guaniltransferazı (GT) aktive eder. Transkripsiyon uzama faktörü DSIF'nin (5,6-dichloro-1-b-D-ribofuranosyl benzimidazole sensitivity-inducing factor) subuniti Spt5 ile aktif GT RNA trifosfat'a (RTP) bağlanır ve CE:RNA Pol II CTD: Spt5 kompleksi oluşur. Transkriptlerde ekzonların çıkmasını sağlayan komponent ile poliadenilasyon ve transkript bölünme-ayırılma faktörleri eklenir (9,12,13).

HIV-1 tat proteini, LTR-tarafından kopyalamanın özel bir trans aktivatörüdür, kopya uzamasını aktive eder. Tat proteini olmadan proviral DNA transkripsiyonu yetersiz kalır ve kısa (veya abortif) kopyaların oluşumuyla sonuçlanır (14). HIV-1 kopyasının uygun uzaması için Tat'ın TAR (Trans Activation Response) ile birleşmesi gerekir. Tat ve Rev, gen ekspresyonunda iki evre yaratır. Viral transkripsiyonun erken evresinde regülatör proteinleri (Tat, Rev ve Nef) kodlayan çok parçalı mRNA transkriptler oluşur. Geç evrede, Rev HIV-1 mRNA'nın nükleusdan çıkışını düzenler ve yapısal proteinlerin ekspresyonunu yönlendirir (8,15,16,17,18).

N-TEFb (Negative Transcription Elongation Factor b) transkripsiyon inhibitör faktörünün etkisiyle DSIF ve NELF (Negative Elongation Factors) RNA Pol II CTD'ye bağlanır. Kopya uzaması durur (9,19,20). Tat, LTR üzerinde bulunan TAR ile birleştikten sonra hücrel kinaz cyclin T1: Cdk9 (cycline dependent kinase 9) kompleksi içeren P-TEFb (Positive Transcription Elongation Factor b) ve TAK (tat-associated kinase) aktive olur (21-24). RNA Pol II CTD'de hiperfosforilasyon (Ser2), NELF ile DSIF'de fosforilasyon (fosfo-NELF, fosfo-DSIF) gerçekleşir. Transkripsiyon kompleksi aktive olur ve transkriptin uzaması devam eder. Tat genin olmaması durumunda fosforilasyon olmaz ve HIV-1 kopyasının uzaması sonuçsuz kalır (8). Uzama tamamlandıktan sonra DNA gözü kapanır. HIV-1 kopyası, RNA Pol II kompleksi ve TFIID DNA'dan ayrılır. Uzamış HIV-1 kopyasının kalıptan ayrılması ile HIV-1 transkripsiyonu tamamlanır ve translasyon için sitoplazmaya taşınmaya hazırdır (25,26).

2. *HIV-1 RNA'nın Sitoplazmaya Geçişi ve Translasyon*
HIV-1 genomun 9 geni tam uzunlukta bir kopya kodlar. Tam uzunlukta, tek ve çok sayıda ekson çıkarılan viral mRNA'lar ile tam uzunlukta genomik RNA nükleusdan sitoplazmaya geçer. HIV-1 mRNA'nın nükleusdan çıkışını REV düzenler. Sitoplazmada yapısal, aksesuar ve regülatör proteinler ile zarf glikoproteinleri sentezlenir. Tam

uzunlukta olan mRNA kopyaları majör yapısal viral proteinleri (gag, pol), birkaç ekson çıkarılan mRNA kopyaları “env” glikoproteinleri ile aksesuar proteinleri (vif, vpr, vpu), çok sayıda ekson çıkarılan mRNA kopyaları regülatör proteinleri (tat, rev, nef) sentezler. Glikoproteinler hücrenin endoplazmik retikulumunda (ER), diğer proteinler ise ribozomlarda sentezlenir (8).

Tam uzunlukta ve kısmen parçalı kopyaların nükleustan çıkması için HIV-1 Rev proteininin ARM protein bölgesi (Rev içinde yer alan arjinince zengin RNA bağlayan proteini, ARM: arginine-rich RNA binding motif) ENV geninde lokalize RRE’ye (Rev Response Element) bağlanır. Hem HIV-1 RNA’nın nükleusdan çıkışı, hemde Rev’in görev yapması için pek çok Rev moleküllerinin RRE RNA üzerinde birleşmesi gerekir. Multimer Rev bağlı HIV-1 mRNA CRM1 (Chromosomal region maintenance protein-1: Nup214 ve Nup88 nükleoporin proteinler ile ilişki kuran nükleositol plazmik bir transport faktörü) ile birleşir. Rev-CRM1, Ran (transport reseptörü): GTP kompleksine bağlanır. Oluşan multimer Rev bağlı HIV-1 mRNA: CRM1: RAN:GTP kompleksi de NPC (nuclear pore complex) ile birleşir. Bu nükleer RNA transport kompleksi sitoplazmaya taşınır. NPC nükleer membranda kalır. HIV-1 genomik ve protein sentezini sağlayacak RNA’lar konak hücre sitoplazmasında yerini alır (8,27,28).

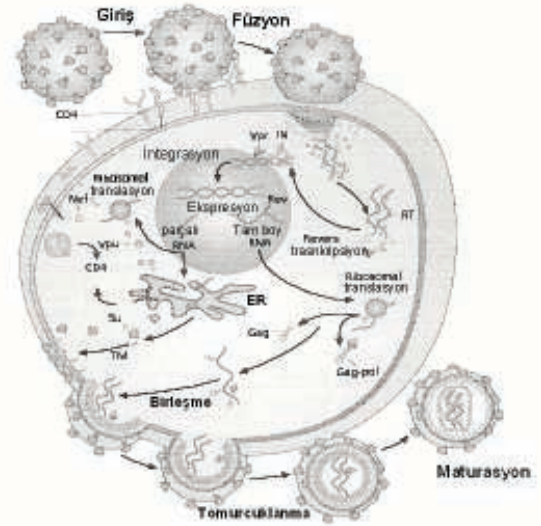
RanGTP:CRM1:Rev kompleksi ile RanBp1’in (Ran binding protein 1: RNA Pol II subüniti) birleşmesi sonucu HIV-1 RNA ve CRM1 sitoplazmada Rev’den ayrılır. Ran-GAP (GTPase Activating Protein), Ran’a özgül GTPaz etkili bir protein olup Ran-GTP’yi Ran-GDP’ye çevirir. Translasyon başlar, konak hücre sitoplazmasında polisistronik ve parçalanmış HIV-1 mRNA’lardan viral proteinler ve glikoproteinler sentezlenir (8,29,30,31).

3. Viral Kapsidin HIV-1 Genomik RNA ile Birleşmesi
Sitoplazmada sentezlenen kapsid proteini hücre membranına yakın bir bölgede HIV-1 viral genomik RNA ile revers transkriptazın etrafını paket şeklinde kaplar. Konak hücrenin endoplazmik retikulumunda sentezlenen zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulumdan hücre membranına taşınarak monte edilir (31).

4. HIV-1 Virionun Tomurcuklanması
Kapsid proteinleri ile kaplanan immatür viral partikül konak hücre membranına monte edilen zarf proteinlerini de alarak tomurcuklanır. Tomurcuklanma sırasında hücre yüzeyinde bulunan bazı konak antijenleride viral zarfta yer almaktadır. HIV-1 virionlarında hücre proteinleri (peptidyl-prolyl isomerase (PPlase) cyclophilin A (CypA) bulunmuştur (1).

5. HIV-1 Virionun Maturasyonu

İmmatür HIV virionunda bulunan viral proteaz ve hücre proteaz enzimlerin etkisiyle polipeptidler bölünerek ayrılır. Hücre proteaz tarafından ENV (gp120) bölünerek gp120 ve gp41 oluşur. Viral proteaz tarafından GAG (p55) bölünerek p17, p24, p9, p6 yapısal proteinler oluşur. Viral proteaz tarafından GAG-POL (p160) bölünerek p17, p24 ve viral enzimler (revers transkriptaz, ribonükleaz, integras ve proteinaz) oluşur (Şekil 2). Replikasyon siklusu tamamlanarak dışarı salınan matur HIV-1 infeksiyöz bir virüstür (1).



Şekil 2. HIV-1 Replikasyon Siklusu (1).

HIV-1 ve immün sistem

HIV-1 CD4⁺TH lenfositlerini üç temel yolla yok etmektedir. İnfekte hücrede virüsün tomurcuklanma sırasında veya infekte hücrelerin füzyonuyla hücre ölümü olmakta ve Nef proteininin immün sistemi yanıltmasıyla CD4⁺TH lenfositleri etkisiz hale gelmektedir. HIV-1 infeksiyonlarında CD4⁺TH lenfositleri değişik mekanizmalarla görev dışı kalmaktadır. HIV-1 ile infekte CD4⁺TH lenfositlerde virüsün replike olması ve virüsün lenfositleri öldürmesiyle, HIV-1 veya gp120 antijenlerine karşı konakta oluşan anti-gp120 antikorların CD4⁺TH lenfositler üzerinde immün kompleks yapmasıyla, HIV-1'in infekte ettiği antijen sunucu hücreleri öldürerek CD4⁺TH lenfositlerin aktive olamamasıyla ve antijen sunucu hücreler üzerinden viral antijeni tanıyan CD4⁺TH1 yerine CD4⁺TH2 formunda lenfositlerin aktive olması

(HIV-1 Nef proteininin etkisiyle CD₄⁺TH lenfositlerinde form değişikliği olması) sonucu sitotoksik CD₈⁺T lenfositlerin atağından kurtulmasıyla görev dışı kalmaktadır (3,32).

Nef proteini HIV-1'in replikasyonunda olduğu gibi patogenezinde de stimülatör rol oynar. İnfekte hücrenin sitoplazmasında nükleer membran yanında yerini alan nef proteini yeni HIV virionların yapımına yardım eder ve konak hücreyi öldürmeden yıllarca kalabilir. Nef, vireminin yüksek düzeye ulaşması ve AIDS'in gelişmesi için gereklidir. Sitotoksik CD₈⁺T lenfositleri tarafından HIV-1 ile infekte hücrelerin tanınarak elimine edilebilmesi, HIV-1 antijeninin MHC-I üzerinden CD₈⁺T lenfositlerine sunularak uyarılması ve antijene özgül sitotoksik CD₈⁺T lenfositlerin oluşmasına bağlıdır. Nef, hücresele reseptör (CD₄ ve MHC-I) proteinlerin intraselüler trafiğini yönlendirerek ve HIV-1 ile infekte hücrelerde CD₄ ile MHC-1 moleküllerin regülasyonunu bozarak virüsü sitotoksik CD₈⁺T lenfositlerin atağından kurtarmak ve CD₄⁺TH1 lenfositleri tarafından tanınmaktan sakınmak için kaçış mekanizması geliştirir. Antijenleri MHC-I yerine MHC-II üzerinden sunulmasını sağlayarak immün sistemi yanıltır. Antijenler MHC-II üzerinden CD₄⁺TH2, MHC-I üzerinden CD₈⁺T lenfositlere sunulur. CD₄⁺TH1 lenfositleri hücresele immüniteyi sağlayan immün sistemin efektör sitotoksik CD₈⁺T lenfositleri, NK (natural Killer) ve makrofajları aktive eden IL-2 (interleukin-2), interferon gamma (IFN- γ) ve TNF- β (tumour necrotizing factor-beta) üretir. Bu sitokinler sitotoksik CD₈⁺T lenfositleri aktive ederek koruyucu hücresele immüniteyi sağlar. CD₄⁺TH2 lenfositleri ise hümeral immün yanıtın çıkmasını sağlayan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 inerlökinler ile TGF- β (tumour growth factor-beta) üretir. HIV-1 gp120 üzerinde bulunan V3 kangalı konformasyonel olarak sıklıkla değiştiğinden virüs veya gp120'ye karşı çıkan hümeral immün yanıtın koruyucu etkisi çok azdır. Aktif CD₄⁺TH2 lenfositleri tarafından salınan TGF- β makrofajları, IL-10 CD₄⁺TH1 lenfositleri inaktive ederek hücresele immüniteyi baskılar. IL-10 aynı zamanda INF- γ ile TNF- α oluşumunu baskılayarak proinflatuvar sitokin yanıtını antagonize eder. Nef proteini, HIV-1 ile infekte hücreleri efektör sitotoksik CD₈⁺T lenfositler ile NK hücreler tarafından tanınarak öldürülmesinden korumaktadır (3,29,32,33).

HIV-1 gp120 üzerinde bulunan V3 kangalı sıklıkla değişerek konakta hızla mutant suşlar oluşur. Normalde, HIV-1'e özgül nötralizan antikorlar V3 kangala (domain) karşı çıkmakta, fakat mutant virüs nötralizan antikorlardan kurtulmaktadır. HIV-1'in CD₄⁺TH lenfositlerdeki latent enfeksiyonu sırasında çok az viral protein sentezlendiğinden

konakta koruyucu immünite sağlanamaz. HIV-1 konakta immün yanıtı bozarak immünoşüpresyon ve persistan eğilim sağlar. Bu nedenle AIDS'li hastalar fırsatçı enfeksiyon ve bazı kanser tiplerine duyarlıdır (3,34).

HLA-AIDS İlişkisi

HLA antijenleriyle AIDS arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır. AIDS, HLA B14, B27, B51, B57 ve C8 bulunanlarda yavaş; HLA A23, B37 ve B49 bulunanlarda hızlı ilerlemektedir. HLA B35 olan bütün hastalarda enfeksiyonun sekizinci senesinde AIDS semptomları geliştiği bildirilmektedir (35). Bireysel HLA antijenleri doğal immünitede ve viral mutantların çıkmasında etkili olmaktadır (36).

HIV'e Karşı Nasıl Bir Aşı?

Aşının; HIV pozitif olmayan kişileri koruyucu, HIV pozitif bireylerde immün sistemi uyarıcı, AIDS'in ilerlemesini durdurmak için tedavi edici ve virüsün hamile anneden fötüse geçmesini önlemek için perinatal etkinliği olmalıdır. HIV'ye karşı aşı stratejilerin spektrumunda HIV'den hazırlanmış peptid veya pteproteinler, viral veya bakteriyel vektörlerin kullanılması, çıplak DNA, attenüe canlı HIV suşlarının kullanılması yer almaktadır.

Gp120'in V3 kangalı konformasyonel olarak değişebildiğinden HIV peptid veya protein aşısının uygulanması sakıncalı olabilir. Çok yavaş replike olabilen attenüe canlı bir HIV aşısı geliştirilirse tehlike yaratmayabilir, fakat zayıf suş tekrar virülan hale gelebilir (reversiyon yapabilir). Vektör bakteri veya virüs diğer bir virüs için aşı olarak kullanılabilir (Kanarya poks virüsüyle hücreye gen yerleştirilebilir). Çıplak DNA aşısı hastaya injekte edilirse, bazı hücrelerin genleri alabileceği ümit edilmektedir. Vektör ve DNA aşılarında sadece birkaç HIV geni kullanılacağından risk yoktur (1,3). Problem genlerin seçilmesidir (hangi HIV geni ?).

HIV tek bir hücre içinde binlerce replike olduğundan genetik mutasyon sıklıkla olmaktadır. Revers transkriptaz, ortalama her 2.000 nükleotitten birinde mutasyon yapabilmektedir (her bir replikasyon döngüsünde 5 mutasyon). Birçok mutant HIV virionları aynı anda tek bir infekte kişide bulunabilir. Genetik mutantlar yeni serotipler oluşturabilir (belki HIV3 ?). Mutant bir HIV için geliştirilecek aşı, diğerlerine karşı korumayacaktır.

Kaynaklar

1. Shubert U, McClure M. Human immunodeficiency virus. In: Mahy BWJ, ter Meulen V, editors. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections (Virology vol.2)*, 10.ed. ASM Pres, 2005. p. 1321-1345.
2. Ustaçelebi Ş: İnsan İmmünyetmelik virüsleri HIV-1 ve HIV-2. In: Ustaçelebi Ş, editör. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitapevi, Ankara, 1999, p. 987-999.
3. Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, editors. *HIV Medicine 2006*. Flying Publisher, 2006. p. 61-86.
4. Coffin JM. *Retroviridae: The viruses and their replication*. Fields BN, Knip DN, Hawley PM et al. Editors. *Fields Virology 3rd. Ed.*, Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1996, p. 1767-1847.
5. Zhu K, Dobard C, Chow SA. Requirement for Integrase during Reverse Transcription of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and the Effect of Cysteine Mutations of Integrase on Its Interactions with Reverse Transcriptase. *J. Virol.* 2004;78:5045-5055.
6. RM, S, N, BM. *J Virol.* 2000;74 (13):6039-44.
7. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature.* 1987;326:711-713.
8. Cochrane AW, McNally MT, and Mouland AJ. The retrovirus RNA trafficking granule: from birth to maturity. *Retrovirology* 2006; 3:18-35.
9. Lassen KG, Bailey JR., Siliciano RF. Analysis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transcriptional Elongation in Resting CD4+ T Cells In Vivo. *J. Virol.* 2004; 78: 9105-9114.
10. Farnet CM, Haseltine WA . Determination of viral proteins present in the human immunodeficiency virus type 1 preintegration complex 1991;65:1910-1915.
11. Harvey B, Sweet A. High efficiency transcription - translation. *Life Science*, 1995; 17: 5-8.
12. Unwalla HJ, Li HT, Bahner I, Li MJ, Kohn D, Rossi, JJ. Novel Pol II Fusion Promoter Directs Human Immunodeficiency Virus Type 1-Inducible Coexpression of a Short Hairpin RNA and Protein. *J. Virol.* 2006; 80:1863-1873
13. Meinhart A, Kamenski T, Hoepfner S, Baumli S, Cramer P. A structural perspective of CTD function. *Genes Dev.* 2005;401-415
14. Schulte A, Czudnochowski N, Barboric M, Schonichen A, Blazek D, Peterlin BM, Geyer M. Identification of a Cyclin T-Binding Domain in Hexim1 and Biochemical Analysis of Its Binding Competition with HIV-1 Tat. *J. Biol. Chem.* 2005;24968-24977.
15. Barboric M, Zhang F, Besenica M, Plemenitas A, Peterlin BM. Ubiquitylation of Cdk9 by Skp2 Facilitates Optimal Tat Transactivation. *J. Virol.* 2005;1135-1141
16. Desfosses Y, Solis M, Sun Q, Grandvaux N, Van Lint C, Burny A, Gatignol A, Wainber MA, Lin R, Hiscott J. Regulation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Gene Expression by Clade-Specific Tat Proteins. *J. Virol.* 2002; 79: 9180-9191
17. Fujinaga K, Irwin D, Geyer M, Peterlin BM. Optimized Chimeras between Kinase-Inactive Mutant Cdk9 and Truncated Cyclin T1 Proteins Efficiently Inhibit Tat Transactivation and Human Immunodeficiency Virus Gene Expression. *J. Virol.* 2002;76: 10873-10881
18. Zho M, Lu H, Park H, Wilson-Chir J, Linton R, Brady JN. Tar Interacts with P-TEFb in a Novel Manner To Stimulate Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Transcription. *J. Virol.* 2006; 80: 4781-4791.
19. Palangat M, Renner DB, Price DH, Landick R. A negative elongation factor for human RNA polymerase II inhibits the anti-arrest transcript-cleavage factors TFIIIS. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.* 2005;102:1536-15041.
20. Blazek D, Barboric M, Kohoutek J, Oven I, Peterlin BM. Oligomerization of HEXIM1 via 7SK snRNA and coiled-coil region directs the inhibition of P-TEFb. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 7000-7010
21. Fujinaga K, Irwin D, Taube R., Zhang F, Geyer M, Peterlin BM. A Minimal Chimera of Human Cyclin T1 and Tat Binds TAR and Activates Human Immunodeficiency Virus Transcription in Murine Cells. *J. Virol.* 2002;76: 12934-12939
22. Taube R, Lin X, Irwin D, Fujinaga K and Peterlin BM. Interaction between P-TEFb and the C-Terminal Domain of RNA Polymerase II Activates Transcriptional Elongation from Sites Upstream or Downstream of Target Genes *Molecular and Cellular Biology*, 2002; 22: 321-331.
23. Fujinaga K, Irwin D, Huang Y, Taube R, Kurosu T and Peterlin BM. Dynamics of Human Immunodeficiency Virus Transcription: P-TEFb Phosphorylates RD and Dissociates Negative Effectors from the Transactivation Response Element. *Molecular and Cellular Biology*, 2004; 24: 787-795.
24. Kohoutek J, Blazek D, Peterlin BM. Hexim1 sequesters positive transcription elongation factor b from the class II transactivator on MHC class II promoters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 17349-17354.
25. Lin X, Taube R, Fujinaga K, Peterlin BM. P-TEFb Containing Cyclin K and Cdk9 Can Activate Transcription via RNA. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 16873-16878
26. Karn J. Tackling Tat. *J.Mol.Biol.* 1999, 293: 225-235.
27. Zolotukhin AS, Valentin A, Pavlakis GN, and Felber BK. Continuous propagation of RRE (-) and Rev (-) human immunodeficiency virus type 1 molecular clones containing a cis- acting element of simian retrovirus type 1 in human peripheral blood lymphocytes. *J. Virol.* 1994; 68: 7944-7952.
28. Yu Z, Sanchez-Velaz N, Catrina IE, Kittler EL, Udofia EB, Zapp ML . The cellular HIV-1 Rev cofactor hRIP is required for viral replication. 2005;102:4027-4032.
29. Pulkkinen K, Renkema GH, Kirchhoff F, Saksela K. Nef Associates with p21-Activated Kinase 2 in a p21-GTPase-Dependent Dynamic Activation Complex within Lipid Rafts *Journal of Virology*, 2004;78(23): 12773-12780.
30. Mattaj IW, Englmeier L. Nucleocytoplasmic Transport: The Soluble Phase. *Annual Rev. Biochemistry*. 1998; 67:265-306.
31. Nakielnny S, Dreyfuss G. Transport of Proteins and RNAs in and Out of the Nucleus. *Cell.* 1999; 99: 677-690.
32. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998; 391: 397-401.
33. Freed EO. HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet.* 2001; 26: 13-33.
34. Ivanoff LA, Looney DJ, MacDanal C, Morris JF, Wong-Stall F, Langlois AJ, et al. Alteration of HIV-1 infectivity and neutralization by a single amino acid replacement in the V3 loop domain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991; 7: 595-603.
35. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2: 405-411.
36. Leslie AJ, Pfafferoth KJ, Chetty P, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 2004;10:282-289.