



CD45 分子在 HIV-1 病毒感染中的作用研究进展

李克雷, 薛 婧, 魏 强

(北京协和医学院比较医学中心, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 CD45 分子是具有磷酸酶活性的跨膜蛋白, 在免疫细胞中发挥重要作用。CD45 分子对抗原受体信号转导是必需的, 并具有调节细胞凋亡的作用, 其功能紊乱会导致自身免疫性疾病、免疫缺陷、恶性肿瘤等。CD45 分子的结构及其功能与 HIV 感染之间的关系是艾滋病研究领域的重要内容之一, 本文就 CD45 分子在 HIV 感染中的作用作一综述。

【关键词】 CD45; HIV; 免疫细胞

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 06-0082-04

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2017. 06. 017

Research progress on the role of CD45 in HIV-1 infection

LI Ke-lei, XUE Jing, WEI Qiang

(Comparative Medicine Center, Peking Union College (PUMC) & Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

【Abstract】 CD45 is a transmembrane molecule with phosphatase activity, and plays a major role in immune cells. CD45 is required for the antigen receptor signal transduction, and attributed as an apoptosis regulator. Impairment of this function may result in autoimmune, immunodeficiency, and malignant diseases. The role of CD45 in HIV-1 infection is one of important research topics. This paper summarizes the research progress on the role of CD45 in HIV-1 infection.

【Key words】 CD45; HIV-1; Immune cells

CD45 分子是受体蛋白酪氨酸磷酸酶, 主要表达于有核的造血细胞, 主要功能涉及造血细胞的发育、活化、衰老和凋亡。CD45 对 T 细胞的发育非常重要, 如果 CD45 丢失, 那么在胸腺中进行的双阳性选择会导致细胞的大量凋亡。此外, CD45 作为跨膜分子, 在细胞的信号转导中发挥重要作用。鉴于

CD45 是细胞膜上信号转导的关键分子, 在淋巴细胞的发育成熟、功能调节及信号传递中具有重要意义。

1 CD45 分子的结构

CD45 分子为 I 型跨膜糖蛋白, 其胞内区由 D1、

【基金项目】 国家自然科学基金(青年科学基金项目, 81301437), 科技部重大专项(2014ZX10001001-001-004, 2014ZX10001001-002-006)。

【作者简介】 李克雷(1986 -), 男, 博士生, 从事实验动物病毒学和免疫学工作。E-mail: leekelei@126.com。

【通讯作者】 魏强, 教授, 博士生导师, 研究方向: 实验动物病毒学。E-mail: weiqiang@cnilas.pumc.edu.cn。

D2 两个结构域组成, D1 结构域具有酪氨酸磷酸酶活性, D2 结构域对 D1 结构域的活性起调节作用; 其胞外区包括 3 个纤维连接蛋白区、1 个半胱氨酸富集区和 3 个由 mRNA 的选择性剪接得到的结构域, 即 A、B、C 异构体。成熟的 CD45 分子量范围为 180—240 kDa, 其最大的异构体为 CD45RABC, 最小的变构体为 CD45RO, 结构如图 1 所示^[1]。CD45RABC 富含 O-聚糖和 N-聚糖, 主要包括 A、B、C 3 个含 O-聚糖的区域, 近膜端区域含有 N-聚糖; 另一种剪接形式 CD45RO 仅含有 N-聚糖的近膜端区域, 不含有 O-聚糖。

CD45 分子上的 O-聚糖主要包括两个核心结构: core-1 与 core-2^[2], 这两个核心结构可被聚 N-乙酰基、唾液酸和海藻糖修饰。与 O-聚糖不同, N-聚糖前体合成时具有甘露糖结构, 以便其在高尔基体内修饰, N-聚糖的这种结构增加了 CD45 的稳定性。糖基化形式在细胞表面的变化对细胞存活及功能具有重要影响。

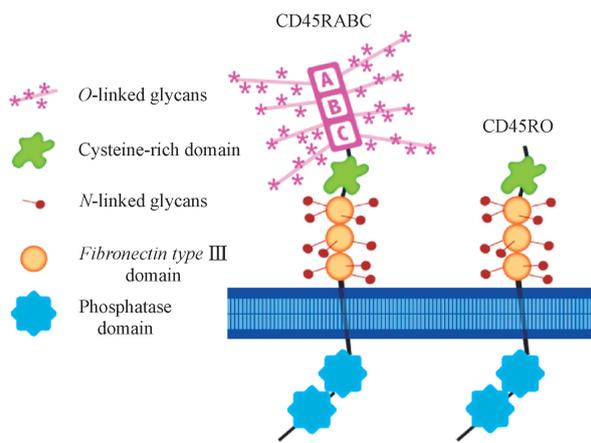


图 1 CD45 分子结构示意图^[19]

Fig. 1 Schematic diagram of the molecular structure of CD45

2 CD45 分子在免疫细胞中的作用

CD45 分子是 T 细胞活化所必需的。研究表明 TCR 或 CD3 信号刺激不能使 CD45 表达缺失的 T 细胞增殖和产生细胞因子^[3,4], 并且在 CD45 缺陷的小鼠模型中也证明 CD45 在免疫系统中发挥的重要作用^[5,6]。

CD45 分子主要是通过蛋白酪氨酸激酶 (PTKs) 的调节来实现对淋巴细胞的发育和活化的调控^[7]。PTKs 由 Src 家族 (p56^{lck} 和 p59^{lyn})、Syr 家族 (ZAP-70) 和 Jak 家族组成, CD45 对 p56^{lck} 和 p59^{lyn} 的调节

在淋巴细胞活化和信号转导中起重要作用。p56^{lck} 和 p59^{lyn} 分子结构上存在两个关键的调节性酪氨酸磷酸化位点, 即一个活化位点和一个抑制位点。CD45 通过使活化位点和抑制位点去磷酸化控制 Src 激酶的活性^[8]。在静息淋巴细胞中, CD45 可以和磷酸基团竞争抑制位点并使活化位点去磷酸化, 使 Src 激酶处于非活化状态。当抗原和受体结合后, 膜蛋白的位置发生改变, Src 激酶向抗原受体方向位移, 使 Src 激酶和 CD45 分离, 活化位点磷酸化而使 Src 激酶活化, 此时 CD45 发挥正向调节作用。在整合素介导的细胞粘附过程中, Src 激酶和 CD45 同时向粘附位点位移, 活化位点去磷酸化, 此时 CD45 发挥负调节作用^[9,10]。

在淋巴 T 细胞的分化过程中, CD45 表达不同的异构体, 同时细胞表面的糖基化也发生改变。T 细胞表面的糖基化形式可用来区分 T 细胞亚群^[11], 花生凝集素可与无唾液酸化的 core-1 O-聚糖结合, 而不能与唾液酸化 core-1 O-聚糖结合, 而两者在不同细胞上存在, 前者存在于活化 T 细胞, 后者存在于初始 T 细胞。Core-2 O-聚糖存在于不成熟的胸腺细胞, 而不存在于成熟的胸腺细胞, 也存在于活化的 T 细胞而非初始 T 细胞^[12,13]。CD45 糖基化对细胞的功能及存活可产生重要影响。CD45 糖基化可调节 T 细胞的细胞因子产生^[14], 凝集素 jacalin 可通过特异地与 CD45 core-1 O-聚糖末端的 Galβ1-3GalNAc 结合而活化 T 细胞, 并诱导 T 细胞产生 IL-2。Galectin-1 也可通过与 CD45 的结合调节细胞因子的产生, 减少 Th1 的细胞因子水平, 增加 Th2 细胞因子的产生能力^[15,16]; CD45 糖基化对调节细胞凋亡的易感性, galectin-1 结合 CD45 诱导 T 细胞凋亡, 只有当 T 细胞共表达 C2GnT 和 CD45 的 core-2 O-聚糖时, galectin-1 才能诱导凋亡^[17,18]。Galectin-3 也可诱导 T 细胞凋亡, 而这一过程受到 CD45 分子 O-聚糖和 N-聚糖的调节, galectin-3 能诱导 CD45⁺ Jurkat 细胞凋亡, 但不能诱导 CD45⁻ J45.01 细胞凋亡, galectin-3 仅能诱导 CD45RABC-J45.01 细胞发生凋亡却不能诱导 CD45RO⁻ J45.01 细胞发生凋亡, 表明 CD45 分子中的 O-聚糖在调节 galectin-3 诱导 Jurkat 细胞凋亡中发挥着重要的作用^[19]。

3 CD45 在 HIV 感染中的作用

T 细胞是 HIV 感染的主要靶细胞。在 HIV 感染时, 对 T 细胞表面分子的变化研究能够进一步阐

述 HIV 的感染机制。研究表明,表达 CD45RO 的 CD4⁺T 细胞更易于结合 HIV-1,而 CD45RO⁻细胞却不能结合^[20,21],并且与 HIV 在 CD4⁺CD45RABC⁺ 初始细胞内复制程度相比,HIV 更容易在 CD4⁺CD45RO⁺ 记忆细胞内复制^[22],当 HIV 感染 CD4⁺CD45RO⁺ 细胞时,CD3/CD28 刺激信号引起的细胞核因子反应更强烈,进一步说明 HIV 在 CD45RO⁺ 细胞内更易复制^[23]。学者还发现 HIV 感染时 CD45 在 T 细胞表面的密度减少,CD4⁺T 细胞上 CD45RA 和 CD45RO 表达降低,CD45RA 在 CD8⁺T 细胞上降低,CD45RO 在 CD8⁺T 细胞的表达升高^[24,25],由于 CD45 基因的多样性,使得表达不同 CD45 分子的细胞对病毒的易感性有很大差异。例如将编码 CD45 的外显子进行 C77G 突变后,CD45 的 mRNA 会发生异常剪切,最终可增加细胞对 HIV 的易感性^[26];其他研究也显示 CD45 的多态性与细胞对 HIV 的易感性有关,在非洲乌干达人中 CD45 的第 4 个外显子有 A54G 突变,而这样的突变结构降低了 HIV 的感染频率^[27],这些都证明 CD45 与 HIV 感染密切相关。

HIV 感染 T 细胞后可使细胞发生凋亡,多种机制参与了这一过程,其中包括 CD45 分子介导的细胞凋亡。由于 HIV-1 感染 T 细胞可干扰 CD45 的酪氨酸磷酸酶活性和 PLC γ 的功能,对 CD45 活性的这种影响与疾病进程和细胞凋亡相关^[28,29]。HIV 的 Tat、Vpr、Nef、gp120 蛋白都可诱导细胞凋亡^[30-33],但在对 gp120 诱导凋亡的研究中发现,gp120 通过活化诱导的凋亡涉及到了细胞的活化^[30,34],由于 CD45 分子在细胞活化过程中发挥重要作用,那么 gp120 诱导的凋亡可能与 CD45 有关。研究表明 gp120 诱导 CD45⁻ 的 T 细胞凋亡率显著降低,CD45 对 gp120 诱导凋亡的是通过抑制 PI3K/Akt 途径诱导 FasL 表达实现的,这表明 CD45 的胞外区在调节细胞凋亡过程中发挥作用^[35],由于 CD45 胞外区具有多种糖基化位点,推测 CD45 的糖基化也在调节 gp120 诱导的凋亡过程中发挥作用。研究显示在 HIV 感染机体的过程中,一些未感染的 T 细胞的 CD45 的糖基化修饰发生变化,即无唾液酸化 core-1 O-聚糖和 core-2 O-聚糖表达增加,由于这种变化使得这些未感染细胞而通过旁观者效应发生凋亡^[36]。

由于 HIV 潜伏库的存在,当前的 AIDS 治疗方法并不能有效完全清楚体能的 HIV 病毒,而潜伏感染的 CD4⁺T 是 HIV 治疗的主要障碍^[37]。HIV 主要

潜伏在静息的记忆 T 细胞中^[38],静息记忆 T 细胞表面标志为 CD4⁺CD45RO⁺,故对 CD45 分子的深入研究可能为清除 HIV 潜伏库提供新的思路。研究表明,在猪尾猕猴体内,表达于 CD4⁺T 细胞表面的 CD45RO 可用于检测 HIV-1 感染模型中潜伏库细胞的数量^[39],并且也有学者采用抗 CD45RO 的免疫毒素来清除 HIV 潜伏库细胞,在体外,该免疫毒素清除潜伏感染细胞效率可达到 99%,且对 CD45RA⁺ 初始 T 细胞和 CD8⁺ 记忆 T 细胞无杀伤作用^[40,41],表明针对 CD45RO 的靶向药物设计具有清除 HIV 潜伏库的可行性。

4 展望

CD45 是一个重要的跨膜分子,它以其蛋白酪氨酸磷酸酶活性使蛋白酪氨酸激酶的抑制位点的酪氨酸去磷酸化从而使其活化,进而在 T 细胞活化的信号传递中起重要作用。随着对 CD45 研究的深入,发现 CD45 与多种疾病相关,人们试图利用单克隆抗体或药物阻断 CD45 介导的信号转导来阻断淋巴细胞的活化,进而应用于诱导免疫耐受和逆转移植排斥反应的研究。但 CD45 及其结合蛋白在淋巴细胞的发育、增殖和活化过程中的确切作用机制仍不甚清楚,特别是 CD45 分子在 HIV 感染过程中的作用以及对潜伏库细胞形成的作用仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Dupéré-Minier G, Desharnais P, Bernier J. Involvement of tyrosine phosphatase CD45 in apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2009, 15(1): 1-13.
- [2] Furukawa K, Funakoshi Y, Autero M, et al. Structural study of the O-linked sugar chains of human leukocyte tyrosine phosphatase CD45 [J]. *Eur J Biochem*, 1998, 251(1-2): 288-294.
- [3] Pingel JT, Thomas ML. Evidence that the leukocyte-common antigen is required for antigen-induced T lymphocyte proliferation [J]. *Cell*, 1989, 58(6): 1055-1065.
- [4] Koretzky GA, Picus J, Schultz T, et al. Tyrosine phosphatase CD45 is required for T-cell antigen receptor and CD2-mediated activation of a protein tyrosine kinase and interleukin 2 production [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(6): 2037-2041.
- [5] Kishihara K, Penninger J, Wallace VA, et al. Normal B lymphocyte development but impaired T cell maturation in CD45-exon6 protein tyrosine phosphatase-deficient mice. [J]. *Cell*, 1993, 74(74): 143-156.
- [6] Byth KF, Conroy LA, Howlett S, et al. CD45-null transgenic

- mice reveal a positive regulatory role for CD45 in early thymocyte development, in the selection of CD4 + CD8 + thymocytes, and B cell maturation [J]. *J Experimenta Med*, 2015, 68(1): 105 - 114.
- [7] Penninger JM, Irie-Sasaki J, Sasaki T, et al. CD45: New jobs for an old acquaintance [J]. *Nature Immunol*, 2001, 2(5): 389 - 96.
- [8] Roach T, Slater S, Koval M, et al. CD45 regulates Src family member kinase activity associated with macrophage integrin-mediated adhesion [J]. *Curr Biol*, 1997, 7(6): 408 - 417.
- [9] Thomas ML, Brown EJ. Positive and negative regulation of Src-family membrane kinases by CD45 [J]. *Immunol Today*, 1999, 20(20): 406 - 411.
- [10] Alexander DR. The CD45 tyrosine phosphatase: a positive and negative regulator of immune cell function [J]. *Semin Immunol*, 2000, 12(4): 349 - 359.
- [11] Reisner Y, Linker-Israeli M, Sharon N. Separation of mouse thymocytes into two subpopulations by the use of peanut agglutinin [J]. *Cell Immunol*, 2005, 314(7086): 1033 - 1036.
- [12] Galvan M, Murali-Krishna K, Ming LL, et al. Alterations in cell surface carbohydrates on T cells from infected mice can distinguish effector/memory CD8 + T cells from naive cells [J]. *J Immunol*, 1998, 161(2): 641 - 648.
- [13] Grabie N, Delfs MW, Lim YC, et al. β -Galactoside α 2,3-sialyltransferase-I gene expression during Th2 but not Th1 differentiation: implications for core2-glycan formation on cell surface proteins [J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(10): 2766 - 2772.
- [14] Makoto B, Bruce YM, Motohiro N, et al. Glycosylation-dependent interaction of Jacalin with CD45 induces T lymphocyte activation and Th1/Th2 cytokine secretion [J]. *J Leukocyte Biol*, 2007, 81(4): 1002 - 1011.
- [15] Cedenolaurent F, Opperman M, Barthel SR, et al. Galectin-1 triggers an immunoregulatory signature in T helper cells functionally defined by il-10 expression [J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3127.
- [16] Baum LG, Blackall DP, Sarah AM, et al. Amelioration of graft versus host disease by galectin-1 [J]. *Clin Immunol*, 2003, 109(3): 295 - 307.
- [17] Nguyen JT, Evans DP, Galvan M, et al. CD45 modulates galectin-1-induced T cell death: regulation by expression of core 2 O-glycans [J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5697 - 707.
- [18] Galvan M, Tsuboi S, Fukuda M, et al. Expression of a specific glycosyltransferase enzyme regulates T cell death mediated by galectin-1 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(22): 16730 - 16737.
- [19] Jing X, Xiqiang G, Chunyan F, et al. Regulation of galectin-3-induced apoptosis of Jurkat cells by both O-glycans and N-glycans on CD45 [J]. *FEBS Letters*, 2013, 587(24): 3986 - 3994.
- [20] Julià B, Jordi B, Arantxa G, et al. Preferential attachment of HIV particles to activated and CD45RO + CD4 + T cells [J]. *AIDS Res Human Retroviruses*, 2002, 18(1): 27 - 38.
- [21] Wang WF, Guo J, Yu DY, et al. A dichotomy in cortical actin and chemotactic actin activity between human memory and naive T cells contributes to their differential susceptibility to HIV-1 infection [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(42): 35455 - 35469
- [22] Spina CA, Prince HE, Richman DD. Preferential replication of HIV-1 in the CD45RO memory cell subset of primary CD4 lymphocytes in vitro [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(7): 1774 - 1785
- [23] Robichaud G A, Benoit B, Jean-Francois F, et al. Nuclear factor of activated T cells is a driving force for preferential productive HIV-1 infection of CD45RO-expressing CD4 + T cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(26): 23733 - 13741.
- [24] Mahalingam M, Pozniak A, Mcmanus T J, et al. Abnormalities of CD45 isoform expression in HIV infection [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 81(2): 210 - 214.
- [25] Bruunsgaard H, Pedersen C, Scheibel E, et al. Increase in percentage of CD45RO + /CD8 + cells is associated with previous severe primary HIV infection [J]. *J Acquired Immune Defic Syndr Human Retrovirol*, 1995, 10(2): 107 - 114.
- [26] Tchilian EZ, Wallace DL, Dawes R, et al. A point mutation in CD45 may be associated with an increased risk of HIV-1 infection [J]. *AIDS*, 2001, 15(15): 1892 - 1894
- [27] Stanton T, Boxall S, Bennett A, et al. CD45 variant alleles: possibly increased frequency of a novel exon 4 CD45 polymorphism in HIV seropositive Ugandans [J]. *Immunogenetics*, 2004, 56(2): 107 - 110.
- [28] Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, et al. HIV type 1-induced inhibition of CD45 tyrosine phosphatase activity correlates with disease progression and apoptosis, but not with anti-CD3-induced T cell proliferation [J]. *AIDS Res Human Retroviruses*, 2000, 16(3): 211 - 219.
- [29] Guntermann C, Amft N, Murphy BJ, et al. Impaired CD45-associated tyrosine phosphatase activity during HIV-1 infection: implications for CD3 and CD4 receptor signaling [J]. *Biochemical Biophys Res Commun*, 1998, 252(1): 69 - 77.
- [30] Roggero R, Robert-Hebmann V, Harrington S, et al. Binding of human immunodeficiency virus type 1 gp120 to CXCR4 induces mitochondrial transmembrane depolarization and cytochrome c-mediated apoptosis independently of Fas signaling [J]. *J Virol*, 2001, 75(16): 7637 - 7650.
- [31] Lenassi M, Cagney G, Liao M, et al. HIV Nef is secreted in exosomes and triggers apoptosis in bystander CD4 + T cells [J]. *Traffic* 2010, 11, 110 - 122.
- [32] Nayoung K, Sami K, Sumeet G, et al. Association of Tat with promoters of PTEN and PP2A subunits is key to transcriptional activation of apoptotic pathways in HIV-infected CD4 + T cells [J]. *Plos Pathogens*, 2010, 6(9): e1001103 - e1001103.
- [33] Arokium H, Kamata M, Chen I. Virion-associated Vpr of human immunodeficiency virus type 1 triggers activation of apoptotic events and enhances Fas-induced apoptosis in human T cells [J]. *J Virol*, 2009, 83(21): 11283 - 11297.

- [18] Du SJ, Frenkel V, Kindschi G, et al. Visualizing normal and defective bone development in zebrafish embryos using the fluorescent chromophore calcein [J]. *Dev Biol*, 2001, 238(2): 239–246.
- [19] 张姗姗, 何秋霞, 韩建, 等. 利用斑马鱼模型评价氨基葡萄糖酸盐及淫羊藿的促进骨骼矿化作用 [J]. *山东科学*, 2016, 29(2): 19–24.
- [20] Rembold M, Lahiri K, Foulkes NS, et al. Transgenesis in fish: efficient selection of transgenic fish by co-injection with a fluorescent reporter construct [J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(3): 1133–1139.
- [21] Delaurier A, Eames BF, Blanco-Sanchez B, et al. Zebrafish sp7:EGFP: a transgenic for studying otic vesicle formation, skeletogenesis, and bone regeneration [J]. *Genesis*, 2010, 48(8): 505–511.
- [22] Mitchell RE, Huitema LF, Skinner RE, et al. New tools for studying osteoarthritis genetics in zebrafish [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(2): 269–278.
- [23] Green J, Taylor JJ, Hindes A, et al. A gain of function mutation causing skeletal overgrowth in the rapunzel mutant [J]. *Dev Biol*, 2009, 334(1): 224–234.
- [24] Bruneel B, Witten PE. Power and challenges of using zebrafish as a model for skeletal tissue imaging [J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(2): 161–173.
- [25] Barrett R, Chappell C, Quick M, et al. A rapid, high content, in vivo model of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Biotechnol J*, 2006, 1(6): 651–655.
- [26] De Vrieze E, Van Kessel MA, Peters HM, et al. Prednisolone induces osteoporosis-like phenotype in regenerating zebrafish scales [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(2): 567–578.
- [27] 王长梅, 韦英杰, 贾晓斌, 等. 泼尼松龙诱导斑马鱼骨质疏松模型的建立 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2013, 15(3): 509–514.
- [28] 韦英杰, 王长梅, 蔡雪婷, 等. 地塞米松影响骨骼发育的斑马鱼模型的建立 [J]. *药学学报*, 2013, 48(2): 255–260.
- [29] 韦英杰, 王长梅, 詹扬, et al. 淫羊藿苷对泼尼松龙诱导的斑马鱼骨质疏松防治作用研究 [C]. 2012 年中国药学会暨第十二届中国药师周, 中国江苏南京, 2012.
- [30] 景莉君, 王长梅, 韦英杰, 等. 接骨汤抗泼尼松龙诱导斑马鱼骨丢失的作用研究 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2014, 16(5): 1071–1075.
- [31] Akimenko MA, Mari-Beffa M, Becerra J, et al. Old questions, new tools, and some answers to the mystery of fin regeneration [J]. *Dev Dyn*, 2003, 226(2): 190–201.
- [32] Sousa S, Valerio F, Jacinto A. A new zebrafish bone crush injury model [J]. *Biol Open*, 2012, 1(9): 915–921.
- [33] De Vrieze E, Sharif F, Metz JR, et al. Matrix metalloproteinases in osteoclasts of ontogenetic and regenerating zebrafish scales [J]. *Bone*, 2011, 48(4): 704–712.
- [34] Geurtzen K, Knopf F, Wehner D, et al. Mature osteoblasts dedifferentiate in response to traumatic bone injury in the zebrafish fin and skull [J]. *Development*, 2014, 141(11): 2225–2234.
- [35] Wiweger MI, Avramut CM, De Andrea CE, et al. Cartilage ultrastructure in proteoglycan-deficient zebrafish mutants brings to light new candidate genes for human skeletal disorders [J]. *J Pathol*, 2011, 223(4): 531–542.

[修回日期]2016-11-15

(上接第 85 页)

- [34] Westendorp MO, Frank R, Ochsenbauer C, et al. Sensitization of T cells to CD95-mediated apoptosis by HIV-1 Tat and gp120 [J]. *Nature*, 1995, 375(6531): 497–500.
- [35] Anand AR, Ganju RK. HIV-1 gp120-mediated apoptosis of T cells is regulated by the membrane tyrosine phosphatase CD45 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(18): 12289–12299.
- [36] Lantéri M, Giordanengo V, Hiraoka N, et al. Altered T cell surface glycosylation in HIV-1 infection results in increased susceptibility to galectin-1-induced cell death [J]. *Glycobiology* 2003, 13: 909–918.
- [37] Dahabieh MS, Battivelli E, Verdin E. Understanding HIV latency: The road to an HIV cure [J]. *Ann Rev Med*, 2015, 66: 407–421.
- [38] Angela C, Pejman M, Monica G, et al. Bioinformatics and HIV latency [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2015, 12(1): 97–106.
- [39] Valentine M, Song K, Maresh GA, et al. Expression of the memory marker CD45RO on helper T cells in macaques [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73969.
- [40] Mccoig C, Dyke GV, Chou CS, et al. An anti-CD45RO immunotoxin eliminates T cells latently infected with HIV-1 in vitro [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(20): 11482–11485.
- [41] Saavedra-Lozano J, Cao Y, Callison J, et al. An anti-CD45RO immunotoxin kills HIV-latently infected cells from individuals on HAART with little effect on CD8 memory [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(8): 2494–2499.

[修回日期]2017-02-21