

Lecture 1

Origin and progression of HIV-1

Adelajda Zorba

HIV is the causative agent of AIDS

- 60 million infected people
- 25 million deaths
- 14 million orphaned children in South Africa alone

UNAIDS 2009 report

AIDS does not develop in monkeys
where HIV originated from.

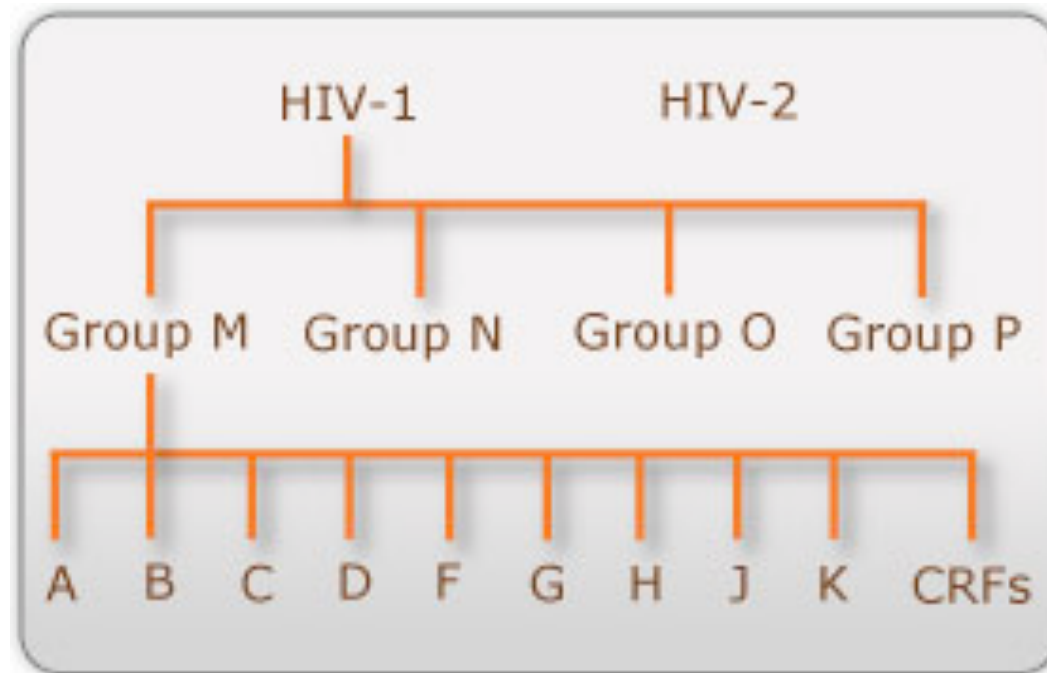
How come?

Did it really?



HIV is a
zoonotic (can be transmitted from non-human animals to
humans)

lentivirus (lt. lenti=slow, virus=poison)



Found in chimpanzees today is SIVcpz (<-misnomer)

HIV-1 origin: chimpanzee



HIV-2 origin : Sooty mangabey



Humans acquired HIV-1 from chimpanzees:

Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1

1990

Thierry Huet, Rémi Cheynier, Andreas Meyerhans,
Georges Roelants* & Simon Wain-Hobson

Laboratoire de Biologie et Immunologie Moléculaires des Rétrovirus,
Institut Pasteur, 28 Rue de Dr Roux, 75724 Paris cedex 15, France

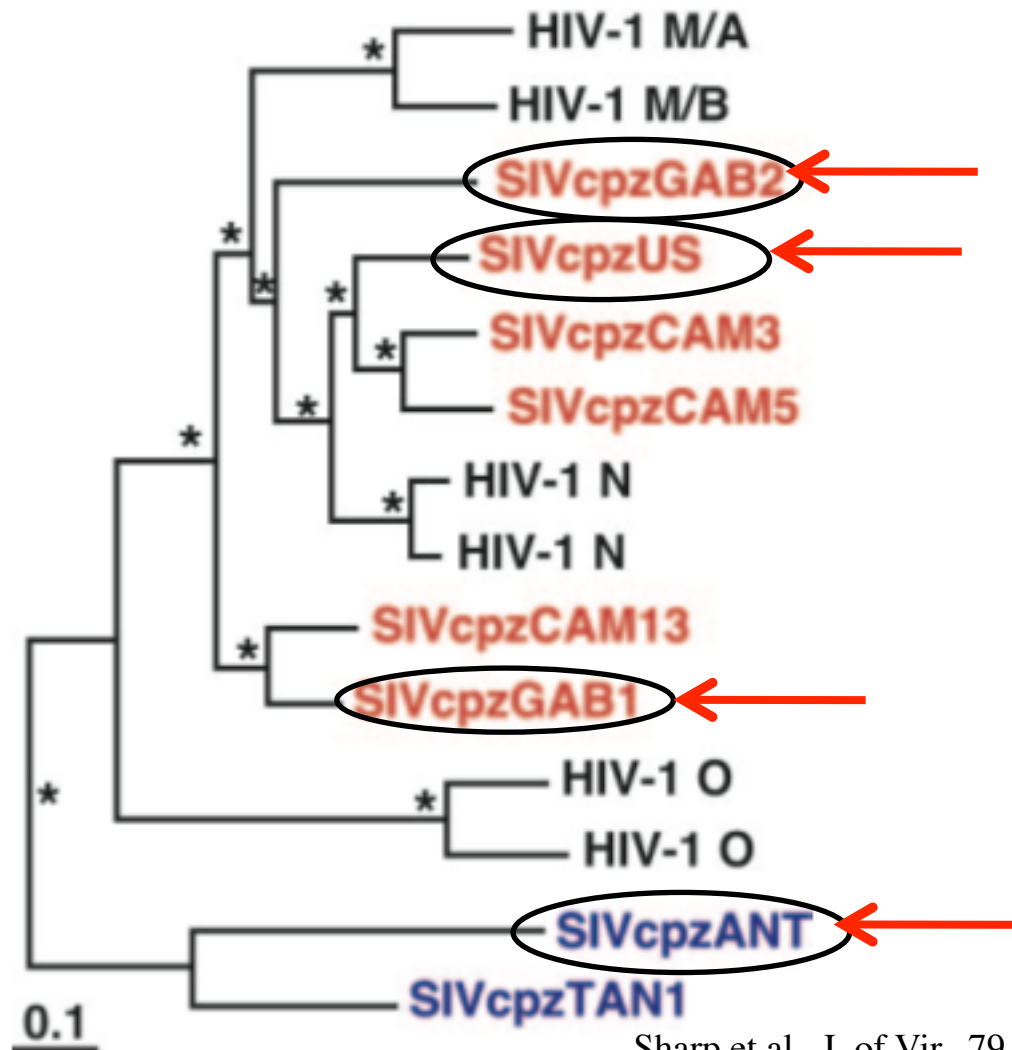
* Centre International de Recherches Médicales de Franceville, BP 769,
Franceville, Gabon

TABLE 1 Amino acid homology between HIV/SIV isolates (%)

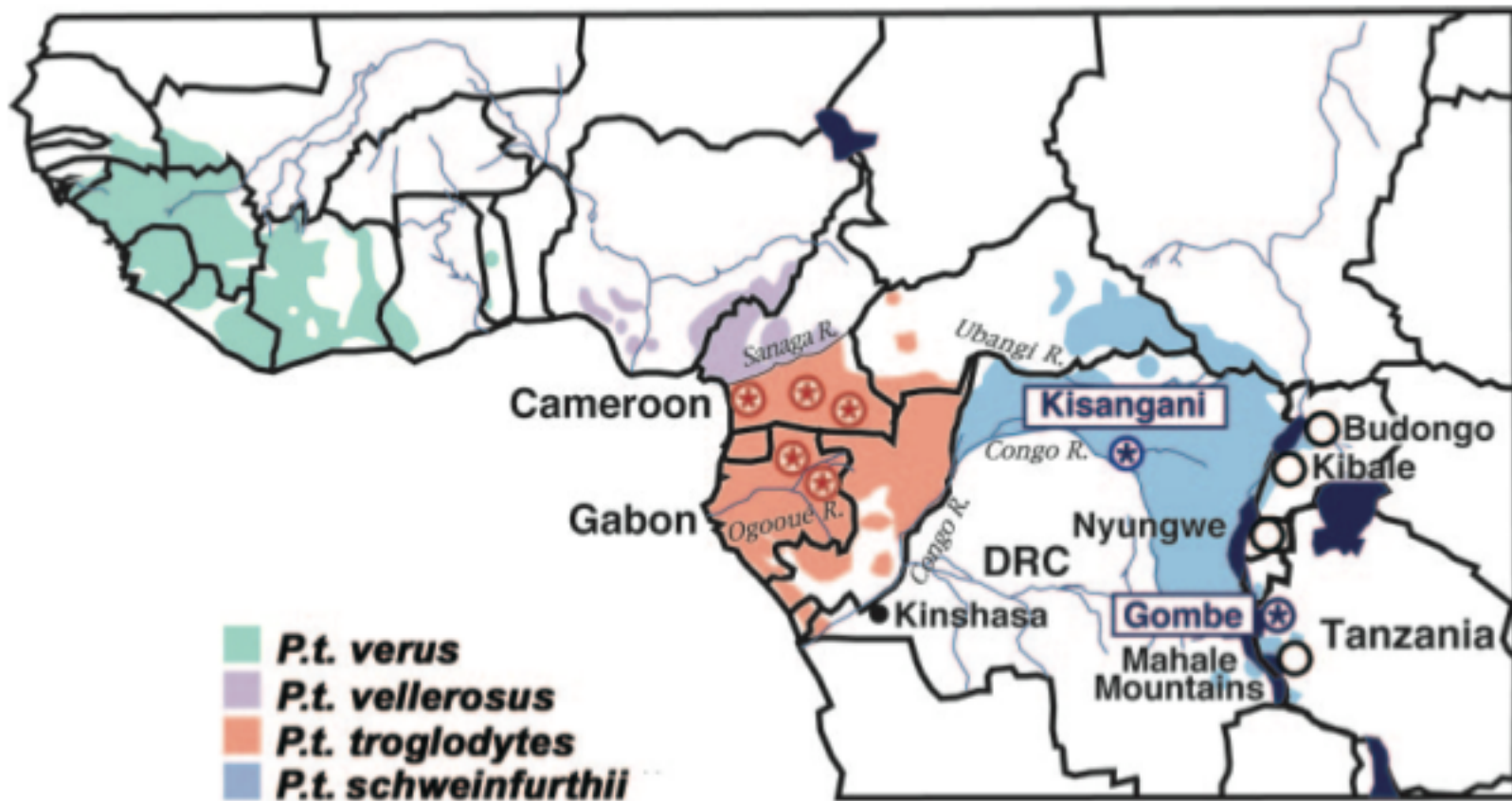
SIV _{CPZ} compared with:	<i>gag</i>	<i>pol</i>	<i>vif</i>	<i>vpr</i>	<i>tat</i>	<i>rev</i>	<i>vpu</i>	ENV			
								<i>env</i>	SU	TM	<i>nef</i>
HIV-1 _{BRU}	74.8	84.0	67.2	79.2	63.9	54.3	35.8	62.7	59.5	66.9	70.2
HIV-1 _{OYI}	74.7	83.7	67.7	80.2	65.6	55.2	38.5	63.5	61.5	65.9	74.1
HIV-1 _{MAL}	73.4	84.1	67.7	79.2	65.5	55.2	37.3	65.8	63.4	69.0	72.9
HIV-1 _{ELI}	74.3	83.5	67.2	83.3	61.6	56.4	37.5	65.1	65.0	65.2	69.7
HIV-2 _{ROD}	56.2	57.2	35.1	47.3	36.1	32.0	—	37.0	34.2	40.6	36.5
SIV _{MAC}	54.9	57.4	35.8	49.0	39.8	32.0	—	35.3	31.3	40.5	36.1
SIV _{AGM}	55.9	60.4	33.7	—	34.1	39.8	—	38.6	33.2	45.9	45.0
SIV _{MND}	52.1	58.1	30.6	34.4	32.2	28.0	—	32.7	28.1	38.3	41.8

Similarity between pairs of protein sequences using SIV_{CPZ} as reference. Sequences were aligned using the program of Wilbur and Lipman²¹ (k-tuple size 1, window 20, gap penalty 2). The sequences (and geographical origin) are HIV-1_{BRU} (France)¹¹, HIV-1_{OYI} (Gabon)²², HIV-1_{MAL} and HIV-1_{ELI} (Zaire)¹², HIV-2_{ROD} (Cape Verde)¹³, SIV_{MAC} 142 (Boston)⁷, SIV_{AGM} TYO (Kenya)²³ and SIV_{MND} GB-1 (Gabon)²⁴.

Evolutionary relationship of SIVcpz and HIV-1 based on envelope protein sequence analysis

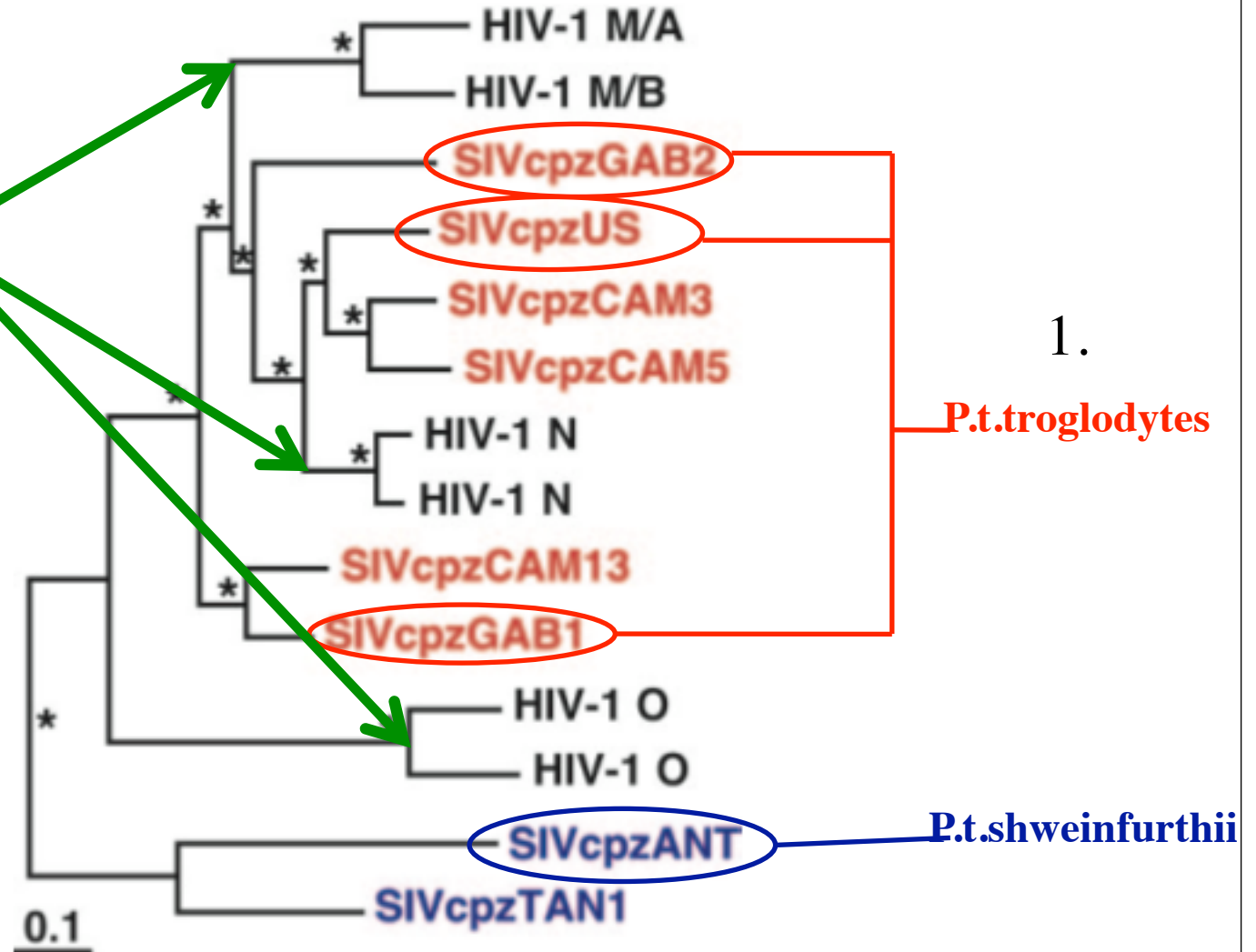


Four chimpanzee subspecies based on mtDNA sequence differences



Two important observations

2. Three separate introductions of SIVcpz in the human population



Humans acquired HIV-1 from cross-species transmission
of SIVcpz from chimpanzees

Chimpanzees acquired SIVcpz from:

Red-capped mangabeys



Spot-nosed monkeys



<http://cercopan.wildlifedirect.org/tag/red-capped-mangabey/>

https://chrisdixonstudios.com/wildprints/top-wildlife-prints/apex0002934_Lesser%20Spot%20Nosed%20Monkey-Close-up.jpg

How to go about studying chimpanzees?

Gombe National Park (Tanzania)

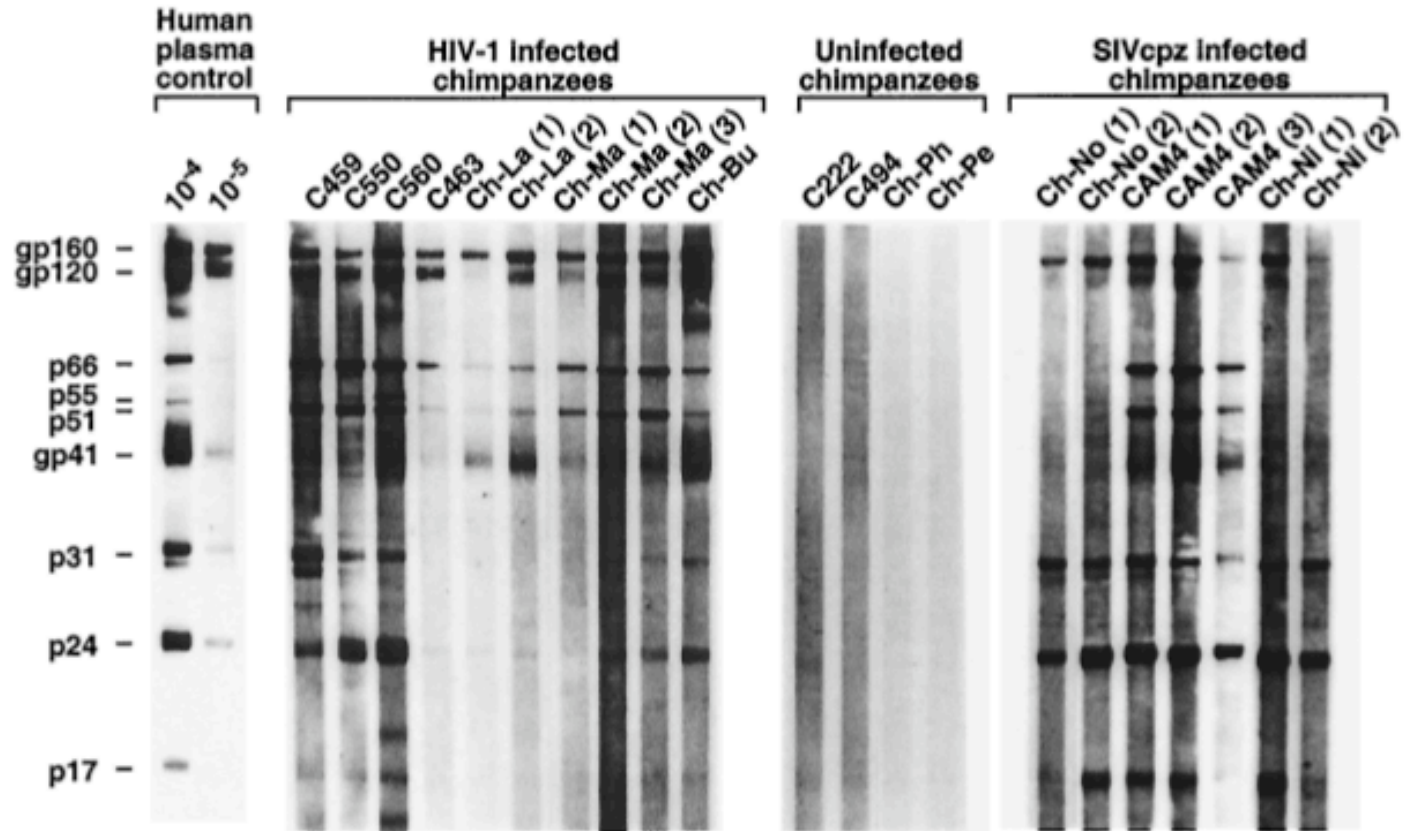


Keele et al., Nature, 460, 515, (2009)

How to go about studying chimpanzees?

Gombe National Park (Tanzania)

- non-invasive (urine and fecal-based Western blots assays)
- RT PCR



AIDS does not develop in monkeys
where HIV originated from.

How come?



Did it really?

Yes!

Not only SIVcpz but also HIV-1
infected chimpanzees do not
develop AIDS

Which model system should be used to
research AIDS?

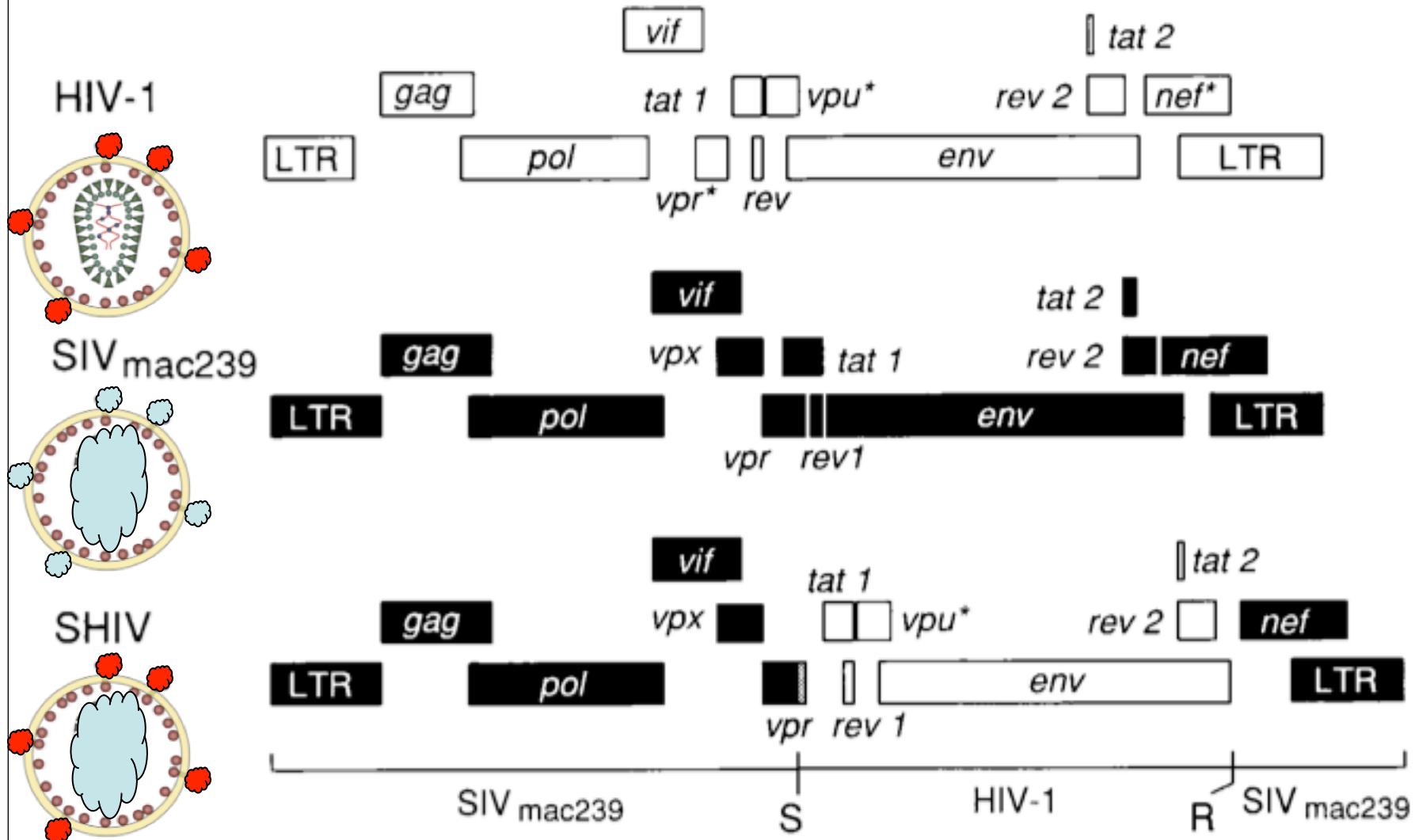
A new model system: Rhesus Macaques

(develop AIDS-like symptoms when infected with SIVcpz not HIV-1)



An infectious, even-closer mimic of HIV-1: SHIV

(contains HIV-1 envelope glycoproteins)



Chimpanzees



Rhesus Macaques



Humans



SIVcpz = harmless

SIVcpz = harmful

SIVcpz = ?

HIV-1 = harmless

HIV-1 = harmless

HIV-1 = harmful

SHIV = harmful

Why?

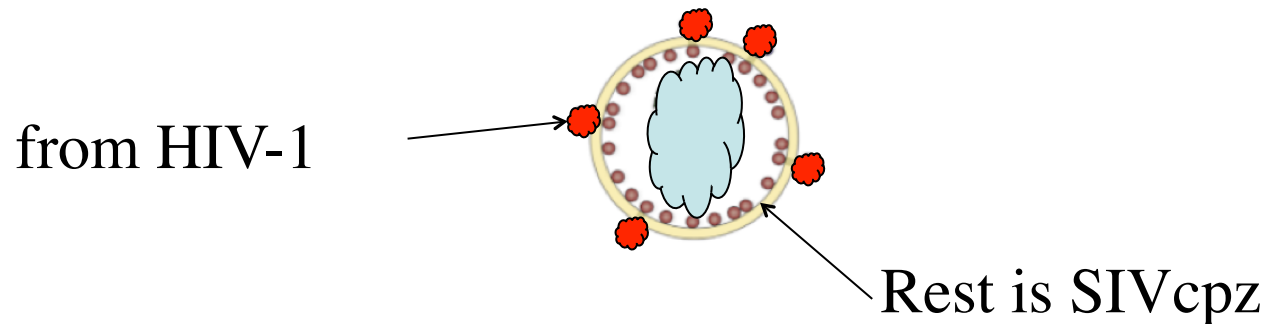
http://www.prn.org/index.php/progression/article/origin_of_the_aids_pandemic_58

http://barelyimaginedbeings.blogspot.com/2008_09_01_archive.html

<http://thelaughingstork.com/2009/03/funny-baby-pictures-bah-humbug-edition/>

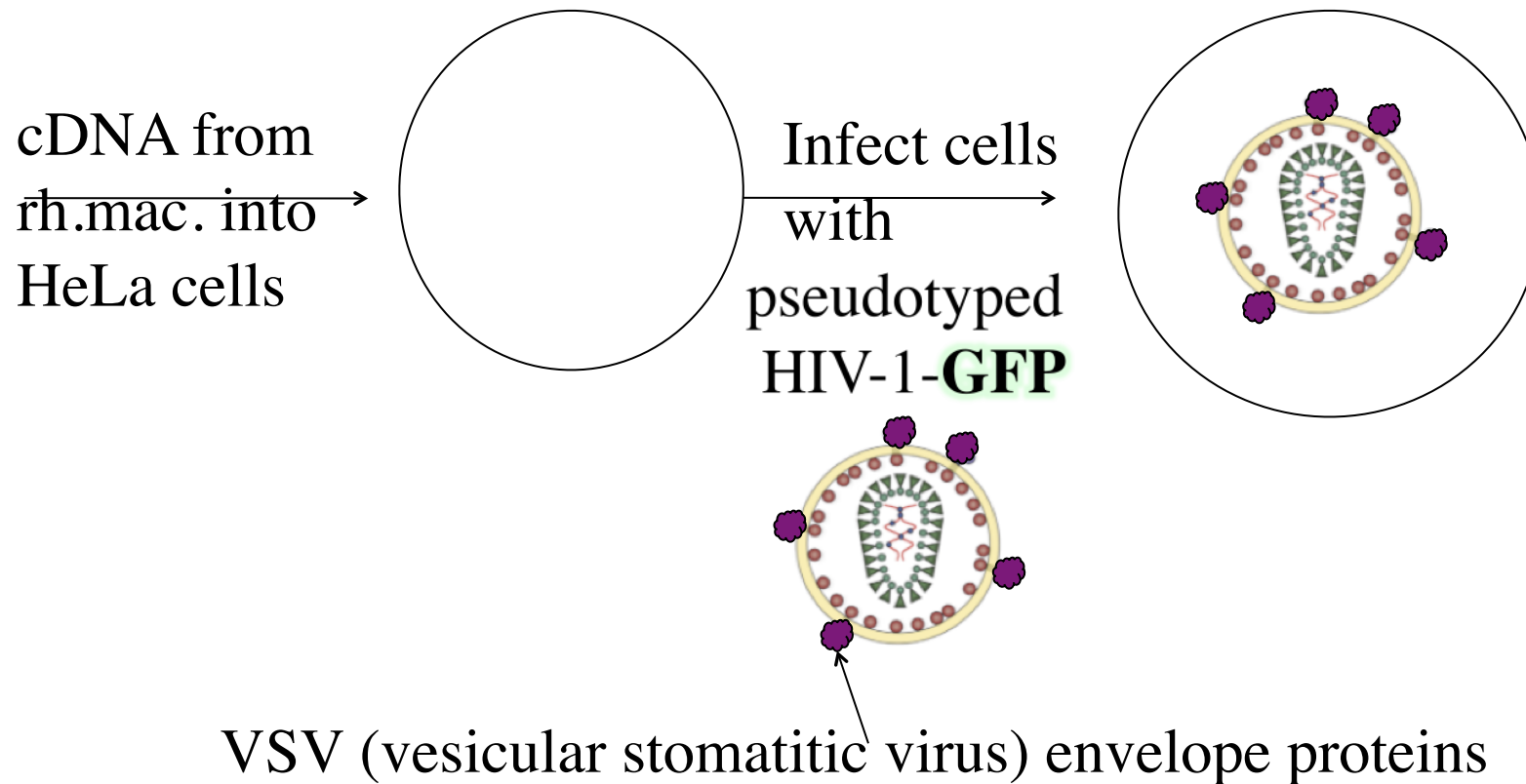
1. Viral Entry Level: An incompatible receptor in the Old World Monkey cells?

SHIV



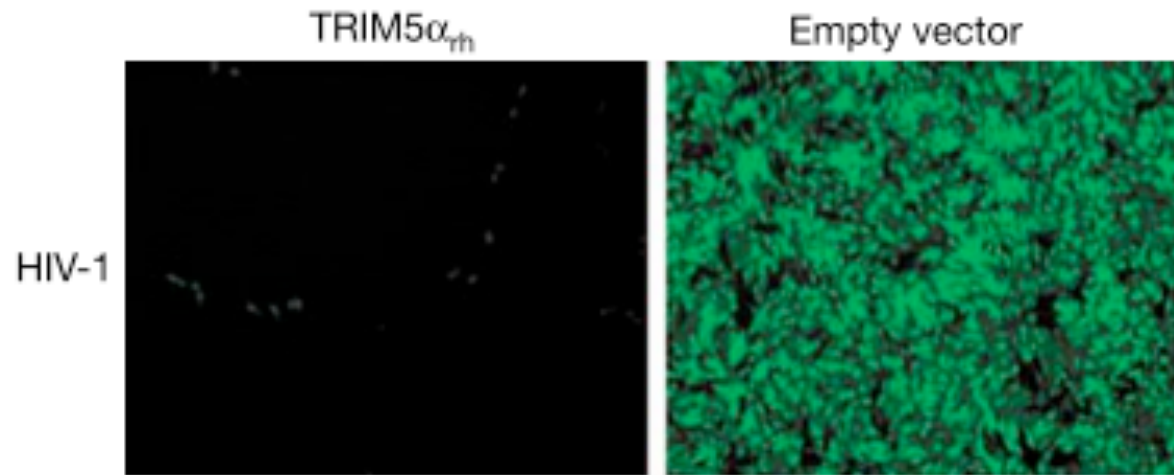
No, because SHIV can replicate at a high titer in rhesus macaques

2. Post-Entry Events: A block that targeted the viral capsid prevented permanent infection?



- look for GFP-negative colonies
- check for infection with SIVcpz

TRIM5 α_{rh} inhibits HIV-1 infection but not
SIVcpz or SHIV-based infection **2004**



(it must not work on the particle-recognition level,
but at an even more atomistic level)

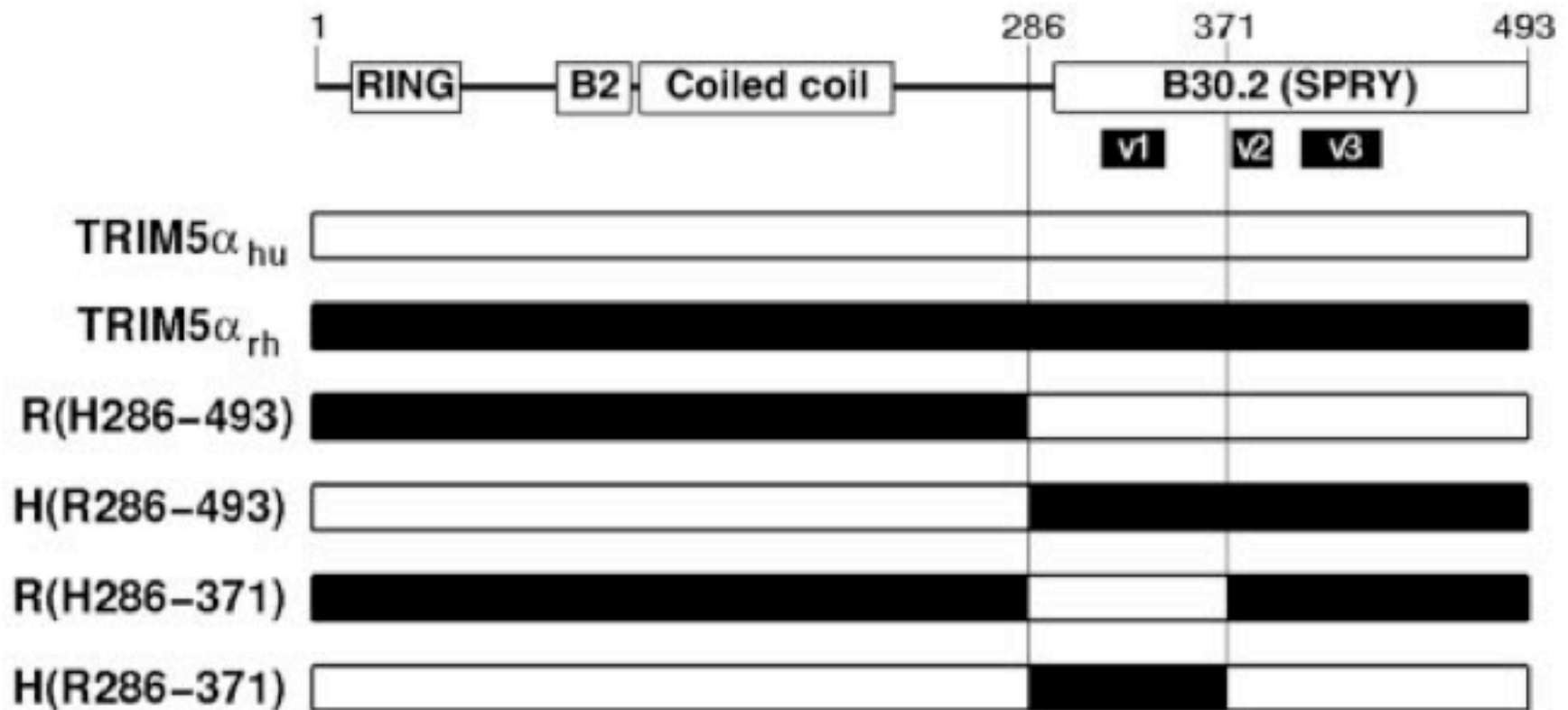
Although rhesus macaque TRIM5 α_{rh} inhibits HIV-1,
human TRIM5 α_{hu} does not inhibit HIV-1

Why not?

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

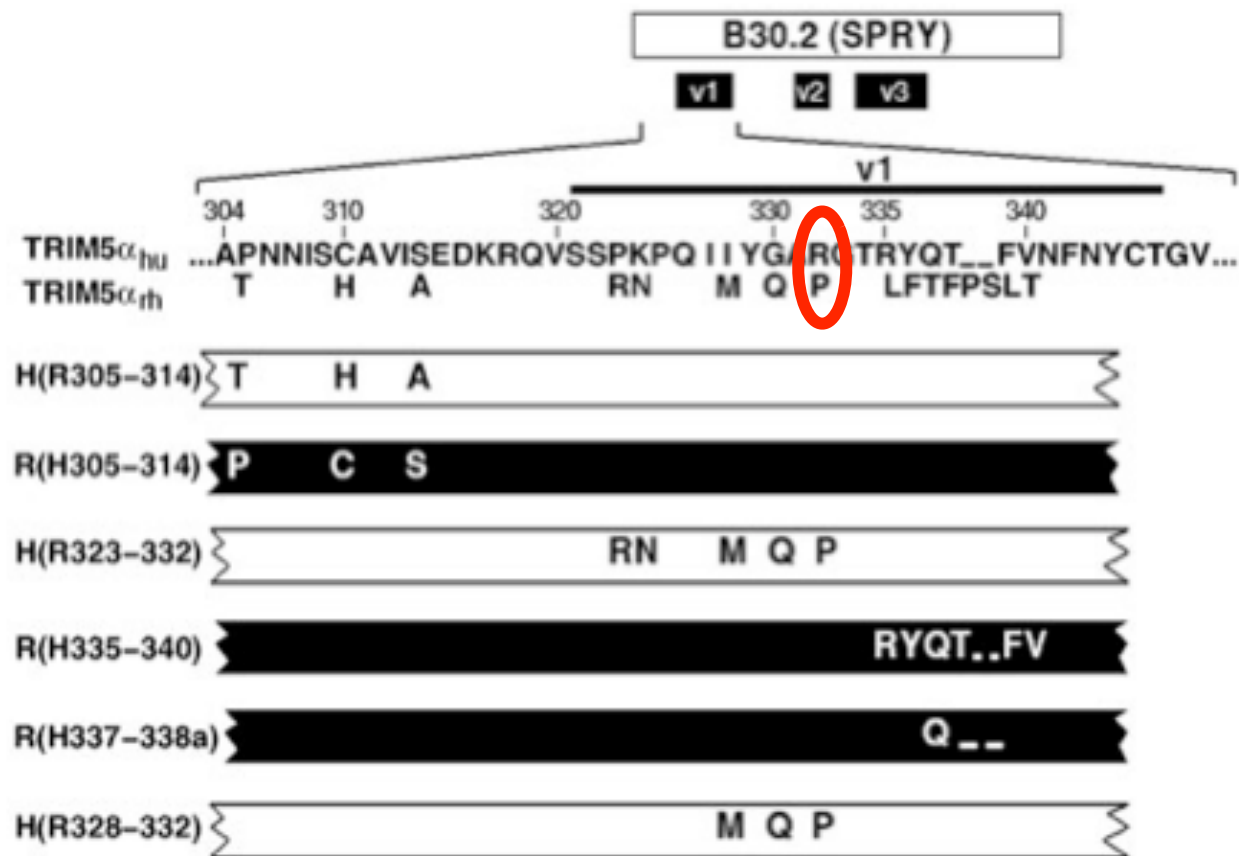
Stremlau et al., Nature, 427, 848, (2004)

Study the infectivity of chimeric TRIM5 α proteins



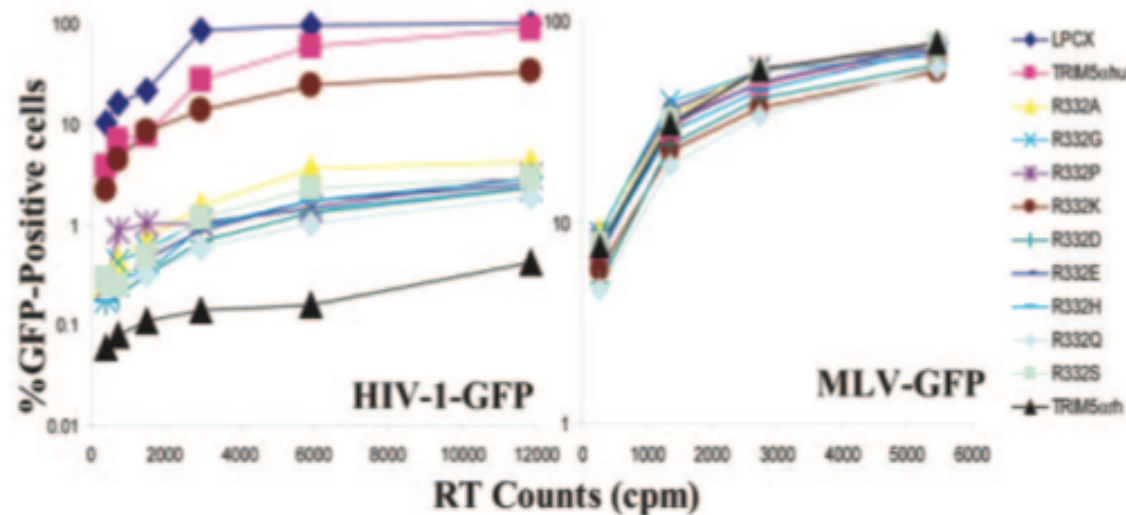
Removal of Arginine 332 Allows Human TRIM5 α To Bind Human Immunodeficiency Virus Capsids and To Restrict Infection

Yuan Li,¹ Xing Li,¹ Matthew Stremlau,¹ Mark Lee,¹ and Joseph Sodroski^{1,2*}



Removal of Arginine 332 Allows Human TRIM5 α To Bind Human Immunodeficiency Virus Capsids and To Restrict Infection

Yuan Li,¹ Xing Li,¹ Matthew Stremlau,¹ Mark Lee,¹ and Joseph Sodroski^{1,2*}



What we know so far..

1. Humans contracted HIV-1, the virus responsible for AIDS, from chimpanzees and sooty mangabeys.
2. Both SIVcpz and HIV-1 are harmless to chimpanzees.
3. SIVcpz is harmful to rhesus macaques, but HIV-1 is harmless.
4. TRIM5 α could explain why this is the case.
5. We need to understand what capsids are...

Removal of Arginine 332 Allows Human TRIM5 α To Bind Human Immunodeficiency Virus Capsids and To Restrict Infection

Yuan Li,¹ Xing Li,¹ Matthew Stremlau,¹ Mark Lee,¹ and Joseph Sodroski^{1,2*}



What are those ?

...to be continued in Lecture 2