

HIV-1感染的共受体

虞哲勇 秦浚川

(南京大学生物化学系 南京 210093)

关键词 HIV 感染, 趋化因子受体, HIV-1共受体

分类号 R373

早在 1984 年就已发现人免疫缺陷病毒-1型(HIV-1)感染细胞是通过与细胞表面受体 CD4 结合而进行的,但两年后又发现表达 CD4 的非人类细胞不能被 HIV-1 感染,因此有人认为仅有 CD4 作为 HIV-1 的受体是不够的,还必须有人类细胞特异表达的某种辅助因子。最近,一些与 CD4 偶联的 HIV-1 共受体已被陆续鉴定,它们均为趋化因子(chemokines)受体家族的成员,也正是 HIV-1 感染所必需的辅助因子。

1 作为 HIV-1 共受体的趋化因子受体

CXCR4 是第一个被发现具有 HIV-1 共受体作用的蛋白质^[1],最初称为融合素(fusin)、LESTR 等。最近由于发现它的天然配体是 CXC 类趋化因子 SDF-1(基质细胞衍生因子-1)而正式命名为 CXCR4。CXCR4 由 352 个氨基酸组成,推测其分子量为 39.7kD,具有两个 N-糖基化位点,是有七个跨膜结构域的 G 蛋白偶联受体,序列测定表明它与 CXC 类趋化因子 IL-8 的受体(IL-8R)有 37% 的同源性。CXCR4 是由旅美学者冯愈及其同事首先发现鉴定的。他们从对 HIV 易感的人 HeLa cDNA 质粒文库中筛选出单个质粒克隆,将它与 CD4 基因的表达质粒共转染小鼠 NIH 3T3 细胞,这些细胞在 HIV-1 外膜蛋白作用下能发生融合,他们将这个质粒克隆表达的蛋白质称为融合素,即 CXCR4。进一步的实验发现,在一些非人类细胞中表达 CD4 和 CXCR4,也可使这些细胞对 HIV-1 高度敏感。这些实验表明 CXCR4 是 HIV-1 的一个共受体。当分析不同类型的 HIV-1 株时,发现 CXCR4 只能介导嗜 T 细胞系 HIV-1 株的融合和侵入靶细胞,而对嗜巨噬细胞 HIV-1 株无作用。

在研究嗜巨噬细胞 HIV-1 株的共受体时,有两个现象引起了研究者的注意:一是发现 CD8⁺ T 淋巴细胞释放的一些蛋白质因子能抑制 HIV-1 复制,这些因子经纯化后证明是 CC 类趋化因子 MIP-1 α (巨噬细胞炎症蛋白-1 α)、MIP-1 β 和 RANTES;另一个现象是发现有些人不会被嗜巨噬细胞 HIV-1 株感染,在这些人体内 T 细胞表面 CD4 含量正常,但是 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 RANTES 含量却异常高^[2,3]。于是人们推测 CC 类趋化因子受体可能作为嗜巨噬细胞 HIV-1 株的共受体。旅美学者邓洪魁及其同事,以及另外四个实验室的科学家们几乎同时实现 CCR5 是主要的嗜巨噬细胞 HIV-1 株的共受体^[4~7]。CCR5 含有 325 个氨基酸,推测其分子量为 40.6kD,也含有七个跨膜结构域。在 CCR5 的第三个胞外环上有一个 N-糖基化位点,在胞外区有四个保守的 Cys 残基,二硫键分别位于第一与第二个胞外环之间和 N 端与第三个胞外环之间。CCR5 有一个富含 Ser 和 Thr 的细胞内区域,是磷酸化的位点,还含有一个保守的富含 Pro 的跨膜区。CCR5 与 CXCR4 有 30% 的氨基酸序列同源性。共表达 CCR5 和 CD4 的 HeLa 细胞,对嗜巨噬细胞 HIV-1 株敏感,但对嗜 T 细胞系 HIV-1 株不敏感。CCR5 的天然配体,如 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 RANTES,

可通过竞争性结合 CCR5 而抑制 HIV-1 的感染。

尽管嗜巨噬细胞 HIV-1 株似乎都能利用 CCR5 作为共受体,但某些 HIV-1 株也能利用其它 CC 类趋化因子受体作为共受体,如嗜巨噬细胞 HIV-1 株 ADA 和 YU2,除了利用 CCR5 外,还能利用 CCR3 作为共受体^[8]。一种双重嗜性的 HIV-1 株 89.6(既嗜巨噬细胞又嗜 T 细胞系),能同时利用 CCR5 和 CXCR4 作为共受体,也能利用 CCR3(与 CCR5 有 58% 同源性)和 CCR2b(与 CCR5 有 76% 同源性)为共受体。但有人发现,嗜巨噬细胞 HIV-1 株分化株 E 和 C 不能有效利用 CCR5(感染效率只有其它分化株的 10% 左右),也不能利用任何已发现的其它几种趋化因子受体,这暗示还存在其它 HIV-1 的共受体。

2 HIV-1 共受体作用机制

研究发现,CCR5 能与 HIV-1 外膜糖蛋白 gp120 和靶细胞表面的 CD4 受体形成的复合物相结合,结合位点在 gp120 上,CCR5 的天然配体 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 RANTES 均可抑制这一结合过程。当 CD4 不存在时,CCR5 则不能与 gp120 直接结合。另外,共表达 CD4 与 CCR5 的非人类细胞,能被 HIV-1 感染并产生病毒与宿主细胞膜的融合,而表达 CD4 不表达 CCR5 的非人类细胞,HIV-1 虽能与之结合但不能产生膜的融合。因此 CCR5 的作用是作为第二受体介导病毒与宿主的膜的融合。CXCR4 的作用与 CCR5 相似。因此推测 HIV-1 的感染过程为:当 HIV-1 感染靶细胞时,HIV-1 的 gp120 首先与 CD4 紧密结合,这一结合导致 gp120 构象改变,于是共受体与 gp120 结合,进而导致产生病毒与靶细胞的膜的融合,病毒侵入靶细胞。但是膜融合的具体分子构象变化机制还不太清楚,有迹象表明可能 HIV-1 外膜糖蛋白 gp41 也参与了此过程。

有人发现用嗜巨噬细胞 HIV-1 株 gp120 的 V3 变异区替换嗜 T 细胞系 HIV-1 株 gp120 的 V3 区,则原来以 CXCR4 为共受体的毒株变成了可利用 CCR5 为共受体的毒株,即该毒株变成了嗜巨噬细胞 HIV-1 株^[8]。这说明 gp120 的 V3 区是共受体的结合位点,决定了 HIV-1 的嗜性和对趋化因子受体的选择专一性。

3 展望

HIV-1 感染的辅助因子——共受体的发现,为艾滋病的治疗开辟了新的研究领导。HIV-1 必须通过 gp120-CD4 复合物与共受体结合才能侵入靶细胞,因此,阻断这一过程就可能有效阻止 HIV-1 感染。一种策略是通过 HIV-1 共受体的各种天然配体(趋化因子)竞争性地抑制共受体与 gp120-CD4 复合物结合,如 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 RANTES 能抑制嗜巨噬细胞 HIV-1 株感染表达 CCR5 的外周血单核细胞,而 SDF-1 能抑制嗜 T 细胞系 HIV-1 株感染 CXCR4⁺、CD4⁺HcLa 细胞。另外,有人发现抗 CXCR4 的单克隆抗体能阻断 HIV-1 感染 CXCR4⁺、CD4⁺细胞。寻找和设计针对 HIV-1 的共受体的有效抑制剂用以治疗艾滋病很可能是一种新的有效方法,也是一种新的挑战。最近从两个反复接触但未被 HIV-1 感染的人的细胞内发现了一种缺陷型 CCR5 基因。这两人的 CCR5 等位基因均缺失 32 个碱基,导致有活性功能的 CCR5 缺失,于是不能感染 HIV-1,也不能进行趋化因子的信号传导。改变 CXCR4、CCR2b 和 CCR3 等基因结构,也能影响 HIV-1 感染。这个发现为研制基因药物进行基因治疗奠定了基础。

一些趋化因子受体同时也是 HIV-1 感染的共受体的表现,是近年来 HIV-1 感染的分子生物学研究的突破性进展。研究这些共受体的结构和功能将有助于深入阐明 HIV-1 的感染机制,对其它逆转录慢病毒(HIV-2、SIV、FIV、马传染性贫血病毒等)感染的分子生物学也有重要启发。另外,共受体作为 HIV-1 侵入细胞的必需因子的发现,使研制各种能被 HIV 感染的转基因动物模型成为可能。目前对 HIV-1 共受体的研究尚待进一步深入。

参 考 文 献

- [1] Feng Y, Broder C C, Kennedy P E *et al. Science*, 1996, **272**:872~877.
- [2] Cocchi F, Devico A L, Garzino-Demo A *et al. Science*, 1995, **270**:1811~1815.
- [3] Paxton W A, Martin S R, Tse D *et al. Nature Med.* 1996, **2**:412~417.
- [4] Deng H K, Liu R, Ellmeier W *et al. Nature*, 1996, **381**:661~667.
- [5] Dragic T, Litwin V, Allaway G P *et al. Nature*, 1996, **381**:667~674.
- [6] Alkhatib G, Combadiere C, Broder C C *et al. Science*, 1996, **272**:1955~1958.
- [7] Doranz B J, Rucker J, Yi Y *et al. Cell*, 1996, **85**:1149~1158.
- [8] Choe H, Farzan M, Sun Y *et al. Cell*, 1996, **85**:1135~1148.

CORECEPTORS FOR HIV-1 INFECTION

Yu Zheyong Qin Junchuan

(Department of Biochemistry, Nanjing University, Nanjing 210093)