微生物所等在γ疱疹病毒侵入机制研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11877.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

卡波氏肉瘤相关疱疹病毒（Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus，KSHV）和爱泼斯坦-巴尔病毒（Epstein-Barr virus，EBV）属于γ疱疹病毒亚科，是与恶性肿瘤密切相关的人类癌症相关病毒。11月24日，中国科学院院士、中科院微生物研究所研究员高福团队在*Nature Communications*上在线发表了题为*Molecular basis of EphA2 recognition by gHgL from gammaherpesviruses*
的研究论文，分别解析了KSHV以及EBV糖蛋白gHgL与其共同受体EphA2的复合物晶体结构，揭示了这两种感染人γ疱疹病毒利用gHgL结合受体EphA2的分子机制，并提供了EphA2可能作为γ疱疹病毒通用受体的证据，暗示了其它γ疱疹病毒有跨种传播的风险。

KSHV和EBV具有广泛的细胞嗜性，其中KSHV的靶细胞主要是B细胞和内皮细胞，EBV主要感染B细胞和上皮细胞。其细胞嗜性主要取决于病毒囊膜表面的糖蛋白H（gH）和糖蛋白L（gL）。gHgL直接或间接结合特异性受体后将受体信号传递给融合蛋白gB，启动病毒与细胞的膜融合。Ephrin受体酪氨酸激酶A2（ephrin receptor tyrosine kinase A2, EphA2）可作为EBV入侵上皮细胞的受体，也可作为KSHV入侵内皮细胞的受体。然而，gHgL如何识别EphA2，其分子机制尚不清楚。

通过体外生化实验，研究发现EphA2的配体结合结构域（Ligand binding domain, LBD）负责与gHgL结合，且KSHV gHgL与LBD之间的亲和力高于EBV gHgL与LBD的亲和力（17.5 nM vs 4.12 μM）。研究进一步分别解析KSHV及EBV gHgL与EphA2
LBD的复合物晶体结构，发现KSHV和EBV
gHgL均是形成长棒状的异源二聚体，gL位于棒状结构末端与gH形成紧密结合；KSHV和EBV gHgL结合LBD的模式也非常相似，主要通过末端的gL与LBD结合。一方面gL的N端loop插入到LBD的疏水通道里，另一方面gL的Lloop2和β2折叠结合LBD的外周区域，形成较为稳定的相互作用。进一步分析发现，KSHV
gHgL与LBD存在更大的相互作用面积及更多的相互作用数，是其亲和力高于EBV
gHgL的原因。研究进一步利用细胞融合实验对关键结合位点进行了验证。

此外，序列分析发现，KSHV和EBV gL上参与结合LBD的氨基酸在γ疱疹病毒中相对保守，具备相似的氨基酸性质，因此推测其它感染哺乳动物的γ疱疹病毒是否也利用EphA2作为受体。研究进一步从γ疱疹病毒不同属中挑选了三种有代表性的病毒AIHV-1、EHV-2和MuHV-4进行验证。细胞融合实验证明这三种病毒的gHgL蛋白能结合宿主的EphA2，且AIHV-1和EHV-2的gHgL也能结合人的EphA2，提示这些病毒具备感染人的潜力。

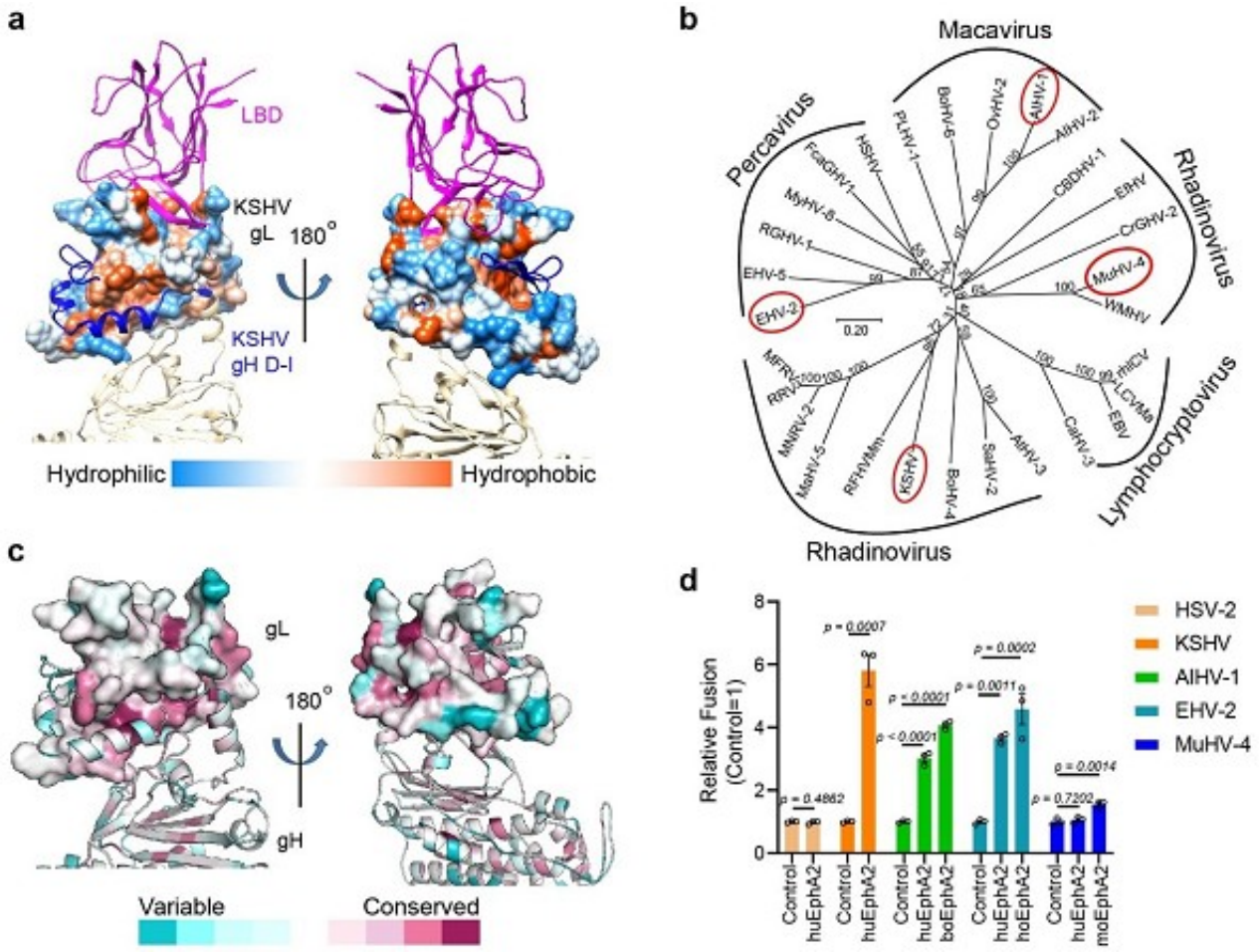


图2.EphA2可能是γ疱疹病毒的通用受体

该研究系统地研究了这两种感染人γ疱疹病毒利用gHgL结合受体EphA2的分子机制，为中和抗体及抗病毒抑制剂的研发提供了理论指导，并发现其它γ疱疹病毒也可能利用EphA2作为受体，提示其它γ疱疹病毒具有跨种传播的风险，为科学防控提供了理论依据。

高福、微生物所研究员严景华，中科院北京生命科学研究院博士宋豪为论文的共同通讯作者，中国农业大学和微生物所联合培养博士生苏朝、微生物所博士生仵丽丽为论文的第一作者。研究工作得到国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项、国家科技重大专项及中科院“青年创新促进会”人才专项等的资助。

论文链接

研究团队单位：微生物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发