

研究发现不同趋化因子调控整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 与 HIV-1 病毒结合的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14810.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！

7月16日，《信号转导与靶向治疗》（Signal Transduction and Targeted Therapy

）在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员陈剑峰课题组和中科院大连化学物理研究所研究员李国辉、副研究员张跃斌团队合作完成的最新研究成果——Distinct chemokines selectively induce HIV-1 gp120-integrin $\alpha 4 \beta 7$ binding via triggering conformer-specific activation of $\alpha 4 \beta 7$

。研究发现，在肠道部位表达的特定趋化因子（CCL19和CCL25）能够刺激整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 使其处于较高的活化构象，从而与 HIV-1 包膜蛋白 gp120 结合，促进病毒对肠道 T 细胞感染的新机制。

HIV（Human immunodeficiency virus, HIV）-1 病毒感染人体宿主后，会在肠道相关淋巴组织（Gut-associated lymphoid tissue, GALT）中大量复制，并感染 $CD4^+$ T 细胞使其逐渐耗竭，引发获得性免疫缺陷综合症（Acquired immune deficiency syndrome, AIDS）。包膜蛋白 gp120 位于 HIV-1 病毒表面，其与 $CD4^+$ T 细胞表面受体分子的结合是 HIV-1 感染 T 细胞的关键步骤。已有研究表明，整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 可与 gp120 结合，因此，高表达 GALT 归巢黏附分子 $\alpha 4 \beta 7$ 的 $CD4^+$ T 细胞更易受 HIV-1 感染，但是 $\alpha 4 \beta 7$ 与 gp120 的结合在体内如何被调控尚不清楚。

陈剑峰团队发现，非活化状态的整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 不能结合 gp120，只有整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 被高度活化后才能与 gp120 结合。整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 与 gp120 的结合依赖 gp120 中高度保守的三肽序列 LDI 与整合素 $\beta 7$ 亚基中的 MIDAS（Metal ion-dependent adhesion site）之间的相互作用。在肠道组织中表达的 CCL5、CXCL10、CCL19 和 CCL25 等趋化因子中，只有 CCL19 和 CCL25 激活的整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 与 gp120 可以结合。进一步的分子机制研究发现，不同趋化因子的刺激使整合素处于不同的活化状态。CCL19 和 CCL25 的刺激会引起整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 具有相对伸展的活化构象，其可与 gp120 结合；CCL5 和 CXCL10 刺激后的整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 具有伸展程度较低的活化构象，其不能与 gp120 结合。此外，该研究还发现，gp120 与整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 的结合会激活多条胞内信号通路，可能调控病毒复制和 T 细胞功能。

综上，该研究揭示了肠道特定趋化因子可以通过引起整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 特定的活化构象，从而促进 $\alpha 4 \beta 7$ 与 HIV-1 病毒 gp120 的结合，并激活多条胞内信号通路，最终促进 HIV-1 对 T 细胞的感染。该研究可能为 AIDS 的治疗及相关药物的筛选提供新思路。

该项研究获得国家自然科学基金委、科学技术部、中科院、上海市学术带头人项目、中科院青年

创新促进会、中国科协“青年人才托举工程”和赛诺菲-中国科学院上海生命科学研究院（SA-SIBS）优秀青年人才奖励基金等的支持，得到分子细胞卓越中心细胞分析技术平台和分子生物学技术平台的帮助。

[论文链接](#)

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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