研究发现不同趋化因子调控整合素α4β7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 α4β7 binding via triggering conformer-specific activation of α4β7*。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α4β7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α4β7可与gp120结合，因此，高表达GALT归巢黏附分子α4β7的$CD4^+$ T细胞更易受HIV-1感染，但是α4β7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α4β7不能结合gp120，只有整合素α4β7被高度活化后才能与gp120结合。整合素α4β7与gp120的结合依赖gp120中高度保守的三肽序列LDI与整合素β7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α4β7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α4β7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α4β7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α4β7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α4β7特定的活化构象，从而促进α4β7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