



细胞受体介导的疱疹病毒侵入机制

尹彩霞^{1,2}, 于少雄¹, 仇华吉^{1*}

¹ 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 兽医生物技术国家重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150069

² 长江大学动物科学学院, 湖北 荆州 434025

摘要: 疱疹病毒(Herpesviruses)是一类较大的双链 DNA 囊膜病毒, 广泛感染人和多种动物, 以皮肤、粘膜和神经组织的疱疹性病变为特征。病毒侵入宿主细胞为整个复制周期的首要环节, 而受体是介导病毒吸附、内化以及膜融合等侵入过程的关键宿主因子。因此, 对受体的研究已经成为了解病毒侵入机制以及开发抗病毒制剂的突破口。本综述介绍了与疱疹病毒侵入相关的受体分子以及在这些分子介导下的跨膜机制, 同时讨论了目前疱疹病毒侵入方面仍存在的问题和未来的研究方向。

关键词: 疱疹病毒, 囊膜蛋白, 细胞受体, 侵入, 膜融合, 内吞

疱疹病毒(Herpesviruses)是一类有囊膜的双链 DNA 病毒, 其种类繁多, 能广泛感染人类和其他脊椎动物。疱疹病毒科分为 3 个亚科(α 、 β 和 γ 疱疹病毒) (表 1), 其中甲亚科的单纯疱疹病毒属(*Simplexvirus*)包括单纯疱疹病毒 I 型(HSV-1)和 II 型(HSV-2), 主要感染人, 在粘膜上皮细胞建立感染后引起明显的临床症状, 并能够在感觉神经元内建立潜伏感染。另外, 水痘病毒属的代表成员主要包括水痘-带状疱疹病毒(*Varicella-zoster virus*, VZV)和伪狂犬病病毒(*Pseudorabies virus*, PRV), 其中 VZV 主要感染人, 水痘为原发性感染, 潜伏感染再激活后则引起带状疱疹; PRV 主要感染猪只, 常引起怀孕母猪流产、死胎, 仔猪

神经症状或死亡等, 严重威胁着养猪业的发展。疱疹病毒科成员都有相似的结构学、形态学和生物学特性, 包括相似的大小(200–250 nm)和结构(囊膜、基质和核衣壳); 病毒粒子呈球形, 基因组呈双股线状, 由末端重复序列和内部重复序列组成; 疱疹病毒复制周期中都存在潜伏期^[1]。疱疹病毒在感染宿主过程中表达大量的病毒蛋白, 这些蛋白在感染进程中各自分工, 包括基因表达、DNA 复制、病毒装配和释放。疱疹病毒感染后, 通常引起局部的皮肤和黏膜损伤, 同时也会引起严重的脑炎并伴随神经症状。疱疹病毒在感染期间会表达大量的病毒基因产物, 但在潜伏期间病毒蛋白表达量很少甚至没有^[2]。通过潜伏期再激活,

基金项目: 国家自然科学基金(31672537, 31570149)

*通信作者。Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: huajiqu@hvri.ac.cn

收稿日期: 2017-01-25; 修回日期: 2017-04-08; 网络出版日期: 2017-05-12

表 1. 疱疹病毒科成员分类
Table 1. The classification of *Herpesviridae* members

Family	Subfamily	Genus	Representative viruses
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Herpes simplex virus 1, Herpes simplex virus 2
		<i>Varicellovirus</i>	Varicella-zoster virus, Pseudorabies virus
	<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	Human cytomegalovirus
		<i>Muromegalovirus</i>	Murine cytomegalovirus
		<i>Roseolovirus</i>	Human herpesvirus 6
		<i>Lymphocryptovirus</i>	Epstein-Barr virus, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus
	<i>Gammapherpesvirinae</i>	<i>Rhadinovirus</i>	Ateline herpesvirus 2

病毒在原发感染位点或附近引起复发性感染，并且导致疾病。

病毒是结构简单的微生物，无完整的代谢酶系统，借助宿主细胞合成自身所需各类物质，进而完成自身的复制周期。疱疹病毒的复制周期主要包括吸附、侵入、病毒蛋白的翻译、基因组复

制、病毒粒子装配和释放(图 1)。在疱疹病毒的吸附阶段，吸附因子介导病毒粒子大量吸附到宿主细胞表面，目前已被鉴定为疱疹病毒的吸附因子包括硫酸乙酰肝素(Heparan sulfate, HS)、肿瘤坏死因子(TNF)受体家族成员(Herpesvirus entry mediator, HVEM)、免疫球蛋白超家族成员

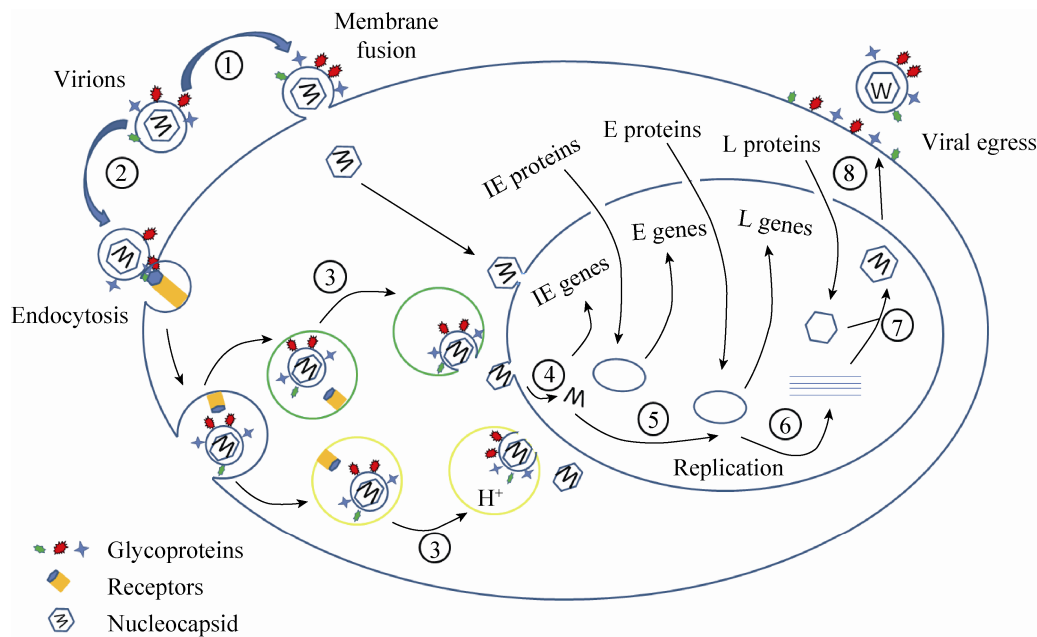


图 1. 疱疹病毒复制周期示意图(改编自参考文献[2–3])

Figure 1. Schematic diagram of the herpesvirus life cycle (adapted from references [2–3]). 1–3: viral particles penetrate the cell membrane through membrane fusion or endocytosis; 4: nucleocapsid is unenveloped and the viral DNA is released into the nucleus; 5, 6: transcription and translation of the viral immediate early (IE) and early (E) genes, and viral genome replicates within the nucleus; 7: late (L) proteins mainly including capsid proteins are expressed and assembled into a new nucleocapsid; 8: mature virus particles are released from the host cell.

(Nectin-1、nectin-2)以及 3-O-硫乙酰转移酶特别修饰的硫酸乙酰肝素(3-OS-HS)^[4]。在侵入阶段, 疱疹病毒在侵入受体的介导下或通过宿主细胞发生膜融合, 或将病毒粒子内吞至胞内, 引起内体的酸化, 病毒囊膜蛋白以 pH 依赖或非依赖的方式与内体发生融合^[5], 进而释放病毒核酸至细胞核内。目前, 已被鉴定为 HSV-1 的侵入受体包括成对免疫球蛋白样受体 α (Paired immunoglobulin-like receptor α , PILR α)和非肌肉肌球蛋白重链 IIA (Non-muscle myosin heavy chain IIA, NMHC-IIA)。疱疹病毒在核内进行病毒基因组的复制, 表达病毒蛋白后与复制产生的病毒基因组装配成新的子代病毒, 继而从胞内释放出来。

细胞膜是病毒到达细胞内复制位点(胞浆或核内)的一道天然屏障, 病毒穿过细胞膜进入细胞过程中涉及一系列跨膜机制。其中细胞受体作为介导病毒感染宿主细胞的重要分子, 能与病毒的囊膜蛋白特异性结合。病毒的细胞受体化学本质通常是糖蛋白、糖脂、蛋白聚糖和脂类, 但大多数是糖蛋白, 具有特异性、饱和性、高亲和性、靶细胞部位的局限性和独特的生物学活性等特点^[6]。病毒的细胞受体按照其功能可分为吸附受体与侵入受体, 病毒囊膜蛋白与吸附受体作用将病毒粒子吸附在细胞表面, 进而在侵入受体的作用下介导病毒粒子进入宿主细胞。本文从病毒和细胞的角度分别综述了与疱疹病毒侵入相关的囊膜蛋白以及介导病毒吸附和侵入的细胞受体, 进而阐明疱疹病毒侵入宿主的分子机制。

1 与疱疹病毒侵入细胞相关的囊膜蛋白

疱疹病毒侵入宿主细胞的过程比其他病毒更

为复杂, 需要多种囊膜蛋白及不同细胞受体的参与才能完成。参与疱疹病毒科成员侵入宿主细胞的囊膜蛋白有 gB、gH/gL, 而不同亚科病毒利用不同的辅助蛋白介导膜融合的发生。其中, α -疱疹病毒利用 gD 蛋白^[7], β -疱疹病毒利用 UL128、UL130 和 UL131^[8], γ -疱疹病毒的辅助蛋白是 gp42^[9]。

HSV-1 是疱疹病毒科的典型成员, 其在侵入宿主细胞的过程中主要借助 4 种囊膜蛋白 gB、gD、gH 和 gL。首先, gD 蛋白与特异性受体结合介导病毒吸附至细胞表面, 这种结合作用更是一种触发膜融合进程的因素, 之后与 gB、gH 和 gL 形成核心融合装置共同完成病毒囊膜与细胞质膜的融合^[10-11]。

gD 蛋白是包含 369 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白, 其 N 端胞外区含有 316 个氨基酸, 并具有 3 个 N-糖基化位点, 胞外区核心是免疫球蛋白折叠的 V 型结构域。目前, 已知与 gD 蛋白互作的细胞受体有 HVEM、nectin-1 和 nectin-2 以及 3-OS-HS^[12-15]。在 gD 蛋白 N 端胞外区中包含 37 个氨基酸的发卡结构, 构成与 HVEM 结合的全部位点。而 nectin-1 与 gD 蛋白作用的位点与 HVEM 不同, 不需要发卡结构的参与。另外, gD 蛋白的 C 端结构域(aa 260-316)也在病毒侵入阶段发挥重要功能, 第 294 位氨基酸是其结合 N 端的关键锚点, 这种结合阻碍 gD 蛋白与细胞受体的作用, 因此, 只有通过移除 C 端的结合后才能与特异性受体作用激活 gD 蛋白介导的膜融合过程^[16]。

gB 蛋白是包含 904 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白, 由 696 个氨基酸的胞外区、69 个氨基酸的跨膜区和 109 个氨基酸的胞内区组成。gB 蛋白作为参与 HSV-1 侵入宿主细胞的重要囊膜糖蛋白之一, 主要参与病毒的膜融合过程^[17]。其中, PILR α 是一

个与 gB 蛋白作用的受体,但二者的互作还不足以介导病毒侵入,仍需要 gD 蛋白和其特异性受体的参与才能完成 HSV-1 的侵入^[18]。gB 蛋白也能与在细胞表面广泛表达的 NMHC-IIA/B 相互作用,从而引发 HSV-1 与宿主细胞发生膜融合^[19-20]。通过实验证实 HSV-1 在 4 °C 条件下吸附到细胞表面后,会引起 NMHC-IIA 在细胞表面的重新分配,进而促进病毒的感染,证明其确为介导 HSV-1 侵入宿主的特异性受体。

gH 蛋白包含 838 个氨基酸,由 1 个较大的胞外区和 1 个跨膜区组成。gH 蛋白功能的发挥依赖于 gL 蛋白, gL 蛋白是一个没有跨膜区,只有 224 个氨基酸的糖蛋白。gH 和 gL 蛋白通常形成异二聚体(gH/gL),它们是所有疱疹病毒核心融合装置的成分之一。对 HSV-1 来说,在缺乏 gL 蛋白的情况下表达 gH 蛋白会导致其在内质网中的滞留,而且 gH 蛋白不能正确折叠并镶嵌到病毒囊膜上^[21]。相反,在缺失 gH 蛋白的情况下表达 gL 蛋白,就会有一部分 gL 蛋白被分泌到细胞培养上清中^[22],但是大部分仍以未成熟形式滞留在细胞内部。对 gH/gL 蛋白二聚体的晶体结构进行分析,结果显示有 4 个功能分区, N 端 I 区中 gH 和 gL 蛋白呈紧密结合状态,是最不保守的区域,携带与细胞受体作用的结合位点; II 区有 1 个 α/β 折叠; III 区有 1 个特殊的 α 螺旋束; IV 区携带 1 个保守的疏水片段,接近病毒的囊膜,在病毒融合过程中可能被暴露出来。目前,对 gH/gL 蛋白在融合过程中发挥的功能了解还很少。

2 疱疹病毒的侵入机制

众所周知,病毒为严格的细胞内寄生物,其为了在宿主内存活直至产生子代病毒,通过不断

进化形成一系列策略来“劫持”宿主细胞的代谢过程,进而完成自身的复制周期。在病毒感染宿主的起始阶段,主要利用宿主细胞摄取外源物质的途径完成其侵入过程,因此,探究这些侵入机制就成了我们了解病毒的切入点。目前,为了解析该类机制,主要从筛选和鉴定细胞受体,明确细胞受体的功能,以及探究病毒侵入途径等方面进行。

2.1 疱疹病毒吸附宿主细胞的机制

在病毒侵入宿主细胞的过程中,囊膜蛋白与吸附受体相互作用介导病毒粒子吸附到宿主细胞表面。其中, gC 蛋白与 HS 的作用起始了 HSV-1 的吸附过程,这一过程仅将病毒吸附到宿主细胞表面,却不参与病毒的侵入过程,但缺失 HS 的细胞对病毒依然有易感性^[23]。一方面由于 gB 蛋白有介导 HSV-1 与 HS 结合的能力,另一方面因为 gD 蛋白和细胞表面 HVEM、nectin-1、nectin-2 和 3-OS-HS 分子的相互作用也能介导病毒对细胞的吸附作用,但是这些情况下病毒侵入效率较低。其中, HVEM 是 TNF 受体家族的成员,主要在淋巴细胞表面表达,人源和鼠源的 HVEM 都能介导 HSV-1 和 HSV-2 的吸附^[12]。HVEM 的天然配体是 TNF 家族成员,包括淋巴毒素 α 和 LIGHT,二者与信号转导相关,并且能够辅助 HVEM 激活 T 淋巴细胞^[24]。nectin-1 和 nectin-2 是免疫球蛋白超家族中的亚家族成员。人源和鼠源的 nectin-1 特异性介导 α -疱疹病毒科成员吸附宿主细胞, nectin-2 也能介导 α -疱疹病毒科成员的吸附,但人源 nectin-2 只能介导 HSV-2 的吸附,只有在突变 gD 蛋白的第 25 和 27 位氨基酸时才能介导 HSV-1 的吸附。三氧磺酸转移酶(3-O-STs)能将 HS 转化为 3-OS-HS,在 HSV-1 缺乏其他吸附受体时,能够将其作为替代受体发挥作用^[25]。

2.2 疱疹病毒的跨膜机制

疱疹病毒通过吸附受体可与宿主细胞紧密结合, 而完成侵入并最终建立感染仍需要侵入受体的参与^[18,26-29](表 2)。HSV 在感染 Vero 和 Hep2 细胞时主要通过膜融合的方式, 之后发现 HSV 在侵入 CHO 和 HeLa 细胞时利用内吞方式^[30], 因此确定该类病毒侵入过程采取不同的侵入方式主要取决于易感细胞的类型。细胞受体是介导病毒以这两种方式进入宿主细胞的关键因素, 可见其在疱疹病毒侵入过程中的作用十分重要。

2.2.1 疱疹病毒囊膜与细胞膜融合的机制: 目前对病毒采取膜融合方式侵入细胞的研究较为深入, 病毒诱导的膜融合分为 3 个阶段^[31-32]: 第 1 阶段的发生是使病毒囊膜和细胞膜紧密接触, 这时需要吸附受体的介导; 第 2 个阶段发生的标志为通过特异性侵入受体使两层膜的外表面融合, 形成融合复合物, 在其作用下引起膜融合的发生; 第 3 个阶段开始形成融合孔, 且融合孔逐渐扩大, 至此整个融合过程全部完成。随后, 为更好地解释疱疹病毒膜融合机制, 利用 X 射线晶体衍射技术解析了 HSV-1 与细胞膜融合过程中蛋白受体复

合物的三维结构^[33]。具体的膜融合分子机制为: HSV-1 gD 蛋白与特异性细胞表面受体结合, 使其自身发生构象改变, 从而激活 gH/gL 蛋白二聚体, 后者延伸出相应元件与细胞表面受体结合, 使病毒囊膜和细胞膜密切接触而发生半融合现象, 之后又招募 gB 蛋白加入到融合复合体的结构中, gB 蛋白通过其自身的融合环与特异受体结合最终完成病毒囊膜和细胞膜的融合^[33-34]。

gD 蛋白与其特异性受体的相互作用介导了病毒的吸附和侵入。gD 蛋白与特异受体结合前 C 端会结合 N 端核心区域, 遮蔽 gD 蛋白与特异受体结合的位点, 因此, 需要改变这种构象才能暴露 N 端核心区域, 进而与特异性受体结合, 之后激活 gH/gL 蛋白二聚体和 gB 蛋白的功能。gB 蛋白属于 III 型融合蛋白, 能特异性地结合宿主细胞表面受体介导膜融合发生。其中, NMHC-IIA 作为非肌肉肌球蛋白 IIA (NM-IIA) 的亚家族成员, 能够特异性地与 HSV-1 gB 蛋白相互作用介导病毒以膜融合的方式进入宿主细胞^[19]。NMHC-IIA 能广泛表达于体外的传代细胞和体内的多种组织或细胞表面, 因此 HSV-1 广泛感染人类及其他

表 2. 部分疱疹病毒科成员已知吸附和侵入受体

Table 2. Attachment and entry receptors of some *Herpesviridae* members

Viruses	Glycoproteins	Functions	Cellular receptors
HSV-1	gB	Mediates fusion	PILRa, NMHC-IIA, NMHC-IIB
	gC	Binds cells, dispensable for fusion	HS
	gD	Binds cells, triggers fusion	HVEM, nectins, 3-OS-HS
PRV	gC	Binds cells	HS
	gD	Binds cells	Nectin-1
VZV	gB	Binds cells, triggers fusion	HS
	gE	Triggers fusion with gB	IDE
HHV-6	gH/gL/gQ1/gQ2	Triggers fusion	CD46, CD134
EBV	gB	Facilitates virus internalization and fusion	NRP1, NMHC-IIA
	gp350	Binds cells, dispensable for fusion	CD21, CD35, HLA class II
	gH/gL	Binds epithelial cells	$\alpha\text{v}\beta 6$ and $\alpha\text{v}\beta 8$ integrins
KSHV	gH/gL	Triggers fusion	EphA2

哺乳动物。免疫细胞表面通常会表达大量的受体以调节其功能活性, PILR α 就是该类免疫细胞受体家族中的一员, 通过抗体封闭和可溶性受体阻断等试验证实其作为 HSV-1 的辅受体, PILR α 与 gB 蛋白相互作用同时需要 gD 蛋白与其特异受体相互作用共同介导 HSV-1 的膜融合过程^[18]。囊膜蛋白与受体的结合介导了病毒囊膜和细胞膜的融合, 在这之后将病毒基质蛋白和核衣壳释放到胞浆中进行下一步复制环节。

2.2.2 疱疹病毒通过内吞的方式穿越细胞膜: 利用电子显微镜观察 HSV-1 感染过程, 胞内可见完整的有囊膜的 HSV-1 病毒粒子, 表明 HSV-1 进入细胞内的方式不仅包括膜融合, 还可能依赖于内吞的方式进入宿主细胞。基于不同的细胞类型, HSV-1 采取的内吞方式主要包括 pH 依赖和非依赖的形式。在塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus, SFV)侵入 BHK-21 细胞的试验中, 如果亲溶酶体试剂(lysosomotropic agents)处理细胞后能够阻断病毒感染, 证明该病毒是通过 pH 依赖的方式侵入细胞^[35]。在探究 HSV-1 和 HSV-2 感染 HeLa 或表达 HSV-1 gD 蛋白受体的 CHO 细胞时, 结果显示, 亲溶酶体试剂有效地抑制 HSV 的侵入, 因此表明 HSV 侵入这些细胞时采用 pH 依赖的内吞方式^[30]。由于抑制 pH 依赖的内吞方式并不能完全阻止病毒侵入宿主细胞, 表明疱疹病毒的进入还可能是 pH 非依赖方式。例如, 利用亲溶酶体试剂处理 C10 或者角质细胞等其他细胞后, 未能影响 HSV-1 的感染^[36-40]。因此, 推测 HSV-1 在感染这些细胞时是利用 pH 非依赖的内吞途径。对爱波斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)侵入机制的研究表明, 其在感染上皮细胞时直接采用膜融合的方式, 而在感染 B 细胞时则采用 pH 非依赖的内吞方式。然而, 在 EBV 感染鼻咽上皮细胞时通

过巨胞饮和脂筏依赖的内吞方式, 二者的发生由酪氨酸激酶受体(RKs)介导。神经纤维网蛋白 1(NRP1)被鉴定为 EBV 感染鼻炎上皮细胞的侵入受体, 同时作为 RTKs 的共受体, 在 EBV 感染宿主后会迅速增强多种生长因子对 RTKs 的亲合力, 从而增强 RTKs 信号并激活下游分子, 引起侵入过程的发生^[41]。

3 问题和展望

疱疹病毒的侵入阶段是病毒成功建立感染的关键环节, 近年来, 细胞受体的筛选工作已经取得了一定的进展, 研究人员利用不同的筛选方法先后揭示了 HSV-1 的吸附和侵入受体, 即在其复制周期的首要环节找到了关键因素。但由于研究方法的局限, 疱疹病毒中某些成员的侵入受体还有待于发现。在宿主内成功建立感染的过程是病毒和细胞间的一场博弈, 就 HSV-1 来说, gD 囊膜蛋白与其受体的结合是使 gD 蛋白激活并进一步触发膜融合的初始要素, gH/gL 蛋白二聚体和 gB 蛋白的相继激活致使形成核心融合装置是介导膜融合的另一关键步骤。但是 gH/gL 蛋白二聚体与 gB 蛋白的变构在融合进程中具体是怎样发挥功能的尚待阐明, 其中的能量动力学变化尚不清楚。针对疱疹病毒为何利用不同的内吞方式进入宿主细胞, 目前还存在很大疑问, 一方面, HSV-1 在感染某些细胞时是呈 pH 依赖的, 另一方面, 有研究证实 HSV-1 在感染另一些细胞时需要 gD 蛋白受体参与的同时采用 pH 非依赖的内吞作用, 显然, 要想解决这些问题还需要未来研究提供更加充分的证据。就细胞自身来说, 首先, 介导病毒侵入的因子能够引导病毒利用不同的途径侵入宿主细胞, 其次, 病毒侵入后的一个关键级联信号

就是使宿主产生免疫应答, 但恰恰这种信号通路的活化也是由促进病毒侵入的细胞因子和病毒成分所引发, 因此, 推测病毒侵入和宿主免疫应答的起始是相关联的, 但具体的诱因仍需进一步探究。

疱疹病毒科部分成员的吸附和侵入受体已经被筛选和鉴定, 但这只是一个开端, 各病毒科成员之间存在特定的感染模式, 如果能建立疱疹病毒感染模型, 进而充分解析其吸附和侵入机制, 将为研制和创新防控策略提供理论依据。

参考文献

- [1] Roizman B. The structure and isomerization of herpes simplex virus genomes. *Cell*, 1979, 16(3): 481–494.
- [2] Taylor TJ, Brockman MA, McNamee EE, Knipe DM. Herpes simplex virus. *Frontiers in Bioscience*, 2002, 7(4): d752–764.
- [3] Campadelli-Fiume G, Menotti L, Avitabile E, Gianni T. Viral and cellular contributions to herpes simplex virus entry into the cell. *Current Opinion in Virology*, 2012, 2(1): 28–36.
- [4] Spear PG, Eisenberg RJ, Cohen GH. Three classes of cell surface receptors for alphaherpesvirus entry. *Virology*, 2000, 275(1): 1–8.
- [5] Cossart P, Helenius A. Endocytosis of viruses and bacteria. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2014, 6(8): a016972.
- [6] Du JZ, Chang HY, Gao SD, Cai XP. Progress on viral receptor and its research methods. *Letters in Biotechnology*, 2007, 18(5): 856–858. (in Chinese)
独军政, 常惠芸, 高闪电, 才学鹏. 病毒受体及其研究方法进展. *生物技术通讯*, 2007, 18(5): 856–858.
- [7] Fan Q, Longnecker R, Connolly SA. Substitution of herpes simplex virus 1 entry glycoproteins with those of saimiriine herpesvirus 1 reveals a gD-gH/gL functional interaction and a region within the gD profusion domain that is critical for fusion. *Journal of Virology*, 2014, 88(11): 6470–6482.
- [8] Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism//Shenk TE, Stinski MF. Human Cytomegalovirus. Berlin Heidelberg: Springer, 2008: 63–83.
- [9] Sathiyamoorthy K, Hu YX, Möhl BS, Chen J, Longnecker R, Jardetzky TS. Structural basis for Epstein-Barr virus host cell tropism mediated by gp42 and gHgL entry glycoproteins. *Nature Communications*, 2016, 7: 13557.
- [10] Atanasiu D, Whitbeck JC, Cairns TM, Reilly B, Cohen GH, Eisenberg RJ. Bimolecular complementation reveals that glycoproteins gB and gH/gL of herpes simplex virus interact with each other during cell fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(47): 18718–18723.
- [11] Subramanian RP, Geraghty RJ. Herpes simplex virus type 1 mediates fusion through a hemifusion intermediate by sequential activity of glycoproteins D, H, L, and B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(8): 2903–2908.
- [12] Montgomery RI, Warner MS, Lum BJ, Spear PG. Herpes simplex virus-1 entry into cells mediated by a novel member of the TNF/NGF receptor family. *Cell*, 1996, 87(3): 427–436.
- [13] Lopez M, Aoubala M, Jordier F, Isnardon D, Gomez S, Dubreuil P. The human poliovirus receptor related 2 protein is a new hematopoietic/endothelial homophilic adhesion molecule. *Blood*, 1998, 92(12): 4602–4611.
- [14] Shukla D, Liu J, Blaiklock P, Shworak NW, Bai XM, Esko JD, Cohen GH, Eisenberg RJ, Rosenberg RD, Spear PG. A novel role for 3-O-sulfated heparan sulfate in herpes simplex virus 1 entry. *Cell*, 1999, 99(1): 13–22.
- [15] Carfi A, Willis SH, Whitbeck JC, Krummenacher C, Cohen GH, Eisenberg RJ, Wiley DC. Herpes simplex virus glycoprotein D bound to the human receptor HveA. *Molecular Cell*, 2001, 8(1): 169–179.
- [16] Krummenacher C, Supekar VM, Whitbeck JC, Lazear E, Connolly SA, Eisenberg RJ, Cohen GH, Wiley DC, Carfi A. Structure of unliganded HSV gD reveals a mechanism for receptor-mediated activation of virus entry. *The EMBO Journal*, 2005, 24(23): 4144–4153.
- [17] Cai WH, Gu B, Person S. Role of glycoprotein B of herpes simplex virus type 1 in viral entry and cell fusion. *Journal of Virology*, 1988, 62(8): 2596–2604.
- [18] Satoh T, Arii J, Suenaga T, Wang J, Kogure A, Uehori J, Arase N, Shiratori I, Tanaka S, Kawaguchi Y, Spear PG, Lanier LL, Arase H. PILR α is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. *Cell*, 2008, 132(6): 935–944.
- [19] Arii J, Goto H, Suenaga T, Oyama M, Kozuka-Hata H, Imai T, Minowa A, Akashi H, Arase H, Kawaoka Y, Kawaguchi Y. Non-muscle myosin IIA is a functional entry receptor for herpes simplex virus-1. *Nature*, 2010, 467(7317): 859–862.
- [20] Arii J, Hirohata Y, Kato A, Kawaguchi Y. Nonmuscle myosin heavy chain IIB mediates herpes simplex virus 1 entry.

- Journal of Virology*, 2015, 89(3): 1879–1888.
- [21] Roop C, Hutchinson L, Johnson DC. A mutant herpes simplex virus type 1 unable to express glycoprotein L cannot enter cells, and its particles lack glycoprotein H. *Journal of Virology*, 1993, 67(4): 2285–2297.
- [22] Dubin G, Jiang H. Expression of herpes simplex virus type 1 glycoprotein L (gL) in transfected mammalian cells: evidence that gL is not independently anchored to cell membranes. *Journal of Virology*, 1995, 69(7): 4564–4568.
- [23] Connolly SA, Jackson JO, Jardetzky TS, Longnecker R. Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery. *Nature Reviews Microbiology*, 2011, 9(5): 369–381.
- [24] Mauri DN, Ebner R, Montgomery RI, Kochel KD, Cheung TC, Yu GL, Ruben S, Murphy M, Eisenberg RJ, Cohen GH, Spear PG, Ware CF. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin α are ligands for herpesvirus entry mediator. *Immunity*, 1998, 8(1): 21–30.
- [25] Tiwari V, Clement C, Xu D, Valyi-Nagy T, Yue BYJT, Liu J, Shukla D. Role for 3-O-sulfated heparan sulfate as the receptor for herpes simplex virus type 1 entry into primary human corneal fibroblasts. *Journal of Virology*, 2006, 80(18): 8970–8980.
- [26] Tang H, Serada S, Kawabata A, Ota M, Hayashi E, Naka T, Yamanishi K, Mori Y. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(22): 9096–9099.
- [27] Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G, Malnati MS, Berger EA, Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*, 1999, 99(7): 817–827.
- [28] Hahn AS, Kaufmann JK, Wies E, Naschberger E, Panteleev-Ivlev J, Schmidt K, Holzer A, Schmidt M, Chen J, König S, Ensser A, Myoung J, Brockmeyer NH, Stürzl M, Fleckenstein B, Neipel F. The ephrin receptor tyrosine kinase A2 is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nature Medicine*, 2012, 18(6): 961–966.
- [29] Li QX, Ali MA, Cohen JL. Insulin degrading enzyme is a cellular receptor mediating varicella-zoster virus infection and cell-to-cell spread. *Cell*, 2006, 127(2): 305–316.
- [30] Nicola AV, McEvoy AM, Straus SE. Roles for endocytosis and low pH in herpes simplex virus entry into HeLa and Chinese hamster ovary cells. *Journal of Virology*, 2003, 77(9): 5324–5332.
- [31] Jardetzky TS, Lamb RA. Virology: a class act. *Nature*, 2004, 427(6972): 307–308.
- [32] Chernomordik LV, Kozlov MM. Membrane hemifusion: crossing a chasm in two Leaps. *Cell*, 2005, 123(3): 375–382.
- [33] Maurer UE, Sodeik B, Grünewald K. Native 3D intermediates of membrane fusion in herpes simplex virus 1 entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(30): 10559–10564.
- [34] Jackson JO, Longnecker R. Reevaluating herpes simplex virus hemifusion. *Journal of Virology*, 2010, 84(22): 11814–11821.
- [35] Helenius A, Kartenbeck J, Simons K, Fries E. On the entry of semliki forest virus into BHK-21 cells. *The Journal of Cell Biology*, 1980, 84(2): 404–420.
- [36] Nicola AV, Hou J, Major EO, Straus SE. Herpes simplex virus type 1 enters human epidermal keratinocytes, but not neurons, via a pH-dependent endocytic pathway. *Journal of Virology*, 2005, 79(12): 7609–7616.
- [37] Gianni T, Cerretani A, Dubois R, Salvioli S, Blystone SS, Rey F, Campadelli-Fiume G. Herpes simplex virus glycoproteins H/L bind to cells independently of $\alpha V\beta 3$ integrin and inhibit virus entry, and their constitutive expression restricts infection. *Journal of Virology*, 2010, 84(8): 4013–4025.
- [38] Rahn E, Petermann P, Hsu MJ, Rixon FJ, Knebel-Mörsdorf D. Entry pathways of herpes simplex virus type 1 into human keratinocytes are dynamin- and cholesterol-dependent. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25464.
- [39] Chowdhury S, Chouljenko VN, Naderi M, Kousoulas KG. The amino terminus of herpes simplex virus 1 glycoprotein K is required for virion entry via the paired immunoglobulin-like type-2 receptor alpha. *Journal of Virology*, 2013, 87(6): 3305–3313.
- [40] Devadas D, Koithan T, Diestel R, Prank U, Sodeik B, Döhner K. Herpes simplex virus internalization into epithelial cells requires Na^+/H^+ exchangers and p21-activated kinases but neither clathrin- nor caveolin-mediated endocytosis. *Journal of Virology*, 2014, 88(22): 13378–13395.
- [41] Wang HB, Zhang H, Zhang JP, Li Y, Zhao B, Feng GK, Du Y, Xiong D, Zhong Q, Liu WL, Du HM, Li MZ, Huang WL, Tsao SW, Hutt-Fletcher L, Zeng YX, Kieff E, Zeng MS. Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells. *Nature Communications*, 2015, 6: 6240.

Cellular receptors-mediated invasion of herpesviruses

Caixia Yin^{1,2}, Shaoxiong Yu¹, Huaji Qiu^{1*}

¹ State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, Heilongjiang Province, China

² College of Animal Sciences, Yangtze University, Jingzhou 434025, Hubei Province, China

Abstract: Herpesviruses are a group of enveloped, double-stranded DNA viruses that can infect human and various animals, and induce herpes lesions in skin, mucous membranes and nerve tissues. Their invasion into host cells is the initial step in the virus life cycle, and receptors are the important host factors that mediate virus invasion, including attachment, internalization and membrane fusion. Therefore, to study receptors is important to understand viral invasion and to develop antivirals. We review here the cellular receptors and their mediation of membrane translocation. Current problems and future research needs are also discussed.

Keywords: herpesviruses, envelope proteins, cellular receptors, entry, membrane fusion, endocytosis

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31672537, 31570149)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: huajiqui@hvri.ac.cn

Received: 25 January 2017; Revised: 8 April 2017; Published online: 12 May 2017