

文章编号: 1004-0374(2010)08-0749-06

病毒的细胞进入研究进展及其应用前景

周跃钢*

(重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400050)

摘要: 病毒感染的初期事件包括病毒与细胞表面受体的相互作用和进入细胞的过程, 而病毒的宿主细胞专一性很大程度上取决于这一阶段的专一识别特征和特殊要求。人乳头状瘤病毒、人免疫缺陷病毒和单纯疱疹病毒是感染人类的几种常见病原体, 该文简要综述和讨论了与人体健康关系密切的这三种重要病毒表面的蛋白组分、宿主细胞表面受体及其相互作用和病毒的细胞进入的研究进展, 以及在以病毒的细胞进入过程为靶点的抗病毒药物研发中的应用前景。

关键词: 病毒; 包膜蛋白; 细胞表面受体; 相互作用; 细胞进入

中图分类号: Q6-33 **文献标识码:** A

Progress of the research on viral cell entry and its application

ZHOU Yue-gang*

(College of Pharmaceutical Sciences and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400050, China)

Abstract: Initial events of virus infection include interaction of viruses with cell surface components and viral cell entry. Cell tropism of viruses may greatly rely on specific binding of viral ligands to cell receptors during the interactions and some special requirements. Human papilloma virus (HPV), herpes simplex virus (HSV) and human immunodeficiency virus (HIV) are usual human pathogens. The purposes of this review are to summarize available information about the viral ligands, cell surface receptors and their interactions during viral cell attachment and cell entry for the three kinds of viruses and to discuss future application in the research and development of new antiviral drugs targeting viral cell entry.

Keywords: virus; envelope protein; cell surface receptor; interaction; cell entry

病毒的生活周期包括了病毒与细胞表面受体的相互作用、病毒的细胞进入、基因组释放、新病毒组分的合成、子代病毒粒子的组装和释放。病毒感染的初期过程主要指病毒与细胞表面组分的相互作用和进入细胞的过程。而病毒的宿主细胞专一性很大程度上取决于这一阶段的专一识别特征和特殊要求。近年来, 对病毒通过与细胞表面组分的相互作用而进入宿主细胞的研究已取得明显进展^[1-7], 使得以阻断病毒的细胞进入作为靶点进行新药研发逐渐变得可能。人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和单纯疱疹病毒(human simplex virus, HSV)是感染人类的几种常见的病原体。本文

简要综述了与人体健康关系密切的这三种重要病毒与细胞表面受体的相互作用及病毒的细胞进入的研究进展, 以及在以病毒的细胞进入过程为靶点的抗病毒药物研发中的潜在应用前景。

1 病毒结构与细胞表面受体

病毒识别结合的细胞表面受体通常分为附着因子和细胞进入受体。附着因子主要负责同病毒结合, 使其在细胞表面富集。相互作用可能是相对非

收稿日期: 2010-01-02; 修回日期: 2010-05-06

基金项目: 重庆理工大学微生物与生化药学硕士点重点学科建设经费

*通讯作者: E-mail: ygzhouc@yahoo.com.cn

专一性的(相对于受体的专一性而言),常涉及同细胞表面硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)等的相互作用。细胞进入受体负责病毒的细胞进入。病毒与受体相互作用而激活信号途径,促进病毒的细胞进入,这一相互作用通常是高度专一的,常涉及到病毒表面构象的变化^[1]。

1.1 HPV

1.1.1 病毒结构与参与结合的位点

HPV属于乳多空病毒科的乳头瘤病毒属,主要引起皮肤、黏膜的良性肿瘤,部分病毒类型可诱发细胞癌变,是引起宫颈癌的一个重要病原体。HPV粒子由DNA核心和正二十面体结构的病毒衣壳组成,壳体蛋白包括L1(为主)和L2(少量)蛋白^[6]。L1蛋白可以自组装成类似病毒的颗粒(VLP),但其构象同用DNA、L1和L2自组装形成的假病毒(PsV)有细微差异,可能会影响到与宿主细胞受体结合位点的构象。

同宿主细胞受体的识别结合发生在L1蛋白上。有证据显示L2蛋白的N-端暴露对HPV感染细胞是必需的,因而L2可能也参与了后期的病毒与细胞进入受体的相互作用^[8]。HPV16 L1蛋白上负责同HS链结合的主要位点是壳粒表面的几个保守的K(K₂₇₈、K₃₅₆和K₃₆₁)构成的结合位点。另一个包含K₄₄₃的位点参与了附着到细胞后与病毒感染相关的结合事件^[5,6,9],其结构仍不完全清楚。

1.1.2 受体

HS是主要的附着因子。HS链在细胞表面广泛存在,无分枝,由二糖单位(葡萄糖醛酸/L-艾杜糖醛酸和葡萄糖胺)交替组成,不同程度的O-磺基化修饰发生在葡萄糖醛酸的2-O、3-O和6-O位以及氨基糖的3-O和6-O位。葡萄糖胺的氨基也可被磺基化或乙酰化修饰。这些修饰反应导致形成不同3D结构的HS片段,可分别高度专一地与相应蛋白质结合。但修饰反应的体内调控机制仍不清楚。与细胞的结合只需要O-磺基化,而HSV的感染性细胞进入则需要N-和O-磺基化^[5]。这暗示专一的HS链片段也可能作为受体参与了病毒的细胞进入过程。参与结合的HS链片段的最低长度是8聚糖^[9]。细胞表面的CyPB(Cyclophilin B)已被证实诱导了HPV表面的构象变化,导致了L2的N-端暴露和病毒同非HSPG细胞进入受体结合的位点形成或暴露,使病毒得以从专一的3-O-磺基化HS片段转移结合到细胞进入受体上,导致HPV的产出性感染发生^[8]。CyPB优先同含有二糖单位IdoUA2S-GlcNH₂3S±6S

的HS结合,同CyPB结合的专一HS片段被认为与HSV-1的细胞进入受体3-O-磺基化的HS链片段)相同^[10]。这暗示了细胞表面专一的3-O-磺基化的HS链片段在HPV感染中的重要性。作为附着因子或受体的HS的结构仍不完全清楚。现有研究极少分析结合位点的序列,故导致在HS片段的专一性评价上出现混乱。从3D结构角度去理解,出现在许多其他类型细胞表面HS链中的相对较低结合专一性的3D结构片段,可能表现出相对的非专一性,充当附着因子。仅在特定类型的HS链中出现的某些专一的3D结构片段,可能充当细胞进入受体,如HSV的细胞进入情形。

已有研究暗示其他非HSPG受体,如 $\alpha 6$ -整合素($\alpha 6$ -integrin),可能参与了病毒的感染性细胞内吞作用,但尚未得到证实^[5]。

1.2 HSV

1.2.1 病毒结构与参与结合的位点

HSV属于 α -疱疹病毒亚科,是感染人群的最常见病毒之一。HSV导致的疾病包括局限于唇、生殖器、角膜或皮肤的黏膜与皮肤损伤一类的轻微疾病,偶尔也可引起脑炎或导致影响不同器官的系统感染^[3]。HSV病毒粒子包括DNA基因组、包裹DNA的二十面体衣壳、覆盖在衣壳外的一层外被(tegument)蛋白和最外层的包膜。包膜上分布有多种糖蛋白,其中gB、gD、gH和gL对于病毒的进入是必需的。gD的外功能区由N端和C端区域组成,N端区域含有受体结合位点。gD上的3-O-磺基化的HS结合位点同其他受体(HVEM,可能还包括连接素-1)结合位点有重叠^[3,4]。同连接素1结合的关键残基包括V₃₄、Y₃₈和由D₂₁₅、R₂₂₂和F₂₂₃构成的簇,位于表面。同HVEM结合的关键残基分布在位点1~32区,包括位点25和27^[3]。gH和gL不参与同HS的结合^[4,11]。gD同受体的结合诱导了构象变化,并促进了随后的复合物形成。gD首先同gB结合,随后再结合gH和gL,形成gB-gD-gH-gL复合物,导致膜融合发生^[4]。有研究指出HSV-1的gL位点155~161区富含的Arg对于gL的功能是重要的^[12]。这暗示了该区域有可能成为专一的HS/肝素(heparin, Hp)片段作用的靶点。HSV-1包膜糖蛋白上的 $\alpha 2, 6$ -唾液酸可能也参与了病毒的细胞贴附和进入过程^[13]。HSV在细胞之间的感染除需gB、gD、gH和gL外,还需gE/gL异源二体和gK的参与^[4]。

1.2.2 受体

主要细胞附着因子是HS链,gB和gC可分别

结合到不同的HS片段上, 并且HSV-1和HSV-2的gC结合位点不同^[13]。参与结合的HS片段的3D结构仍不清楚。gD的主要细胞受体有HVEM, 连接素-1、-2和3-OS HS^[3,11]。

作为进入受体的3-OS HS是一个专一的含有IdoUA2S-GlcNH₂3S6S的8聚糖分子, 被gD识别结合^[14]。3-OS HS在多种人细胞株中表达, 仅介导HSV-1的细胞进入^[13,15]。有证据显示3-OS HS也参与了HSV-1在细胞之间的传递感染, 对于其诱导的细胞之间的融合是关键的^[4]。HVEM同gD结合的位点的结构仍不清楚。HVEM主要介导HSV-1和-2进入人T淋巴细胞、结膜上皮细胞等^[16], 在许多胎儿和成年人组织, 包括肺、肝、肾和淋巴组织中表达^[15]。连接素-1和-2与gD结合的位点的结构也不清楚。连接素-1和-2介导HSV-1和-2的细胞进入, 但连接素-2介导的HSV-1的细胞进入仅限于某些突变株^[11]。连接素-1在神经器官细胞、角膜上皮细胞和内皮组织细胞中广泛地表达, 而连接素-2可在许多人的组织细胞中广泛地表达, 但在神经细胞和角质化细胞中只有有限的表达^[15]。

PILR α (paired immunoglobulin-like type 2 receptor α , PILR α)作为同gB结合的复合受体(coreceptor)也参与了HSV-1的细胞进入过程^[17], 可能介导了一个低效的HSV-1感染^[4]。

1.3 HIV

1.3.1 病毒结构与参与结合的位点

HIV属逆转录病毒科的慢病毒亚科, 包括HIV-1(毒性较强)和HIV-2(毒性较弱)。HIV-1引起获得性免疫缺陷综合征(AIDS), 主要宿主细胞是CD4⁺T淋巴细胞, 树突细胞(DCs)也是最初的靶细胞之一。通过DCs介导HIV-1传递到CD4⁺T淋巴细胞是感染的最初阶段。因此, HIV-1感染的DCs被认为是体内的HIV病毒库^[18]。HIV的核心由衣壳包裹, 其外是包膜。包膜上分布有72个刺突, 由插入包膜的疏水性gp41和外露的亲水性gp120组成。gp120负责识别细胞受体, gp41主要介导膜的融合^[19]。

gp120的C1~C5五个保守区折叠形成内外两个不同的结构域和5个可变区(V1~V5)。两个结构域和桥连片层的残基参与了同CD4的结合。V3环是同复合受体CCR5或CXCR4结合的主要部位。与CD4的结合诱导了gp120构象变化, 使V3环上的复合受体结合位点形成并外露, 允许同两者之一结合。复合受体的N端和ECL2(extracellular loop 2)参与了同gp120的结合。复合受体的选择取决于V3上的特定

位点的性质^[19,20]。4个同HS结合的位点被发现分布在V2和V3环上, 其中3个与复合受体结合位点有重叠^[21], 这些位点将可能成为专一的HS/Hp片段的作用靶点。

1.3.2 受体

附着因子主要有CD4和HS两种, 由于HIV-CD4相互作用的相对低亲和力^[22], HIV-1通常需要通过HS的相互作用而富集到细胞表面^[21,22]。C型凝集素DC-SIGN^[19]、甘露糖受体等^[21]可能也参与了病毒的细胞附着。

主要细胞进入受体是CD4, 而CCR5或CXCR4对于CD4介导的HIV的细胞进入是必需的。CCR5的酸性N端参与了同gp120的C4/V3茎区的相互作用, 在病毒进入过程中扮演了重要作用。复合受体与gp120的结合进一步诱导了gp41的构象变化, 导致其上的N端融合肽插入靶细胞膜, 引发膜融合过程^[22]。最近的研究显示完全的膜融合并不是发生在原生质膜处^[23]。尽管有证据暗示某些专一的HS和(或)CS片段可能是HIV-1进入CD4-靶细胞的主要进入受体^[24,25], 但其作用机制仍不清楚, 还有待更进一步研究的证实。

2 病毒的细胞进入途径

包膜病毒的细胞进入途径包括了病毒直接同细胞膜上的进入受体相互作用来启动膜融合, 进入细胞质或先通过细胞内吞途径进入细胞, 在内体等中再启动膜融合这两大类型^[3], 膜融合机制研究进展已有多篇综述介绍^[2,3,26]。然而, 许多包膜或非包膜病毒都按照多步骤的机制, 通过宿主细胞的细胞内吞途径进入细胞。进入程序的细节随病毒和细胞类型不同而不同^[1]。现有证据显示, 在哺乳类细胞中存在的病毒的细胞内吞途径主要有巨胞饮作用(如腺病毒)、细胞膜上不依赖于网格蛋白(clathrin)的途径(如流感病毒和沙粒病毒)、网格蛋白介导途径(最常见)、细胞膜内陷/膜筏(caveolar/raft)途径(如SV40病毒、柯萨奇B病毒、鼠多瘤病毒)、缺乏网格蛋白和小窝蛋白-1(caveolin-1)的依赖胆固醇的细胞内吞途径(如多瘤病毒和SV40病毒)^[1]。

2.1 HPV的细胞进入

HPV是通过细胞内吞作用进入细胞, 但机制目前仍不完全清楚。现有的研究结果存在许多不一致的地方^[5]。采用HPV的自然宿主细胞类型-人角质化细胞和细胞内吞途径抑制剂进行的实验证实了HPV31通过膜内陷介导的细胞内吞途径, HPV16通

过网格蛋白介导的细胞内吞途径进入细胞, 暗示了不同的 HPV 类型可选择不同的细胞内吞途径^[27]。使用抑制剂被认为对细胞的副作用较大, 干扰较大, 所得结论的可靠性还有待进一步的证实。近期有研究改用更专一的显性负相突变体(dominant negative mutants)和 siRNA 介导的敲除技术分别阻断了网格蛋白介导的细胞内吞途径和膜内陷介导的细胞内吞途径, 得到 HPV16 的感染并不受影响的结论, 并进一步证实了在一个尚不完全清楚的细胞内吞途径中, TEMs (tetraspanin-enriched microdomains) 作为内吞病毒的平台^[28]。但这一结果和相关细节还有待于在自然宿主细胞中的进一步研究证实。

Sapp 等^[5]提出了一个 HPV 的细胞内吞途径框架。首先, HPV16 结合到细胞表面 HS 链或 ECM 中的层粘连蛋白-5(LN5)或 HS 链上, 同 LN5 结合的重要性较低。随后病毒被传递到位于细胞表面的第二个结合受体 HSPG。这一结合诱导了构象变化, 导致了 L2 的 N 端暴露和随后的变化, 构象进一步改变, 降低了壳粒蛋白对 HSPG 的亲合力或与待定的非-HSPG 进入受体识别结合的位点的暴露, CyPB 等也参与其中。而同非 HSPG 进入受体的结合则触发了细胞内吞作用。专一的 HS 链片段在这一过程中的重要性已被显示^[8], 但仍有较多不清楚的地方, 还有待更进一步证实。

由于现有研究中参与病毒与细胞表面组分相互作用的相关结合位点的结构仍不清楚, 导致对结果的评价出现一些不确定性, 如使用来源不同的 HS 链获得的结果可能差异极大^[29], 长期传代培养细胞与自然细胞的细微差异可能导致的误差; 使用不同的细胞株可能存在的相关蛋白的结合位点的可能突变类型对结果的影响等。因此, 此类研究中, 最好使用自然宿主细胞类型^[27]; 使用专一性的研究方法^[28]和直接的分析, 以便减少负效应的干扰和其他误差的产生^[7, 23]; 使用结构尽可能接近真实病毒的假病毒(PsV)进行试验, 避免人为引入误差; 尽可能地同时研究两个相互作用的位点的结构组成, 以便确立准确的分子识别对应关系。

2.2 HSV 的细胞进入

HSV 首先通过 gB 或 gC 与宿主细胞表面特定位点的 HS 链识别结合而附着到细胞表面, 随后 gD 结合到 HVEM、连接素-1 或专一的 3-OS HS 片段受体之一上, 然后再进一步与 gB 和 gH-gL 相互作用形成更复杂的复合物, 触发膜融合, 使得病毒核壳体进入细胞质。HSV-1 也可通过细胞内吞途径进入一些

细胞类型^[4, 30, 31], gD 与受体的相互作用与病毒细胞进入途径的选择可能有关, 已有证据暗示在某些细胞类型中 gD 与连接素-1 的相互作用介导的连接素下调可能决定了 HSV 将通过细胞内吞途径进入细胞^[32]。然而, 决定选择具体内吞途径机制的细节并不清楚。在某些细胞类型中病毒是被运送到低 pH 的内体(endosome)中^[30], 而在另外的细胞类型中独立于 pH 的病毒的细胞内吞进入也被观察到^[31]。HSV-1 和 HSV-2 可利用多种受体进入细胞可能暗示了, HSV 能通过自身的突变来改变对细胞受体的利用, 适应不同条件下进入细胞的需要, 并影响感染的细胞类型甚至发病机理。

2.3 HIV 的细胞进入

HIV 一直被认为是通过其包膜与细胞膜直接融合而进入宿主细胞^[30], 并导致产出性感染(productive infection)。而细胞内吞摄入 HIV 则被认为导致的是非产出性感染^[22, 38]。这一结论主要是建立在使用内体酸化抑制剂等进行研究的结果基础上。尽管大多数通过囊泡内摄的病毒颗粒显示出是在溶酶体中被降解, 但不断积累的证据显示 HIV-1 的细胞内吞摄入可以是产出性感染的^[33, 34]。Daecke 等^[34]采用专一性强的显性负相突变体技术证实了在 CD4⁺HeLa 细胞中, 依赖于发动蛋白(dynamin)、网格蛋白介导的细胞内吞的确能够导致 HIV-1 的产出性感染发生。最近 Miyauchi 等^[23]用两种荧光试剂标记病毒, 采用活细胞成像技术追踪了单个病毒粒子进入 HeLa 细胞的过程。从间接分析为主到直接分析为主的这一研究方法上的重要改进使作者观察到了真实的细胞内吞过程, 证实了是在内体而不是原生质膜处发生感染性的 HIV 膜融合, 依赖于网格蛋白和发动蛋白的细胞内吞途径是 HIV-1 融合的先决条件。尽管 HIV 可在原生质膜处发生部分融合, 但完全的膜融合仅在病毒被细胞内吞进入内体后和向核周区移动启动后发生^[23]。这一研究是到目前为止关于 HIV 的细胞进入的最综合的分析研究^[7], 但这一重要结果还有待在自然宿主细胞上得到进一步的证实。

3 病毒的宿主细胞专一性

病毒的细胞进入是一个多步骤的过程, 涉及到病毒与多个细胞表面组分的相互作用。病毒与细胞进入受体的选择性专一识别结合被认为是病毒的种或细胞类型专一性的决定因素^[1, 35]。然而, 考虑到进入过程的复杂性和不同相互作用过程之间的精巧的有机联系, 病毒的种或细胞类型专一性可能不是

仅仅由某一个因子决定的,而是由一套限制因子协同决定的。在这其中病毒与某一种受体的相互作用可能对宿主细胞专一性作出了重要的贡献。然而,仅此可能尚不足以实现病毒的感染性,还需要满足其它必要的相互作用等要求。在这套限制因子中,有可能某些因子是可以替换的。随着研究的进一步深入,决定病毒宿主细胞专一性的机制将会变得更加清楚。

4 以病毒的细胞进入作为靶点研发新药的潜在应用前景

在病毒的细胞进入过程中,病毒不得不适应同宿主细胞表面相关组分的专一性识别结合的需要,突变是被动地朝这一方向进行。而宿主细胞的这些组分的相关位点的突变相对于病毒而言是很低的,是有迹可寻的。因此,人类有可能从被动转向主动,根据病毒与这些组分的专一性识别结合特征,研发新药来阻断病毒的进入过程,达到控制感染和治疗的目的。根据目前的研究进展,未来的应用可能体现如下:(1)对于直接暴露在病毒表面的结合位点,可使用相应细胞表面组分的结合位点的结构类似物来阻断病毒的细胞附着和(或)细胞进入过程,目前已有部分研究给出了很有希望的苗头^[29,36]。采用能针对这些位点的抗体(如果可行)来实现这一目的也是选择途径之一。(2)如果重要的结合位点是在病毒的细胞进入过程初期所发生的构象变化而暴露出或形成,可考虑“诱导+抑制”的策略,即用结构类似物诱导病毒的重要结合位点暴露,然后进一步抑制,达到控制感染和治疗的目的。已有研究显示了有希望的苗头^[37],而采用生物技术手段来规模化合成专一的HS/Hp片段等结构类似物将会是进入实际应用前必须解决的一个重点难题。

[参 考 文 献]

- [1] Marsh M, Helenius A. Virus entry: open sesame. 2006, *Cell*, 124(4): 729-40
- [2] Harrison SC. Viral membrane fusion. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(7): 690-8
- [3] Campadelli-Fiume G, Amasio M, Avitabile E, et al. The multipartite system that mediates entry of herpes simplex virus into the cell. *Rev Med Virol*, 2007, 17(5): 313-26
- [4] Akhtar J, Shukla D. Viral entry mechanisms: cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry. *FEBS J*, 2009, 276(24): 7228-36
- [5] Sapp M, Day PM. Structure, attachment and entry of polyoma- and papillomaviruses. *Virology*, 2009, 384(2): 400-9
- [6] Sapp M, Bienkowska-Haba M. Viral entry mechanisms: human papillomavirus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus. *FEBS J*, 2009, 276(24): 7206-16
- [7] Uchil PD, Mothes W. HIV Entry Revisited. *Cell*, 2009, 137(3): 402-4
- [8] Bienkowska-Haba M, Patel HD, Sapp M. Target cell cyclophilins facilitate human papillomavirus type 16 infection. *PLoS Pathog*, 2009 5(7): e1000524
- [9] Knappe M, Bodevin S, Selinka HC, et al. Surface-exposed amino acid residues of hpv16 l1 protein mediating interaction with cell surface heparan sulfate. *J Biol Chem*, 2007, 282(38): 27913-22
- [10] Vanpouille C, Deligny A, Delehedde M, et al. The heparin/heparan sulfate sequence that interacts with cyclophilin B contains a 3-O-sulfated N-unsubstituted glucosamine residue. *J Biol Chem*, 2007, 282(33): 24416-29
- [11] Spear PG. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. *Cell Microbiol*, 2004, 6(5): 401-10
- [12] Klyachkin YM, Geraghty RJ. Mutagenic analysis of herpes simplex virus type 1 glycoprotein L reveals the importance of an arginine-rich region for function. *Virology*, 2008, 374(1): 23-32
- [13] Teuton JR, Brandt CR. Sialic acid on herpes simplex virus type 1 envelope glycoproteins is required for efficient infection of cells. *J Virol*, 2007, 81(8): 3731-9
- [14] Liu J, Shriver Z, Pope RM, et al. Characterization of a heparin sulfate octasaccharide that binds to herpes simplex virus type 1 glycoprotein D. *J Biol Chem*, 2002, 277(36): 33456-67
- [15] Tiwari V, Clement C, Xu D, et al. Role for 3-O-sulfated heparan sulfate as the receptor for herpes simplex virus type 1 entry into primary human corneal fibroblasts. *J Virol*, 2006, 80(18): 8970-80
- [16] Akhtar J, Tiwari V, Oh MJ, et al. HVEM and nectin-1 are the major mediators of herpes simplex virus 1 (HSV-1) entry into human conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9): 4026-35
- [17] Satoh T, Arai J, Suenaga T, et al. PILRalpha is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. *Cell*, 2008, 132(6): 935-44
- [18] Janas AM, Dong C, Wang J-H, et al. Productive infection of human immunodeficiency virus type 1 in dendritic cells requires fusion-mediated viral entry. *Virology*, 2008, 375(2): 442-51
- [19] Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science*, 1998, 280(5371): 1884-8
- [20] Huang CC, Tang M, Zhang MY, et al. Structure of a V3-containing HIV-1 gp120 core. *Science*, 2005, 310(5750): 1025-8
- [21] Grublet E, Andrieu J-P, Vivès RR, et al. The HIV-1 envelope glycoprotein gp120 features four heparan sulfate binding domains, including the co-receptor binding site. *J Biol Chem*, 2008, 283(22): 15193-200
- [22] Saidi H, Magri G, Nasreddine N, et al. R5- and X4-HIV-1 use differentially the endometrial epithelial cells HEC-1A to

- ensure their own spread: implication for mechanisms of sexual transmission. *Virology*, 2007, 358(1): 55-68
- [23] Miyauchi K, Kim Y, Latinovic O, et al. HIV enters cells via endocytosis and dynamin-dependent fusion with endosomes. *Cell*, 2009, 137(3): 433-44
- [24] Argyris EG, Acheampong E, Nunnari G, et al. Human immunodeficiency virus type 1 enters primary human brain microvascular endothelial cells by a mechanism involving cell surface proteoglycans independent of lipid rafts. *J Virol*, 2003, 77(22): 12140-51
- [25] Bobardt MD, Salmon, P, Wang L, et al. Contribution of proteoglycans to human immunodeficiency virus type 1 brain invasion. *J Virol*, 2004, 78(12): 6567-84
- [26] White JM, Delos SE, Brecher M, et al. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2008, 43(3): 189-19
- [27] Smith JL, Campos SK, Ozbun MA. Human papillomavirus type 31 uses a caveolin 1- and dynamin 2-mediated entry pathway for infection of human keratinocytes. *J Virol*, 2007, 81(18): 9922-31
- [28] Spoden G, Freitag K, Husmann M, et al. Clathrin- and caveolin-independent entry of human papillomavirus type 16 - involvement of tetraspanin-enriched microdomains. *PLoS ONE*, 2008, 3(10): e3313
- [29] Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, et al. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. *PLoS Pathog*, 2006, 2(7): e69
- [30] Nicola AV, Hou J, Major EO, et al. Herpes simplex virus type 1 enters human epidermal keratinocytes, but not neurons, via a pH-dependent endocytic pathway. *J Virol*, 2005, 79(12): 7609-16
- [31] Milne RS, Nicola AV, Whitbeck JC, et al. Glycoprotein D receptor-dependent, low pH-independent endocytic entry of herpes simplex virus type 1. *J Virol*, 2005, 79(11): 6655-63
- [32] Stiles KM, Milne RS, Cohen GH, et al. The herpes simplex virus receptor nectin-1 is down-regulated after trans-interaction with glycoprotein D. *Virology*, 2008, 373(1): 98-111
- [33] Clotet-Codina I, Bosch B, Senserrich J, et al. HIV endocytosis after dendritic cell to T cell viral transfer leads to productive virus infection. *Antiviral Res*, 2009, 83(1): 94-8
- [34] Daecke J, Fackler OT, Dittmar MT, et al. Involvement of clathrin-mediated endocytosis in human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol*, 2005, 79(3): 1581-94
- [35] Mosier DE. How HIV changes its tropism: evolution and adaptation? *Curr Opin HIV AIDS*, 2009, 4(2): 125-30
- [36] Copeland R, Balasubramaniam A, Tiwari V, et al. Using a 3-O-sulfated heparin octasaccharide to inhibit the entry of herpes simplex virus type 1. *Biochemistry*, 2008, 47(21): 5774-83
- [37] Baleux F, Loureiro-Morais L, Hersant Y, et al. A synthetic CD4-heparan sulfate glycoconjugate inhibits CCR5 and CXCR4 HIV-1 attachment and entry. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(10): 743-8