

文章编号: 1004-0374(2012)02-0150-06

SR-BI及其伴侣分子PDZK1在HCV入侵中的作用

许刚, 任浩*

(第二军医大学微生物学教研室, 上海市医学生物防护重点实验室, 上海 200433)

摘要: B族I型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 是丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的受体之一, 可以与 HCV 的包膜蛋白 E2 结合, 介导病毒颗粒进入宿主细胞。伴侣分子 PDZK1 (PDZ domain containing 1) 是一个含有 4 个 PDZ 结构域的支架蛋白, 其第一个 PDZ 结构域可以与 SR-BI 的 C 端结合, 调节其稳定表达和正确定位。研究发现 PDZK1 基因敲除以后, HCVcc (cell culture produced HCV virus) 和 HCVpp (HCV pseudotype particles) 的感染性明显下降; 重新转入 PDZK1 后, 可以部分恢复感染性。研究表明 PDZK1 可促进 HCV 入侵并可能是通过与 SR-BI 的相互作用介导的。伴侣分子对受体分子的调节在 HCV 入侵中的作用可能成为 HCV 治疗的潜在靶标, 有助于开发新的治疗方法。

关键词: HCV; 入侵; SR-BI; PDZK1

中图分类号: R512.6³

文献标志码: A

The function of SR-BI and chaperone PDZK1 in the entry of HCV

XU Gang, REN Hao*

(Department of Microbiology, Shanghai Key Laboratory of Medical Biodefense,
Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: SR-BI (scavenger receptor class B type I) is a receptor binding to the envelope protein E2 of HCV to mediate the particle entry into host cell. PDZK1 is a scaffold protein containing four PDZ protein interaction domains. Binding to the carboxy termini of SR-BI through its PDZ1 domain, PDZK1 can modulate the stable expression and accurate localization of SR-BI. Recently, there is a striking finding that the infectivity of HCVcc (cell culture produced HCV virus) and HCVpp (HCV pseudotype particles) decreased after knocking out of PDZK1, while retransferring PDZK1 could partially restore infectivity. The data showed that PDZK1 could promote HCV entry and might be functioned by interaction with SR-BI. The chaperone's modulating effect on the HCV receptor can be used as a potential treatment target, and is helpful to develop a new effective treatment for HCV infection.

Key words: HCV; entry; SR-BI; PDZK1

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是导致输血后肝炎的主要病原体之一, 由于呈全球性分布, 慢性率高且缺乏有效的疫苗, 已成为一个严重的全球性公共卫生难题。据估计, 全球有 1.7~2 亿人感染 HCV^[1]。目前 HCV 的治疗方法主要是干扰素- α 联合利巴韦林, 但是疗效并不理想, 且治疗昂贵、副作用大^[2]。现在很多正在临床上试验的新药物主要是针对 HCV 的复制过程, 但也存在如毒力、抗药性等诸多缺陷。HCV 入侵是病毒生命周期的首要环节, 需病毒和宿主细胞共同参与。随着对 HCV 入侵过程的更深入理解, 有望在入侵过程中找到新

的治疗靶标并发展新的治疗方法。

1 HCV入侵过程

HCV 入侵宿主细胞是一个需要受体分子参与的多步骤的过程。这些受体分子包括低密度脂蛋白

收稿日期: 2011-06-08; 修回日期: 2011-07-08

基金项目: 军队“十一五”医药卫生科研基金(06H021, 06Z027); 国家自然科学基金项目(30872247); 上海市重点学科(B901)

*通信作者: E-mail: hmren@yahoo.com

受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR)^[3]、树突细胞特异性细胞间黏附分子-3-结合非整合素分子 (DC-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN)/淋巴结特异性细胞内黏附分子 (liver/lymph node-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing integrin, L-SIGN)^[4-5]、CD81^[6-7]、B族I型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI)^[8-9] 以及紧密连接蛋白 claudin-1 (CLDN1)^[10] 和 occludin (OCLN)^[11]。

HCV 入侵过程大致如下: 首先, 糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAG) 及 LDL-R 促进病毒对宿主细胞的附着, 主要由 HCV 病毒体相关脂蛋白介导, 但不排除 HCV 包膜蛋白与细胞蛋白间的直接作用。随后, 病毒包膜蛋白分别与 SR-BI、CD81 以及 CLDN1 相互作用。HCV 与 SR-BI 和 CD81 这两种受体发生作用的顺序还不是非常明确, 但是, 目前认为 HCV 必须先与 SR-BI 接触, 在其诱导下才能与 CD81 分子结合。病毒入侵后期, 病毒与 SR-BI 和 CD81 发生作用并一起向紧密连接侧向移动, 因此认为 CLDN1 和 OCLN 在病毒的细胞间传递中起着重要的作用。HCV 随后通过网格蛋白介导的胞吞作用内化, 并可能在早期内体中进行融合。此外, 有研究表明某些细胞中的 CD81 伴侣分子 EWI-2wint 可阻断病毒颗粒与 CD81 的作用而使这些细胞免受病毒感染, 提示受体伴侣分子在病毒的入侵过程中也发挥重要作用^[12]。总之, HCV 入侵细胞过程受多因素调控, 包括多种入侵因子的存在和特异性抑制因子的缺如等。对新的入侵因子或抑制因子的发现将有助于进一步阐释 HCV 生命周期, 也将为设计新的抗病毒治疗方法提供依据。

由于缺乏有效的体外培养模型和小动物模型, 对于 HCV 生命周期的研究一直受阻。但近年来建立的假病毒 (HCVpp)^[13-15] 和真病毒 (HCVcc)^[16-18] 感染模型大大推动了对 HCV 入侵机制的研究。HCVpp (HCV pseudotype particles) 是一种重组病毒, 其衣壳来自于逆转录病毒 HIV 或 MLV, 包膜蛋白则是未经任何修饰的 HCV 包膜蛋白 E1 和 E2。HCVpp 很好地模拟了天然 HCV 病毒颗粒的细胞入侵过程, 由于携带了绿色荧光蛋白或荧光素酶报告基因, 检测也较为容易, 被认为是研究 HCV 入侵机制的有效工具^[13]。2005年, 一种新的 HCV 体外细胞培养模型 HCVcc (cell culture produced HCV virus) 构建成功。Wakita 等^[17] 构建了 HCV 2a 型全长复制子 JFH-1, 将体外转录制备的全长 RNA 转染细胞, 可

以不需适应性突变就能在体外培养的肝癌细胞系 Huh-7 细胞中有效复制, 并包装出具有感染性的 HCV 病毒颗粒。JFH1 株体外细胞培养模型的建立, 是 HCV 研究史上的重要里程碑, 为研究 HCV 入侵提供了很好的细胞模型。

2 SR-BI在HCV入侵过程中的作用

受体分子 SR-BI 于 1993 年由 Calvo 首次分离得到, 是一种含有 509 个氨基酸的糖蛋白, 有 1 个大的胞外环、2 个跨膜区和 2 个胞浆区, 环的两侧通过跨膜区与短的 N 端和 C 端胞内区相连接从而锚定在细胞膜上, 形似马蹄状^[19]。SR-BI 主要分布在肝脏和非胎盘期类固醇激素生成组织 (肾上腺、卵巢和睾丸等), 是经乙酰化和氧化的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的受体, 同时是高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的受体, 能够调节胆固醇在细胞和脂蛋白之间的运输, 并能够选择性从 HDL 中摄取酯化的胆固醇到细胞中^[19]。

大量的研究发现, 用抗体中和 SR-BI 或者用小干扰 RNA 下调 SR-BI 的表达后, HCVpp 和 HCVcc 的入侵受到抑制^[20-21], 表明 SR-BI 是 HCV 入侵过程中一个重要的受体分子。Evans 等^[10] 在试验中观察到 HCVcc 可以与表达 SR-BI 的 CHO (中国仓鼠卵巢细胞) 细胞结合, 而不能与表达 CD81 的 CHO 细胞结合, 提示 SR-BI 与病毒的作用先于 CD81。进一步研究发现, SR-BI 可以与 HCV 包膜蛋白 E2 特异性结合, 具体结合部位是 E2 蛋白中由 27 个氨基酸组成的高变区 1 (hypervariable region 1, HVR1)。Bankwitz 等^[22] 以缺失 HVR1 的 E2 蛋白与 SR-BI 进行结合实验, 发现结合力明显下降, 产生的低密度病毒颗粒减少且感染性降低。SR-BI 通过大胞外环与 E2 蛋白的 HVR1 相互作用, 但具体的肽段还不清楚。Catanese 等^[21] 用鼠源的 SR-BI 的片段去替代人源, 用这种嵌合的 SR-BI 与 E2 结合发现在第 70~87 位替代以后的结合力显著下降, 后又对 SR-BI 进行单个氨基酸丙氨酸替代突变后去与 E2 结合, 发现第 210 位的氨基酸是结合的必需位点, 提示 SR-BI 中可能存在两个或者多个与 HVR1 结合的部位。Dreux 等^[23] 在试验中发现不仅 SR-BI 的胞外环在 HCV 的入侵中起重要的作用, 缺失 C 末端三个氨基酸后, HCVcc 的入侵明显降低, 表明 C 端虽不直接参与与病毒颗粒的结合, 但在调节 SR-BI 的运输或者细胞定位中起重要作用。

SR-BI 在 HCV 入侵过程中不仅仅是简单地与

E2 蛋白结合。多项研究表明,不同的脂蛋白在 HCV 入侵中的作用不同: HDL 能够增强 HCV 的感染力; LDL 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 对 HCV 的感染力没有影响; 氧化的 LDL 能使 HCV 丧失感染力^[24-26]。这些脂蛋白都是 SR-BI 的配体, 而脂蛋白影响 HCV 入侵的机制还不清楚, 可能是通过 SR-BI 介导的。BLTs 是一种可以破坏 SR-BI 选择性脂吸收作用的药物, 加入到细胞中后可以消除 HDL 对 HCV 入侵的促进作用^[27]。Dreux 等^[28]的研究发现 HDL 中的脂蛋白 C-I (apoC-I) 起到促进 HCV 入侵的作用, 主要是促进入侵过程中的膜融合作用, 并且需要 SR-BI 的参与; 用缺失 HVR1 的 HCVpp 感染, 这种促进作用则不明显。因此推测 SR-BI 调节 HCV 入侵靶细胞的过程需要脂蛋白的参与, SR-BI 通过介导病毒包膜与脂蛋白之间的脂质交换作用, 促进病毒颗粒与细胞膜融合, 从而起到促进病毒入侵的作用。Vergeer 等^[29]在 2011 年 1 月的 *The New England Journal of Medicine* 报道 SR-BI 在人群中存在基因变异, P297S 突变携带者体内的 HDL 胆固醇水平增加。该突变会不会影响 HCV 的入侵, 突变的人群会不会较普通人群对 HCV 易感尚有待研究。

3 SR-BI 伴侣分子 PDZK1 的发现及其作用

PDZK1 也称为 NHERF3、CAP70、CLAMP 和 NaPi-Cap1, 是含有 4 个 PDZ 结构域的接头蛋白, 首先在癌细胞中分离鉴定^[30]。最初的研究认为 PDZK1 只在上皮细胞 (肝、肾、小肠细胞) 中表达, 但最近的研究表明其也能在内皮细胞中表达^[31]。PDZK1 含有 4 个 PDZ 结构域, 相对分子质量为 7×10^4 ^[32-34], 每个 PDZ 区域含有 80~90 个氨基酸, 通常与细胞极性、信号转导和细胞膜定位有关^[35-36]。人类基因组中编码的 PDZ 域有 250 多个, 可以组合成 100 多个蛋白, 广泛存在于从细菌、酵母、果蝇到高等动植物和后生动物的多种蛋白。PDZ 一般折叠成紧密球形结构, 含有 6 个 β 折叠和 2 个 α 螺旋^[37]。PDZ 结构域非常保守, 通常和配体蛋白的 C 末端以反向 β 折叠结合在 $\beta 2$ 和 $\alpha 2$ 形成的疏水性沟槽中, 能特异性地识别配体蛋白 C 末端的 5 个氨基酸残基 (部分可最多识别 7 个)^[38]。

Ikemoto 等^[39]首次鉴定了 PDZK1 可以与 SR-BI 结合, 称其为伴侣分子。该研究小组用 C45-GST (SR-BI 的 C 端 45 aa) 去亲和吸附小鼠肝细胞的膜提取物, 发现了一个未知的蛋白与之结合。经过 SDS/

PAGE 考马斯蓝染色确定其相对分子质量为 7×10^4 , 随后对其进行氨基酸测序, 根据其氨基酸序列设计引物。以肝细胞中的总 RNA 为模板, 反转录出 cDNA, 通过 PCR 的方法扩增出 P70 的序列, 经过比对分析确定为 PDZK1。自从 PDZK1 的 N 末端 PDZ1 可以与 SR-BI 的 C 末端结合被证实后^[39-41], 大量的体内体外实验开始关注这两者之间的互作对 HDL 介导的各种脂类运输的作用。在 PDZK1 敲除的小鼠中, 肝细胞中 SR-BI 的量降低了 95%, 血浆中的 HDL 中胆固醇的量上升 1.5~1.7 倍, 并且 HDL 颗粒呈现不正常增大^[32]。这与 SR-BI 敲除的小鼠出现的症状类似, 故 PDZK1 的缺失所导致的脂类代谢异常可能是通过影响 SR-BI 来介导的。PDZK1 与 SR-BI 的结合通过 PDZ1 与 SR-BI 的 C 末端相互识别, 但 PDZK1 对 SR-BI 的调节作用并不是仅仅依靠 PDZ1 的。Fenske 等^[41-42]研究了 PDZK1 的四个 PDZ 域在调节 SR-BI 中的作用, 构建了 PDZ1、PDZ1.2、PDZ1.2.3 和 PDZ1.2.3.4 四个质粒分别含有不同的 PDZ 结构域, 转到 WT (野生型) 和 KO (敲除型) 的小鼠体内, 抽提血液和肝脏样品, 检测胆固醇水平和 HDL 的大小。发现在 KO 的小鼠体内转染 PDZ1.2.3.4 后能够修复 PDZK1 缺失带来的脂质代谢障碍——体内胆固醇水平的升高和 HDL 颗粒的增大, 但转染 PDZ1、PDZ1.2 和 PDZ1.2.3 却没有这种作用。结果表明, PDZK1 虽通过 PDZ1 与 SR-BI 结合, 但仅有 PDZ1 还不足以发挥正常的对 SR-BI 的翻译后调节作用。可以推测, PDZK1 对 SR-BI 的调节作用需要完整的空间构型, PDZ2~4 可能在维持 PDZK1 的正确折叠、促进 PDZK1 的寡聚化或者与其他蛋白结合形成一个调节复合物等方面起作用。Lalonde 和 Bretscher^[43]报道了 PDZ3 在 PDZK1 寡聚化中的作用, 其他 PDZ 域的具体作用还需要通过实验进一步明确。

4 PDZK1 在 HCV 入侵中的作用

越来越多的研究发现, 不仅受体分子参与 HCV 的入侵过程, 某些受体的伴侣分子在病毒入侵中也有重要的作用。法国 Dubuisson 实验室和 Cocquere 实验室合作发现 CD81 伴侣分子 EWI-2wint 可阻断病毒颗粒与 CD81 的作用而使这些细胞免受病毒感染^[12]。在研究 SR-BI 调节 HDL 代谢时发现, 伴侣分子 PDZK1 具有与 SR-BI 的 C 末端结合, 调节其翻译后修饰的功能。因此 PDZK1 极有可能在 HCV 入侵中起到重要作用。

Eyre 等^[44]通过 RNA 干扰技术,建立了几乎零表达 PDZK1 的 Huh-7 细胞。在该细胞中, SR-BI 的表达量几乎没有变化,而且在细胞膜上能够检测到 SR-BI,即其能够正确的定位到细胞表面。用 HCVcc (JFH-1) 感染该细胞,与对照组相比较,细胞中 HCV 的 RNA 水平降低 40%。PDZK1 干扰后,细胞对 HCVcc 的敏感较对照降低 50%,用其他基因型的 HCV 也能得到类似的结果。流式细胞分析发现干扰后的细胞对 Jc1/GFP(绿色荧光蛋白)、Jc1/RFP(红色荧光蛋白)的敏感性较对照分别降低 80%、60%。用 HCVpp 模型也得到相似的结果,并发现干扰 PDZK1 对 HCV 入侵抑制作用有特异性,对其他假病毒入侵没有抑制作用。

为了更接近体内感染条件, Eyre 等^[44]构建了一个 HepG2+CD81 细胞系(在 HepG2 中表达 CD81),使其既有极性又能够支持 HCV 的入侵。同样地干扰 PDZK1 表达后发现 SR-BI 的表达量、膜定位几乎没有变化,但干扰后对 HCVcc 和 HCVpp 的敏感性明显降低。利用突变技术构建了一个可以抗拒 RNA 干扰的 PDZK1 表达质粒,将其转染到 PDZK1 干扰的细胞中再用 HCVcc (Jc1/Myc) 感染,定量检测 HCV 阳性率,发现可以“回复”细胞对 HCV 入侵的易感性^[44]。一系列实验都表明不管是在 HepG2 细胞还是在 Huh-7 细胞中, PDZK1 对 HCV 的入侵都有促进作用,但是这种促进的机制尚不明确。

PDZK1 对 HCV 入侵的促进作用可能是通过 SR-BI 介导的。在细胞表面可以发现 SR-BI 的 C 末端和 PDZK1 的 PDZ1 结构域部分重叠^[44]。在 Huh-7 细胞中,没有发现干扰 PDZK1 的表达影响 SR-BI 的表达和定位,但在极性细胞中转染 SR-BI^Δ509(缺失最后一个氨基酸的 SR-BI)后在细胞膜上没有检测到 SR-BI^Δ509^[44]。PDZK1 是 SR-BI 的伴侣分子,主要是调节 SR-BI 的翻译后修饰和运输,包括翻译后的正确折叠及定位、特定位点的修饰、寡聚化的形成等。PDZK1 促进 HCV 入侵的可能机制有:(1)PDZK1 的缺失引起 SR-BI 的错误定位,使其不能有效地与 HCV 结合;(2)PDZK1 的缺失引起 SR-BI 错误折叠,使其不能形成有效的三维结构,不能发挥受体的作用;(3)PDZK1 对 SR-BI 与 HVR1 结合的部位有修饰作用,缺失后会影 响 SR-BI 与 HVR1 的结合。确切的机制还需通过实验进一步地确认,总之 PDZK1 的缺失会减少稳态 SR-BI(即能与 HCV 有效结合的 SR-BI)的形成。

5 小结

丙型肝炎的治疗一直都在困扰着临床医师和患者,之所以缺乏有效的治疗方法,对其生命周期认识不完全是其中一个重要的原因。现阶段各种模型和研究方法的建立大大加速了研究进展,并寻找到很多治疗靶标,入侵过程是其中一个热点。HCV 入侵是一个需要受体分子参与的复杂过程,包膜蛋白与受体结合是病毒入侵第一环节,受病毒和宿主基因等多种因素的影响。SR-BI 是病毒入侵过程中的首位受体,与 HCV E2 蛋白中的 HVR1 结合影响病毒的感染性。由于受体的伴侣分子在病毒入侵中也起到一定的作用,因此,对于 SR-BI 伴侣分子 PDZK1 促进 HCV 入侵机制的深入研究,将进一步明确受体的伴侣分子在 HCV 入侵过程中的作用,完善对 HCV 生命周期的认识,也将有助于探讨新的 HCV 治疗靶标。

不仅仅 PDZK1 有促进 HCV 入侵的效果,其他带有 PDZ 域 的蛋白也有类似的效果,如与 claudin-1 和 occludin 结合的 ZO-1 和 ZO-2 等^[45]。至于会不会发现与其他受体分子作用的带有 PDZ 域的蛋白还需进一步的研究。HCV 入侵宿主细胞是一个需要受体分子参与的多步骤的复杂过程,每一个分子、每一个过程都有可能成为治疗的靶标。

[参 考 文 献]

- [1] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(9): 558-67
- [2] Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 2005, 436 (7053): 967-72
- [3] Molina S, Castet V, Fouruier-Wirth C, et al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *J Hepatol*, 2007, 46(3): 411-9
- [4] Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F, et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J Virol*, 2003, 77: 4070-80
- [5] Lozach PY, Amara A, Bartosch B, et al. C-type lectins L-SIGN and DC-SIGN capture and transmit infectious hepatitis C virus pseudotype particles. *J Biol Chem*, 2004, 279: 32035-45
- [6] Cormier EG, Tsamis F, Kajumo F, et al. CD81 is an entry coreceptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 7270-4
- [7] Flint M, von Hahn T, Zhang J, et al. Diverse CD81 proteins support hepatitis C virus infection. *J Virol*, 2006, 80: 11331-42

- [8] Grove J, Huby T, Stamatakis Z, et al. Scavenger receptor BI and BII expression levels modulate hepatitis C virus infectivity. *J Virol*, 2007, 81: 3162-9
- [9] Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *Embo J*, 2002, 21: 5017-25
- [10] Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*, 2007, 446: 801-5
- [11] Liu S, Yang W, Shen L, et al. Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *J Virol*, 2008, 83: 2011-4
- [12] Rocha-Perugini V, Montpellier C, Delgrange D, et al. The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry. *PLoS One*, 2008, 3(4): 1866
- [13] Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudoparticles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *J Exp Med*, 2003, 197: 633-42
- [14] Drummer HE, Maerz A, Pountourios P. Cell surface expression of functional hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins. *FEBS Lett*, 2003, 546: 385-90
- [15] Hsu M, Zhang J, Flint M, et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 7271-6
- [16] Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 2005, 309: 623-6
- [17] Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med*, 2005, 11: 791-6
- [18] Zhong J, Gastaminza P, Cheng G, et al. Robust hepatitis C virus infection *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 9294-9
- [19] Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocr Rev*, 2003, 24: 357-87
- [20] Regeard M, Trotard M, Lepeere C, et al. Entry of pseudotyped hepatitis C virus into primary human. *J Viral Hepatitis*, 2008, 15: 865-70
- [21] Catanese MT, Ansuini H, Graziani R, et al. Role of scavenger receptor class B type I in hepatitis C virus entry: kinetics and molecular determinants. *J Virol*, 2010, 84: 34-43
- [22] Bankwitz D, Steinmann E, Bitzegeio J, et al. Hepatitis C virus hypervariable region 1 modulates receptor interactions, conceals the CD81 binding site, and protects conserved neutralizing epitopes. *J Virol*, 2010, 84: 5751-63
- [23] Dreux M, Dao Thi VL, Fresquet J, et al. Receptor complementation and mutagenesis reveal SR-BI as an essential HCV entry factor and functionally imply its intra- and extra-cellular domains. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(2): e1000310
- [24] Bartosch B, Verney G, Dreux M, et al. An interplay between hypervariable region 1 of the hepatitis C virus E2 glycoprotein, the scavenger receptor BI, and high-density lipoprotein promotes both enhancement of infection and protection against neutralizing antibodies. *J Virol*, 2005, 79: 8217-29
- [25] Voisset C, Callens N, Blanchard E, et al. High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I. *J Biol Chem*, 2005, 280: 7793-9
- [26] von Hahn T, Lindenbach BD, Boullier A, et al. Oxidized low-density lipoprotein inhibits hepatitis C virus cell entry in human hepatoma cells. *Hepatology*, 2006, 43: 932-42
- [27] Nieland TJ, Penman M, Dori L, et al. Discovery of chemical inhibitors of the selective transfer of lipids mediated by the HDL receptor SR-BI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 15422-7
- [28] Dreux M, Boson B, Ricard-Blum S, et al. The exchangeable apolipoprotein ApoC-I promotes membrane fusion of hepatitis C virus. *J Biol Chem*, 2007, 282 (44): 32357-69
- [29] Vergeer M, Korporaal SJ, Franssen R, et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N Engl J Med*, 2011, 64(2): 136-45
- [30] Kocher O, Comella N, Tognazzi K, Brown LF. Identification and partial characterization of PDZK1: A novel protein containing PDZ interaction domains. *Lab Invest*, 1998, 78: 117-25
- [31] Zhu W, Saddar S, Seetharam D, et al. The scavenger receptor class B type I adaptor protein PDZK1 maintains endothelial monolayer integrity. *Circ Res*, 2008, 102: 480-7
- [32] Kocher O, Yesilaltay A, Cirovic C, et al. Targeted disruption of the PDZK1 gene in mice causes tissue-specific depletion of the high density lipoprotein receptor scavenger receptor class B type I and altered lipoprotein metabolism. *J Biol Chem*, 2003, 278: 52820-5
- [33] Silver DL. A carboxyl-terminal PDZ-interacting domain of scavenger receptor B, type I is essential for cell surface expression in liver. *J Biol Chem*, 2002, 277: 34042-7
- [34] Silver DL, Tall AR. The cellular biology of scavenger receptor class B type I. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12: 497-504
- [35] Hung AY, Sheng M. PDZ domains: structural modules for protein complex assembly. *J Biol Chem*, 2002, 277: 5699-702
- [36] Noury C, Grant SG, Borg JP. PDZ Domain Proteins: Plug and play! *Sci Stoke*, 2003, 179: re7
- [37] Doyle DA, Lee A, Lewis J, et al. Crystal structures of a complexed and peptide-free membrane protein-binding domain: Molecular basis of peptide recognition by PDZ. *Cell*, 1996, 85: 1067-76
- [38] Tonikian R, Zhang Y, Sazinsky SL, et al. A specificity map for the PDZ domain family. *PLoS Biol*, 2008, 6(9): e239
- [39] Ikemoto M, Arai H, Feng D, et al. Identification of a PDZ-domain-containing protein that interacts with the scavenger receptor class B type I. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000,

- 12(97): 6538-43
- [40] Kocher O, Birrane G, Tsukamoto K, et al. *In vitro* and *in vivo* analysis of the binding of the C terminus of the HDL receptor scavenger receptor class B, type I (SR-BI), to the PDZ1 domain of its adaptor protein PDZK1. *J Biol Chem*, 2010, 285(45): 4999-5010
- [41] Fenske S, Yesilaltay A, Pal R, et al. Normal hepatic cell-surface localization of the high-density lipoprotein receptor, SR-BI, depends on all four PDZ domains of PDZK1. *J Biol Chem*, 2009, 284: 5797-806
- [42] Fenske S, Yesilaltay A, Pal R, et al. Overexpression of the PDZ1 domain of PDZK1 blocks the activity of hepatic scavenger receptor, class B, type I by altering its abundance and cellular localization. *J Biol Chem*, 2008, 283: 22097-104
- [43] Lalonde D, Bretscher A. The scaffold protein PDZK1 undergoes a head-to-tail intramolecular association that negatively regulates its interaction with EBP50. *Biochemistry*, 2009, 48: 2261-71
- [44] Eyre NS, Drummer HE, Beard MR. The SR-BI partner PDZK1 facilitates hepatitis C virus entry. *PLoS Pathog*, 2010, 6(10): e1001130
- [45] Itoh M, Furuse M, Morita K, et al. Direct binding of three tight junction-associated MAGUKs, ZO-1, ZO-2, and ZO-3, with the COOH termini of claudins. *J Cell Biol*, 1999, 147(6): 1351-63