

疱疹病毒膜融合的分子机制*

王晓佳**

(中国农业大学动物医学院, 农业部人畜共患病重点开放实验室, 北京 100193)

摘要 囊膜病毒与宿主细胞的膜融合是病毒入侵宿主细胞的重要过程, 这一过程涉及到病毒囊膜表面糖蛋白与宿主细胞表面受体之间的相互作用和构象变化. 疱疹病毒有多个糖蛋白及不同类型的细胞作用受体, 相应的受体-糖蛋白复合体构成方式也有多种, 其引致的膜融合机制被认为是目前病毒融合机制研究中最复杂的, 近年来被广泛研究并取得突破性进展. 从病毒糖蛋白与相应受体的结构与功能、受体-糖蛋白复合体的形成与入侵途径, 以及膜融合模式几个方面, 全面综述疱疹病毒膜融合的分子机制, 并展望了未来研究趋势.

关键词 疱疹病毒, 受体-糖蛋白复合体, 结构与功能, 膜融合

学科分类号 Q6

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00037

囊膜病毒入侵宿主细胞是非常复杂的过程, 不同囊膜病毒入侵的分子机制不同, 但也有相似之处, 根据糖蛋白的构象变化特征, 反转录病毒、正黏病毒、纤丝病毒、副黏病毒与冠状病毒被归为 I 类囊膜病毒^[1]; 黄病毒与披膜病毒被归为 II 类囊膜病毒^[2]; 疱疹病毒、弹状病毒与杆状病毒既综合了 I 类与 II 类病毒的某些特征, 又有其不同之处, 因此被归为新型病毒, 即 III 类囊膜病毒. 疱疹病毒有 α 、 β 与 γ 三个病毒亚科, 常见的 α -疱疹病毒亚科以简单疱疹病毒-1 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 与水痘带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 为代表; β -疱疹病毒亚科以人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 与人疱疹病毒-6 (human herpesvirus-6, HHV-6) 为代表; γ -疱疹病毒亚科以 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 为代表. 疱疹病毒终生感染宿主, 并在细胞中建立潜伏期, 在机体抵抗力下降的情况下被重新激活, 且可引起从简单的口腔和外生殖器溃疡到非常严重的肿瘤和脑炎等一系列疾病. 疱疹病毒囊膜与宿主细胞膜融合的机制被认为是最复杂的病毒入侵机制, 本文将围绕这个科学论题进行全面综述.

1 入侵相关糖蛋白与相应受体的结构与功能

疱疹病毒囊膜表面包含至少 12 个糖蛋白(gA~

gL), 病毒侵入细胞是由其中几种糖蛋白协作完成的, 这些糖蛋白之间及与宿主细胞表面受体之间的相互作用与构象变化贯穿着病毒感染的整个过程, 如附着、侵入、复制以及细胞间的扩散过程, 糖蛋白还可作为重要的适应性免疫靶点, 在激活早期的先天性免疫方面起到重要作用^[3]. 疱疹病毒可能通过不同糖蛋白与同一种受体的结合而导致病毒入侵, 也可能通过同一种糖蛋白与不同受体作用而入侵不同细胞, 疱疹病毒有多种糖蛋白-受体构成形式, 这可能与病毒入侵模式的多样性相关^[4], 已知的疱疹病毒糖蛋白及其作用受体见图 1. 下文将详细论述疱疹病毒入侵的关键糖蛋白 gD、gE、gB、gC、gH 与 gL 及其相应受体的研究进展.

1.1 糖蛋白 gD 与 gE 及其相应受体

常见疱疹病毒中仅 HSV-1 有 gD 糖蛋白, gD 含有从宿主细胞基因中获取的 V 形免疫球蛋白 (IgV) 核结构, 在病毒入侵过程中的主要功能是与受体结合后激活膜融合过程. 晶体三维结构与突变试验结果表明, gD 糖蛋白 1~260 位氨基酸为受体结合区域, 261~316 位为膜融合激活直接相关区

* 教育部“全国优秀博士学位论文作者专项资金”资助项目 (2006079) 和教育部“博士点新教师基金”资助项目 (20070019068).

** 通讯联系人.

Tel: 010-62732807, E-mail: wangxj@cau.edu.cn

收稿日期: 2010-01-15, 接受日期: 2010-03-22

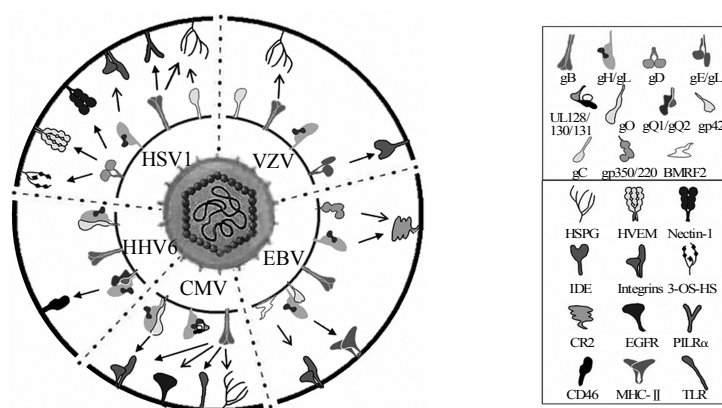


Fig. 1 Viral glycoproteins of herpesvirus and corresponding cellular receptors

图1 疱疹病毒糖蛋白及相应受体

描绘了病毒入侵过程中相互作用的病毒糖蛋白(内环上)与细胞表面受体(外环上), 部分参照文献[3].

域^[4]. 经由 3-O- 硫乙酰转移酶特别修饰的硫酸乙酰肝素(3-OS-HS)、免疫球蛋白超级大家族中的结合素(nectin), 以及肿瘤坏死因子中的疱疹病毒入侵介导蛋白(herpesvirus entry mediator, HVEM), 这些互不相关的细胞表面分子为常见的 gD 糖蛋白结合或融合受体, 基因敲除小鼠模型试验进一步证明这些受体在病毒感染中的直接作用^[5-9], 但这三种受体在侵入过程中并不以共受体形式存在, 其解释可能与 HS 结合位点覆盖了 HVEM 的结合位点相关^[3,5]. 有趣的是, 均由 IgV 折叠构成的 VZV gE(以 gE-gI 二聚体存在)与 HSV-1 gD 糖蛋白被认为来自重复基因, VZV 无 gD 糖蛋白, gE 为病毒重要的受体结合糖蛋白, 其受体胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)直接参与严格的细胞结合毒 VZV 入侵早期感染细胞与相邻细胞的膜融合过程(cell-to-cell)^[7-8]; 非细胞结合毒 HSV-1 gE 不为病毒粒子入侵宿主细胞所必需, gE 糖蛋白的主要功能是促进病毒在细胞间的扩散, 而 gD 直接参与 HSV-1 入侵早期病毒粒子与宿主细胞的膜融合过程(cell-free virus)^[3,5].

1.2 gB 与 gC 糖蛋白及其相应受体

疱疹病毒保守的 gB 糖蛋白呈纤突状三聚体, 单体 gB 分子被分为 5 个区域(I ~ V), 其中包含 2 个串联的 PH 区域(pleckstrin homology), PH1 由整个区域 II 构成, PH2 占据了区域 I 的前半部分, 此区域作为胞浆信号传导途径中磷酸肌醇结合的脚手架, 被认为是蛋白质相互作用位点^[9]. HSV-1 gB 糖蛋白与含有可溶性胞外域的 EBV gB 均可形成玫瑰花环, 这可能与 gB 区域 I 顶端两个相似的强疏

水性环状区域, 即融合环相关, 当疏水性残基突变后不再形成花环时, gB 突变体也同时失去与其他糖蛋白的互作及介导细胞间扩散的功能, 推测融合环的疏水性及膜融合过程中的能量需要有关^[10-11]. 此外, gB 糖蛋白 2 段七肽重复区域(heptad repeat, HR)在病毒入侵细胞后可形成以 α 螺旋为核心的三聚体结构, 这与 I 类囊膜病毒融合糖蛋白相似, 而 gB 的融合环位于 2 个 β 发夹结构的顶端, 则与 II 类病毒融合糖蛋白相似, 疱疹病毒 gB 糖蛋白与弹状病毒科口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV) G 糖蛋白, 以及杆状病毒科杆状病毒(baculovirus) gp64 糖蛋白被归为 III 类囊膜病毒融合糖蛋白, 又称新型病毒糖蛋白^[11-12]. HSV-1 gC 与 gB 均可通过结合乙酰肝素粘多糖(heparan sulfate glycan, HSPG)介导病毒入侵过程, 但 gC 缺失时 gB 可独自发挥功能, 同时 gB 与宿主细胞的结合也可以不依赖 HSPG, 最近证明成对免疫球蛋白样受体 2 型 alpha (paired immunoglobulin like-type 2 receptor alpha, PILR α)为 HSV-1 gB 的入侵共受体^[13]. VZV 与 HCMV gB 糖蛋白的作用受体均为 HSPG, 同时 HCMV gB 还可结合到整合素(integrin)或表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)从而促进病毒入侵过程^[3,11].

1.3 糖蛋白 gH-gL 及其相应受体

疱疹病毒糖蛋白 gH-gL 常以异源二聚体结构存在, gH 含有大片的胞外域与单个跨膜锚区, 而 gL 无跨膜区, HSV-1 gH 的 19~323 位氨基酸与 gL 的 20~161 位氨基酸为其结合作用域. gL 的功能曾被认为是作为分子伴侣以确保 gH 的正确折

叠,事实上远不止于此, gL 缺乏时 gH 只存在于内质网上而不能结合到病毒外膜,或者不能与细胞受体作用,而一些病毒突变株 gH 的抗原决定簇在缺乏 gL 的情况下也不能形成^[14]. gH 被认为是疱疹病毒-细胞膜融合过程中的效应因子,其与 I 类囊膜病毒融合糖蛋白有许多相似之处,包括 HR1 与 HR2 区域也可相互作用形成 α 螺旋三聚体结构^[15]. 疱疹病毒糖蛋白 gH 的作用受体相对复杂. HSV-1 以及 CMV 的 gH 相应作用受体均为整合素^[16];但是 HHV-6 糖蛋白 gH-gL 与 gQ 结合后通过白细胞分化抗原 46(cluster of differentiation 46, CD46)的受体作用而入侵宿主细胞,而与糖蛋白 gO 结合后则利用其他未知受体介导病毒入侵^[17];此外,EBV gH-gL 作用受体为整合素,但是与 gp42 结合后还可通过组织相容性复合体 II 类(MHC II)的作用入侵相应细胞^[18].

1.4 基于糖蛋白-受体结构研究发现的抗病毒活性蛋白

在解析疱疹病毒糖蛋白与相应受体的结构与功能的基础上,科学家们发现一些蛋白质(或多肽)可通过竞争性结合作用而抑制病毒入侵,首先值得注意的是广泛存在于多种细胞上的硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)及其类似物(如 3-OS-HS 与 HSPG). 多种病毒都可利用 HS 作为入侵受体,有的病毒可通过糖蛋白特异地附着于 HS 而直接导致病毒入侵,而有的病毒则通过结合 HS 以促使病毒糖蛋白与第二受体的结合从而启动入侵过程. 疱疹病毒也广泛利用 HS 作为入侵受体或共受体,细胞双染色法表明,HS 不仅与病毒附着细胞相关,也与病毒在细胞间的扩散相关^[19]. 研究发现,乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)可通过作用于细胞表面的 HS 从而抑制疱疹病毒的附着、复制与细胞间扩散过程,但源于 Lf 氨基端的乳铁蛋白肽(lactoferricin, Lfcin)则只在 HSV-1 的附着及内化后的入侵晚期阶段发

挥抑制活性^[20],以 HS 为靶点设计的相对广谱的抗病毒蛋白类药物成为现今病毒学的研究热点之一. 此外,近期的研究还表明,与 I 类囊膜病毒融合糖蛋白的 HR 相似,源于疱疹病毒糖蛋白 gB 与 gH HR 区域的多肽也可通过竞争性结合其作用配体而发挥抗病毒活性^[9, 11-12, 15],科学家们正以此为基础研究更加稳定高效的抗病毒入侵阻遏物,鉴于囊膜病毒入侵模式的相似性,相关研究可为开发抗病毒制剂提供新策略.

2 受体-糖蛋白复合体与病毒入侵途径

科学家们采用免疫共沉淀、生物分子互补、蛋白质结晶及细胞学研究方法证明 HSV-1 入侵初期(15~30 min)形成了受体-糖蛋白复合体 HVEM/gD/gH-gL/gB 或 nectin/gD/gH-gL/gB^[21-22],此复合体介导病毒通过膜融合途径入侵包括非洲绿猴肾细胞(Vero)与人喉癌细胞 2(Hep2)在内的多种细胞;此外,VZV 的 IDE/gE-gI/gB 受体-糖蛋白复合体可介导病毒感染细胞与邻近的成纤维细胞直接融合^[7-8, 23];HCMV 的 integrin/gH-gL/gO 复合体可介导病毒通过膜融合途径入侵成纤维细胞^[24], integrin/gH-gL/UL128~131 复合体则介导 HCMV 实验室株通过胞吞途径入侵视网膜色素上皮细胞及内皮细胞^[25];HHV-6 的 CD46/gH-gL/gQ 复合体介导病毒通过膜融合途径入侵 T 淋巴细胞^[17];EBV 的 MHC-II /gH-gL/gp42/gB 复合体介导病毒通过胞吞途径入侵 B 淋巴细胞^[18], integrin/gH-gL/gB 复合体则介导病毒通过直接融合途径入侵上皮细胞^[26]. 综上,疱疹病毒可通过形成不同的受体-糖蛋白复合体结构介导病毒入侵宿主细胞,而相同病毒入侵不同宿主细胞所形成的复合体也无特定构成模式,其导致的入侵途径也不同,这引起了病毒学家的广泛兴趣. 疱疹病毒入侵早期形成的受体-糖蛋白复合体及其引致的病毒入侵途径见表 1.

Table 1 Receptor-glycoprotein complex of herpesviruses and viral entry pathways

表 1 疱疹病毒受体-糖蛋白复合体与病毒入侵途径

病毒	受体-糖蛋白复合体	病毒入侵途径	参考文献
HSV-1	HVEM/gD/gH-gL/gB Nectin/gD/gH-gL/gB	膜融合入侵多种细胞	Gianni T, 2007; 2009
VZV	IDE /gE-gI/gB	感染细胞与邻近细胞融合	Li Q, 2006; Ali M A, 2009
HCMV	Integrin/gH-gL/gO Integrin/gH-gL/UL128-131	膜融合入侵成纤维细胞 胞吞入侵上皮细胞	Kinzler E R, 2002 Ryckman B J, 2008
HHV-6	CD46/gH-gL/gQ	膜融合入侵 T 淋巴细胞	Pedersen S M, 2006
EBV	MHC- II /gH-gL/gp42/gB Integrin/gH-gL/gB	胞吞入侵 B 淋巴细胞 膜融合入侵上皮细胞	Kirschner A N, 2006 Chesnokova L S, 2009

3 疱疹病毒与宿主细胞膜融合模式

疱疹病毒膜融合模式曾被解释为“开关学说”，即某些糖蛋白影响其他糖蛋白发挥作用，直到病毒生命周期中出现某种转机，如 γ -亚科的鼠疱疹病毒-68(murine gammaherpesvirus-68, MHV-68)入侵过程中糖蛋白 gp150 可通过覆盖 gH-gL 作用位点以阻止糖蛋白之间的相互作用，直至 gB 通过阻止 gp150 而解除这种抑制作用，继而再通过 gH-gL/gB 复合体的形成以开始病毒的入侵过程^[27]，这直接支持了开关学说；近年来更多研究结果支持“激活/补充”学说，即某些糖蛋白与受体结合后激活其他糖蛋白，使后者发生分子重排，形成的受体-糖蛋白复合体引致膜融合发生^[3,5]。2008 年, Maurer 等^[28]用低温电子 X 射线照相术解析了 HSV-1 与细胞膜

融合过程中糖蛋白入侵中间体的天然三维结构，更直接支持了此学说。根据之前的研究结果，研究得较为成熟的 HSV-1 受体-糖蛋白复合体介导的膜融合分子模式可归结如下：gD 糖蛋白结合到细胞受体后经历构象变化并激活 gH-gL，后者结构变化过程中可伸出某个片段(推测是融合肽)结合到细胞膜上，促使病毒囊膜与宿主细胞膜相互靠近(形成半融合)^[29]，此构象变化使 gB 糖蛋白加入到 gH-gL 复合体结构，这个过程中 gB 的某个片段(推测是内部融合肽)结合到细胞膜上并形成伸长的茎类似结构，gB 糖蛋白的加入促使受体/gD/gH-gL/gB 融合核最终形成并进一步稳定两膜的融合^[11,28]。gC 与 gE 糖蛋白可保护复合体的形成使其不被抗体中和，即所谓的屏蔽(shield)效应，这应该与病毒的免疫逃逸相关^[30]。HSV-1 膜融合模式见图 2。

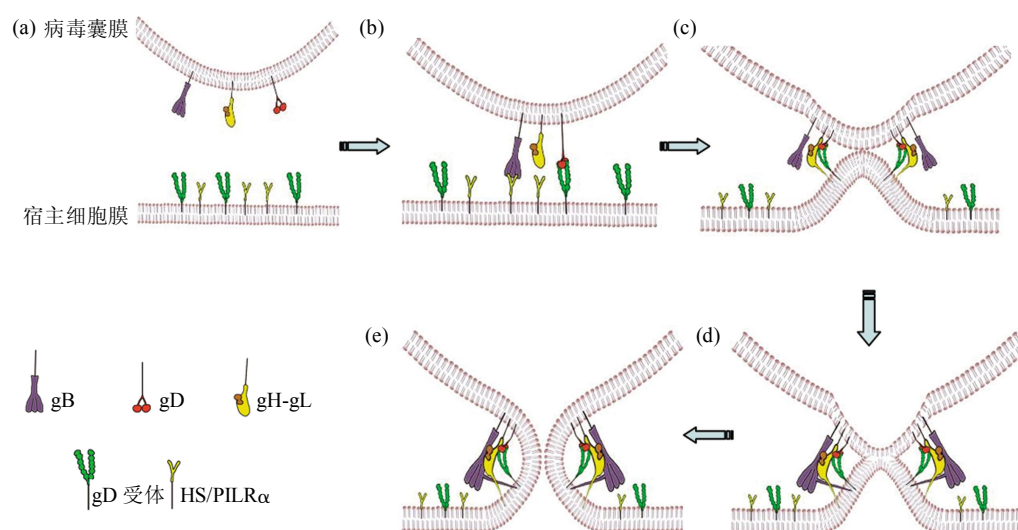


Fig. 2 Molecular model of HSV-1 membrane fusion

图 2 HSV-1 病毒膜融合的模式

为 HSV-1 病毒膜融合过程的模式化描述。(a) 病毒囊膜上的糖蛋白没有与宿主细胞膜上的受体结合，因此膜融合没有被激活。(b) 病毒囊膜向宿主细胞膜靠近，此时糖蛋白 gD 与 gB 分别与相应受体结合。(c) gD-受体突破空间阻碍从而激发膜融合发生，通过与 gH-gL 结合使后者发生构象变化，并分出某个片段与宿主细胞膜结合而促使两膜靠拢(半融合状态)。(d) 糖蛋白 gB 随之加入到受体-gD/gH-gL 复合体，并分出某个片段与宿主细胞膜结合。(e) gB 进一步稳定融合核的形成并促使两膜融合。

4 展 望

科学家们已初步解析 α -疱疹病毒 HSV-1 的受体-糖蛋白复合体介导膜融合的分子机制，但其中还有一些细节值得探讨，如糖蛋白 gD、gB 以及 gH-gL 都有作用受体，其如何协同参与病毒附着细

胞、入侵糖蛋白复合体形成，以及后期的病毒内化及细胞间扩散过程，同时 gH-gL 与 gB 的变构过程中伸出的片段及其中的能量动力学变化尚不清楚；此外， β 与 γ 疱疹病毒亚科的相关研究支持了激活/补充学说，但融合机制中还有很多疑问尚待深入研究，相信是未来的热点研究方向。

参 考 文 献

- [1] 王晓佳, 张卫红, 汪 明等. 囊膜病毒膜融合的分子机制. 生物化学与生物物理进展, 2004, **31**(6): 482-491
Wang X J, Zhang W H, Wang M, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2004, **31**(6): 482-491
- [2] 王晓佳, 汪 明. II类囊膜病毒膜融合的分子机制. 生物化学与生物物理进展, 2007, **34**(7): 682-686
Wang X J, Wang M. Prog Biochem Biophys, 2007, **34**(7): 682-686
- [3] Heldwein E E, Krummenacher C. Entry of herpesviruses into mammalian cells. Cell Mol Life Sci, 2008, **65**(11): 1653-1668
- [4] Fusco D, Forghieri C, Campadelli-Fiume G. The pro-fusion domain of herpes simplex virus glycoprotein D(gD) interacts with the gD N terminus and is displaced by soluble forms of viral receptors. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, **102**(26): 9323-9328
- [5] 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): 313-326
- [6] Taylor J M, Lin E, Susmarski N, *et al.* Alternative entry receptors for herpes simplex virus and their roles in disease. Cell Host Microbe, 2007, **2**(1): 19-28
- [7] Li Q, Ali M A, Cohen J I. Insulin degrading enzyme is a cellular receptor mediating varicella-zoster virus infection and cell-to-cell spread. Cell, 2006, **127**(2): 305-316
- [8] Reichelt M, Brady J, Arvin A M. The replication cycle of varicella-zoster virus: analysis, and virion assembly at the single-cell level. J Virol, 2009, **83**(3): 3904-3918
- [9] Heldwein E E, Lou H, Bender F C, *et al.* Crystal structure of glycoprotein B from herpes simplex virus 1. Science, 2006, **313**(5784): 217-220
- [10] Backovic M, Jardetzky T S, Longnecker R. Hydrophobic residues that form putative fusion loops of Epstein-Barr virus glycoprotein B are critical for fusion activity. J Virol, 2007, **81**(17): 9596-9600
- [11] Backovic M, Jardetzky T S. Class III viral membrane fusion proteins. Curr Opin Struct Biol, 2009, **19**(2): 189-196
- [12] Galdiero S, Vitiello M, D'Isanto M, *et al.* The identification and characterization of fusogenic domains in herpes virus glycoprotein B molecules. Chembiochem, 2008, **9**(5): 758-767
- [13] 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): 935-944
- [14] Cairns T M, Friedman L S, Lou H, *et al.* N-terminal mutants of herpes simplex virus type 2 gH are transported without gL but require gL for function. J Virol, 2007, **81**(10): 5102-5111
- [15] Browne H M. The role of glycoprotein H in herpesvirus membrane fusion. Protein Peptide Lett, 2009, **16**(7): 760-765
- [16] Wang X, Huang D Y, Huong S M, *et al.* Integrin alphavbeta3 is a coreceptor for human cytomegalovirus. Nat Med, 2005, **11**(5): 515-521
- [17] Pedersen S M, Höllsberg P. Complexities in human herpesvirus-6A and -6B binding to host cells. Virology, 2006, **356**(1-2): 1-3
- [18] Kirschner A N, Omerovic J, Popov B, *et al.* Soluble Epstein-Barr virus glycoproteins gH, gL, and gp42 form a 1 : 1 : 1 stable complex that acts like soluble gp42 in B-cell fusion but not in epithelial cell fusion. J Virol, 2006, **80**(19): 9444-9454
- [19] Tiwari V, Darmani N A, Thrush G R. An unusual dependence of human herpesvirus-8 glycoprotein-induced cell-to-cell fusion on heparin sulfate. Biochem Biophys Res Commun, 2009, **390**(3): 382-387
- [20] Jenssen H, Sandvik K, Andersen J H, *et al.* Inhibition of HSV cell-to-cell spread by lactoferrin and lactoferricin. Antivir Res, 2008, **79**(3): 192-198
- [21] Gianni T, Forghieri C, Campadelli-Fiume G. The herpesvirus glycoproteins B and H. L are sequentially recruited to the receptor-bound gD to effect membrane fusion at virus entry. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, **104**(9): 3668-3673
- [22] Gianni T, Amasio M, Campadelli-Fiume G. Herpes simplex virus gD forms distinct complexes with fusion executors gB and gH/gL in part through the C-terminal profusion domain. J Biol Chem, 2009, **284**(26): 17370-17382
- [23] Ali M A, Li Q, Fischer E R, *et al.* The insulin degrading enzyme binding domain of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is important for cell-to-cell spread and VZV infectivity, while a glycoprotein I binding domain is essential for infection. Virology, 2009, **386**(2): 270-279
- [24] Kinzler E R, Theiler R N, Compton T. Expression and reconstitution of the gH/gL/gO complex of human cytomegalovirus. J Clin Virol, 2002, **25**(2): 87-95
- [25] Ryckman B J, Chase M C, Johnson D C. HCMV gH/gL/UL128-131 interferes with virus entry into epithelial cells: Evidence for cell type-specific receptors. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(37): 14118-14123
- [26] Chesnokova L S, Nishimura S L, Hutt-Fletcher L M. Fusion of epithelial cells by Epstein-Barr virus proteins is triggered by binding of viral glycoproteins gHgL to integrins alphavbeta6 or alphavbeta8. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, **106**(48): 20464-20469
- [27] Gillet L, Stevenson P G. Evidence for a multiprotein gamma-2 herpesvirus entry complex. J Virol, 2007, **81**(23): 13082-13091
- [28] Maurer U E, Sodeik B, Grünwald K. Native 3D intermediates of membrane fusion in herpes simplex virus 1 entry. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(30): 10559-10564
- [29] Subramanian R P, Geraghty R J. Herpes simplex virus type 1 mediates fusion through a hemifusion intermediate by sequential activity of glycoproteins D, H, L, and B. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, **104**(8): 2903-2908
- [30] Hook L M, Huang J, Jiang M, *et al.* Blocking antibody access to neutralizing domain on glycoproteins involved in entry as a novel mechanism of immune evasion by herpes simplex virus type 1 glycoproteins C and E. J Virol, 2008, **82**(1): 6935-6941

The Molecular Mechanism of Herpesvirus Membrane Fusion*

WANG Xiao-Jia**

(College of Veterinary Medicine, Key Laboratory of Zoonosis of Ministry of Agriculture, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Abstract Membrane fusion between the viral envelope and host cell membrane is a key step for an enveloped virus entering into the host cell. The process involves intricate interactions between and conformational changes of viral envelope glycoproteins and corresponding cellular receptors. Herpesvirus contains many glycoproteins and different types of cellular receptors, the transformable receptor-glycoprotein complex constitutes a multipartite entry-fusion system. The molecular mechanisms of membrane fusion are generally regarded as the one of the most challenging issues in the study of enveloped virus. Much progress has been made recently in achieving a substantially improved knowledge base of this subject. A comprehensive review was presented on the structures and functions of important viral glycoproteins and receptors, formation of a receptor-glycoprotein complex during herpesvirus entry, and associated pathways. Detailed models of viral membrane fusion are also given. In addition, the prospect of future research is addressed.

Key words herpesvirus, receptor-glycoprotein complex, structure and function, membrane fusion

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00037

*This work was supported by grants from Authors of National Excellent Doctoral Dissertations of PR China (FANEDD)(2006079) and The Doctoral Special Fund for New Teachers of Education Ministry of China (20070019068).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-62732807, E-mail: wangxj@cau.

edu.cn

Received: January 15, 2010 Accepted: March 22, 2010