

Dariusz Kmiecik, Łukasz Kruszyna, Mariusz Łaciński

Katedra Biochemii i Biologii Molekularnej, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań, tel. (0-61) 8546513, faks (0-61) 8546510, e-mail: dkmiec@am.poznan.pl

Wpłynęło w kwietniu 2006 r.

1. Wstęp. 2. Glikoproteiny otoczki wirusa HCV: E1 i E2. 3. Wiązanie HCV przez receptor lipoprotein o niskiej gęstości. 4. Antygen przeciwciał antyproliferacyjnych, CD81. 5. Receptor zmiatający klasy B typu 1. 6. Lektyny L-SIGN i DC-SIGN. 7. Rola glikoamino-glikanów w wiązaniu HCV. 8. Receptor asialoglikoproteinowy. 9. Podsumowanie

Cellular receptors binding hepatitis C virus

Abstract: In this article the putative receptors for hepatitis C virus (HCV) have been described. HCV is the major agent of non-A, non-B viral hepatitis, resulting in a chronic liver inflammation and cirrhosis, and ultimately, in some cases, in hepatocellular carcinoma. Since a discovery in 1992 of plasma HCV association with low-density lipoproteins (LDL), a receptor for LDL has been proposed as an entry site of HCV to hepatocytes. However, subsequent reports have showed presence of the virus in extrahepatic tissues and another molecule, CD81, has been implicated in the process of entry. Because HCV is mainly hepatotropic virus, and CD81 is expressed widely on different types of cells, it does not seem to play a role as a main target molecule for HCV. It is thought rather that a process of HCV entry to a cell requires at least two molecules, the scavenger receptor class B type 1 (SR-B1), and CD81 as a coreceptor, and perhaps some other molecules. In addition, liver-specific lectin, L-SIGN, present on liver sinusoidal endothelial cells, might facilitate HCV infection *in trans*, i.e. by capturing the viral particles and redirecting them to the surrounding receptors on hepatocytes. DC-SIGN, another lectin present on dendritic cells, might participate in internalization of HCV to immature dendritic cells, which in turn, would serve as a reservoir of this virus. It has also been indicated that cell surface glycosaminoglycans, such as heparan sulfate, might accelerate the process of infection, by retaining and concentrating HCV particles around appropriate receptors.

1. Introduction. 2. HCV envelope' glycoproteins, E1 and E2. 3. Low-density lipoprotein binding of HCV. 4. Target of anti-proliferative antibody, CD81. 5. The scavenger receptor class B type 1. 6. L-SIGN and DC-SIGN lectins. 7. Role of glycosaminoglycans in HCV binding. 8. The asialoglycoprotein receptor. 9. Conclusion

Słowa kluczowe: wirus zapalenia wątroby typu C, glikoproteiny otoczki E1 i E2, receptory komórkowe wirusa

Kej words: ??? ??? ??? ???

1. Wstęp

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) około 170–200 milionów ludzi na świecie jest zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*, HCV) należącym do rodziny Flawiwirusów (*Flaviviridae*) [5]. Zakażenie to, w fazie przewlekłej, powoduje uszkodzenie wątroby, prowadzące do marskości tego narządu, a w końcu, w niektórych przypadkach do raka wątroby [66]. Genom HCV stanowi nić RNA(+) o długości ok. 9400 nukleotydów. Po translacji, następującej w oparciu o tzw. IRES (*internal ribosome entry site*), pierwotny produkt, o długości ok. 3000 aminokwasów, jest hydrolizowany kointerakcyjnie i potranslacyjnie do dojrzałych białek strukturalnych: rdzenia (*core*, C), glikoprotein otoczki E1 i E2 (*envelope glycoprotein*, E) za pomocą peptydazy komórki gospodarza, a także białek niestrukturalnych NS2 do NS5 (*nonstructural proteins* NS2 to NS5) rozcinanych przez proteazy wirusowe [19, 71, 72]. Białka E1 i E2 pozostają zakotwiczone w błonie siateczki śródplazmatycznej, wewnątrz której odbywa

się ich dalszy proces dojrzewania w postaci przyjęcia odpowiedniej struktury trzeciorzędowej, poprzez m.in. utworzenie wewnątrzłańcuchowych mostków disiarczkowych i glikozylacji [59]. Uczestniczą w tym białka opiekuńcze, np. kalneksyna i kalretikulina [36, 59]. W tym czasie po cytoplazmatycznej stronie błony siateczki śródplazmatycznej dochodzi do syntezy proteaz wirusowych (NS2, NS3), dzięki którym powstają dojrzałe białka aparatu replikacyjnego wirusa: helikaza (w obrębie NS3), polimeraza RNA zależna od RNA (NS5B), białko pomocnicze w replikacji (NS5A), białko kotwiczące kompleks replikacyjny do błony (NS4B) [34, 71, 72]. Nici potomne RNA(+) zostają otoczone białkiem rdzenia C i powstaje nukleokapsyd, który jak się sądzi na podstawie obserwacji dotyczących innych flawiwirusów, wpączkowuje do środka siateczki śródplazmatycznej przez co zostaje oplaszczony błoną lipidową wraz z obecnymi tam glikoproteinami E1 i E2 [38, 59, 62].

Pomimo, że po zakażeniu rozwija się odpowiedź immunologiczna przeciwko HCV, zarówno komórkowa, jak i humoralna, tylko 15–30% zakażonych osób ulega