مقاله مروری

نقش اینتگرین‌ها و کاربرد آن در توسعه داروهای ضدویروسی

محمدهادی کربلائی نیا[۱و۲]، احمد توکلی[۳]، بهروز فروغی نیا[۴]، فهیمه صفرنژاد تمشکل[۵]، مریم اسقایی[۳*]

۱- مرکز تحقیقات بیماری های عفونی اطفال، پژوهشکده ایمونولوژی و بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات ایمونولوژی، پژوهشکده ایمونولوژی و بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.
۳- گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.
۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، خوزستان، ایران.
۵- مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۸/۰۳

چکیده

اینتگرین‌ها، خانواده بزرگی از مولکول‌های چسبان و تحت کنترل سلول می‌باشند که در شرایط متفاوت، مانند یک شمشیر دو لبه عمل می‌کنند؛ از طرفی در جذب و ورود سلول‌های کمکی و ایمنی به محل عفونت نقش بسزایی دارند و از سوی دیگر می‌توانند هدف خوبی برای ویروس‌های بیماری‌زا جهت ورود، استقرار و تکثیر آن‌ها در سلول نیز باشند. ازآنجایی‌که ویروس‌ها مکانیسم‌های مختلفی را برای ورود و نفوذ به سلول‌ها انتخاب می‌کنند، مقایسه این روش‌ها در سطح اینتگرین‌های مورداستفاده آن‌ها به روشن شدن هرچه دقیق‌تر مکانیسم‌های اجرایی ویروس در عفونت‌زایی و نحوه تداخل آن‌ها با سلول میزبان کمک خواهد کرد. در این راستا هدف این مطالعه شناخت هرچه بیشتر ارتباط ویروس‌های رایج ازجمله آدنوویروس، پاپیلوماویروس، هرپس ویروس، هانتاویروس، روتاویروس، اکوویروس، ویروس بیماری پا و دهان گاو، ویروس کوکساکی تیپ ۹، پاراکوویروس انسانی تیپ ۱ و ویروس نقص ایمنی انسانی تیپ ۱ با اینتگرین و میان کنش‌های موجود بین آن‌ها جهت کاربردهای درمانی و یا پیش‌آگهی بهتر بیماری ایجادشده توسط این ویروس‌ها است.

کلمات کلیدی: اینتگرین، ویروس، گیرنده، داروهای ضدویروسی

مقدمه

میان کنش بین ویروس و گیرنده‌های سطح سلولی، نقش کلیدی را در چرخه تکثیر ویروس بازی می‌کند. این میان کنش باعث نفوذپذیری غشا، فیوژن و اندوسیتوز می‌شود. ویروس‌ها از مکانیسم‌های مختلفی جهت اتصال یا ورود برای ایجاد عفونت در این سلول‌های میزبانی استفاده می‌کنند. اینتگرین‌ها، یک خانواده معمول از گیرنده‌های ویروسی و به‌عنوان مولکول‌های ضروری برای ورود ویروس به داخل سلول‌ها می‌باشند. سلول‌ها با استفاده از این گیرنده‌ها به ماتریکس خارج سلولی متصل شده و در چسبندگی سلول-سلول دخالت دارند.

ساختار اینتگرین:

اینتگرین‌ها، طولی حدود ۲۸۰ آنگستروم داشته و شامل یک زیر واحد α (۱۸۰-۱۵۰ کیلو دالتون) و یک زیر واحد β (حدود ۹۰ کیلو دالتون) می‌باشند. هردوی این زیر واحدها از پروتئین‌های ترانس ممبراین تیپ ۱ هستند. تا به امروز، حداقل ۱۸ زیر واحد α (α_1-α_{11}، α_D، α_E، α_L، α_M، α_V، α_X، α_{IIb}) و ۸ زیر واحد β (β_1-β_8) وجود دارد، این دو زیر واحد به‌صورت غیر کووالانسی به یکدیگر متصل شده‌اند تا ساختمان ۲۵ هترودایمری α/β را تشکیل دهند (۱، ۲).

هر زیر واحد اینتگرین متشکل از یک دمین بزرگ خارج سلولی، یک ناحیه ترانس ممبراین و یک دمین کوتاه سیتوپلاسمیک است. در بیشتر موارد دمین سیتوپلاسمیک از ۷۰-۲۰ ریشه آمینواسیدی تشکیل‌شده، به‌جز زیر واحد β_4 که دمین سیتوپلاسمیک آن بسیار بلند و از ۱۰۰۰ آمینواسید تشکیل یافته است. همه زیر واحدهای α در دمین خارج سلولی خود، حاوی یک β-Propeller (پروانه یا ملخ بتا) هستند که از ۷ تکرار هومولوگ ۴۰-۳۰ آمینواسیدی تشکیل‌شده و با توالی‌های

*نویسنده مسئول: مریم اسقایی، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
Email:maryam.esghaei@gmail.com

۳۰-۲۰ آمینواسیدی از هم فاصله گرفته‌اند. سه یا چهار تکرار خارج سلولی شامل توالی‌های ASP-X-ASP-X-ASP-Gly-X- X-ASP با خاصیت اتصال به کاتیون هستند. علاوه بر آن، همه زیر واحدهای α دارای موتیف مشترک ۵ آمینواسیدی GFFKR هستند که مستقیماً در زیر ناحیه ترانس ممبراین واقع‌شده است. قسمت سر (Head) همه زیر واحدهای β، یک دمین I-Like وجود دارد که ساختار آن با دمین I زیر واحدهای α مشابه و مشترک است. دمین I-Like زیر واحد β با یک زیر واحد α میان-کنش دارد و یک سطحی را برای اتصال به لیگاند فراهم می‌کند. ناحیه چسبنده وابسته به یون فلزی (MIDAS) برای اتصال لیگاند ضروری بوده و هم در دمین I زیر واحد α و هم در دمین I-Like زیر واحد β حضور دارد. دمین های N- ترمینال زیر واحدهای α و β باهم ترکیب می‌شوند و ناحیه سر (Head) متصل شونده به لیگاند را تشکیل می‌دهند (۳).

موتیف GFFKR واقع در ناحیه سیتوپلاسمی زنجیره α که دمین لولا این زنجیره را تشکیل می‌دهد، در تمامی اعضای خانواده اینتگرین‌ها محافظت شده است. این موتیف با مهار فعال‌سازی اینتگرین، به‌عنوان یک توالی تنظیمی منفی عمل می‌کند. حذف این موتیف، باعث فعال شدن LFA-1 می‌شود. ریشه آرژینین در موتیف GFFKR و یک ریشه آسپارتیک اسید در موقعیت متناظر با آن در زنجیره β، یک پل نمکی را ایجاد می‌کنند و این تغییر کنفورماسیون منجر به کاهش فعالیت اینتگرین می‌شود (۴).

فعالیت دمین‌های خارج سلولی اینتگرین‌ها:

- دمین‌های خارج سلولی بسیاری از اینتگرین‌ها ($\alpha_v\beta_1$، $\alpha_v\beta_3$، $\alpha_v\beta_5$، $\alpha_v\beta_6$، $\alpha_v\beta_8$ و $\alpha_{IIb}\beta_3$) توالی آرژینین-گلایسین-آسپارتیک اسید (RGD) موجود در چندین پروتئین ماتریکس خارج سلولی را شناسایی و به آن‌ها متصل می‌شوند و سیگنال‌های مهمی را جهت چسبندگی سلولی، جنبندگی سلولی، آپوپتوز و تنظیم اختصاصی ژن را ایجاد می‌کنند.
- در اینتگرین $\alpha_2\beta_1$، توالی‌های آسپارتیک اسید-گلایسین-گلوتامیک اسید-آلانین را شناسایی می‌کنند.
- در اینتگرین α_4، توالی‌های گلوتامیک اسید- ایزولوسین-لوسین-آسپارتیک اسید-والین را شناسایی می‌کنند.
- در اینتگرین α_x، توالی‌های گلایسین- پرولین-آرژینین-پرولین را شناسایی می‌کنند.

انواع اینتگرین‌های α:

گروه اول: شامل زیر واحدهای α و حاوی دمین I (Inserted) با حدود ۱۸۰ آمینواسید هستند، این دمین عضوی از خانواده دمین‌های فون ویل براند A (VWA) است. اعضای این گروه عبارت از اینتگرین‌های: α_1، α_2، α_{10}، α_{11}، α_L، α_M و α_X می‌باشند.

گروه دوم: حاوی یک توالی مشترک بعد از ترجمه در داخل زنجیره سنگین و سبک در داخل پیش سازهای خود هستند. این گروه شامل اینتگرین‌های: α_3، α_5، α_6، α_7، α_8، α_{IIb} و α_V است (۵).

فعال‌سازی اینتگرین:

به تغییرات موردنیاز جهت افزایش فعالیت اتصال به لیگاند، فعال‌سازی اینتگرین گفته می‌شود، درحالی‌که معمولاً به تغییرات القاشده توسط اتصال لیگاند که القای سیگنال را افزایش می‌دهند، فعال‌سازی گیرنده‌های سیگنالینگ می‌گویند (۶). از خصوصیات کلی اینتگرین‌ها این است که حداقل دارای دو کنفورماسیون هستند: فعال (قدرت اتصال به لیگاندها را دارد) و غیرفعال (قادر به اتصال به لیگاندها نیست). تصور می‌شود که تبدیل از یک حالت غیرفعال به حالت فعال از طریق دو مکانیسم متفاوت رخ می‌دهد که درمجموع به‌عنوان Inside-out signaling خوانده می‌شود. مکانیسم اول، تغییر افینیتی است که از طریق تغییرات کنفورماسیون در اکتودمین اینتگرین انجام می‌گردد و مکانیسم دوم، تغییر اویدیتی نام دارد که با کلاستر شدن هترودایمرهای اینتگرین در سطح سلول انجام می‌شود (۷).

الف) افینیتی اینتگرین:

یکی از مکانیسم‌های مهمی که توسط آن سلول، عملکرد اینتگرین را تنظیم می‌کند، کنترل موقتی افینیتی اینتگرین برای لیگاندهای خارج سلولی است. این موضوع نتیجه تغییرات کنفورماسیونی سریع و برگشت‌پذیر دمین‌های خارج سلولی هترودایمر اینتگرین است (۸). مشخص‌شده که انتقال بین این کنفورماسیون‌ها هم توسط اشغال کاتیون دو ظرفیتی و هم توسط اتصال لیگاند تنظیم می‌شود. ازآنجایی‌که اینتگرین‌ها ازلحاظ کنفورماسیونی انعطاف‌پذیر بوده و حاوی یک تعداد نواحی لولای کلیدی می‌باشند، تغییرات حتی ناچیز در محیط کاتیونی، مجموعه‌ای را حول این لولاها در هر دو زیر واحد α و β تنظیم می‌کند. تغییرات کنفورماسیونی بعدی، اثر مستقیم بر روی ظرفیت اتصال به لیگاند دارد. به‌طورکلی یون‌های Mn^{2+} و Mg^{2+} معمولاً اتصال لیگاند را تقویت می‌کنند؛ درحالی‌که یون‌های Ca^{2+} معمولاً یک اثر مهاری دارند (۹).

ب) کلاستر شدن اینتگرین:

اینتگرین‌ها با گیرنده‌های سطح سلولی دیگر تفاوت دارند؛ به‌طوری‌که آن‌ها با یک افینیتی کم به لیگاندهای خود متصل می‌شوند و معمولاً در غلظت‌های ۱۰۰-۱۰ برابر بیشتر بر روی سطح سلولی حضور دارند. بدین ترتیب اینتگرین‌ها تنها زمانی که توسط یک کیناز مشخص تحریک شوند، به‌صورت خوشه‌ای قرار می‌گیرند؛ سپس افینیتی پایین آن‌ها در سطح سلول به نقطه‌ای افزایش می‌یابد که قابلیت کافی چسبندگی برای اتصال به لیگاند را کسب خواهند کرد. ازآنجاکه کلاستر شدن، منجر به افزایش اویدیتی می‌شود، اتصال اینتگرین‌ها به لیگاندهای چند ظرفیتی در ماتریکس خارج سلولی یا بر روی سایر سطوح سلولی، باعث تجمع کمپلکس‌های سیگنالینگ بر روی سطوح سیتوپلاسمی غشای پلاسمایی گردیده و یک انتخاب گسترده از فاکتورهای داخل سلولی می‌تواند باعث القای کمپلکس‌های سیگنالینگ و اسکلت سلولی شود و این امر به‌نوبه خود باعث فراخوانی اینتگرین‌ها از طریق پروتئین‌های رابط می‌شود (۱۰، ۱۱).

اصول کلی میان کنش‌های ویروس-اینتگرین:

بسیاری از ویروس‌ها از مکانیسم‌های اندوسیتیک میزبان برای تهاجم خود استفاده می‌کنند که در آن، ویروس‌ها باید به گیرنده‌های اختصاصی در سطح سلول متصل شوند، این گیرنده‌ها معمولاً نقش مهمی را در چسبندگی سلول، میان کنش سلول-سلول، سیگنالینگ و مکانیسم‌های دفاعی بازی می‌کنند. اتصال ویروس به گیرنده می‌تواند باعث تغییراتی در کنفورماسیون گیرنده و وقایع سیگنالینگ گردد بنابراین هم ورود ویروس و هم پاسخ سلولی به عفونت را تنظیم می‌کند (۱۲، ۱۳). علاوه بر آن، تغییرات کنفورماسیونی در ذرات ویروسی که بااتصال به گیرنده آغازشده است، می‌تواند ورود و پوشش برداری ویروس را نیز تسهیل نماید.

به نظر می‌رسد که اینتگرین‌ها برای بعضی از ویروس‌ها به‌عنوان درب‌هایی برای ورود به داخل سلول بکار می‌روند و میان کنش ویروس -اینتگرین در چرخه تکثیر ویروس مهم است. این میان کنش باعث نفوذپذیری غشا، فیوژن و اندوسیتوز می‌شود؛ بنابراین اینتگرین‌ها می‌توانند یا به‌عنوان گیرنده‌های اولیه اتصال و یا به‌عنوان کورسپتور در فرآیند ورود ویروس به داخل سلول عمل کنند. زمانی که میان کنش بین ویروس-اینتگرین رخ داد، ویروس‌ها با استفاده از توالی‌های شناسایی الگو نظیر RGD، GRRP، LDV و QAGDV یا به اینتگرین‌ها متصل می‌شوند و یا با نواحی منحصربه‌فردی از اینتگرین‌ها حتی بدون یک توالی شناسایی داشته باشند، میان کنش می‌کنند؛ دراین‌باره به توضیح این میان کنش‌ها در مورد چند ویروس DNA دار و RNA دار می‌پردازیم (۱۴).

الف) ویروس‌های DNA دار:

۱) آدنوویروس‌ها:

آدنوویروس اولین ویروسی بود که مشخص شد از چندین گیرنده سلولی جهت عفونت سلول میزبان استفاده می‌کند. بعد از اتصال آدنوویروس به سلول‌ها که از طریق گیرنده CAR[1] صورت می‌گیرد، سروتیپ‌های مختلف آدنوویروسی از اینتگرین‌ها برای ورود به داخل سلول میزبان استفاده می‌کنند. اتصال آدنوویروس به سلول‌ها توسط یک زیر واحد ۴۰۰ کیلو دالتونی ۵ ظرفیتی (پایه پنتون) حاوی پنج توالی RGD و همچنین توسط مولکول فیبر صورت می‌گیرد (۱۵).

ارتباط غیر کووالانسی پایه پنتون و فیبر در آدنوویروس، کمپلکس هترودایمری (پنتون) را تشکیل می‌دهد (۱۶، ۱۷). هرکدام از ۱۲ رأس ویریون، حاوی یک کمپلکس پنتون است که در این کمپلکس، دمین N-ترمینال فیبر به داخل حفره مرکزی پایه پنتون وارد می‌شود (۱۷، ۱۸).

در ورود آدنوویروس به داخل سلول میزبان، میان کنش‌های پی‌درپی با گیرنده‌های سلولی میزبان وجود دارد:

- پروتئین گیرنده CAR: در اتصال ویروس نقش دارد (۱۹).
- اینتگرین‌های $\alpha_v\beta_3$ و $\alpha_v\beta_5$: باعث اینترنالیزه شدن ویروس می‌گردند.
- اینتگرین $\alpha_v\beta_5$: باعث نفوذ ویروس به داخل غشای اندوزومی سلول می‌شود (۲۰). این وقایع به ویروس اجازه می‌دهند تا سلول‌های میزبان را آلوده کنند. توالی‌های RGD در پایه پنتون با اینتگرین‌های $\alpha_v\beta_3$ و $\alpha_v\beta_5$ میان کنش کرده و اینترنالیزه شدن آدنوویروس را تقویت می‌کنند، همچنین مطالعات جدید نشان داده است که اینتگرین $\alpha_v\beta_5$ به‌صورت انتخابی باعث تسهیل و ایجاد نفوذپذیری غشا و پارگی اندوزومی[2] می‌شود (۲۱، ۲۲). به‌خصوص دمین داخل سلولی زیر واحد β_5 اینتگرین، نفوذپذیری

1. coxsackie -Adenovirus Receptor
2. Endosomal rapture

غشا و تحویل ژن را تنظیم می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که در ناحیه C-ترمینال زیر واحد β_5، موتیف TVD نقش مهمی را در اینترنالیزه شدن آدنوویروس بازی می‌کند (۲۳).

لیگاندهای متصل شونده به اینتگرین‌ها، تغییراتی را در سازمان‌بندی اسکلت سلولی، pH داخل سلولی و فسفریلاسیون پروتئین تیروزین ایجاد می‌کنند. شواهد نشان می‌دهند که اینترنالیزه شدن آدنوویروس توسط اینتگرین‌های α_v، به فعال‌سازی PI3K (فسفواینوزیتید-۳-OH کیناز) نیاز دارد. از طرفی فعال‌سازی PI3K وابسته به میان کنش پایه پنتون با اینتگرین‌های α_v بوده و اختلال در فعالیت PI3K توسط دارو، اینترنالیزه شدن و تحویل ژن آدنوویروس را مهار می‌کند، اما اثری بر روی اتصال و حرکت سلول باواسطه اینتگرین ندارد (۲۴).

باوجود اهمیت موتیف‌های محافظت‌شده RGD در پایه پنتون آدنوویروس در میان کنش‌های آدنوویروس-اینتگرین، آدنوویروس‌هایی نیز وجود دارند که حامل موتیف RGD نیستند برای مثال می‌توان به آدنوویروس تیپ ۴۰ و ۴۱ که تنها اعضای زیرگروه F آدنوویروس انسانی هستند، اشاره کرد. شواهد نشان می‌دهند که در توالی پروتئینی پایه پنتون این آدنوویروس‌ها، به‌جای موتیف RGD، موتیف‌های RGAD و IGDD قرار دارند، پس به نظر می‌رسد که همه آدنوویروس‌های انسانی از اینتگرین‌ها برای ورود به سلول استفاده نمی‌کنند (۲۵).

میان کنش پایه پنتون آدنوویروس با اینتگرین‌های αv، باعث کلاستر شدن گیرنده شده و منجر به فسفریلاسیون و فعال‌سازی تیروزین FAK می‌شود. نقش FAK در جنبندگی سلولی و همچنین اثر بر روی مولکول‌های پایین‌دست نظیر MAP کینازهای ERK1/ERK2 به‌خوبی مشخص‌شده است و جالب است بدانیم، سیگنالینگ آدنوویروسی در مورد FAK منجر به افزایش ورود ویروس به داخل سلول میزبان نمی‌شود، درحالی‌که ممکن است فعال‌سازی FAK در تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی دخالت داشته باشد که این وضعیت، استفاده از وکتورهای آدنوویروسی را برای تحویل سیستماتیک[3] در انسان‌ها محدود می‌کند. از طرفی اتصال آدنوویروس به اینتگرین‌ها همچنین باعث تقویت فعال‌سازی P130CAS، PI3K و Rho که خانواده‌ای از GTPaseهای کوچک هستند نیز می‌شود. یکی از پیامدهای وقوع این سیگنالینگ، پلیمریزاسیون اکتین و افزایش اینترنالیزه شدن آدنوویروس است. فعال‌سازی PI3K علاوه بر افزایش اندوسیتوز، از طریق سیگنالینگ متعاقب با پروتئین کیناز B (AKT) نیز باعث افزایش بقای سلول‌های میزبانی شده و بنابراین چرخه تکثیر ویروس تکمیل و ویریون‌های نسل جدید تولید می‌گردند (۱۵).

۲) پاپیلوماویروس‌های انسانی:

اینتگرین α_6، گیرنده پاپیلوماویروس‌های انسانی بوده و با اینتگرین‌های β_1 و β_4 همراه است (۲۸-۲۶). اینتگرین $\alpha_6\beta_1$ بر روی طیفی از سلول‌ها ازجمله پلاکت‌ها، لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، اووسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود؛ درحالی‌که اینتگرین $\alpha_6\beta_4$ به‌طور نسبی به سلول‌های اپی تلیال، سلول‌های مزانشیمی و بعضی از سلول‌های عصبی محدود می‌شود (۲۹). کمپلکس $\alpha_6\beta_4$، قسمت جدایی‌ناپذیری از همی دسموزوم در اپیتلیوم فلسی طبقه طبقه است؛ درواقع کمپلکس ترانس ممبراینی است که در اتصال سلول‌های اپی تلیال به غشای پایه دخالت دارد و غشای پایه، اپیدرم را از درم جدا می‌کند (۳۲-۳۰). مدلی برای عفونت HPV پیشنهادشده است که در آن، ذرات ویروسی به اینتگرین α_6 متصل و متعاقب آن، اندوسیتوز می‌شوند، محققان معتقدند که اینتگرین $\alpha_6\beta_4$ از طریق همی دسموزوم، به شبکه میکروفیلامنت متصل می‌شود (۲۶، ۳۳).

۳) هرپس ویروس‌ها:

هرپس ویروس‌ها از معدود بزرگ‌ترین ویروس‌های DNA دار دو رشته‌ای بوده که دارای ۳ زیرخانواده و چندین جنس بیماری‌زای حیوانی و انسانی می‌باشند. سیتومگالوویروس انسانی (HCMV)، یک بتاهرپس ویروس و رایج‌ترین علت نقایص مادرزادی به شمار می‌آید، این ویروس در ابتدا از طریق ارتباط با پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات سطح سلول به سلول‌های میزبان متصل می‌شود (۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷). بااین‌وجود این فرآیند برای ورود ویروس به داخل سلول میزبان کافی نیست و بدین ترتیب با تحقیقات بیشتر، گیرنده‌های دیگری که در ورود ویروس به داخل سلول دخیل هستند نیز شناسایی شدند. جالب است بدانیم از بین گلیکوپروتئین‌های انولپ خارجی هرپس ویروس‌های انسانی، حضور گلیکوپروتئین gB در پدیده فیوژن و ورود ویروس به داخل سلول ضروری است (۳۸).

3. Systemic Delivery

مطالعات نشان دادند که gB حاوی توالی RX6-8DLXXF است که در خانواده پروتئینی ADAM[4] حضور دارد و اعضای این خانواده، اینتگرین‌ها، بخصوص زیر واحدهای β_1 را شناسایی می‌کنند (۳۹). توالی disintegrin در گلیکوپروتئین‌های gB بسیاری از سویه‌های بالینی و آزمایشگاهی سیتومگالوویروس‌های انسانی، همچنین در سایر هرپس ویروس‌های بتا و گاما حفظ‌شده است؛ اما در هرپس ویروس‌های آلفا حضور ندارد. با استفاده از آنتی‌بادی‌های بلوک کننده عملکرد اینتگرین، آنتاگونیست‌های پپتید و رده‌های سلولی که نقص در اینتگرین داشتند، اثبات شد که موتیف disintegrin گلیکوپروتئین gB سیتومگالوویروس انسانی با اینتگرین‌های β_1 و $\alpha_v\beta_3$ میان کنش برقرار کرده و بدین ترتیب، ورود ویروس به داخل سلول و عفونت را تسهیل می‌کنند (۳۹). علاوه بر آن، اشغال اینتگرین‌ها توسط سیتومگالوویروس انسانی همانند دیگر ویروس‌های متصل شونده به اینتگرین مانند آدنوویروس و ویروس هرپس انسانی تیپ هشت (HHV-8 یا هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی)، منجر به فسفریلاسیون مولکول سیگنالینگ سلولی FAK[5] و پلیمریزاسیون اکتین سلولی می‌شوند (۴۰).

همانند بسیاری از هرپس ویروس‌ها، HHV-8 نیز از هپاران سولفات جهت اتصال اولیه به سلول استفاده می‌کند و درعین‌حال ورود ویروس به داخل سلول از طریق اندوسیتوز نیاز به میان کنش gB ویروس HHV-8 با اینتگرین $\alpha_3\beta_1$ دارد (۴۱، ۴۲). وقایع سیگنالینگ سلولی باواسطه اینتگرین، می‌تواند باعث تقویت ترشح فاکتورهای رشد یا سایتوکاین‌هایی شود که تکثیر سلول‌های اپی تلیال را تسهیل می‌کنند، این موقعیت می‌تواند تشکیل تومور سارکوم کاپوسی را تسریع کند. در تأیید این فرضیه، اتصال اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ با پروتئین‌های EMC، منجر به ترمیم اپی تلیوم زخم پوست انسان شده و این فرآیند نیاز به مهاجرت سلولی و یا پرولیفراسیون دارد (۴۳).

ب) ویروس‌های RNA دار:

۱) هانتاویروس‌ها:

هانتاویروس‌ها ویروس‌های پوشش‌دار متعلق به خانواده بونیاویریده هستند. این ویروس‌ها به‌صورت اولیه در اندوتلیوم عروقی تکثیر می‌یابند و دو بیماری مهم انسانی تب هموراژیک همراه با سندرم کلیوی و سندرم به‌شدت کشنده ریوی هانتاویروسی را ایجاد می‌کنند (۴۴، ۴۵). عفونت هانتاویروسی با اختلال عملکردهای اندوتلیالی و پلاکتی همراه بوده و منجر به نقص انعقادی و ادم حاد ریوی می‌شود. تحقیقات نشان داده که اینتگرین‌های β_3 ($\alpha_v\beta_3$ و $\alpha_{IIb}\beta_3$) در ورود هانتاویروس‌ها به داخل سلول دخالت دارند (۴۶).

برخلاف هانتاویروس‌های پاتوژن، سویه‌های غیر پاتوژن نظیر Prospect Hill Virus از اینتگرین‌های β_1 استفاده می‌کنند. مشخص‌شده است که اینتگرین‌های β_3 در مقایسه با اینتگرین‌های β_1 نقش مهم‌تری در نفوذپذیری عروقی دارند؛ بنابراین استفاده از اینتگرین‌های β_3 توسط هانتاویروس‌های پاتوژن می‌تواند این موضوع را توجیه کند که چرا عفونت توسط این سویه‌ها منجر به بیماری شدید می‌شود (۴۷).

اینتگرین‌های β_3 بر روی ماکروفاژها حضورداشته و از گیرنده‌های سلولی مهم اندوتلیال و پلاکت‌ها محسوب می‌شوند. اینتگرین‌های $\alpha_{IIb}\beta_3$ و $\alpha_v\beta_3$، لیگاندهای مختلفی ازجمله فیبرینوژن، ویترونکتین و فیبرونکتین را در یک مسیر وابسته به RGD شناسایی می‌کنند (۲۷، ۴۸). اینتگرین $\alpha_{IIb}\beta_3$، گیرنده اختصاصی برای پلاکت‌ها بوده و برای وقایع چسبندگی در هوموستاز ضروری است (۴۹). اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ نیز بر روی بافت‌های مختلف ازجمله سلول‌های عضله صاف حضور دارد و می‌تواند در گشادی و تنگی سرخرگ‌ها دخالت داشته باشد (۵۰). بدین ترتیب از طریق میان کنش‌های بین هانتاویروس-اینتگرین β_3، ویروس می‌تواند باعث تغییرات عروقی، پلاکتی و اندوتلیالی و تغییر در نفوذپذیری و ایجاد ترومبوسیتوپنی شود.

موتیف‌های RGD که توسط اینتگرین‌های $\alpha_{IIb}\beta_3$ و $\alpha_v\beta_3$ شناسایی می‌شوند، در هیچ‌یک از پروتئین‌های هانتاویروسی وجود ندارند. هانتاویروس‌ها از طریق میان کنش‌های منحصربه‌فرد مستقل از RGD با اینتگرین‌های $\alpha_{IIb}\beta_3$ و $\alpha_v\beta_3$ در ارتباط هستند. بدین ترتیب هانتاویروس‌ها با نواحی خاصی از اینتگرین میان کنش می‌کنند و با میان کنش‌های پیچیده‌تری از گیرنده‌های سلولی برای ورود خود به داخل سلول نیاز دارند. میان کنش هانتاویروس‌ها با اینتگرین $\alpha_v\beta_3$، سبب تغییر نفوذپذیری عروقی را در طول عفونت شده و همچنین یک نقطه بالقوه برای مداخله درمانی در طول عفونت‌های هانتاویروسی را فراهم می‌کند (۴۶).

4. a disintegrin and a metalloprotease
5. Focal adhesion kinase

۲) روتاویروس‌ها:

روتا ویروس‌ها در خانواده رئوویریده قرار دارند و عامل بیماری‌های گوارشی می‌باشند. این ویروس‌ها، تروپیسم سلولی بسیار اختصاصی داشته و تنها سلول‌هایی با منشأ کلیوی یا اپیتلیوم گوارشی را آلوده می‌کنند. همانند مسیر ورود آدنوویروس‌ها به داخل سلول میزبان، فرآیند ورود روتاویروس‌ها نیز به داخل سلول‌های میزبانی از طریق یک فرآیند چندمرحله‌ای رخ می‌دهد. ابتدا یک پروتئین اسپایک که به‌عنوان VP4 شناخته می‌شود، در اتصال ویروس به سلول‌ها از طریق اتصال به ریشه‌های اسید سیالیک دخالت دارد (۵۱). بااین‌حال به نظر می‌رسد که اتصال سویه‌های حیوانی روتاویروس به گیرنده‌های سلولی حاوی اسید سیالیک برای عفونت‌زایی آن‌ها غیرضروری هستند؛ چون موتانت‌های مستقل از اسید سیالیک نیز عفونی هستند (۵۲). سپس میان کنش VP4 با اینتگرین‌های $\alpha_2\beta_1$، $\alpha_4\beta_1$، $\alpha_4\beta_7$ و $\alpha_x\beta_2$ سبب اینترنالیزه شدن ویروس می‌گردد (۵۳).

بیشتر روتاویروس‌های انسانی و حیوانی (۸۷ درصد)، توالی آمینواسیدی DGE (ASP, Gly, Glu) را در ریشه‌های ۳۱۰-۳۰۸ پروتئین VP5 ویروس دارند و به‌عنوان لیگاند برای اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ عمل می‌کند. دمین I اینتگرین $\alpha_2\beta_1$، ناحیه اتصال اینتگرین برای روتاویروس به شمار می‌آید. همچنین بیشتر روتاویروس‌ها حاوی توالی LDV در ریشه‌های ۲۳۹-۲۳۷ و توالی LDI در ریشه‌های آمینواسیدی ۲۷۱-۲۶۹ در پروتئین VP7 می‌باشند. دورترین لایه پروتئینی هر ویریون ناحیه VP7 است (۵۳). توالی LDV، ناحیه اصلی چسبندگی فیبرونکتین به اینتگرین‌های $\alpha_4\beta_1$ و $\alpha_4\beta_7$ بر روی طیف وسیعی از انواع سلول‌ها محسوب می‌شود (۵۴). علاوه بر آن، همه روتاویروس‌های پستانداران در ریشه‌های ۲۵۵-۲۵۳ پروتئین VP7، حاوی توالی GPR هستند که در دمین N-ترمینال فیبرینوژن قرار داشته و به‌عنوان لیگاند برای اینتگرین $\alpha_x\beta_2$ مطرح است (۵۵). مشخص‌شده است که پروتئین VP7 روتاویروس، با اینتگرین $\alpha_x\beta_2$ و همچنین با اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ در ارتباط است که این میان کنش، فرآیند ورود ویروس به داخل سلول را تقویت می‌کند (۵۵).

تکثیر اولیه روتاویروس‌ها در انتروسیت‌های بالغ اپیتلیوم میانی و فوقانی روده کوچک رخ می‌دهد و اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ در نواحی تکثیر یا تمایز اپی تلیوم حضور دارد. اینتگرین α_4 نیز در لکوسیت‌ها بیان می‌شود. ازآنجایی‌که اینتگرین $\alpha_4\beta_1$ به‌عنوان یک گیرنده برای روتاویروس است، ویروس ممکن است از اینتگرین‌های α_4 جهت میان کنش با لوکوسیت‌ها استفاده کند. سیگنال اینترنالیزه شدن NPXY در دمین سیتوپلاسمیک اینتگرین‌های β حضور دارد (۵۶).

اتصال سلولی اولیه می‌تواند از طریق اتصال با افینیتی پایین VP8 به سیالیک اسید انتهایی یا تحت انتهایی بر روی گلیکولیپیدها یا گلیکوپروتئین‌هایی مثل اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ باشد. اتصال اسید سیالیک انتهایی برای شناسایی $\alpha_2\beta_1$ ضروری نیست، اما می‌تواند باعث تقویت تغییر کنفورماسیونی در VP4، نمایان شدن ناحیه DGE موجود در VP5 و یا قرار دادن VP4 در مجاورت نزدیک با دمین α_2I شود. اتصال VP5 به دمین I اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ فعال‌شده از طریق توالی لیگاند کلاژن تیپ ۱ DGE در VP5، می‌تواند منجر به کلاستر شدن اینتگرین و انتقال پیام شده و احتمالاً بااتصال بیش از یک مولکول اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ به هر اسپایک مولتی مری VP4 تقویت می‌شود. این اتصال می‌تواند میان کنش VP7 را با $\alpha_x\beta_2$ و $\alpha_v\beta_3$ تسهیل کند و باعث کلاستر شدن بیشتر اینتگرین و اندوسیتوز شود؛ بنابراین روتاویروس‌های استفاده‌کننده از اینتگرین و روتاویروس‌های مستقل از اینتگرین می‌توانند اندوسیتوز شوند و اینتگرین‌های فعال‌شده β_1 می‌توانند از طریق اندوسیتوز باواسطه کلاترین، وارد سلول‌ها شوند. شناسایی اینتگرین αvβ3 توسط آدنوویروس، هم منجر به اندوسیتوز باواسطه کلاترین و هم منجر به ماکروپینوسیتوز ویروس می‌شود (۵۷).

عضو دیگری از خانواده رئوویریده به نام رئوویروس تیپ ۱ پستانداران (Lang) برای ورود به داخل سلول و ایجاد عفونت، از اینتگرین‌های β_1 استفاده می‌کنند. پروتئین اسپایک این ویروس که به‌عنوان سیگما ۱ شناخته می‌شود، با افینیتی بالا با JAM-1[6] میان کنش می‌کند (۵۸)؛ اما این ویروس از گیرنده‌های ثانویه برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند. ازآنجایی‌که پروتئین λ2 رئوویروس، حاوی موتیف‌های RGD و KGE متصل شونده به اینتگرین است، نقش بالقوه این گیرنده‌ها در اینترنالیزه شدن و ورود رئوویروس‌ها به داخل سلول میزبان اثبات گردید (۵۸).

۳) اکوویروس‌ها:

اکوویروس‌ها (EV) از اعضای خانواده پیکورناویریده هستند. این ویروس‌ها دارای یک کپسید بیست‌وجهی متشکل از ۴

6. Junctional adhesion molecule 1

پروتئین ویروسی (VP1-VP4) بوده که ژنوم RNA تک زنجیره پلاریته مثبت با طول تقریباً ۷ کیلو باز را احاطه کرده است. سروتیپ‌های اکوویروس، یا مجموعه‌ای از علائم بالینی نظیر راش، اسهال، مننژیت آسپتیک، بیماری تنفسی و احتمالاً سندرم خستگی مزمن در ارتباط هستند (۵۹).

شواهد نشان داده است که اکوویروس‌های۶، ۷، ۱۳، ۲۱، ۲۹ و ۳۳ از DAF به‌عنوان گیرنده استفاده می‌کنند (۶۰). اکوویروس ۹ سویه Barty که برای موش و انسان‌ها پاتوژن است، دارای یک موتیف RGD در انتهای C-ترمینال پروتئین کپسید VP1 خود است و تصور می‌شود که این ویروس از اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ به‌عنوان مولکول گیرنده استفاده می‌کند (۶۱، ۶۲)؛ درحالی‌که اکوویروس ۱ و ۸ از اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ به‌عنوان گیرنده استفاده می‌کنند (۶۳). شواهد نشان می‌دهد اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ که یک مولکول گیرنده برای لامینین و انواع مختلفی از کلاژن‌هاست است در اتصال و اینترنالیزه شدن اکوویروس ۱ و ۸ دخالت دارد. نواحی اتصال، هم برای کلاژن و هم برای اکوویروس ۱، در داخل دمین I زیر واحد α یک توالی ۲۰۰ آمینواسیدی است، قرار دارد (۶۳، ۶۴).

۴) ویروس بیماری پا و دهان گاو (FMDV):

ویروس بیماری پا و دهان گاو (FMDV) عضو جنس آفتوویروس از خانواده پیکورناویریده است که در پروتئین کپسید VP1 این ویروس، توالی به‌شدت محافظت‌شده RGD قرار دارد (۶۵، ۶۶). حضور اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ به‌عنوان مولکول گیرنده برای این ویروس شناسایی‌شده است و مشخص‌شده که وجود موتیف RGD برای میان کنش‌های ویروس با اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ ضروری است؛ چراکه همواره موتاسیون یا حذف توالی RGD، سبب غیر عفونی شدن ویروس FMDV می‌گردد (۶۷-۷۱). ضمناً علاوه بر $\alpha_v\beta_3$، اینتگرین‌های $\alpha_v\beta_6$ و $\alpha_5\beta_1$ نیز به‌عنوان گیرنده برای FMDV مطرح هستند. اینتگرین‌های مذکور نیز وابسته به موتیف RGD می‌باشند (۷۲، ۷۳).

۵) ویروس کوکساکی تیپ ۹ (CAV-9):

ویروس کوکساکی تیپ ۹ نیز در خانواده پیکورناویریده جنس انتروویروس است. مشخص‌شده که این ویروس دارای یک موتیف RGD نزدیک به C-ترمینال پروتئین کپسید VP1 بوده (۷۴، ۷۵) و ازجمله ویروس‌های بی‌شماری است که از اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ به‌عنوان گیرنده استفاده می‌کند (۷۶، ۷۷). بااین‌حال این اینتگرین، تنها گیرنده مورداستفاده توسط CAV-9 نیست؛ بلکه پروتئین سطح سلولی دیگر به نام پروتئین ۷۰ کیلو دالتونی نیز به‌عنوان گیرنده برای این ویروس عمل می‌کند (۷۸، ۷۹).

حذف موتیف RGD از CAV-9 چه از طریق آنزیمی و چه از طریق موتاژنز، باعث ایجاد ویروس‌هایی می‌شود که توانایی عفونت را دارند و این موضوع باعث شده است تا محققان بر این باور باشند که ویروس در غیاب موتیف RGD، می‌تواند پروتئین ۷۰ کیلو دالتونی را جایگزین نماید (۸۰، ۸۱). مطالعات نشان داده‌اند که توالی CYDMKTTC (ریشه‌های ۱۹۳-۱۸۷) در اینتگرین β_3، یک ناحیه اتصالی مهم برای CAV-9 است. میان کنش ویروس با این توالی از اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ چنان افینیتی بالایی را از خود نشان می‌دهد که از موتیف RGD می‌توان صرف‌نظر کرد (۸۲).

۶) پاراکوویروس انسانی تیپ ۱ (HPEV-1):

این ویروس عضوی از جنس پاراکوویروس در خانواده پیکورناویریده است. عفونت با پاراکوویروس در انسان‌ها به‌خصوص کودکان می‌تواند باعث علائم تنفسی، انسفالیت و فلج شل شود (۵۹). این ویروس در پروتئین کپسید VP1 خود، دارای موتیف RGD است (۸۳، ۸۴). مشخص‌شده است که HPEV-1 از اینتگرین‌های α_v به‌عنوان گیرنده در چرخه عفونی خود استفاده می‌کند (۸۵). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که هم اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ و هم اینتگرین $\alpha_v\beta_1$ با عمل کردن به‌عنوان گیرنده اتصالی ویروس، در اتصال HPEV-1 و چرخه عفونی آن دخیل هستند (۸۶، ۸۷).

۷) ویروس نقص ایمنی انسانی تیپ ۱ (HIV-1):

این ویروس از خانواده رتروویریده جنس لنتی ویروس است و برای ورود به سلول نیاز به اتصال اولیه با مولکول CD4+ یا گالاکتوزیل سرآمید دارد، ضمن آنکه بسیاری از مولکول‌های سطحی دیگر، نظیر گیرنده کموکاینی فیوژن یا CCCKR5 نیز برای ورود ویروس ضروری هستند (۱۵). اینتگرین $\alpha_L\beta_2$ که اغلب با عنوان LFA-1 (مولکول چسبندگی لوکوسیتی ۱) شناخته می‌شود نیز در عفونت HIV-1 دخالت دارد.LFA-1 و لیگاندهای آن (ICAM-1، ICAM-2، ICAM-3) می‌توانند بر روی سلول‌های آلوده با HIV-1 و همچنین بر روی خود ویریون نیز بیان شوند. مطالعات نشان داده است که حضور LFA-1 بر روی سلول‌ها، آن‌ها را نسبت به ورود HIV حساس‌تر می‌کند؛ درحالی‌که حضور آن‌ها بر روی لنفوسیت‌های T، عفونت HIV را

به‌شدت افزایش می‌دهد (۸۸). همچنین مشخص‌شده است که پروتئین Tat ویروس HIV، از اینتگرین‌ها برای القای آنژیوژنز استفاده می‌کند (۸۹).

پروتئین Tat از ۸۶ اسیدآمینه تشکیل‌شده و توسط دو اگزون کد می‌شود. اگزون دوم، یک توالی ۱۴ آمینواسیدی C-ترمینال را کد می‌کند که حاوی یک موتیف RGD است. در طول عفونت حاد لنفوسیت‌های T توسط HIV-1، پروتئین Tat به فضاهای خارج سلولی آزاد می‌شود (۹۰، ۹۱). این پروتئین از طریق اتصال موتیف RGD خود به اینتگرین‌های $\alpha_5\beta_1$ و $\alpha_v\beta_3$، سارکوم کاپوسی و چسبندگی سلول‌های اندوتلیال را تقویت می‌کند. توالی پایه Tat که توسط اگزون اول بیان می‌شود، به اینتگرین $\alpha_v\beta_5$ متصل می‌شود (۱۵).

پروتئین Tat مستقیماً آنژیوژنیک نیست؛ اما با استفاده از موتیف RGD متصل شونده به اینتگرین‌های $\alpha_5\beta_1$ و $\alpha_v\beta_3$ موجود بر روی سلول‌های دوکی و سلول‌های عروقی و همچنین با تقلید اثرات پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی آنژیوژنز را افزایش می‌دهد. درنهایت پروتئین Tat، bFGF (فاکتور پایه‌ای رشد فیبروبلاست) را که یک فاکتور واقعی آنژیوژنیک است و همچنین بیان اینتگرین $\alpha_v\beta_3$ را که به‌عنوان واسطه نهایی رشد سلول اندوتلیال و سارکوم کاپوسی القاشده توسط Tat است را تحریک و القا می‌کند (۱۵).

نتیجه گیری

ویروس‌های مختلف از مکانیسم‌های متفاوتی جهت اتصال و ورود یا اندوسیتوز به درون سلول جهت استقرار عفونت استفاده می‌کنند؛ یکی از این مکانیسم‌هایی که به‌خوبی مطالعه شده توسط مولکول‌های چسبان سطحی سلول به نام اینتگرین انجام می‌شود. با توجه به شواهد ذکرشده در متون مطالعه شده استفاده از این مکانیسم یک راه ورود کارا و مطمئن برای ویروس ایجاد کرده است تا آنجایی که توالی‌هایی مانند توالی RGD موجود در پروتئین‌های اتصالی در اغلب ویروس‌ها نشان‌دهنده شواهدی از سازگار شدن ویروس با این مسیر است. اینتگرین‌ها خانواده بزرگی از مولکول‌های چسبان می‌باشند که در سطوح سلول‌ها نقش مهمی را در اتصال سلول-سلول ایفا می‌کنند. استفاده از داروهای بلاک کننده اینتگرین‌ها اگرچه قادر است ورود و متعاقب آن تکثیر ویروس را دچار تداخل کند اما از طرف دیگر استفاده از این روش جز در موارد بیماری‌های خطرناک مانند سرطان که بیمار با خطرات زیادی دست‌وپنجه نرم می‌کند، امری خطرناک و همراه با خطر تداخل در سازوکار طبیعی سلول‌ها خواهد بود و انجام مطالعات نیاز است تا بتوان از این استراتژی به‌صورت گسترده جهت درمان بیماری‌های ویروسی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری صمیمانه اعضای گروه ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران در هدایت این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی اعلام نکرده‌اند.

References

1. Dyson OF, Bryan BA, Lambert PJ, Ford PW, Akula SM. Beta1 integrins mediate tubule formation induced by supernatants derived from KSHV-infected cells. Intervirology. 2007; 50(4): 245-53.
2. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell. 2002; 110(6): 673-87.
3. Brakebusch C, Fässler R. The integrin-actin connection, an eternal love affair. The EMBO Journal. 2003; 22(10): 2324-33.
4. Hart R, Stanley P, Chakravarty P, Hogg N. The kindlin 3 pleckstrin homology domain has an essential role in lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) integrin-mediated B cell adhesion and migration. Journal of Biological Chemistry. 2013; 288(21): 14852-62.
5. Van der Flier A, Sonnenberg A. Function and interactions of integrins. Cell Tissue Res. 2001; 305(3): 285-98.
6. Schwartz MA, Ginsberg MH. Networks and crosstalk: integrin signalling spreads. Nature Cell Biology. 2002; 4(4): E65-8.
7. Shimaoka M. Control of activation of a cell adhesion molecule, integrin. Masui journal. 2006; 55 Suppl: S24-33.
8. Luo BH, Carman CV, Takagi J, Springer TA. Disrupting integrin transmembrane domain heterodimerization increases ligand binding affinity, not valency or clustering. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 2005; 102(10): 3679-84.

9. Onley DJ, Knight CG, Tuckwell DS, Barnes MJ, Farndale RW. Micromolar Ca2+ concentrations are essential for Mg2+-dependent binding of collagen by the integrin alpha 2beta 1 in human platelets. Journal of Biological Chemistry. 2000; 275(32): 24560-4.
10. Cluzel C, Saltel F, Lussi J, Paulhe F, Imhof BA, Wehrle-Haller B. The mechanisms and dynamics of (alpha) v (beta) 3 integrin clustering in living cells. Journal of Cell Biology. 2005; 171(2): 383-92.
11. Kinashi T. Intracellular signalling controlling integrin activation in lymphocytes. Nature Reviews Immunology. 2005; 5(7): 546-59.
12. Greber U F. Signalling in viral entry. Cellular and Molecular Life Sciences. 2002; 59(4): 608-26.
13. Marsh M, Helenius A. Virus entry: open sesame. Cell. 2006; 124(4): 729-40.
14. Humphries J D, Byron A, Humphries M J. Integrin ligands at a glance. Journal of Cell Science. 2006; 119(Pt 19): 3901-3.
15. Triantafilou K, Takada Y, Triantafilou M. Mechanisms of integrin-mediated virus attachment and internalization process. Critical Reviews in Immunology. 2001; 21(4): 311-22.
16. Kupgan G, Hentges DC, Muschinske NJ, Picking WD, Picking WL, Ramsey JD. The effect of fiber truncations on the stability of adenovirus type 5. Molecular Biotechnology. 2014; 56(11): 979-91.
17. Reddy VS, Nemerow GR. Structures and organization of adenovirus cement proteins provide insights into the role of capsid maturation in virus entry and infection. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 2014; 111(32): 11715-20.
18. Wang H, Yumul R, Cao H, Ran L, Fan X, Richter M, et al. Structural and functional studies on the interaction of adenovirus fiber knobs and desmoglein 2. Journal of Virology.2013; 87(21): 11346-62.
19. Serrano M, Moreno M, Bassols J, Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Ricart W,et al. Coxsackie and adenovirus receptor is increased in adipose tissue of obese subjects: a role for adenovirus infection? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015; 100(3): 1156-63.
20. Kremer EJ, Nemerow GR. Adenovirus tales: from the cell surface to the nuclear pore complex. Plos pathogens. 2015; 11(6): e1004821.
21. Arnberg N. Adenovirus receptors: implications for targeting of viral vectors. Trends of Pharmacology Science.2012; 33(8): 442-8.
22. Tartaglia LJ, Bennett A, Woodhouse AG, Aydemir F, Muzyczka N, Agbandje-McKenna M. Construction, expression, and purification of recombinant αVβ5 integrin. Protein Expression and Purification.2013; 89(2): 225-31.
23. Wang K, Guan T, Cheresh DA, Nemerow GR. Regulation of adenovirus membrane penetration by the cytoplasmic tail of integrin beta5. Journal of Virology. 2000; 74(6): 2731-9.
24. Wolfrum N, Greber UF. Adenovirus signalling in entry. Cell Microbiology.2013; 15(1): 53-62.
25. Liu EB, Ferreyra L, Fischer SL, Pavan JV, Nates SV, Hudson NR, et al. Genetic analysis of a novel human adenovirus with a serologically unique hexon and a recombinant fiber gene. PLoS One.2011; 6(9): e24491.
26. Raff AB, Woodham AW, Raff LM, Skeate JG, Yan L, Da Silva DM, et al. The evolving field of human papillomavirus receptor research: a review of binding and entry. Journal of Virology.2013; 87(11): 6062-72.
27. Benvenuto F, Voci A, Carminati E, Gualandi F, Mancardi G, Uccelli A, et al. Human mesenchymal stem cells target adhesion molecules and receptors involved in T cell extravasation. Stem Cell Research & Therapy.2015; 6:245.
28. Day PM, Schelhaas M. Concepts of papillomavirus entry into host cells. Current Opinion in Virology. 2014; 4:24-31.
29. Kapp TG, Rechenmacher F, Sobahi TR, Kessler H. Integrin modulators: a patent review. Expert Opinion on Therapeutic Patents.2013; 23(10): 1273-95.
30. Michelson PH, Tigue M, Jones JC. Human bronchial epithelial cells secrete laminin 5, express hemidesmosomal proteins, and assemble hemidesmosomes. Journal of Histochemical Cytochem.2000; 48(4): 535-44.
31. Walko G, Castañón MJ, Wiche G. Molecular architecture and function of the hemidesmosome. Cell and Tissue Research.2015; 360(3): 529-44.
32. Wang L, Dong Z, Zhang Y, Miao J. The roles of integrin β4 in vascular endothelial cells. Journal of Cellular Physiology. 2012; 227(2): 474-8.
33. Surviladze Z, Dziduszko A, Ozbun MA. Essential roles for soluble virion-associated heparan sulfonated proteoglycans and growth factors in human papillomavirus infections. PLOS Pathogens.2012; 8(2): e1002519.
34. Jiang J, Wu X, Tang H, Luo G. Apolipoprotein E mediates attachment of clinical hepatitis C virus to hepatocytes by binding to cell surface heparan sulfate proteoglycan receptors. PLoS One. 2013; 8(7): e67982.
35. Nourbakhsh S, Tonkaboni H, Asghaee M, Hosseini F, Vahed L, Tabatabaee A. Detection of Herpes Virus Infection Frequency in Aseptic Meningitis in Children Admitted to Rasoul-e-Akram & Mofid Hospitals. Razi Journal of Medical Sciences. 2004; 11(42): 659-665.
36. Noor Mohamadian L, Monavari HR, Asghaei M. Prevalence of Conjunctivitis Infection by HSV-1 in Patients Referring to Hospitals Affiliated to Iran University of Medical Sciences in 2009. Qom University of Medical Science Journal.2012; 05(3): 45-49.
37. Seyedi Rashti R, Esghaei M, Mokhtari Azad T. Diagnosis and determination of the frequency of HSV by PCR in CSF of patients with encephalaitis in Tehran 1999-2000. Iranian journal of infectious diseases and tropical medicine. 2003; 8(20): 33-35.

38. Spear PG, Longnecker R. Herpesvirus entry: an update. Journal of Virology. 2003; 77(19): 10179-85
39. Mochizuki S, Okada Y. ADAMs in cancer cell proliferation and progression. Cancer Science. 2007; 98(5): 621-8.
40. Feire AL, Koss H, Compton T. Cellular integrins function as entry receptors for human cytomegalovirus via a highly conserved disintegrin-like domain. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 2004; 101(43): 15470-5.
41. Wang X, Huang DY, Huong SM, Huang ES. Integrin alphavbeta3 is a coreceptor for human cytomegalovirus. Nature Medicine.2005; 11(5): 515-21.
42. Akula SM, Pramod NP, Wang FZ, Chandran B. Human herpesvirus 8 envelope-associated glycoprotein B interacts with heparan sulfate-like moieties. Virology.2001; 284(2): 235-49.
43. Akula SM, Pramod NP, Wang FZ, Chandran B. Integrin alpha3beta1 (CD 49c/29) is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) entry into the target cells. Cell.2002; 108(3): 407-19.
44. Montgomery JM, Blair PJ, Carroll DS, Mills JN, Gianella A, Iihoshi N, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Santa Cruz, Bolivia: outbreak investigation and antibody prevalence study. PLoS Neglected Tropical Diseases.2012; 6(10): e1840.
45. Armien B, Pascale JM, Muñoz C, Mariñas J, Núñez H, Herrera M, et al. Hantavirus fever without pulmonary syndrome in Panama. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2013; 89(3): 489-94.
46. Krautkrämer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. Kidney International. 2013; 83(1): 23-7.
47. Stewart PL, Nemerow GR. Cell integrins: commonly used receptors for diverse viral pathogens. Trends in Microbiology. 2007; 15(11): 500-7.
48. Plow EF, Haas TA, Zhang L, Loftus J, Smith JW. Ligand binding to integrins. The Journal of Biological Chemistry. 2000; 275(29): 21785-8.
49. Ye F, Snider AK, Ginsberg MH. Talin and kindlin: the one-two punch in integrin activation. Frontiers of Medicine. 2014; 8(1): 6-16.
50. Heydarkhan-Hagvall S, Gluck JM, Delman C, Jung M, Ehsani N, Full S, et al. The effect of vitronectin on the differentiation of embryonic stem cells in a 3D culture system. Biomaterials. 2012; 33(7): 2032-40.
51. Pesavento JB1, Crawford SE, Roberts E, Estes MK, Prasad BV. pH-induced conformational change of the rotavirus VP4 spike: implications for cell entry and antibody neutralization. Journal of Virology.2005; 79(13): 8572-80.
52. Díaz-Salinas MA, Romero P, Espinosa R, Hoshino Y, López S, Arias CF. The spike protein VP4 defines the endocytic pathway used by rotavirus to enter MA104 cells. Journal of Virology.2013; 87(3): 1658-63.
53. Coulson BS. Expanding diversity of glycan receptor usage by rotaviruses. Current Opinion in Virology.2015; 15: 90-6.
54. Shishido S, Bönig H, Kim YM. Role of integrin alpha4 in drug resistance of leukemia. Front Oncol. 2014; 4:99.
55. Uotila LM, Aatonen M, Gahmberg CG. Integrin CD11c/CD18 α-chain phosphorylation is functionally important. The Journal of Biological Chemistry.2013; 288(46): 33494-9.
56. Elloumi-Hannachi I, García JR, Shekeran A, García AJ. Contributions of the integrin β1 tail to cell adhesive forces. Experimental Cell Research. 2015; 332(2): 212-22.
57. Graham KL, Halasz P, Tan Y, Hewish MJ, Takada Y, Mackow ER, et al. Integrin-using rotaviruses bind alpha2beta1 integrin alpha2 I domain via VP4 DGE sequence and recognize alphaXbeta2 and alphaVbeta3 by using VP7 during cell entry. Journal of Virology. 2003; 77(18): 9969-78.
58. Guglielmi KM1, Johnson EM, Stehle T, Dermody TS. Attachment and cell entry of mammalian orthoreovirus. Current Topics in Microbiology and Immunology.2006; 309: 1-38.
59. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. Infection, Genetics and Evolution.2013; 14: 282-93.
60. Banadakoppa M, Goluszko P, Liebenthal D, Nowicki BJ, Nowicki S, Yallampalli C. PI3K/Akt pathway restricts epithelial adhesion of Dr + Escherichia coli by down-regulating the expression of decay accelerating factor. Experimental Biology and Medicine.2014; 239(5): 581-94.
61. Merilahti P, Koskinen S, Heikkilä O, Karelehto E, Susi P. Endocytosis of integrin-binding human picornaviruses. Advances in Virology.2012; 2012:547530.
62. Shakeel S, Seitsonen JJ, Kajander T, Laurinmäki P, Hyypiä T, Susi P, et al. Structural and functional analysis of coxsackievirus A9 integrin αvβ6 binding and uncoating. Journal of Virology. 2013; 87(7): 3943-51.
63. Merilahti P, Koskinen S, Heikkilä O, Karelehto E, Susi P. Endocytosis of integrin-binding human picornaviruses. Advances in Virology. 2012; 2012:547530.
64. Zeltz C, Gullberg D. The integrin-collagen connection - a glue for tissue repair? Journal of Cell Science. 2016; 129(4): 653-64.
65. Han SC, Guo HC, Sun SQ. Three-dimensional structure of foot-and-mouth disease virus and its biological functions. Archives of Virology.2015; 160(1): 1-16.
66. Lawrence P, LaRocco M, Baxt B, Rieder E. Examination of soluble integrin resistant mutants of foot-and-mouth disease virus. Virology Journal.2013; 10:2.

67. Bai X, Bao H, Li P, Wei W, Zhang M, Sun P, et al. Effects of two amino acid substitutions in the capsid proteins on the interaction of two cell-adapted PanAsia-1 strains of foot-and-mouth disease virus serotype O with heparan sulfate receptor. Virology Journal. 2014; 11:132.
68. Chamberlain K, Fowler VL, Barnett PV, Gold S, Wadsworth J, Knowles NJ, et al. Identification of a novel cell culture adaptation site on the capsid of foot-and-mouth disease virus. Journal of General Virology. 2015; 96(9): 2684-92.
69. Summerfield A, Guzylack-Piriou L, Harwood L, McCullough KC. Innate immune responses against foot-and-mouth disease virus: current understanding and future directions. Veterinary Immunology and Immunopathology. 2009; 128(1-3): 205-10.
70. Fowler V, Bashiruddin JB, Belsham GJ, Stenfeldt C, Bøtner A, Knowles NJ, et al. Characteristics of a foot-and-mouth disease virus with a partial VP1 G-H loop deletion in experimentally infected cattle. Veterinary Microbiology.2014; 169(1-2): 58-66.
71. Maree FF, Blignaut B, de Beer TA, Rieder E. Analysis of SAT type foot-and-mouth disease virus capsid proteins and the identification of putative amino acid residues affecting virus stability. PLoS One. 2013; 8(5): e61612.
72. Jackson T, Blakemore W, Newman JW, Knowles NJ, Mould AP, Humphries MJ et al. Foot-and-mouth disease virus is a ligand for the high-affinity binding conformation of integrin alpha5beta1: influence of the leucine residue within the RGDL motif on selectivity of integrin binding. Journal of General Virology. 2000; 81(Pt 5): 1383-91.
73. Jackson T, Sheppard D, Denyer M, Blakemore W, King AM. The epithelial integrin alphavbeta6 is a receptor for foot-and-mouth disease virus. Journal of Virology.2000; 74(11): 4949-56.
74. Pabbaraju K, Wong S, Chan EN, Tellier R. Genetic characterization of a Coxsackie A9 virus associated with aseptic meningitis in Alberta, Canada in 2010. Virology Journal.2013; 10: 93.
75. Merilahti P, Koskinen S, Heikkilä O, Karelehto E, Susi P. Endocytosis of integrin-binding human picornaviruses. Advances in Virology.2012; 2012:547530.
76. McLeish NJ, Williams ÇH, Kaloudas D, Roivainen MM, Stanway G. Symmetry-related clustering of positive charges is a common mechanism for heparan sulfate binding in enteroviruses. Journal of Virology. 2012; 86(20): 11163-70.
77. Hussein HA, Walker LR, Abdel-Raouf UM, Desouky SA, Montasser AK, Akula SM. Beyond RGD: virus interactions with integrins. Archives of Virology.2015; 160(11): 2669-81.
78. Merilahti P, Karelehto E, Susi P. Role of Heparan Sulfate in Cellular Infection of Integrin-Binding Coxsackievirus A9 and Human Parechovirus 1 Isolates. PLoS One. 2016; 11(1): e0147168.
79. Hsu LW, Ho YC, Chuang EY, Chen CT, Juang JH, Su FY, et al. Effects of pH on molecular mechanisms of chitosan-integrin interactions and resulting tight-junction disruptions. Biomaterials.2013; 34(3): 784-93.
80. Triantafilou M, Triantafilou K, Wilson KM. 70 kDa MHC class I associated protein (MAP-70) identified as a receptor molecule for Coxsackievirus A9 cell attachment. Human Immunology. 2000; 61(9): 867-78.
81. Triantafilou M, Wilson KM, Triantafilou K. Identification of Echovirus 1 and coxsackievirus A9 receptor molecules via a novel flow cytometric quantification method. Cytometry. 2001; 43(4): 279-89.
82. Shakeel S, Seitsonen JJ, Kajander T, Laurinmäki P, Hyypiä T, Susi P,et al. Structural and functional analysis of coxsackievirus A9 integrin αvβ6 binding and uncoating. Journal of Virology. 2013; 87(7): 3943-51.
83. Heikkilä O, Susi P, Stanway G, Hyypiä T. Integrin alphaVbeta6 is a high-affinity receptor for coxsackievirus A9. Journal of General Virology.2009; 90(Pt 1): 197-204.
84. Triantafilou M, Triantafilou K, Wilson KM, Takada Y, Fernandez N. High affinity interactions of Coxsackievirus A9 with integrin alphavbeta3 (CD51/61) require the CYDMKTTC sequence of beta3, but do not require the RGD sequence of the CAV-9 VP1 protein. Human Immunology.2000; 61(5): 453-9.
85. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, Wang S, Djikeng A, Rathe JA, et al. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. Science. 2009; 324(5923): 55-9.
86. Yoder JD, Cifuente JO, Pan J, Bergelson JM, Hafenstein S. The crystal structure of a coxsackievirus B3-RD variant and a refined 9-angstrom cryo-electron microscopy reconstruction of the virus complexed with decay-accelerating factor (DAF) provide a new footprint of DAF on the virus surface. Journal of Virology. 2012; 86(23): 12571-81.
87. Triantafilou K, Triantafilou M. A biochemical approach reveals cell-surface molecules utilised by Picornaviridae: Human Parechovirus 1 and Echovirus 1. Journal of Cellular Biochemistry. 2001; 80(3): 373-81.
88. Triantafilou K, Triantafilou M, Takada Y, Fernandez N. Human parechovirus 1 utilizes integrins alphavbeta3 and alphavbeta1 as receptors. Journal of Virology. 2000; 74(13): 5856-62.
89. Hioe CE, Chien PC Jr, Lu C, Springer TA, Wang XH, Bandres J, et al. LFA-1 expression on target cells promotes human immunodeficiency virus type 1 infection and transmission. Journal of Virology.2001; 75(2): 1077-82.
90. Chiozzini C, Collacchi B, Nappi F, Bauer T, Arenaccio C, Tripiciano A, et al. Surface-bound Tat inhibits antigen-specific CD8+ T-cell activation in an integrin-dependent manner. AIDS. 2014; 28(15): 2189-200.
91. Debaisieux S, Rayne F, Yezid H, Beaumelle B. The ins and outs of HIV-1 Tat. Traffic. 2012; 13(3): 355-63.

Review Article

Roles of Integrin and Its Application for Anti-viral Drug Development

Karbalaie Niya MH[1,2], Tavakoli A[3], Foroughi-Nia B[4], Safarnezhad Tameshkel F[5], Esghaei M[3*]

1. Research center of pediatric infectious diseases, Institute of immunology and infectious diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Research center of immunology, Institute of immunology and infectious diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Virology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Faculty of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Khozestan, Iran .
5. Gastrointestinal & Liver Disease Research Center (GILDRC), Firuzgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 01 Mar 2017 Accepted: 25 Oct 2017

Abstract

Integrins are a large family of adhesion molecules under cellular control that could act bilabially in different situations; on the other hand, they play a significant role in adsorption and entry of immune system cells or other helper cells. Furthermore, they could be good targets for entry, localization and replication of infectious viruses into cells. As viruses apply various strategies for entry and infiltration to cells, comparison of these ways (especially integrin mediated), elucidates effective mechanisms in the inception of viral infection and the host cells interactions. At this point, the present study reviewed the relationships between common viruses such as Adenovirus, Papillomavirus, Herpesvirus, Hantavirus, Rotavirus, Echovirus, foot-and-mouth disease virus, Coxsackievirus type 9, Parechovirus type 1 and Human immunodeficiency virus type 1 with integrins and their viable interactions for therapeutical issues and better recognition of the commencement process of the infection by these viruses.

Keywords: Integrin, Virus, Receptor, Anti-viral Drug

***Corresponding Author: Maryam Esghaei,** Department of Virology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: maryam.esghaei@gmail.com

Journal of Fasa University of Medical Sciences 8 (2018): 582-593