Archive of SID

ISSN: 2538-5887; Pathobiology Research. 2020;23(3):157-163

Investigation of the Viral Fusion Proteins Mechanism and Their Analysis in Different Viruses

ARTICLE INFO

Article Type
Anatical Review

Authors
Kianfar R. [1] *MSc,*
Soleimanjahi H. *[1] *PhD,*

How to cite this article
Kianfar R, Soleimanjahi H. Investigation of the Viral Fusion Proteins Mechanism and Their Analysis in Different Viruses. Pathobiology Research. 2020;23(3):157-163

[1]Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Correspondence
Address: Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Phone: +98 (21) 82883561
Fax: +98 (21) 82883561
soleim_h@modares.ac.ir

Article History
Received: September 14, 2019
Accepted: August 19, 2020
ePublished: September 20, 2020

ABSTRACT

Viral fusion protein through protected areas called fusion peptide are essential for entry of the virus into the host cell by membrane integration. Fusion phenomenon occurs at the host cell surface or in the cytoplasmic compounds and in cytoplasmic components. The fusion proteins are divided into three categories according to variations that are likely during the fusion. In the first category, which includes viruses such as orthomixo, paramyxo, filo, corona, and retroviruses, definite domains of fusion proteins are cleaved and removed and they become mature and functional. The second group of fusion proteins is alpha and flaviviruses become their functional form without cleavage. The third category also includes viruses such as vesicular stomatitis, herpes simplex, and baculovirus, they have common features of the first and second categories.

The changes in fusion protein in the levels before and after fusion, description of fusion proteins in viruses such as influenza, filo, and reoviruses as a prototype of fusion protein viruses and their therapeutic applications of fusion protein as potential drugs such as Lactoferrin and Enfuvertide in preventing the occurrence of fusion phenomenon is an important issue for consideration about multiplication and virus entry.

Keywords Fusion Protein; Fusion Peptide; Influenzavirus; Filovirus; Reovirus; Enfuvertide

CITATION LINKS

[1] In vitro translocation experiments with RxLR-reporter fusion proteins of Avr1b from Phytophthora sojae and AVR3a from ... [2] Medical-molecular ... [3] Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian ... [4] Single-particle kinetics of influenza virus membrane ... [5] The ancient gamete fusogen HAP2 is a eukaryotic class II fusion ... [6] Crystal structure of glycoprotein B from herpes simplex ... [7] Viral membrane ... [8] Mechanisms of virus membrane fusion ... [9] Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class ... [10] Relating structure to evolution in class II viral membrane fusion ... [11] Class III viral membrane fusion ... [12] Membrane permeabilization design of antimicrobial peptides based on chikungunya virus fusion domain scaffold and its antibacterial activity against gram-positive Streptococcus pneumoniae in respiratory ... [13] The three lives of viral fusion ... [14] Viral membrane ... [15] Autophagy induction regulates influenza virus replication in a time-dependent ... [16] Evaluation of cellular responses for a chimeric HBsAg-HCV core DNA vaccine in ... [17] Mechanisms of influenza viral membrane ... [18] Filovirus entry: A novelty in the viral fusion ... [19] Cellular entry of ebola virus involves uptake by a macropinocytosis-like mechanism and subsequent trafficking through early and late ... [20] Enhanced cell immune responses to hepatitis C virus core by novel heterologous DNA prime/lambda nanoparticles boost in ... [21] Ebola virus entry requires the cholesterol transporter ... [22] Filovirus entry into cells-new ... [23] The effect of oncolytic reovirus infection on nitric oxide secretion and induction of apoptosis in adipose tissue-derived mesenchymal ... [24] The NS16 protein of aquareovirus-C is a fusion-associated small transmembrane (FAST) protein, and its activity can be enhanced by the nonstructural ... [25] Broome virus, a new fusogenic Orthoreovirus species isolated from an Australian ... [26] The reovirus fusion-associated small transmembrane (FAST) proteins: Virus-encoded cellular ... [27] Reovirus FAST proteins: Virus-encoded cellular ... [28] Designing improved active peptides for therapeutic approaches against infectious ... [29] HIV-1 fusion inhibitor peptides enfuvirtide and T-1249 interact with erythrocyte and lymphocyte ... [30] Multifaceted action of Fuzeon as virus-cell membrane fusion ... [31] Enfuvirtide: First fusion inhibitor for treatment of HIV ...

Copyright© 2020, TMU Press. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

www.SID.ir

Archive of SID

بررسی مکانیزم پروتئین‌های فیوژن ویروسی و آنالیز آنها در ویروس‌های مختلف

رؤیا کیان‌فر MSc
گروه ویروس‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
حوریه سلیمان جاهی* PhD
گروه ویروس‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

چکیده
پروتئین‌های فیوژن ویروسی به‌دلیل نواحی حفاظت‌شده شامل پپتیدهای فیوژنی برای فعالیت ورود به واسطه ادغام غشای ویروس‌های مختلف و غشای سلول میزبان ضروری هستند. پدیده فیوژن در سطح سلول میزبان یا در ترکیبات سیتوزولی و در اجزای سیتوپلاسمی اتفاق می‌افتد. پروتئین‌های فیوژن ویروسی بر حسب تغییراتی که طی فیوژن متحمل می‌شوند در سه دسته قرار می‌گیرند. دسته اول شامل ویروس‌هایی مانند اورتومیکسو، پارامیکسو، فیلو، کرونا و رترو است. در این دسته از ویروس‌ها پروتئین‌های فیوژن پس از برش و حذف بعضی نواحی به شکل بالغ و عملکردی خود می‌رسند. پروتئین‌های فیوژن در ویروس‌هایی مانند آلفا و فلیوی، بدون ایجاد برش به شکل عملکردی خود تبدیل می‌شوند. دسته سوم شامل ویروس‌هایی مانند وزیکولو استوماتیت، هرپس سیمپلکس و باکولوویروس‌ها، دارای ویژگی‌های مشترکی با دسته‌های اول و دوم هستند.
بررسی تغییرات پروتئین‌های فیوژن در سطوح قبل و بعد از فیوژن، شرح فیوژن پروتئین‌ها در ویروس‌هایی مانند آنفولانزا، فیلو و رئو به‌عنوان پروتوتایپ ویروس‌های دارای این پروتئین و کاربردهای درمانی پروتئین‌های فیوژن و مکانیزم اثر داروهایی مانند لاکتوفرین و اینفیوورتاید در جلوگیری از وقوع این پدیده- مسایل بسیار مهم در همانندسازی و ورود ویروس را رقم می‌زند که بررسی آن بسیار مهم است.

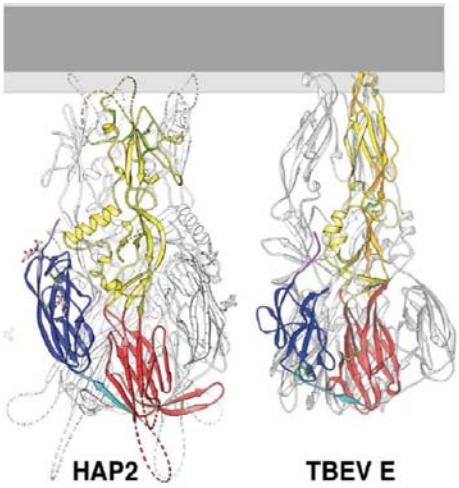
کلیدواژه‌ها: پروتئین‌های فیوژن، پپتید فیوژن، ویروس آنفولانزا، فیلوویروس، رئوویروس، اینفیوورتاید

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۶/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۲۹
*نویسنده مسئول: soleim_h@modares.ac.ir

مقدمه

فیوژن یا ادغام سلولی، پدیده‌ای ست که در تمام سلول‌های جانوری، گیاهی، قارچها و ویروس‌ها اتفاق می‌افتد. این پدیده در سلول‌های گیاهی و جانوری شامل مراحل اتصال، شناسایی و ادغام محتویات دو سلول مجاور است[1, 2].
مثال بارز وقوع این پدیده در سلول‌های یوکاریوتی، فیوژن سلول‌های گامتی و در نهایت تشکیل سلول زیگوت (تخم) است[3]. منظور از پدیده فیوژن غشایی، ترکیب دو لیپید دولایه است که رو به روی یکدیگر قرار گرفته‌اند. انرژی لازم برای انجام این پدیده از طریق انرژی حاصل از تغییر شکل پروتئین‌های لازم تامین شده و تحت کنترل مکانیزم‌هایی است که در مکان‌های خاص فیزیولوژیک مثل سطح سلول و یا در ترکیبات سیتوزولی قرار دارند[4].

نکته جالب پیدایش یک فیوزوژن گامت باستانی در سلول‌های گامتی به نام HAP2 است (شکل ۱) که با پروتئین‌های فیوژن کلاس II ویروسی همولوژی فراوانی دارد[5]. همان‌طور که HAP2 در غشای گامت هدف وارد می‌شود، پپتید فیوژن‌های کلاس II ویروسی نیز سبب اتصال ویروس‌ها به غشای سلول هدف می‌شوند[6]. فیوژن غشایی آخرین مرحله پیش از آزادسازی محتویات ویروسی از انولوپ در سیتوزول سلول میزبان است. پدیده فیوژن توسط واکنش‌های غشا و تغییرات ساختاری پروتئین‌های مخصوص فیوژن مستقر بر روی انولوپ ویروس اتفاق می‌افتد، از این رو تنها ویروس‌های پوشینه‌دار مانند ویروس آنفولانزا (IFV)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، ویروس ابولا (EBOV) و ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) توانایی انجام فیوژن غشایی را دارند[7]. گلیکوپروتئین‌های سطحی این ویروس‌ها، سبب انجام فیوژن غشایی و دسترسی به قسمت‌های داخلی سلول می‌شوند. مرحله مولکولی اصلی پدیده فیوژن مرحله ورود سکانس آب‌گریز پروتئین‌های فیوژن، موسوم به پپتید فیوژن به غشای سلول هدف و ادغام غشای ویروس و سلول است[8].



شکل ۱) شباهت ساختاری HAP2 و ویروس TBE از ویروس‌های دارای پپتید فیوژن کلاس II

پروتئین‌های فیوژنی ویروس به سه دسته تقسیم می‌شوند:
پروتئین‌های فیوژن کلاس ۱: این پروتئین‌ها پس از انتقال دچار برش و تغییر شکل و به‌طور معمول منجر به ساخت یک فیوژن پروتئین آمینوترمینال می‌شوند، مانند اورتومیکسو، پارامیکسو، فیلو و رتروویروس‌ها. انتقال ساختارهای فیوزوژنی در نهایت سبب تشکیل ساختارهای سه‌گانه به‌صورت آلفاهلیکس در مرحله پس از فیوژن می‌شود[9]. این فیوژن پروتئین‌ها در ابتدا در شکل پیش‌ساز به‌صورت غیرفعال هستند و پس از برش‌های پروتئینی توسط آنزیم‌های مخصوص به شکل فعال و پایدار تبدیل می‌شوند[8].
پروتئین‌های فیوژن کلاس ۲: این پروتئین‌ها شامل فلیوی و آلفاویروس‌ها هستند. برخلاف دسته اول پروتئین‌های فیوژن این

www.SID.ir

Archive of SID

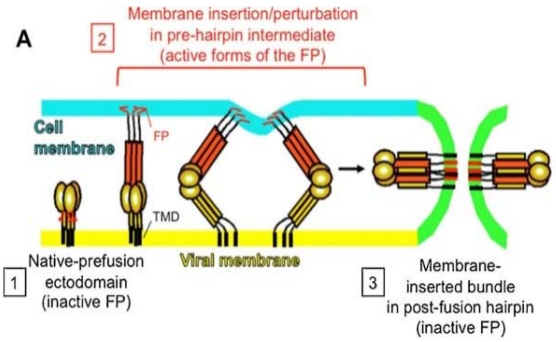
دسته پس از ساخته‌شدن دچار برش نمی‌شوند. اشکال آنها به‌صورت ساختارهای سه‌گانه با صفحات بتا است[10]. این دسته فیوژن پروتئین‌ها به همراه چاپرون‌ها تولید می‌شوند و با تاخوردگی مناسب به همراه چاپرون‌ها به شکل پایدار خود می‌رسند[8].

پروتئین‌های فیوژن کلاس ۳: این پروتئین‌ها شامل ویروس‌های وزیکولو استوماتیت (VSV)، هرپس سیمپلکس و باکولوویروس‌ها و دارای ترکیبی از ویژگی‌های دسته اول و دوم هستند[11].

در بعضی ویروس‌ها رسیدن به حالت فعال و پایدار حین ورود ویروس به سلول میزبان به وجود می‌آید، برای مثال پروتئین‌های GP که در ویروس ابولا مسئول فیوژن هستند، توسط یکی از ترکیبات داخلی سلول میزبان به نام پروتئیناز کتپسین به حالت فعال خود درمی‌آید[8].

مکان وقوع واکنش‌های فیوژنی

این پدیده می‌تواند در سطح سلول و یا در ترکیبات سیتوزولی سلول اتفاق افتد. مهار پدیده فیوژن سبب سرکوب عفونت ویروس می‌شود و یکی از روش‌های مهار تکثیر ویروس است[2, 12]. در شکل ۲، فیوژن غشایی توسط گلیکوپروتئین‌های ویروسی کلاس ۱ (شامل HIV، IFV و ابولا) نمایش داده شده است. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود، گلیکوپروتئین‌های بالغ پوشینه به‌صورت سه‌گانه بر روی آن قرار گرفته‌اند، هر یک از زیرواحدهای این گلیکوپروتئین‌ها ترکیبی از یک قسمت سطحی و یک قسمت بین غشایی (TMD) است. ابتدا پپتیدهای فیوژنی (میله‌های قرمزرنگ) به‌صورت غیرفعال و لوپ‌مانند هستند. با راه‌اندازی پدیده فیوژن، پروتئین‌های فیوژن به‌صورت خطی در می‌آیند و پروتئین فیوژن به‌عنوان بخش اصلی وارد غشای هدف می‌شود. این ورود سبب به‌هم‌خوردگی ساختار و شکل غشای ویروس و سلول هدف می‌شود. به‌عقب‌کشیده‌شدن پروتئین‌های فیوژنی در حالت سنجاق‌سری سبب تشکیل حالت نیمه‌فیوژن می‌شود. در مرحله نهایی غشای خارجی سلول و ویروس به واسطه هسته سه‌تایی پروتئین‌های فیوژن به‌صورت کامل ادغام و به شکل‌گیری یک منفذ کامل منجر می‌شود. در این مرحله نیز فیوژن پپتیدها به‌صورت غیرفعال هستند[13].



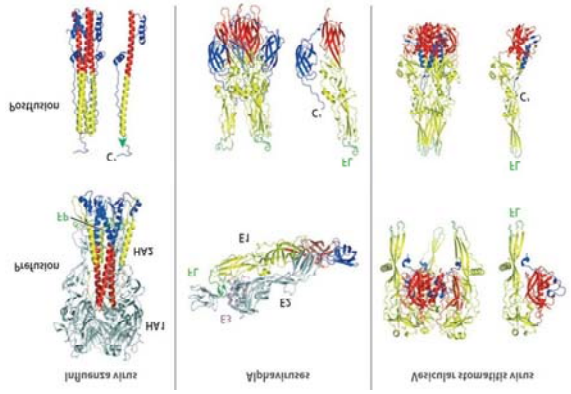
شکل ۲) شمای کلی فعالیت پروتئین‌های فیوژنی در ویروس‌های با پروتئین فیوژن کلاس ۱ (مانند HIV، IFV و ابولاویروس)

وقوع فیوژن با ایجاد تغییرات کانفورمیشنال

تغییرات کانفورمیشنال سبب درمعرض‌قرارگرفتن قسمتی از فیوژن پروتئین‌ها می‌شود که وارد غشای سلول یا غشای ویروسی دیگر خواهد شد. این نواحی پپتید فیوژن‌های ویروسی (FP) نامیده می‌شوند. این توالی‌های آب‌گریز که اندازه‌ای به طول ۳۶-۱۶ آمینواسید دارند، در قسمت انتهای آمینی یا میانی فیوژن پروتئین‌ها قرار دارند و در خانواده‌های مختلف ویروسی به‌صورت حفاظت‌شده هستند[14].

مقایسه اشکال قبل از فیوژن و بعد از فیوژن در فیوژن پروتئین‌ها در سه گروه ۱، ۲ و ۳

همان‌طور که در شکل ۳ دیده می‌شود، معمولاً اشکال قبل از فیوژن در غشای ویروسی و اشکال بعد از فیوژن در غشای ادغام‌شده سلولی مشاهده می‌شوند. هر ساختار سه‌گانه بعد از فیوژن در شکل ۳، سمت چپ مشخص شده است.



شکل ۳) مثال‌هایی از فیوژن پروتئین‌های ویروسی در حالات قبل و بعد از فیوژن؛ از هر کدام از سه گروه فیوژن پپتیدها، ویروسی به‌عنوان مثال دیده می‌شود. در هر کدام از مثال‌ها فیوژن پروتئین‌ها به‌صورت رنگی و فیوژن پپتیدها به رنگ سبز نمایش داده شده‌اند. همچنین پروتئین‌های سه‌گانه (ترایمر) به رنگ زرد و قرمز هستند. دومین‌های زرد در هر سه حالت حاوی پپتید فیوژن‌ها هستند.

در اشکال سمت راست زنجیره روبه‌روی ساختار سه‌گانه برای استخراج بیرون کشیده شده است. انتهای کربوکسیل که به دومین بین غشایی متصل است، C′ نامیده می‌شود. در شکل سمت چپ، هماگلوتینین (HA) به‌عنوان فیوژن پروتئین ویروس آنفولانزا نمایش داده شده است. در شکل قبل از فیوژن زیرواحدهای HA1، به رنگ خاکستری و HA2 به‌صورت رنگی دیده می‌شوند. در حالت بعد از فیوژن، HA1 حذف و دومین زردرنگ به سمت مارپیچ آلفای قرمزرنگ منتقل شده است. در شکل وسط، فیوژن پروتئین E1 در آلفاویروس نمایش داده شده است. در حالت قبل از فیوژن پروتئین‌های E2 به رنگ خاکستری و پروتئین E3 به رنگ صورتی مشاهده می‌شوند که در حالت بعد از فیوژن تحت تاثیر واکنش‌های پروتئولیتیکی حذف شده‌اند. در شکل سمت راست فیوژن پروتئین G در ویروس وزیکولار استوماتیتیس نمایش داده شده است. در این ویروس بدون حذف قسمت اضافی، برای انجام

www.SID.ir

Archive of SID

فیوژن، دومین زردرنگ که حاوی پپتید فیوژن است، به‌منظور ورود به غشای میزبان به سمت بالا می‌چرخد[8].

ویروس آنفولانزا

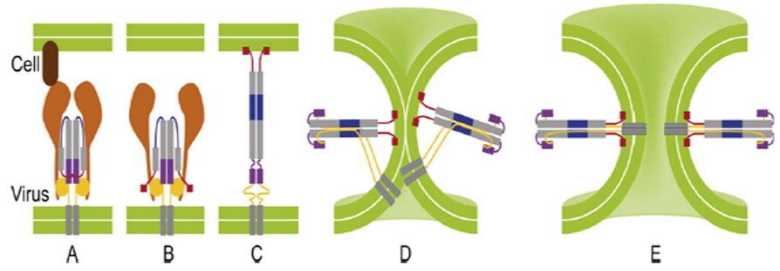
در این ویروس، هماگلوتینین (HA) به‌عنوان پروتئین فیوژن سه‌گانه کلاس ۱، برای فیوژن ویروس و سلول شناخته شده است[15, 16]. همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، زیرواحد HA2 (نارنجی‌رنگ) به اسیدسیالیک موجود در سطح سلول هدف (قهوه‌ای‌رنگ) متصل می‌شود. سپس در شرایط اسیدی زیرواحد HA-2 حذف و پپتید فیوژن‌ها (قرمزرنگ) از شرایط محصور خود آزاد می‌شوند و به غشای سلول هدف نفوذ می‌کنند و به پروتئین فیوژن HA امکان کشیدگی و ایجاد ساختار پل‌مانندی بین غشای ویروس و سلول هدف را می‌دهند. در نهایت زیرواحدهای سه‌گانه HA، خود را به شکل زیپ درمی‌آورند و هر دو غشا را به یکدیگر نزدیک می‌کنند و سبب تشکیل ساختار نیمه‌فیوژن می‌شوند. در انتها با تشکیل منفذ بین دو غشا، دو غشا با یکدیگر ادغام می‌شوند و واکنش فیوژن شکل می‌گیرد[17].

فیلوویروس

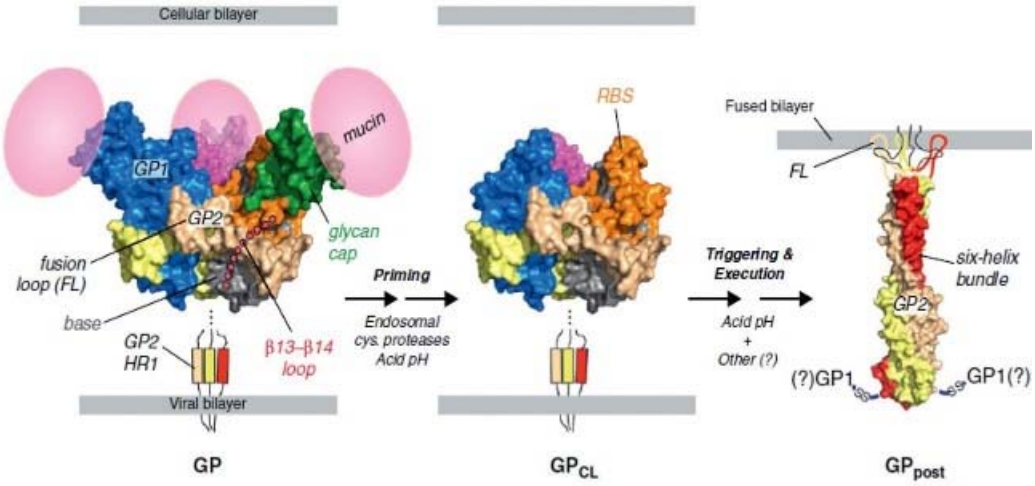
این ویروس ابتدا به کمک گلیکوپروتئین‌های سطحی خود به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شود. این گلیکوپروتئین‌ها که به‌صورت چندگانه هستند، به‌عنوان واسطه‌ای برای انجام واکنش‌های بین سطح ویروس و سلول میزبان عمل می‌کنند[18].

این گلیکوپروتئین‌ها سبب ورود ویروس از مسیر شبه ماکروپینوسیتوز نیز می‌شوند[19, 20]. طی مسیر داخل سلولی، گلیکوپروتئین‌ها توسط یک سیستئین‌پروتئیناز سلولی برش می‌خورند و با NPC1 (کمپلکس منافذ هسته‌ای) سطح سلول واکنش می‌دهند. در مرحله بعدی، عمل فیوژن بین غشای ویروس و غشای سلول میزبان رخ می‌دهد و نوکلئوکپسید وارد سیتوپلاسم می‌شود[2, 21].

گلیکوپروتئین‌های فیلوویروس در ابتدا GP0 توسط آنزیم فورین‌اندوپپتیداز گلژی به دو قسمت GP1 و GP2 شکسته می‌شود که هر کدام شامل چندین سکانس متفاوت هستند[21]. در شکل ۵ تغییرات گلیکوپروتئین فیلوویروس در مراحل قبل و بعد از فیوژن و مرحله حد واسط مشاهده می‌شود. به این صورت که در مرحله قبل از فیوژن، تمامی اجزای گلیکوپروتئین‌ها در محل خود قرار دارند (باند β13-β14 پیونددهنده قسمت پایه و سر هستند). حین ورود، سیستئین‌پروتئیناز اندوزومی سبب برش ساب‌دومین‌های موسین و glycan cap از GP1 می‌شود و آن را به شکل حدواسط یا GP_{CL} تبدیل می‌کند که ناحیه اتصال به رسپتور در آن به‌صورت کامل در معرض قرار گرفته است. در نهایت به دنبال پاسخ به یک واکنش ناشناس سلولی و در pH اسیدی به یک مجموعه هلیکس شش‌تایی تبدیل می‌شود. این شکل نهایی سبب فیوژن دو غشای ویروسی و سلولی می‌شود[22].



شکل ۴) مسیر فیوژن غشایی توسط پروتئین هماگلوتینین ویروس آنفولانزا



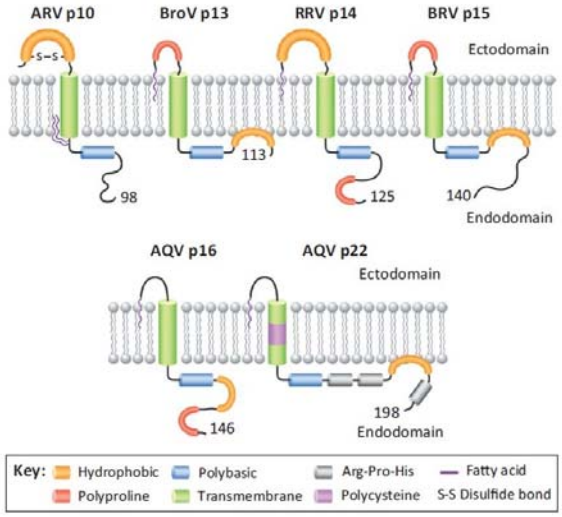
شکل ۵) شمای کلی گلیکوپروتئین فیلوویروس در سه حالت قبل از فیوژن (سمت چپ)، حد واسط (شکل میانی) و بعد از فیوژن (سمت راست)

www.SID.ir

Archive of SID

رئوویروس‌ها

در میان خانواده‌های ویروسی، یک خانواده فاقد پوشینه وجود دارد که اعضای آن می‌توانند پروتئین‌های فیوژن غشایی را کد کنند[23]. این پروتئین‌ها که FAST (fusion- associated small transmembrane) نامیده می‌شوند، در آکوارئوویروس‌ها و اورتورئوویروس‌ها دیده شده‌اند[24]. همان‌طور که در شکل ۶ دیده می‌شود، این پروتئین‌ها از جمله پروتئین‌های غیرساختاری هستند که در سلول آلوده به ویروس، جایی که غشای دو سلول برای تشکیل سنسیشیا با هم ادغام می‌شود، تولید می‌شوند[2]. همه این پروتئین‌ها دارای یک دومین داخل غشایی بسیار کوچک (به اندازه ۲۰ تا ۴۰ پپتید که قسمت انتهای آمینی را از انتهای کربوکسیل جدا می‌کند) هستند[25]. پروتئین‌های FAST در ویروس‌های مختلف دارای اسامی متفاوتی هستند، برای مثال P10 FAST در ویروس ARV و NBA و همچنین P14 و P15 در ویروس‌های RRV و ویروس بابون که همگی از اورتورئوویروس‌ها هستند. این موتیف‌های فیوژن پپتید برای فیوژن سلول- سلول و لیپوزوم- لیپوزوم اختصاصی هستند[26, 27].



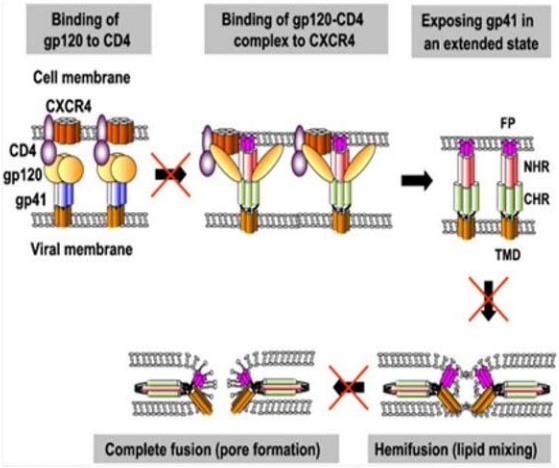
شکل ۶) توپولوژی غشا و ساختار موتیف پروتئین‌های FAST؛ دیاگرام اورتورئوویروس‌ها در بالا و آکواریوویروس‌ها در پایین و طرز قرارگیری آنها در غشای پلاسمایی؛ موتیف‌های ساختاری شامل اکتودومین‌های انتهای آمینی و اندودومین‌های سیتوپلاسمی انتهای کربوکسیل به‌صورت رنگی مشاهده می‌شوند. اعداد نشان‌دهنده تعداد نوکلئوتیدها در هر پروتئین هستند.

کاربرد پروتئین‌های فیوژن در درمان

طی دهه‌های اخیر مشاهده شده است که در صورت تداخل در انجام فرآیند فیوژن می‌توان سبب مهار ادامه چرخه تکثیر ویروس شد و به این ترتیب از عفونت‌زایی ویروس جلوگیری کرد. تعدادی از ترکیبات ضدویروسی می‌توانند سبب اختلال در فرآیند فیوژن شوند، برای مثال لاکتوفرین‌ها سبب مهار *ویروس* هرپس سیمپلکس (HSV) و لاتارسین‌ها سبب مهار *ویروس دنگی* می‌شوند. مکانیزم اثر تمامی این ترکیبات بر روی مهار فیوژن پوشینه ویروسی و غشای سلول میزبان است[28]. این پپتیدها در واکنش‌های الکترواستاتیکی و هیدروفوبی بین گلیکوپروتئین‌ها و غشای سلول میزبان اختلال ایجاد می‌کنند. اینفیووورتاید (T20) و C5A از پپتیدهای مهم مهارکننده فیوژن هستند که در مطالعات استفاده می‌شوند[29].

مکانیزم اثر اینفیووورتاید

یک پپتید مصنوعی (سنتتیک)، حاوی ۳۶ اسیدآمینه که از ناحیه HR-2 گلیکوپروتئین ۴۱ (gp-41) ویروس HIV تقلید می‌کند و از ترکیب HR-1 و HR-2 و در نهایت ادغام غشای ویروس و سلول میزبان جلوگیری می‌کند. مطابق شکل ۷، اینفیووورتاید در سه نقطه بر روی انولوپ ویروسی از ایجاد تغییرات کانفورمیشنال و در نهایت عمل فیوژن جلوگیری می‌کند. در نقطه اول با هدف قراردادن کمک گیرنده gp120 را مورد هدف قرار می‌دهد و از واکنش کمپلکس gp120-CD4 با کمک گیرنده CXCR4 جلوگیری می‌کند. نتیجه این عمل جلوگیری از تشکیل شکل پیش‌سنجاق‌سری است. در نقطه دوم اینفیووورتاید با هدف قراردادن ناحیه NHR در gp41 از تبدیل‌شدن شکل پیش‌سنجاق سری به شکل سنجاق‌سری جلوگیری می‌کند. در نقطه سوم با جلوگیری از گسترش منفذ در مرحله فیوژن تاخیری، مانع وقوع پدیده فیوژن می‌شود[30, 31].



شکل ۷) اثر مهاری اینفیووورتاید بر پدیده فیوژن در مراحل مختلف

نتیجه‌گیری

پروتئین‌های فیوژن که ساختارهای پروتئینی مستقر بر روی انولوپ ویروس‌های دارای پوشینه هستند، منجر به شکل‌گیری پدیده فیوژن می‌شوند. این پدیده می‌تواند در سطح سلول یا در ترکیبات سیتوزولی اتفاق بیفتد. این عمل توسط سکانس‌های آب‌گریزی موسوم به پپتید فیوژن اتفاق می‌افتد و در نهایت سبب ادغام غشای ویروس و سلول هدف می‌شود. این پروتئین‌ها بسته به انجام و یا عدم انجام برش‌خوردگی و تغییر شکل به سه دسته تقسیم می‌شوند، برای مثال در ویروس‌هایی مانند اورتومیکسو،

www.SID.ir

Archive of SID

پارامیکسو، فیلو و رترو پس از برش‌خوردگی فیوژن‌های ویروسی، شکل‌گیری ساختارهای آلفاهلیکس و نهایتاً درمعرض‌قرارگرفتن پپتیدهای فیوژنی پدیده ادغام صورت می‌گیرد. در مقابل در ویروس‌هایی مانند فیلو و فلیوی پروتئین‌های فیوژن دچار برش‌خوردگی نمی‌شوند و در ویروس‌هایی مانند هرپس سیمپلکس، وزیکولو استوماتیت و باکولو، حالتی بینابین دو گروه قبلی دیده می‌شود. نوع خاصی از پروتئین‌های فیوژنی به نام FAST در رئوویروس‌ها وجود دارد که به واسطه آنها غشای دو سلول برای تشکیل ساختارهای موسوم به سنسیشیا با هم ادغام می‌شوند. از آنجایی مرحله فیوژن از جمله مراحل مهم در بیماری‌زایی ویروس‌های حاوی انولوپ است، مهار آن می‌تواند منجر به سرکوب عفونت شود. برای مثال داروی اینفیووِرتاید با هدف‌گذاری سه ناحیه (کمک گیرنده gp120، NHR در gp41 و جلوگیری از گسترش منفذ) از فیوژن ویروس HIV جلوگیری می‌کند.

تشکر و قدردانی: موردی از طرف نویسندگان گزارش نشده است.
تاییدیه اخلاقی: موردی از طرف نویسندگان گزارش نشده است.
تعارض منافع: هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.
سهم نویسندگان: رویا کیان فر (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر کمکی/نگارنده بحث (۴۰%)؛ حوریه سلیمان جاهی (نویسنده دوم)، روش‌شناس/پژوهشگر اصلی (۶۰%)؛
منابع مالی: منابع مالی در مطالعه حاضر وجود نداشته است.

منابع

1- Wawra S, Djamei A, Albert I, Nürnberger T, Kahmann R, Van West P. In vitro translocation experiments with RxLR-reporter fusion proteins of Avr1b from Phytophthora sojae and AVR3a from Phytophthora infestans fail to demonstrate specific autonomous uptake in plant and animal cells. Mol Plant Microbe Interact. 2013;26(5):528-36.
2- Soleimanjahi H, Ghaderi M. Medical-molecular virology. 2nd Edition. Tehran: Research Center of Tarbiat Modares University; 2016. [Persian]
3- Bianchi E, Doe B, Goulding D, Wright GJ. Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. Nature. 2014;508(7497):483-7.
4- Floyd DL, Ragains JR, Skehel JJ, Harrison SC, Van Oijen AM. Single-particle kinetics of influenza virus membrane fusion. Proc Natl Acad Sci. 2008;105(40):15382-7.
5- Fédry J, Liu Y, Péhau-Arnaudet G, Pei J, Li W, Tortorici MA, et al. The ancient gamete fusogen HAP2 is a eukaryotic class II fusion protein. Cell. 2017;168(5):904-15.
6- Heldwein EE, Lou H, Bender FC, Cohen GH, Eisenberg RJ, Harrison SC. Crystal structure of glycoprotein B from herpes simplex virus 1. Science. 2006;313(5784):217-20.
7- Harrison SC. Viral membrane fusion. Virology. 2015;479:498-507.
8- Kielian M. Mechanisms of virus membrane fusion proteins. Annu Rev Virol. 2014;1:171-89.
9- Bosch BJ, Bartelink W, Rottier PJ. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. J Virol. 2008;82(17):8887-90.
10- Modis Y. Relating structure to evolution in class II viral membrane fusion proteins. Curr Opin Virol. 2014;5:34-41.
11- Backovic M, Jardetzky TS. Class III viral membrane fusion proteins. Curr Opin Struct Biol. 2009;19(2):189-96.
12- Yang R, Zhang G, Zhang F, Li Z, Huang C. Membrane permeabilization design of antimicrobial peptides based on chikungunya virus fusion domain scaffold and its antibacterial activity against gram-positive Streptococcus pneumoniae in respiratory infection. Biochimie. 2018;146:139-47.
13- Apellániz B, Huarte N, Largo E, Nieva JL. The three lives of viral fusion peptides. Chem Phys Lipids. 2014;181:40-55.
14- Harrison SC. Viral membrane fusion. Nat Struct Mol Biol. 2008;15(7):690-8.
15- Feizi N, Mehrbod P, Romani B, Soleimanjahi H, Bamdad T, Feizi A, et al. Autophagy induction regulates influenza virus replication in a time-dependent manner. J Med Microbiol. 2017;66(4):536-41.
16- Yazdanian M, Memarnejadian A, Mahdavi M, Motevalli F, Sadat SM, Vahabpour R, et al. Evaluation of cellular responses for a chimeric HBsAg-HCV core DNA vaccine in BALB/c mice. Adv Biomed Res. 2015;4:13.
17- Blijleven JS, Boonstra S, Onck PR, Van Der Giessen E, Van Oijen AM. Mechanisms of influenza viral membrane fusion. Semin Cell Dev Biol. 2016;60:78-88.
18- Hunt CL, Lennemann NJ, Maury W. Filovirus entry: A novelty in the viral fusion world. Viruses. 2012;4(2):258-75.
19- Saeed MF, Kolokoltsov AA, Albrecht T, Davey RA. Cellular entry of ebola virus involves uptake by a macropinocytosis-like mechanism and subsequent trafficking through early and late endosomes. PLoS Pathog. 2010;6(9):e1001110.
20- Saeedi A, Ghaemi A, Tabarraei A, Moradi A, Gorji A, Semnani S, et al. Enhanced cell immune responses to hepatitis C virus core by novel heterologous DNA prime/lambda nanoparticles boost in mice. Virus Genes. 2014;49(1):11-21.
21- Carette JE, Raaben M, Wong AC, Herbert AS, Obernosterer G, Mulherkar N, et al. Ebola virus entry requires the cholesterol transporter Niemann-Pick C1. Nature. 2011;477(7364):340-3.
22- Miller EH, Chandran K. Filovirus entry into cells-new insights. Curr Opin Virol. 2012;2(2):206-14.
23- Banijamali RS, Soleimanjahi H, Soudi S, Karimi H. The effect of oncolytic reovirus infection on nitric oxide secretion and induction of apoptosis in adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. Iran J Med Microbiol. 2018;12(3):218-29.
24- Guo H, Sun X, Yan L, Shao L, Fang Q. The NS16 protein of aquareovirus-C is a fusion-associated small transmembrane (FAST) protein, and its activity can be enhanced by the nonstructural protein NS26. Virus Res. 2013;171(1):129-37.
25- Thalmann CM, Cummins DM, Yu M, Lunt R, Pritchard LI, Hansson E, et al. Broome virus, a new fusogenic Orthoreovirus species isolated from an Australian fruit bat. Virology. 2010;402(1):26-40.
26- Boutilier J, Duncan R. The reovirus fusion-associated small transmembrane (FAST) proteins: Virus-encoded cellular fusogens. Curr Top Membr 2011;68:107-40.

www.SID.ir

Archive of SID

erythrocyte and lymphocyte membranes. PLoS One. 2010;5(3):e9830.
30- Ashkenazi A, Wexler-Cohen Y, Shai Y. Multifaceted action of Fuzeon as virus-cell membrane fusion inhibitor. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2011;1808(10):2352-8.
31- Jamjian MC, McNicholl IR. Enfuvirtide: First fusion inhibitor for treatment of HIV infection. Am J Health Syst Pharm. 2004;61(12):1242-7.
27- Ciechonska M, Duncan R. Reovirus FAST proteins: Virus-encoded cellular fusogens. Trends Microbiol. 2014;22(12):715-24.
28- Gomes B, Augusto MT, Felício MR, Hollmann A, Franco OL, Gonçalves S, et al. Designing improved active peptides for therapeutic approaches against infectious diseases. Biotechnol Adv. 2018;36(2):415-29.
29- Matos PM, Castanho MA, Santos NC. HIV-1 fusion inhibitor peptides enfuvirtide and T-1249 interact with

www.SID.ir