



gp120-CD4与HLA II-CD4的 结构差异分析

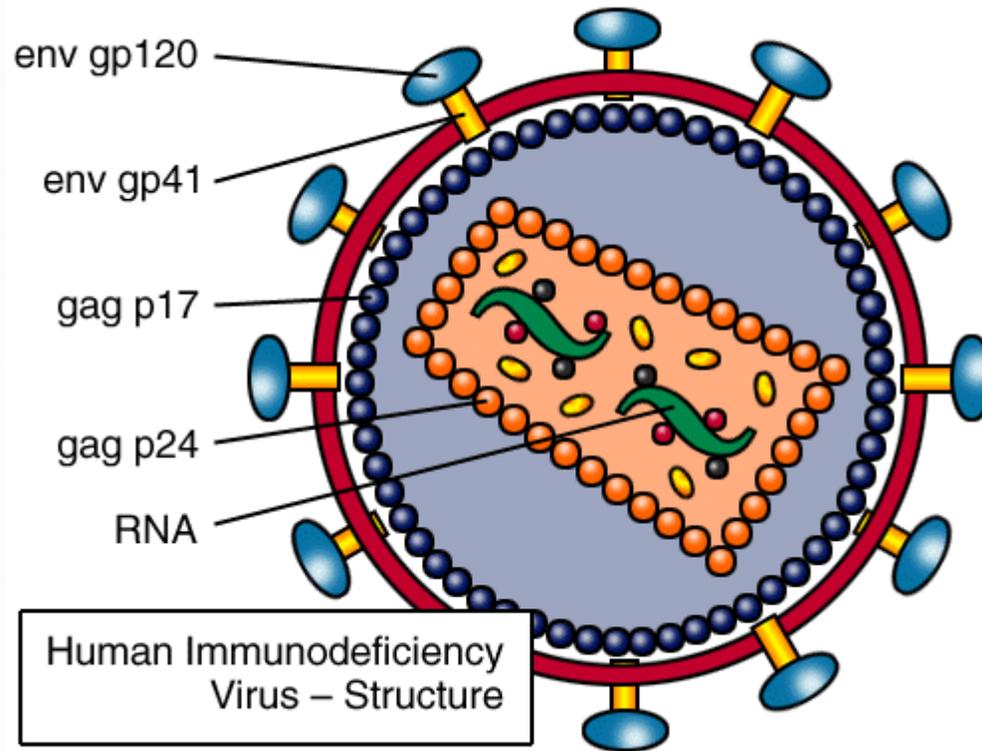
caas08s1g6:马健男 常天明
姜志刚 黄文强

HIV(*Human immunodeficiency virus*)简介

1.分类与发现

- HIV属逆转录病毒科慢病毒属，拥有两条单股正链RNA。
- 1981年起出现一系列不明原因，以细胞免疫缺陷为特征的综合征。1983年，以Barre-Sinossi,Cherman和Monntagnier为主的法国巴斯德研究小组首先分离到该病的病原——HIV-1。1985年又发现核酸序列与HIV-1明显不同的HIV-2。

2. 结构





gp120

红色： 外结构域

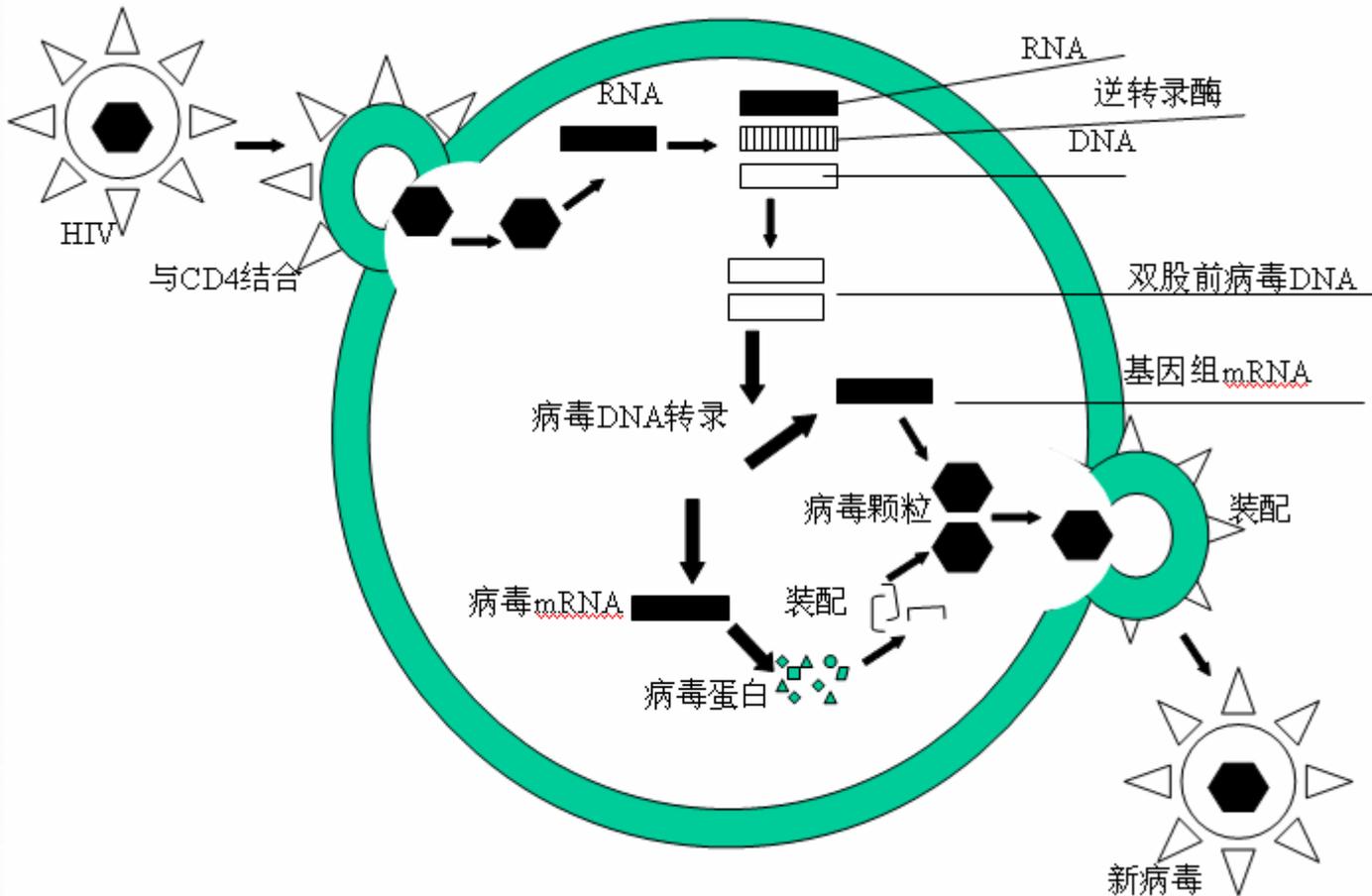
蓝色： 内结构域

绿色： 桥联片

http://www.callutheran.edu/Academic_Programs/Departments/BioDev/omm/jmol/hiv_gp120/gp120.html

3.致病

- HIV感染很重要的特征就是破坏CD4⁺的T淋巴细胞。gp120可以与CD4特异性结合。



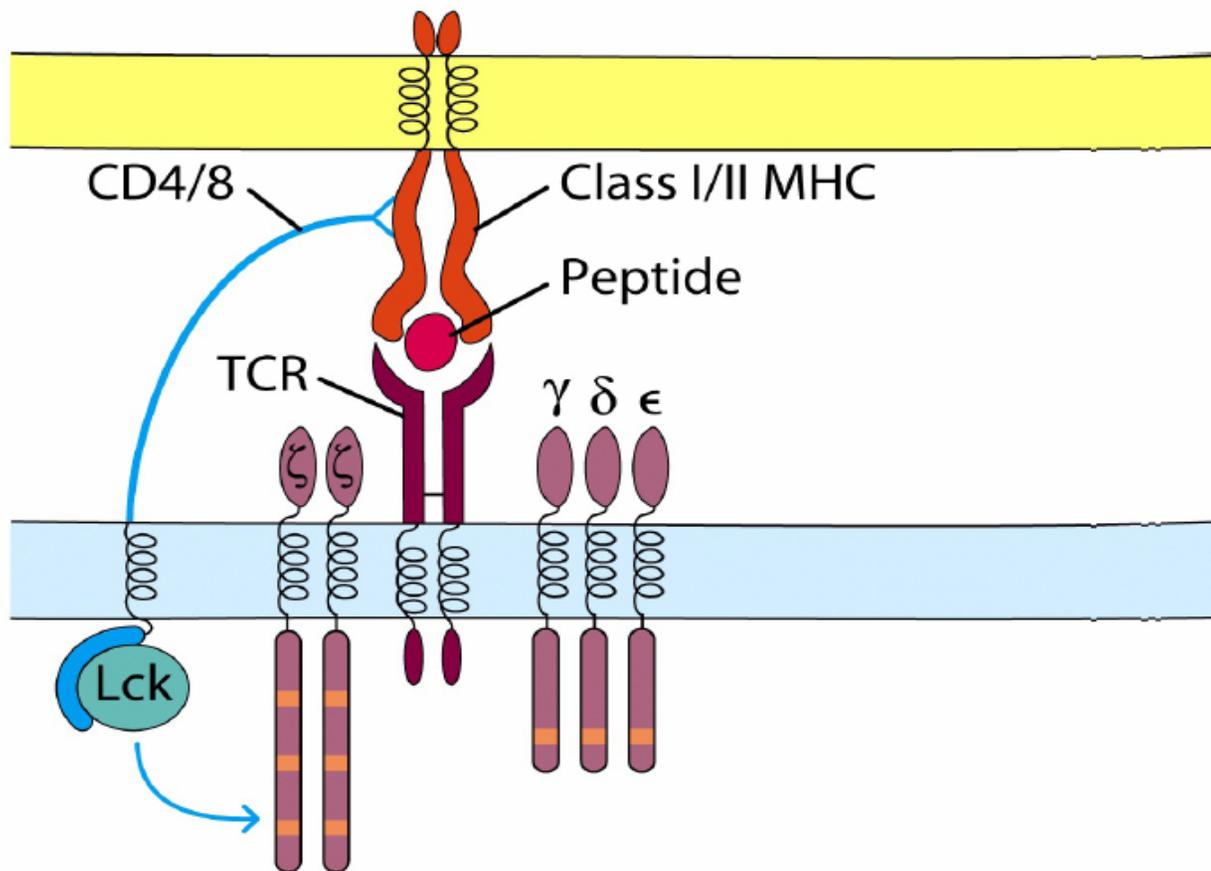
4. 治疗

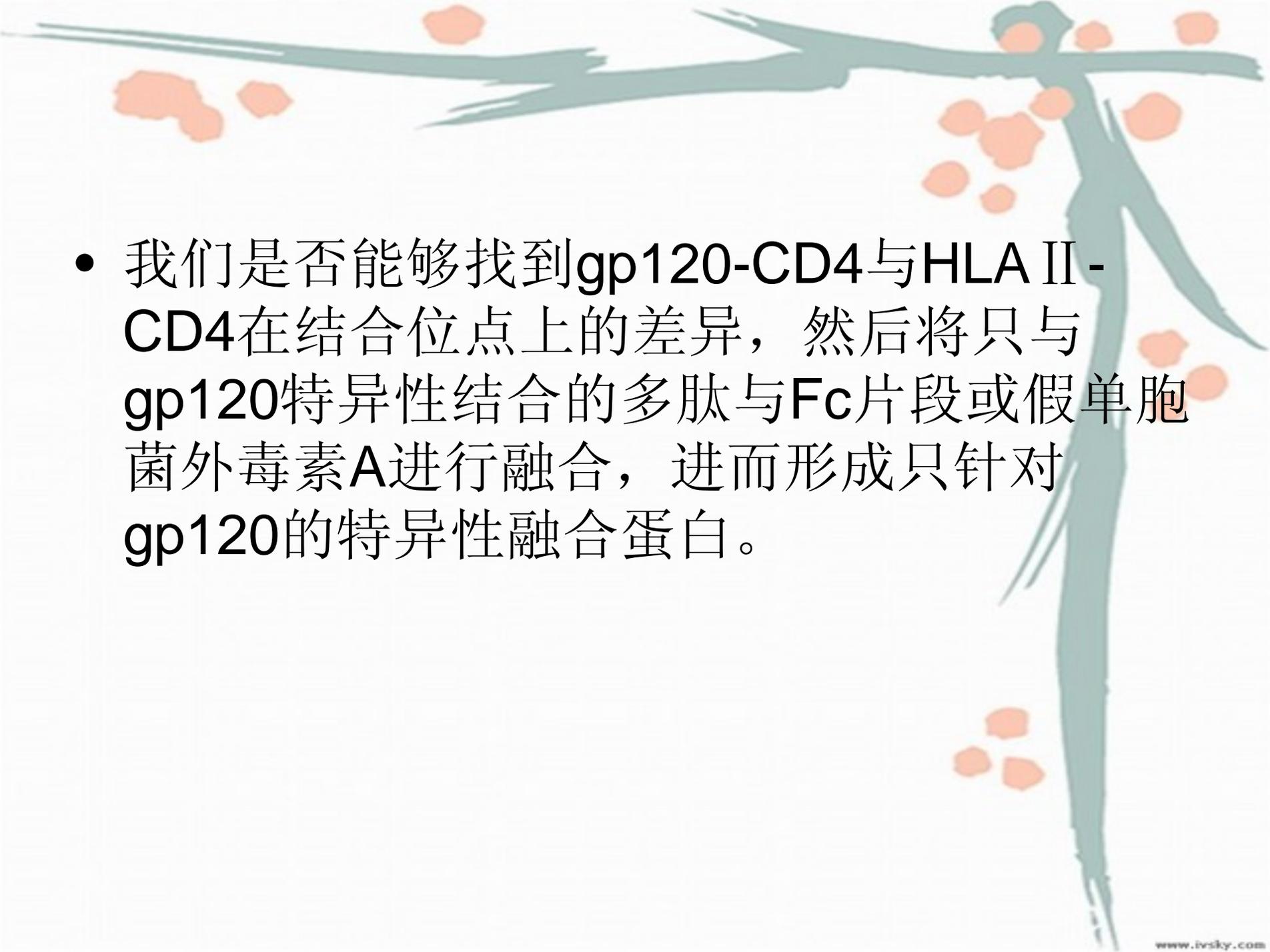
- （杀死HIV病毒）将CD4编码基因同免疫球蛋白Fc片段的编码序列重组，构成融合基因，表达出融合蛋白质。
- （杀死HIV感染细胞）将CD4编码基因同假单胞菌外毒素A的编码序列连接，同样表达出融合蛋白。

注，HIV的变异性极强，强于流感病毒。所以针对HIV的药物和疫苗必须既拥有只针对HIV起作用的特异性，又拥有可应付HIV变异的适应性。而上述的两种融合蛋白质无疑是具备这种特异性和适应性的。但是.....

思考

- HLA II 同样可以与CD4特异性结合，会误杀吗？



- 
- 我们是否能够找到gp120-CD4与HLA II-CD4在结合位点上的差异，然后将只与gp120特异性结合的多肽与Fc片段或假单胞菌外毒素A进行融合，进而形成只针对gp120的特异性融合蛋白。

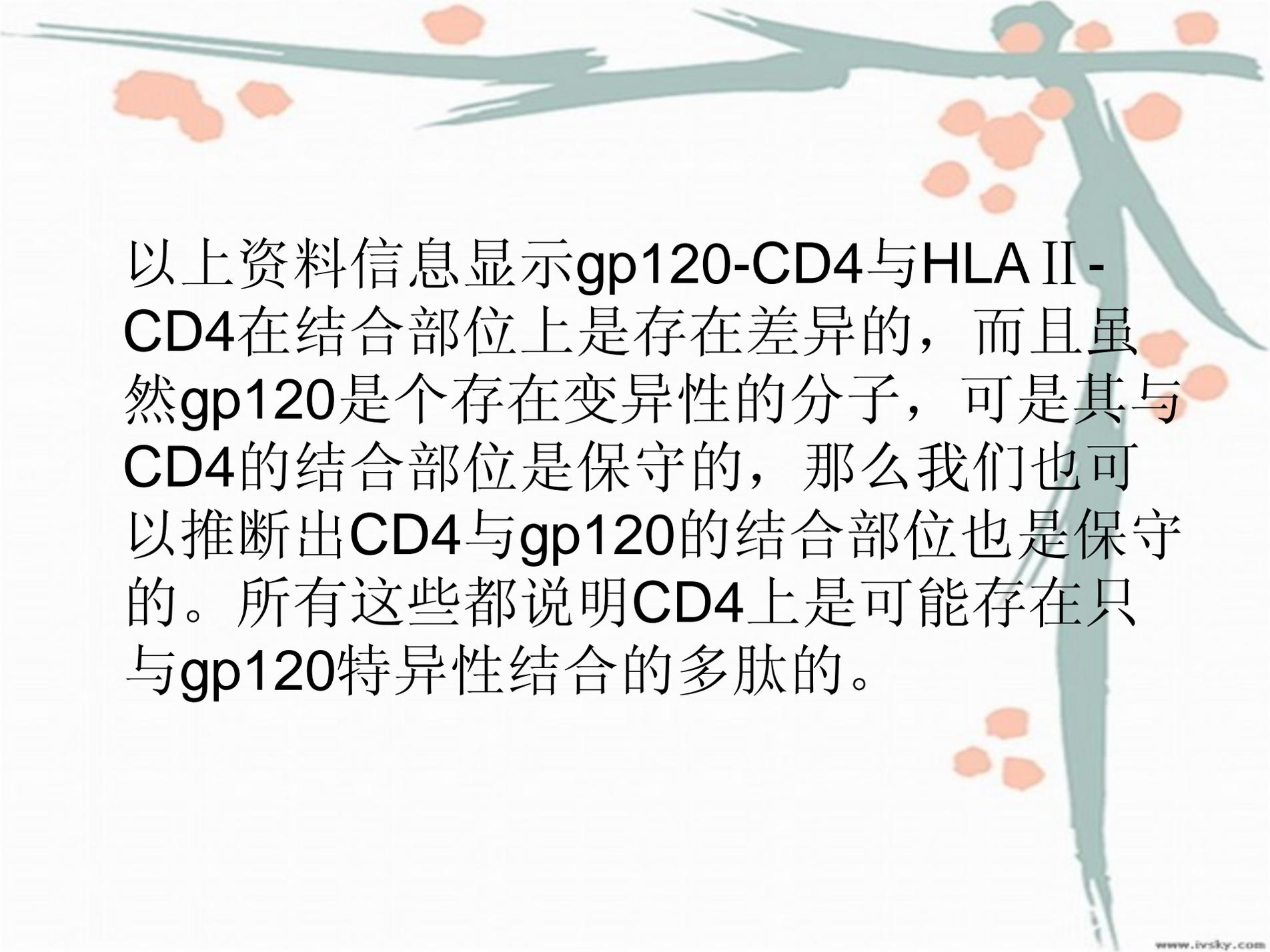
查找资料

1. **CD4**分子通过其第一二结构域与**HLA II**的非多态区结合。

2. **CD4**分子通过其第一结构域与**gp120**结合，点突变的实验结果进一步证实**Phe43**和**Arg59**是与**gp120**结合的位点。

3. **gp120**识别**CD4**的部位在其**C—**端的**39aa**，三个不连续的区域与结合相关，这三个区都位于**gp120**的保守区，可形成袋状三级结构。





以上资料信息显示gp120-CD4与HLA II-CD4在结合部位上是存在差异的，而且虽然gp120是个存在变异性的分子，可是其与CD4的结合部位是保守的，那么我们也可以推断出CD4与gp120的结合部位也是保守的。所有这些都说明CD4上是可能存在只与gp120特异性结合的多肽的。

利用Swiss-PdbViewer进行的工作

1.在PDB数据库中找到相关结构文件

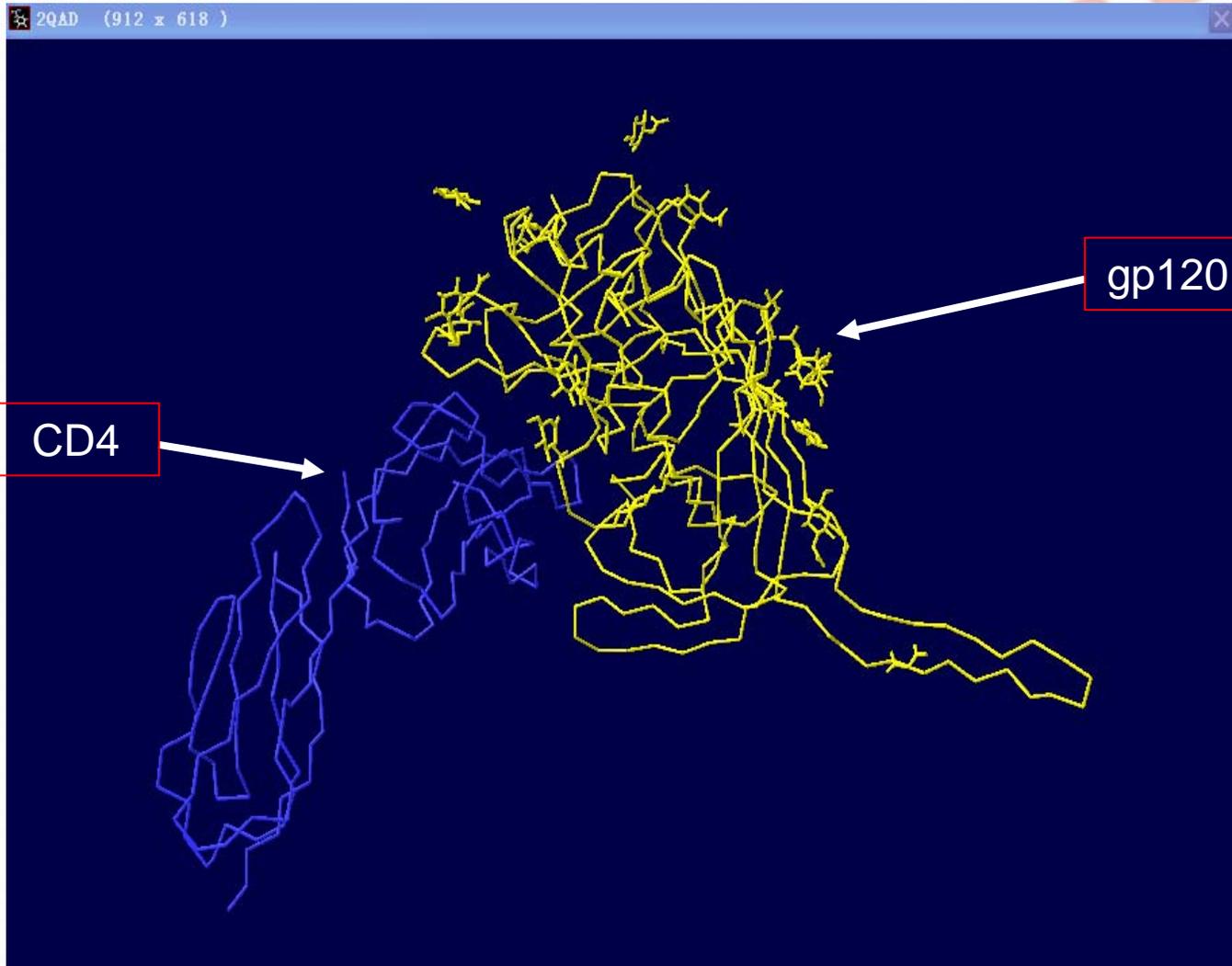
- 2QAD

Structure of tyrosine-sulfated 412d antibody complexed with HIV-1 YU2 gp120 and CD4

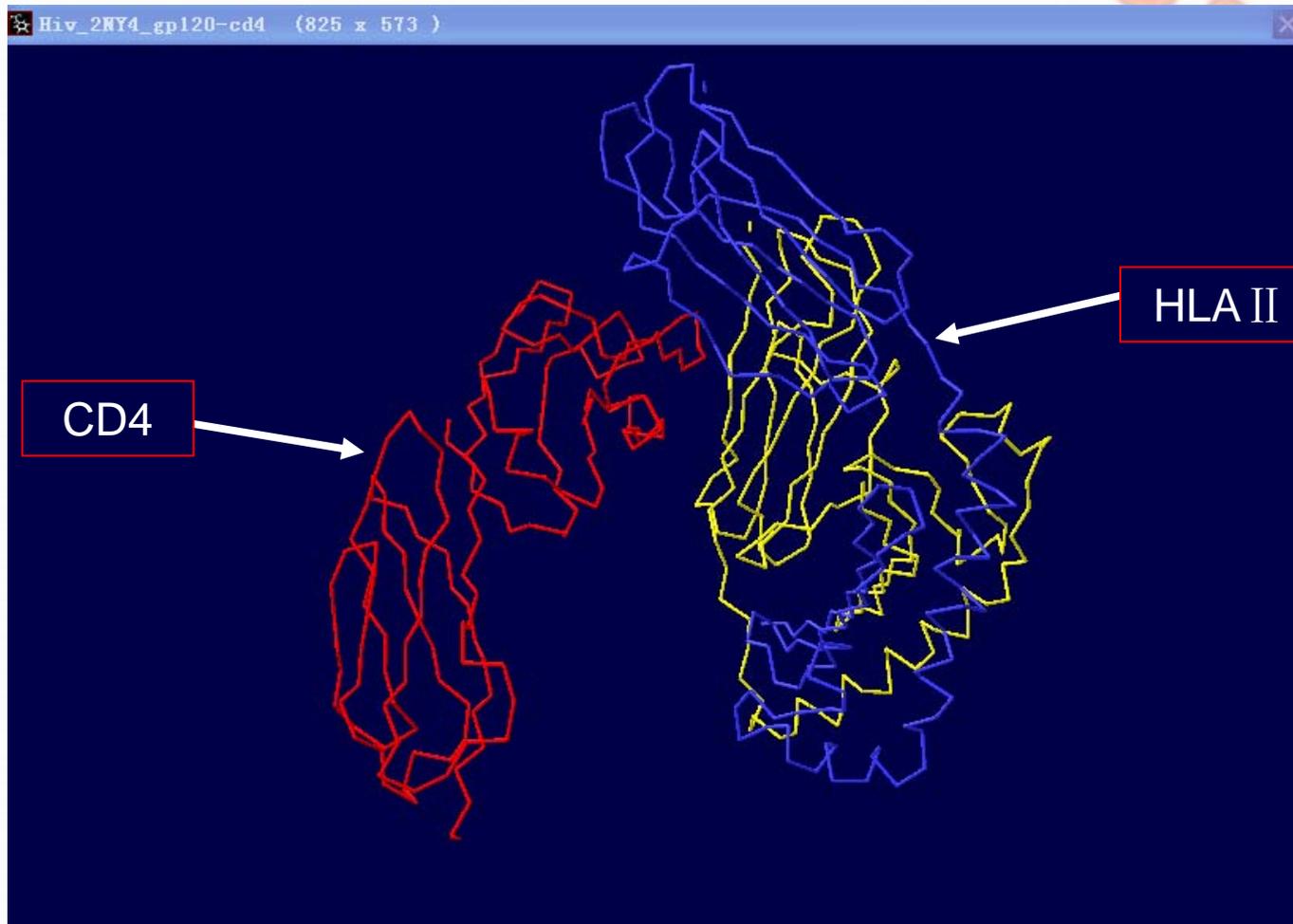
- 1JL4

CRYSTAL STRUCTURE OF THE HUMAN CD4 N-TERMINAL TWO DOMAIN FRAGMENT COMPLEXED TO A CLASS II MHC MOLECULE

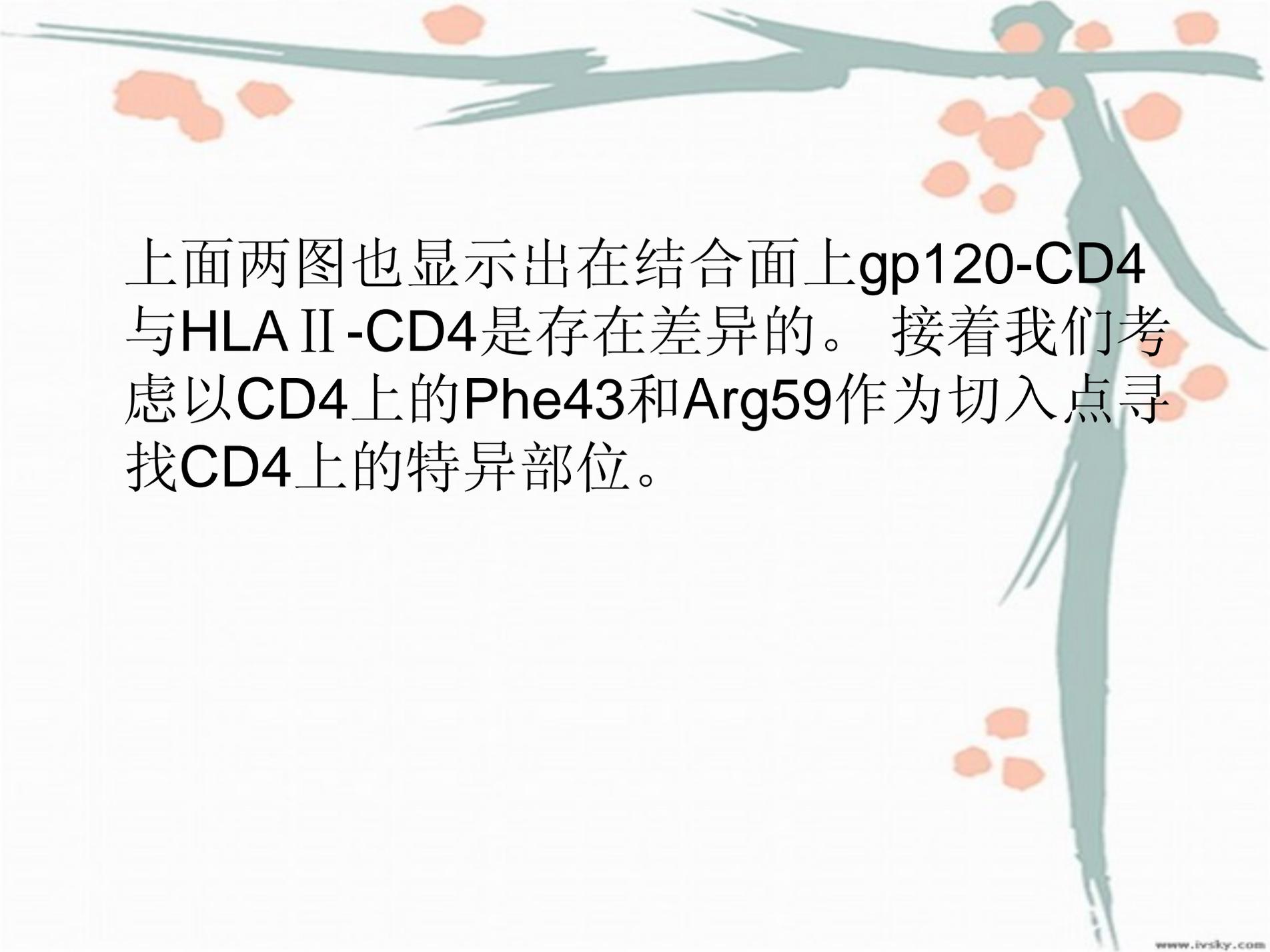
2. gp120-CD4与HLA II -CD4



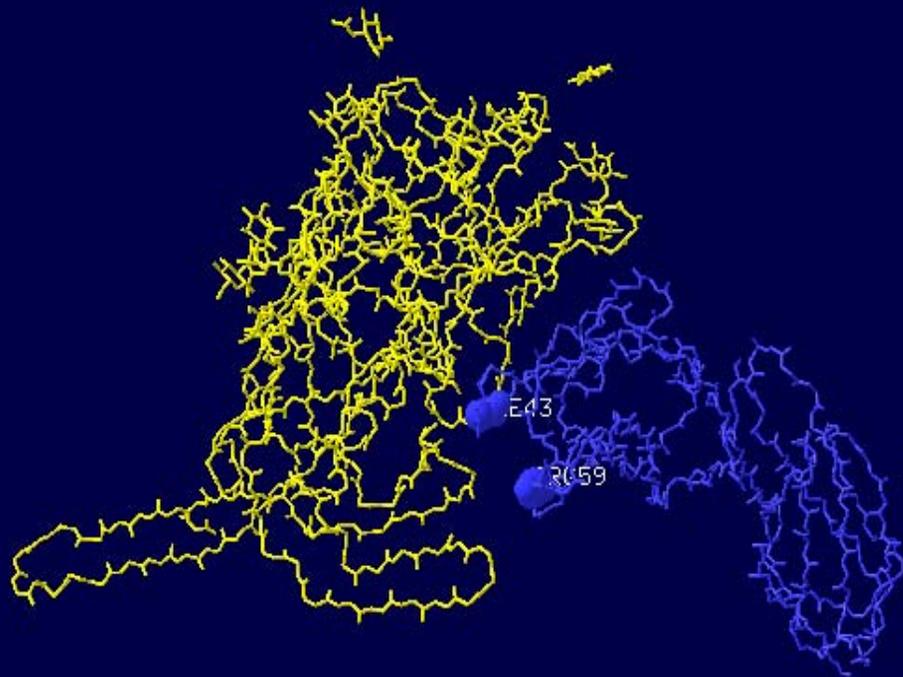
gp120-CD4



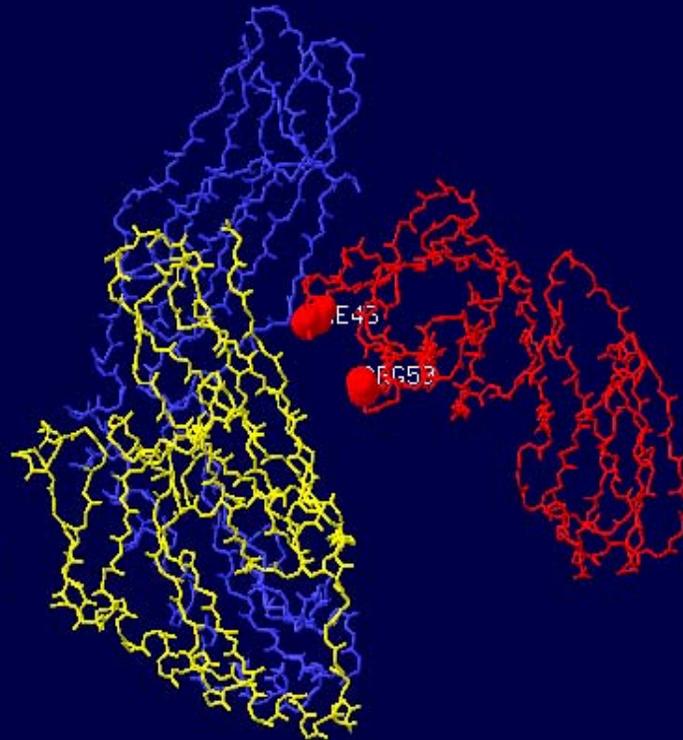
HLA II -CD4



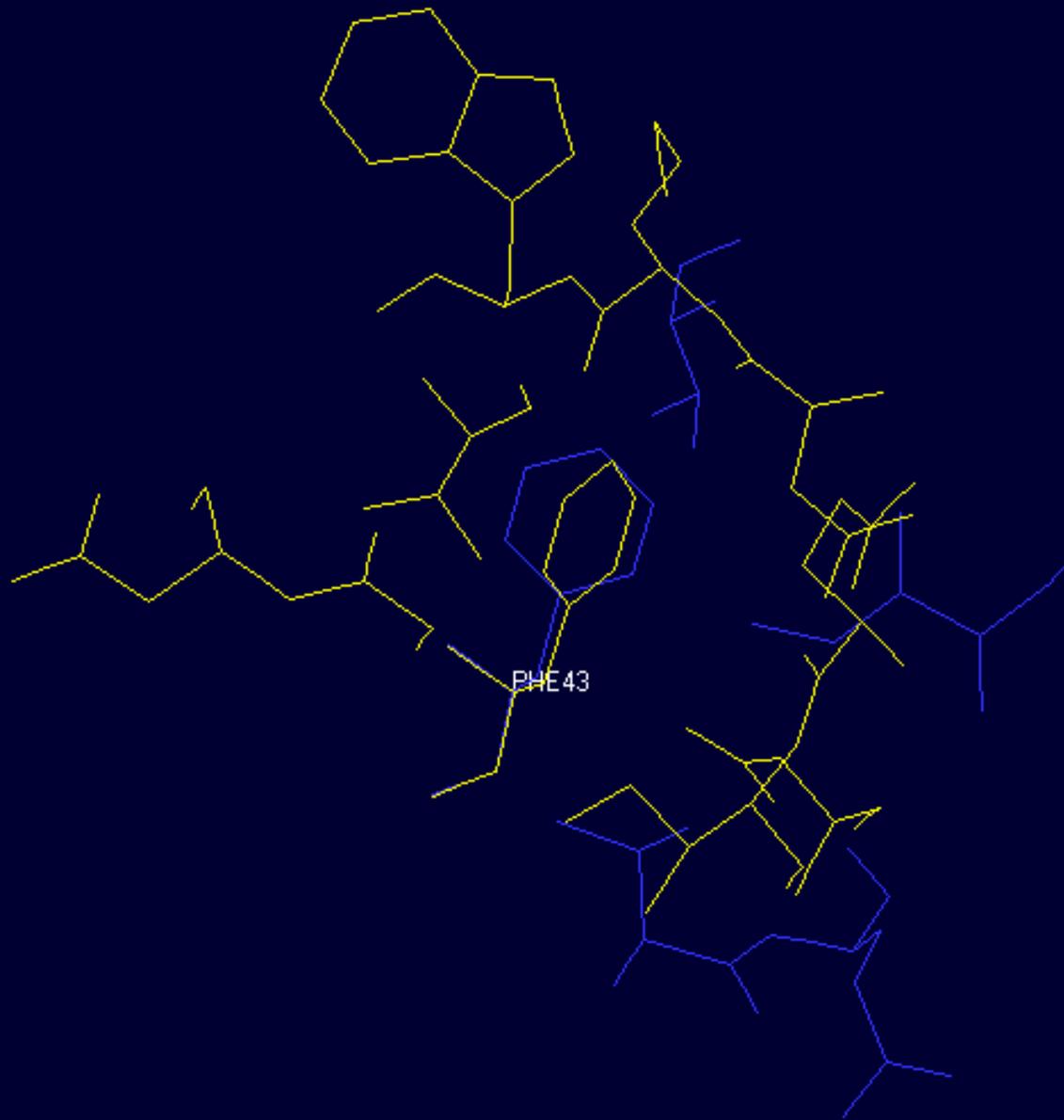
上面两图也显示出在结合面上gp120-CD4与HLA II-CD4是存在差异的。接着我们考虑以CD4上的Phe43和Arg59作为切入点寻找CD4上的特异部位。



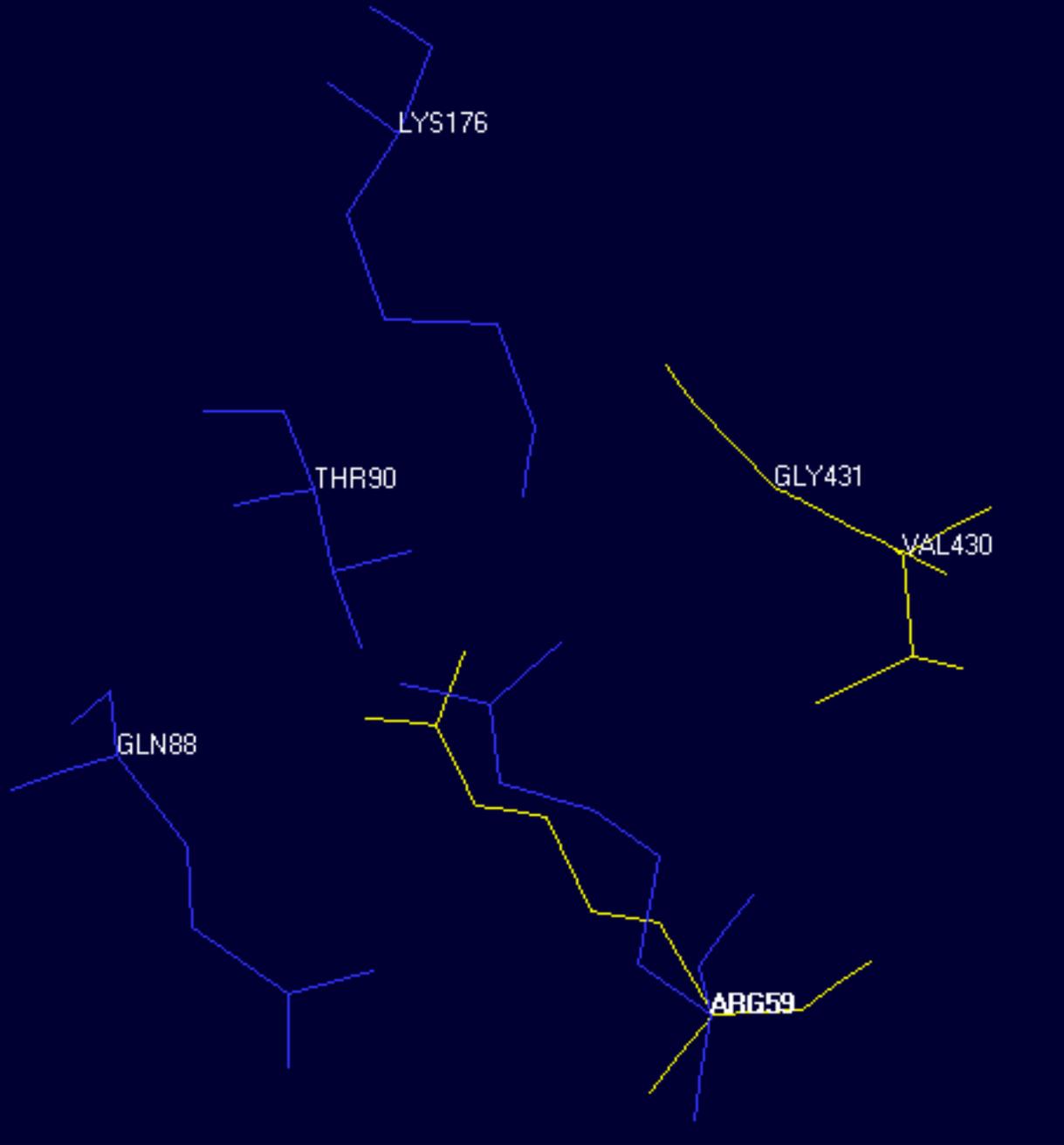
gp120-CD4



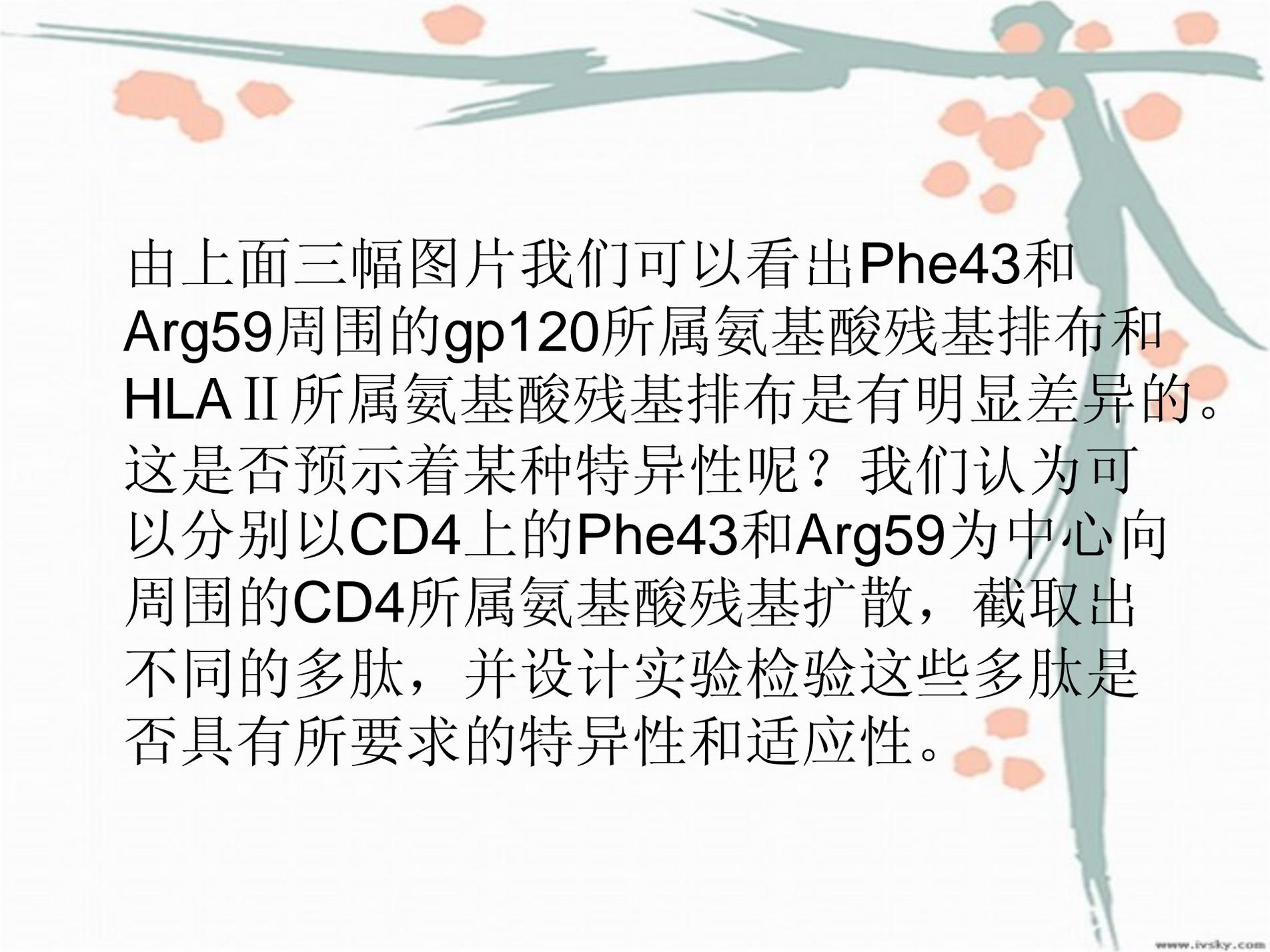
HLA II-CD4



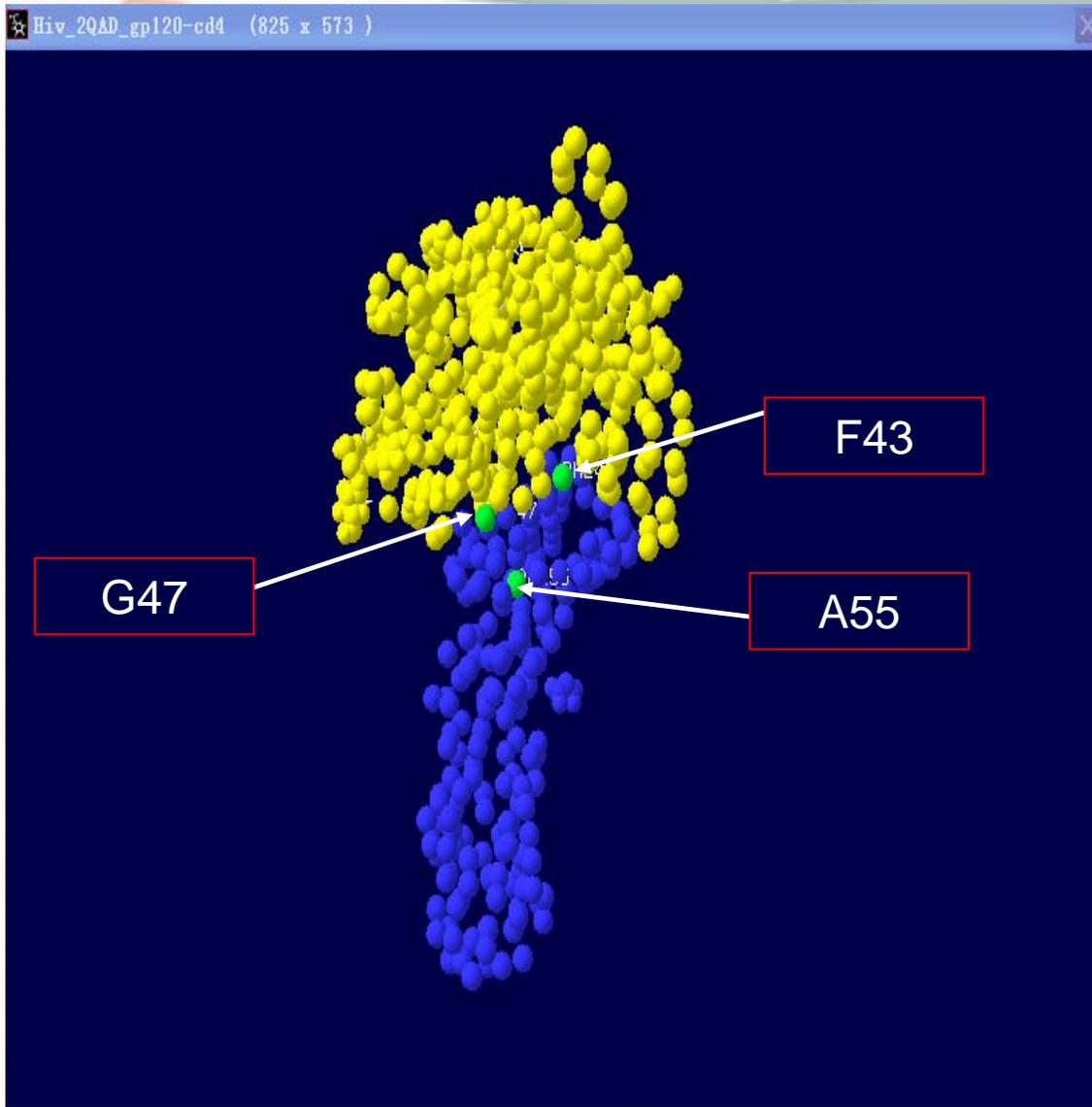
以CD4第43位
氨基酸为中
心，以7Å为半
径内的氨基酸。
黄色为gp120，
蓝色为HLA II



以CD4第59位
氨基酸为中
心，以8Å为半
径内的氨基酸。
黄色为gp120，
蓝色为HLA II



由上面三幅图片我们可以看出**Phe43**和**Arg59**周围的**gp120**所属氨基酸残基排布和**HLA II**所属氨基酸残基排布是有明显差异的。这是否预示着某种特异性呢？我们认为可以分别以**CD4**上的**Phe43**和**Arg59**为中心向周围的**CD4**所属氨基酸残基扩散，截取出不同的多肽，并设计实验检验这些多肽是否具有所要求的特异性和适应性。



Real time kinetic measurements of the interaction of the mutant proteins with gp120 showed affinity decreases of 5-fold for G47S, 50-fold for A55F, and 200-fold for F43V (文献报道)

总结

通过阅读相关资料和利用**Swiss-PdbViewer**观察分子的三维结构，我们得到的结论是**CD4**上是可能存在只与**gp120**特异性结合的多肽的，而且**CD4**上的**Phe43**和**Arg59**是两个关键位点，其中**Phe43**又是更为重要的位点（因为**Phe43**发生突变可以使**CD4**与**gp120**的结合力显著降低）。应以上述两位点为中心并配以实验室工作继续我们的研究。

参考资料

- 《分子病毒学》，人民卫生出版社，黄文林主编
- 《慢病毒相关疾病》，于力编
- 《基因工程原理》，科学出版社，吾乃虎编
- HIV外膜蛋白的结构与功能研究进展，张应玖综述 金宁一审校
- Kinetic and structural analysis of mutant CD4 receptors that are defective in HIV gp120 binding, by HAO WU, DAVID G. MYSZKA, SUSAN W. TENDIANi, CHRISTIE G. BROUILLETTEi, RAY W. SWEET, IRWIN M. CHAIKEN, AND WAYNE A. HENDRICKSON



Thank you
Best wishes for you