

ОБЗОРЫ

УДК 578.233.22

©Коллектив авторов

ВОЗМОЖНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

Т.Е. Фарафонова¹, Л.В. Оленина², Е.Ф. Колесанова^{1*}

¹Государственное учреждение Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 119121 Москва, ул. Погодинская, д. 10; тел.: 8-495-246-33-75; факс: 8-495-245-08-57; эл. почта: ekaterina.kolesanova@ibmc.msk.ru;

²Институт молекулярной генетики РАН, 123182 Москва, пл. Курчатова, д.2.

Первым этапом в жизнедеятельности вируса является его проникновение в клетку-хозяина. Блокирование этого процесса может приостановить или предотвратить развитие инфекции. Для разработки блокирующих средств направленного действия необходимо знать, какие молекулы клетки-хозяина и вируса участвуют в специфическом узнавании друг друга и во взаимодействиях, приводящих к проникновению вируса внутрь клетки. Данный обзор посвящен проблеме идентификации молекул наружных мембран клеток, участвующих в связывании вируса гепатита С и его переносе внутрь клеток. Рассматривается возможная роль этих молекул как рецепторов и корецепторов вируса гепатита С в возникновении и развитии инфекции.

Ключевые слова: вирус гепатита С, рецепторы, оболочечные гликопротеины.

ВВЕДЕНИЕ. Вирус гепатита С (ВГС) представляет собой серьезную угрозу здоровью человеческой популяции. По данным ВОЗ, около 3% населения мира инфицировано этим вирусом, который в 60-80% случаев вызывает развитие хронического гепатита, неизбежно приводящего в дальнейшем к развитию печеночной недостаточности, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы или системному поражению организма [1, 2]. В России число выявленных случаев ВГС-инфекции в 2000 г. составляло примерно 12 на 10000 человек населения [3].

ВГС принадлежит к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae* [4]. Геном этого вируса представлен одноцепочечной линейной РНК положительной полярности с одной открытой рамкой трансляции. РНК кодирует полипротеин вируса (3008-3037 аминокислотных остатков), который ко- и посттрансляционно подвергается последовательному протеолитическому процессингу под действием сигнальных протеаз клетки-хозяина и протеаз самого вируса на три структурных (кор, белки оболочки E1 и E2), 6 неструктурных (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) белков и один белок с неизвестной функцией p7 [5]. РНК в вирионе заключена в нуклеокапсид из множества копий кор-белка, а нуклеокапсид окружен сверху бислойной фосфолипидной мембраной, в которую “вкраплены” ориентированные наружу гетеродимеры оболочечных гликопротеинов E1 и E2 [6-8].

ВГС циркулирует в инфицированном организме в различных формах. В плазме крови вирионы связываются с липопротеинами низкой и очень низкой плотности (эта форма ВГС, по данным ряда исследователей, является самой инфекционной [9, 10]) и с иммуноглобулинами; детектируются и вирионы в

* - адресат для переписки

свободном состоянии [9-11]. В плазме крови также обнаружены вирусные частицы, проявляющие физико-химические, морфологические и антигенные свойства нуклеокапсидов ВГС, не покрытых оболочкой [10, 12].

ВГС обладает строгим видовым тропизмом: гепатит С обнаружен только у человека и у шимпанзе [13, 14]. Помимо человека и шимпанзе приматоподобное животное вида Тупайя белангера (*Tupaia belangeri*) может быть инфицировано ВГС, но заболевания печени у него не развивается [15, 16]. У человека и шимпанзе вирусом инфицируются преимущественно гепатоциты. Печень является основным органом, где происходит репликация ВГС. Доказана, однако, возможность и внепеченочной репликации вируса у больных хроническим гепатитом С. Обнаружено, что ВГС может реплицироваться в моноядерных клетках периферической крови (моноцитах / макрофагах), В-лимфоцитах, полиморфно-ядерных лейкоцитах, дендритных клетках, в лимфатических узлах, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, селезенке и костном мозге (см. обзоры [17, 18]). Внепеченочная репликация ВГС, возможно, является одной из причин системного поражения организма при хроническом гепатите С [18].

Инфекция начинается с присоединения вирусной частицы к поверхности клетки-хозяина. Это присоединение происходит путем связывания белков оболочки вириона с определенными молекулами на поверхности мембраны клетки, выступающими в роли рецепторов вируса. В некоторых случаях для проникновения вируса в клетку необходимо взаимодействие с несколькими разными молекулами клеточной поверхности. Такие молекулы, называемые корецепторами, способствуют концентрированию вирусных частиц вблизи основного рецептора, удержанию их у поверхности клеточной мембраны или проникновению внутрь клетки. Информация о рецепторах и корецепторах вируса, участках молекул рецепторов и молекулярных структурах вируса, ответственных за специфическое узнавание во взаимодействии вируса с клеткой, безусловно, необходима для разработки средств терапии и профилактики вирусной инфекции, направленных на блокирование проникновения вируса в клетки и развития инфекции.

В настоящее время идентифицировано несколько молекул наружной мембраны клеток, которые могут рассматриваться как рецепторы ВГС на клеточной поверхности, так как они взаимодействуют с оболочечными белками ВГС или опосредуют проникновение в клетки самого ВГС либо модельных псевдовиральных частиц, несущих оболочечные белки ВГС. Данный обзор посвящен характеристике этих молекул как возможных рецепторов ВГС.

1. МОДЕЛИ ВГС-ИНФЕКЦИИ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ И КЛЕТОЧНОМ УРОВНЯХ.

В этом разделе кратко описаны молекулярные и клеточные модели взаимодействия ВГС с клеткой-мишенью, использованные для идентификации возможных рецепторов и/или корецепторов вируса. Это необходимо для ознакомления с методическими подходами, использованными для выявления рецепторов и доказательства их функции, а также с проблемами идентификации рецепторов ВГС, которые приводят порой к несовпадению результатов, полученных разными авторами.

В качестве мишеней действия ВГС на клеточном уровне при исследовании рецепции вируса обычно используют культуры клеток, изначально восприимчивых к инфицированию ВГС (культуры первичных гепатоцитов, клеток гепатом и лимфом человека), либо культуры клеток млекопитающих, которые трансформируют векторами, несущими гены белков предполагаемых рецепторов ВГС.

Вначале для исследования проникновения ВГС в клетки в качестве препарата, содержащего вирусные частицы, использовали плазму крови больных гепатитом С [19]. Однако содержание вирионов в плазме крови больных низкое, кроме того, вирусные частицы присутствуют в разных формах (см. выше), относительное содержание которых у каждого пациента разное. Следует учесть и различия в генотипах ВГС и наборах генетических вариантов (квазивидов),

образующихся в результате мутаций генома вируса у больных [20]. Разный квазивидовой состав изолятов ВГС от разных больных может быть причиной различий в результатах исследования взаимодействия вируса с его рецепторами из-за частичного изменения тропизма [21]. Для получения воспроизводимых результатов необходимы препараты ВГС или модельных вирусоподобных частиц стабильного и хорошо охарактеризованного состава. К сожалению, до настоящего времени не разработано систем устойчивой репликации ВГС в культуре клеток или тканей, пригодных для наработки вирусных частиц, и это в значительной степени затрудняет исследование механизмов

По неизвестным причинам проникновение ВГС в культивируемые клетки не приводило к устойчивой репликации вируса в них в детектируемых количествах. Лишь совсем недавно ряду исследователей удалось путём репликации полноразмерного генома ВГС в культурах клеток гепатомы человека получить вирусные частицы, которые являются инфекционными для культуры клеток [22-24].

За связывание ВГС с клеткой-хозяином и проникновение вирусной частицы внутрь клетки отвечают оболочечные белки вируса. Они взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки, что включает механизм рецептор-опосредованного эндоцитоза вирусных частиц [25, 26]. Исходя из этого, любая модель вириона ВГС, имеющая в своем составе гликозилированные оболочечные белки вируса Е1 и Е2 с нативной третичной структурой, считается пригодной для использования в изучении взаимодействия вируса с рецепторами. Полагают, что во взаимодействии с клеточными рецепторами участвует белок Е2 как наиболее экспонированный в составе гетеродимера Е1Е2 на поверхности вирусной частицы [27]. Поэтому в первых работах по идентификации рецепторов ВГС использовали белок Е2 в растворимой форме, лишенный трансмембранного домена [28, 29].

К настоящему времени сведения о рецепторах для ВГС получены с использованием укороченной последовательности Е₆₆₀ (растворимой формы) оболочечного белка Е2 [28], вирусоподобных частиц (ВПЧ), полученных в бакуловирусной системе [30, 31], моделей на основе псевдотипирования ретро- и лентивирусов оболочечными белками ВГС (ВГС-псевдочастицы) [32-34].

Несмотря на трудности в изучении процесса инфицирования клеток ВГС, совершенно определенно можно утверждать, что в этот процесс вовлечено более двух компонентов. К настоящему времени выявлено несколько молекул, которые взаимодействуют с оболочечным белком Е2 или опосредуют проникновение ВГС-псевдочастиц в клетку, и поэтому могут быть рецепторами для ВГС на клеточной поверхности.

2. ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ.

Результаты нескольких исследований указывают на то, что вирионы ВГС связываются с липопротеинами низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП). Вирусы из плазмы крови больного острым гепатитом С и экспериментально зараженной шимпанзе имели плавучую плотность 1,06 г/см³, тогда как плотность вируса, полученного в культуре клеток, - 1,12 г/см³. Более низкую плавучую плотность ВГС в плазме крови объясняют его ассоциацией с ЛНП и ЛОНП [9, 10]. На это указывает и соосаждение РНК ВГС и аполипипропротеинов В (апо-В) и Е (апо-Е) антителами к апо-В, к апо-Е или к оболочечным белкам ВГС [11]. Вопрос о специфичности этого взаимодействия обсуждается [10, 32, 35]. Остается неясным также, связывается ли ВГС с ЛНП и ЛОНП в плазме крови или комплекс ВГС-ЛОНП представляет собой секреторную форму вируса, образующуюся в гепатоцитах, где также синтезируются апо-В и апо-Е и формируются ЛОНП.

В кровяном русле ЛОНП служат для транспорта нейтральных липидов, а ЛНП - для транспорта холестерина и фосфолипидов. ЛНП и ЛОНП могут проникать в гепатоциты путем специфического взаимодействия с соответствующими рецепторами, присутствующими на мембранах клеток [36]. Связывая вирионы ВГС, липопротеины способствуют их транспортировке

в клетки-мишени. Было показано, что вирусные частицы, связанные с ЛНП или ЛОНП, обладают высокой инфекционностью, в отличие от вирионов ВГС с высокой плавучей плотностью ($1,17 \text{ г/см}^3$), также присутствующих в плазме крови больных. Последние не способны инфицировать клетки; предполагается, что они представляют собой комплексы вирусных частиц с антителами [37, 10]. Имеются сведения о прямой корреляции между связыванием ВГС с клетками-мишенями с последующим проникновением в них вируса и концентрацией активных рецепторов ЛНП и ЛОНП на поверхности мембран клеток. Связывание и эндоцитоз ВГС возрастали при повышении уровня экспрессии рецептора ЛОНП и в значительной степени блокировались антителами к рецептору ЛНП и аполипопротеинам В и Е [9, 38, 39]; внесение дополнительных количеств ЛНП и ЛОНП также ингибировало взаимодействие ВГС с клетками-мишенями, тогда как липопротеины высокой плотности (ЛВП) не влияли на этот процесс [38]. У лиц с повышенной концентрацией ЛНП и ЛОНП в плазме крови наблюдалось снижение вирусной нагрузки [40]. Эти факты позволили предположить, что рецепторы для ЛНП и ЛОНП могут быть рецепторами для ВГС, связанного с ЛНП или ЛОНП, и более того, что при помощи именно этого рецептора ВГС может проникать в клетку. Однако не все клетки, несущие на поверхности рецепторы ЛНП и/или ЛОНП, инфицируются ВГС, например, клетки HepG2 практически не инфицируются ВГС-псевдочастицами [32, 33]. Это может свидетельствовать о необходимости корецептора(ов) для проникновения ВГС внутрь клетки.

3. ТЕТРАСПАНИН CD81.

Белок CD81 человека явился первым компонентом мембраны клеток, прямое взаимодействие с которым оболочечного белка E2 ВГС было показано в эксперименте [28]. Этот белок с молекулярной массой 26 кДа, называемый ещё ТАРА-1, является интегральным мембранным белком и относится к семейству тетраспанинов, содержащих четыре альфа-спиральных трансмембранных участка [41]. CD81 экспрессируется многими ядерными клетками, однако, он не обнаружен на мембранах макрофагов, гранулоцитов, тромбоцитов [42]. В клеточных мембранах CD81 может взаимодействовать с другими тетраспанинами, образуя тетраспаниновую сеть, а также входит в состав рецепторных комплексов вместе с другими мембранными белками, например, в В-лимфоцитах он вместе с CD19 и CD21 образует рецептор комплемента 2-го типа, пространственно и функционально связанный с В-клеточным рецептором [41]. CD81 участвует в процессах клеточной адгезии, метастазирования, передачи сигналов и активации клеток, отвечает за подвижность клеток [41, 43].

В ходе поиска клеточных рецепторов для ВГС было обнаружено, что растворимая форма укороченного белка E2 связывалась с тетраспанином CD81 [28]. В специфическом взаимодействии с E2 участвует большая внеклеточная петля (large extracellular loop – LEL) белка CD81, располагающаяся на внешней поверхности мембраны клеток. Сродство LEL CD81 человека к E2 ($K_d = 1,8 \text{ нМ}$ при 25°C и $9,1 \text{ нМ}$ при 37°C) [44] примерно такое же, как сродство растворимого CD4 к конформационным рецептор-связывающим эпитопам домена С4 белков gp120 вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 типа (K_d около 10 нМ [45]). Аминокислотные последовательности петли LEL CD81 человека и шимпанзе полностью совпадают, тогда как в LEL CD81 зеленой мартышки и мыши есть отличия в позициях пяти и 17 аминокислотных остатков из 89, соответственно, что приводит к неспособности LEL CD81 зеленой мартышки и мыши специфически взаимодействовать с оболочечным белком E2 ВГС [29, 46]. Этот факт может, по крайней мере, частично, определять видовой тропизм ВГС.

Исходя из сказанного выше, CD81 вначале рассматривался как основной кандидат на роль рецептора ВГС. Действительно, получено немало подтверждений участия CD81 в проникновении ВГС в клетки-мишени. Предварительная инкубация ВГС-псевдочастиц с растворимым доменом CD81 либо инкубация клеток с антителами против CD81 уменьшала количество

псевдочастиц, связывающихся с клетками [29, 38], а блокирование экспрессии CD81 с помощью малых интерферирующих РНК уменьшало проникновение этих частиц в клетку [47-49]. Из большого набора различных линий клеток человека, мыши и хомяка только экспрессировавшие CD81 клетки гепатом человека Huh-7, PLC/PRF/5, Hep3B и первичные гепатоциты были восприимчивы к инфицированию ВГС-псевдочастицами [50, 32, 33]. Клетки гепатомы HepG2, исходно не экспрессировавшие CD81, могли быть инфицированы ВГС-псевдочастицами только после того, как эти клетки были трансфицированы вектором с геном, кодирующим рецептор CD81. Однако мышинные фибробласты 3T3 и клетки яичника золотистого хомячка (CHO) после трансфекции вектором с геном человеческого CD81 не инфицировались ВГС-псевдочастицами, несущими оболочечные белки ВГС, хотя уровни экспрессии CD81 в 3T3, CHO, HepG2-CD81+ и Huh-7 были сходными. Также не наблюдалось инфицирования линий клеток человеческих фибробластов, почки эмбриона 293, остеосаркомы HOS, Т-лимфобластной анемии Molt4 и некоторых других линий человеческих клеток внепеченочного происхождения, экспрессирующих CD81. Эти результаты показывают, что восприимчивость клеток к ВГС-инфекции зависит не только от уровня экспрессии CD81. Видовой тропизм ВГС также не определяется только способностью вируса связываться с CD81. Обезьяны тамарины не подвержены ВГС-инфекции, хотя LEL CD81 тамаринов связывает оболочечный белок Е2 ВГС с большим сродством, чем LEL CD81 человека [29]. Наличие CD81 на поверхности клеток необходимо, но не достаточно для проникновения ВГС в клетку. Это означает, что существует, по крайней мере, еще одна молекула на поверхности клеток печени человека, участвующая в проникновении вируса в клетку. Есть основания полагать, что таким (ко)рецептором является скэвенджер-рецептор (или рецептор-мусорщик) класса В типа 1 (SR-BI).

Помимо участия в проникновении ВГС в гепатоциты CD81 является посредником в воздействии вируса на клетки иммунной системы, приводящего к aberrациям иммунного ответа инфицированного организма. Показано, что связывание белка Е2 ВГС с CD81 на мембранах естественных киллеров (NK) блокирует активацию этих клеток и продукцию ими цитокинов, в частности, γ -интерферона [51, 52]. Взаимодействие CD81 дендритных клеток с ВГС приводит к снижению их миграции в лимфоидные органы для участия в примировании Т-лимфоцитов [53]. Эти процессы приводят к ослаблению иммунного ответа организма вообще и на ВГС-инфекцию в частности. В то же время белок Е2 ВГС выступает как костимулирующий агент для Т-лимфоцитов, реализующий своё действие опять-таки через CD81 [54]. Связывание Е2 и ВГС с CD81 на мембранах В-лимфоцитов индуцирует гипермутации генов переменных районов тяжелых цепей иммуноглобулинов [55]. Постоянная стимуляция CD81 В-лимфоцитов у больных гепатитом С приводит к поликлональной экспансии "наивных" (то есть не стимулированных взаимодействием с антигеном) CD5⁺CD27⁻ В-лимфоцитов [56-58] и их пролиферации [59]. Повышение порога активации Т-клеток может быть причиной возникновения аутоиммунных реакций, а стимуляция не прошедших отбор и не превратившихся в плазматические клетки В-лимфоцитов, возможно, является триггерным механизмом формирования лимфопролиферативных заболеваний, таких как смешанная криоглобулинемия и лимфома не Ходжкинского типа, часто сопровождающих хронический гепатит С [60]. Следует отметить, что репликация ВГС в клетках иммунной системы отмечается редко; по-видимому, CD81 на поверхности клеток иммунной системы в основном не выступает в качестве интернализирующего рецептора для ВГС [56].

4. СКЭВЕНДЖЕР-РЕЦЕПТОР КЛАССА В ТИПА 1 (SR-BI).

SR-BI, обнаруживаемый на наружной мембране гепатоцитов, а также макрофагов и некоторых других клеток, связывает и удаляет из кровяного русла ЛВП. У этого рецептора была выявлена способность к специфическому взаимодействию с оболочечными белками ВГС и с ВГС-псевдочастицами

[32, 33, 50, 61]. Было показано, что и CD81, и SR-BI необходимы для проникновения ВГС-псевдочастиц в клетки гепатом, поскольку этот процесс в значительной степени блокировался преинкубацией клеток с антителами как против CD81, так и против SR-BI [33, 50]. ЛВП (природные лиганды SR-BI) способствовали проникновению ВГС в клетки и препятствовали протективному действию анти-ВГС антител, однако связывания ВГС с этими липопротеинами и с входящими в их состав белками апо-А-I и А-II и не отмечено [62, 63].

Все клетки, которые могут быть инфицированы ВГС-псевдочастицами, экспрессируют как CD81, так и SR-BI; кроме того, они происходят от клеток паренхимы печени [33]. Линии клеток человека, экспрессирующие и CD81, и SR-BI, и ещё рецепторы ЛОНП и ЛНП, но не происходящие от гепатоцитов, не подвержены инфицированию ВГС-псевдочастицами [33, 50]. Эти результаты позволяют предположить, что существуют дополнительная молекула или молекулы, экспрессируемые только в клетках печени человека и необходимые для проникновения ВГС в клетку.

5. АСИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР.

Исследуя связывание полученных в бакуловирусной системе ВПЧ с культивируемыми гепатоцитами человека и клеточными линиями гепатомы и Т-лимфомы, Saunier и соавт. показали, что, по крайней мере, одним из специфических рецепторов ВГС, локализованным преимущественно на мембране клеток, восприимчивых к ВГС-инфекции, может быть асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R) [64]. ASGP-R – кальций-зависимый лектин С-типа, который обычно обнаруживается на мембранах клеток печени, хотя он также экспрессируется и в других тканях, в частности, в Т-клетках и дендритных клетках. Лигандами этого рецептора являются десалирированные белки, которые удаляются из кровотока путем рецептор-опосредованного эндоцитоза [65]. Таким образом, ASGP-R является эндоцитирующим рецептором. Показано участие ASGP-R в проникновении иммунного комплекса вируса гепатита А с IgA в гепатоциты [66], кроме того, этот рецептор был успешно использован как мишень для доставки генов в гепатоциты [67].

ASGP-R представляет собой гетеромультимер, состоящий из нескольких пар субъединиц hN1 и hN2 [65, 68]. Каждая субъединица разделена на четыре функциональных домена: цитозольный домен, трансмембранный домен, ствол и углевод-узнающий домен (carbohydrate recognition domain, CRD). Для поддержания необходимой для связывания с лигандом конформации CRD субъединицы hN1 и обеспечения взаимодействия с остатками углеводов необходимы три иона кальция [68].

Специфичность взаимодействия ВГС-псевдочастиц с ASGP-R подтверждается частичным блокированием этого процесса лигандами асиалогликопротеиновых рецепторов (тироглобулином, асиалотироглобулином, асиалоганглиозидом и другими), антителами против CRD субъединицы hN1 ASGP-R и хелатором ионов кальция ЭГТА, а также антителами против гипервариабельного района 1 (HVR1) белка E2 ВГС [64]. Связывание ВГС-псевдочастиц с ASGP-R приводит к интернализации первых. Это подтверждается обнаружением структурных белков ВГС внутри клеток, имеющих на мембране ASGP-R. Однако лишь частичное блокирование связывания ВГС-псевдочастиц и последующей их интернализации конкурирующими лигандами ASGP-R и антителами против него указывает на то, что данный рецептор не является единственным, ответственным за проникновение ВГС в инфицируемые клетки [64].

6. ЛЕКТИНЫ DC-SIGN И L-SIGN.

В 2003 г. появились первые публикации, в которых сообщалось о взаимодействии оболочечных белков ВГС или самого ВГС с лектинами DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin, клеточно-специфичные молекулы межклеточной адгезии дендритных клеток) и L-SIGN (лектиноподобные молекулы клеток эндотелия печени и лимфоузлов) [69-71].

Эти лектины представляют собой мембранные белки II типа, образующие гомотетрамеры. DC-SIGN является рецептором адгезии для молекул межклеточной адгезии ICAM-2 и ICAM-3, локализованных на Т-клетках [72], и экспрессируется в дендритных клетках, некоторых подмножествах макрофагов и плаценте [73-75]. Аминокислотная последовательность L-SIGN на 77% идентична аминокислотной последовательности DC-SIGN, что приводит к небольшим различиям в распознавании модельных олигосахаридных лигандов [76], но не ICAM-3 и некоторых молекул патогенов [77]. Физиологическая роль L-SIGN не известна.

Было показано, что лектины DC-SIGN и L-SIGN участвуют в инфицировании клеток некоторыми вирусами и бактериями, такими, как ВИЧ [78], вирусы лихорадки Эбола [79] и денге [80], цитомегаловирус [81], микобактерия туберкулеза [82, 83, 72] и ряда других. Взаимодействие DC-SIGN и L-SIGN с вирусными частицами осуществляется за счет связывания углевод-узнающего CRD домена, находящегося во внеклеточном С-концевом участке лектинов, с остатками маннозы N-гликанов вирусных или бактериальных гликопротеинов. Этот процесс является кальций-зависимым. Оба лектина могут либо концентрировать вирус и презентировать его клеткам-мишеням, либо переносить вирус к клетке-мишени, экспрессирующей соответствующий рецептор проникновения [76, 84, 85]. Концентрирование и презентация патогенов, исследованные на примере ВИЧ, представляют собой захват и удержание вируса молекулами DC-SIGN, а также, возможно, внутриклеточный и трансмембранный перенос комплекса DC-SIGN-вирус в DC-SIGN-экспрессирующих клетках, который, как было показано, минует поздние эндосомы/лизосомы, избегая разрушения вируса [86]. Кроме того, дендритные клетки, несущие связанный с DC-SIGN патоген, за счет миграции по лимфатическим сосудам могут переносить его по всему организму.

Известно, что оболочечные белки ВГС в ходе созревания не переносятся дальше цис-компартамента комплекса Гольджи [87]. Это означает, что их N-гликановые цепи не реорганизуются с отщеплением протяженных олигомеров маннозы, и полностью процессированные белки имеют N-гликаны, богатые остатками маннозы. Оболочечные белки E2 разных изолятов ВГС, экспрессированные в клетках млекопитающих как в стандартных условиях [69, 71, 88], так и в присутствии ингибиторов α -маннозидазы [70], оболочечный белок E1 ВГС [88] и ВГС из плазмы крови больных гепатитом С [69] специфично взаимодействовали с DC-SIGN и L-SIGN, экспрессированными на поверхности клеточных мембран или в виде секретируемых форм с Fc фрагментом иммуноглобулина G1 вместо соответствующих трансмембранных сегментов. Это взаимодействие ингибировалось ЭГТА, маннаном и антителами, направленными против CRD данных лектинов. Антитела против белков E1 и E2 ВГС не ингибировали взаимодействие соответствующих белков и ВГС с DC-SIGN и L-SIGN, что доказывает участие в связывании с лектинами N-гликановых остатков, а не полипептидных цепей оболочечных белков. Сродство оболочечного белка E2 изолята NIHJ1 ВГС к DC-SIGN и L-SIGN, экспрессированным на поверхности клеточной мембраны, весьма велико и примерно одинаково: $K_d = 3$ и 6 нМ соответственно [70]. ВГС из плазмы крови больных лучше взаимодействовал с L-SIGN, чем с DC-SIGN: вирусные частицы из всех трех исследованных изолятов ВГС связывались с клетками HeLa, экспрессировавшими L-SIGN, а с клетками, экспрессировавшими DC-SIGN, связывались вирусные частицы только одного из трех изолятов [69].

Однако гепатоциты, являющиеся основной мишенью ВГС, не экспрессируют ни L-SIGN, ни DC-SIGN. Как и в случае ВИЧ, рецепторы L-SIGN, находящиеся на поверхности клеток эндотелия печеночных синусов, концентрируют ВГС вблизи клеток-мишеней и, возможно, переносят его в составе ранних эндосом от наружной, обращенной в синус, мембраны клетки эндотелия, к внутренней мембране, контактирующей с гепатоцитами. Показано, что ВГС и его оболочечные

белки в составе комплексов с L-SIGN или DC-SIGN избегают попадания в поздние эндосомы и лизосомы, где происходит “раздевание” вируса и разрушение его структурных белков [88]. Таким образом, связывание ВГС с L-SIGN приводит к сбережению вируса от разрушения и целенаправленной доставке его к гепатоцитам. Связывание ВГС с дендритными клетками, несущими DC-SIGN, может привести к их инфицированию. Известно, что дендритные клетки могут служить резервуаром ВГС у больных хроническим гепатитом С и вирус может в них реплицироваться [88].

7. ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ.

Еще одним концентрирующим рецептором для ВГС может служить гликозаминогликан мембран клеток печени – гепарансульфат. Гликозаминогликаны (ГАГ) представляют собой неразветвленные полисахаридные цепи, построенные из повторяющихся дисахаридных единиц. Один из двух остатков углеводов в этой дисахаридной единице является аминсахаром (N-ацетилглюкозамином или N-ацетилгалактозамином), часто сульфатированным, а второй - обычно уроновой кислотой (глюкуроновой или идуроновой). Наличие у многих углеводных остатков сульфатных и/или карбоксильных групп придает гликозаминогликанам большой отрицательный заряд. ГАГ в составе протеогликанов входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани, содержатся в костях, синовиальной жидкости, стекловидном теле и роговице глаза, покрывают поверхность клеток. ГАГ играют важную роль в ионном обмене, иммунных реакциях, дифференцировке тканей. Один из представителей ГАГ – гепарин, обладающий противосвертывающей активностью, находится в межклеточном матриксе ткани печени, легких, сердца, стенках артерий. Гепарансульфаты на поверхности клеток млекопитающих выполняют функцию тканеспецифичных регуляторов таких процессов, как связывание различных белков, защита их от протеолитической деградации, регулирование их транспорта через мембрану, перенос к специфическим рецепторам и опосредование их интернализации [89]. Тканеспецифичность гепарансульфатов определяется структурой входящих в них моносахаридов, их расположением в цепи ГАГ и особенно степенью сульфатирования аминсахаров и плотностью расположения сульфатированных остатков [90].

Известно, что гепарансульфаты выступают в качестве “концентрирующих” рецепторов для проникновения в клетку ряда вирусов: герпеса 1 и 8 типа [91, 92], иммунодефицита человека 1 типа [93], респираторно-синцитиального [94], нескольких представителей семейства *Flaviviridae* – вирусов лихорадки денге [95, 96], классической чумы свиней [97], клещевого энцефалита [98]. Вирус лихорадки денге проникает в клетки-мишени путем клатрин-зависимого эндоцитоза комплексов вируса с его рецепторами - протеогликанами клеточной поверхности, содержащими гепарансульфат [95, 96]. Связывание вируса лихорадки денге с рецептором на клеточной поверхности ингибируется растворимым гепарансульфатом [95], гепарином и синтетическим полисульфонатом сурамином [99].

Показано, что сурамин также блокировал связывание ВГС с клетками гепатомы человека [99], а рекомбинантный белок E2 ВГС из клеточного экстракта специфично связывался с гепарином на колонке с гепарин-сефарозой [100]. Клетки СНО, несущие на своей поверхности эктодомены оболочечных белков E1 и E2 ВГС в составе химер с трансмембранным и цитоплазматическим доменами гликопротеина G вируса везикулярного стоматита, были способны сливаться с клетками-мишенями различных клеточных линий млекопитающих, но только до обработки последних гепариназой или гепаритиназой [101]. Обработка клеток-мишеней ферментами, разрушающими гепарансульфаты на их поверхности, приводила к дозозависимому уменьшению слияния. Обработка клеток-мишеней гиалуронидазой или кератаназой не предотвращала слияния (E1+E2)-экспрессирующих клеток с мишенями. Результаты этих первых

экспериментов, указывавших на возможность участия гепарансульфатов в рецепции ВГС, были подтверждены в более поздних работах, в которых исследовали рецепцию вирусоподобных частиц, полученных в бакуловирусной системе [102], и ВГС из плазмы крови больных [38] клетками гепатом и лимфом в культуре. Обработка клеток-мишеней гепариной, предварительная инкубация вирусных частиц с гепарином или с сильно сульфатированным гепарансульфатом из клеток печени в значительной степени уменьшала связывание ВГС, ВГС-подобных частиц и рекомбинантных оболочечных белков с восприимчивыми к ВГС-инфекции клетками и проникновение в них вирусных частиц и оболочечных белков. Преинкубация ВГС-подобных частиц с ГАГ иной структуры (кератансульфатом, дерматансульфатом, декстрансульфатом, слабо сульфатированным гепарансульфатом из ткани почек) не ингибировала взаимодействия вирусных частиц с клетками-мишенями [102]. Взаимодействие оболочечного белка Е2 с гепарином было высокоаффинным, по данным кинетических измерений методом поверхностного плазмонного резонанса, K_d составляла 5,2 нМ, что говорит о высокой специфичности узнавания оболочечного белка ВГС гепарином. Следует отметить, что сильно сульфатированный гепарин похож по структуре на наружные также сильно сульфатированные концы цепей гепарансульфатов гепатоцитов [103]. Таким образом, гепарансульфаты гепатоцитов могут определять органный тропизм ВГС и функционировать как корецепторы вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Из представленных в современной научной литературе данных следует, что единого мнения о роли отдельных молекул клеточной поверхности в рецепции ВГС нет. Ясно, что взаимодействие вируса с инфицируемой клеткой является сложным процессом, в котором, возможно, задействованы несколько видов различных молекул клеточной поверхности, выступающих в качестве рецепторов и корецепторов. Функции этих молекул в проникновении ВГС в клетку-мишень ещё предстоит выяснить; вероятно также, что не все молекулы, участвующие во взаимодействии вируса с клетками, в настоящее время идентифицированы. Несомненно, успехи в разработке клеточных моделей репликации полноразмерного ВГС в виде инфекционных частиц позволят прояснить, как вирус связывается с клеткой и проникает внутрь. Глубокое понимание этих процессов жизнедеятельности ВГС в организме позволит разработать новые и эффективные стратегии предотвращения инфицирования ВГС и лечения таких болезней как хронический гепатит, цирроз печени и гепатоклеточная карцинома, а также сопутствующие гепатиту С аутоиммунные нарушения и лимфопролиферативные заболевания.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы “Живые системы”, тема НИР “Идентификация перспективных мишеней действия новых лекарственных препаратов на основе реконструкции генных сетей”, гос. контракт № 02.434.11.3004.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rosen H.R., Gretch D.R.* (1999) *Mol. Med. Today*, **5**, 393-399.
2. *Nikolaeva L.N., Olenina L.V., Kolesanova E.F.* (1999) *Russ. J. Immunol.*, **4**, 91-112.
3. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* (2003) Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика), ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, М.
4. *Shukla D.D., Hoyne P.A., Ward C.W.* (1995) *Arch. Virol.*, **140**, 1747-1761.
5. *Clarke B.* (1997) *J. Gen. Virol.*, **78**, 2397-2410.
6. *Kaito M., Watanabe S., Tsukiyama-Kohara K., Yamaguchi K., Kobayashi Y., Konishi M., Yokoi M., Ishida S., Suzuki S., Kohara M.* (1994) *J. Gen. Virol.*, **75**, 1755-1760.

7. Prince A.M., Huima-Byron T., Parker T.S., Levine D.M. (1996) J. Viral Hepat., **3**, 11-17.
8. Op De Beeck A., Cocquerel L., Dubuisson J. (2001) J. Gen. Virol., **82**, 2589-2595.
9. Agnello V., Abel G., Elfahal M., Knight G., Zhang Q.X. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**, 12766-12771.
10. Andre P., Komurian-Pradel F., Deforges S., Perret M., Berland J.L., Sodoyer M., Pol S., Brechot C., Paranhos-Baccala G., Lotteau V. (2002) J. Virol., **76**, 6919-6928.
11. Nielsen S.U., Bassendine M.F., Burt A.D., Martin C., Pumeechockchai W., Toms G.L. (2006) J. Virol., **80**, 2418-2428.
12. Masalova O.V., Atanadze S.N., Samokhvalov E.I., Petrakova N.V., Kalinina T.I., Smirnov V.D., Khudyakov Y.E., Fields H.A., Kushch A.A. (1998) J. Med. Virol., **55**, 1-6.
13. Kolykhalov A.A., Agapov E.V., Blight K.J., Mihalik K., Feinstone S.M., Rice C.M. (1997) Science, **277**, 570-574.
14. Yanagi M., Purcell R.H., Emerson S.U., Bukh J. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **94**, 8738-8743.
15. Kohara M., Kohara K., Kaito M., Inoue K., Amato Y., Ito T., Yasui K., Watanabe S. (2000) in: 7th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Australia, A 033.
16. Xie Z.C., Riezu-Boj J.I., Lasarte J.J., Guillen J., Su J.H., Civeira M.P., Prieto J. (1998) Virology, **244**, 513-520.
17. Kato N. (2001) Acta. Med. Okayama, **55**, 133-159.
18. Agnello V., De Rosa F.G. (2004) J. Hepatol., **40**, 341-352.
19. Fournier C., Sureau C., Coste J., Ducos J., Pageaux G., Larrey D., Domergue J., Maurel P. (1998) J. Gen. Virol., **79**, 2367-2374.
20. Pawlotsky J.M. (2003) Clin. Liver Dis., **7**, 45-66.
21. Laporte J., Bain C., Maurel P., Inchauspe G., Agut H., Cahour A. (2003) Blood, **101**, 52-57.
22. Lindenbach B.D., Evans M.J., Syder A.J., Wolk B., Tellinghuisen T.L., Liu C.C., Maruyama T., Hynes R.O., Burton D.R., McKeating J.A., Rice C.M. (2005) Science, **309**, 623-626.
23. Yi M., Villanueva R.A., Thomas D.L., Wakita T., Lemon S.M. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **103**, 2310-2315.
24. Keck Z.Y., Xia J., Cai Z., Li T.K., Owsianka A.M., Patel A.H., Luo G., Fong S.K. (2007) J. Virol., **81**, 1043-1047.
25. Hsu M., Zhang J., Flint M., Logvinoff C., Cheng-Mayer C., Rice C.M., McKeating J.A. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**, 7271-7276.
26. Meertens L., Bertaux C., Dragic T. (2006) J. Virol., **80**, 11571-11578.
27. Deleersnyder V., Pillez A., Wychowski C., Blight K., Xu J., Hahn Y.S., Rice C.M., Dubuisson J. (1997) J. Virol., **71**, 697-704.
28. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S., Galli G., Falugi F., Petracca R., Weiner A.J., Houghton M., Rosa D., Grandi G., Abrignani S. (1998) Science, **282**, 938-941.
29. Allander T., Forns X., Emerson S.U., Purcell R.H., Bukh J. (2000) Virology, **277**, 358-367.
30. Baumert T.F., Ito S., Wong D., Liang T.J. (1998) J. Virol., **72**, 3827-3836.
31. Triyatni M., Saunier B., Maruvada P., Davis A.R., Ulianich L., Heller T., Patel A., Kohn L.D., Liang T.J. (2002) J. Virol., **76**, 9335-9344.
32. Bartosch B., Dubuisson J., Cosse F.-L. (2003) J. Exp. Med., **197**, 633-642.
33. Bartosch B., Vitelli A., Granier C., Goujon C., Dubuisson J., Pascale S., Scarselli E., Cortese R., Nicosia A., Cosset F.L. (2003) J. Biol. Chem., **278**, 41624-41630.
34. Castet V., Moradpour D. (2003) Hepatology, **38**, 771-774.
35. Thomssen R., Bonk S., Propfe C., Heermann K.H., Kochel H.G., Uy A. (1992) Med. Microbiol. Immunol., **181**, 293-300.
36. Рамзаев В.П. (1982) Бюлл. эксп. биол. мед., **93**, 113-115.

37. *Hijkata M., Shimizu Y.K., Kato H., Iwamoto A., Shih J.W., Alter H.J., Purcell R.H., Yoshikura H.* (1993) *J. Virol.*, **67**, 1953–1958.
38. *Germi R., Crance J.M., Garin D., Guimet J., Lortat-Jacob H., Ruigrok R.W., Zarski J.P., Drouet E.* (2002) *J. Med. Virol.*, **68**, 206–215.
39. *Molina S., Castet V., Fournier-Wirth C., Pichard-Garcia L., Avner R., Harats D., Roitelman J., Barbaras R., Graber P., Ghera P., Smolarsky M., Funaro A., Malavasi F., Larrey D., Coste J., Fabre J.M., Sa-Cunha A., Maurel P.* (2007) *J. Hepatol.*, **46**, 411–419.
40. *Enjoji M., Nakamuta M., Kinukawa N., Sugimoto R., Noguchi K., Tsuruta S., Iwao M., Kotoh K., Iwamoto H., Nawata H.* (2000) *Med. Sci. Monit.*, **6**, 841–844.
41. *Levy S., Todd S.C., Maecker H.T.* (1998) *Annu. Rev. Immunol.*, **16**, 89–109.
42. *Роїм А., Бростофф Дж., Мейл Д.* (2000) Иммунология. (Пер. с англ.), Мир, М.
43. *Levy S., Shoham T.* (2005) *Nat. Rev. Immunol.*, **5**, 136–148.
44. *Petracca R., Faludgi F., Galli G., Norais N., Rosa D., Campagnoli S., Burgio V., Stasio E., Giardina B., Houghton M., Abrignani S., Grandi G.* (2000) *J. Virol.*, **74**, 4824–4830.
45. *Robey F.A., Harris-Kelson T., Robert-Guroff M., Batinic D., Ivanov B., Lewis M.S., Roller P.P.* (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 17990–17995.
46. *Flint M., von Hahn T., Zhang J., Farquhar M., Jones C.T., Balfe P., Rice C.M., McKeating J.A.* (2006) *J. Virol.*, **80**, 11331–11342.
47. *Zhang J., Randall G., Higginbottom A., Monk P., Rice C.M., McKeating J.A.* (2004) *J. Virol.*, **78**, 1448–1455.
48. *Henry S.D., van der Wegen P., Metselaar H.J., Tilanus H.W., Scholte B.J., van der Laan L.J.* (2006) *Mol. Ther.*, **14**, 485–493.
49. *Koutsoudakis G., Herrmann E., Kallis S., Bartenschlager R., Pietschmann T.* (2007) *J. Virol.*, **81**, 588–598.
50. *Cormier E.G., Tsamis F., Kajumo F., Durso R.J., Gardner J.P., Dragic T.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 7270–7274.
51. *Tseng C.T., Klimpel G.R.* (2002) *J. Exp. Med.*, **195**, 43–49.
52. *Crotta S., Stilla A., Wack A., D'Andrea A., Nuti S., D'Oro U., Mosca M., Filliponi F., Brunetto R.M., Bonino F., Abrignani S., Valiante N.M.* (2002) *J. Exp. Med.*, **195**, 35–41.
53. *Nattermann J., Zimmermann H., Iwan A., von Lilienfeld-Toal M., Leifeld L., Nischalke H.D., Langhans B., Sauerbruch T., Spengler U.* (2006) *Hepatology*, **44**, 945–954.
54. *Soldaini E., Wack A., D'Oro U., Nuti S., Ulivieri C., Baldari C.T., Abrignani S.* (2003) *Eur. J. Immunol.*, **33**, 455–464.
55. *Machida K., Cheng K.T., Pavio N., Sung V.M., Lai M.M.* (2005) *J. Virol.*, **79**, 8079–8089.
56. *Zuckerman E., Kessel A., Slobodin G., Sabo E., Yeshurun D., Toubi E.* (2003) *J. Virol.*, **77**, 10432–10436.
57. *Curry M.P., Golden-Mason L., Doherty D.G., Deignan T., Norris S., Duffy M., Nolan N., Hall W., Hegarty J.E., O'Farrelly C.* (2003) *J. Hepatol.*, **38**, 642–650.
58. *Ni J., Hembrador E., Di Bisceglie A.M., Jacobson I.M., Talal A.H., Butera D., Rice C.M., Chambers T.J., Dustin L.B.* (2003) *J. Immunol.*, **170**, 3429–3439.
59. *Rosa D., Saletti G., De Gregorio E., Zorat F., Comar C., D'Oro U., Nuti S., Houghton M., Barnaba V., Pozzato G., Abrignani S.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 18544–18549.
60. *Weng W.K., Levy S.* (2003) *Leuk. Lymphoma*, **44**, 1113–1120.
61. *Scarselli E., Ansuini H., Cerino R., Roccasecca R.M., Acali S., Filocamo G., Traboni C., Nicosia A., Cortese R., Vitelli A.* (2002) *EMBO J.*, **21**, 5017–5025.
62. *Voisset C., Callens N., Blanchard E., Op De Beeck A., Dubuisson J., Vu-Dac N.* (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 7793–7799.
63. *Voisset C., Op de Beeck A., Horellou P., Dreux M., Gustot T., Duverlie G., Cosset F.L., Vu-Dac N., Dubuisson J.* (2006) *J. Gen. Virol.*, **87**, 2577–2581.

64. *Saunier B., Triyatni M., Ulianich L., Maruvada P., Yen P., Kohn L.D.* (2003) *J. Virol.*, **77**, 546-559.
65. *Stockert R.J.* (1995) *Physiol. Rev.*, **75**, 591-609.
66. *Dotzauer A., Gebhardt U., Bieback K., Gottke U., Kracke A., Mages J., Lemon S.M., Vallbracht A.* (2000) *J. Virol.*, **74**, 10950-10957.
67. *Cruz P.E., Khalil P.L., Dryden T.D., Chiou H.C., Fink P.S., Berberich S.J., Bigley N.J.* (1999) *Vaccine*, **17**, 1091-1099.
68. *Meier M., Bider M.D., Malashkevich V.N., Spiess M., Burkhard P.* (2000) *J. Mol. Biol.*, **300**, 857-865.
69. *Gardner J.P., Durso R.J., Arrigale R.R., Donovan G.P., Maddon P.J., Dragic T., Olson W.C.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 4498-4503.
70. *Lozach P.Y., Lortat-Jacob H., de Lacroix D.L., Staropoli I., Fong S., Amara A., Houles C., Fieschi F., Schwartz O., Virelizier J.L., Arenzana-Seisdedos F., Altmeyer R.* (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 20358-20366.
71. *Pohlmann S., Zhang J., Baribaud F., Chen Z., Leslie G.J., Lin G., Granelli-Piperno A., Doms R.W., Rice C.M., McKeating J.A.* (2003) *J. Virol.*, **77**, 4070-4080.
72. *Geijtenbeek T.B., Engering A., Van Kooyk Y.J.* (2002) *J. Leukoc. Biol.*, **71**, 921-931.
73. *Curtis B.M., Scharnowske S., Watson A.J.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 8356-8360.
74. *Soilleux E.J., Morris L.S., Lee B., Pohlmann S., Trowsdale J., Doms R.W., Coleman N.* (2001) *J. Pathol.*, **195**, 586-592.
75. *Soilleux E.J., Morris L.S., Leslie G., Chehimi J., Luo Q., Levroney E., Trowsdale J., Montaner L.J., Doms R.W., Weissman D., Coleman N., Lee B.* (2002) *J. Leukoc. Biol.*, **71**, 445-457.
76. *Mitchell D.A., Fadden A.J., Drickamer K.* (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 28939-28945.
77. *Pohlmann S., Soilleux E.J., Baribaud F., Leslie G.J., Morris L.S., Trowsdale J., Lee B., Coleman N., Doms R.W.* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 2670-2675.
78. *Geijtenbeek T.B., Kwon D.S., Torensma R., van Vliet S.J., van Duijnhoven G.C., Middel J., Cornelissen I.L., Nottet H.S., KewalRamani V.N., Littman D.R., Figdor C.G., Van Kooyk Y.* (2000) *Cell*, **100**, 587-597.
79. *Alvarez C.P., Lasala F., Carrillo J., Muniz O., Corbi A.L., Delgado R.* (2002) *J. Virol.*, **76**, 6841-6844.
80. *Tassaneetrithep B., Burgess T.H., Granelli-Piperno A., Trumpfheller C., Finke J., Sun W., Eller M.A., Pattanapanyasat K., Sarasombath S., Birx D.L., Steinman R.M., Schlesinger S., Marovich M.A.* (2003) *J. Exp. Med.*, **197**, 823-829.
81. *Halary F., Amara A., Lortat-Jacob H., Messerle M., Delaunay T., Houles C., Fieschi F., Arenzana-Seisdedos F., Moreau J.F., Dechanet-Merville J.* (2002) *Immunity*, **17**, 653-664.
82. *Tailleux L., Schwartz O., Herrmann J.L., Pivert E., Jackson M., Amara A., Legres L., Dreher D., Nicod L.P., Gluckman J.C., Lagrange P.H., Gicquel B., Neyrolles O.* (2003) *J. Exp. Med.*, **197**, 121-127.
83. *Maeda N., Nigou J., Herrmann J.L., Jackson M., Amara A., Lagrange P.H., Puzo G., Gicquel B., Neyrolles O.* (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 5513-5516.
84. *Feinberg H., Mitchell D.A., Drickamer K., Weis W.I.* (2001) *Science*, **294**, 2163-2166.
85. *Lin G., Simmons G., Pohlmann S., Baribaud F., Ni H., Leslie G.J., Haggarty B.S., Bates P., Weissman D., Hoxie J.A., Doms R.W.* (2003) *J. Virol.*, **77**, 1337-1346.
86. *Engering A., Geijtenbeek T.B., van Vliet S.J., Wijers M., van Liempt E., Demareux N., Lanzavecchia A., Fransen J., Figdor C.G., Piguet V., van Kooyk Y.* (2002) *J. Immunol.*, **168**, 2118-2126.
87. *Martire G., Viola A., Iodice L., Lotti L.V., Gradini R., Bonatti S.* (2001) *Virology*, **280**, 176-182.
88. *Ludwig I.S., Lekkerkerker A.N., Depla E., Bosman F., Musters R.J., Depraetere S., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B.* (2004) *J. Virol.*, **78**, 8322-8332.

89. *Turnbull J., Powell A., Guimond S.* (2001) *Trends Cell Biol.*, **11**, 75-82.
90. *Lyon M., Deakin J.A., Gallagher J.T.* (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 11208-11215.
91. *Shukla D., Spear P.G.* (2001) *J. Clin. Invest.*, **108**, 503-510.
92. *Akula S.M., Pramod N.P., Wang F.Z., Chandran B.* (2001) *Virology*, **284**, 235-249.
93. *Moulard M., Lortat-Jacob H., Mondor I., Roca G., Wyatt R., Sodroski J., Zhao L., Olson W., Kwong P.D., Sattentau Q.J.* (2000) *J. Virol.*, **74**, 1948-1960.
94. *Martinez I., Melero JA.* (2002) *J. Gen. Virol.*, **83**, 1445-1455.
95. *Chen Y., Maguire T., Hileman R.E., Fromm J.R., Esko J.D., Linhardt R.J., Marks R.M.* (1997) *Nat. Med.*, **3**, 866-871.
96. *Hilgard P., Stockert R.* (2000) *Hepatology*, **32**, 1069-1077.
97. *Hulst M.M., van Gennip H.G., Vlot A.C., Schooten E., de Smit A.J., Moormann R.J.* (2001) *J. Virol.*, **75**, 9585-9595.
98. *Kroschewski H., Allison S.L., Heinz F.X., Mandl C.W.* (2003) *Virology*, **308**, 92-100.
99. *Garson J.A., Lubach D., Passas J., Whitby K., Grant P.R.* (1999) *J. Med. Virol.*, **57**, 238-242.
100. *Yagnik A.T., Lahm A., Meola A., Roccasecca R.M., Ercole B.B., Nicosia A., Tramontana A.* (2000) *Proteins*, **40**, 355-366.
101. *Takikawa S., Ishii K., Aizaki H., Suzuki T., Asakura H., Matsuura Y., Miyamura T.* (2000) *J. Virol.*, **74**, 5066-5074.
102. *Barth H., Schafer C., Adah M.I., Zhang F., Linhardt R.J., Toyoda H., Kinoshita-Toyoda A., Toida T., Van Kuppevelt T.H., Depla E., Von Weizsacker F., Blum H.E., Baumert T.F.* (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 41003-41012.
103. *Linhardt R.J., Toida T.* (2003) *Methods Mol. Biol.*, **213**, 131-144.

Поступила: 11. 07. 2007.

PUTATIVE HEPATITIS C VIRUS CELL RECEPTORS

T.E. Farafonova¹, L.V. Olenina², E.F. Kolesanova¹

¹Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Pogodinskaya ul., 10, Moscow, 119121 Russia; tel.: +7(495)246-33-75; fax: +7(495)245-08-57; e-mail: ekaterina.kolesanova@ibmc.msk.ru

²Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Kurchatova pl., 2, Moscow, 123182 Russia; tel: +7(499)196-00-00; fax: +7(499)196-02-21

Penetration of a virus into a host cell comprises the first step of the viral life cycle. Blockage of this process can stop or prevent the rise of the infection. In order to develop substances that show directed blocking activity, one should know which host cell and viral molecules are involved in the reciprocal recognition and interaction leading to the virus entry into the cell. This review is devoted to the problems of the identification of cell outer membrane molecules that participate in the hepatitis C virus binding and its transfer inside the cells. The putative role of these molecules as hepatitis C virus receptors and coreceptors in the beginning and development of the infection is discussed.

Key words: hepatitis C virus, receptors, envelope glycoproteins.