

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20246284

· 综述 ·

# SARS-CoV-2 S 蛋白与宿主细胞相互作用的相关受体研究进展

方晓敏,刘兴健,张锐钢  
(广东医科大学基础医学院生理学教研室,广东 湛江 524000)

**[摘要]** 自 2019 年底新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染暴发以来,对其的研究成为热点。冠状病毒感染趋向性主要取决于刺突蛋白(spike protein,S 蛋白)与细胞表面受体结合的能力,而 S 蛋白及其受体结合域(S-RBD)不仅在病毒与宿主细胞结合及病毒进入细胞中起着关键作用,还可以与宿主细胞表面受体如血管紧张素转化酶 2 (ACE2)、Toll 样受体(TLRs)、分化集群(CD)147、神经纤毛蛋白-1(NRP-1)等结合并激活不同的信号通路,从而促进病毒入侵宿主细胞及引发炎症等一系列致病进程。因此,研究 S 蛋白与宿主细胞相互作用的相关受体具有重要意义。本文综述 S 蛋白与宿主细胞相互作用的相关受体,以期为新型冠状病毒感染的防治提供理论依据。

**[关键词]** 新冠病毒; S 蛋白; 受体; 相互作用; SARS-CoV-2

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 R511

## Research advances in receptors related to interaction between SARS-CoV-2 S protein and host cells

FANG Xiao-min, LIU Xing-jian, ZHANG Rui-gang (Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

**[Abstract]** Since the outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at the end of 2019, its global research has become a hot spot. The tendency of coronavirus infection mainly depends on the ability of spike protein (S protein) binding to receptors on the cell surface. S protein and its receptor binding domain (S-RBD) not only play a key role in the binding of virus to host cells and the entry of virus into cells, they can also bind to host cell surface receptors such as angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), Toll-like receptor (TLRs), cluster of differentiation (CD)147, and neuropilin 1 (NRP-1), activating different signaling pathways, thus promoting virus to invade host cells and trigger a series of pathogenic processes such as inflammation. Therefore, it is of great significance to study receptors involving in the interaction between S protein and host cells. This article reviews the receptors related to the interaction between S protein and host cells, so as to provide theoretical basis for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection.

**[Key words]** SARS-CoV-2; S protein; receptor; interaction

刺突蛋白(spike protein, S 蛋白)是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)主要抗原蛋白,负责识别宿主细胞表面受体,介导病毒与宿主细胞的吸附和融合<sup>[1]</sup>。最新研究<sup>[2-3]</sup>显示,S 蛋白还能独立诱导其他细胞反应,如诱发呼吸道上皮细胞炎症。

依据经典的受体识别机制理论,SARS-CoV-2 的 S 蛋白通过与宿主细胞表面的血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体结合进入细胞<sup>[4]</sup>。S 蛋白首先以三聚化的前体产生,由于其 S1/S2 交界处存在弗林蛋白酶切割位点(Furin cleavage site, FCS),不同于其他 2B 型冠状病毒(包括 SARS-CoV)<sup>[5]</sup>,释放前会被宿主细胞表面弗林蛋白酶(Furin)切割成 S1 和 S2 两个片段<sup>[6]</sup>,含有缺失该位点的 S 蛋白的变异毒株感染性会减弱<sup>[7]</sup>。随后病毒通过 S1 中的受体结合域与宿主细胞受体(如 ACE2)结合,该结合可以进一步暴露 S2 亚基,

[收稿日期] 2024-03-29  
[基金项目] 国家自然科学基金项目(82000008)  
[作者简介] 方晓敏(2001-),女(汉族),广东省中山市人,硕士研究生在读,主要从事新型冠状病毒 S 蛋白引起呼吸道炎症的机制研究。  
[通信作者] 张锐钢 E-mail: zrg2501@sina.com

后者在跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)的作用下触发病毒与靶细胞膜融合<sup>[8-9]</sup>。可见,ACE2 和 TMPRSS2 在 SARS-CoV-2 感染细胞过程中相互协作,被比作“门钥匙与润滑油的相互关系”,研究人员也通过抑制或调节 TMPRSS2 的活性来开发新的抗病毒治疗方法<sup>[10]</sup>。

然而随着研究的深入,科学家发现 SARS-CoV-2 的感染机制可能比最初认为的更为复杂。尽管 ACE2 是 SARS-CoV-2 感染细胞的主要受体,但病毒与宿主细胞之间的相互作用可能涉及多种分子和途径,本文将列举和介绍现阶段研究发现的一些与 S 蛋白相互作用的受体。

# 1 新兴受体

越来越多的研究<sup>[11-15]</sup>指出,除了 ACE2 受体外,S 蛋白还能与其他细胞表面分子结合,如 Toll 样受体(TLRs)、分化集群 147(cluster of differentiation 147, CD147)、整合素(integrins)、Ephrin 配体和 Eph 受体、神经纤毛蛋白-1(neuropilin 1, NRP-1)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、TMEM106B、CLR、Ezrin、Band3、KREMEN1、ASGR1、ANP、TMEM30A、CLEC4G、LDLRAD3、GPER1 等。不同受体在不同的环境或生理条件下与 S 蛋白发生相互作用,释放不同的信号,从而促进病毒的感染进程。本文对最新发现的部分 S 蛋白受体进行介绍。

1.1 CD147 又称 Basigin,是一种细胞表面 I 型跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族<sup>[16]</sup>,在肺、脑、内皮细胞和 T 细胞等多种器官或细胞类型中表达,参与细胞增殖、迁移、侵袭等多种生物学过程,具有 2 个免疫球蛋白样结构域(Ig-like domain),1 个跨膜螺旋,以及 1 个较短的细胞内尾巴。细胞外的免疫球蛋白样结构域负责与配体结合,比如与 S 蛋白的结合就涉及免疫球蛋白样结构域的特定区域,这一结合有利于病毒的膜融合和遗传物质释放。CD147 的糖基化程度较高,糖链的存在可能影响其与配体的相互作用,从而使 CD147 与 SARS-CoV-2 的 S1 亚基具有高度亲和力。另外,CD147 与 S 蛋白的 S1 亚基的结合域具有与 ACE2(SARS-CoV-2 的主要受体)相似的结构特征,提示 CD147 可能作为 SARS-CoV-2 的辅助受体。SARS-CoV-2 感染高表达 ACE2 的细胞时,并不直接与 CD147 结合,但是在 ACE2 表达水平很低的细胞中,SARS-CoV-2 通过其 S 蛋白与 CD147 之间的相互作用介导病

毒通过内吞作用进入宿主细胞<sup>[13]</sup>,例如,与 ACE2 相比,脑神经系统更容易通过 CD147 受体和 TMPRSS2 蛋白酶被 SARS-CoV-2 感染<sup>[17]</sup>。CD147 可作用于包括应激激活的丝裂原激活蛋白激酶(MAPK) p38、ERK-1/2、PI3K 和 NF- $\kappa$ B 等信号通路<sup>[18]</sup>,还介导包括巨噬细胞在内的炎症活化,从而诱导内皮细胞中 MMP-9 的表达及炎症前细胞因子和趋化因子的表达<sup>[19]</sup>,这说明 CD147 可能参与炎症性疾病的发病机制。使用 CD147 拮抗剂或通过药物抑制 CD147 表达,可显著降低 SARS-CoV-2 的感染能力<sup>[13, 20]</sup>,如阿奇霉素可以通过干扰配体和 CD147 受体的相互作用来降低新型冠状病毒感染(COVID-19)住院患者的病毒载量<sup>[20]</sup>,而多西环素和人源化抗 CD147 抗体(如 meplazumab)通过阻断 CD147 来抑制细胞的病毒感染<sup>[21]</sup>。

1.2 TLRs TLRs 是一类跨膜蛋白,其结构特点使其能够识别微生物的特定分子模式,即病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),如细菌的脂多糖、病毒的核酸或蛋白质,以及真菌的细胞壁成分。TLRs 还识别某些损伤相关的分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),如高迁移率组蛋白 1(HMGB1)和热休克蛋白(HSPs),这些蛋白可在宿主组织损伤或病毒感染期间从死亡或溶解细胞中释放出来<sup>[22]</sup>。TLRs 在结构上可以细分为胞外区、跨膜区和胞内区三个区段。胞外区由富含亮氨酸的重复序列(LRRs)形成一个结构化的球形区域,用于识别并结合 PAMPs。在 LRRs 区域的 N 端有一个小的富含半胱氨酸的区域,称为接头区域(stalk region),连接胞外区和跨膜区。跨膜区由一个  $\alpha$  螺旋组成,将 TLRs 固定在细胞膜上。胞内区也称为 TIR 结构域(Toll/IL-1 receptor domain),因为其与 TLRs 和白细胞介素-1 受体(IL-1R)的胞内结构相似<sup>[23]</sup>。TIR 结构域负责传递信号,当 TLR 与 PAMPs 结合后,TIR 结构域会招募并激活下游的信号分子,如 MyD88(myeloid differentiation primary response 88)、TRIF(TIR domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ )和 MAL/TIRAP(murine apoptosis inhibitor protein/TIR domain-containing adapter protein),从而引发炎症反应和免疫应答<sup>[24]</sup>。不同 TLRs 亚型能够识别不同的 PAMPs,并通过激活信号通路来调节免疫反应<sup>[25]</sup>。例如,TLR3、TLR4、TLR7、TLR8 和 TLR9 可以识别病毒核酸或蛋白,并可能触发 I 型干扰素和促炎细胞因子的产生,以

对抗感染。SARS-CoV-2 与 TLRs 结合会导致前 IL-1 $\beta$  的释放,然后前 IL-1 $\beta$  被 caspase-1 切割,炎症小体激活并产生活性的成熟 IL-1 $\beta$ ,而 IL-1 $\beta$  是出现肺部炎症、发热和纤维化症状的诱导介质。

S 蛋白与 TLR4 具有很强的蛋白相互作用<sup>[26]</sup>。研究<sup>[27]</sup>报道,与健康对照组相比,2019 年 COVID-19 患者外周血单个核细胞中 TLR4 本身及其下游信号介质的表达显著上调。SARS-CoV-2 S1 蛋白通过 TLR4 强烈刺激促炎介质的产生,并激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路<sup>[28]</sup>,还会增加感染细胞中的 PI3K/Akt 信号,从而阻止细胞凋亡,延长病毒复制时间。肺中 TLR4 的激活可导致强烈的炎症反应,伴有 nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的激活和包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-18 在内的促炎细胞因子的分泌,因此被认为是急性肺损伤的关键通路<sup>[29]</sup>,SARS-CoV-2 还可以通过与 TLR4 结合并激活 TLR4 来增加 ACE2 表达,从而促进病毒进入。次级机制则涉及由裂解或死亡细胞释放的 DAMPs 引起的肺部和心脏中的 TLR4 激活,导致炎症和纤维化。因此,TLR4 在 SARS-CoV-2 的发病机制中起着重要作用,其过度激活会导致长时间或过度的免疫反应<sup>[30]</sup>。已有证据表明可以通过使用肺部表面活性剂阻断 TLR4 来预防病毒感染<sup>[31]</sup>,还有使用对 TLR4 有拮抗作用的药物活性成分(如甘草酸等)治疗 COVID-19 的相关研究<sup>[32]</sup>,综合来说,靶向 TLRs 可能可以有效治疗 COVID-19。

**1.3 Ephrin 配体和肝细胞(Eph)受体** 人类最大的受体酪氨酸激酶(RTKs)超家族是产生红细胞生成素的 Eph 受体。从黏附、增殖、分化,到细胞迁移,都由 RTK 途径(称为 ephrin-Eph)控制。Eph 受体的激活通过结合它们的配体 ephrin 来实现。配体结合区是 Eph 受体的胞外结构域,而胞内结构域包含调控区和蛋白激酶结构域。被配体激活后,受体的酪氨酸残基被磷酸化充当信号蛋白(或适配器)的组装和激活位点。根据其结合偏好,Eph 受体可分为 EphA 和 EphB 两类,并分别与 ephrin A、ephrin B 配体结合。EphA 受体由 10 个成员组成(EphA1~EphA10),EphB 受体由 6 个成员组成(EphB1~EphB6),这些蛋白在损伤(特别是伤口愈合和缺血-再灌注损伤)和炎症中起重要作用<sup>[33]</sup>。研究<sup>[34]</sup>发现,在 SARS-CoV-2 感染期间,ephrin A1 的表达显著增加,ephrin 配体和 Eph 受体可能作为病毒进入或信号级联调节的替代辅助受体发挥作用<sup>[35]</sup>;还有文献<sup>[36]</sup>表明,SARS-CoV-2 的 S 蛋白可以直接

激活 Eph 受体,ephrinA 直接刺激 SRC 酪氨酸激酶(SRC tyrosine kinase)和 Ras 同源基因家族成员 A(RhoA),并通过局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)激活磷酸化酪氨酸蛋白激酶(FYN)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)<sup>[37]</sup>。其中 EPHA4 在已知的 A 类 ephrin 受体中独一无二,因为其可以结合 ephrin A 和 B 配体<sup>[38]</sup>。而研究<sup>[35]</sup>发现 SARS-CoV-2 S 蛋白上的受体结合基序(receptor-binding motif, RBM)的同一受体的两个配体结构相似性促使其进一步与 EPHA4 蛋白对接。

针对 SARS-CoV-2 感染患者,给予 Eph 受体抑制剂是一种可能的治疗方法,Eph 受体的 ephrin 结合位点表现出与小分子高亲和结合的有利特性,从而发现了几种与 EphA 或 EphB 受体结合的小分子,比如水杨酸衍生物是 EphA2 和 EphA4 受体抑制剂,而  $\alpha$ -1 肾上腺素受体拮抗剂 doxazosin 也能与 EphA2 和 EphA4 受体结合<sup>[39-41]</sup>。

**1.4 NRP-1** NRP-1 是一种单次跨膜、非酪氨酸激酶的表面糖蛋白。NRP-1 有分泌型(截断的或可溶的 NRP-1)和跨膜两种异构体,前者在体液中自由循环,后者与各种配体相互作用,具有不同的功能。

NRP-1 最初被发现为神经元黏附分子,但后来的研究<sup>[42]</sup>表明其在免疫、肿瘤发生,以及正常胚胎血管发育中起着重要作用,还参与小淋巴管和毛细血管的形成。NRP-1 的不同表达和功能特征使其成为 SARS-CoV-2 的合适靶点,有助于 SARS-CoV-2 感染引起多系统影响,富含 NRP-1 受体的细胞和组织表现出更高的病毒感染风险<sup>[43]</sup>。NRP-1 促进 SARS-CoV-2 进入宿主细胞,SARS-CoV-2 S1 亚基具有特定的 Arg-Arg-Ala-Arg (682RRAR685)c 端肽氨基酸序列,符合 c 端规则,能与细胞上特定的 NRP-1 或 NRP-2 分子结合。NRP-1 还可以增强 SARS-CoV-2 进入中枢神经系统<sup>[44]</sup>。在肺和嗅觉细胞中(如嗅结节和副嗅回),NRP-1 有较高的表达量,这可能是 SARS-CoV-2 通过嗅球渗透并进入中枢神经系统的直接途径,从而导致嗅觉缺失<sup>[45]</sup>。研究<sup>[46]</sup>证明,COUP-TF2 可对 NRP-1 产生影响,以此为基础可治疗 SARS-CoV-2 引起的肺血管内皮损伤;NRP-1 还可以结合弗林裂解底物,显著增强 SARS-CoV-2 的传染性,并且可被一种针对 NRP-1 细胞外 b1b2 结构域的单克隆阻断抗体所抑制<sup>[47]</sup>,但也有研究<sup>[48]</sup>表明,在细胞培养条件下,NRP-1 的抗体对病毒感染的抑制作用较低,提示基于 NRP-1 的阻断

治疗效果可能有限。

**1.5 整合素** 整合素是一类跨膜蛋白,主要功能是介导细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的黏附,并在细胞信号传导中发挥重要作用。整合素由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚单位组成,它们在细胞外与 ECM 分子结合,感应 ECM 中的信号并传递至细胞内,在细胞内与细胞骨架蛋白相连接。整合素介导伤口愈合、胚胎发育、免疫反应和癌症转移等多种生物学过程。此外整合素还参与调节 ECM 中蛋白多糖和胶原蛋白的生成与降解,维持 ECM 的动态平衡,调控细胞骨架的重排从而实现细胞的定向移动,通过激活细胞内信号通路影响细胞生存、增殖、分化和死亡,参与细胞对大分子物质的吞噬及细胞外囊泡的释放过程<sup>[49]</sup>。研究<sup>[50]</sup>显示冠状病毒可以通过其刺突糖蛋白受体结合域的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸蛋白质序列(RGD 基序)与整合素建立牢固的附着。整合素通过与 SARS-CoV-2 S 蛋白相互作用,促进 S 蛋白介导的细胞融合和炎症,而这种相互作用并不依赖于常见的 RGD 基序。有研究人员测试了抗  $\beta 1$  和抗  $\alpha V$  整合素抑制抗体分别阻断所有  $\beta 1$  整合素( $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、 $\alpha 7\beta 1$ 、 $\alpha 8\beta 1$ 、 $\alpha 9\beta 1$ 、 $\alpha 10\beta 1$  和  $\alpha 11\beta 1$ )和  $\alpha V$  整合素( $\alpha V\beta 1$ 、 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 、 $\alpha V\beta 6$  和  $\alpha V\beta 8$ )的效果,发现肺上皮细胞与 S1 蛋白相互作用被有效抑制<sup>[51]</sup>。而淋巴细胞整合素  $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha 5\beta 1$  和  $\alpha L\beta 2$  作为 SARS-CoV-2 的新型受体,与 S-RBD 结合介导病毒直接识别并进入 T 细胞,这一过程不仅促进 SARS-CoV-2 对 T 细胞的感染,还调控 T 细胞的免疫应答<sup>[52]</sup>,导致 T 细胞功能失调<sup>[53]</sup>。此外,还进一步引发 T 细胞内 Src 和 Akt 的磷酸化,上调活化分子 CD25 的细胞膜表面水平及炎症因子白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的转录水平,抑制 T 细胞的增殖。这些结果提示, SARS-CoV-2 在淋巴细胞整合素的直接作用下进入 T 细胞内调控 T 细胞的免疫反应并抑制细胞增殖水平是造成机体高水平炎症环境和淋巴细胞减少的重要原因之一。S 蛋白还可以识别血小板上的整合素  $\alpha v\beta 3$ <sup>[54]</sup>,触发细胞内部的肌动蛋白重塑使细胞表面形成突起,进一步激活血小板从而导致凝血血栓的出现<sup>[55]</sup>。治疗方面,整合素  $\alpha 5\beta 1$  的小分子肽拮抗剂(ATN-161, Ac-PHSCN-NH2)可在体外抑制 SARS-CoV-2 对 VeroE6 细胞的感染<sup>[56]</sup>。这些研究结果揭示了 SARS-CoV-2 感染和免疫应答中的新机制,淋巴细胞整合素作为 SARS-CoV-2 的潜在治

疗靶标,也为未来的研究和治疗提供了新的方向。

**1.6 TMEM106B** TMEM106B 是由 274 个氨基酸残基组成的 II 型跨膜蛋白,定位于晚期核内体和溶酶体, TMEM106B 由 N 端胞质结构域、跨膜螺旋结构域和糖基化的 C 端腔结构域(LD)组成,该结构域可在溶酶体蛋白酶裂解时脱落。TMEM106B 可与其同源物 TMEM106A 和 TMEM106C24 形成二聚体<sup>[57]</sup>。TMEM106B 在多种组织和细胞类型,尤其是中枢神经系统(如神经元和少突胶质细胞)中广泛表达,与多种神经系统疾病的发生发展密切相关<sup>[58]</sup>。最新已证实溶酶体跨膜蛋白 TMEM106B 可以作为 SARS-CoV-2 进入 ACE2 阴性细胞的替代受体,直接与 SARS-CoV-2 结合,或共同内化然后在内吞囊泡内结合<sup>[59]</sup>。除了直接作为病毒受体, TMEM106B 还可能为融合创造有利的环境,通过间接机制影响 SARS-CoV-2 感染<sup>[60]</sup>。

**1.7 GRP78** GRP78 是一种内质网(ER)驻留的分子伴侣,属于 70 kDa HSPs 家族。其在正常细胞中是未折叠蛋白反应(UPR)的主导者,主要促使未折叠蛋白重新折叠或降解。细胞应激状态下, GRP78 会在细胞膜上过度表达,从而介导大量紊乱蛋白,成为细菌、真菌和病毒等病原体进入细胞的工具,引发不同的病理途径<sup>[61]</sup>。GRP78 还作为一种重要的细胞表面受体与病毒感染、癌症和神经退行性疾病相关。细胞表面 GRP78 与主要组织相容性复合体 I 类(MHC-I)相关联,是多种病毒包括 SARS-CoV-2 的入口,并且随着病毒感染的加剧,受感染的细胞会产生更高水平的 GRP78<sup>[62-63]</sup>。还有研究<sup>[64]</sup>报道 GRP78 直接与 SARS-CoV-2 S 蛋白相互作用,在细胞表面与宿主细胞受体 ACE2 形成蛋白复合物,作为 SARS-CoV-2 感染宿主的共受体,促进病毒进入靶细胞,并且与 ACE2 联合表达可增强 SARS-CoV-2 S 蛋白在细胞表面的结合和积累。

因此,通过阻断 GRP78 的产生或使用靶向药物抑制其活性,可以显著减少 SARS-CoV-2 的复制。例如,小分子药物 HA15 原是为对抗癌细胞而开发,但其却能特异性地结合 GRP78 并抑制其活性<sup>[63]</sup>; GRP78 抑制剂 YUM70 可以抑制 SARS-CoV-2 病毒的进入、S 蛋白的产生,并改善肺损伤<sup>[65]</sup>。但即使抑制 GRP78 表达或活性被证明具有一定的抗病毒作用,这种作用也可能是有代价的,因为积聚错误折叠蛋白引起的毒性应激可能超过 GRP78 抑制剂的有利作用<sup>[63, 66]</sup>。

**1.8 其他潜在受体** 除上述相关受体以外,还发现

其他一些细胞表面分子可能与 SARS-CoV-2 S 蛋白相互作用,如细胞间黏附分子 - 1、TNFRSF13C、TMEM30A、KREMEN1、ASGR1 等。然而,这些受

体的具体作用和机制仍需进一步研究。  
已知的 S 蛋白受体及其与 S 蛋白相互作用方式总结见表 1。

表 1 目前发现的 S 蛋白受体及其与 S 蛋白相互作用方式

受体名称	受体主要功能及与 S 蛋白相互作用简介
ACE2	羧肽酶;与血管紧张素系统相互作用,调节血压和心脏功能;SARS-CoV-2 的主要受体,与 S 蛋白 RBD 结合并介导病毒进入
TMPRSS2	细胞膜表面的丝氨酸蛋白酶;切割 S 蛋白,暴露出融合肽,促进病毒与宿主细胞膜的融合
Furin	内切蛋白酶,参与前体蛋白的切割,产生具有生物活性的成熟蛋白质;催化切割 S 蛋白 FCS 切割位点,产生受体结合片段 S1 和融合片段 S2
CD147	细胞表面 I 型跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族;细胞外的 Ig-like domain 可以与 S 蛋白结合
TLRs	跨膜蛋白,胞外区 LRRs 球形结构能够识别 PAMPs 和 DAMPs,可以识别 S 蛋白;胞内区 TIR 结构域招募并激活下游信号分子,触发促炎细胞因子产生
Ephrin 配体和 Eph 受体	RTKs 超家族;介导黏附、增殖、分化和细胞迁移;被 S 蛋白激活,可与 S 蛋白 RBM 对接
NRP-1	神经元黏附分子,在免疫、肿瘤、正常胚胎血管发育发生中起着重要作用;能与 S 蛋白 S1 亚基结合,增强 SARS-CoV-2 进入中枢神经系统,是病毒通过嗅球渗透进入中枢神经系统的直接途径;可以结合弗林裂解底物,显著增强 SARS-CoV-2 的传染性
整合素	跨膜蛋白;介导细胞与 ECM 黏附和信号传导;由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚单位组成;与 S 蛋白 RGD 牢固附着,促进 S 蛋白介导的细胞融合和炎症
TMEM106B	定位于晚期核内体和溶酶体的 II 型跨膜蛋白,由 N 端胞质结构域、跨膜螺旋和糖基化的 C 端腔 (LD) 组成;直接参与 S 蛋白结合,或共同内化在内吞囊泡内结合;还可能通过间接机制影响 SARS-CoV-2 感染,为融合创造有利的环境
GRP78	内质网驻留的分子伴侣,属于 70 kDa HSPs 家族;促使未折叠蛋白重新折叠或降解;与 MHC-I 相关联,是 SARS-CoV-2 的入口,直接与 S 蛋白相互作用,与 ACE2 形成蛋白复合物,作为 SARS-CoV-2 感染的宿主共受体,促进病毒进入靶细胞

2 小结

SARS-CoV-2 S 蛋白与宿主细胞相互作用的相关受体研究对于揭示病毒感染机制和防治策略具有重要意义。目前,针对 ACE2 和 CD147 等受体的研究已取得一定进展,但仍有许多潜在受体的作用和机制尚待阐明。未来,随着对 SARS-CoV-2 研究的深入,有望发现更多相关受体,为 COVID-19 的治疗提供有力支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Tai WB, He L, Zhang XJ, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(6): 613 – 620.

[2] 刘兴健, 张华华, 张锐钢. SARS-CoV-2 S 蛋白引起呼吸道上皮细胞炎症反应的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(1): 112 – 118.

Liu XJ, Zhang HH, Zhang RG. Advances in SARS-CoV-2 S protein-induced inflammatory response of respiratory epithelial cells[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2024, 23(1): 112 – 118.

[3] Zhang RG, Liu XJ, Guo YL, et al. SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain promotes IL-6 and IL-8 release via ATP/P2Y2 and ERK1/2 signaling pathways in human bronchial epithelia[J]. Mol Immunol, 2024, 167: 53 – 61.

[4] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Giamouzis G, et al. ACE2, the counter-regulatory renin-angiotensin system axis and COVID-19 severity[J]. J Clin Med, 2021, 10(17): 3885.

[5] Lavie M, Dubuisson J, Belouzard S. SARS-CoV-2 spike furin cleavage site and S2' basic residues modulate the entry process in a host cell-dependent manner[J]. J Virol, 2022, 96(13): e0047422.

[6] Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260 – 1263.

[7] Johnson BA, Xie XP, Bailey AL, et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis[J]. Nature, 2021, 591(7849): 293 – 299.

[8] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2): 271 – 280. e8.

[9] 刘兴健, 张锐钢. SARS-CoV-2 S 蛋白主要结构与突变及 S 蛋

- 白引起疾病的潜在机制[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(4): 857–861.
- Liu XJ, Zhang RG. Min structure and mutation of SARS-CoV-2 S protein and potential mechanism of S protein-induced disease[J]. Chinese Journal of Immunology, 2024, 40(4): 857–861.
- [10] Padmanabhan P, Desikan R, Dixit NM. Targeting TMPRSS2 and cathepsin B/L together may be synergistic against SARS-CoV-2 infection [J]. PLoS Comput Biol, 2020, 16(12): e1008461.
- [11] Fontes-Dantas FL, Fernandes GG, Gutman EG, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces TLR4-mediated long-term cognitive dysfunction recapitulating post-COVID-19 syndrome in mice[J]. Cell Rep, 2023, 42(3): 112189.
- [12] Khan S, Shafiei MS, Longoria C, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF- $\kappa$ B pathway[J]. Elife, 2021, 10: e68563.
- [13] Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 283.
- [14] Beaudoin CA, Hamaia SW, Huang CLH, et al. Can the SARS-CoV-2 spike protein bind integrins independent of the RGD sequence?[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 765300.
- [15] Han B, Lv YB, Moser D, et al. ACE2-independent SARS-CoV-2 virus entry through cell surface GRP78 on monocytes-evidence from a translational clinical and experimental approach[J]. EBioMedicine, 2023, 98: 104869.
- [16] Li Y, Xu J, Chen L, et al. HAB18G (CD147), a cancer-associated biomarker and its role in cancer detection[J]. Histopathology, 2009, 54(6): 677–687.
- [17] Qiao JL, Li WL, Bao J, et al. The expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and CD147, and protease TMPRSS2 in human and mouse brain cells and mouse brain tissues[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(4): 867–871.
- [18] Kim JY, Kim H, Suk K, et al. Activation of CD147 with cyclophilin a induces the expression of IFITM1 through ERK and PI3K in THP-1 cells[J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 821940.
- [19] Kim JY, Kim WJ, Kim H, et al. The stimulation of CD147 induces MMP-9 expression through ERK and NF-kappaB in macrophages: implication for atherosclerosis [J]. Immune Netw, 2009, 9(3): 90–97.
- [20] Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement[J]. Stem Cell Rev Rep, 2020, 16(3): 434–440.
- [21] Wang SH, Liu C, Liu XJ, et al. Effects of matrix metalloproteinase inhibitor doxycycline and CD147 antagonist peptide-9 on gallbladder carcinoma cell lines[J]. Tumour Biol, 2017, 39(10): 1010428317718192.
- [22] de Kleijn D, Pasterkamp G. Toll-like receptors in cardiovascular diseases[J]. Cardiovasc Res, 2003, 60(1): 58–67.
- [23] Li DY, Wu MH. Pattern recognition receptors in health and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 291.
- [24] Loh JT, Teo JKH, Lam KP. Dok3 restrains neutrophil production of calprotectin during TLR4 sensing of SARS-CoV-2 spike protein[J]. Front Immunol, 2022, 13: 996637.
- [25] Frank MG, Nguyen KH, Ball JB, et al. SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: evidence of PAMP-like properties [J]. Brain Behav Immun, 2022, 100: 267–277.
- [26] Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs [J]. J Med Virol, 2020, 92(10): 2105–2113.
- [27] Sohn KM, Lee SG, Kim HJ, et al. COVID-19 patients upregulate toll-like receptor 4-mediated inflammatory signaling that mimics bacterial sepsis[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(38): e343.
- [28] Shirato K, Kizaki T. SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit induces pro-inflammatory responses via toll-like receptor 4 signaling in murine and human macrophages[J]. Heliyon, 2021, 7(2): e06187.
- [29] Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury[J]. Cell, 2008, 133(2): 235–249.
- [30] Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and toll-like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 8874339.
- [31] Voelker DR, Numata M. Phospholipid regulation of innate immunity and respiratory viral infection[J]. J Biol Chem, 2019, 294(12): 4282–4289.
- [32] Murck H. Symptomatic protective action of glycyrrhizin (licorice) in COVID-19 infection?[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1239.
- [33] de Boer ECW, van Gils JM, van Gils MJ. Ephrin-Eph signaling usage by a variety of viruses[J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 105038.
- [34] Mendoza R, Saha NYN, Momeni A, et al. Ephrin-A1 and the sheddase ADAM12 are upregulated in COVID-19 [J]. Heliyon, 2021, 7(6): e07200.
- [35] Beaudoin CA, Jamasb AR, Alsulami AF, et al. Predicted structural mimicry of spike receptor-binding motifs from highly pathogenic human coronaviruses[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 3938–3953.
- [36] Kakavandi S, Zare I, VaezJalali M, et al. Structural and non-structural proteins in SARS-CoV-2: potential aspects to COVID-19 treatment or prevention of progression of related diseases[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 110.
- [37] Zalpoor H, Akbari A, Nabi-Afjadi M. Ephrin (Eph) receptor and downstream signaling pathways: a promising potential targeted therapy for COVID-19 and associated cancers and diseases[J]. Hum Cell, 2022, 35(3): 952–954.
- [38] Bowden TA, Aricescu AR, Nettleship JE, et al. Structural

plasticity of Eph receptor A4 facilitates cross-class ephrin signaling[J]. *Structure*, 2009, 17(10): 1386 – 1397.

[39] Tognolini M, Hassan-Mohamed I, Giorgio C, et al. Therapeutic perspectives of Eph-ephrin system modulation[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(5): 661 – 669.

[40] Giorgio C, Hassan Mohamed I, Flammini L, et al. Lithocholic acid is an Eph-ephrin ligand interfering with Eph-kinase activation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18128.

[41] Noberini R, Koolpe M, Peddibhotla S, et al. Small molecules can selectively inhibit ephrin binding to the EphA4 and EphA2 receptors[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(43): 29461 – 29472.

[42] Nakanishi T, Fujita Y, Yamashita T. Neuropilin-1-mediated pruning of corticospinal tract fibers is required for motor recovery after spinal cord injury[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 67.

[43] Berkowitz RL, Ostrov DA. The elusive coreceptors for the SARS-CoV-2 spike protein[J]. *Viruses*, 2022, 15(1): 67.

[44] Gudowska-Sawczuk M, Mroczo B. The role of neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 infection: review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2772.

[45] Mayi BS, Leibowitz JA, Woods AT, et al. The role of neuropilin-1 in COVID-19 [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(1): e1009153.

[46] Zhao G, Weiner AI, Neupauer KM, et al. Regeneration of the pulmonary vascular endothelium after viral pneumonia requires COUP-TF2[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(48): eabc4493.

[47] Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity[J]. *Science*, 2020, 370(6518): 856 – 860.

[48] Sarabipour S, Mac Gabhann F. Targeting neuropilins as a viable SARS-CoV-2 treatment [J]. *FEBS J*, 2021, 288(17): 5122 – 5129.

[49] Campbell ID, Humphries MJ. Integrin structure, activation, and interactions[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(3): a004994.

[50] Makowski L, Olson-Sidford W, W-Weisel J. Biological and clinical consequences of integrin binding via a rogue RGD motif in the SARS CoV-2 spike protein[J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 146.

[51] Park EJ, Myint PK, Appiah MG, et al. The spike glycoprotein of SARS-CoV-2 binds to  $\beta 1$  integrins expressed on the surface of lung epithelial cells[J]. *Viruses*, 2021, 13(4): 645.

[52] Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Azarias-da-Silva M, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 is characterized by diminished peripheral CD8<sup>+</sup>  $\beta 7$  integrin<sup>+</sup> T cells and anti-SARS-CoV-2 IgA response[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1772.

[53] Levite M. T cells plead for rejuvenation and amplification; with the brain's neurotransmitters and neuropeptides we can make it happen[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 617658.

[54] Bugatti A, Filippini F, Messali S, et al. The D405N mutation in the spike protein of SARS-CoV-2 Omicron BA. 5 inhibits spike/integrins interaction and viral infection of human lung microvascular endothelial cells[J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 332.

[55] Kuhn CC, Basnet N, Bodakuntla S, et al. Direct cryo-ET observation of platelet deformation induced by SARS-CoV-2 spike protein[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 620.

[56] Beddingfield BJ, Iwanaga N, Chapagain PP, et al. The integrin binding peptide, ATN-161, as a novel therapy for SARS-CoV-2 infection[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(1): 1 – 8.

[57] Lang CM, Fellerer K, Schwenk BM, et al. Membrane orientation and subcellular localization of transmembrane protein 106B (TMEM106B), a major risk factor for frontotemporal lobar degeneration[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19355 – 19365.

[58] Zhang TT, Pang WL, Feng TC, et al. TMEM106B regulates microglial proliferation and survival in response to demyelination[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(18): eadd2676.

[59] Baggen J, Jacquemyn M, Persoons L, et al. TMEM106B is a receptor mediating ACE2-independent SARS-CoV-2 cell entry [J]. *Cell*, 2023, 186(16): 3427 – 3442. e22.

[60] Levine TP. TMEM106B in humans and Vac7 and Tag1 in yeast are predicted to be lipid transfer proteins[J]. *Proteins*, 2022, 90(1): 164 – 175.

[61] Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: a cell's response to stress[J]. *Life Sci*, 2019, 226: 156 – 163.

[62] Gonzalez-Gronow M, Gopal U, Austin RC, et al. Glucose-regulated protein (GRP78) is an important cell surface receptor for viral invasion, cancers, and neurological disorders[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(6): 843 – 854.

[63] Shaban MS, Müller C, Mayr-Buro C, et al. Reply to: the stress-inducible ER chaperone GRP78/BiP is upregulated during SARS-CoV-2 infection and acts as a pro-viral protein[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6550.

[64] Carlos AJ, Ha DP, Yeh DW, et al. The chaperone GRP78 is a host auxiliary factor for SARS-CoV-2 and GRP78 depleting antibody blocks viral entry and infection[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100759.

[65] Ha DP, Shin WJ, Hernandez JC, et al. GRP78 inhibitor YUM70 suppresses SARS-CoV-2 viral entry, spike protein production and ameliorates lung damage[J]. *Viruses*, 2023, 15(5): 1118.

[66] Grootjans J, Kaser A, Kaufman RJ, et al. The unfolded protein response in immunity and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(8): 469 – 484.

(本文编辑:翟若南)

**本文引用格式:**方晓敏,刘兴健,张锐钢. SARS-CoV-2 S蛋白与宿主细胞相互作用的相关受体研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024,23(10):1326 – 1332. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20246284.

**Cite this article as:** FANG Xiao-min, LIU Xing-jian, ZHANG Rui-gang. Research advances in receptors related to interaction between SARS-CoV-2 S protein and host cells[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(10): 1326 – 1332. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20246284.