DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.02.031
第23卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 2
2001年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2001

文章编号:1000-5404(2001)02-0185-05

论著

趋化因子受体 CXCR4 的结构与功能

郑 红[1], Stephen C Peiper[2], 朱锡华[1] ([1]第三军医大学基础医学部全军免疫学研究所,重庆 400038; [2]James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, KY, 40202, USA)

提 要:目的 认识趋化因子受体 CXCR4 之结构与功能的关系。方法 分别建立野生型趋化因子受体 CXCR4 及 CXCR2、5 个 CXCR4/CXCR2 嵌合受体和 2 个 CXCR4 突变受体的 CHO 稳定表达细胞株,以配体—受体结合试验、细胞微生理监测术、体外细胞—细胞融合实验为手段观察各变异受体与重组人 SDF-1β 的结合能力、在受刺激后的信号转导能力、以及作为 HIV-1 辅助受体的能力。结果 有 4 个变异受体(2444a, 4442, 4222, CXCR4-Tr)保持了程度不同的与 SDF-1β 的结合能力,其中 2 个(2444a, CXCR4-Tr)保留了程度不同的信号转导能力;除 1 个变异受体(4222)外,其它变异受体都程度不同的具有辅助受体功能。结论 CXCR4 以多个结构区域参与与 SDF-1β 的相互作用。其 N 端胞外区足以具有与 SDF-1β 的高亲和性结合能力。第三环链对 CXCR4 的结合能力也有其特定的贡献。CXCR4 的信号传导不仅需要保守结构 DRY 盒,而且还需要贯穿整个分子的 7 个跨膜区域在受配体刺激后形成并维持一定的构象。CXCR4 的辅助受体功能结构域与配体结合功能结构域间存在交叉重叠。

关键词:CXCR4; SDF-1β; 嵌合体; 结构-功能
中图法分类号:R341.43; R392.11 文献标识码:A

Structure-function correlation of chemokine receptor CXCR4

ZHENG Hong, Stephen C Peiper, ZHU Xi-hua (Department of Immunology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between structure domains and function of chemokine receptor CXCR4. Methods After the establishment of wild type chemokine receptor CXCR4 and CXCR2, 5 CXCR4/CXCR2 chimeras, 2 CXCR4 mutants stably expressed on CHO cell line, all variants' bound activity with the ligant recombinant human SDF-1β, signal transduction ability after stimulation and their function as coreceptor for HIV-1 were studied with ligand-binding assay, cytosensor/microphysiometry and cell-cell receptor gene fusion assay. Results Among all 7 changed CXCR4 receptors, 3 chimeras (2444a, 4442, 4222) and 1 mutant (CXCR4-Tr) could be bound with SDF-1β in various degrees, of which only 2444a totally and CXCR4-Tr partially maintained signaling. All changed receptors but 4222 could act as coreceptors for HIV-1 (LA1) in varying degrees. Conclusion Several structure domains of CXCR4 are involved in the binding with SDF-1β. Among these domains, N-terminal extracellular domain has high affinity bound capability with SDF-1β, and the 3rd extracellular loop contributes to the binding too. Although the C-terminal intracellular domain has no association with the maintenance of the overall structure of the receptor and the ligand bound capability, the signaling is decreased when this domain is truncated. For CXCR4 signaling, not only the conserved motif DRY box is needed, but also the characterized conformation of the whole molecule must be formed when activation is required. There are some overlaps between SDF-1β bound domains and coreceptor funtion domain in molecular structure of CXCR4.

Key words: CXCR4; SDF-1β; chimeras; structure-function

最近 5 年中,发现趋化因子及其受体在 HIV(Human immunodeficiency virus)感染中起关键作用,成为研究的热点之一。趋化因子行使其功能由趋化因子受体介导。它们不仅在宿主对病原因子的清除,炎症反应及过敏性疾病,免疫细胞的发育、分化及免疫系统的自身稳定等方面都起重要的作用,而且在心脏及血细胞的发育,血管的发育、中枢神经系统神经网络的发育,损伤的修复和肿瘤的生长和恶化中起作用[1~3]。这些研究进展将趋化因子及其受体的重要性从简单的免疫调节因子大大的扩展到过去未曾料到的多种生物学功能之中。

CXCR4 是 T 细胞-嗜性 HIV-1 的主要辅助受体,其配体 SDF-1α/β 能够抑制该类 HIV-1 的感染性。SDF-1 基因缺失的小鼠或 CXCR4 基因敲除的小鼠,其 B 细胞、骨髓细胞发育缺损,小脑神经原迁移紊乱,最终导致死亡[4]。可见 SDF-1/CXCR4 具有重要的生理意义。我们在获得纯化的重组 SDF-1β 的基础上[5],建立了稳定表达 CXCR4/CXCR2 系列嵌合受体、突变受体的 CHO 细胞系。以配体结合试验(Ligand binding assay)、细胞敏感仪/细胞微生理监测术(Cytosensor/Microphysiometry)、细胞-细胞报道基因融合实验(Cell-cell reporter geng fusion assay)为手段,研究 CXCR4 参与 SDF-1β 结合及其信号传导的结构域的信息,以探讨其配体结合功能及辅助受体功能与结构域间的关系。为研究以能阻断受体功能的受体拮抗剂为途径的防治策略提供数据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

纯化的重组人 SDF-1β,自制[5]。^{125}I-SDF-1β,美国 Du Pont-

作者简介:郑 红(1961—),女,四川省都江堰市人,博士,副研究员,主要从事趋化因子生物学方面的研究,发表论文 15 篇。现在第三军医大学附属西南医院综合实验研究中心工作。电话:(023)68754437

收稿日期:2000-10-15;修回日期:2001-01-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

NEN 公司产品。CXCR4/CXCR2 嵌合受体及突变体克隆质粒，由 Dr. Peiper 实验室构建[9]。构建的 8 个嵌合体及突变体的结构示意和命名见图 1。各受体基因均插入于 pcDNA3.1 上。CXCR4/CXCR2 嵌合受体及点突变体表达质粒：pBBS242，Dr. Peiper 博士实验室提供。pSP72，美国 Novogeng 公司产品。表达细胞：中国仓鼠卵巢细胞系(CHO)，HeLa 细胞系，鹌鹑纤维瘤细胞系(QT6)，由 Dr. Peiper 实验室提供。细胞-细胞融合实验所需表达质粒：pcDNA3.1- CD4，pcDNA3.1-lacZ-T7(PCMV 缺陷)，vCB-41(表达重组的 T-嗜性 HIV 包膜糖蛋白 LAI)，vTF1.1(表达 T7 RNA 多聚酶)，vCB-16(表达无融合能力的包膜糖蛋白)，由 Dr. Peiper 实验室提供。*EcoR* Ⅰ、*Hind* Ⅲ、*Xba* Ⅰ，Promega 产品。引物合成，BIO SYNTHESIS Incorporated 公司产品。T4 DNA 连接酶、感受态细菌 DH5α、MEM-α 培养液、转染培养液(Opti-MEM® I Reduced Serum Medium)、脂质体转染试剂(Lipofectamine Reagent)、2.5% 胰酶-DMEM 液、总 RNA 抽提试剂(TRIZOL (Reagent)、RT-PCR 试剂，美国 GIBCO-BRL 公司产品。细菌质粒提取试剂盒(QIAprep Miniprep)、回收胶内 DNA 片段试剂盒(QIAquick Spin)，美国 QIAGEN 产品。测序试剂盒(Thermo Sequenase radiolabeled terminator cycle sequencing Kit)，Amersham LIFE SCIENCE 产品。潮霉素 B(Hygromycin B)，Boehringer Mannheim 公司产品。鼠抗人 CXCR2 单抗(识别 N 端)、兔抗人 CXCR4 多抗(识别 N 端)、鼠抗人 CXCR4 单抗(识别 1，2，3 外环链)，美国 BIO-RAD 公司产品。羊抗鼠 IgG-PE(Phycoerythrin fluorochrome)，美国 Biosource 产品。PCR 仪，GeneAmp PCR System 9600，美国 PE 公司产品。γ-计数器(CPBRA II Auto-Gamma)，美国 PACKARD 公司产品。微生理仪(Cytosensor® Microphysiometer)，美国 Molecular Devices 公司产品。流式细胞仪(Flow Cytometer)，Epics-Elite，美国 Beckman 公司产品。

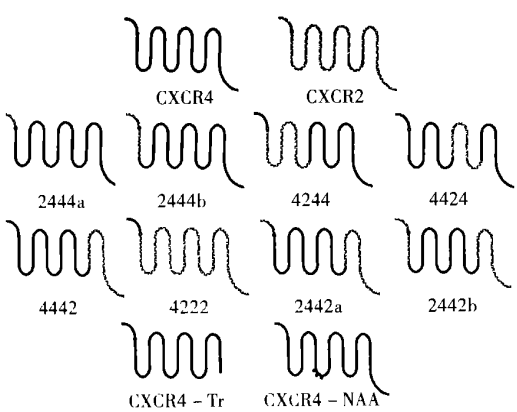


图 1 各变异受体结构示意图

Fig 1 Changed CXCR4 depicted schematically

Four numbers from left to right represent N-terminus, the 1st extracellular loop, the 2nd extracellular loop and the 3rd excellular loop successively; 2: Represents structure that comes from CXCR2; 4: Represents structure that comes from CXCR4; CXCR4-Tr is the truncated mutant of the C-terminus; CXCR4-NAA is the NAA replacement mutant of DRY box

1.2 方法

1.2.1 CXCR4 点突变体及 CXCR4/CXCR2 嵌合受体 CHO 稳定表达细胞系的建立

1.2.1.1 突变体及嵌合受体的亚克隆 ① 亚克隆：用 *EcoR* Ⅰ + *Xba* Ⅰ 从 pcDNA3.1 上切下嵌合体 DNA 片段、切开 pSP72 质粒并分别回收之。用 T4 DNA 连接酶分别将切开的 pSP72 与各嵌合体 DNA 片段连接起来。将含嵌合体 DNA 的质粒用 *EcoR* Ⅰ + *Hind* Ⅲ切下 pSP72 中嵌合体片段、切开载体 pBBS242。片段和载体回收后经连接、转化、摇菌、纯化得到新质粒。上胶电泳验证。②测序：测序模版为各含嵌合体片段的 pBBS242 质粒。所用引物为 242-up-s：5' CAGGTCCCGGATCGGAA 3'；LR-S1：5' GTCAGTGAGGCAGATGAC 3'；LR-DRY-S：5' GTTGATGCCGTGGCAAAC 3'；IL8RB-U1：5' TGCTGAACCTAGCCTT 3'；IL8RB-S2：5' GTCTTACTTTTCCGAAGG 3'。测序包括扩增反应，上胶电泳，压片读片 3 个步骤。

1.2.1.2 变异受体基因在 CHO 细胞系上的稳定表达 ①转染：取待转染的正确质粒 5 μg、脂质体溶液(Lipofectamine)(2mg/ml)40 μl，转染 CHO 细胞。37 ℃，5% CO_2 下培养 48 h 后，悬浮贴壁细胞于 30 ml 含潮霉素(300 μg/ml)的 MEM-α-10 中，分装于 3 个 10 cm 培养皿内，10 ml/皿，静置培养。②各受体表达细胞的荧光染色：取上述悬浮细胞 50 μl(1× 10^6/管)，加入 10 μl(10 μg/ml)鼠抗人 CXCR4 单抗 718，或鼠抗人 CXCR2 单抗，或兔抗人 CXCR4 胞外游离 N 端多抗。室温放置 25 min 后，离心洗去一抗，于各管中分别加入 10 μl(0.5 μg/ml)羊抗鼠 IgG-PE 或羊抗兔 IgG-PE。放置 25 min 后，洗涤细胞，每管中加入 200 μl 1% 甲醛溶液以固定细胞，于流式细胞仪检测转染情况。③流式细胞仪检测转染细胞和分拣表达阳性细胞：染色并固定的细胞悬液经流式细胞仪检测，根据获得的细胞分布图(Histograms)提供的信息可由流式细胞仪将表达阳性的细胞分拣出来。在后续的潮霉素 B 的选择压力下培养这些分拣出的阳性细胞，能较快地获得稳定表达细胞株。④ RT-PCR 法验证变异受体表达细胞：从细胞总 RNA 中经逆转录、cDNA 扩增和扩增产物测序证实细胞的正确表达。以 TRIZOL® 试剂分别提取各受体表达细胞内总 RNA。逆转录反应引物为 Oligo(dT)12-18，反应在扩增仪上进行(55 ℃ 60 min，85 ℃ 5 min)。cDNA 的 PCR 扩增引物为 242-up-s，CXCR 4 3' *Xba* Ⅰ (5' TGCTCTAGAAATCGACCTCACTTTTGAGCT 3')。94 ℃变性 3 min 后，进入循环反应：94 ℃ 1 min，52 ℃ 1 min，72 ℃ 1.5 min。30 个循环后，72 ℃ 延伸 10 min，反应样品4 ℃ 保存。RT-PCR 产物测序同前。

1.2.2 配体结合试验 方法见文献[5]。以不同的变异受体表达细胞为配体结合试验中的受体提供者，与 SDF-1β 和 ^{125}I-SDF-1β 进行结合实验，观察各受体与其配体的结合能力。

1.2.3 细胞微生理监测术检测受体表达细胞的信号传导能力 方法见文献[5]。用 SDF-1β 刺激各变异受体表达细胞，观察它们胞外酸化率(ECAR)的变化程度，并以此判断它们的信号传导能力。

1.2.4 细胞-细胞融合实验 利用 HIV 的 gp120 与靶细胞上 CD4 和 CXCR4/CCR5 等趋化因子受体结合并引发 HIV 包膜与靶细胞膜融合的原理，在靶细胞(QT6 细胞，引入 CD4 基因，报道基因 lacZ-T7 及变异受体基因)上表达 CD4 及变异受体分子，在效应细胞(HeLa 细胞，引入重组 HIV T-嗜性包膜糖蛋白 LAI 基因和 T7 RNA 多聚酶基因)上表达 HIV 的包膜蛋白复合体。将这两组细胞共同孵育。细胞间融合致使报道基因 LacZ 表达。由分光光度计记录底物加入后系统产生的颜色的深浅，并以此来衡量细胞融合的程度，基本按文献[7]中方法进行。①效应细胞的感染：以 0.25% 胰酶-DMEM 悬浮 HeLa 细胞，用 vCB-41(LAI)，vTF1.1 感染细胞(对照组用 vCB-16，vTF1.1 感染)。37 ℃，5% CO_2 孵育 45 min 后，复加入生长培养基和利福平 100 μg/ml，培养过夜。②靶细胞的转染：用 BES/磷酸钙法将

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

pcDNA3.1-CD4、各 pcDNA3.1-变异受体、pcDNA3.1-lacZ-T7 各 5 μg 转染 QT6 细胞, 35 ℃, 3% CO_2 培养过夜。③细胞融合: 悬浮贴壁细胞使 HeLa 细胞为 1× 10^6/ml, QT6 细胞为 2× 10^6/ml。取两种细胞各 100 μl 加入 96 孔板内, 充分混匀。37 ℃, 5% CO_2 培养 3 h 后, 每孔加 5 μl 20% NP40 以终止反应。从各孔取出 50 μl 转入一新 96 孔板内, 并加入 50 μl/孔 2× 底物溶液(1% Chloro-red-β-galactopyranoside), 立即在 D_{590} 读数。

2　结果

2.1　变异受体表达细胞的建立

经流式细胞仪测定表明, 各稳定表达细胞株中分别有 80% 以上的细胞表达变异受体。表达细胞株的 RT-PCR 产物, 见图 2, 表达变异受体的细胞只有在特异的引物指导下, 才有预期大小的扩增产物出现。测序结果表明, 除获得表达野生型 CXCR4 和 CXCR2 细胞株外, 获得了 5 个正确的嵌合受体、2 个突变受体的稳定表达细胞株, 它们的扩增产物有完全正确的核苷酸顺序。

2.2　变异受体表达细胞的配体结合能力

配体结合试验结果表明, 在这些变异受体中, 有 4 个能与 SDF-1β 结合, 它们是 2444a, 4442, 4222, CXCR4-Tr, 其中 4222 和 CXCR4-Tr 的解离常数 Kd 与野生型 CXCR4 无差别; 另 3 个变异受体没有结合能力。它们的抑制曲线和 Scatchard 图见图 3。

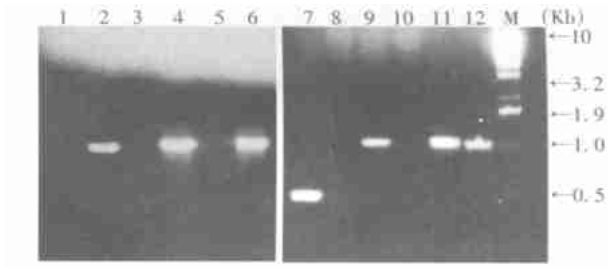


图 2　1% 琼脂糖凝胶显示变异受体细胞的 RT-PCR 产物

Fig 2　1% agarose gel showing examples of the RT-PCR products of some of changed CXCR4 expressing cells

Lang 7: Control RNA of the system at template, the product is 532 bp; Lane 8: Total RNA from empty CHO cell as template; Lane 11, 12: Total RNA from CXCR4 and CXCR2 expressing cells as templates separately when specific primer of them were used. Their products are 1.1 kb; Lane 1, 3, 5: Total RNA from CXCR4-Tr, 2442 and 2444a expressing cells separately as templates when specific primers of them were used but no RTase was used; Lane 2, 4, 6: Total RNA from CXCR4-Tr, 2442 and 2444a expressing cells separately as templates when specific primers were used; Lane 9, 10: Total RNA from 4222 expressing cell as templates when specific (Lane 9), and nonspecific (Lane 10) primers were used separately

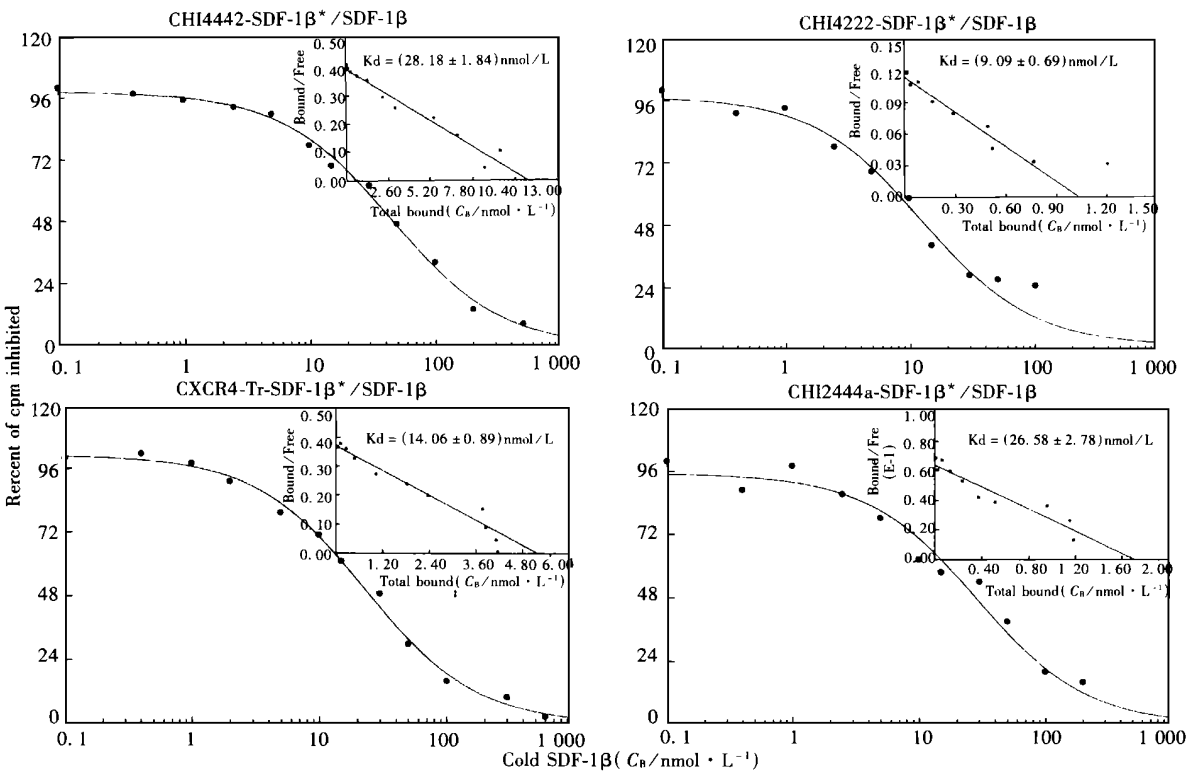


图 3　SDF-1β 与 CXCR4 变异体结合的结合抑制曲线及 Scatchard 图　(皆为 3 次以上实验的范例)

Fig 3　The inhibition curves and the Scatchards of every changed CXCR4 receptors that could be bound with SDF-1β　(Results of 3 assays for one sample)

In inhibition curve, X axle is the increasing concentration of the purified SDF-1β, Y axle is percents of the cpm ratio for bound labeled SDF-β and maximal labeled bound SDF-1β at different points of concentration of the purified SDF-1β. In Scatchard, X asle is the total bound SDF-β, Y axle is the ratio of the total bound SDF-β and total free SDF-β

2.3　各变异受体受 SDF-1β 刺激后的 ECAR 的变化情况

Cytosensor 结果显示, 2444a, CXCR4-Tr 仍保留了信号传导的功能。虽然 4442 和 4222 能与 SDF-1β 结合, 却失去了信号传导的能力, 见图 4。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.4 变异受体在体外细胞-细胞融合反应实验中的表现

与以往的结果基本相似[6]。单独表达 CD4, CXCR2, 及 CD4 与 CXCR2 共同表达时, D_{590}数据显示没有融合发生, 而当共同表达 CD4 和 CXCR4 时, 融合反应强烈。除 4222 外, 其它变异受体都程度不同地具有辅助受体的功能, 见图 5。各变异受体的特性与功能见表 1。

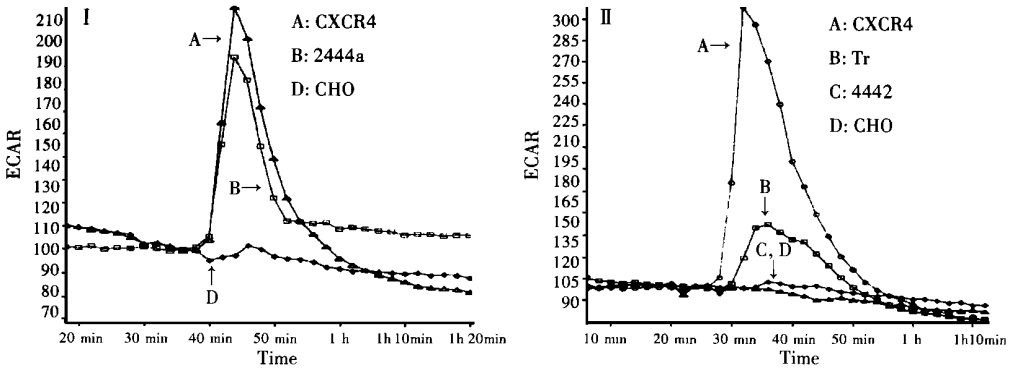


图 4 能与 SDF-1β 结合的变异受体在受 SDF-1β 刺激后的 ECAR 的变化

Fig 4 ECAR curves of the cells expressing changed CXCR4 that could be bound with SDF-1β when activated with 20 nmol/L

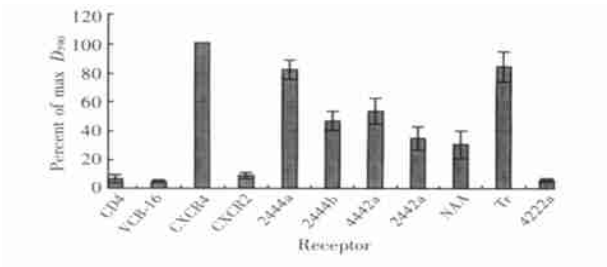


图 5 各变异受体参与细胞-细胞融合反应后的报道基因产物在 D_{590}的相对于 CXCR4 之产物的吸收值

Fig 5 Absorbant ratios at D_{590} of reporter gene products of every changed receptors verses CXCR4 when used as a coreceptor separately in cell-cell fusion assay

Each bar corresponding to different results when different coreceptors were used in fusion assay except CD4 bar, in which no coreceptor was used. In vCD-16 bar, gp160 (IAI) mutant was used. The higher the ratio is, the stronger the reaction is

表 1 各变异受体的功能

Tab 1 Functions of every changed CXCR4 receptors

Receptor	Kd(C_B/ nmol·L^{-1})	Signaling	Fusion assay
CXCR4	12.39±3.24	++	++
CXCR2	—	—	—
2444a	26.58±2.71	++	++
2444b	—	—	++
2442	—	—	+
4442	28.18±1.84	—	++
4222	9.09±0.69	—	—
Tr2	14.06±0.89	+	++
NAA	—	—	+

—: The changed CXCR4 has 0~10% of ability of signaling and activity as coreceptor of CXCR4's, so-called negative. Those that above 10% are called positive; ++: 70%~100% of CXCR4's; ++: 35%~70%; +: 10%~35%

3 讨论

综合结合实验及 Cytosenser 的数据可以看出: ①当 CXCR4 的 N 端被 CXCR2 的相应片段所替代时(2444a), 其结合 SDF-1β 的能力较野生型 CXCR4 低, 但信号传导能力却与 CXCR4 相似; 当整个 N 端及第一跨膜区为 CXCR2 的相应区域所替代时(2444b), 结合 SDF-1β 的功能完全丧失。当 CXCR2 的胞外 N 端为 CXCR4 的相应片段所取代时(4222), 该受体获得与 SDF-1β 高亲和力的结合活性, 但并没有给 CXCR2 带来与 SDF-1β 结合后的信号传导功能。因此, CXCR4 的胞外游离 N 端为 SDF-1β 高亲和力结合所必需的。②当 2444a 的第三胞外环链为 CXCR2 所替换时(2442), 虽然其表达很高, 但结合活性消失。4442 与 SDF-1β 结合的亲和力较 CXCR4 低, 但丧失了信号传导功能。由此可见, 虽然第三环链不是 SDF-1β 的结合所必须, 但从某种程度上可能参与形成稳定的高亲和相互作用的区域; 该区域还可能参与结合后事件, 如信号传导所需的构象变化。整个胞内 C 端缺失(CXCR4-Tr)对其结合能力没有影响, 但却大大削弱了其信号传导能力, 故胞内 C 端, 和第七跨膜区的某些部分(很可能是那些位于内膜附近的氨基酸残基)参与信号传导功能。③已经知道, 胞内第二环上的 DRY 区是趋化因子受体与 G 蛋白复合体进行相互作用的关键。CXCR4-NAA 是 CXCR4 上 DRY 盒的取代变异受体。尽管它在细胞上有好的表达, 但它不能与 SDF-1β 结合。可能配体与受体高亲和力的结合需要受体在与 G 蛋白复合体耦联后形成或维持一种合适的构象。改变 DRY 区域后, 由于不能与 G 蛋白耦联, 可能导致受体丧失形成与配体高亲和性结合所需的合适构象的能力。④在用 T-嗜性 HIV 的重组包膜糖蛋白 LAI 参与体外细胞-细胞融合实验的情况下, CXCR4 N 端的加入替换并不能使

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

CXCR2 获得辅助受体的功能(4222), 因此单独的游离的N 端不能支持 CXCR4 的辅助受体功能; 2444a 和 CXCR4-Tr 的辅助受体功能与野生型 CXCR4 相差不明显, 表明 CXCR4 的N 端及胞内的 C 端不参与其辅助受体功能; 而 2444b, 4442 和 2442, CXCR4-NAA 的辅助受体功能均受到程度不同的影响, 表明第一跨膜区, 第三外环链及第六, 第七跨膜区都程度不同地参与了 CXCR4 的辅助受体功能, 而 CXCR4 的 DRY 盒的改变, 也给 gp120 的结合带来一定程度的影响。

因此可以这样认为, CXCR4 的胞外N 端是其 SDF-1β 结合的主要参与结构区域, 但这种 N 端所有的高亲和的结合能力并不能起动受体的信号传导。除 N 端外, 第三环链也与 SDF-1β 的结合有关, 且相对于 N 端而言可能是第二位的, 但对于建立和维系高亲和力的结合和后续的信号传导则起着重要的作用。胞内的 C 端区域的缺失并不影响整个受体高级结构的形成, 也和与 SDF-1β 结合的功能, 受体的辅助受体功能无关, 但对受体的信号传导功能有直接影响。该功能区域与受体的配体结合功能区域是截然分开的。CXCR4 上的保守序列 DRY 盒, 在形成与配体高亲和力结合上具有重要的作用。CXCR4 的配体结合功能结构域与其辅助受体功能结构域存在部分交叉重叠。这可以部分解释那些趋化因子抑制 HIV 感染的作用机制, 即趋化因子与辅助受体的结合以空间位阻干扰了 HIV gp120 与其辅助受体的结合。同样, HIV gp120 与其辅助受体的结合也会以空间位阻干扰趋化因子与其受体的结合。由于这些趋化因子在免疫系统的功能行使中有重要的作用, 因此, 可以想象, HIV 在侵入宿主细胞的第一步, 就有可能开始起着打破趋化因子-趋化因子受体平衡, 干扰免疫系统的作用。

随着趋化因子及其受体的不断发现, 并由于趋化因子与其受体相互作用的复杂性, 仅仅以抑制趋化因子的基因表达水平作为治疗如抗炎症的策略是远不能达到目的。而以研究趋化因子受体拮抗剂作为治疗策略则更具可行性并已在开始实施。确定趋化因子及其受体结构与功能的关系是实行这一策略的基础。本研究建立了一个研究配体-受体结合特征, 受体的信号传导, 及 HIV 辅助受体功能的实验模式系统, 展示了一个经实践证明为有效的研究配体-受体结构与功能的方法。

参考文献:

[1] Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic[J]. Nature, 1998, 392(6 676): 565—568.

[2] Bacon K B, Oppenheim J J. Chemokines in disease models and pathogenesis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1998, 9(2): 167—173.

[3] Wang J M, Deng X, Su S. Chemokines and their role in tumor growth and metastasis[J]. J Immunol Meth, 1998, 220(1-2): 1—17.

[4] Ma Q, Jones D, Borghesani P R, *et al*. Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficinet mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(16): 9 448—9 453.

[5] 郑　红, Peiper S C, 朱锡华. 趋化因子 SDF-β 的表达与纯化[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(1): 62—65.

[6] Lu Z H, Berson J F, Peiper S C. Evolution of HIV-1-coreceptor usage throuth interactions with distinct CCR5 and CXCR4 domains[J]. PNAS, 1997, 94(12): 6 426—6 431.

[7] Nussbaum O, Broder C C, Berger E A. Fusogenic mechanisms of enveloped-virus glycoproteins analyzed by a novel recombinant vaccinia virus—based assay quantitating cell fusion-dependent reporter gene activation[J]. J Virol, 1994, 68(9): 5 411—5 422.

(编辑　谢义霞)

国家科技部中国科技论文统计源期刊
“万方数据资源系统(Chinainfo)数字化期刊群”来源期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊

消息

《中国康复理论与实践》

半亩方塘任尔耕耘　　无论东西南北中外
全面铜版绘就名篇　　欢迎来稿订阅广告

开拓新世纪　　抒发老友情
我刊诚谢各位康复专家和各兄弟杂志对我们的厚爱和支持!

我刊创办于 1995 年, 由中国康复研究中心、中国中西医结合学会主办。季刊, 48 页, 大 16 开本, 铜版纸印刷, 增值不增价。ISSN 1006-9771, CN 11-3759。全国各地邮局均可订阅。邮发代号: 82-35, 单价: 4.50 元/册, 全年订价 18 元。地址: 北京市丰台区角门北路 10 号, 邮政编码: 100077, 邮政信箱: 北京 2619 信箱。联系电话: (010) 67213322-6310、87207673

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net