DOI：10.3969/j.issn.1002－2694.2019.00.141

·综　述·

痘病毒宿主范围因子研究进展

成温玉[1]，贾怀杰[2]，景志忠[2]

摘　要：痘病毒是一类普遍存在的病原，各种属间表现出很大的宿主差异。在脊椎动物痘病毒亚科中，如天花病毒、传染性软疣病毒和猪痘病毒等一些痘病毒，表现出狭窄的宿主范围，而如牛痘病毒、痘苗病毒和羊口疮病毒等其他痘病毒却能够感染多种哺乳动物。尽管当前对痘病毒这一现象的分子机制了解不多，然而现已知晓，病毒感染能力的强弱取决于病毒对宿主应答的调控能力。研究发现，一些痘病毒基因编码的蛋白使得病原表现出宿主的趋向性，被称为宿主范围因子。目前已在多种痘病毒中发现多个宿主范围因子，这些因子不仅影响病毒的毒力，而且决定了感染宿主的范围。本文将对脊椎动物痘病毒亚科痘病毒编码的宿主范围因子及其作用做一综述，以加深对痘病毒的分子进化和跨种感染机制的认识和理解。

关键词：痘病毒；宿主范围因子；病毒进化；宿主应答

中图分类号：R373.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2694(2019)08－0751－07

Progress on host range factors of poxvirus

CHENG Wen-yu[1], JIA Huai-jie[2], JING Zhi-zhong[2]

(1. *School of Modern Agriculture and Biotechnology, Ankang University, Ankang* 725000, *China*;
2. *State Key Laboratory of Veterinary Etiological Biology, Lanzhou Veterinary Research Institute, CAAS, Lanzhou* 730046, *China*)

Abstract: Poxviruses are widespread pathogens, which display extremely different host ranges. Some poxviruses, including Variola virus, Molluscum contagiosum virus and Swinepox virus display narrow host ranges, whereas others such as Cowpox viruses, Vaccinia virus and Orf virus naturally infect a wide range of mammals. The molecular basis for differences in host range are poorly understood but apparently depend on the successful manipulation of the host antiviral response. Some poxvirus proteins encoded by genes have been shown to confer host tropism in experimental settings and are thus called host range factors. A number of host range factors have been identified that determine the host range and contribute to the virulence in various poxviruses. Herein, numerous host range factors and their functions were reviewed, which help deepen our knowledge and understanding of molecular evolution and differences of host range in major members of Chordopoxvirinae.

Keywords: poxvirus; host range factors; virus evolution; host response

Supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFD0500903) and the Fund from Ankang University for High-level Talents

Corresponding author: Cheng wen-yu, Emial: wenyucheng1989@163.com

痘病毒作为一类广泛存在的病原，多数成员能够感染人和多种动物且能引起死亡。隶属正痘病毒属的天花病毒（Variola virus，VARV）曾在人类历史上造成数以万计人的死亡。作为天花疫苗的痘苗病毒（Vaccinia virus，VACV），成功应用于消灭天花的疫苗接种运动，为人类免疫学的发展奠定了伟大的基础。1980 年 WHO 向世界宣布：已在世界范围内彻底消灭了天花，自此全世界各个国家或地区陆续停止了天花疫苗接种。然而，由于天花疫苗接种的终止和恐怖主义的威胁，以及一些痘病毒的宿主范围和疫源地的不断扩大，使得处于免疫空白状

国家重点研发计划课题（No. 2017 YFD0500903）；安康学院高层次人才专项

第一作者：成温玉，Email：wenyucheng1989@163.com；
ORCID：0000-0001-7893-4653

作者单位：1. 安康学院现代农业与生物科技学院，安康　725000；
2. 家畜疫病病原生物学国家重点实验室，中国农业科学院兰州兽医研究所，兰州　730046

态的人和动物随时面临痘病毒的威胁。2003 年猴痘在美国中西部的的出现,再次为世人敲响了警钟,尤其是美国、日本等国家,加强天花疫苗的改良和战略储备[1]。此外,2014 年 7 月在美国华盛顿某实验室的储藏室发现保存的天花病毒样本,以及恐怖主义拟利用痘病毒作为生化武器,再次引起人们的警觉[2-3]。据统计,目前在隶属痘病毒科脊索动物痘病毒亚科 10 个属中超过 10 种痘病毒都具有感染人的能力,其中的猴痘最有可能引发大规模的疫情,且与天花的临床症状尤为相似[4]。因此,本文从痘病毒基因组出发,对多种痘病毒的宿主范围基因及其编码蛋白进行总结,从而加深对病毒的认识和跨种感染机制的理解。

1 痘病毒宿主范围因子

痘病毒是已知病毒粒子中体积最大、结构最复杂的双链 DNA 病毒,于宿主细胞胞质中完成基因组的复制。痘病毒拥有大量基因组,在不同种属间 130～375 kbp 的序列中包含多达 328 个开放阅读框(Open Reading Frames, ORFs)。痘病毒基因组序列分析表明,在位于基因组中间约 100 kbp 的核苷酸序列在所有痘病毒中高度保守,两端存在多个高变的反向重复序列(Inverted Terminal Repeats, ITRs),大小 0.1～13 kbp,而在多数痘病毒成员中,ITRs 中又包含许多复制基因[3]。

痘病毒的成员表现出不同的宿主范围,即使在同一属中亲缘关系较近的种间,其宿主范围具有很大的差异。如正痘病毒属的 VARV 仅感染人,而同属的牛痘病毒(Cowpox virus, CPXV)和猴痘病毒(Monkeypox virus, MPXV)却能感染许多种哺乳动物,具有相对广泛的宿主谱。此外,多数痘病毒能够感染不同动物细胞,而有些却只能入侵部分特定的细胞系。而这些现象都是基于痘病毒在演化过程中,在宿主范围上形成的病毒特异性差异基因,被称作宿主范围基因(Host range genes, Hrg)[5]。目前已经证实,在不同的痘病毒中至少有 16 个基因具有宿主范围的功能(见表 1),人为敲除这些基因可造成病毒在易感细胞中的复制缺陷。

表 1 痘病毒宿主范围基因[5-6]

Tab.1 Poxvirus host range genes[5-6]

基因	蛋白类型	功能	基因缺失病毒的增殖细胞
K3L	eIF2α 同系物	PKR 的假底物和抑制因子	Hela、RK13
E3L	dsRNA 结合蛋白	抑制 PKR 的激活	BHK、RK13
C7L	胞质性蛋白	抑制细胞凋亡	RK13
Crm	TNF 受体	抑制 TNF 的功能	Vero
Serpin	丝氨酸蛋白酶抑制物	抑制胞内固有的细胞凋亡途径;阻碍 NK 细胞的免疫反应	PK15、A549
F1L	Bcl-2 相关蛋白	抑制细胞凋亡和炎性复合体的激活	VeroE6
CP77	ANK/F-box 蛋白	促进病毒蛋白合成	CHO、RK13
K1L	ANK 蛋白	抑制 NK-κB 激活	MRC-5、LLC-PK1、Vero
B5R	膜蛋白	增加病毒在胞间传播	RK13、Rat2、Vero
p28/N1R	E3 泛素连接酶	降解蛋白;抑制细胞凋亡	BS-C-1、RAW264.7
M063R	C7L-like 蛋白	抗宿主的抗病毒因子 SAMD9	BGMK、BSC-40
T2	TNF 受体	抑制兔 TNFα 封闭细胞凋亡途径	RK13、兔 T 细胞
T4	内质网定位蛋白	抑制细胞凋亡	RK13、兔 T 细胞
T5	ANK/F-box 蛋白	抑制细胞周期停滞和细胞凋亡	RK13
M11L	线粒体定位蛋白	抑制细胞凋亡	兔 T 细胞
M13L	PYD 蛋白	抑制 caspase-1 的激活	兔 T 细胞

2 痘病毒宿主范围因子家族

2.1 PKR 抑制因子 K3L 和 E3L 宿主双链 RNA 依赖性蛋白激酶 PKR 受多种病毒的感染激活,通过真核翻译起始因子 2(eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2)α 亚基的磷酸化发挥抗病毒反应。经过长期进化,多数病毒形成了抑制 PKR 抗病毒的能力[7]。VACV 具有 2 个 PKR 抑制因子:K3L 和 E3L,且在许多痘病毒中都含有 K3L 和 E3L 蛋白同系物。K3L 属于 PKR 的一个非磷酸化的假底物,与 eIF2α N 末端 S1 域同源,能够结合到

活化的 PKR 催化域,使 PKR 第 446 位的丝氨酸磷酸化,进而抑制 PKR 结合到作用靶点,同时抑制 PKR 二次自磷酸化[7-8],从而抑制了机体干扰素(interferons, IFNs)的抗病毒反应。K3L 缺失的 VACV(VACVΔK3L)在鼠 L929 细胞和 BHK 细胞中出现增殖障碍,而在 Hela 细胞和兔 RK13 细胞中却能正常增殖。在其他正痘病毒中,鼠痘病毒(Ectromelia virus, ECTV)和 MPXV 的基因组中不含有 K3L 的同系物。核苷酸序列分析发现,ECTV 第 94 位有一个 T 插入造成氨基酸移码突变使得该基因翻译提前终止。而在 MPXV 的序列中也出现类似的情况,序列第 130～132 处形成终止密码子引起翻译提前终止,使得抑制 PKR 重要的氨基酸基序(KGYID)无法表达[5]。

E3L 也是 PKR 的抑制因子,通过抑制宿主双链诱导性 PKR 的激活和宿主双链结合蛋白发挥抗宿主免疫反应。VACV 编码的 E3L 蛋白包含 N 端 Z-DNA 结合结构域(Z-DNA binding domain, ZBD)和 C 端双链 RNA 结合结构域(dsRNA-bindin domain, dsRBD)。dsRBD 通过抑制 dsRNA 激活因子以及直接结合 PKR 激酶阻断 PKR 的激活,而 ZBD 则通过反向作用于 PKR 的报告基因发挥功能[9-10]。细胞感染实验表明,人为敲除 E3L 基因影响 VACV 在 Hela、Vero 和 L929 细胞的增殖,但在儿童成纤维细胞、BHK 和 RK13 中的复制无影响。另外,缺失基因 E3L 基因的 VACV 其宿主范围比缺失 K3L 基因的突变株广,表明 E3L 和 K3L 在决定的宿主范围方面存在差异。除了 MPXV、粘液瘤病毒(Myxoma virus, MYXV)和兔纤维瘤病毒(Rabbit fibroma virus, RFV)之外,已知序列的所有痘病毒均含有 E3L 同源序列[11]。MPXV 的序列分析表明,所有正痘病毒属 E3L 起始密码子 ATG 在 MPXV 中突变为 ATT,使得其大大降低了 E3L 起始翻译效率。此外,与 VACV E3L 序列相比较,MPXV 在第 50/51 和 第 72/73 分别出现 2 个碱基的缺失,从而引起 E3L 的移码突变[5]。

2.2　C7L/M063R 家族和 T2/Crm 家族　C7L 是痘病毒基因组中一个大的超家族,所有已知全基因组的痘病毒都含有 C7L 家族成员。C7L 影响病毒对哺乳动物的细胞嗜性,尤其对部分痘病毒的整个生命周期至关重要。VACV C7L 通过抑制 eIF2α 的磷酸化拮抗 dsRNA 激活的蛋白激酶通路,与 K1L 作用互补[12]。保留 K1L 和 C7L 阅读框的减毒性 VACV 证实,C7L 具有抑制细胞凋亡的功能[12-13]。此外,Meng 等人敲除 K1L 后,证实 VACV C7L 具有拮抗 IFNs 介导的抗病毒作用[14]。MYXV 含有 C7L 的同源序列 M062R、M063R 和 M064R,敲除试验证实,M063R 的缺失影响病毒在兔源细胞系的复制,而 M062R 缺失影响其在 BGMK、RK13、RL-5 和人源细胞中的复制[15-16]。经重组病毒研究表明,重组 M062R 的 VACV 株(C7L 和 K1L 缺失性)可以拯救其在鼠 3T3、Hela 和 A431 细胞中的复制,而 M063R 和 M064R 却无法实现,表明三者在决定病毒的细胞嗜性方面存在差异[17]。

部分痘病毒表达的 T2 因子属于肿瘤坏死因子受体(Receptors for tumor necrosis factor, TNFR)的同系物,具有 4 个 N 端半胱氨酸富集域(cysteine rich domains, CRDs)和 1 个特异性参与 T2 分泌的 C 端,CRDs 序列与 TNFR-2 高度同源,能够中和肿瘤坏死因子和阻断细胞凋亡[5]。敲除 T2 的 MYXV 在对欧洲兔致病力显著降低,同时在兔 RL-5 细胞中出现复制缺陷。与 T2 同源的其它痘病毒蛋白被称作细胞因子应答修饰物(cytokine response modifiers, Crm),其中 CPXV 编码 CrmB、CrmC、CrmD 和 CrmE,ECTV 仅表达 CrmD,MPXV 和 VACV 仅编码 CrmB,而 VACV WR、DryVax(Wyeth)和 Tian-Tan 株均不表达 Crm[3]。序列分析发现,这些不编码 Crm 的痘病毒都是由于在其进化过程中 DNA 序列出现碱基的插入或缺失而破坏了相应的 ORF 所造成的[5]。

2.3　T4 家族和 M11L/F1L 家族　细胞凋亡是宿主阻止病原感染的一种重要的防御机制,而病原在长期的进化中也形成了与其相对应的抵抗机制。痘病毒编码 25 kDa 的 T4 蛋白具有抑制宿主细胞凋亡的能力,属于内质网定位的凋亡抑制因子。缺失 T4 基因的 MYXV 能够在 RK13 细胞中正常复制,而在兔 RL15 细胞和外周血淋巴细胞中复制受到影响,同时对欧洲兔的致病力明显减弱。所有野兔痘病毒属、山羊痘病毒属和鹿痘病毒属的成员均含有 T4 同源序列,在 ITRs 区存在 2 个相同的拷贝[5]。而在部分正痘病毒属中,如 CPXV-BR 株、CPXV-GRI 株、骆驼痘病毒(Camelpox virus, CMLV)、沙鼠痘病毒(Taterapox virus, TATV)和 MPXV 仅存在单个序列拷贝。ECTV 和 VACV 不含 T4 同源序列[3]。

MYXV 表达另一种抗凋亡蛋白——M11L,定位于线粒体上,发挥拮抗细胞凋亡作用。与 M11L 同源的 VACV F1L 都是通过阻断凋亡分子 Bax 和 Bak 发挥抗凋亡功能[18]。近期的一项研究表明,

F1L 还能够抑制 NLR(Nucleotide-binding domain, Leucine-rich repeat and Pyrin domain containing protein)家族成员 NLRP1 以增强病毒的致病性[19]。M11L 和 F1L 蛋白在结构上与宿主细胞表达的 Bcl 蛋白家族相似,都具有类似于 BclX1 蛋白折叠的结构[20]。M11L 缺失的 MYXV 毒株在兔 RK13 细胞中正常复制,而在兔脾细胞中增殖受限,且对兔的致病力明显降低。序列分析表明,正痘病毒属、野兔痘病毒属、山羊痘病毒属以及猪痘病毒(Swinepox virus, SWPV)都包含 M11L/F1L 基因[5]。

2.4 M13L 家族和 Serpin 家族 MYXV M13L 编码一个包含热蛋白结构域(Pyrin domain, PYD)、大小为 125 个氨基酸残基的蛋白,在人 THP-1 细胞中抑制 caspase-1 的激活[3]。Rahman 等人的研究发现,MYXV 和 RFV 表达的 M13L 都直接作用于含 PYD 的蛋白 ASC-1,从而影响机体 IL-1β 和 IL-18 对病原的应答[21]。M13L 缺陷性病毒在兔 RK13 细胞中存在复制障碍,而在 RL5 细胞、原代血液单核细胞和淋巴细胞中没有影响[5]。RFV、SWPV、鹿痘病毒(Deerpox virus, DPV)和塔纳痘病毒(Tanapox virus, TPV)都含有 M13L,而在山羊痘病毒属的成员以及亚巴猴肿瘤病毒(Yaba monkey tumor virus, YMTV)的基因组中缺失。遗传发育分析表明,二者无直接的亲缘关系,这很可能是其在独立进化过程中发生基因重组的结果。

Serpin 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂(Serine protease inhibitors,SPI),在炎症反应、细胞凋亡和补体激活等生物学反应调控中发挥重要的作用。多数痘病毒表达 serpin,阻碍宿主对病原的应答。正痘病毒属中存在的 SPI-1、SPI-2 和 SPI-3 三种 serpin,分别特异性地作用于不同的宿主靶点:SPI-1 作用于组蛋白酶 G(cathepsin G);SPI-2 作用于 caspases 1、caspases 8、caspases 10 以及颗粒酶 B(granzyme B);SPI-3 作用于纤溶酶原激活物和胞浆素以及凝血酶[3,5,22]。Melo-Silva 等人证实,ECTV SPI-2 蛋白是一种毒力因子,不仅抑制 caspases 1 和 caspases 8 的功能,而且阻碍 NK 细胞对病原的应答[22]。SPI-1 缺陷性兔痘病毒(Rabbitpox virus, RPXV)在猪 PK 细胞和人 A549 细胞中存在复制缺陷,而在其它细胞中正常复制。同样 SPI-1 缺陷性 VACV-WR 在 A549 细胞和人的角质细胞不能增殖,但在非洲绿猴 BSC-1 细胞中正常增殖。序列分析发现,所有正痘病毒都含有 SPI-1、SPI-2 和 SPI-3 同源序列,而羊痘病毒属、YMTV、RFV、和 SWPV 仅含 1 个 serpin 基因,YLDV 和 TPV 含 2 个 serpin 基因[5,23]。

2.5 B5R 家族和 p28/N1R 家族 B5R 是胞外病毒粒子包膜的重要蛋白成分之一,包括 4 个串联排列的短补体样重复结构域(Short complement-like repeats, SCRs)和 1 个 C 端跨膜结构域(Transmembrane domain, TM),4 个 SCRs 包含近 60 个氨基酸序列,而这些序列也存在于补体系统蛋白中[5]。B5R 敲除的 VACV(VACVΔB5R)形成胞外包裹病毒粒子(Extracellular enveloped virions, EEV)受阻,同时影响病毒粒子的毒力[24]。B5R 缺陷性 VACV LC16m8 株在 Vero 细胞中存在复制缺陷,而在兔 RK13 细胞中无影响。敲除 B5R 基因的 RPXV(RPXVΔB5R)在兔 RK13、Rat2 和非洲绿猴 CV-1 等细胞中病毒噬斑减少,且在 Vero、PK-15 和鸡胚成纤维细胞中无法形成病毒噬斑。序列分析表明,禽痘病毒属和副痘病毒属无 B5R 相关基因,而在 MYXV、SWPV、山羊痘病毒(Goatpox virus, GTPV)和绵羊痘病毒(Sheeppox virus, SPPV)的序列中存在的 B5R 相关基因,而且其表达物仅包含 2 个 SCRs 和 1 个 C 端跨膜结构域(见图 1)。

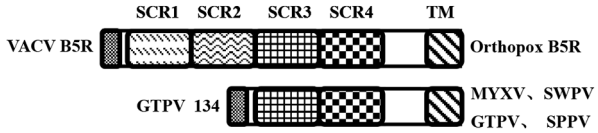


图 1 B5R 家族的基因结构

Fig.1 Structure of the *B5R* family

ECTV p28 和 RFV N1R 是一类 N 端含有 KilA-N 和 C 端含有 RING 锌指结构域的痘病毒特异性泛素连接酶蛋白,在多种痘病毒中高度保守[25]。ECTV 编码的 p28 蛋白是病毒重要的毒力因子,p28 基因敲除的毒株在鼠巨噬细胞中丧失复制能力。Mottet 等人的研究发现,p28 作为一种泛素连接酶,通过 KilA-N 结构域连接泛素蛋白定位于“病毒工厂”,并受泛素化作用和蛋白酶体降解机制的调节[26]。RFV 表达 p28 的同系物 N1R,与 p28 有相同的结构,具有抑制细胞凋亡的功能。序列分析发现,多数正痘病毒属成员都具有 p28 同源序列,而禽痘病毒含有 2 个 p28 同原序列的拷贝(见表 2)。

2.6 ANK/F-box 家族和 K1L 家族 许多胞内蛋白都包含多拷贝的锚蛋白重复(Ankyrin repeats, ANK)域以调节蛋白与蛋白间的相互作用。在痘病毒编码的蛋白中,含 ANK 结构域的蛋白形成了一个巨大家族且多数 C 端存在 F-box 样结构域[27]。

目前,CPXV 编码的 CP77 蛋白和 MYXV 编码的 T5 蛋白都属于 ANK/F-box 蛋白,被鉴定为痘病毒的宿主范围因子。CP77 能够拯救 VACV 在 CHO 细胞中的复制,而在未插入 CP77 基因的情况下,VACV 因无法合成早期蛋白而丧失在 CHO 细胞中的复制功能[5]。CP77 也能使缺失同源基因的 ECTV 在仓鼠 CHO 细胞、兔 RK13 和 SIRC 细胞等低复制效率的细胞系中提高复制效率[28]。Chang 等人在探讨 CP77 的作用机理时发现,CP77 蛋白通过 ANK 和 F-box 样结构域分别结合到 NF-κB 的 p65 亚基和胞内 SCF 连接酶复合物抑制 TNFα 对 NF-κB 激活[29]。MYXV 编码的 ANK/F-box 蛋白 T5 作为毒力因子,对病毒的感染能力至关重要。T5 基因敲除 MYXV(MYXVΔT5)在 RL5 细胞、兔外周单核细胞和人源肿瘤细胞中存在复制障碍,但在 RK13 细胞中却能正常复制。T5 能够结合到丝/苏氨酸激酶 Akt 并促进其磷酸化和激活,而在 MYXVΔT5 感染的细胞中 Akt 磷酸化水平显著降低,且病毒的滴度明显减少[30]。基因组序列发现,痘病毒拥有大量的 ANK/F-box 蛋白编码基因,其中禽痘病毒属中的金丝雀痘病毒(Canarypox virus,CNPV)最多含有 35 个拷贝,其它重要痘病毒也存在多个拷贝(见表 2)。

正痘病毒属的痘病毒存在另一种含 ANK 结构域但缺少 F-box 的宿主范围因子——K1L。缺失 K1L 基因的 VACV-COP 株丧失了在兔 RK13 细胞中的复制能力,但在人 MRC-5、Vero 和猪 LLC-PK1 细胞中复制能力不受影响[31]。被改造的 VACV-Ankara 株因缺失 K1L 基因而毒力大大减弱,而重新插入 K1L 基因后,能恢复其在 RK13 细胞中的增殖能力。VACVΔK1L 在 RK13 细胞中病毒的蛋白合成终止,重构的 K1L VACV-Ankara 株通过抑制 IκBα 的降解进而阻断 NK-κB 信号通路的激活,而 VACV-WRΔK1L 株却能激活 NK-κB 通路,表明除了 K1L 外,其他的病毒蛋白也参与 NK-κB 通路的调节。除了 VARV 和 CMLV,正痘病毒属的其它成员都拥有完整的 K1L 同源序列[32]。早熟终止密码子的出现和碱基的缺失或插入是引起 VARV 和 CMLV K1L 基因失活的关键,因此,遗传发育分析显示,二者形成一个独立的进化分枝。

表 2　痘病毒基因组中存在宿主范围基因的概况[5]

Tab.2　Summary of presence of host range genes in poxvirus genomes[5]

	TNFR family							serpins					C7Lfamily					
	E3L	K3L	CrmB	CrmC	CrmD	CrmE	T2	P28-like	SPI-1	SPI-2	SPI-3	F1L/M11L	C7L	M63R	T4	B5R	K1L	ANK/F-box
Variola virus (VARV)	1	1	1					1	1	1	1	1	1			1		4
Vaccinia virus WR (VACV-WR)	1	1	1					2	1	1	1	1	1					
Cowpox virus GRI-90 (CPXV-BR)	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1		1	1	1	10
Monkeypox virus Zaire (MPXV)	1		1					1	1	1	1	1	1		1	1	1	6
Ectromelia virus (ECTV)	1				1			1	1	1	1	1	1			1	1	4
Camelpox virus (CMLV)	1	1						1	1	1	1	1	1		1	1		4
Taterapox virus (TATV)	1	1						1	1	1	1	1	1		1	1		3
Orf virus (ORFV)	1																	5
Sheeppox virus (SPPX)	1	1						1	【1】					1	1	1		4
Goatpox virus (GTPV)	1	1						1	【1】					1	1	1		4
Swinepox virus (SWPV)	1	1						1	【1】					1		1		4
Deerpox virus (DPV)	1	1						1	【2】	1	1			1	1	1		5
Tanapox virus (TPV)	1	1						1	【1】	1	1			1		1		4
Yaba monkey tumor virus (YMTV)	1	1						1	【1】					1		1		4
Rabbitpox virus (RPXV)	1	1	1					1	1	1	1	1	1			1	1	4
Myxoma virus (MYXV)	1	1					1	1	【2】	1				1	1	1		4
Rabbit fibroma virus (RFV)	1	1					1	1	【1】					1	1	1		3
Canarypox virus (CNPV)								2	【4】									35
Fowlpox virus (FPV)								2	【4】									19

注:"【】"表示进化过程中产生的与宿主范围基因关联性的相关基因。

3 小结与展望

相对于其他病毒而言,痘病毒基因组庞大,编码多种蛋白,使得其在宿主细胞的胞质中就能完成基因组复制。在多数痘病毒基因中,约有 100 个基因特别保守,这近百个基因对于病毒的复制和成熟至关重要,而其他的基因则较为分歧,位于基因组两端的 ITRs 区,主要参与宿主致病、免疫调节以及决定感染宿主的范围。痘病毒的嗜性是其主要的特性,也是人们的研究热点。这种嗜性不仅受病毒自身编码的宿主范围因子决定,也涉及到病原与宿主间的相互作用。研究发现,痘病毒嗜性至少取决于 3 个层次:①细胞嗜性。病毒在不同的细胞系上表现出不同的复制能力;②组织器官的嗜性;③生物个体的嗜性。病毒在受到细胞和组织器官嗜性的影响以及宿主机体免疫应答的影响后,显现出致病性和症状的差异性[3,33]。几乎所有的痘病毒都能结合并入侵哺乳动物细胞,其入胞后下游的一系列胞内事件决定了病毒复制的限制性[34-35]。总之,痘病毒宿主范围和嗜性不仅受其自身编码的宿主范围因子决定,而且取决于病原与宿主的相互作用。

痘病毒是一种古老的病毒,经历了漫长的演化过程。起初 VARV 被认为只感染动物,后来经过不断进化到只感染人,同时缺乏存储宿主,这也是消灭天花的关键。整体上看,痘病毒的宿主范围表现出由窄到宽的趋势,先前有些认为不具人畜共患性的成员,当前表现出感染人的趋势,而有些只感染几种宿主,当前却能感染多种宿主。因此,加强痘病毒的研究,发掘其庞大基因组中潜在的功能基因,通过不同种属病毒对比,预测其进化趋势,对于痘病毒的预防和消灭至关重要;应用高通量测序技术,探究病毒与宿主相互作用机制,重视痘病毒宿主谱的监测,加深我们对痘病毒致病机制、进化方式的认识和理解,从而更好地预防痘病疫情,避免类似 SARS 这种因人类忽视而暴发严重的疾病。同时充分利用痘病毒自身生物学特性,通过人为改造等方式为人所用,研制类似于天花疫苗的重组痘病毒或载体疫苗,为痘病毒及其他病原体的所引发的疫病有效防控具有积极的意义。

利益冲突:无

本文引用格式:成温玉,贾怀杰,景志忠. 痘病毒宿主范围因子研究进展[J]. 中国人兽共患学报,2019,35(8):751-757. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.141

参考文献:

[1] Damon IK, Damaso CR, McFadden G. Are we there yet? The smallpox research agenda using variola virus[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(5): e1004108. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004108

[2] Reardon S. 'Forgotten' NIH smallpox virus languishes on death row[J]. Nature, 2014, 514(7524): 544. DOI: 10.1038/514544a

[3] Haller SL, Peng C, McFadden G, et al. Poxviruses and the evolution of host range and virulence[J]. Infect Genet Evol, 2014, 21: 15-40. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.10.014

[4] Oliveira GP, Rodrigues RAL, Lima MT, et al. Poxvirus host range genes and virus-host spectrum: a critical review[J]. Viruses, 2017, 9(11). pii: E331. DOI: 10.3390/v9110331

[5] Bratke KA, McLysaght A, Rothenburg S. A survey of host range genes in poxvirus genomes[J]. Infect Genet Evol, 2013, 14: 406-425. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.12.002

[6] Werden SJ, Rahman MM, McFadden G. Poxvirus host range genes[J]. Adv Virus Res, 2008, 71: 135-171. DOI: 10.1016/S0065-3527(08)00003-1

[7] Rothenburg S, Chinchar VG, Dever TE. Characterization of a ranavirus inhibitor of the antiviral protein kinase PKR[J]. BMC Microbiol, 2011, 11: 56. DOI: 10.1186/1471-2180-11-56

[8] Brennan G, Kitzman JO, Rothenburg S, et al. Adaptive gene amplification as an intermediate step in the expansion of virus host range[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(3): e1004002. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004002

[9] Wolferstätter M, Schweneker M, Späth M, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara generating excess early double-stranded RNA transiently activates protein kinase R and triggers enhanced innate immune responses[J]. J Virol, 2014, 88(24): 14396-14411. DOI: 10.1128/JVI.02082-14

[10] Thakur M, Seo EJ, Dever TE. Variola virus E3L Zα domain, but not its Z-DNA binding activity, is required for PKR inhibition[J]. RNA, 2014, 20(2): 214-227. DOI: 10.1261/rna.042341.113

[11] Brandt T, Heck MC, Vijaysri S, et al. The N-terminal domain of the vaccinia virus E3L-protein is required for neurovirulence, but not induction of a protective immune response[J]. Virology, 2005, 333(2):263-270. DOI: 10.1016/j.virol.2005.01.006

[12] Terajima M, Urban SL, Leporati AM. The N-terminus of vaccinia virus host range protein C7L is essential for function[J]. Virus Genes, 2013, 46(1): 20-27. DOI: 10.1007/s11262-012-0822-x

[13] Kibler KV, Gomez CE, Perdiguero B, et al. Improved NYVAC-based vaccine vectors[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e25674. DOI: 10.1371/journal.pone.0025674

[14] Meng X, Schoggins J, Rose L, et al. C7L family of poxvirus host range genes inhibits antiviral activities induced by type I interferons and interferon regulatory factor 1[J]. J Virol, 2012, 86(8): 4538-4547. DOI: 10.1128/JVI.06140-11

[15] Liu J, Rothenburg S, McFadden G. The poxvirus C7L host range factor superfamily[J]. Curr Opin Virol, 2012, 2(6): 764-772. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.09.012

[16] Liu J, McFadden G. SAMD9 is an innate antiviral host factor with stress response properties that can be antagonized by poxviruses[J]. J Virol, 2015, 89(3): 1925-1931. DOI: 10.1128/JVI.02262-14

[17] Sivan G, Ormanoglu P, Buehler EC, et al. Identification of restriction factors by human genome-wide RNA interference screening of viral host range mutants exemplified by discovery of SAMD9 and WDR6 as inhibitors of the vaccinia virus K1L-C7L-mutant[J]. MBio, 2015, 6(4): e01122. DOI: 10.1128/mBio.01735-17

[18] Su J, Wang G, Barrett JW, et al. Myxoma virus M11L blocks apoptosis through inhibition of conformational activation of Bax at the mitochondria[J]. J Virol, 2006, 80(3): 1140-1151. DOI: 10.1128/JVI.80.3.1140-1151.2006

[19] Gerlic M, Faustin B, Postigo A, et al. Vaccinia virus F1L protein promotes virulence by inhibiting inflammasome activation [J]. Proc Natl Acad Sci, 2013, 110(19): 7808-7813. DOI: 10.1073/pnas.1215995110

[20] Campbell S, Thibault J, Mehta N, et al. Structural insight into BH3 domain binding of vaccinia virus antiapoptotic F1L[J]. J Virol, 2014, 88(15): 8667-8677. DOI: 10.1128/JVI.01092-14

[21] Rahman MM, McFadden G. Myxoma virus lacking the pyrin-like protein M013 is sensed in human myeloid cells by both NLRP3 and multiple Toll-like receptors, which independently activate the inflammasome and NF-κB innate response pathways[J]. J Virol, 2011, 85(23): 12505-12517. DOI: 10.1128/JVI.00410-11

[22] Melo-Silva CR, Tscharke DC, Lobigs M, et al. The ectromelia virus SPI-2 protein causes lethal mousepox by preventing NK cell responses[J]. J Virol, 2011, 85(21): 11170-11182. DOI: 10.1128/JVI.00256-11

[23] Roth SJ, Klopfleisch R, Osterrieder N, et al. Cowpox virus serpin CrmA is necessary but not sufficient for the red pock phenotype on chicken chorioallantoic membranes[J]. Virus Res, 2012, 163(1): 254-261. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.10.002

[24] Bera BCh, Shanmugasundaram K, Barua S, et al. Sequence and phylogenetic analysis of host-range (E3L, K3L, and C7L) and structural protein (B5R) genes of buffalopox virus isolates from buffalo, cattle, and human in India[J]. Virus Genes, 2012, 45(3): 488-498. DOI: 10.1007/s11262-012-0788-8

[25] Bareiss B, Barry M. Fowlpox virus encodes two p28-like ubiquitin ligases that are expressed early and late during infection [J]. Virology, 2014, 462-463: 60-70. DOI: 10.1016/j.virol.2014.05.018

[26] Mottet K, Bareiss B, Milne CD, et al. The poxvirus encoded ubiquitin ligase, p28, is regulated by proteasomal degradation and autoubiquitination[J]. Virology, 2014, 468-470: 363-378. DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.028

[27] Herbert MH, Squire CJ, Mercer AA. Poxviral ankyrin proteins[J]. Viruses, 2015, 7(2): 709-738. DOI: 10.3390/v7020709

[28] Schuenadel L, Tischer BK, Nitsche A. Generation and characterization of a Cowpox virus mutant lacking host range factor CP77[J]. Virus Res, 2012, 168(1/2): 23-32. DOI: 10.1016/j.virusres.2012.06.005

[29] Chang SJ, Hsiao JC, Sonnberg S, et al. Poxvirus host range protein CP77 contains an F-box-like domain that is necessary to suppress NF-kappaB activation by tumor necrosis factor alpha but is independent of its host range function[J]. J Virol, 2009, 83(9): 4140-4152. DOI: 10.1128/JVI.01835-08

[30] Lamb SA, Rahman MM, McFadden G. Recombinant myxoma virus lacking all poxvirus ankyrin-repeat proteins stimulates multiple cellular anti-viral pathways and exhibits a severe decrease in virulence[J]. Virology, 2014, 464-465: 134-145. DOI: 10.1016/j.virol.2014.06.021

[31] Liu Z, Wang S, Zhang Q, et al. Deletion of C7L and K1L genes leads to significantly decreased virulence of recombinant vaccinia virus TianTan[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68115. DOI: 10.1371/journal.pone.0068115

[32] Backes S, Sperling KM, Zwilling J, et al. Viral host-range factor C7 or K1 is essential for modified vaccinia virus Ankara late gene expression in human and murine cells, irrespective of their capacity to inhibit protein kinase R-mediated phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2alpha[J]. J Gen Virol, 2010, 91(Pt 2): 470-482. DOI: 10.1099/vir.0.015347-0

[33] McFadden G. Poxvirus tropism[J]. Nat Rev Microbiol. 2005, 3(3): 201-213. DOI: 10.1038/nrmicro1099

[34] Moss B. Poxvirus DNA replication[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(9): pii: a010199. DOI: 10.1101/cshperspect.a010199

[35] Veyer DL, Carrara G, Maluquer de Motes C, et al. Vaccinia virus evasion of regulated cell death[J]. Immunol Lett, 2017, 186: 68-80. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.03.015

收稿日期:2018-11-15　编辑:王晓欢