

DOI: 10.13376/j.cbls/2014131

文章编号: 1004-0374(2014)09-0918-07

低等水生脊椎动物虹彩病毒的免疫逃逸策略

黄友华, 黄晓红, 秦启伟*

(中国科学院南海海洋研究所, 热带海洋生物资源与生态重点实验室, 广州 510301)

摘要: 虹彩病毒是一类大分子双链 DNA 病毒, 目前证实可感染 100 多种水生动物, 已给水产养殖业造成重大经济损失, 同时也危及到野生动物种群的生物多样性及生态平衡。虹彩病毒在长期的病原与宿主相互作用及进化过程中发展形成了相当系统和完善的免疫逃逸策略, 以逃避免疫攻击, 完成在宿主体内的复制, 以及种内和种间传播。综合归纳分析近年来国内外有关低等脊椎动物虹彩病毒免疫逃逸策略, 以及宿主对这些病原的先天性免疫反应研究进展。

关键词: 虹彩病毒; 脊椎动物; 免疫逃逸

中图分类号: Q959.3; Q939.47 **文献标志码:** A

Immune evasion strategies of iridoviruses in lower aquatic vertebrates

HUANG You-Hua, HUANG Xiao-Hong, QIN Qi-Wei*

(Key Laboratory of Tropical Marine Bio-resources and Ecology, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510301, China)

Abstract: Iridoviruses are icosahedral, double strand DNA viruses, which can infect more than 100 aquatic animals. Iridoviral disease not only causes great economic losses in aquaculture industry, but also shows serious threat to global biodiversity. During the virus host co-evolution, iridoviruses have developed well immune evasion strategies to avoid the host immune attacking and complete the virus replication and transmission. In this review, we will summarize the recent research progress on iridovirus immune evasion and the host innate immune responses, including the roles of host immune cells in iridovirus infection, manipulation of virus virulent genes on host immune system, and regulation of iridovirus and viral genes to host programmed cell death.

Key words: iridovirus; vertebrate; immune evasion

在长期的进化过程中, 脊椎动物建立了一套高度复杂的免疫机制以预防和清除病毒及其他病原微生物的侵袭。从低等脊椎动物——鱼类, 到高等脊椎动物——哺乳类, 脊椎动物的免疫系统可分为天然免疫系统和获得性免疫系统。天然免疫系统的效应细胞包括单核-巨噬细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK) 等。这些效应细胞能够识别与病毒相关的分子成分, 包括病毒蛋白、CpG-DNA 以及双链病毒 RNA^[1-2]。其识别过程是通过一些对应的受体, 如 Toll 样受体、NK 细胞受体以及甘露糖结合受体等^[3-4]。天然免疫识别反应被认为对于激活病毒特异性的获得性免疫具有重要的指导作用。获得性免疫作为一个“现代化”的免疫系统不仅能够

非特异性地识别包括蛋白质分子在内的所有外来病毒抗原, 对这种抗原的刺激还能作出有效的体液及细胞免疫应答, 并能保持长期的记忆效应。获得性免疫应答的启动依赖于抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 包括巨噬细胞、B 淋巴细胞等的活化。不论是天然免疫, 还是获得性免疫, 两者的最终目标都是清除体内的病原微生物和预防同一种

收稿日期: 2014-06-22

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(31330082); 国家重点基础发展研究计划(“973”项目)(2012-CB114402)

*通信作者: E-mail: qinqw@scsio.ac.cn

微生物的再次感染。然而, 机体的免疫系统在不断发展变化的病原面前, 无论如何进化也达不到完美状态, 总有可乘之隙。病毒作为一种重要的病原微生物, 在与宿主长期的共同进化 (co-evolution) 中, 针对宿主多个层次的免疫应答反应, 也发展了相应的策略来确保在宿主体内的生存与繁殖^[5]。

1 病毒免疫逃逸

病毒之所以能够在宿主体内长期潜伏生存或者裂解感染, 主要是由于这些病原体在长期与宿主的共同进化过程中, 发展了多种对抗宿主免疫调节系统的机制如免疫逃逸 (immune evasion), 从而有利于完成自身的生命周期^[6-7]。一些病毒, 如流感病毒、乙肝病毒、HIV 病毒、口蹄疫病毒等通过抗原变异逃避宿主的免疫监视。虹彩病毒、疱疹病毒、痘病毒、非洲猪瘟病毒、腺病毒等大 DNA 病毒则可以通过编码宿主细胞的免疫调节蛋白类似物, 干扰宿主的免疫调节反应来逃避宿主的免疫清除^[8]。病毒还可以通过调节被感染宿主细胞的凋亡来帮助病毒实现复制以及在细胞之间的传播^[9]。因此, 对于病毒免疫逃逸策略的深入研究不仅有利于理解病毒的病理发生机制, 丰富病毒学和免疫学理论, 同时对于预防和治疗药物的研发也具有重要的指导作用。

2 病毒免疫逃逸方式及机制

目前, 对病毒免疫逃逸方式和机制的研究主要归为以下五类 (图 1): (1) 病毒逃避主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)

介导的抗原呈递; (2) 病毒逃避自然杀伤性细胞 (NK) 的免疫反应; (3) 病毒干扰趋化因子 / 细胞因子及其受体的活性; (4) 病毒逃避抗体反应和干扰补体系统功能; (5) 病毒干扰宿主细胞凋亡等^[10-11]。

2.1 病毒逃避MHC介导的抗原呈递

病毒逃避 MHC 介导的抗原呈递可以通过两种方式实现, 一方面是抑制 MHC-I 调节的抗原呈递, 如 γ 疱疹病毒能够抑制 MHC-I 的表达, 从而减少对抗原特异细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 的识别; 另一方面是通过逃避 MHC-II 调节的抗原呈递, 如人类细胞巨化病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 通过破坏 MHC-II 的表达, 来逃避 T 淋巴细胞的免疫监视作用。此外, 水痘 - 带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 在感染细胞后能够通过调节 JAK/STAT 途径影响 γ 干扰素诱导的细胞表面 MHC-II 的表达, 保护细胞免受 CD4+ T 细胞的免疫监视作用, 从而有助于病毒的复制和传播^[12]。

2.2 病毒逃避自然杀伤性细胞的免疫反应

在病毒逃避自然杀伤细胞的免疫反应过程中, 鼠细胞巨化病毒 (mouse cytomegalovirus, MCMV) 编码的 gp40 蛋白能够控制 NK 细胞的激活, 并且这种激活是通过抑制 NKG2D (natural killer group 2 member D) 受体的高特异性配体 H-60 的表达来实现的。而在 HCMV 的感染中, 病毒编码的 UL16 蛋白能够抵制 NK 细胞释放的细胞裂解蛋白如 lysin, 从而抑制 NK 细胞的细胞毒性^[13]。

2.3 病毒干扰趋化因子/细胞因子及其受体的活性

病毒干扰宿主趋化因子 / 细胞因子及其受体的

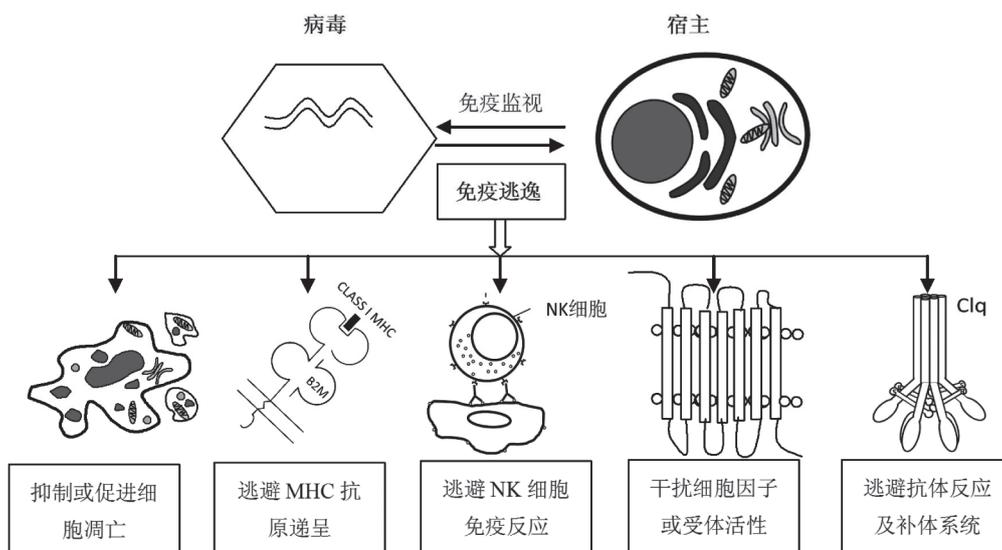


图1 病毒免疫逃逸的主要方式

活性主要是通过编码一些宿主细胞因子或受体的类似物基因来实现的^[10]。目前在多个DNA病毒中发现病毒可以编码趋化因子及趋化因子受体、肿瘤坏死因子受体、干扰素调节因子等。趋化因子受体不仅对于机体来说是细胞因子调控的免疫系统重要成分, 在外界病原微生物与宿主的共同进化过程中, 也被这些病原体利用来感染宿主的趋化因子免疫调节系统, 从而逃避宿主的免疫监视, 有利于完成自身的生命周期。目前编码G蛋白耦联受体的疱疹病毒科的成员主要包括疱疹病毒、人巨细胞病毒及卡波氏肉瘤疱疹病毒(Kaposi's sarcoma herpesvirus, KSHV)等^[14]。已经报道的有: HCMV 趋化因子受体基因 *UL33*、*US27*、*US28*、*UL78*; RCMV G蛋白耦联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)基因 *R33*、*R78*; MCMV的 *M33*、*M78*基因; KSHV的 *GPCR*基因以及EBV编码的 *BILF1*基因, 其中以 *US28*、*UL33*、*UL78*和KSHV的 *GPCR*基因研究较为清楚。大DNA病毒中, 包括水生动物病毒如虹彩病毒科中的蛙病毒属、肿大细胞病毒属和淋巴囊肿病毒属病毒, 哺乳动物病毒如人细胞巨化病毒、牛痘病毒(cowpox virus, CPV)、黏液瘤病毒等, 发现它们大多编码一个或多个肿瘤坏死因子受体的类似物, 并且已经在哺乳动物病毒中得到证明, 这些受体类似物很可能是从宿主中“盗窃”而来, 并且通过不同的途径帮助病毒在宿主细胞中的复制增殖^[15]。特别值得引人思考的是, 在牛痘病毒基因组中, 含有4个肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)类似物基因(*Crmb*、*Crmc*、*Crmd*、*Crme*), 这对于病毒基因组的编码能力而言是一个挑战, 而且CPV病毒编码的这4个基因的结构不同, 对TNF的结合活性也完全不一样。*Crmb*在病毒感染的早期表达; *Crmc*和*Crmd*则在病毒复制之后的晚期表达; *Crme*能够结合包括人、鼠的TNF因子, 对于TNF引起的细胞毒性有明显的保护作用。KSHV病毒中存在4个不同的干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)拷贝, 不仅一个基因在病毒感染的潜伏状态和裂解状态的转录情况有差别, 而且每个拷贝也是通过不同的信号途径发挥着不同的功能^[16]。其中KSHV vIRF3能够减弱MHC-II的抗原递呈作用^[17], 而KSHV vIRF1不仅能够调节MHC-I的转录, 还能与细胞毛细管扩张失调症突变激酶(Ataxia telang-iectasia-mutated kinase, ATM)的C末端的反式激活结构域相互作用, 终止DNA损伤压力引起的ATM激酶的活性, 导致

P53泛素化的增强, 并降低P53的稳定性。而KSHV vIRF2能够调节IFN α/β 的信号, 并且能够抑制IFN β 受体启动子的激活, 由此推测KSHV vIRF2可能作为IFN的拮抗剂来帮助病毒感染和复制^[18]。

2.4 病毒逃避抗体反应和干扰补体系统

病毒还编码一些基因帮助逃避抗体反应和干扰宿主补体系统。痘苗病毒在感染过程中分泌一种补体控制蛋白(vaccinia virus complement control protein, VCP), 该蛋白能够通过和C3b/C4b发生相互作用, 从而抑制补体激活。在此过程中, VCP通过阻止抗体和T细胞免疫反应, 影响病毒的毒力。疱疹病毒HSV编码两个糖蛋白gE和gI, 在感染过程中分布于病毒粒子和感染细胞的表面, 发挥IgG的Fc区域受体的功能, 即阻止宿主的免疫反应, 包括补体激活和抗体依赖的细胞毒性^[19]。

2.5 病毒干扰宿主细胞凋亡

病毒还可以通过干扰宿主细胞凋亡来实现免疫逃逸。病毒感染致病的过程中, 需要对宿主细胞启动的凋亡过程进行适度调节, 从而最大限度地让自身在宿主细胞中完成复制增殖。因此, 一些大DNA病毒如虹彩病毒、疱疹病毒、非洲猪瘟病毒等, 在和宿主不断地共进化过程中, 编码一些调节细胞凋亡的基因, 如通过Bcl-2等来调控病毒感染细胞引起细胞凋亡的过程, 从而有利于病毒的增殖^[20]。KSHV编码的Bcl-2与宿主及其他动物的Bcl-2只有15%~20%的同源性, 但是在BH1和BH2区域具有明显的同源性, 过表达KSHV Bcl-2能够显著地抑制细胞凋亡, 但是不能够结合而且不和其他的Bcl-2成员形成同源或异源二聚体, 表明KSHV Bcl-2很可能通过这种方式来逃避Bax和Bak蛋白的负调节作用。KSHV Bcl-2的BH3区域和其他的Bcl-2成员的同源性很低, 推测BH3结构域可能对KSHV Bcl-2执行抗凋亡作用不是必需的。同时, KSHV Bcl-2的表达还能够抑制病毒cyclin过表达和辛德毕斯(Sindbis)病毒诱导的凋亡^[21]。

3 虹彩病毒概述

虹彩病毒科(Iridoviridae)病毒是一类胞浆型大DNA病毒, 其宿主包括昆虫、软体动物、鱼类、两栖动物和爬行动物等。病毒粒子的形态特征为: 六边形、二十面体对称, 直径为120~300 nm, 核心80~90 nm; 基因组大小为105~212 kb, 分别编码92~211个基因。根据虹彩病毒不同的基因组信息和宿主范围等特征, 目前将虹彩病毒科分为5个属: 虹

彩病毒属 (*Iridovirus*)、绿虹彩病毒属 (*Chloriridovirus*)、蛙病毒属 (*Ranavirus*)、淋巴囊肿病毒属 (*Lymphocystivirus*) 和细胞肿大病毒属 (*Megalocytivirus*)^[22]。感染脊椎动物的虹彩病毒包括蛙病毒属、淋巴囊肿病毒属和细胞肿大病毒属病毒, 已经从 100 多种水生脊椎动物中鉴定分离出虹彩病毒病原。虹彩病毒的流行暴发不仅给水产养殖业造成重大经济损失, 也危及到全球野生动物种群生物多样性及生态平衡^[23]。研究虹彩病毒的致病机制, 寻找有效的抗病毒靶标, 开发高效的病毒控制技术具有重要的科学意义和应用价值。然而和其他哺乳类大 DNA 病毒类似, 虹彩病毒在感染、增殖和传播过程中, 病毒和宿主相互适应, 发展形成了相当系统和完善的免疫逃逸策略, 以逃避宿主的免疫监视, 从而有助于病毒在宿主体内完成生命周期^[24]。

4 低等水生动物虹彩病毒免疫逃避研究进展

相对于哺乳动物病毒, 目前有关低等水生动物虹彩病毒免疫逃逸策略的研究尚处于初级阶段。现对已报道的低等水生脊椎动物虹彩病毒的免疫逃逸策略进行归纳和总结。

4.1 宿主免疫细胞在虹彩病毒感染中的作用

目前对宿主免疫细胞在虹彩病毒感染中发挥作用的研究, 主要来源于蛙病毒 (frog virus 3, FV3) 的非洲爪蟾感染研究模型。Morales 和 Robert^[25] 发现 FV3 主要感染爪蟾肾脏细胞, 但在 CD8⁺ 细胞和 MHC-I 型分子中被抑制, 或受到亚致死量 γ 射线照射后, 无论是成年或幼体蛙对病毒 FV3 的敏感性增强。进一步研究发现, 初次感染后, FV3 病毒感染成体蛙肾脏, 但病毒在 4 星期后能够被清除, 原因是 CD8⁺ T 细胞在病毒初次感染后明显增加, 且 6 d 后开始在肾脏聚集并清除病毒。发生二次感染后, CD8⁺ T 细胞增殖更快, 且能更早地清除病毒, 说明 CD8⁺ T 细胞识别及记忆在宿主抵抗虹彩病毒感染中发挥着重要作用。

比较幼体 (蝌蚪) 和成体蛙对 FV3 的感染敏感性发现, 蝌蚪对 FV3 具有更高的敏感性, 这可能是因为幼体中病毒诱导干扰素等一系列免疫反应被明显延迟。而且, 蝌蚪的外周白细胞对 FV3 更加敏感, 因此在感染过程中, 更大比例的外周白细胞被 FV3 感染, 导致幼体更容易染病^[26]。不同的是, FV3 感染成体蛙后 1 天快速聚集并激活外周巨噬细胞, 感染后 3 天 NK 细胞被激活, 感染后 6 天 T 细胞达到最高峰。在 FV3 感染过程中, 外周白细胞中

的促炎症因子, 包括白细胞介素 1β 和 TNF α 等被快速上调, 导致外周血细胞中的 FV3 病毒粒子能够保持稳定状态。尽管病毒在外周白细胞中的感染强度要弱于肾脏组织细胞, 但是肾脏组织中感染的许多病毒由于能够被及时清除, 因此, 成体蛙感染 FV3 后的死亡率要远低于幼体蝌蚪^[27]。

此外, 最新研究发现 FV3 感染成体蛙后, 引起干扰素的表达显著升高, 而干扰素能够有效清除部分病毒, 推测干扰素可能抑制了病毒在体内的复制。进一步的体外试验更是提供了一个有力的证据, 即将重组纯化的干扰素加入到蛙的肾细胞系能够显著地阻止 FV3 病毒感染和复制, 上述研究结果从分子水平有力地解释了为什么 FV3 感染幼体 (蝌蚪) 后死亡率会非常高的现象^[28]。

目前, 还没有看到有关鱼类免疫细胞在虹彩病毒感染中的作用报道, 这主要是由于鱼类免疫细胞分型和功能研究远远落后于其他高等脊椎动物。

4.2 病毒毒力基因对宿主免疫反应的操控作用

虹彩病毒可以通过编码和宿主蛋白相似的类似物基因, 通过操控宿主的信号通路和免疫网络, 干扰宿主的免疫反应。蛙病毒基因组编码 95~100 个和宿主类似的逃逸蛋白^[24]。虎鲸病毒 ATVORF057 编码的真核生物转录起始因子 (eIF2 α) 类似物能够通过抑制宿主 eIF2 α 的磷酸化, 以及降解干扰素诱导的与蛋白激酶 RNA (protein kinase RNA, PKR) 基因相关的酶 PKZ, 促进病毒在宿主体内的复制^[29]。新加坡石斑鱼虹彩病毒 (Singapore grouper iridovirus, SGIV) ORF155 编码一个信号素 Semaphorin 类似物, 该基因是一个早期表达基因, 并且定位于细胞质。体外过表达 Semaphorin 基因能够改变宿主细胞的细胞骨架结构, 降低免疫炎症因子 IL-8、IL-15、TNF- α 和 MITA 的表达, 从而促进病毒的复制^[30]。

对鱼类传染性脾肾坏死病毒 (infectious spleen and kidney necrosis virus, ISKNV) 的研究发现, 其 ORF124 编码一个定位于细胞质和细胞核的蛋白——锚蛋白重复蛋白 (ankyrin repeat protein), 它能和鳕鱼 IKK β 基因发生相互作用, 从而减弱肿瘤坏死因子 (TNF) 诱导的 NF- κ B 启动子活性, 且该蛋白能够调节 I κ B 的磷酸化和 NF- κ B 的核转移过程, 从而增强病毒的毒力^[31]。而 ISKNV ORF103 编码的 SOCS 基因类似物能够抑制 IFN 诱导的 JAK/STAT 信号途径, 且体外过表达 ISKNV SOCS 能够抑制干扰素激活反应元件 (interferon stimulated response element, ISRE) 的启动子活性。进一步的研究

究发现, ISKNV SOCS 与 JAK 蛋白发生相互作用, 抑制其酪氨酸激酶活性, 并减低 STAT1 和 STAT3 的磷酸化及体外激活, 从而调节病毒的复制^[32]。此外, ISKNV 病毒 *ORF12*、*ORF65*、*ORF66* 和 *ORF111* 基因编码的锌指蛋白具有泛素连接酶 E3 的活性^[33]。鉴于泛素连接酶在哺乳动物病毒感染复制过程中发挥着重要的作用, 因此, ISKNV 编码这些具有泛素连接酶活性的基因在虹彩病毒感染中如何发挥作用有待于进一步研究。

4.3 虹彩病毒及其基因对细胞凋亡的调控作用

除了对宿主免疫反应的调节, 虹彩病毒还通过调节细胞凋亡来实现免疫逃逸。已有研究表明, 多种水生动物虹彩病毒成员, 如传染性造血器官坏死病毒、蛙虹彩病毒代表株 FV3、淋巴囊肿病毒、真鲷虹彩病毒等感染细胞后诱导典型的细胞凋亡。肥头鲤细胞 (fathead minnow, FHM) 及鼠肾纤维细胞感染 FV3 后, 呈现细胞核浓缩、染色体 DNA 的片段化等凋亡特征。然而, 热灭活和紫外灭活的病毒处理细胞也能观察到这种现象, 说明凋亡的诱导不需要病毒的复制。与前者不完全一样, RSIV 在感染鱼类细胞 GF 之后也能够观察到细胞凋亡的形态特征: (1) 凋亡早期, 细胞皱缩、变圆; (2) 凋亡中期, 细胞肿胀; (3) 凋亡晚期, 形成凋亡小体样小泡, 部分被邻近细胞吞噬; (4) 凋亡小体样小泡的膜完整受到破坏。但是在加入 caspase-3 和 caspase-6 的抑制剂之后, RSIV 晚期蛋白合成受到影响, 并且在细胞内观察不到凋亡中期和晚期所呈现的细胞形态变化, 包括凋亡小体的形成。由此推测, RSIV 的复制对于其诱导的凋亡是非常重要的, 而且凋亡的进行与病毒体外的病理发生有着直接的联系。此外, 沼泽绿牛蛙虹彩病毒 (*Rana gryliovirus*, RGV) 感染鱼类细胞后, 能够诱导细胞呈现凋亡的特征, 包括细胞核皱缩、线粒体膜电势降低、凋亡小体的产生及 caspase-3、9 的激活。同时, 研究还发现 RGV 感染引起 FHM 细胞出现线粒体的片断化、核转录因子 NF- κ B 和 AP-1 的激活以及细胞质内钙离子浓度升高等变化, 因此认为 RGV 感染诱导线粒体介导的细胞凋亡^[34]。

值得注意的是, 作为蛙病毒属的一个新成员, SGIV 在感染石斑鱼宿主细胞后, 引起一种新型的细胞死亡方式——非凋亡性程序性细胞死亡 (类凋亡 paraptosis)。具体特征包括无 DNA 片段化产生、无凋亡小体产生、无 caspase-3、9 激活, 但是细胞质出现空洞化、内质网和线粒体肿胀。然而, SGIV

感染非宿主细胞, 如肥头鲤细胞 (FHM) 和鲤鱼上皮瘤细胞 (epithelioma papulosum cyprinid, EPC) 则诱导典型的细胞凋亡。进一步的研究发现, SGIV 在引起类凋亡过程中激活了丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号转导途径, 包括 ERK、JNK 和 p38 MAPK 信号。ERK 和 JNK 信号分子对于病毒复制及病毒诱导的类凋亡是必需的, 并且是通过宿主因子 TNF α 、IL-8 和 IRF-1 等的转录调控来调节宿主的炎症反应^[35-36]。

不仅虹彩病毒粒子能够诱导细胞凋亡或类凋亡, 对一系列虹彩病毒基因组的注释还表明, 水生动物虹彩病毒科蛙病毒属、淋巴囊肿病毒属和肿大病毒属等成员能够通过编码一些凋亡相关基因, 如 *TNFR*、*CARD*、*LITAF*、*TRAF* 以及 *Bcl-2* 等类似物基因来调节病毒感染复制过程中诱导的细胞凋亡。

对石斑鱼虹彩病毒 (*Grouper iridovirus*, GIV) 编码的 *Bcl-2* 基因的研究表明, GIV *Bcl-2* 尽管和人及其他病毒编码的 *Bcl-2* 基因的同源性较低, 但是氨基酸序列分析表明它仍然含有 4 个 BH 结构域以及一个跨膜区。进一步研究发现, GIV *Bcl-2* 基因定位于线粒体上, 并且能够抑制细胞凋亡^[37]。而 ISKNV *ORF111L* 编码一个 TRAF 类似物, 该基因能够和斑马鱼的 TRADD 基因发生相互作用, 而且过表达 ISKNV TRAF 基因能够促进 caspase-8 调节的细胞凋亡^[38]。

对 SGIV 的全基因组序列测定和注释表明, SGIV 编码 3 个肿瘤坏死因子受体 TNFR 类似物, 其中 SGIV *ORF096* 编码的 TNFR 类似物与大西洋鲑、斑马鱼 TNFR 的核苷酸同源性分别为 34% 和 31%。氨基酸序列比对分析表明, 该基因含有保守的半胱氨酸富集区 CRD 结构域, 但在 C 端没有跨膜区。进一步分析表明, SGIV *VP96* 是一个早期基因, 且在细胞中表达呈细胞质分布。体外过表达该基因能够促进细胞增殖, 并提高病毒感染后细胞的存活率。此外, 过表达 *VP96* 能够抑制病毒感染诱导的 caspase-3 活性, 提示 SGIV 可能通过这些肿瘤坏死因子受体类似物对凋亡的调节逃避宿主的免疫监视^[39]。有意思的是, 对 SGIV 的研究还发现, 其 *ORF136* 编码一个脂多糖诱导的肿瘤坏死因子 α 因子 (lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α factor, LITAF) 类似物基因, 该基因是一个立即早期基因, 定位于线粒体, 能够诱导细胞凋亡, 并且在感染过程中与宿主编码的 LITAF 基因完全共定位, 推测病毒 LITAF 基因可能通过和宿主 LITAF

基因的相互调节作用帮助病毒完成复制^[40-41]。相似的情况在FV3中也发现, 即FV3编码的定位于早期内吞体的LITAF类似物和宿主细胞LITAF基因共定位并发生相互作用^[42]。

5 展望

总之, 低等脊椎动物虹彩病毒已发展出相当完善的免疫逃逸策略, 但是与哺乳类动物及人类病毒相比, 对其免疫逃逸机制的系统研究还亟待加强。首先, 要继续加强虹彩病毒感染引起的宿主细胞免疫学研究, 特别是要加强鱼类细胞免疫学研究, 从而揭示不同类型的免疫细胞在虹彩病毒感染过程中的作用机制; 其次, 深入研究虹彩病毒对宿主细胞的调控作用, 并系统阐明虹彩病毒免疫逃逸基因对宿主免疫信号通路以及免疫网络的操控作用; 最后, 还需要加强研究虹彩病毒对宿主细胞凋亡/细胞死亡的调控机制, 从而揭示虹彩病毒如何利用细胞凋亡来实现免疫逃逸, 从而帮助自身更好地完成生命周期。

[参 考 文 献]

- [1] McCluskie MJ, Krieg AM. Enhancement of infectious disease vaccines through TLR9-dependent recognition of CpG DNA. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006, 311: 155-78
- [2] Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol*, 2006, 7(2): 131-7
- [3] Li Y, Mariuzza RA. Structural basis for recognition of cellular and viral ligands by NK cell receptors. *Front Immunol*, 2014, 5: 123
- [4] Adib-Conquy M, Scott-Algara D, Cavillon JM, et al. TLR-mediated activation of NK cells and their role in bacterial/viral immune responses in mammals. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(3): 256-62
- [5] Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*, 2006, 124(4): 767-82
- [6] Engel P, Angulo A. Viral immunomodulatory proteins: usurping host genes as a survival strategy. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 738: 256-76
- [7] Sathish N, Yuan Y. Evasion and subversion of interferon-mediated antiviral immunity by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: an overview. *J Virol*, 2011, 85(21): 10934-44
- [8] Feng P, Moses A, Früh K. Evasion of adaptive and innate immune response mechanisms by γ -herpesviruses. *Curr Opin Virol*, 2013, 3(3): 285-95
- [9] Smith GL, Benfield CT, Maluquer de Motes C, et al. Vaccinia virus immune evasion: mechanisms, virulence and immunogenicity. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 11): 2367-92
- [10] McSharry BP, Avdic S, Slobedman B. Human cytomegalovirus encoded homologs of cytokines, chemokines and their receptors: roles in immunomodulation. *Viruses*, 2012, 4(11): 2448-70
- [11] Iannello A, Debbeche O, Martin E, et al. Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(1): 16-35
- [12] Abendroth A, Slobedman B, Lee E, et al. Modulation of major histocompatibility class II protein expression by varicella-zoster virus. *J Virol*, 2000, 74(4): 1900-7
- [13] Odeberg J, Browne H, Metkar S, et al. The human cytomegalovirus protein UL16 mediates increased resistance to natural killer cell cytotoxicity through resistance to cytolytic proteins. *J Virol*, 2003, 77(8): 4539-45
- [14] Mantovani A, Bonecchi R, Locati M. Tuning inflammation and immunity by chemokine sequestration: decoys and more. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(12): 907-18
- [15] Poole E, King CA, Sinclair JH, et al. The UL144 gene product of human cytomegalovirus activates NF κ B via a TRAF6-dependent mechanism. *EMBO J*, 2006, 25: 4390-9
- [16] Seo T, Park J, Choe J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus viral IFN regulatory factor 1 inhibits transforming growth factor- β signaling. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1738-47
- [17] Zuo J, Hislop AD, Leung CS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded viral IRF3 modulates major histocompatibility complex class II (MHC-II) antigen presentation through MHC-II transactivator-dependent and -independent mechanisms: implications for oncogenesis. *J Virol*, 2013, 87(10): 5340-50
- [18] Fuld S, Cunningham C, Klucher K, et al. Inhibition of interferon signaling by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus full-length viral interferon regulatory factor 2 protein. *J Virol*, 2006, 80:3092-7
- [19] Ndjamen B, Farley AH, Lee T, et al. The herpes virus Fc receptor gE-gI mediates antibody bipolar bridging to clear viral antigens from the cell surface. *PLoS Pathog*, 2014, 10(3): e1003961
- [20] Coleman CB, McGraw JE, Feldman ER, et al. A γ herpesvirus Bcl-2 ortholog blocks B cell receptor-mediated apoptosis and promotes the survival of developing B cells *in vivo*. *PLoS Pathog*, 2014, 10(2): e1003916
- [21] Ojala PM, Tiainen M, Salven P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded v-cyclin triggers apoptosis in cells with high levels of cyclin-dependent kinase 6. *Cancer Res*, 1999, 59(19): 4984-9
- [22] Chinchar VG, Bryan L, Wang J, et al. Induction of apoptosis in frog virus 3-infected cells. *Virology*, 2003, 306(2): 303-12
- [23] Hoverman JT, Gray MJ, Miller DL, et al. Widespread occurrence of ranavirus in pond-breeding amphibian populations. *Ecohealth*, 2012, 9(1): 36-48
- [24] Grayfer L, Andino Fde J, Chen G, et al. Immune evasion strategies of ranaviruses and innate immune responses to these emerging pathogens. *Viruses*, 2012, 4(7): 1075-92

- [25] Morales HD, Robert J. Characterization of primary and memory CD8 T-cell responses against ranavirus (FV3) in *Xenopus laevis*. *J Virol*, 2007, 81(5): 2240-8
- [26] De Jesús Andino F, Chen G, Li Z, et al. Susceptibility of *Xenopus laevis* tadpoles to infection by the ranavirus Frog-Virus 3 correlates with a reduced and delayed innate immune response in comparison with adult frogs. *Virology*, 2012, 432(2): 435-43
- [27] Morales HD, Abramowitz L, Gertz J, et al. Innate immune responses and permissiveness to ranavirus infection of peritoneal leukocytes in the frog *Xenopus laevis*. *J Virol*, 2010, 4(10): 4912-22
- [28] Grayfer L, De Jesús Andino F, Robert J. The amphibian (*Xenopus laevis*) type I interferon response to frog virus 3: new insight into ranavirus pathogenicity. *J Virol*, 2014, 88(10): 5766-77
- [29] Jancovich JK, Jacobs BL. Innate immune evasion mediated by the *Ambystoma tigrinum* virus eukaryotic translation initiation factor 2 α homologue. *J Virol*, 2011, 85(10): 5061-9
- [30] Yan Y, Cui H, Guo C, et al. Singapore grouper iridovirus-encoded semaphorin homologue (SGIV-sema) contributes to viral replication, cytoskeleton reorganization and inhibition of cellular immune responses. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 5): 1144-55
- [31] Guo CJ, Chen WJ, Yuan LQ, et al. The viral ankyrin repeat protein (ORF124L) from infectious spleen and kidney necrosis virus attenuates nuclear factor- κ B activation and interacts with I κ B kinase β . *J Gen Virol*, 2011, 92(Pt 7): 1561-70
- [32] Guo CJ, Yang LS, Zhang YF, et al. A novel viral SOCS from infectious spleen and kidney necrosis virus: interacts with Jak1 and inhibits IFN- α induced Stat1/3 activation. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41092
- [33] Xie J, Zhu J, Yang H, et al. RING finger proteins of infectious spleen and kidney necrosis virus (ISKNV) function as ubiquitin ligase enzymes. *Virus Res*, 2007, 123(2): 170-7
- [34] Huang YH, Huang XH, Gui JF, et al. Mitochondrion-mediated apoptosis induced by *Rana grylio* virus infection in fish cells. *Apoptosis*, 2007, 12(9): 1569-77
- [35] Huang X, Huang Y, Ouyang Z, et al. Singapore grouper iridovirus, a large DNA virus, induces nonapoptotic cell death by a cell type dependent fashion and evokes ERK signaling. *Apoptosis*, 2011, 16(8): 831-45
- [36] Huang X, Huang Y, Ouyang Z, et al. Roles of stress-activated protein kinases in the replication of Singapore grouper iridovirus and regulation of the inflammatory responses in grouper cells. *J Gen Virol*, 2011, 92(Pt 6): 1292-301
- [37] Lin PW, Huang YJ, John JA, et al. Iridovirus Bcl-2 protein inhibits apoptosis in the early stage of viral infection. *Apoptosis*, 2008, 13(1): 165-76
- [38] He BL, Yuan JM, Yang LY, et al. The viral TRAF protein (ORF111L) from infectious spleen and kidney necrosis virus interacts with TRADD and induces caspase 8-mediated apoptosis. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37001
- [39] Huang X, Huang Y, Cai J, et al. Identification and characterization of a tumor necrosis factor receptor like protein encoded by Singapore grouper iridovirus. *Virus Res*, 2013, 178(2): 340-8
- [40] Huang X, Huang Y, Gong J, et al. Identification and characterization of a putative lipopolysaccharide-induced TNF- α factor (LITAF) homolog from Singapore grouper iridovirus. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(1): 140-5
- [41] Cai J, Huang Y, Wei S, et al. Characterization of LPS-induced TNF α factor (LITAF) from orange-spotted grouper, *Epinephelus coioides*. *Fish Shellfish Immunol*, 2013, 35(6): 1858-66
- [42] Eaton HE, Ferreira Lacerda A, Desrochers G, et al. Cellular LITAF interacts with frog virus 3 75L protein and alters its subcellular localization. *J Virol*, 2013, 87(2): 716-23