

诺如病毒流行株 G II.4 型进化研究进展

吴清平¹, 薛亮^{1,2}, 张菊梅¹

¹广东省微生物研究所, 广东省华南应用微生物重点实验室 – 省部共建国家重点实验室培育基地, 广东省菌种保藏与应用重点实验室, 广东省微生物应用新技术公共实验室, 广州 510070

²华南理工大学生物科学与工程学院, 广州 510006

摘要: 诺如病毒是目前全球流行性腹泻的首要病原, 具有丰富的遗传多样性, 其中 G II.4 型作为主要流行基因型, 二十多年来通过自身变异持续感染着人类。近年来, 随着病毒受体的发现以及对免疫特异性的理解, 有关诺如病毒进化机制的研究得到了不断的深入, 有假说提出, 结合受体的转换与抗原位点的漂移是 G II.4 型病毒进化的主要因素。同时, 作为 RNA 病毒, 高变异率及有限的基因组变异空间也决定了诺如病毒的进化方向。

关键词: 诺如病毒, 基因多样性, 衣壳蛋白, 进化, 受体结合, 免疫原性

中图分类号: R392 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2012) 12-1431-08

1968 年诺如病毒 (Norovirus, NV) 首次被报道, 造成当地一所学校 50% 的学生和 32% 的接触者发生急性胃肠炎。20 世纪 90 年代中期 US95/96 株的出现, 标志着 NV 开始在全球范围内传播与流行, 如今每年发生约 2.67 亿次感染^[1], 世界卫生组织 (WHO) 已经将其定义为 B 类病原。G II.4 型是目前的主要流行基因型, 每隔两三年就会出现新的流行株^[2–3]。通过对变异位点分析发现, 病毒一方面转换结合受体的方式, 改变宿主的范围; 另一方面, 通过抗原漂移而逃避宿主的免疫保护作用。NV 不断变异增加了抗病毒研究的困难。

NV 具有丰富的遗传多样性^[4], 根据衣壳蛋白 VP1 序列同源性可分为 GI–GV 5 个基因群 (Genogroup) (图 1), 其中 GI、GII 和 GIV 为人源病毒。基因群进一步分成不同的基因型 (Genotype), 例如 GI

和 GII 分别含有 9 个和 22 个基因型 (不断增加)。不同基因群之间 VP1 序列约存在 60% 的差异, 同一基因群内不同基因型之间的差异也达到 20%–30%。根据 P2 区序列同源性可将同一基因型分成不同的基因簇, 其中 GII.4 型至少含有 6 个基因簇。

合适的体外复制体系与小动物模型的缺乏, 阻碍了 NV 复制机制、致病机理以及宿主免疫等方面研究。然而, 在 NV 基因组报道的基础上, 衣壳蛋白成为了病毒研究的重要工具, 在蛋白晶体结构的获得、结合受体功能的发现以及流行株变异信息的积累等方面取得不断进展, 为病毒的进化研究提供了丰富的数据。本文主要讨论了近年来 G II.4 型 NV 进化研究的进展, 分析了衣壳蛋白的结构、功能和免疫原性在病毒进化中的意义, 同时展望了未来的研究方向。

基金项目: 广东省中国科学院全面战略合作专项 (2009B091300140); 国家科技支撑项目 (2012BAK08B07)

作者简介: 吴清平 (1962–), 男, 广东梅州人, 博士, 研究员, 主要从事食品安全监测和控制研究。Tel/Fax: +86-20-87688132; E-mail: wuqp203@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-08-04; **修回日期:** 2012-10-17

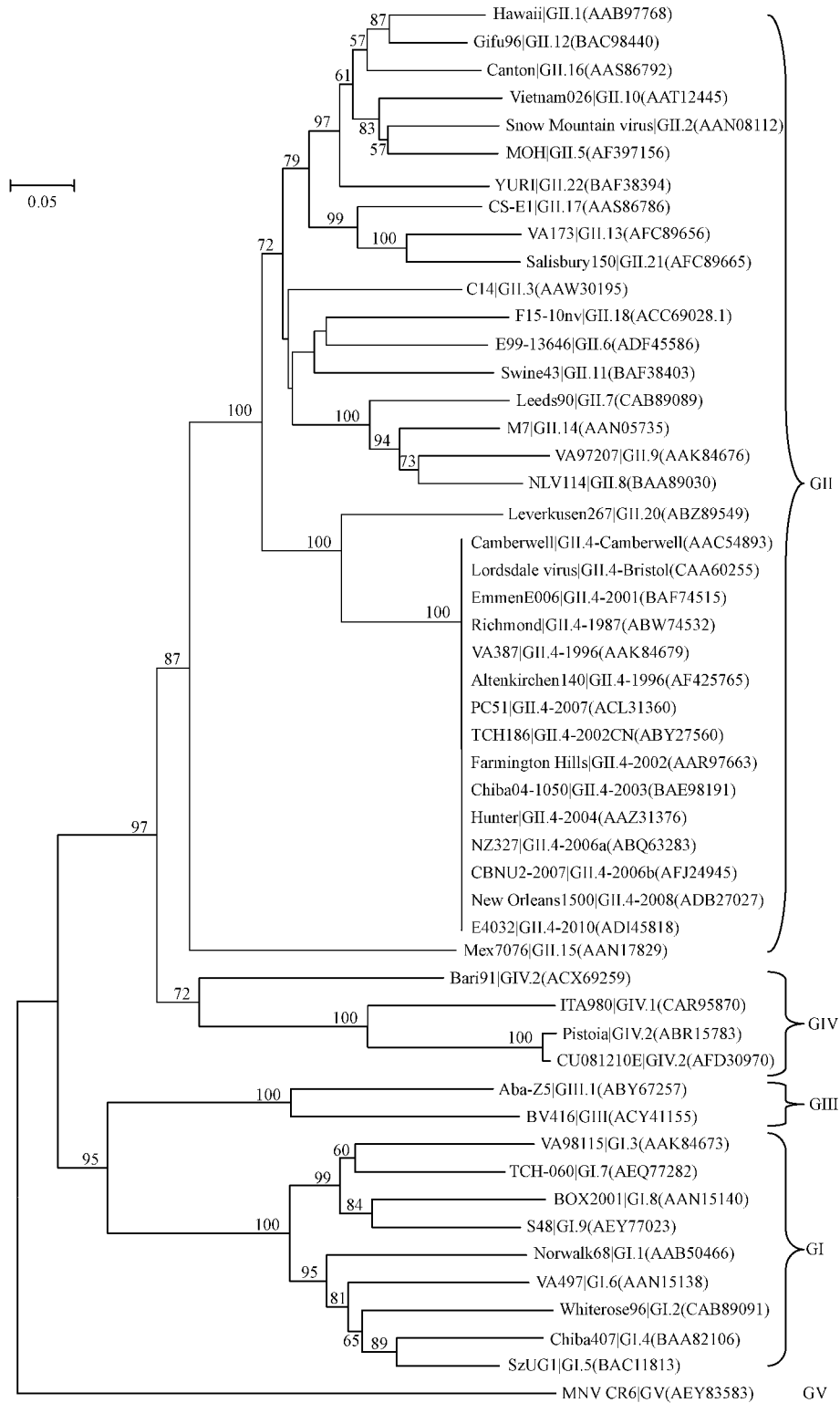


图1 基于诺如病毒衣壳蛋白 VP1 氨基酸序列建立的系统发育树

Fig. 1 Phylogenetic dendrogram obtained based on the analysis of amino acid sequences of norovirus capsid protein VP1. Major capsid protein amino acid sequences of noroviruses were collected from GenBank, consisted of different genotypes. Phylogenetic analysis was performed using neighbor-joining methods and Kimura 2-parameter distance model. The numbers at branch points represent bootstrap values with 1000 replicates. Only bootstrap values greater than 50% are shown. The scale bar represents the unit for the expected number of substitutions per site. GenBank accession numbers are shown in parentheses.

1 NV 的受体结合功能

志愿者实验和病毒流行调查的结果显示, NV 具有结合血型组织抗原 (Histo-blood group antigens, HBGAs) 的功能。通过病毒样颗粒 (Virus-like particles, VLPs) 的结合受体实验发现, 目前共有 8 种结合受体类型, 分为结合 A/B 和 H 抗原组与结合 Lewis 和/或 H 抗原组^[5] (表 1)。同时, 还存在着特殊类型的毒株, 例如 Farmington Hills 株可以同时结合 A 和 Lewis 抗原^[6], 一些毒株却不能结合任何唾液或人工合成受体^[5]。受体的发现具有重要意义, 为病毒衣壳蛋白功能及致病机理等研究提供了工具, 因此, 仍需不断探索其他未知受体及影响结合功能的因素。

表 1 不同 VLPs 的结合受体类型^[5-8]
Table 1 Different VLPs and their function
of receptor binding

GG	VLPs	Year	H1	H3	A	B	Le ^a	Le ^b	Le ^x	Le ^y
GⅠ.1	Norwalk	1968	+	+	+				+	
	West Chester	2001		+						
GⅠ.2	SoV	1999		+				+		
GⅠ.3	DSV	1999			+			+		
GⅠ.4	Chiba	2000						+		
GⅡ.1	HV	1971			+					
	Weisbaden	2001								
GⅡ.2	SMV	1976		+						
	Buds	2002								
	Ina	2002								
GⅡ.3	TV	1999		+	+					
GⅡ.4	GⅡ.4 1987	1987		+						+
	GⅡ.4 1987 D393G	2007		+	+	+				
	GⅡ.4 1997	1997		+	+	+				+
	GⅡ.4 2002a	2002	+		+					+
	GⅡ.4 2002	2004		+						+
	GⅡ.4 2004	2004								
	GⅡ.4 2005	2005								
	GⅡ.4 2006	2006			+	+				

‘+’ indicates a positive binding observed in any of the receptor-binding assays.

不同类型 NV (GⅠ.1、GⅡ.4 与 GⅡ.12) 晶体结构的获得加深了对受体结合功能的认识。P 蛋白在外部形成口袋样构象^[9-12], 含有 2 个或 3 个位点以结合受体的糖侧链, 其中 GⅡ.4 型与 GⅡ.12 型病毒的结合构象相似, VA387 (GⅡ.4) 的 10 个残基 (S343, T344, R345, A346, K348, N373, D374,

D391, G442, Y443) 形成 12 个氢键和范德华力结合 A 或 B 抗原, VA207 (GⅡ.12) 中相似的残基 (T345, R346, D374, Y389, S439, G440, H441) 形成了 9 个氢键以结合 Le^x 或 Le^y 抗原。然而, VA387 结合受体过程中, H 抗原的 α -1,2 岩藻糖为主要结合位点, 而 A 抗原的 α -N-乙酰半乳糖胺、B 抗原的 α -半乳糖以及前体的 β -半乳糖为次结合位点; 在 VA207 中, Le^{x/y} 抗原的 α -1,3 岩藻糖则为主要结合位点, 前体的 N-乙酰氨基葡萄糖和 Le^y 的 α -1,2 岩藻糖为次结合位点。另外, Norwalk (GⅠ.1) 的 8 个残基 (D327, H329, Q342, D344, W375, S377, P388, S380) 形成了 6-7 个氢键和一个离子键来结合 H 或 A 抗原, 其氨基酸组成和结合方式与以上两种 GⅡ型毒株明显不同, 其中 A 抗原的 α -N-乙酰半乳糖胺或 H 抗原的 β -半乳糖成为主要结合位点, α -1,2 岩藻糖则成为次结合位点。

由上可知, NV 结合受体类型呈现出株特异性的特点, 不同类型 NV 结合同种受体的机制也不尽相同, 因此获得多样性的衣壳蛋白晶体, 完善病毒结合受体机制, 仍是未来的研究方向。

2 NV 的免疫机制研究

宿主的免疫系统对同型病毒的重复感染具有保护作用, 但免疫效果的时效性还不明确, 大多数志愿者的免疫效果被认为可存在 6 个月以上^[13]。然而, 宿主免疫系统对异型毒株感染则难以提供保护。Zakikhany 等学者通过对 1322 株 GⅡ.4 型病毒的 P2 区抗原位点进行分析发现, 根据保守位点的抗原性仍可将病毒分成 3 个不同的亚簇^[14]。Rockx 等学者借助结合受体阻断实验, 发现同型 VLPs 制备得到免疫抗血清可完全阻断结合受体能力, 但同一基因型内不同毒株的阻断能力则明显降低, 这也恰与抗体的交叉实验结果相符^[15]。GⅡ.4 型不同基因簇均属于异源毒株, 可以借助抗原漂移以逃避宿主的免疫作用。不断深入研究 NV 抗原位点变化规律, 将对疫苗设计与抗病毒药物研究等具有重要意义。

3 GⅡ.4 型 NV 进化机制

自上世纪 90 年代 GⅡ.4 型成为全球主要流行株以来, 二十多年来通过不断变异而在人群中持续

流行,NV 进化研究已经成为热点领域。在深入了解衣壳蛋白结构功能关系和不断积累病毒变异信息的基础上,有学者提出,病毒结合受体功能转换和抗原位点漂移是 NV 进化的重要因素。

3.1 受体结合功能约束病毒进化的方向

NV 具有多种受体结合方式,通过比较不同的受体结合类型显示,遗传上相关的 NV 共享相似的结合方式,这表明毒株进化可能受到受体结合功能的影响^[16]。G II.4 型 NV 包括 6 个基因簇,分别为 Camberwell 簇 (1987), Grimsby 簇 (1997), Farmington Hills 簇和变异株(2002 与 2002a), Sakai 簇与 Hunter 簇(2004),以及 Minerva 簇(2006)。通过按时间顺序分析各个变异株的受体结合功能(表 1),可以看出病毒结合受体的种类在不断改变,从而感染新的宿主或扩大宿主规模。20 世纪 80 年代的 G II.4-1987 株只结合 H3 和 Le^y受体,而 1997 年的 US95/96 株已经可以结合 A, B, H3, Le^y四种受体,流行株 2002a 则可以感染非分泌型人群,易感人群范围在不断扩大。其中,通过对 G II.4-2002 和 2002a 流行株序列分析发现,仅两个氨基酸突变就引起了病毒受体结合类型的变化(由 Le^y和 H3 转变为 Le^x,Le^a和 A 抗原),因此,关键位点的信息挖掘对于抗病毒研究具有重要启示作用。

在进化过程中,不但病毒的受体种类会改变,而且结合作用也会加强。Shanker 等学者通过比较 G II.4-2004 株与 1997 毒株的晶体结构差别,发现在进化过程除了增加受体种类外,也会增强受体结合作用^[17]。同时,Rougemont 等学者借助表面等离子共振技术发现,T395 位点不但影响病毒的受体种类,而且附近氨基酸的变异可以增加病毒的受体结合作用^[18]。

HBGAs 是 NV 进化的重要限制性因素,然而病毒与受体的结合作用对于病毒生命活动的意义还不明确。因此,加强对特殊类型毒株的研究,探索影响结合作用的其他因素,将有助于了解受体结合功能与病毒进化的相互关系。

3.2 宿主免疫作用促进病毒不断进化

病毒衣壳蛋白序列和结构的少许改变就会造成病毒抗原位点的漂移,产生新的变异株并会造成宿主的重复感染。Yang 等学者收集了 1987-2008 年间不同类型的 NV,通过受体结合及阻断等方法比较了各类 P 蛋白的差异,结果发现病毒的受体结合

能力不断增强,并且不同毒株的抗原位点也在发生变化^[19]。另外,Lindesmith 等学者通过制备 GII.4-1987 株和 GII.4-2006 株的单克隆抗体,分析抗体与不同 GII.4 代表株的免疫反应,结果发现 GII.4-1987 株的抗体仅与 1987 至 2002 年间的毒株强烈反应,而 GII.4-2006 可与 1987 至 2004 年间的毒株有反应,但与 2007 和 2008 的毒株没有作用,从而证实了病毒的抗原位点极易发生变异^[20-23]。

不同 G II.4 变异株之间的抗原变化明显(表 2)。为了考察不同位点对病毒进化的影响,借助正向选择方法分析,发现 VP1 上的 5 个氨基酸位点变化频繁(A. 393-395; B. 340, 376; C. 296, 372; D. 296-298; E. 329, 355),可能是结合抗体与受体的表位;同时通过同源建模分析,发现受体结合区域附近表面会发生微妙变化,譬如在口袋附近的 A393G 突变造成 G II.4-1987 株变异为 G II.4-1997 株^[24]。另外,通过分析 G II.4-2002 株及其变异株发现,两个点突变就造成了病毒免疫原性和受体结合功能的变化:其中一个突变 P226S 位于 P1 区中接近铰链位置,另一个突变 A395T 位于 P2 区中。因此,P1 区可能也含有关键抗原表位,并对抗体的特异性有着重要的影响^[24]。

尽管近年来不同 G II.4 流行株的之间抗原变化很大,然而却会与早期毒株产生抗原交叉反应。因此,在进化过程中,NV 可能会在一些关键位点上重复使用相同的氨基酸残基。如果能够充分理解这些位点对氨基酸的性质要求,从而预测可能替换残基的变化限度、发生频率或相互组合,将有助于设计具有广谱性的多价疫苗。

表 2 G II.4 不同基因簇 VLPs 与抗血清的免疫交叉反应 (%) ^[24]

VLPs	Antisera					
	G II.4	G II.4	G II.4	G II.4	G II.4	G II.4
	1987	1997	2002a	2002	2004	2005
G II.4 1987-Camberwell	100	60	10	16	12	22
G II.4 1997-Grimsby	100	100	17	46	25	19
G II.4 2002a-Farmington Hills	2	1	100	4	3	4
G II.4 2002-Farmington Hills	21	7	19	100	21	28
G II.4 2004-Hunter	17	8	10	18	100	27
G II.4 2005-Sakai	24	9	6	17	32	100

需要注意的是,目前大多数的进化研究均以衣壳蛋白 VP1 作为对象,而小衣壳蛋白 VP2 的功能与变异机制还不明确。2011 年 Chan 等学者借助酵母双杂交实验,探讨了 VP2 与 VP1 两种衣壳蛋白在进化过程中的相互关系,提出了两者存在共进化的结论,从而进一步完善了对 NV 进化的理解^[25]。

4 G II.4 型 NV 进化模型

NV 呈现出与流感病毒类似的进化模式,通过不断变异而逃脱宿主免疫,重复感染宿主并长期存在。Camberwell 株出现时,接触的可能为没有感染史的宿主,但它只能感染表达 H3 和 Le^y 抗原的人群,当宿主产生免疫保护作用,病毒则通过变异来逃避免疫,或者感染新的人群。Camberwell 株出现 6-8 年后,新 Grimsby 株出现,它和 Camberwell 株的抗原性差别不大(表 2),但是可以感染表达 A 和 B 抗原的人群,增加了宿主规模。其后 Camberwell 和 Grimsby 株共同经历了一个抗原变异静默期(1987—2000 年),期间共 19 个氨基酸发生变化,但均未涉及抗原性变化,这可能是人类免疫对不同的抗原表型毒株缺少选择的结果。Camberwell 株可能已经在 H3 和 Le^y 人群中产生了宿主免疫,但是 Grimsby 株通过感染新的人群来逃避免疫压力,从而延长了抗原变异的静默期。然而 Grimsby 的出现造成了病毒大流行,更大规模的易感人群必然造成人类免疫保护作用范围的增加,从而促使病毒不断进化,并最终出现新的变异株 Farmington Hills 株。

值得一提的是, Camberwell 和 Grimsby 毒株出现之间有一段很长的静默期,但 2002 株出现后的毒株进化很快,每 2-3 年就出现新基因簇。这种进化模式可能是由于在短时间内的不断平衡,使病毒达到能继续生存所需的一个适应度,从而开始新的流行期。在病毒变异过程中,无义中性突变也同时在逐渐积累,从而扩大可变序列的空间。因此,与流感病毒等类似,基因型和表型的相关性对于 NV 研究仍是重要的难题。了解免疫压力与病毒抗原变化的相互作用,明确关键位点的变异规律,预测病毒变化方向,这无疑对疫苗开发及抗病毒药物研究具有重要指导意义。

5 G II.4 型 NV 进化的内在因素

5.1 RNA 聚合酶的低保真度

RNA 病毒的聚合酶往往具有高突变率(大约 10^{-3} 至 10^{-5}),据报道,诺如病毒每年的变异率约 $1.9-9.0 \times 10^{-3}$ /位点^[26]。RNA 酶的保真度和病毒的流行度相反,低保真度往往引起高流行度。与其他基因型相比, G II.4 低保真度很低,易发生更具适应传播的变异,从而保证病毒的不断流行;通过分析不同基因型的 P2 区发现, G II.4 的低保真度和 P2 区的多样性促进抗原区域的不断变化^[27-28],这种突变对于病毒应对外界变化具有重要意义,同时也为防控 RNA 病毒感染增加了困难。

5.2 基因组空间约束

RNA 病毒的基因组比较小(< 30Kb),病毒蛋白往往需要具有多重功能,因而对遗传信息的保守性有更高的要求,从而束缚了进化的空间。据报道, NV 结构基因上很少出现增加病毒适应性的变异(仅 1.85%)^[24],而大多数均属于负向选择(Negative selection),并且 NV 突变中的非同义突变与同义突变的比例(Ka/Ks)较其他多数 ssRNA 低,这也证明了 NV 中可变异位点的有限性^[29]。另外发现, NV 衣壳蛋白的大多数突变位点主要集中在一些关键的位点,这可能是正向选择的结果;由于对各个位点具有较多的限制条件,所以备选的突变氨基酸往往具有相似的理化性质,这对病毒的疫苗设计具有重要启示作用。

尽管基因组小的特点约束了 NV 的进化空间,但低保真度和重组特性使病毒有能力在几天的时间内产生突变株^[30],并且短时间(3 个月)就传播至全球,因此仍需开展 NV 的监控工作,同时加强进化机制的研究,掌握关键位点的氨基酸使用规律,从而指导抗病毒研究。

6 未来研究趋势

病毒感染已经成为威胁人类健康的重要因素,冠状病毒和禽流感病毒的暴发流行提示我们要加大对这些变异能力极强的小生物的关注。NV 在受体结合和免疫原性等方面展现出株特异性,针对单一毒株设计的疫苗难以起到全面免疫保护作用。因

此,理解进化机制,预测流行趋势,理性设计多价疫苗将对预防 NV 暴发具有重要意义^[31]。

目前还没有合适的 NV 体外复制和培养体系,因此积累病毒的序列信息具有重要意义。近年来,本实验室在建立和优化检测技术的基础上^[32-35],已陆续开展了对食品、水体及临床样本中 NV 污染的调查工作^[36],同时正在积累阳性株的全基因组信息。该领域工作的开展将有助于深入挖掘我国 NV 流行株的生物资源,为病毒进化机制与抗病毒研究奠定基础。

参考文献

- [1] Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Vinje J, Parashar UD. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, 14 (8) :1224-1231.
- [2] Siebenga JJ, Lemey P, Pond SLK, Rambaut A, Vennema H, Koopmans M. Phylodynamic Reconstruction Reveals Norovirus GII. 4 Epidemic Expansions and their Molecular Determinants. *PLoS Pathogens*, 2010, 6 (5) :1-13.
- [3] Zheng DP, Widdowson MA, Glass RI, Vinje J. Molecular Epidemiology of Genogroup II-Genotype 4 Noroviruses in the United States between 1994 and 2006. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48 (1) :168-177.
- [4] Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361 (18) :1776-1785.
- [5] Huang PW, Farkas T, Zhong WM, Thornton S, Morrow AL, Jiang X. Norovirus and histo-blood group antigens: Demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. *Journal of Virology*, 2005, 79 (11) :6714-6722.
- [6] Carlsson B, Kindberg E, Buesa J, Rydell GE, Lidon MF, Montava R, Abu Mallouh R, Grahn A, Rodriguez-Diaz J, Bellido J, Arnedo A, Larson G, Svensson L. The G428A nonsense mutation in FUT2 provides strong but not absolute protection against symptomatic GII. 4 Norovirus infection. *PLoS One*, 2009, 4 (5) :e5593.
- [7] Huang PW, Farkas T, Marionneau S, Zhong WM, Ruvoen-Clouet N, Morrow AL, Altaye M, Pickering LK, Newburg DS, LePendou J, Jiang X. Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: Identification of 4 distinct strain-specific patterns. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188 (1) :19-31.
- [8] Harrington PR, Lindesmith L, Yount B, Moe CL, Baric RS. Binding of Norwalk virus-like particles to ABH histo-blood group antigens is blocked by antisera from infected human volunteers or experimentally vaccinated mice. *Journal of Virology*, 2002, 76 (23) :12335-43.
- [9] Chen Y, Tan M, Xia M, Hao N, Zhang XC, Huang P, Jiang X, Li X, Rao Z. Crystallography of a Lewis-Binding Norovirus, Elucidation of Strain-Specificity to the Polymorphic Human Histo-Blood Group Antigens. *PLoS Pathogens*, 2011, 7 (7) :e1002152.
- [10] Choi JM, Hutson AM, Estes MK, Prasad BVV. Atomic resolution structural characterization of recognition of histo-blood group antigens by Norwalk virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105 (27) :9175-9180.
- [11] Cao S, Lou ZY, Tan M, Chen YT, Liu YJ, Zhang ZS, Zhang XJC, Jiang X, Li XM, Rao ZH. Structural basis for the recognition of blood group trisaccharides by norovirus. *Journal of Virology*, 2007, 81 (11) :5949-5957.
- [12] Bu WM, Mamedova A, Tan M, Xia M, Jiang X, Hegde RS. Structural basis for the receptor binding specificity of norwalk virus. *Journal of Virology*, 2008, 82 (11) :5340-5347.
- [13] Johnson PC, Mathewson JJ, DuPont HL, Greenberg HB. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *Journal of Infectious Diseases*, 1990, 161 (1) :18-21.
- [14] Zakikhany K, Allen DJ, Brown D, Iturriza-Gómara M. Molecular Evolution of GII-4 Norovirus Strains. *PLoS One*, 2012, 7 (7) :e41625.
- [15] Rockx B, Baric RS, de Grijjs I, Duizer E, Koopmans MPG. Characterization of the homo- and heterotypic immune responses after natural norovirus infection. *Journal of Medical Virology*, 2005, 77 (3) :439-446.
- [16] Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, 8 (3) :231-241.
- [17] Shanker S, Choi JM, Sankaran B, Atmar RL, Estes MK, Prasad BVV. Structural Analysis of Histo-Blood Group Antigen Binding Specificity in a Norovirus GII. 4 Epidemic Variant: Implications for Epochal Evolution. *Journal of Virology*, 2011, 85 (17) :8635-8645.

- [18] Belliot G, de Rougemont AdR, A., Ruvoen-Clouet N, Simon B, Estienne M, Elie-Caille C, Aho S, Pothier P, Le Pendu J, Boireau W. Qualitative and Quantitative Analysis of the Binding of GII.4 Norovirus Variants onto Human Blood Group Antigens. *Journal of Virology*, 2011, 85 (9) :4057-4070.
- [19] Yang Y, Xia M, Tan M, Huang PW, Zhong WM, Pang XL, Lee BE, Meller J, Wang T, Jiang X. Genetic and Phenotypic Characterization of GII-4 Noroviruses That Circulated during 1987 to 2008. *Journal of Virology*, 2010, 84 (18) :9595-9607.
- [20] Lindesmith LC, Donaldson EF, Baric RS. Norovirus GII.4 Strain Antigenic Variation. *Journal of Virology*, 2011, 85 (1) :231-242.
- [21] Lindesmith LC, Beltramello M, Donaldson EF, Corti D, Swanstrom J, Debbink K, Lanzavecchia A, Baric RS. Immunogenetic mechanisms driving norovirus GII.4 antigenic variation. *PLoS Pathog*, 2012, 8 (5) : e1002705.
- [22] Lindesmith LC, Debbink K, Swanstrom J, Vinje J, Costantini V, Baric RS, Donaldson EF. Monoclonal Antibody-Based Antigenic Mapping of Norovirus GII.4-2002. *Journal of Virology*, 2012, 86 (2) :873-883.
- [23] Debbink K, Donaldson EF, Lindesmith LC, Baric RS. Genetic Mapping of a Highly Variable Norovirus GII.4 Blockade Epitope: Potential Role in Escape from Human Herd Immunity. *Journal of Virology*, 2012, 86 (2) : 1214-1226.
- [24] Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD, Cannon JL, Zheng D-P, Vinje J, Baric RS. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Medicine*, 2008, 5 (2) :269-290.
- [25] Chan MCW, Lee N, Ho WS, Law COK, Lau TCK, Tsui SKW, Sung JJY. Covariation of Major and Minor Viral Capsid Proteins in Norovirus Genogroup II Genotype 4 Strains. *Journal of Virology*, 2012, 86 (2) :1227-1232.
- [26] Bull RA, Eden JS, Rawlinson WD, White PA. Rapid Evolution of Pandemic Noroviruses of the GII.4 Lineage. *PLoS Pathogens*, 2010, 6 (3) :e1000831.
- [27] Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, Bruin E, van der Veer BD, Siezen RJ, Koopmans M. Epochal evolution of GGII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *Journal of Virology*, 2007, 81 (18) :9932-9941.
- [28] Iritani N, Kaida A, Kubo H, Abe N, Murakami T, Vennema H, Koopmans M, Takeda N, Ogura H, Seto Y. Epidemic of genotype GII.2 noroviruses during spring 2004 in Osaka City, Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008, 46 (7) :2406-2409.
- [29] Bailly JL, Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Chambon M, Charbonne F, Traore O, Peigue-Lafeuille H. Phylogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: Nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. *Infection Genetics and Evolution*, 2009, 9 (4) :699-708.
- [30] Pybus OG, Rambaut A. Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. *Nature Reviews Genetics*, 2009, 10 (8) :540-550.
- [31] Parra GI, Bok K, Taylor R, Haynes JR, Sosnovtsev SV, Richardson C, Green KY. Immunogenicity and specificity of norovirus Consensus GII.4 virus-like particles in monovalent and bivalent vaccine formulations. *Vaccine*, 2012, 30 (24) :3580-3586.
- [32] Kou XX, Wu QP, Wang DP, Zhang JM. Simultaneous detection of norovirus and rotavirus in oysters by multiplex RT-PCR. *Food Control*, 2008, 19 (7) :722-726.
- [33] Kou XX, Liu JY, Wu QP. Development of a virus concentration method and its application for the detection of noroviruses in drinking water in China. *Journal of Microbiology*, 2007, 45 (1) :48-52.
- [34] Yao L, Wu QP, Wang DP, Kou XX, Zhang JM. Development of monoclonal antibody-coated immunomagnetic beads for separation and detection of norovirus (genogroup II) in faecal extract samples. *Letters in Applied Microbiology*, 2009, 49 (2) :173-178.
- [35] Wang DP, Wu QP, Kou XX, Yao L, Zhang JM. Distribution of norovirus in oyster tissues. *Journal of Applied Microbiology*, 2008, 105 (6) :1966-1972.
- [36] Wang DP, Wu QP, Yao L, Wei MK, Kou XX, Zhang JM. New target tissue for food-borne virus detection in oysters. *Letters in Applied Microbiology*, 2008, 47 (5) : 405-409.

Norovirus epidemic strain G II .4 evolution—A review

Qingping Wu^{1*}, Liang Xue^{1,2}, Jumei Zhang¹

¹ Guangdong Institute of Microbiology, State Key Laboratory of Applied Microbiology (Ministry-Guangdong Province Jointly Breeding Base), South China, Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Culture Collection and Application, Guangdong Open Laboratory of Applied Microbiology, Guangzhou 510070, China

² School of Bioscience and Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

Abstract: Noroviruses are regarded as the leading cause of epidemic gastroenteritis all over the world, with a wealth of genetic diversity. And G II .4 is regarded as the predominant strain, which has constantly infected humans attributed to a fast rate of evolution in the past two decades. With the discovery of virus binding-receptor and understanding of immune specificity, the research of evolution mechanism of the virus has been continuously developed recently. It has been hypothesized that the receptor switching and antigenic drift maintains GII.4 persistence in human populations. Also the RNA viruses, high mutation rate and the limited space of genomic variation have also affected the direction of norovirus evolution.

Keywords: norovirus, genetic diversity, capsid protein, evolution, receptor binding, immunogenicity

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the Strategic Cooperation Project of Guangdong Province and Chinese Academy of Sciences (2009B091300140) and by the National Key Technology Research and Development Program (2012BAK08B07)

Corresponding author. Tel/Fax: +86-20-87688132; E-mail: wuqp203@yahoo.com.cn

Received: 4 August 2012 / Revised: 17 October 2012

1953 年创刊以来所有文章全文上网

从 2008 年 1 月开始《微生物学报》的所有文章开始全文上网了。欢迎广大读者登陆本刊主页 (<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>) 浏览、查询、免费下载全文! 由于《微生物学报》历史久远, 为方便读者查阅, 将刊期变化作以下统计。

《微生物学报》刊、期统计表

2012 年 12 月统计

时间	刊期	卷号	期号
1953 - 1956	半年刊	1 - 4	1 - 2
1957 - 1958	季刊	5 - 6	1 - 4
1959	季刊	7	1 - 2
1959 - 1962	停刊 3 年		
1962	季刊	8	3 - 4
1963 - 1965	季刊	9 - 11	1 - 4
1966	季刊	12	1 - 2
1966 - 1972	停刊 6 年半		
1973 - 1988	季刊	13 - 28	1 - 4
1989 - 2007	双月刊	29 - 47	1 - 6
2008 - 2012	月刊	48 - 52	1 - 12