

## 犬瘟热病毒基因变异及其细胞受体研究进展

赵建军<sup>1</sup>, 闫喜军<sup>1\*</sup>, 吴威<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup> 中国农业科学院吉林特产研究所人兽共患病研究室, 吉林 132109)

(<sup>2</sup> 吉林中特生物技术有限公司, 吉林 132109)

**摘要:** 由犬瘟热病毒 (*Canine distemper virus*, CDV) 引起的犬瘟热 (CD) 一直是对世界养犬业、毛皮动物养殖业以及野生动物保护事业危害最为严重的传染病之一, 甚至在广泛应用疫苗防制 CD 的近年, 世界各地仍有犬或野生动物感染 CDV 并造成 CD 流行的报道。通过对 CDV 主要抗原基因——血凝基因 (H 基因) 氨基酸序列分析, CDV 可分为 6 个基因型。研究证实, CDV 野毒株在抗原性上与疫苗株存在较大差异, 因此推测 H 蛋白抗原变异造成了弱毒疫苗免疫效力的降低进而导致了某些地区 CD 的爆发。CDV 作为一种宿主范围广泛的病毒, 其细胞受体——信号淋巴细胞激活因子 (SLAM) 和硫酸乙酰肝素 (HS) 在哺乳动物体内的广泛存在是 CDV 跨物种间感染的重要因素。本文就国内外最新研究进展并结合作者的工作, 对上述问题进行了综述和探讨。

**关键词:** 犬瘟热病毒; 基因变异; 基因型; 细胞受体

中图分类号: R37 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209 (2008) 07-0986-06

犬瘟热 (*Canine distemper*, CD) 是由犬瘟热病毒 (*Canine distemper virus*, CDV) 感染引起的一种急性、高度接触性传染病, 可引起大批犬、狐、貉<sup>1</sup> 和貂等动物发病, 死亡率 30~80%, 雪貂高达 100%<sup>[1]</sup>。近年来, 伴随着生态环境的改变、动物和病毒的进化, CDV 的自然感染宿主已由传统的犬科 (*Canidae family*)、鼬科 (*Mustelidae family*) 及浣熊科 (*Procyonidae family*) 扩展到了食肉目 (*Carnivora* Oder) 所有 8 个科及偶蹄目猪科 (*Suidae family*)、灵长目猕猴属 (*Macaca Lincepede*) 和鳍足目海豹科 (*Phocidae family*) 等多种动物, 并且 CDV 自然感染的宿主范围还有不断扩大的趋势<sup>[2-4]</sup>, 甚至从人的变形性骨炎 (Paget) 患者体内也检测到了 CDV 的核酸<sup>[5, 6]</sup>。尤其近年来, 免疫动物爆发犬瘟热的病例在世界多个国家和地区都有报道, 通过基因分析发现, 现地流行的 CDV 野毒株存在多个基因型, 并且与当前使用的疫苗弱毒株在抗原性上存在明显差异, 致使人们对 CDV 弱毒疫苗能否保护免疫动物抵抗流行 CDV 野毒株

的感染提出了质疑。因此, 关于 CDV 感染宿主的细胞受体和病毒基因变异的研究成为当前动物病毒学界和医学界研究的热点。

### 1 病毒的基因组

犬瘟热病毒 (*Canine distemper virus*, CDV) 属于副粘病毒科 (*Paramyxoviridae*), 副粘病毒亚科 (*Paramyxovirinae*), 麻疹病毒属 (*Morbillivirus*), 该属的成员除与其亲缘关系最近的麻疹病毒 (*Measle virus*, MV) 外, 还包括牛瘟病毒 (*Rinderpest virus*, RPV)、小反刍兽瘟疫病毒 (*Peste des petits ruminants pestivirus*, PPRV)、海豹瘟热病毒 (*Phocine distemper virus*, PDV) 和海豚瘟热病毒 (*Porpoise morbillivirus*, PMV)<sup>[7, 8]</sup>。犬瘟热病毒粒子具有囊膜, 其内部为被螺旋状核衣壳蛋白 (Nucleocapsid protein, N) 包裹的基因组, 为单股不分节段、非重叠的负链 RNA, 大小约由 15690 个核苷酸组成, 它编码的基因从基因组

基金项目: 科技部科研院所社会公益研究专项(2005DIB4J048)

\*通讯作者。Tel: +86-432-6513435; Fax: +86-432-4701168; E-mail: yanxijungmp@163.com

作者简介: 赵建军(1980-), 男, 山东潍坊人, 研究实习员, 硕士, 研究方向为犬瘟热病毒分子生物学研究。E-mail: jianjunzhao2004@yahoo.com.cn

收稿日期: 2008-01-17; 修回日期: 2008-03-20

3 端到 5 端依次为：3 端前导序列 (3 leader sequence)、核衣壳蛋白基因 (N)、磷蛋白基因 (P)、基质膜蛋白基因 (M)、融合蛋白基因 (F)、血凝蛋白基因 (H) 和大蛋白基因 (L) 6 个互不重叠的结构基因以及 5 端尾随序列 (5 trailer sequence), V 和 C 两个非结构蛋白基因位于为磷蛋白基因 (P) 内部 (图 1), 按基因变异率从高到低依次为 H、N、L、P、F 和 M 基因<sup>[9]</sup>。

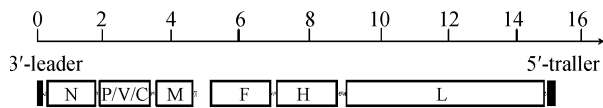


图 1 CDV 基因组结构模式图

Fig. 1 Genomic organization of CDV.

### 1.1 H 蛋白决定病毒组织嗜性

H 蛋白是 CDV 囊膜表面的糖蛋白之一, 为构成囊膜纤突的主要成份, 为典型的  $\alpha$  型糖蛋白, 毒株不同其基因编码的氨基酸残基数也不同, Onderstepoort 疫苗株编码 604 个氨基酸残基, 而 Convac 株和野毒株编码 607 个氨基酸残基<sup>[10]</sup>。H 蛋白在病毒感染过程中至少存在以下两个方面作用: 首先, 病毒通过 H 蛋白识别并吸附到细胞表面受体上启动病毒的感染过程, 因此 H 蛋白决定了病毒的组织嗜性 CDV 和宿主的特异性; H 蛋白的另一个作用是协助 F 蛋白使 CDV 以囊膜与宿主细胞膜发生融合的方式进入宿主细胞。von Messing 等 (2001) 利用建立的反向遗传操作系统证实不同毒株对宿主细胞的融合能力主要取决于 H 蛋白而非 F 蛋白<sup>[11]</sup>。2004 年 von Messing 又通过对 H 蛋白氨基酸的定点突变鉴定了其识别受体并启动膜融合的 6 个必需氨基酸残基, 它们位于 H 蛋白结构上临近的 2 个功能区<sup>[12]</sup>。

H 蛋白作为诱导机体产生中和抗体的主要蛋白之一, 在抗 CDV 免疫中也起着非常重要的作用, 试验证实抗 CDV H 蛋白的单抗对试验小鼠的保护力强于抗 F 蛋白的单抗<sup>[13]</sup>。此外, H 蛋白至少含有一个细胞毒性 T 淋巴细胞表位, 能够诱发特异的 CTL 活性<sup>[14]</sup>, 因此, H 蛋白的抗原性变异对 CDV 逃避动物机体的免疫监视有着重要意义。

### 1.2 F 蛋白介导病毒与细胞膜融合

F 蛋白是位于 CDV 囊膜上的  $\alpha$  型糖蛋白, 为病毒感染细胞所必需的重要成分, 病毒通过其完成囊膜与细胞膜的融合, 使病毒穿过细胞膜, 而进入到细胞

内部进行复制。感染病毒的细胞和相邻细胞之间的融合导致产生多核巨细胞或合胞体。F 基因翻译的最初产物是 F0 蛋白, 其在蛋白水解酶的作用下, 裂解为 F1 和 F2 蛋白, 二者再通过二硫键连接成具有功能活性的异种蛋白二聚体。F0 裂解后, 在 N 端暴露出一个强疏水区 (F0 的 90~121 位氨基酸残基), 它能直接与细胞膜作用, 诱导膜融合, 故该区域又称为融合肽 (Fusion peptide), 其序列在麻疹病毒属中非常保守<sup>[15]</sup>。研究发现虽然针对 F 蛋白的单抗不能完全中和 CDV, 但其诱导的免疫反应能阻止病毒感染, 并且在有病毒增殖的情况下抑制症状的发生<sup>[16]</sup>。

## 2 CDV 的基因变异与分型

### 2.1 H 基因为分型依据

CDV 只有一个血清型, 但通过大量针对病毒蛋白的单抗分析发现 H 蛋白的变异率在所有结构蛋白中是最高的, 通过对 H 全基因编码的氨基酸序列构建的系统发育树显示, 其可明显分为几个不同的遗传分支, 根据分支上 H 基因氨基酸序列同源性高于 95% 的毒株可归为同一基因型的原则<sup>[10,17]</sup>, 到目前为止, CDV 主要可区分为亚洲型 (Asia- )、欧洲型 (Europe)、美国型 (USA 或 America)、北极型 (Arctic) 和疫苗型 (Vaccine 或 Old CDVs) 6 个基因型<sup>[18~20]</sup>。前 5 个基因型均由 CDV 野毒株组成, 并且均与起源于上世纪 50~60 年代的弱毒疫苗株在遗传关系上存在较远距离。由此可见, CDV 基因型的分布与地理差异而非宿主种类有较大的相关性, 但多数国家或地区都存在“非主流”基因型 CDV 的流行, 随着全球贸易的频繁和野生动物的迁徙, 地理差异已经越来越难成为影响 CDV 基因型分布的主要因素。最近, Calderon 等 (2007) 对阿根廷国内流行的 24 株 CDV 野毒 H 基因序列分析发现, 其与以上 6 个基因型均具有较低的同源性, 在系统发育树上单独形成了一个遗传分支<sup>[21]</sup>。Martella 等 (2007) 根据不同基因型 CDV H 基因变异特点设计 6 对引物, 建立了一种能鉴别检测不同基因型 CDV 的基于 H 基因的半套式 PCR (hemi-nested PCR) 方法<sup>[22]</sup>。通过对多个国家共 27 株不同基因型 CDV 参考株和 36 株现地分离株的检测验证, 证实该方法能敏感且快速地对现地流行株和疫苗株进行鉴别检测和基因分型。近来, 在日本、美国和欧洲等国家或地区均有犬或野生动物感

染不同基因型 CDV 并造成 CD 爆发的报道<sup>[18-20]</sup>。在我国,何洪彬等(2000年)通过对 giant panda 株、lesser panda 株和 Liu 株 CDV H 基因的序列分析,首次报道我国 CDV H 具有广泛的遗传多样性,存在不同的基因型<sup>[23]</sup>,但没有阐明具体基因型的划分情况。王君玮等(2007年)通过对狐、貉和水貂源共 5 株 CDV 野毒和疫苗株部分 H 基因氨基酸序列分析,发现两者之间存在较低的同源性(89.7%~91.8%)<sup>[24]</sup>,推测近期某些地区 CD 的流行和免疫失败现象的发生与国内使用的疫苗株和野毒株的遗传关系甚远有关。本研究室通过对 2006~2007 年来自不同省份狐、貉和水貂源共 19 株 CDV 野毒 H 全基因克隆测序后,通过与 GenBank 登录的不同基因型 CDV 参考株构建系统发育树,证实其与我国当前在毛皮动物中广泛应用的 CDV<sub>3</sub>疫苗株 H 基因遗传关系较远<sup>[25]</sup>,氨基酸同源性普遍较低,为 90.1%~91.4%,包括 fox/HeB(07)1/CHN、raccoon dog/SD(06)1/CHN 和 mink/LN(07)1/CHN 等 18 株均属于我国 CDV 流行的主要基因型——Asia-型,与我国分离的犬源 CDV TN 株和 guizhou 株处于同一基因型,而仅有 fox/HL/CHN 株属于 Arctic 基因型,与犬源 Liu 株处于同一基因型(文章待发表),提示我国养殖狐、貉和水貂 CDV 的感染情况可能与犬的感染和带毒有着密切联系。

## 2.2 H 基因变异导致抗原性改变

通过对 H 蛋白分析发现,所有 CDV 野毒株 H 蛋白均存在 8~9 个潜在 N-连接糖基化位点,而疫苗株为 4 个(Onderstepoort 株)或 7 个(Convac 株),其中 309~411 位的 N-连接糖基化位点为 CDV 野毒株所特有的,H 蛋白 N-连接糖基化位点的差异可能影响病毒的抗原性<sup>[10,26]</sup>。Iwatsuki 等(1997)通过感染 CDV 犬的血清与 Onderstepoort 疫苗株和日本流行 CDV 野毒株(Yanaka 和 Hamamatsu 株)进行病毒中和实验(VN)分析,发现其血清中针对 CDV 野毒株的中和抗体效价明显高于 Onderstepoort 疫苗株,显示当时在日本流行的 CDV 野毒株与 Onderstepoort 疫苗株存在的中和表位差异<sup>[26]</sup>。Iwatsuki 等(2000)进一步应用针对 CDV H 蛋白的 4 株单抗与不同时期分离的 7 株 CDV 野毒和 4 株疫苗分别进行免疫荧光、放射免疫沉淀分析和病毒中和试验,结果显示其中有一株单抗与最近分离的 6 株 CDV 野毒反应较弱而与早期分离的一株 CDV 野毒和 4 株疫苗株却有较强的反应,表明最新分离的 CDV 野毒株 H 蛋白在该单抗识别的

抗原区已经发生了改变<sup>[9]</sup>。H 蛋白作为诱导机体产生中和抗体的主要保护性抗原,其抗原性的改变很可能导致 CDV 野毒逃避机体的免疫监视,造成某些地区 CD 的爆发。

CDV 基因变异最终导致新基因型的出现。在日本,1998 年之前所检测到的 CDV 野毒株只有一个基因型(Asia-I),其 H 基因的同源性高达 98%以上。1998 年首次从感染犬体内检测到 4 株另一基因型(Asia-型)的 CDV 野毒<sup>[17]</sup>,其与 Asia-型 CDV 野毒 H 基因氨基酸序列同源性为 92%~94%,比后者缺少 584~586 位的潜在 N-连接糖基化位点,与当时美国、欧洲或其它地区流行的 CDV 野毒株也有较大的差异(同源性为 92~94%),而与 Onderstepoort 和 Convac 疫苗株遗传关系比 Asia-基因型更远(同源性为 89~90%),可能在弱毒疫苗的免疫压力下,CDV 的基因变异趋向于远离 CDV 疫苗株的方向,最终出现了新的基因型。Lan(2006)通过对分离的 Ac96I(Asia-型)和 007LmT 株(Asia-型)CDV 野毒进行动物攻毒试验,根据对感染犬临床症状和病理学观察,发现前者比后者具有更强毒力<sup>[27]</sup>,但两者毒力上的差异是否是由 H 蛋白上 584~586 位潜在 N-连接糖基化位点差异引起的还需要后续试验的证实。在美国,Lednicky 等(2004)对分离自浣熊体内的 CDV 野毒株的 F、P 和 H 基因序列比较显示,2000~2001 年与 1998 年在美国浣熊中流行的 CDV 在基因序列有明显差异,在遗传系统发育树上处于美国型(America 型)的不同两个基因簇(其建议将其分为 America1 和 America2 基因型),前者对浣熊的致病性和致死率更高于后者,并且与 CDV 疫苗株在遗传距离上更远<sup>[28]</sup>。但是否新基因型的出现预示着更强毒力 CDV 野毒株的“诞生”,还需要在世界更广泛范围内研究。在日本和墨西哥,Lan 等<sup>[29]</sup>(2006)和 Simon 等<sup>[30]</sup>(2007)分别通过对免疫发病犬中分离的 3 株 CDV 的 N、P 和 H 基因序列的分析表明,其基因序列与免疫的疫苗株序列同源性较低,排除了 CDV 的感染是由于当前疫苗株的变异导致毒力返祖的可能。

## 3 CDV 感染的细胞受体

细胞表面受体为病毒的组织嗜性和感染宿主范围的决定因素,CDV 的跨种间传播现象与其感染宿主的细胞受体的表达有着密切关系。继 Tatsuo 等<sup>[31]</sup>(2000)发现人的信号淋巴细胞激活因子 SLAM(又

称 CD150) 为麻疹病毒 (MV) 感染的细胞受体后, 其又通过 CDV 野毒株在人工表达 SLAM 的 CHO 细胞上感染试验相继证实犬和牛的 SLAM 分别为 CDV 和 RPV 感染的受体<sup>[32]</sup>, 与 CDV 野毒株不同, Onderstepoort 疫苗株由于在鸡胚成纤维细胞和 Vero 细胞上的传代致弱使其识别的受体已发生改变。Tatsuo 等<sup>[33]</sup> (2001) 和 Seki 等<sup>[34]</sup> (2003) 还同时发现 MV、CDV 和 RPV 都能利用多种哺乳动物淋巴细胞上表达的 SLAM 作为感染的受体, 应用能够稳定表达犬 SLAM 的 Vero-DST 细胞系较 Vero 或 B95a 细胞系能快速且敏感地分离出 CDV 野毒株。SLAM 作为一种在激活淋巴细胞和成熟树突状细胞上高水平表达的糖蛋白, 是免疫球蛋白超家族成员之一, 结构包括位于细胞外的 V 和 C2 结构域和与之相连位于细胞质的 SH2 结构域, 其中 V 结构域为 CDV H 蛋白所识别并与其结合所必需的<sup>[35]</sup>。SLAM 分子在牛和犬等不同种属哺乳动物之间具有较高的同源性, CDV 以 SLAM 作为感染的细胞受体, 很好的解释了病毒在体内组织的定位及其感染的淋巴细胞嗜性和造成感染宿主的机体免疫抑制等病理现象, 但却很难解释 CDV 在感染宿主体内肺脏、肝脏、胃肠道等非表达 SLAM 的组织细胞中大量分布的现象。Fujita 等 (2007) 应用硫酸乙酰肝素 (heparin sulfate, HS) 的类似物——肝素 (heparin) 处理 CDV 病毒后, 可以明显降低其对 SLAM 阴性细胞——293 细胞 (人胚肾上皮细胞) 的感染性, 而降低的强度随着肝素的浓度增加而增加, 具有明显剂量依赖性。另一方面, 利用肝素酶 (heparinase) 处理 293 细胞也能显著降低 CDV 的感染性, 表明位于 293 细胞上的肝素样分子 (heparin-like molecule) 参与了 CDV 的吸附和入侵, Fujita 等进一步验证这种分子为硫酸乙酰肝素 (HS), 其能同时与 CDV 的吸附蛋白 (H) 和融合蛋白 (F) 结合介导病毒对细胞的感染, 当受体 SLAM 和 HS 同时表达时, 病毒主要选择前者作为感染的受体, 而在 SLAM 阴性细胞中病毒的感染则依靠受体 HS<sup>[36]</sup>。现已知 HS 为多种病毒包括副粘病毒科的人的 III 型副流感 (HPIV-3) 呼吸道合胞体病毒 (RSV) 和牛瘟病毒 (RPV) 体内感染的细胞受体<sup>[36]</sup>, 因此, HS 作为除 SLAM 外的另一种 CDV 感染受体的发现和进一步研究, 能够更好的解释 CDV 在宿主体内的组织嗜性和感染宿主的广泛性。CDV 细胞受体的发现, 对更深入地研究 CDV 感染的分子机制, CDV 跨宿主种间传播现象以及设计

阻断 CDV 感染的药物等研究领域奠定了重要基础。

#### 4 结语

目前, 针对 CD 的预防主要还是通过弱毒疫苗接种的方式, 虽然 CDV 野毒株在其抗原性上与疫苗株存在较大差异, 而且部分 CDV 野毒株基因变异也趋向远离疫苗株的方向, 但没有直接证据显示, 当前疫苗株不能保护被免疫动物抵抗 CDV 野毒株的攻击; 而免疫动物感染 CDV 的原因除了与疫苗免疫效力有着密切关系外, 包括疫苗的质量, 动物免疫时过高的母源抗体以及免疫动物已感染其它免疫抑制性疾病等问题也是其感染 CDV 的重要因素。此外, 在某些地区, CDV 在带毒野生动物中跨宿主传播也是 CD 爆发的重要原因<sup>[37]</sup>。

基于 CDV 野毒株在鸡胚成纤维细胞和 Vero 细胞上系列传代培育的 Onderstepoort 等弱毒疫苗株, 具有较高的遗传稳定性和安全性, 在动物体内应用无毒力返祖的报道, 但作为一种减毒疫苗, 其保护免疫动物抵抗 CDV 野毒感染的同时, 对于少数免疫缺陷幼犬或野生动物在一定程度上却具有潜在的致病性<sup>[38, 39]</sup>。此外, 弱毒疫苗的广泛应用在防制 CD 的同时, 对 CDV 野毒株感染和疫苗接种动物的鉴别诊断也带来较大困难, 因此, 借助基因工程技术研制新型疫苗或对现有疫苗进行改造也成为该研究领域的重要目标。

#### 参 考 文 献

- [1] Löffler S, Lottspeich F, Lanza F, *et al.* CD9, A tetraspan transmembrane protein, renders cells susceptible to canine distemper virus. *J Virol*, 1997, 71(1): 42-49.
- [2] Appel MJ, Yates RA, Foley GL, *et al.* Canine distemper epizootic in lions, tigers, and leopards in North America. *J Vet Diagn Invest*, 1994, 6 (3): 277-288.
- [3] Yoshikawa Y, Ochikub F, Matsubara Y, *et al.* Natural infection with canine distemper virus in a Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Vet Microbiol*, 1989, 20 (3): 193-205.
- [4] Carpenter MA, Appel M.J, Roelke-Parker M.E, *et al.* Genetic characterization of canine distemper virus in Serengeti carnivores. *Vet Immunol Immunopathol*, 1998, 65 (2-4): 259-266.
- [5] Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA, *et al.* Detection of canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Bone*, 1998, 23 (2): 171-175.
- [6] Hoyland JA, Dixon JA, Berry JL, *et al.* A comparison of in situ hybridization, reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and in situ-RT-PCR for the detection of canine distemper virus RNA in Paget's disease. *J Virol Methods*, 2003,

- 109 (2): 253–259.
- [7] Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, *et al.* Virus Taxonomy. VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses [M]. San Diego: Elsevier Academic Press. 2005.
- [8] Harder TC, Osterhaus AD. Canine distemper virus – a morbillivirus in search of new hosts? *Trends in Microbiology*, 1997, 5: 120–124.
- [9] Iwatsuki K, Tokiyoshis S, Hiaryame N, *et al.* Antigenic differences in the proteins of canine distemper virus. *Vet Microbiol*, 2000, 71: 281–286.
- [10] Bolt G, Jensen TD, Gottschalck E, *et al.* Genetic diversity of the attachment (H) protein gene of current isolates of canine distemper virus. *J Gen Virol*, 1997, 78: 367–372.
- [11] von Messling V, Zimmer G, Herrler G, *et al.* The hemagglutinin of canine distemper virus determines tropism and cytopathogenicity. *J Virol*, 2001, 75 (14): 6418–6427.
- [12] von Messling V, Oezguen N, Zheng Q, *et al.* Nearby clusters of hemagglutinin residues sustain SLAM-dependent canine distemper virus entry in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol*, 2005, 79(9): 5857–5862.
- [13] Hirayama N, Senda M, Nakishima N, *et al.* Proective effects of monoclonal antibodies against lethal canine distemper virus infection in mice. *J Gen Virol*, 1991, 72(11): 2827–30.
- [14] Hiram K, Togashi K, Vakasa C, *et al.* Cytotoxic T-lymphocyte activity specific for hemagglutinin(H) protein of canine distemper virus in dogs. *J Vet Med Sci*, 2003, 65(1): 109–112.
- [15] Alkhatib GJ, Roder C, Riehardson D, *et al.* Characterization of a cleavage mutant of the measles virus fusion protein defective in syncytium formation. *J Virol*, 1994, 68: 6770–6774.
- [16] Norrby E, Utter G, Orvell C, *et al.* Protection against canine distemper virus in dogs after immunization with isolated fusion protein. *J Virol*, 1986, 58(2): 536–41.
- [17] Mochizuki M, Hashimoto M, Hagiwara S, *et al.* Genotypes of canine distemper virus determined by analysis of the hemagglutinin genes of recent isolates from dogs in Japan. *J Clin Microbiol*, 1999, 37 (9): 2935–2942.
- [18] Lan NT, Yamaguchi R, Furuya Y, *et al.* Pathogenesis and phylogenetic analyses of canine distemper virus strain 007Lm, a new isolate in dogs. *Vet Microbiol*, 2005, 110 (3-4): 197–207.
- [19] Lan NT, Yamaguchi R, Kawabata A, *et al.* Comparison of molecular and growth properties for two different canine distemper virus clusters, Asia 1 and 2 in Japan. *J Vet Med Sci*, 2007, 69(7): 739–44.
- [20] Martella V, Pratelli A, Cirone F, *et al.* Detection and genetic characterization of canine distemper virus (CDV) from free-ranging red foxes in Italy. *Mol Cell Probes*, 2002, 16(1): 77–83.
- [21] Calderon MG, Remorini P, Periolo O, *et al.* Detection by RT-PCR and genetic characterization of canine distemper virus from vaccinated and non-vaccinated dogs in Argentina. *Vet Microbiol*, 2007, 125(3-4): 341–9.
- [22] Martella V, Elia G, Lucente MS, *et al.* Genotyping canine distemper virus (CDV) by a hemi-nested multiplex PCR provides a rapid approach for investigation of CDV outbreaks. *Vet Microbiol*, 2007, 16 (1-2): 32–42.
- [23] 何洪彬, 李金中, 夏咸柱, 等. 熊猫等动物犬瘟热病毒附着蛋白基因的遗传多样性. *病毒学报* (*Chinese Journal of Virology*), 2000, 16(3): 238–241
- [24] 王君玮, 姜平, 王志亮, 等. 貂、狐、貉源犬瘟热病毒分离株 H 和 N 基因的遗传多样性分析. *南京农业大学学报* (*Journal of Nanjing Agricultural University*), 2007, 30(4): 108–113
- [25] 程世鹏, 闫喜军, 吴威, 等. 犬瘟热弱毒株 CDV<sub>3</sub> 生物学特性鉴定. *经济动物学报* (*Journal of Economic Animal*), 2004, 8(3): 142–145.
- [26] Iwatsuki K, Miyashita N, Yoshida E, *et al.* Molecular and phylogenetic analyses of the haemagglutinin (H) proteins of field isolates of canine distemper virus from naturally infected dogs. *J Gen Virol*, 1997, 78 (2): 373–80.
- [27] Lan NT, Yamaguchi R, Inomata A, *et al.* Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of canine distemper in vaccinated dogs. *Vet Microbiol*, 2006, 115 (1-3): 32–42.
- [28] Lednicky JA, Dubach J, Kinsel MJ, *et al.* Genetically distant American canine distemper virus lineages have recently caused epizootics with somewhat different characteristics in raccoons living around a large suburban zoo in the USA. *Virol J*, 2004, 1: 2.
- [29] Lan NT, Yamaguchi R, Inomata A, *et al.* Comparative analyses of canine distemper viral isolates from clinical cases of canine distemper in vaccinated dogs. *Vet Microbiol*, 2006, 115 (1-3): 32–42.
- [30] Simon-Martínez J, Ulloa-Arvizu R, Soriano VE, *et al.* Identification of a genetic variant of canine distemper virus from clinical cases in two vaccinated dogs in Mexico. *Vet J*, 2008 175(3): 423–426.
- [31] Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, *et al.* SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature*, 2000, 406(6798): 893–897.
- [32] Ono N, Tatsuo H, Hidaka Y, *et al.* Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. *J Virol*, 2001, 75(9): 4399–4401.
- [33] Tatsuo H, Ono N, Yanagi Y, Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. *J Virol*, 2001, 75(13): 5842–5850.
- [34] Seki F, Ono N, Yamaguchi R, *et al.* Efficient isolation of wild strains of canine distemper virus in Vero cells expressing canine SLAM (CD150) and their adaptability to marmoset B95a cells. *J Virol*, 2003, 77(18): 9943–9950.
- [35] Ono N, Tatsuo H, Tanaka K, *et al.* V domain of human SLAM (CDw150) is essential for its function as a measles virus receptor. *J Virol*, 2001, 75(4): 1594–1600.
- [36] Fujita K, Miura R, Yoneda M, *et al.* Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: Involvement of heparin-like molecule in CDV infection. *Virology*, 2007, 359(2): 324–335.

- [37] Maes R, Wise A, Fitzgerald S, *et al.* A canine distemper outbreak in Alaska: diagnosis and strain characterization using sequence analysis. *J Vet Diagn Invest*, 2003, 15: 213–220.
- [38] Appel MJ, Summers BA, Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Vet Microbiol*, 1995, 44(2-4): 187–191.
- [39] Kommonen C, Rudback E, Anttila M, *et al.* Canine distemper of vaccine origin in European mink, *Mustela lutreola*—a case report. *Vet Microbiol*, 2003, 92: 289–293.

## Genetic variations and cellular receptors of *Canine distemper virus*—A review

Jianjun Zhao<sup>1</sup>, Xijun Yan<sup>1\*</sup>, Wei Wu<sup>1,2</sup>

<sup>(1)</sup>Division of Zoonosis, Institute of Special Economic Animal and Plant Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Jilin 132109, China

<sup>(2)</sup>Jilin Zhongte Biotechnological Co. Ltd, Jilin 132109, China

**Abstract:** Canine distemper (CD) caused by *Canine distemper virus* (CDV) was first reported in 1905, and has been one of the most serious contagious diseases of dogs as well as other carnivores. Recently, increasing cases of canine distemper (CD) both in vaccinated and unvaccinated dogs and in wildlife have been reported in Japan, America, Europe and Africa. Based on phylogenetic analysis of the hemagglutinin (H) gene sequences, six genotypes of CDV were distinguished. Antigenic heterogeneity of the H protein that provides an important protective antigen against CDV infection has been observed between wild-type CDV and vaccine strains. So it was suspected that the vaccines currently used can no longer efficiently protect animal from present-day circulating CDV infection. The host range of CDV includes all species of the families *Canidae* and many other species. Both signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) and heparin sulfate (HS) expressed on the cells of the immune system or other non-lymphoid tissues can act as the cellular receptors for CDV, and are one of the major determinants of the host range and tissue tropism. In this review, we discussed the above-mentioned issues based on the recent research progress and the studies in our laboratory.

**Keywords:** *Canine distemper virus*; genetic variation; genotype; cellular receptor<sup>2</sup>

Supported by the Grant of Social Benefit Research for Academy or Institute of Science of Ministry of Science and Technology of China (2005DIB4J048)

\*Corresponding author. Tel: +86-432-6513435; Fax: +86-432-4701168; E-mail: yanxijungmp@163.com

Received: 17 January 2008/ Revised: 20 March 2008

### 科学出版社科学出版中心生物分社新书推介(2008-05)

#### 生命科学实验设计指南

【美】D.J. 格拉斯 著；丛羽生 等译

978-7-03-021341-9 ¥35.00 2008年5月30日 出版

随着人类和其他物种基因组的破译，生物信息科学的发展，生命科学已成为 21 世纪最为活跃、发展最为迅速的先导性学科之一。国内各高校十分重视生命科学的发展，相继设立了本科生创新科研项目以及研究策略和实验设计方面的课程。研究生培养也以科学研究水平为标准。本书作者基于多年教学科研经验以及与著名专家学者交流的基础，对生物学研究策略和实验设计进行深入细致的解析。

本书可作为生命科学专业高年级本科生和研究生的教材和参考资料。



欢迎各界人士邮购科学出版社各类图书（免邮费）

邮购地址：北京东黄城根北街 16 号 科学出版社 科学销售中心 邮编：100717

联系人：周文宇 联系电话：010-64031535（带传真）

更多精彩图书请登陆网站 <http://www.lifescience.com.cn>，欢迎致电索要书目