

蓝舌病病毒抗宿主干扰素免疫应答机制研究进展

李其沙, 蔡旭研, 罗世美, 陈韵伊, 易华山*, 马鲜平*

西南大学 动物医学院, 重庆 402460

李其沙, 蔡旭研, 罗世美, 陈韵伊, 易华山, 马鲜平. 蓝舌病病毒抗宿主干扰素免疫应答机制研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(12): 4439-4451.

LI Qisha, CAI Xuyan, LUO Shimei, CHEN Yunyi, YI Huashan, MA Xianping. Advances in the anti-host interferon immune response of bluetongue virus[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(12): 4439-4451.

摘要: 蓝舌病病毒(bluetongue virus, BTV)常通过媒介昆虫库蠓叮咬感染绵羊、牛、鹿等,引起家养及野生反刍动物蓝舌病(bluetongue, BT)。目前BT在全球亚热带甚至温带地区广泛分布,严重威胁世界畜牧业发展及国际贸易。本文介绍了BTV结构及其细胞侵入过程,并对宿主细胞抗BTV免疫应答以及BTV非结构蛋白NS3、NS4和结构蛋白VP3、VP4等拮抗宿主细胞天然免疫应答机制进行综述,为深入了解BTV拮抗宿主细胞干扰素(interferon, IFN)免疫应答的分子机制及研究BTV致病机制和新型疫苗提供了参考。

关键词: 蓝舌病病毒; 干扰素免疫应答; 非结构蛋白; 病毒-宿主互作; 抗病毒免疫

Advances in the anti-host interferon immune response of bluetongue virus

LI Qisha, CAI Xuyan, LUO Shimei, CHEN Yunyi, YI Huashan*, MA Xianping*

College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 402460, China

Abstract: Bluetongue virus (BTV) usually infects sheep, cattle, deer and other domesticated and wild ruminants through the bite of the vector insects, *Culicoide*, causing bluetongue (BT). BT in subtropical and even temperate regions poses a serious threat to the development and international trade of the livestock industry. This article introduced the structure and cellular invasion, and summarized the mechanisms of anti-BTV immune response of host cells and

资助项目: 西南大学大学生创新创业训练项目(X202410635225); 重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0419)

This work was supported by the Southwest University Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (X202410635225) and the Chongqing Natural Science Project (CSTB2022NSCQ-MSX0419).

*Corresponding authors. E-mail: MA Xianping, xianpingma@163.com; YI Huashan, dyxyihuashan@swu.edu.cn

Received: 2024-01-28; Accepted: 2024-06-05; Published online: 2024-06-06

antagonism of host cell innate immune response by the non-structural proteins (e.g., NS3 and NS4) and structural proteins (e.g., VP3 and VP4) of BTV. This review provided a basis for understanding the antagonism mechanisms of BTV against the interferon (IFN) immune response in the host cell and the pathogenesis of BTV as well as for developing novel vaccines against this virus.

Keywords: bluetongue virus; interferon (IFN) immune response; non-structural protein; virus-host interaction; antiviral immunity

蓝舌病病毒(bluetongue virus, BTV)是呼肠孤病毒科环状病毒属的可严重危害绵羊、牛等家畜及鹿等野生反刍动物的一种虫媒病毒,主要传播媒介是库蠓等吸血性昆虫^[1]。BTV 感染绵羊、牛、鹿等反刍动物导致以精神沉郁、发热、口腔糜烂或溃疡、流涎、流鼻液、鼻黏膜充血出血、舌发绀以及蹄部病变等为临床特征的蓝舌病(bluetongue, BT)^[2-3]。目前,全球已发现至少 29 种 BTV 血清型(BTV-1–BTV-29),不同血清型之间无交叉保护作用,且新的血清型仍在持续增加。欧洲流行的 BTV-8 对绵羊、牛、鹿等威胁最大,能够穿过牛胎盘屏障引起先天性感染,进行垂直传播,临床上呈现出流产、死胎和胎儿发育异常等^[4-5]。BTV 的流行具有明显的季节性及地域性,主要分布在北纬 40°至南纬 35°(40°N–35°S)之间的区域;随着全球变暖、国际贸易及虫媒扩散迅速向高纬度地区传播蔓延^[6-7]。据世界动物卫生组织(World Organisation for Animal Health, WOA)报道,感染 BT 后绵羊的病死率为 2%–30%,有时高达 70%,甚至 100%^[8]。我国自 1979 年在云南省师宗县首次分离到 BTV 后,在云南、广东、四川、重庆、新疆等 29 个地区陆续检测出 BTV-1–5、BTV-7、BTV-9、BTV-12、BTV-15、BTV-16、BTV-21、BTV-24 及 BTV-29 这 13 种血清型。目前我国已经完成 BTV 血清 1 型、7 型、15 型、16 型和 21 型病毒全基因组测序工作, BTV-21 5149E 株的全基因组测序结果表明该毒株的 Segment 6 节段可能来源于日本分离的 BTV-16

KSB-6/C/08 株,这意味着已出现不同血清型 BTV 的重组病毒^[9],严重威胁着我国畜牧业和畜产品进出口贸易的发展^[10]。

天然免疫系统(innate immune system)作为机体抗病毒免疫应答的重要防线, I 型干扰素(interferon α , IFN- α)信号对于宿主抵抗病原体感染和自身免疫性疾病至关重要。当病毒侵入机体后,宿主细胞对入侵的病毒通过模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)识别并激活 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)、抑制性 KB 激酶 ϵ (inhibitory KB kinase ϵ , IKK ϵ)信号分子、IFN 调节因子 3 (IFN regulatory factor-3, IRF-3)和核因子 NF-KB 等,产生具有启动与增强抗原递呈、抑制病毒复制等广泛生物学活性的干扰素(interferon, IFN)。IFN 激活 JAK-STAT 信号通路及干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)而发挥抗病毒免疫应答作用。而 BTV 感染宿主细胞后可通过各种自身编码蛋白抑制 IFN 信号通路拮抗 IFN 免疫应答,本文对 BTV 侵染及其编码蛋白拮抗宿主 IFN 免疫应答反应的调控机制进行综述。

1 蓝舌病病毒的结构及其细胞侵染过程

1.1 蓝舌病病毒的结构

BTV 是双链 RNA (dsRNA)病毒,粒子呈圆形、二十面体对称,无囊膜,具有 10 条分节段的 dsRNA (S1–S10),编码 VP1 (S1)、VP2 (S2)、VP3 (S3)、VP4 (S4)、VP5 (S6)、VP6 (S9)、VP7

(S7)这7种结构蛋白和NS1(S5)、NS2(S8)、NS3(S10)、NS3a(S10)、NS4(S9)和NS5(S10)^[11]至少6种非结构蛋白^[12]。BTV的结构蛋白由外层衣壳蛋白(VP2、VP5)、核心颗粒(VP7、VP3)和次要蛋白(VP1、VP4、VP6)组成,而在感染的宿主细胞中会产生NS1、NS2、NS3/NS3a、NS4和NS5这6种非结构蛋白(图1)^[13]。

1.2 蓝舌病毒的吸附与侵入

VP2介导BTV的吸附及侵入,是宿主中和抗体的结合位点,其保守区域具有诱导交叉保护性免疫反应的能力^[14-15]。VP2也是BTV结构蛋白中变异性最大的蛋白,其单体分为4个不同的区域:中心蛋白质(hub)、发夹(hairpin)、金字塔形体(body)和外部顶点(tip)。hub包含一个10股血凝素样 β 折叠桶,驱动单体相互作用的三聚体和具有唾液酸受体结合的口袋,在hub和body结构域的交界面还发现了四面体样的锌指基序CCCH(C162、C617、C851和H164)^[16]。VP5蛋白是BTV唯一的糖基化蛋白,

由3个不同的结构域构成:匕首结构域、伸展结构域和锚定结构域,具有膜融合活性和不稳定性,主要参与BTV的膜穿透过程^[17]。在BTV侵入宿主细胞过程中,VP2蛋白的VAYTLKPTY肽位点与哺乳动物宿主细胞 α 2,3-和 α 2,6-唾液酸受体结合,而昆虫细胞的结合受体则是 α 2,6-唾液酸受体^[18-20],与受体结合后再经动物组织皮肤树突状细胞(dendritic cell, DC)递呈到淋巴细胞^[13,21],而后促进AP2(apetala 2, AP2)依赖性网格蛋白介导的病毒内吞作用和pH依赖的渗透作用进入宿主细胞。VP2蛋白的锌指基序CCCH感知早期核内体(endosome) pH值(pH 6.0-6.5)后发生降解,而VP5锚定结构域中组氨酸残基感知晚期核内体低pH值(pH 5.5)而获得膜融合活性并穿透宿主细胞膜,从而将核心颗粒从细胞核内体释放到细胞质中^[19-20,22]。BTV侵入宿主细胞后,外层VP2、VP5蛋白降解,启动BTV基因组RNA转录、蛋白的合成及病毒的组装^[23]。组装完成后的BTV即通过细胞外

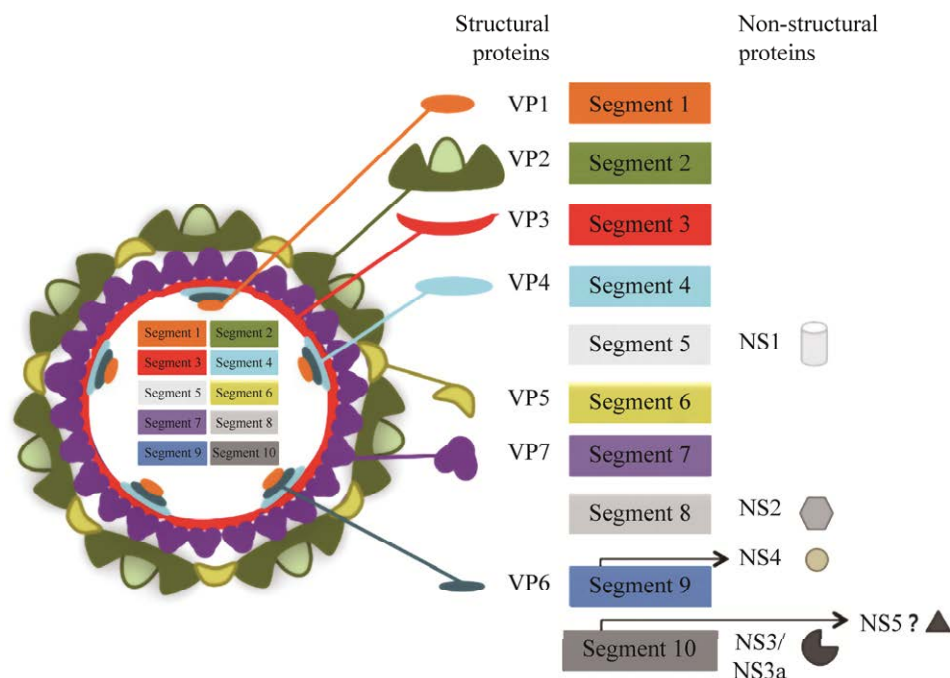


图1 BTV粒子结构和基因组示意图^[13]

Figure 1 Schematic diagram of BTV virus structure and genome^[13].

囊泡释放、或裂解性释放及出芽释放^[24]等方式进入细胞或血液而循环感染,或与红细胞结合,导致组织梗死、坏死及血栓形成等病理变化^[25]。

1.3 蓝舌病病毒侵染与非结构蛋白的表达

在 BTV 感染宿主细胞的过程中,VP2 蛋白与唾液酸受体结合并促进网格蛋白介导的病毒粒子内吞作用,而 VP5 蛋白穿透宿主细胞膜并将核心颗粒释放至宿主细胞质中,启动 BTV 基因组的复制,转录出 10 个节段的正链 RNA,利用具有 RNA 加帽酶和甲基转移酶活性的 VP4 蛋白^[26]对转录的 mRNA 进行加帽和甲基化,并释放到细胞质中,而后以其 mRNA 为模板在宿主细胞中翻译产生 BTV 的 7 个结构蛋白(VP1-VP7)和 6 个非结构蛋白(NS1、NS2、NS3/NS3a、NS4 和 NS5)及其病毒基因组^[12,25]。BTV 非结构蛋白不参与病毒粒子的组成,但是在 BTV 的复制、成熟、释放等过程中具有重要作用。

NS1 蛋白在 BTV 感染细胞中表达量最高,可促进病毒 mRNA 的复制以及病毒蛋白的合成,同时影响宿主细胞有丝分裂^[27]。NS2 蛋白是病毒包涵体(virus inclusion body, VIB)的主要组成成分,与病毒基因组复制和子代颗粒组装密切相关。BTV 感染细胞后,NS2 可诱导宿主细胞进行异常的有丝分裂,是病毒复制和组装的调节剂。NS3/NS3a 蛋白是 NS3 基因的两种形式,与病毒颗粒的成熟和非裂解释放有关^[28-29],同时 NS3 还可以通过卷曲螺旋基序、晚期结构域基序 PPRY 与前列腺酸性磷酸酶(prostate acid phosphatase, PSAP)、2 个跨膜结构域、糖基化位点以及 VP2 结合域,利用宿主细胞的不同成分调控 BTV 的释放^[15,24]。NS4 蛋白是 S9 片段中最小的非结构蛋白,高度保守,是 I 型干扰素(IFN α/β)反应的拮抗剂,也是 BTV 毒力的关键决定因素。研究表明 NS3、NS4 这 2 种蛋白对

宿主 IFN 免疫应答均有较强的拮抗作用^[30]。NS5 是 S10 片段开放阅读框 2 (open reading frame 2, ORF2)的翻译产物,定位于线粒体基质,在 BTV 感染的细胞中抑制宿主细胞蛋白合成,促进病毒蛋白的合成和基因组复制^[11]。NS5 蛋白二级结构类似于 Z- α 蛋白家族的 α 结构域,而 Z- α 蛋白家族中的 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA binding protein 1, ZBP1)是一种干扰素诱导蛋白,ZBP1 蛋白已被证实在鼠巨细胞病毒(murine cytomegalovirus, MCMV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)和甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染中触发^[31]。综上,BTV 侵染细胞后通过病毒非结构蛋白的表达拮抗宿主细胞 IFN 免疫应答而有利于病毒的复制增殖。

1.4 BTV 侵染与宿主细胞抗 BTV 免疫应答

BTV 侵染触发宿主细胞产生由 NF-KB 介导的促炎反应和由 IRF3/7 介导的 IFN 反应^[32](图 2)。BTV 感染上皮细胞时,宿主细胞中视黄酸诱导基因 I 蛋白(retinoic acid inducible gene I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关蛋白 5 (melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5)^[33]识别病毒 dsRNA,通过 MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein)通路触发 IFN 和促炎细胞因子的产生^[34]。BTV 感染宿主后早期靶向淋巴和血液中的经典树突状细胞(conventional dendritic cells, cDC)和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDC),而 DC 通过蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR)参与细胞中病毒 dsRNA 的识别和诱导;同时,DC 细胞中的 IFN 诱导依赖于髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)^[35-36]。细胞内体膜上的 TLR3 (toll-like receptor 3, TLR3)识别 BTV dsRNA 后通过 TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing interferon)来诱导激活肿瘤坏死因子受体相关因子(tumour necrosis factor receptor-

related factors, TRAFs), 触发细胞 *IFN* 基因的转录及 JAK-STAT (signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT) 通路激活, 进而促进周围细胞转变为抗病毒状态, 同时介导细胞免疫协助机体对病毒进行清除并实现抗病毒作用 (图 2)。除此之外, TRAFs 激活可促进由抑制性 KB 激酶 α IKK α (inhibitory KB kinase α , IKK α)、抑制性 KB 激酶 β (inhibitory KB kinase β , IKK β) 和 NF-KB 重要调节器 NEMO (NF-KB essential

modulator, NEMO) 组成的 IKK 复合物的激活, 该复合物进一步激活 NF-KB 和促炎细胞因子的转录而发挥宿主细胞抗病毒作用^[37-39]。已有研究证实, 细胞质内的 RNA 传感器 DHX33 [DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 33] 通过其解旋酶 C 结构域识别呼肠孤病毒科 dsRNA, 与 NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) 相互作用促进机体炎性反应, 但其在 BTV 侵染细胞中的具体机制仍未阐明^[40]。

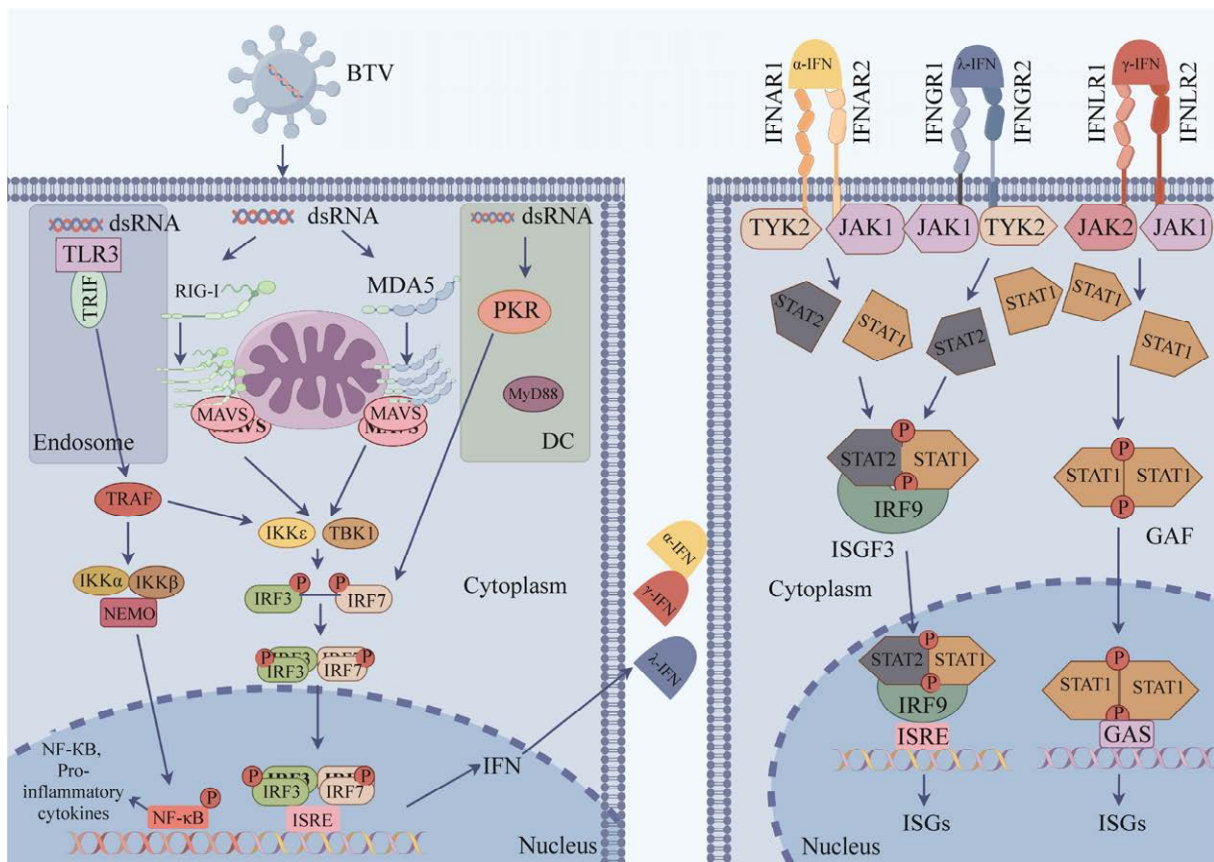


图 2 BTV 侵入及宿主 IFN 反应应答

Figure 2 BTV invasion and host IFN response. TLR3: Toll-like receptor 3; RIG-I: Retinoic acid inducible gene I; MDA5: Melanoma differentiation-associated protein 5; PKR: Protein kinase R; MyD88: Myloid differentiation primary response protein 88; MAVS: Mitochondrial antiviral signaling protein; TRAF: Tumour necrosis factor receptor-related factor; IKK $\alpha/\beta/\epsilon$: Inhibitory KB kinase $\alpha/\beta/\epsilon$; NEMO: NF-KB essential modulator; TBK1: TANK-binding kinase 1; IRF3/7/9: Interferon regulatory factor 3/7/9; ISRE: Interferon stimulated response element; IFNAR1/2/3: Type I/II/III interferon receptor; TYK2: Tyrosine protein kinase 2; JAK1/2: Tyrosine-protein kinase 1/2; STAT1/2: Signal transducer and activator of transcription 1/2; ISG: Integrated starter generator; ISGF3: Interferon-stimulated gene factor 3; GAF: GMP-AMP factor; GAS: GMP-AMP synthase.

2 蓝舌病毒拮抗宿主 IFN 免疫应答机制

BTV 逃逸宿主先天性免疫的主要途径分为三种：一是通过其非结构蛋白 NS3 抑制 IFN- β 启动子活性或诱导 STAT2 自噬降解抑制 I 型、II 型 IFN 免疫应答的信号转导；二是其非结构蛋白 NS4 影响 IFN 启动子基因的活性，抑制宿主天然免疫；三是通过其结构蛋白 VP3、VP4 影响 IFN 通路上特异性启动子的激活，干扰宿主 I 型 IFN 反应的激活。

2.1 BTV NS3 蛋白抑制 IFN 应答途径

NS3 是一种毒力因子，也是 BTV 编码蛋白中唯一具有 2 个跨膜结构域(transmembrane domain, TM)的糖蛋白，在内质网中合成并通过高尔基体到达细胞质膜、溶酶体及 MVBs 中^[29]。NS3 还通过激活 MAPK/ERK 信号通路的关键组成部分丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B-Raf (serine/threonine kinase proteins, BRAF)促进细胞的存活并增加病毒蛋白的翻译，调控 BTV 复制增殖^[41]。研究发现 NS3 的氨基酸序列中存在 2 个由赖氨酸、精氨酸、组氨酸组成的保守的多碱基基序(polybasic motifs, PBMs) (PBM1, PBM2)，其中 PBM1 是一种内质网保留信号，PBM2 是一种膜输出信号^[28]。BTV 以时间依赖性方式激活 NLRP3 炎症小体从而诱导 Caspase-1 和 IL-1 β 的产生，介导宿主细胞先天免疫反应^[42]。有研究发现，BTV 的 NS3 蛋白对宿主细胞 IFN- β 启动子活性有明显抑制作用，且表达量与抑制作用呈正相关^[43-45]，表明 BTV-NS3 是宿主抗病毒免疫应答的重要拮抗剂之一。NS3 蛋白通过中和高尔基体的泛素结合接头蛋白 Optineurin (OPTN)活性，从而减少 TBK1 的激活而干扰 IFN 调节因子 IRF3 的磷酸化，干扰宿主 I 型 IFN 的产生^[46]。同时 NS3 会损害 STAT1 的磷酸化从

而抑制 ISGF3 与 GAS 的表达，阻止 IFN 刺激因子易位到细胞核，抑制 I 型、II 型 IFN 免疫应答的信号转导，但其具体的分子调控机制尚不清楚^[41,47]。

研究表明，细胞自噬(autophagy)和自噬相关过程(autophagy-related processes)影响免疫代谢及先天和适应性免疫细胞应答。病毒感染后产生的病毒蛋白、DNA、RNA 等病毒组分参与诱导自噬的产生。膜表面受体和 TLRs、NOD 样受体等不同的 PRRs，ATP、线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)、错误折叠蛋白等损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等均被证实在病毒感染时参与诱导细胞自噬^[48]。宿主细胞可通过细胞自噬达到清除病毒的目的，而病毒则产生影响细胞自噬不同阶段的蛋白或调控分子，或进化出某种机制利用自噬逃避宿主抗病毒免疫应答^[49]。泛素化(ubiquitination)翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)可调节诸多细胞过程，包括先天免疫反应。泛素(ubiquitin, Ub)通过赖氨酸残基 K6、K11、K27、K29、K33、K48 和 K63 的连接以形成多泛素链而作用于底物，从而实现泛素功能的多样性。泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)由 E1 泛素活化酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶组成，促进宿主蛋白的降解^[50]。由 NOD 样、Toll 样、RIG-I 样和肿瘤坏死因子受体家族介导的炎症通路受泛素化修饰的严格调控，尤其是 K63 多泛素链和线性多泛素链^[51]。一些病毒如猪急性腹泻综合征冠状病毒(SADS-CoV)^[52]则可利用 UPS 靶向宿主免疫蛋白降解而逃避宿主免疫。研究表明，BTV 病毒也通过宿主泛素连接酶靶向降解宿主免疫蛋白而逃避宿主免疫^[48]。NS3 蛋白介导 STAT2

降解的机制需要 NS3 泛素化并锚定在 NS3 蛋白的 K13 和 K15 上,再通过泛素 K63 同肽键组装,实现 NS3 蛋白高度保守的 PPRY 基序募集 E3 连接酶,从而驱动 STAT2 自噬降解,并通过诱导自噬途径部分抑制 STAT1 磷酸化从而抑制 I 型、II 型 IFN 免疫应答的信号转导。因此, BTV NS3 诱导细胞自噬的机制中, NS3 蛋白可能作为与 STAT2 相互作用的接头/支架蛋白,通过宿主 E1-E2-E3 与 K63 泛素链结合,将复合物靶向自噬体进行溶酶体降解,但不排除 STAT2 也可以通过其他机制靶向溶酶体而降解。由此可见,深入探究 BTV NS3 诱导细胞自噬的分子机制,对于了解 BTV 感染宿主细胞及拮抗宿主细胞 IFN 免疫应答有重要意义。

2.2 BTV NS4 蛋白抑制 IFN 免疫应答途径

NS4 蛋白是 S9 片段中 1 个重叠的 ORF 所编码的蛋白^[53],无跨膜区,存在 2 个 α -螺旋区,且其 N 端 α -螺旋结构域中富含碱性氨基酸的核定位信号 NLS (nuclear localization sequence, NLS), C 端 α -螺旋结构域具有典型亮氨酸拉链 (leucine zip, bZIP) 结构的核输出信号 (nuclear export signal, NES),存在典型的 NLS 及线粒体亚细胞定位特征^[15,54]。研究表明,在 IFN-I 受体缺陷 (IFNAR^{-/-}) 的小鼠中, NS4 蛋白表达量低,但经过 IFN 处理的细胞却有利于 BTV 的复制,且 BTV 异位表达的 NS4 在细胞核内作用于半胱天冬酶 3 (caspase-3),而促凋亡的 caspase-3 通过切割参与 IFN 信号传导的介质来抑制 IFN-I 反应。NS4 蛋白还被发现参与 dsRNA 诱导通路的多个基因表达,包括 IFN 和 ISG 的调节过程,推测 NS4 蛋白是宿主细胞 IFN 免疫应答的重要拮抗剂^[55-57]。有研究发现, NS4 影响 IFN 启动子基因的活性而干扰 IFN 的诱导,且 NS4 蛋白和 NS3 蛋白相互作用,靶向 JAK-STAT 通路中 STAT1 的肉瘤基因同源结构 2 (scr homology

domain 2, SH2) 结构域,抑制其磷酸化、二聚化和核易位,从而抑制 IFN 的信号转导,拮抗宿主细胞免疫应答^[56],且二者均是以剂量依赖性方式参与该过程,并且两种蛋白在拮抗 JAK-STAT 通路中具有协调作用^[58]。目前, NS3、NS4 蛋白是 BTV 拮抗宿主天然免疫应答反应的主要参与蛋白,探究 NS3、NS4 在拮抗 JAK-STAT 通路中协调作用的具体分子机制,对于研究 BTV 非结构蛋白在拮抗宿主天然免疫应答中的作用有重要意义。本课题组马鲜平等^[59]通过双荧光素酶报告系统和 ELISA 方法分析了 BTV NS4 蛋白对 IFN- β 启动子活性的影响,发现 NS4 蛋白可通过抑制 RIG-I、MDA5 以及 IRF9 等因子,下调宿主 IFN- β 表达水平和 ISG 转录水平而抑制细胞 IFN 免疫应答。

2.3 BTV VP3、VP4 蛋白通过抑制 IFN- β 启动子活性干扰 IFN 免疫应答

研究表明, BTV NS3、NS4 蛋白并不是唯一参与拮抗宿主细胞 IFN 应答的蛋白, BTV 结构蛋白 VP3 和 VP4 也能抑制 IFN- β 启动子活性,但二者的影响程度相对较小^[60]。VP4 蛋白拮抗宿主 IFN 免疫应答的机制可能与其具有 mRNA 加帽酶活性而影响 IFN 刺激基因 *IFIT*^[61]、*TLR7*^[62] 的表达有关^[63],但这一作用机制对宿主细胞天然免疫应答的拮抗作用调控机制尚不完全清楚。POURCELOT 等^[60]通过双荧光素酶和免疫共沉淀方法,揭示了 VP3 蛋白拮抗 IFN-I 反应的作用机制是通过改变 MAVS 或 IKK ϵ 与上游或下游 TBK1 复合物形成,钝化 RLRs (retinoic acid-inducible gene I-like receptors, RLRs) 信号级联的激活而抑制 IFN 信号通路上特异性启动子的激活,干扰宿主细胞 IFN-I 免疫反应的激活。VP3、VP4 作为 BTV 结构蛋白,在病毒 RNA 复制和病毒粒子的组装

中发挥重要作用,但二者在拮抗宿主细胞 IFN 免疫应答的确切机制尚未完全阐明,因此,进一步探究 VP3、VP4 蛋白如何影响 RLRs 信号通路及其是否与 BTV 非结构蛋白协同而拮抗宿主细胞 IFN 免疫应答对深入了解 BTV 结构蛋白及其功能具有重要意义。

2.4 BTV NS1 蛋白与 IFN 免疫应答途径

干扰素刺激基因 15 (interferon stimulated gene 15, *ISG15*) 在病毒感染的免疫调控中起重要作用。研究表明,在 BTV 感染宿主的过程中,*ISG15* 的 mRNA 水平以 MOI (multiplicity of infection, MOI) 和时间依赖性方式显著上调表达;过表达 *ISG15* 增强 NS1、VP4 蛋白的稳定性而促进 BTV 复制,同时 NS1 蛋白可被 K63 泛素化修饰的泛素化酶 E3 修饰,因此, BTV NS1 也可能参与细胞自噬途径而发挥重要调控功能^[39]。而在 BTV 感染宿主过程中, NS1 蛋白上调表达可直接促进 BTV 基因组的复制及 VP1、VP3、VP4、VP6 蛋白的表达,而 VP3、VP4 蛋白可通过抑制 IFN- β 启动子活性而抑制宿主天然免疫应答。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)的 NS1 蛋白可作为一种新型线粒体自噬受体,通过结合 LC3B (light chain 3B, LC3B)和线粒体蛋白 TUFM (Tu translation elongation factor, TUFM)来诱导线粒体自噬,并最终抑制 RIG-I 和 IFN 免疫应答反应^[64]。黄病毒科黄病毒属的登革病毒(dengue virus, DENV)的 NS1 蛋白可通过促进 AMPK [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase]与 LKB1 (liver kinase B1)的互作,激活 AMPK/ERK (extracellular regulated protein kinases)/mTOR (mammalian target of rapamycin)信号通路诱导宿主细胞自噬,从而逃避宿主抗病毒免疫机制^[65-66]。BTB NS1 蛋白可通过上调 VP3、VP4 蛋白的表达而拮抗宿主 IFN 免疫

答,其是否与 RSV、DENV 通过与 *ISG15* 相互作用诱导宿主细胞自噬,或者通过与 NS3 蛋白协同并与 K63 泛素链连接靶向溶酶体而诱导宿主细胞自噬有待进一步深入研究。

3 展望

BTB 作为一种 dsRNA 虫媒病毒和无囊膜病毒研究的模型系统,其在感染细胞内复制产生的双链 RNA (dsRNA)可被宿主细胞 PAMP 识别并诱导 IFN 表达抵抗病毒感染。然而 BTB 可通过多种机制来拮抗或抑制宿主细胞 IFN 免疫应答,从而促进其在宿主细胞内复制增殖与感染。针对天然免疫系统中宿主细胞 IFN 免疫应答反应, BTB NS4 蛋白可抑制 RIG-I/MDA5 活性,在 VP3 和 NS3 的作用下抑制 MAVS、IKK ϵ 和 TBK1 从而抑制 IRF3/IRF7 的激活,而 NS4 和 VP7 则在细胞核内作用于 IRF3/IRF7 来抑制 ISRE 拮抗 IFN 免疫应答(图 3)。BTB NS3 蛋白通过干扰 IFN 调节因子 IRF3 及 STAT1 的磷酸化来抑制宿主 I 型、II 型 IFN 免疫应答信号转导及其蛋白表达;同时 NS3 还可以通过宿主泛素连接酶靶向降解宿主免疫蛋白,从而进一步逃避宿主 IFN 免疫应答;NS4 则在细胞核内抑制 STAT1/STAT2/IRF9/ISRE 及 STAT1/GAS 等因子活性而抑制宿主细胞 ISGs 的产生而调控 IFN 信号通路。特别是在 NS4 蛋白和 NS3 蛋白协同下,靶向 JAK-STAT 通路中 STAT1 的 SH2 而抑制宿主 IFN 的信号转导,拮抗宿主免疫应答(图 3)。此外, BTB 5 种非结构蛋白间是否存在互作或协同及是否有新的结构蛋白参与拮抗宿主细胞 IFN 免疫应答仍需探索。

BT 作为重大的反刍动物虫媒传染性疾病,主要影响欧洲、非洲等地区,近年来在亚洲伊朗卡兹文市也发生了一起输入性 BT 疫情^[2]。

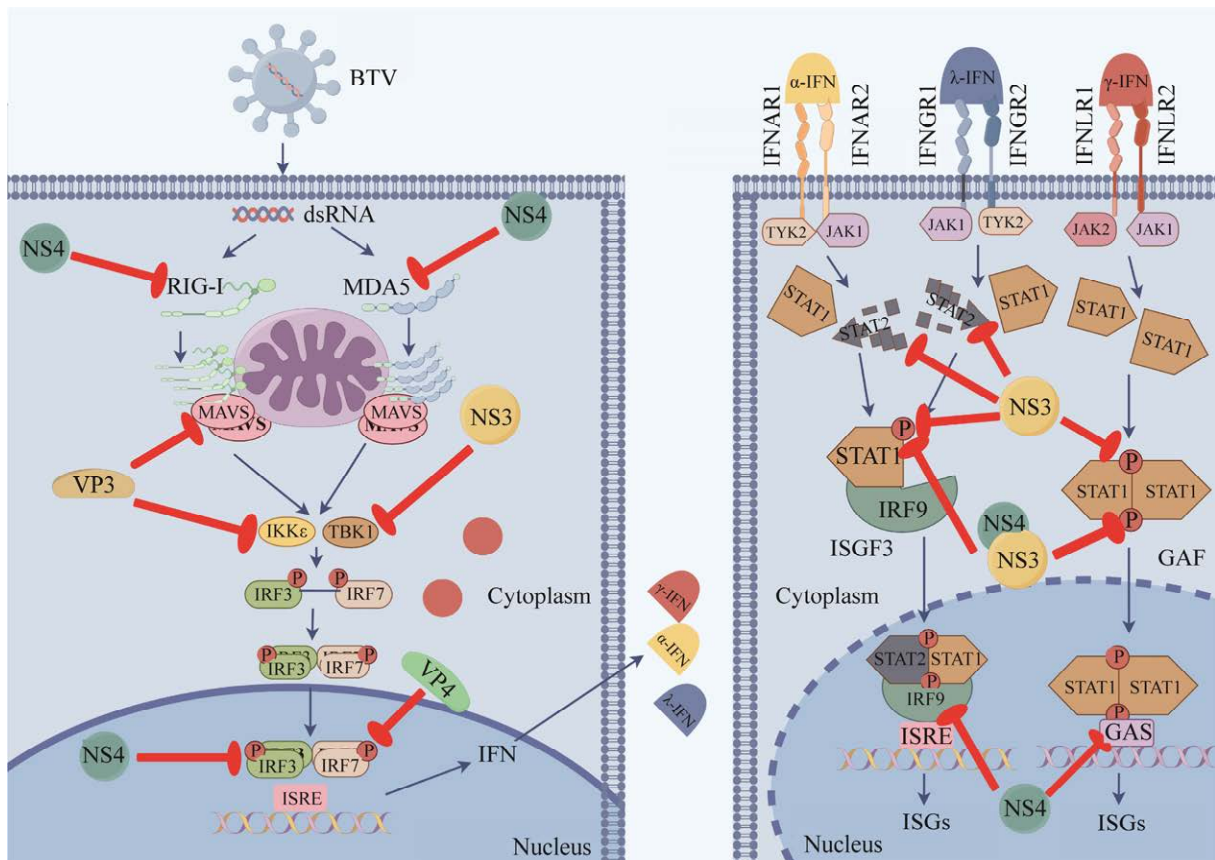


图3 BTV基因对宿主细胞IFN反应应答的拮抗作用

Figure 3 Antagonistic effect of BTV gene on host cell IFN response. TLR3: Toll-like receptor 3; RIG-I: Retinoic acid inducible gene I; MDA5: Melanoma differentiation-associated protein 5; PKR: Protein kinase R; MyD88: Myloid differentiation primary response protein 88; MAVS: Mitochondrial antiviral signaling protein; TRAF: Tumour necrosis factor receptor-related factor; IKK $\alpha/\beta/\epsilon$: Inhibitory KB kinase $\alpha/\beta/\epsilon$; NEMO: NF- κ B essential modulator; TBK1: TANK-binding kinase 1; IRF3/7/9: Interferon regulatory factor 3/7/9; ISRE: Interferon stimulated response element; IFNAR1/2/3: Type I/II/III interferon receptor; TYK2: Tyrosine protein kinase 2; JAK1/2: Tyrosine-protein kinase 1/2; STAT1/2: Signal transducer and activator of transcription 1/2; ISG: Integrated starter generator; ISGF3: Interferon-stimulated gene factor 3; GAF: GMP-AMP factor; GAS: GMP-AMP synthase.

虽然我国目前尚无 BT 疫情报告，但是随着欧洲、非洲 BT 疫情的蔓延和新变异重组株威胁，以及全球变暖和中欧、中非贸易及人员交流不断发展，BT 对我国畜牧业威胁与日俱增。对于病毒性传染病的防控，疫苗仍然是最有效的手段。目前，使用改良活病毒疫苗或灭活疫苗进行疫苗接种是控制 BTV 传播和预防重症的最有效方法^[67]。此外，加强对 BT 发病机制、

BTV 感染与宿主细胞抗病毒免疫应答、快速便捷特异的检测方法及其 BTV 新型疫苗等方面的深入研究，对我国 BT 防控具有重要意义。

REFERENCES

- [1] LAWSON BE, McDERMOTT EG. Topical, contact, and oral susceptibility of adult *Culicoides* biting midges (Diptera: Ceratopogonidae) to fluralaner[J]. *Parasites & Vectors*, 2023, 16(1): 281.

- [2] JAHANROSHAN N, DALIR-NAGHADEH B, LOTFOLLAHZADEH S, ABDOLLAHI M, AZARMI S, MOOSAKHANI F. Bluetongue outbreak in a sheep flock from Iran[J]. *Veterinary Medicine and Science*, 2023, 9(6): 2791-2795.
- [3] GAMSJÄGER L, CHIGERWE M. Clinical presentation, medical management, and outcomes in 35 hospitalized sheep diagnosed with bluetongue virus disease[J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2024, 38(1): 514-519.
- [4] ISHAQ M, SHAH SAA, KHAN N, JAMAL SM. Prevalence and risk factors of bluetongue in small and large ruminants maintained on government farms in North-western Pakistan[J]. *Research in Veterinary Science*, 2023, 161: 38-44.
- [5] dal POZZO F, de CLERCQ K, GUYOT H, VANDEMEULEBROUCKE E, SARRADIN P, VANDENBUSSCHE F, THIRY E, SAEGERMAN C. Experimental reproduction of bluetongue virus serotype 8 clinical disease in calves[J]. *Veterinary Microbiology*, 2009, 136(3/4): 352-358.
- [6] GLADSON SL, STEPIEN TL. An agent-based model of biting midge dynamics to understand bluetongue outbreaks[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2023, 85(7): 69.
- [7] SUBHADRA S, SREENIVASULU D, PATNAIK R, PANDA BK, KUMAR S. Bluetongue virus: past, present, and future scope[J]. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2023, 17(2): 147-156.
- [8] 李茂林, 张七斤, 徐青元. 蓝舌病在全球的分布概况[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(4): 881-890.
LI ML, ZHANG QJ, XU QY. Global distribution of bluetongue[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2021, 52(4): 881-890 (in Chinese).
- [9] QIN SM, YANG H, ZHANG YX, LI ZH, LIN J, GAO L, LIAO DF, CAO YY, REN PF, LI HC, WU JM. Full genome sequence of the first bluetongue virus serotype 21 (BTV-21) isolated from China: evidence for genetic reassortment between BTV-21 and bluetongue virus serotype 16 (BTV-16)[J]. *Archives of Virology*, 2018, 163(5): 1379-1382.
- [10] YANG QL, ZHANG SW, QIU SY, ZHANG Q, CHEN Q, NIU B. Spatio-temporal and trade export risk analysis of bluetongue disease in France: a case study of China[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 955366.
- [11] MOHD JAAFAR F, MONSION B, MERTENS PPC, ATTOUI H. Identification of orbivirus non-structural protein 5 (NS5), its role and interaction with RNA/DNA in infected cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(7): 6845.
- [12] 易华山, 赵瑶, 马鲜平, 王芝英, 张德志, 李前勇, 左福元. 蓝舌病毒结构与组装机制研究进展[J]. *家畜生态学报*, 2020, 41(7): 79-84.
YI HS, ZHAO Y, MA XP, WANG ZY, ZHANG DZ, LI QY, ZUO FY. Advance in structure and assembly mechanism of bluetongue virus[J]. *Journal of Domestic Animal Ecology*, 2020, 41(7): 79-84 (in Chinese).
- [13] RODRÍGUEZ-MARTÍN D, LOULOUEDES-LÁZARO A, AVIA M, MARTÍN V, ROJAS JM, SEVILLA N. The interplay between bluetongue virus infections and adaptive immunity[J]. *Viruses*, 2021, 13(8): 1511.
- [14] JYOTHI SJ, PATIL SR, REDDY NY, PANDURANGA RP, PANDURANGA RP, MADALA U, PRAKASH GM, PUTTY K. Implications of a conserved region of bluetongue virus protein VP2 in cross-neutralisation of bluetongue virus serotypes[J]. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 2020, 87(1): e1-e6.
- [15] 赵瑶, 易华山, 马鲜平, 李前勇, 谢远兵. 蓝舌病毒非结构蛋白研究进展[J]. *中国奶牛*, 2020(10): 45-49.
ZHAO Y, YI HS, MA XP, LI QY, XIE YB. Advance in non-structural protein of bluetongue virus[J]. *China Dairy Cattle*, 2020(10): 45-49 (in Chinese).
- [16] ZHANG X, PATEL A, CELMA CC, YU XK, ROY P, ZHOU Z. Atomic model of a nonenveloped virus reveals pH sensors for a coordinated process of cell entry[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2016, 23: 74-80.
- [17] XIA X, WU WN, CUI YX, ROY P, ZHOU Z. Bluetongue virus capsid protein VP5 perforates membranes at low endosomal pH during viral entry[J]. *Nature Microbiology*, 2021, 6: 1424-1432.
- [18] EATON BT, CRAMERI GS. The site of bluetongue virus attachment to glycoporphins from a number of animal erythrocytes[J]. *The Journal of General Virology*, 1989, 70 (Pt 12): 3347-3353.
- [19] HASSAN SS, ROY P. Expression and functional characterization of bluetongue virus VP2 protein: role in cell entry[J]. *Journal of Virology*, 1999, 73(12): 9832-9842.
- [20] WU WN, ROY P. Sialic acid binding sites in VP2 of bluetongue virus and their use during virus entry[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(1): e0167721.
- [21] MACLACHLAN NJ, DREW CP, DARPEL KE, WORWA G. The pathology and pathogenesis of

- bluetongue[J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2009, 141(1): 1-16.
- [22] FORZAN M, MARSH M, ROY P. Bluetongue virus entry into cells[J]. *Journal of Virology*, 2007, 81(9): 4819-4827.
- [23] PATEL A, ROY P. The molecular biology of Bluetongue virus replication[J]. *Virus Research*, 2014, 182: 5-20.
- [24] 林俊泓, 王让, 赵瑶, 陈玉娟, 马鲜平, 易华山. 蓝舌病毒释放机制的研究进展[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(9): 3179-3189.
- LIN JH, WANG R, ZHAO Y, CHEN YJ, MA XP, YI HS. Advances in the release mechanisms of bluetongue virus[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2021, 37(9): 3179-3189 (in Chinese).
- [25] ROY P. Bluetongue virus assembly and exit pathways[J]. *Advances in Virus Research*, 2020, 108: 249-273.
- [26] STEWART ME, ROY P. Structure-based identification of functional residues in the nucleoside-2'-O-methylase domain of Bluetongue virus VP4 capping enzyme[J]. *FEBS Open Bio*, 2015, 5: 138-146.
- [27] KERVIEL A, GE P, LAI M, JIH J, BOYCE M, ZHANG X, ZHOU Z, ROY P. Atomic structure of the translation regulatory protein NS1 of bluetongue virus[J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4: 837-845.
- [28] LABADIE T, JEGOUC S, ROY P. Bluetongue virus nonstructural protein 3 orchestrates virus maturation and drives non-lytic egress *via* two polybasic motifs[J]. *Viruses*, 2019, 11(12): 1107.
- [29] LABADIE T, SULLIVAN E, ROY P. Multiple routes of bluetongue virus egress[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 965.
- [30] FABLET A, KUNDLACZ C, DUPRÉ J, HIRCHAUD E, POSTIC L, SAILLEAU C, BRÉARD E, ZIENTARA S, VITOUR D, CAIGNARD G. Comparative virus-host protein interactions of the bluetongue virus NS4 virulence factor[J]. *Viruses*, 2022, 14(2): 182.
- [31] CHUN K. How Z-DNA/RNA binding proteins shape homeostasis, inflammation, and immunity[J]. *BMB Reports*, 2020, 53(9): 453-457.
- [32] STEWART ME, ROY P. Role of cellular caspases, nuclear factor-kappa B and interferon regulatory factors in Bluetongue virus infection and cell fate[J]. *Virology Journal*, 2010, 7: 362.
- [33] CHAUVEAU E, DOCEUL V, LARA E, ADAM M, BREARD E, SAILLEAU C, VIAROUGE C, DESPRAT A, MEYER G, SCHWARTZ-CORNIL I, RUSCANU S, CHARLEY B, ZIENTARA S, VITOUR D. Sensing and control of bluetongue virus infection in epithelial cells *via* RIG-I and MDA5 helicases[J]. *Journal of Virology*, 2012, 86(21): 11789-11799.
- [34] ABAD AT, DANTHI P. Recognition of reovirus RNAs by the innate immune system[J]. *Viruses*, 2020, 12(6): 667.
- [35] VITOUR D, DOCEUL V, RUSCANU S, CHAUVEAU E, SCHWARTZ-CORNIL I, ZIENTARA S. Induction and control of the type I interferon pathway by Bluetongue virus[J]. *Virus Research*, 2014, 182: 59-70.
- [36] RUSCANU S, PASCALE F, BOURGE M, HEMATI B, ELHMOUZI-YOUNES J, URIEN C, BONNEAU M, TAKAMATSU H, HOPE J, MERTENS P, MEYER G, STEWART M, ROY P, MEURS EF, DABO S, ZIENTARAS, BREARD E, SAILLEAU C, CHAUVEAU E, VITOUR D, et al. The double-stranded RNA bluetongue virus induces type I interferon in plasmacytoid dendritic cells *via* a MYD88-dependent TLR7/8-independent signaling pathway[J]. *Journal of Virology*, 2012, 86(10): 5817-5828.
- [37] SEN A, PRUIJSSERS AJ, DERMODY TS, GARCÍA-SASTRE A, GREENBERG HB. The early interferon response to rotavirus is regulated by PKR and depends on MAVS/IPS-1, RIG-I, MDA-5, and IRF3[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(8): 3717-3732.
- [38] 康棣. ISG15 和 ISG20 对蓝舌病毒复制的作用及其机制[D]. 北京: 中国农业科学院博士学位论文, 2021.
- KANG D. The effect of ISG15 and ISG20 on bluetongue virus replication and its mechanism[D]. Beijing: Doctoral Dissertation of Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2021 (in Chinese).
- [39] KANG D, ZHANG GR, ZHANG ZH, TIAN ZC, GAO SD, LIU GY, GUAN GQ, LUO JX, YIN H, DU JZ. Interferon-stimulated gene 15 facilitates BTV replication through interacting with the NS1 protein[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1212242.
- [40] MITOMA H, HANABUCHI S, KIM T, BAO MS, ZHANG ZQ, SUGIMOTO N, LIU YJ. The DHX33 RNA helicase senses cytosolic RNA and activates the NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 123-135.
- [41] KUNDLACZ C, POURCELOT M, FABLET A, AMARAL Da SILVA MORAES R, LÉGER T, MORLET B, VIAROUGE C, SAILLEAU C, TURPAUD M, GORLIER A, BREARD E,

- LECOLLINET S, van RIJN PA, ZIENTARA S, VITOUR D, CAIGNARD G. Novel function of bluetongue virus NS3 protein in regulation of the MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(16): e00336-19.
- [42] POURCELOT M, Da SILVA MORAES RA, LACOUR S, FABLET A, CAIGNARD G, VITOUR D. Activation of inflammasome during bluetongue virus infection[J]. *Pathogens*, 2023, 12(6): 801.
- [43] 朱沛, 肖雷, 吴梅, 李珂, 信爱国. 蓝舌病病毒 NS3 蛋白抑制细胞 I 型干扰素的产生[J]. *中国兽医学报*, 2022, 42(6): 1156-1162, 1204.
- ZHU P, XIAO L, WU M, LI K, XIN AG. Bluetongue virus NS3 protein inhibiting the production of type I interferon from epithelial cells[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2022, 42(6): 1156-1162, 1204 (in Chinese).
- [44] CHAUVEAU E, DOCEUL V, LARA E, BREARD E, SAILLEAU C, VIDALAIN PO, MEURS EF, DABO S, SCHWARTZ-CORNIL I, ZIENTARA S, VITOUR D. NS3 of bluetongue virus interferes with the induction of type I interferon[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(14): 8241-8246.
- [45] AVIA M, ROJAS JM, MIORIN L, PASCUAL E, van RIJN PA, MARTÍN V, GARCÍA-SASTRE A, SEVILLA N. Virus-induced autophagic degradation of STAT2 as a mechanism for interferon signaling blockade[J]. *EMBO Reports*, 2019, 20(11): e48766.
- [46] POURCELOT M, ZEMIRLI N, SILVA Da COSTA L, LOYANT R, GARCIN D, VITOUR D, MUNITIC I, VAZQUEZ A, ARNOULT D. The Golgi apparatus acts as a platform for TBK1 activation after viral RNA sensing[J]. *BMC Biology*, 2016, 14: 69.
- [47] DOCEUL V, CHAUVEAU E, LARA E, BRÉARD E, SAILLEAU C, ZIENTARA S, VITOUR D. Dual modulation of type I interferon response by bluetongue virus[J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(18): 10792-10802.
- [48] ABDELAZIZ DHA, KHALIL H, CORMET-BOYAKA E, AMER AO. The cooperation between the autophagy machinery and the inflammasome to implement an appropriate innate immune response: do they regulate each other?[J]. *Immunological Reviews*, 2015, 265(1): 194-204.
- [49] SADRI NAHAND J, SALMANINEJAD A, MOLLAZADEH S, TAMEHRI ZADEH SS, REZAEI M, SHEIDA AH, SADOUGHI F, DANA PM, RAFIYAN M, ZAMANI M, TAGHAVI SP, DASHTI F, MIRAZIMI SMA, BANNAZADEH BAGHI H, MOGHOOFEI M, KARIMZADEH M, VOSOUGH M, MIRZAEI H. Virus, exosome, and microRNA: new insights into autophagy[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2022, 1401: 97-162.
- [50] LIU W, WANG ZQ, LIU S, ZHANG X, CAO XT, JIANG MH. RNF138 inhibits late inflammatory gene transcription through degradation of SMARCC1 of the SWI/SNF complex[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(2): 112097.
- [51] CORN JE, VUCIC D. Ubiquitin in inflammation: the right linkage makes all the difference[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2014, 21: 297-300.
- [52] XIANG YJ, MOU CX, SHI KC, CHEN X, MENG X, BAO WB, CHEN ZH. SADS-CoV nsp1 inhibits the IFN- β production by preventing TBK1 phosphorylation and inducing CBP degradation[J]. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95(9): e29104.
- [53] BELHOUCHE M, MOHD JAAFAR F, FIRTH AE, GRIMES JM, MERTENS PP, ATTOUI H. Detection of a fourth orbivirus non-structural protein[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25697.
- [54] 吕爽, 杨涛, 孙恩成, 徐青元, 张继凯, 吴东来. 蓝舌病病毒新型 NS4 蛋白的亚细胞定位分析及功能预测[J]. *中国畜牧兽医*, 2016, 43(1): 1-7.
- LV S, YANG T, SUN EC, XU QY, ZHANG JK, WU DL. Subcellular localization analysis and function prediction of BTV new type NS4 protein[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2016, 43(1): 1-7 (in Chinese).
- [55] RATINIER M, SHAW AE, BARRY G, GU Q, Di GIALLEONARDO L, JANOWICZ A, VARELA M, RANDALL RE, CAPORALE M, PALMARINI M. Bluetongue virus NS4 protein is an interferon antagonist and a determinant of virus virulence[J]. *Journal of Virology*, 2016, 90(11): 5427-5439.
- [56] ORTEGO J, deLa POZA F, MARÍN-LÓPEZ A. Interferon α/β receptor knockout mice as a model to study bluetongue virus infection[J]. *Virus Research*, 2014, 182: 35-42.
- [57] MOHD JAAFAR F, BELHOUCHE M, MONSION B, BELL-SAKYI L, MERTENS PPC, ATTOUI H. Orbivirus NS4 proteins play multiple roles to dampen cellular responses[J]. *Viruses*, 2023, 15(9): 1908.
- [58] LI ZR, LU DF, YANG H, LI ZY, ZHU P, XIE JR, LIAO DF, ZHENG YT, LI HC. Bluetongue virus non-structural protein 3 (NS3) and NS4 coordinatively antagonize type I interferon signaling by targeting

- STAT1[J]. *Veterinary Microbiology*, 2021, 254: 108986.
- [59] 马鲜平, 罗世美, 蔡旭研, 唐艺匀, 陈畅昶, 刘祎毅, 杨义彬, 卓晓静, 张金阳, 易华山. 蓝舌病病毒 NS4 蛋白亚细胞定位对 I 型干扰素应答的影响[J]. *中国兽医学报*, 2023, 43(7): 1373-1380.
- MA XP, LUO SM, CAI XY, TANG YY, CHEN CC, LIU YY, YANG YB, ZHUO XJ, ZHANG JY, YI HS. Effects of subcellular localization of bluetongue virus NS4 protein on type I interferon response[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2023, 43(7): 1373-1380 (in Chinese).
- [60] POURCELOT M, AMARAL MORAES R, FABLET A, BRÉARD E, SAILLEAU C, VIAROUGE C, POSTIC L, ZIENTARA S, CAIGNARD G, VITOUR D. The VP3 protein of bluetongue virus associates with the MAVS complex and interferes with the RIG-I-signaling pathway[J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 230.
- [61] DAFFIS S, SZRETTTER KJ, SCHRIEWER J, LI JQ, YOUN S, ERRETT J, LIN TY, SCHNELLER S, ZUST R, DONG HP, THIEL V, SEN GC, FENSTERL V, KLIMSTRA WB, PIERSON TC, BULLER RM, GALE JR M, SHI PY, DIAMOND MS. 2'-O methylation of the viral mRNA cap evades host restriction by IFIT family members[J]. *Nature*, 2010, 468(7322): 452-456.
- [62] JÖCKEL S, NEES G, SOMMER R, ZHAO Y, CHERKASOV D, HORI H, EHM G, SCHNARE M, NAIN M, KAUFMANN A, BAUER S. The 2'-O-methylation status of a single guanosine controls transfer RNA-mediated Toll-like receptor 7 activation or inhibition[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2012, 209(2): 235-241.
- [63] JANOWICZ A, CAPORALE M, SHAW A, GULLETTA S, Di GIALLEONARDO L, RATINIER M, PALMARINI M. Multiple genome segments determine virulence of bluetongue virus serotype 8[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(10): 5238-5249.
- [64] CHENG J, WANG YT, YIN LZ, LIANG WZ, ZHANG J, MA CQ, ZHANG Y, LIU B, WANG JC, ZHAO WT, LI M, WEI L. The nonstructural protein 1 of respiratory syncytial virus hijacks host mitophagy as a novel mitophagy receptor to evade the type I IFN response in HEp-2 cells[J]. *mBio*, 2023, 14(6): e0148023.
- [65] PERERA DR, RANADEVANA ND, SIRISENA K, WIJESINGHE KJ. Roles of NS1 protein in flavivirus pathogenesis[J]. *ACS Infectious Diseases*, 2024, 10(1): 20-56.
- [66] WU N, JI JZ, GOU XQ, HU P, CHENG Y, LIU YH, WANG YY, ZHANG QL, ZUO L. DENV-2 NS1 promotes AMPK-LKB1 interaction to activate AMPK/ERK/mTOR signaling pathway to induce autophagy[J]. *Virology Journal*, 2023, 20(1): 231.
- [67] GWYNN A, MBEWANA S, LUBISI BA, TSHABALALA HM, RYBICKI EP, MEYERS AE. Chimaeric plant-produced bluetongue virus particles as potential vaccine candidates[J]. *Archives of Virology*, 2023, 168(7): 179.

(本文责编 郝丽芳)