

猪瘟病毒与宿主天然免疫系统的相互作用

蔡彬祥 於子鼎 曾显成 池晓娟* 陈吉龙*

(闽台动物病原生物学福建省高校重点实验室 福建农林大学动物科学学院 福建 福州 350002)

摘要: 猪瘟(Classical swine fever, CSF)是由猪瘟病毒(Classical swine fever virus, CSFV)感染引起的一种高度接触性传染病,临床上以出血综合征与免疫抑制为主要特征。它在多个国家流行,给中国乃至世界养猪业造成巨大的经济损失。研究表明,猪瘟病毒感染能够诱导宿主的天然免疫应答,也能通过影响天然免疫效应分子的表达来抑制宿主的天然免疫功能。本文将对猪瘟病毒感染与天然免疫应答及其免疫抑制的现象与机理进行综述。

关键词: 猪瘟病毒, 天然免疫, 免疫抑制, 病毒感染, 天然免疫信号

Interaction between classical swine fever virus and host innate immune system

CAI Bin-Xiang YU Zi-Ding ZENG Xian-Cheng CHI Xiao-Juan* CHEN Ji-Long*

(Key Laboratory of Fujian-Taiwan Animal Pathogen Biology, College of Animal Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou, Fujian 350002, China)

Abstract: Classical swine fever (CSF) caused by classical swine fever virus (CSFV), is a highly contagious disease of swine that is characterized by hemorrhage syndrome and immunosuppression. It is one of the most important swine diseases worldwide and leads to significant economic loss in the pig industry in China and other regions of the world. Studies have shown that infection with CSFV can induce host innate immune response, but this virus can suppress the host innate immunity through influencing the expression of effector molecules of the innate immune system. In this review, we highlight the current understanding of host innate immune response and immune suppression during CSFV infection. In addition, we review the mechanisms by which CSFV infection induces innate immunity and its suppression.

Keywords: Classical swine fever virus, Innate immunity, Immunosuppression, Virus infection, Innate immune signaling

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. U1405216, 31402217); National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2015CB910502)

*Corresponding authors: E-mail: CHI Xiao-Juan: chixiaojuan88@126.com; CHEN Ji-Long: chenjl@im.ac.cn

Received: June 28, 2017; **Accepted:** October 30, 2017; **Published online** (www.cnki.net): November 01, 2017

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. U1405216, 31402217); 国家重点基础研究发展规划(973 计划)项目(No. 2015CB910502)

*通讯作者: E-mail: 池晓娟: chixiaojuan88@126.com; 陈吉龙: chenjl@im.ac.cn

收稿日期: 2017-06-28; 接受日期: 2017-10-30; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2017-11-01

猪瘟疫病毒(Classical swine fever virus, CSFV)属于黄病毒科(Flaviviridae)瘟病毒属(Pestivirus)中的一员^[1]。由其感染猪和野猪引起的猪瘟(Classical swine fever, CSF)是以出血综合征和免疫抑制为特征的烈性、高度接触性传染病,被世界动物卫生组织(World Organization for Animal Health, OIE)列为必须报告的疫病^[2]。CSFV 传播速度快、致死率高,可感染各个年龄阶段的猪,而且在多个国家流行,严重影响世界养猪业的健康发展,造成极大的经济损失。目前,接种猪瘟疫疫苗是预防猪瘟的主要手段。猪瘟疫化弱毒疫苗在我国防控猪瘟工作中起到了很好的作用,但当下猪瘟的感染主要以持续性感染的方式存在,加上当前使用的疫苗保护效力等诸多问题,都给猪瘟的防控与净化带来了困难与新的挑战^[2-3]。

宿主天然免疫系统在机体抗病毒感染过程中发挥着重要作用,是机体抵抗病原体入侵的第一道防线。另一方面,病毒也会进化出多种高效抑制免疫功能的策略来拮抗宿主的抗病毒反应^[4-7]。CSFV 感染宿主后,宿主可通过启动一系列的天然免疫应答来抵抗 CSFV 的感染。然而,CSFV 是典型的免疫抑制性病毒,可通过多种途径抑制宿主的天然免疫信号通路,以维持自身对宿主的持续感染。近年来,随着研究者们不断地深入研究,CSFV 感染与宿主天然免疫系统的关系被逐渐揭示。本文着重总结猪瘟疫病毒感染与天然免疫应答及其免疫抑制机理的研究进展,希望能为猪瘟的防控提供参考。

1 猪瘟疫病毒的基本结构、组成及分群

1.1 CSFV 的基本结构与组成

CSFV 完整的病毒粒子形态呈球形,表面有 6 nm–8 nm 类似穗样的突起,直径介于 30 nm–50 nm 之间。病毒外部包裹着脂蛋白双层囊膜,内部是对称的二十面体结构的核衣壳^[8]。CSFV 核衣壳内含有全长约 12.3 kb 的单股正链 RNA, RNA 两端分别是不具有甲基化帽子结构的 5'-UTR 和不具有

poly (A)尾巴结构的 3'-UTR,中间是一个大的开放阅读框,编码一个含有 3 898 个氨基酸的多聚蛋白。多聚蛋白在宿主细胞内被特异性蛋白酶剪切成 4 种结构蛋白(C、E^{ms}、E1、E2)和 8 种非结构蛋白(N^{pro}、P7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。5'-UTR 和 3'-UTR 参与启动 CSFV 基因组的转录、调控蛋白的翻译及复制过程;而 CSFV 的各个蛋白则调控 CSFV 的吸附、复制、组装和释放等环节^[9-12]。

1.2 CSFV 分群

根据对 5'-UTR、E2 及 NS5B 的核苷酸差异分析,将全球流行的 CSFV 分为 3 个基因群(1、2、3 群)和 10 个基因亚群(1.1、1.2、1.3、2.1、2.2、2.3、3.1、3.2、3.3、3.4 亚群)^[13],2013 年 Postel 等在古巴发现了第 11 个亚群——1.4 基因亚群^[14]。1 群主要分布在欧洲、亚洲及美洲地区;2 群主要分布在欧洲和亚洲地区,除了南非和以色列分别在 2005 年和 2009 年报道有 2.1 基因亚群 CSFV 的暴发外,非洲和中东地区对猪瘟流行的报道较少^[15-16];3 群主要分布在亚洲^[17]。中国大陆流行的 CSFV 毒株为 1.1、2.1、2.2、2.3 基因亚群,中国台湾为 3.4 基因亚群。此分类方法与病毒毒力无直接联系,市面上使用的猪瘟疫化弱毒疫苗株(HCLV)和石门强毒株都属于 1.1 基因亚群^[2,18]。

2 抗猪瘟疫病毒的自然免疫应答

天然免疫系统是机体抗病原体感染的第一道防线,在抵抗病原体入侵的同时还能建立起与获得性免疫反应的桥梁。病原体入侵机体后,病原相关模式分子(Pathogen-associated molecular patterns, PAMP)会被宿主相应的模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)识别,从而激活天然免疫信号通路。模式识别受体主要包括 Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)、RIG-I 样受体(RIG-I like receptors, RLRs)和 Nod 样受体(Nod like receptors, NLRs)^[6,19-21]。这些受体介导的天然免疫信号通路被激活后,使转录因子 3 (Interferon regulatory

factor 3, IRF3)、IRF7、NF- κ B (Nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等活化,后者调控各种干扰素(Interferon, IFN)和炎症因子的表达。产生的 IFN 等细胞因子与相应的受体结合,激活 Janus 酪氨酸激酶-信号转导子和转录活化子(Janus tyrosine kinases-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)信号通路,启动一系列干扰素刺激基因(Interferon-stimulated genes, ISGs)的表达,从而起到抗病原体的作用^[22-24]。现已报道有许多动物病原体感染可以诱导宿主抗病毒天然免疫应答^[6,25]。CSFV 是典型的能引起免疫抑制的病毒,它与宿主天然免疫应答是互相博弈的过程:CSFV 感染能诱导宿主的天然免疫应答,而 CSFV 又能通过多种途径抑制宿主的天然免疫,从而实现其对宿主的持续感染。近年来,虽然对 CSFV 与宿主天然免疫系统相互作用的研究不断深入,但是其机制仍不完全清楚,因此,关于此方面的研究方兴未艾。

2.1 与 CSFV 诱导天然免疫相关的宿主模式识别受体

TLRs 作为一类识别 PAMP 的重要受体,在天然免疫系统中扮演着重要的角色。TLRs 在多种细胞中都有表达,哺乳动物中目前被发现的 TLRs 有 13 种(TLR1-13),能够识别病原微生物脂多糖、核酸等成分^[26-27]。CSFV 感染猪后,其主要对巨噬细胞和血管内皮细胞有亲嗜性。Borca 等研究发现,CSFV Brescia 株感染猪外周血单核细胞(PBMCs)后,对 TLRs (TLR3、5、9、10)、I 型干扰素、炎症因子 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等的表达水平有影响^[28]。同样,通过基因芯片技术检测 CSFV 石门株感染 PBMCs 后天然免疫相关基因的表达情况,发现 TLR2、TLR4、IRF3、IRF7 和 TBK1 等转录水平均出现差异表达^[29]。进一步研究发现,CSFV 石门株感染 PBMCs 后,能够通过激活 TLR2、TLR4、TLR7,启动 MyD88 依赖的信号转导通路,使 IRF7 及细胞外信号调节激酶(Extracellular regulated kinase1/2, ERK1/2)活化,从而引起炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 及 I 型干扰素的表达^[30]。有报

道显示,在猪肺泡巨噬细胞(PAMs)中,IL-1 β 的上调与作为离子通道蛋白影响病毒毒力的 CSFV p7 蛋白有关^[31]。在浆细胞样树突状细胞(PDCs)中,CSFV 不依赖病毒粒子而激活 TLR7 信号通路,诱导 IFN- α 的分泌^[32],这一现象与丙型肝炎病毒(HCV)的相关研究结果相似^[33]。此外,Moriyama 等研究表明,HCV 的非结构蛋白中,只有 NS5B 蛋白能利用其 RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性来激活 TLR3 介导的天然免疫应答,从而诱导 IFN- β 的表达^[34]。

TLR 介导的信号转导通路中重要的接头蛋白 MyD88,能够激活转录因子 NF- κ B 和有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)的信号通路,从而诱导炎症因子及 I 型干扰素的表达^[35]。Bensaude 等研究发现,CSFV Alfort 187 株感染猪血管内皮细胞能激活 NF- κ B,引起 IL-6 和 IL-8 的表达,使猪发生出血综合征^[36]。也有研究表明,宿主硫氧还蛋白 2 (Thioredoxin 2, Trx2)通过参与激活 NF- κ B 信号通路从而抑制 CSFV 的复制;然而,CSFV E2 蛋白却能与 Trx2 相互作用,降低 Trx2 的表达,抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[37],并且 CSFV E2 蛋白能通过与 MEK2 相互作用抑制 JAK-STAT 信号通路,促进 CSFV 复制^[38]。

RLRs 家族主要包括视黄酸诱导基因 I (Retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)表达蛋白、黑色素瘤分化相关蛋白 5 (Melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5)、遗传学和生理学实验室蛋白 2 (Laboratory of genetics and physiology 2, LGP2),它们在宿主天然免疫中发挥至关重要的作用^[6,39-40]。CSFV 石门株感染猪肺泡巨噬细胞(PAMs)后,能被 RIG-I、MDA5 受体识别,招募接头分子 IPS-1,激活转录因子 IRF3 及 NF- κ B,诱导 I 型干扰素及炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生,抵抗 CSFV 的感染^[41]。不同的是,2',5'-寡腺苷酸合成酶 L (2',5'-Oligoadenylate synthase-like protein, OASL)发挥抗 CSFV 的作用不是依赖于经典的 OAS/RNase L 信号通路,而是通过其与 MDA5 受体相互作用

来诱导 IFN- β 的表达,从而达到抵抗 CSFV 的目的^[42]。此外,CSFV 感染过表达和干扰宿主血红蛋白 β 亚基的 PK-15 细胞系的实验表明,宿主血红蛋白 β 亚基能够抑制 CSFV 的复制。该研究发现宿主血红蛋白 β 亚基能与 RIG-I 受体相互作用来上调 IFN- β 的表达,从而达到拮抗 CSFV 增殖的目的^[43]。

2.2 ISGs 在抗 CSFV 天然免疫中的作用

干扰素抗病毒功能是通过诱导一系列具有抗病毒活性的 ISGs 以抵抗病毒的感染和复制,实现保护宿主的目的^[22]。目前已报道了许多具有抗病毒活性的 ISGs,主要包括双链 RNA 依赖的蛋白质激酶(PKR)、粘病毒抗性基因(Mx)、2',5'-寡腺苷酸合成酶(OAS)、干扰素刺激基因 15 (ISG15)、干扰素诱导跨膜蛋白(IFITM)等^[5,44-45]。有研究表明,CSFV 感染 PBMCs 后,利用基因芯片技术筛选出许多转录差异的 ISGs,如 Mx1、OAS1、ISG15、ISG20、ISG60、IFIH1 等^[29,46-47],进一步研究表明,GBP1、GBP2、ZNF313、OASL、OAS1、CD47、Mx1 等能显著抑制 CSFV 的复制^[48],说明 ISGs 在抗 CSFV 感染过程中发挥重要作用。

由干扰素诱导产生的 GTPase 家族具有水解酶活性,将 GTP 水解成 GDP 和 GMP。其包含 4 个亚家族:VLIG 蛋白、Mx 家族蛋白、与免疫相关的 GTPase (IRGs)和鸟苷酸结合蛋白(GBPs),均具有防御病原体感染的功能^[49-50]。有研究表明,无论在体内还是体外,CSFV 石门株感染宿主后都能使 GBP1 的表达水平上升。GBP1 是通过其 GTPase 活性来显著降低 CSFV 的 IRES 翻译效率,以抑制 CSFV 的早期复制。然而,CSFV NS5A 蛋白能与 GBP1 相互作用来抑制 GBP1 的抗病毒功能^[48]。还有研究表明,过表达 GBP1 后其 GTPase 活性也能显著抑制 HCV 的增殖^[51]。此外,Pan 等对登革热病毒(DENV)的研究表明,GBP1 是通过影响 NF- κ B 的活化来促进 IFN- β 、IL-6 的表达,从而拮抗 DENV 的复制^[52]。

作为 GTPase 家族一员的 Mx 蛋白,在 CSFV 感染中同样发挥了抗 CSFV 的功能。有实验揭示了

CSFV 能抑制猪内源性 Mx1 蛋白的产生,然而在 CSFV 感染过表达猪源 Mx1 的 PK-15 细胞系中检测到 CSFV 的增殖明显下降,并且用原核表达纯化的猪源 Mx1 处理感染 CSFV 的 PK-15 细胞发现,CSFV 的增殖呈剂量依赖性降低^[53]。此外,Zhao 等研究表明,在人源 Mx1 转基因猪中,CSFV 的复制也明显受到抑制^[54]。以上结果说明人源和猪源的 Mx1 蛋白都能够抑制 CSFV 的复制。

PKR 是具有 RNA 依赖的 Ser/Thr 蛋白激酶活性的 ISG^[55]。CSFV 感染 PK-15 细胞会使 PKR 和 eIF2 α 发生磷酸化。通过 CSFV 感染过表达和干扰 PKR 的 PK-15 细胞系发现,PKR 能够促进 CSFV 的复制。进一步研究表明,在 CSFV 感染干扰 PKR 的 PK-15 细胞系中,IFN- β 的表达水平上调,从而上调 Mx1 蛋白的表达^[56]。这些结果提示,CSFV 利用 PKR/eIF2 α 信号通路来逃避宿主的免疫应答。猪源 OAS 蛋白家族包括:OASL、OAS1 和 OAS2。有报道认为猪 OASL、OAS1 都能显著抑制 CSFV 的复制,且 OASL 与 MDA5 受体存在相互作用,激活由 MDA5 受体介导的 I 型干扰素信号通路,上调 IFN- β 的转录水平来抑制 CSFV 的增殖,从而达到抵抗 CSFV 的目的^[42,48]。

3 CSFV 与宿主的天然免疫抑制

CSFV 是一种典型的免疫抑制性病毒,免疫器官的损伤是其引起机体免疫抑制的根本原因。临床上主要表现为 B 淋巴细胞、细胞毒性 T 细胞和辅助性 T 细胞等的减少、淋巴器官与骨髓的病理损伤。深入研究发现,淋巴细胞的减少与细胞凋亡密切相关^[57-58]。另外,研究证实 CSFV 能中和机体内的特异性抗体,从而使机体的体液免疫应答受到抑制^[59]。由于免疫抑制的存在,使猪的免疫力低下,造成多病原体混合感染猪群,从而使各种疾病复杂化,给诊断和疫病防控带来困难。

3.1 CSFV 拮抗宿主的天然免疫

已知许多病毒可以通过抑制宿主的天然免疫功能以利于自身的感染与复制^[25,60],而作为典型的

能引起免疫抑制的 CSFV 在此方面的现象尤为明显。Cao 等研究表明, CSFV 石门株能显著抑制 TLR3 介导的天然免疫应答^[30]; 而由 CSFV Alfort 187 株弱化而来的 CSFV Thiverval 弱毒株无论在体内还是体外, 都能抑制 NF- κ B 信号通路, 这可能是由于 I κ B α 未被降解所致^[61]。Bensaude 等对 CSFV Alfort 187 株持续感染猪血管内皮细胞的研究表明, 其可以通过抑制细胞凋亡和 I 型干扰素的分泌来实现对细胞的持续感染^[36]。IL-10 是病毒持续感染的必要条件^[62]。CSFV 石门株感染 PBMCs 后, 上调 IL-10 的表达, 结果显示 IL-10 与 CSFV 的持续感染密切相关^[30]。在对 CSFV 感染过表达和干扰 MEK2 及 PKR 的 PK-15 细胞系的研究中发现, MEK2 及 PKR 能促进 CSFV 的复制^[38]。另外, 有研究表明, CSFV 可使巨噬细胞内的一氧化氮水平降低而抑制巨噬细胞的抗病毒免疫应答^[63]。自噬与机体免疫系统之间的关系错综复杂, 其在病毒感染过程中发挥了重要作用。有研究表明, CSFV 能够诱导 PK-15 细胞以及 3D4/2 细胞发生自噬, 借助自噬小体逃避宿主的免疫反应, 促进自身复制, 使病毒实现持续感染^[64]。综上可知, CSFV 能够通过多种途径抑制或调控天然免疫系统, 从而突破宿主的第一道防御体系, 实现对宿主的持续感染, 并使宿主对其它病原易感。

3.2 CSFV 蛋白调控宿主天然免疫抑制

病毒感染宿主后, 病毒蛋白会通过许多途径调控宿主的诸多生物学过程, 以利于病毒复制及其在宿主内的存活。CSFV 感染猪后, 宿主的天然免疫应答受到 CSFV 蛋白的调控, 引起宿主天然免疫抑制, 从而有利于 CSFV 持续感染与复制(表 1)。

3.2.1 CSFV 结构蛋白调控宿主免疫抑制: CSFV 最小的结构蛋白 C 蛋白富含碱性氨基酸, 能够影响宿主多种基因的表达^[78]。例如, 小类泛素(SUMO)蛋白是一种参与蛋白翻译后修饰的重要类泛素蛋白。有研究表明, CSFV C 蛋白与宿主 SUMO-1 和 UBC9 (SUMO-1 连接酶)相互作用, 能促进 CSFV 的复制, 说明 CSFV 可能利用 SUMO 化途径来逃避

宿主的免疫应答^[65]。另外, CSFV 感染后会降低宿主内源性血红蛋白 β 亚基的表达。深入研究表明, CSFV C 蛋白通过与宿主血红蛋白 β 亚基的 C 端相互作用, 抑制了 RIG-I 受体的活化, 下调 IFN- β 的转录水平, 以利于 CSFV 的增殖^[43]。

Chen 等实验证明, CSFV 的吸附受体是层粘连蛋白受体(Laminin R), 而 CSFV E^{ms} 蛋白与 Lam R 存在相互作用, 可增强 CSFV 对宿主的感染^[66]。CSFV E^{ms} 蛋白还具有免疫抑制作用, 是造成猪瘟持续感染的重要结构蛋白。例如, CSFV E^{ms} 蛋白能与外源的 dsRNA 结合, 拮抗外源 dsRNA 诱导的 IFN- β 表达, 揭示了 CSFV E^{ms} 蛋白能抑制宿主的天然免疫应答^[67]。同样, 对与 CSFV 同属的牛病毒性腹泻病毒(BVDV) E^{ms} 蛋白的相关研究表明, E^{ms} 蛋白能随循环系统到达其它部位, 由于 E^{ms} 蛋白具有核酸内切酶活性, 在 pH 中性条件下可降解细胞外病毒 ssRNA 或 dsRNA, 阻止了细胞外病毒 ssRNA 或 dsRNA 诱导的 I 型干扰素的分泌, 进而抑制宿主的抗病毒反应, 有利于 BVDV 感染宿主^[79-80]; 而且 CSFV E2 蛋白又能与 Trx2 相互作用, 降低 Trx2 的表达, 抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[37]。另外, CSFV 的 E^{ms} 蛋白能促进宿主 T 淋巴细胞凋亡, 抑制机体特异性免疫反应^[81]。

3.2.2 CSFV 非结构蛋白调控宿主免疫抑制: N^{pro} 蛋白是 CSFV 重要的非结构蛋白, 其蛋白酶解活性在 CSFV 拮抗宿主天然免疫应答的过程中起到了关键作用, 它可通过与宿主蛋白相互作用来拮抗宿主天然免疫应答, 有利于 CSFV 在宿主中的繁殖。Lv 等通过酵母双杂交系统对猪瘟病毒感染的 PAMs 细胞的 cDNA 文库进行筛选发现, CSFV N^{pro} 蛋白能与多种宿主蛋白发生相互作用, 如 IRF3、IRF7、I κ B α 、核糖体蛋白 20 (uS10)等^[68]。N^{pro} 蛋白可通过其蛋白酶解活性降解 IRF3 和 IRF7 来抑制 I 型干扰素的产生, 从而实现对宿主天然免疫应答的拮抗作用^[69-71]; N^{pro} 蛋白还可定位于细胞核, 阻碍 NF- κ B 入核, 从而下调细胞因子的转录水平, 抑制细胞的天然免疫应答^[72]。N^{pro} 蛋白与核糖体蛋白

表 1 CSFV 蛋白在调控宿主天然免疫系统中的功能
Table 1 The function of CSFV proteins in host innate immunity

CSFV 蛋白 CSFV proteins	宿主蛋白 Host proteins	功能 Functions	参考文献 References
C	血红蛋白 β 亚基	C 蛋白与宿主血红蛋白 β 亚基的 C 端相互作用，抑制 RIG-I 受体的活化，下调 IFN- β 的转录水平，利于 CSFV 复制	[43]
E^{ns}	SUMO-1 和 UBC9	C 蛋白与宿主 SUMO-1 和 UBC9 相互作用，促进 CSFV 复制	[65]
	Lam R	Lam R 是 CSFV 的吸附受体， E^{ns} 蛋白与 Lam R 相互作用，增强 CSFV 对宿主的感染	[66]
		Erns 蛋白与外源的 dsRNA 结合，拮抗外源 dsRNA 诱导的 IFN- β 表达	[67]
E2	Trx2	宿主 Trx2 蛋白与 E2 蛋白相互作用，抑制宿主 NF- κ B 信号通路的激活	[37]
N^{pro}	MEK2	E2 蛋白与 MEK2 相互作用抑制 JAK-STAT 信号通路，促进 CSFV 复制	[38]
	uS10	N^{pro} 蛋白能通过其蛋白酶解活性降解 uS10，抑制 TLR3 的表达，从而使病毒实现持续感染	[68]
	IRF3 和 IRF7	N^{pro} 可通过其蛋白酶解活性降解 IRF3 和 IRF7 来抑制 I 型干扰素的产生	[69-71]
	NF- κ B	N^{pro} 蛋白定位于细胞核，阻碍 NF- κ B 入核，下调细胞因子的转录水平	[72]
	PCBP1	N^{pro} 蛋白与宿主 PCBP1 相互作用，降低宿主的 I 型干扰素的转录水平，利于 CSFV 复制	[73]
NS2		NS2 蛋白诱导细胞内质网应激及 NF- κ B 的活化，上调 IL-8 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，表明 NS2 蛋白在 CSFV 感染中能够诱导炎症反应和抵抗细胞凋亡，利于 CSFV 在宿主细胞中持续感染	[74]
		NS2 蛋白上调细胞周期蛋白 A 的转录水平，导致细胞周期停滞在 S 期，表明 CSFV 可以通过 NS2 蛋白来调控细胞生长周期以适应病毒增殖	[75]
NS3	TRAF6	NS3 蛋白通过降解 TRAF6，致使 NF- κ B 的活性受到抑制，从而促进 CSFV 的增殖	[76]
NS5A	GBP1	NS5A 蛋白与 GBP1 的 GTPase 活性结构域相互作用，抑制 GBP1 的 GTPase 活性，削弱 GBP1 抵抗 CSFV 感染	[48]
		NS5A 蛋白诱导宿主细胞发生自噬，促进 CSFV 的增殖和在宿主细胞中的成熟	[64]
		NS5A 蛋白能抑制由 Poly(I:C)诱导的 NF- κ B 信号通路，下调炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的转录水平	[77]

20 (uS10)的相互作用能够抑制宿主天然免疫应答，促进CSFV的复制。深入研究发现，uS10通过调节宿主 TLR3 介导的天然免疫信号通路抑制 CSFV 的增殖；而 CSFV N^{pro} 蛋白却能通过其蛋白酶解活性降解 uS10，使宿主天然免疫处于抑制状态，从而使病毒实现持续感染^[68]。另外，CSFV N^{pro} 蛋白还能与宿主 Poly(C)结合蛋白 1 (PCBP1)相互作用，降低宿主的 I 型干扰素的转录水平，从而有利于病毒的复制^[73]。关于 CSFV N^{pro} 蛋白在拮抗宿主天然免疫方面的研究虽然取得了较大进展，但是其与很多宿主分子相互作用的机制尚不清楚。比如，其

是否能够与 RNA 发生互作而影响宿主的天然免疫反应尚不得知。因此，仍需更加深入的研究 CSFV N^{pro} 蛋白与宿主天然免疫之间的关系，以寻求净化 CSFV 的新思路。

CSFV NS2 基因编码 457 个氨基酸，具有自消化蛋白酶的活性^[12,17]。有研究表明，CSFV NS2 蛋白在猪脐静脉内皮细胞(SUVECs)中稳定表达后可以诱导细胞内质网应激及 NF- κ B 的活化，从而上调 IL-8 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，表明 NS2 蛋白在 CSFV 感染中能够诱导炎症反应和抵抗细胞凋亡，这有利于 CSFV 在宿主细胞中持续感染^[74]。

另外, NS2 蛋白还能上调细胞周期蛋白 A 的转录水平, 从而导致细胞周期停滞在 S 期, 表明 CSFV 可以通过 NS2 蛋白来调控细胞生长周期, 以适应病毒增殖^[75]。CSFV NS3 蛋白具有丝氨酸蛋白酶、解旋酶及核苷水解酶的活性^[12,17]。最新研究表明, CSFV NS3 蛋白能够与宿主细胞肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 相互作用, 促进病毒复制并有助于病毒实现持续感染。TRAF6 能够促进 NF- κ B 的活化而使 IFN- β 和 IL-6 表达量增加。但是 CSFV NS3 蛋白通过降解 TRAF6, 致使 NF- κ B 的活性受到抑制, 从而促进 CSFV 的增殖^[76]。

CSFV NS5A 蛋白不仅可以刺激病毒多聚蛋白的装配, 而且能抑制病毒基因组的转录和翻译, 这可能是 CSFV 能持续感染宿主的原因之一; 而 CSFV NS5B 蛋白是最大的非结构蛋白, 具有 RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性, 是 CSFV 基因组的复制酶^[17]。有研究证实, CSFV NS5A 蛋白能抑制由 Poly(I:C) 诱导的 NF- κ B 信号通路, 下调炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的转录水平^[77], 说明 CSFV NS5A 蛋白也具有拮抗宿主天然免疫的功能。通过免疫共沉淀和 GST pulldown 实验证明, CSFV NS5A 蛋白能与 GBP1 的 GTPase 活性结构域相互作用, 抑制 GBP1 的 GTPase 活性, 达到削弱 GBP1 抵抗 CSFV 感染的目的, 而 CSFV NS5B 蛋白并无此功能^[48]。但是, 有研究表明, HCV NS5B 蛋白能通过与 GBP1 相互作用抑制 GBP1 的 GTPase 活性, 以利于 HCV 的复制^[51]。有趣的是, HCV NS5B 蛋白能激活 TLR3 介导的天然免疫应答, 而 HCV NS4A、NS4B 和 NS5A 却抑制了 NS5B 诱导的天然免疫应答, 使之持续感染宿主^[34]。此外, CSFV NS5A 蛋白能通过诱导宿主细胞发生自噬来促进 CSFV 的增殖和在宿主细胞中的成熟, 这可能与 CSFV 逃避宿主天然免疫有关^[64]。

4 小结与展望

CSFV 与宿主天然免疫系统的相互作用过程错综复杂。一方面, CSFV 感染宿主后, Toll 样受

体和 RIG-I 样受体介导的天然免疫信号通路能被激活, 进而诱导 GBP1、OASL 等 ISGs 表达, 以抵抗 CSFV 的感染。另一方面, CSFV 能够通过多种途径抑制或调控天然免疫系统, 从而逃避宿主的第一道防御屏障。特别是几种 CSFV 蛋白可通过调控宿主的天然免疫信号通路来拮抗宿主的天然免疫, 如 CSFV C 蛋白与宿主血红蛋白 β 亚基相互作用、E^{ms} 蛋白与外源 dsRNA 结合以及 N^{pro} 等非结构蛋白与宿主的一些蛋白相互作用均能不同程度地抑制宿主天然免疫应答, 这不仅造成了 CSFV 的持续感染, 而且可诱发其它病原的混合感染, 给养猪业带来巨大的经济损失。

对 CSFV 与宿主天然免疫系统相互作用的深入研究, 有助于研究者们了解宿主抗 CSFV 的机理, 认识 CSFV 如何逃避宿主天然免疫防御体系。近年来, 虽然这方面的研究已经取得了一定进展, 但宿主抗 CSFV 天然免疫应答的调控网络还未完全阐明。一方面, 目前已知 CSFV C、E^{ms}、N^{pro}、NS3、NS5A 等蛋白均具有抑制宿主天然免疫应答的功能, 但是病毒蛋白之间是否存在协同作用, 是否还有其它病毒蛋白可抑制宿主的抗病毒应答? 另一方面, CSFV 基因组是单股正链 RNA, 其与宿主天然免疫系统之间是否存在相互作用, 哪个区域能调节宿主天然免疫系统都尚未完全清晰, 有待进一步的研究。宿主核酸, 如长链非编码 RNA (lncRNA) 等 RNA 分子如何参与 CSFV 与宿主天然免疫系统的相互作用过程仍不清楚, 需系统探究。此外, 已报道宿主细胞中的有些因子能被 CSFV 利用以利于病毒逃避宿主天然免疫应答, 可以深入探究这类宿主因子, 以期开发新型抗 CSFV 药物提供新的思路 and 对策。

参考文献

- [1] Moennig V, Plagemann PGW. The pestiviruses[J]. *Advances in Virus Research*, 1992, 41: 53-98
- [2] Luo YZ, Li S, Sun Y, et al. Classical swine fever in China: a minireview[J]. *Veterinary Microbiology*, 2014, 172(1/2): 1-6
- [3] Lange A, Blome S, Moennig V, et al. Pathogenesis of classical swine fever--similarities to viral haemorrhagic fevers: a review[J]. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*,

- 2011, 124(1/2): 36-47
- [4] Goraya MU, Wang S, Munir M, et al. Induction of innate immunity and its perturbation by influenza viruses[J]. *Protein & Cell*, 2015, 6(10): 712-721
 - [5] Ouyang J, Zhu XM, Chen YH, et al. NRAV, a long noncoding RNA, modulates antiviral responses through suppression of interferon-stimulated gene transcription[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 16(5): 616-626
 - [6] Chen SL, Luo GF, Yang Z, et al. Avian Tembusu virus infection effectively triggers host innate immune response through MDA5 and TLR3-dependent signaling pathways[J]. *Veterinary Research*, 2016, 47: 74
 - [7] Wei JY, Ma YM, Wang L, et al. Alpha/beta interferon receptor deficiency in mice significantly enhances susceptibility of the animals to pseudorabies virus infection[J]. *Veterinary Microbiology*, 2017, 203: 234-244
 - [8] van Gennip HG, Bouma A, Van Rijn PA, et al. Experimental non-transmissible marker vaccines for classical swine fever (CSF) by *trans*-complementation of E^{ms} or E2 of CSFV[J]. *Vaccine*, 2002, 20(11/12): 1544-1556
 - [9] Ji W, Guo Z, Ding NZ, et al. Studying classical swine fever virus: making the best of a bad virus[J]. *Virus Research*, 2015, 197: 35-47
 - [10] Paton DJ, Greiser-Wilke I. Classical swine fever--an update[J]. *Research in Veterinary Science*, 2003, 75(3): 169-178
 - [11] Zhang H, Cao HW, Wu ZJ, et al. A review of molecular characterization of classical swine fever virus (CSFV)[J]. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 2011, 66(3): 89-95
 - [12] Li S, Wang JH, Yang Q, et al. Complex virus-host interactions involved in the regulation of classical swine fever virus replication: a minireview[J]. *Viruses*, 2017, 9(7): 171
 - [13] Paton DJ, McGoldrick A, Greiser-Wilke I, et al. Genetic typing of classical swine fever virus[J]. *Veterinary Microbiology*, 2000, 73(2/3): 137-157
 - [14] Postel A, Schmeiser S, Perera CL, et al. Classical swine fever virus isolates from Cuba form a new subgenotype 1.4[J]. *Veterinary Microbiology*, 2013, 161(3/4): 334-338
 - [15] David D, Edri N, Yakobson BA, et al. Emergence of classical swine fever virus in Israel in 2009[J]. *The Veterinary Journal*, 2011, 190(2): e146-e149
 - [16] Sandvik T, Crooke H, Drew TW, et al. Classical swine fever in South Africa after 87 years' absence[J]. *The Veterinary Record*, 2005, 157(9): 267
 - [17] Blome S, Staubach C, Henke J, et al. Classical swine fever--an updated review[J]. *Viruses*, 2017, 9(4): 86
 - [18] Lin YJ, Chien MS, Deng MC, et al. Complete sequence of a subgroup 3.4 strain of classical swine fever virus from Taiwan[J]. *Virus Genes*, 2007, 35(3): 737-744
 - [19] Cao XT. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(1): 35-50
 - [20] Liu J, Qian C, Cao XT. Post-translational modification control of innate immunity[J]. *Immunity*, 2016, 45(1): 15-30
 - [21] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820
 - [22] Metz P, Reuter A, Bender S, et al. Interferon-stimulated genes and their role in controlling hepatitis C virus[J]. *Journal of Hepatology*, 2013, 59(6): 1331-1341
 - [23] Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures[J]. *Journal of General Virology*, 2008, 89(1): 1-47
 - [24] Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty[J]. *Immunity*, 2012, 36(4): 503-514
 - [25] Wei HT, Wang S, Chen QH, et al. Suppression of interferon lambda signaling by SOCS-1 results in their excessive production during influenza virus infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(1): e1003845
 - [26] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(5): 373-384
 - [27] Lester SN, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2014, 426(6): 1246-1264
 - [28] Borca MV, Gudmundsdottir I, Fernández-Sainz JJ, et al. Patterns of cellular gene expression in swine macrophages infected with highly virulent classical swine fever virus strain Brescia[J]. *Virus Research*, 2008, 138(1/2): 89-96
 - [29] Li J, Yu YJ, Feng L, et al. Global transcriptional profiles in peripheral blood mononuclear cell during classical swine fever virus infection[J]. *Virus Research*, 2010, 148(1/2): 60-70
 - [30] Cao Z, Guo KK, Zheng MP, et al. A comparison of the impact of Shimen and C strains of classical swine fever virus on Toll-like receptor expression[J]. *Journal of General Virology*, 2015, 96(7): 1732-1745
 - [31] Lin Z, Liang WL, Kang K, et al. Classical swine fever virus and p7 protein induce secretion of IL-1 β in macrophages[J]. *Journal of General Virology*, 2014, 95(12): 2693-2699
 - [32] Python S, Gerber M, Suter R, et al. Efficient sensing of infected cells in absence of virus particles by plasmacytoid dendritic cells is blocked by the viral ribonuclease E^{ms}[J]. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(6): e1003412
 - [33] Takahashi K, Asabe S, Wieland S, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense hepatitis C virus-infected cells, produce interferon, and inhibit infection[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(16): 7431-7436
 - [34] Moriyama M, Kato N, Otsuka M, et al. Interferon-beta is activated by hepatitis C virus NS5B and inhibited by NS4A, NS4B, and NS5A[J]. *Hepatology International*, 2007, 1(2): 302-310
 - [35] Saitoh T, Satoh T, Yamamoto N, et al. Antiviral protein Viperin promotes Toll-like receptor 7- and Toll-like receptor 9-mediated type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells[J]. *Immunity*, 2011, 34(3): 352-363
 - [36] Bensaude E, Turner JLE, Wakeley PR, et al. Classical swine fever virus induces proinflammatory cytokines and tissue factor expression and inhibits apoptosis and interferon synthesis during the establishment of long-term infection of porcine vascular endothelial cells[J]. *Journal of General Virology*, 2004, 85(4): 1029-1037
 - [37] Li S, Wang JH, He WR, et al. Thioredoxin 2 is a novel E2-interacting protein that inhibits the replication of classical swine fever virus[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(16): 9073-9082

- 8510-8524
- [38] Wang JH, Chen SC, Liao YJ, et al. Mitogen-activated protein kinase kinase 2 (MEK2), a novel E2-interacting protein, promotes the growth of classical swine fever virus via attenuation of the JAK-STAT signaling pathway[J]. *Journal of Virology*, 2016, 90(22): 10271-10283
 - [39] Loo YM, Gale M Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 680-692
 - [40] Yu M, Levine SJ. Toll-like receptor 3, RIG-I-like receptors and the NLRP3 inflammasome: key modulators of innate immune responses to double-stranded RNA viruses[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2011, 22(2): 63-72
 - [41] Dong XY, Liu WJ, Zhao MQ, et al. Classical swine fever virus triggers RIG-I and MDA5-dependent signaling pathway to IRF-3 and NF- κ B activation to promote secretion of interferon and inflammatory cytokines in porcine alveolar macrophages[J]. *Virology Journal*, 2013, 10: 286
 - [42] Li LF, Yu JH, Zhang YX, et al. Interferon-inducible oligoadenylate synthetase-like protein acts as an antiviral effector against classical swine fever virus via the MDA5-mediated type I interferon-signaling pathway[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(11): e01514-16
 - [43] Li D, Dong H, Li S, et al. Hemoglobin subunit beta interacts with the capsid protein and antagonizes the growth of classical swine fever virus[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(10): 5707-5717
 - [44] Sadler AJ, Williams BR. Interferon-inducible antiviral effectors[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2008, 8(7): 559-568
 - [45] Chen SL, Wang L, Chen JY, et al. Avian interferon-inducible transmembrane protein family effectively restricts avian tembusu virus infection[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 672
 - [46] Gladue DP, Zhu J, Holinka LG, et al. Patterns of gene expression in swine macrophages infected with classical swine fever virus detected by microarray[J]. *Virus Research*, 2010, 151(1): 10-18
 - [47] Shi ZX, Sun JF, Guo HC, et al. Genomic expression profiling of peripheral blood leukocytes of pigs infected with highly virulent classical swine fever virus strain Shimen[J]. *Journal of General Virology*, 2009, 90(7): 1670-1680
 - [48] Li LF, Yu JH, Li YF, et al. Guanylate-binding protein 1, an interferon-induced GTPase, exerts an antiviral activity against classical swine fever virus depending on its GTPase activity[J]. *Journal of Virology*, 2016, 90(9): 4412-4426
 - [49] Li G, Zhang JY, Sun Y, et al. The evolutionarily dynamic IFN-inducible GTPase proteins play conserved immune functions in vertebrates and cephalochordates[J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2009, 26(7): 1619-1630
 - [50] MacMicking JD. IFN-inducible GTPases and immunity to intracellular pathogens[J]. *Trends in Immunology*, 2004, 25(11): 601-609
 - [51] Itsui Y, Sakamoto N, Kakinuma S, et al. Antiviral effects of the interferon-induced protein guanylate binding protein 1 and its interaction with the hepatitis C virus NS5B protein[J]. *Hepatology*, 2009, 50(6): 1727-1737
 - [52] Pan W, Zuo XY, Feng TT, et al. Guanylate-binding protein 1 participates in cellular antiviral response to dengue virus[J]. *Virology Journal*, 2012, 9: 292
 - [53] He DN, Zhang XM, Liu K, et al. *In vitro* inhibition of the replication of classical swine fever virus by porcine Mx1 protein[J]. *Antiviral Research*, 2014, 104: 128-135
 - [54] Zhao YC, Wang TD, Yao L, et al. Classical swine fever virus replicated poorly in cells from MxA transgenic pigs[J]. *BMC Veterinary Research*, 2016, 12: 169
 - [55] Taylor SS, Haste NM, Ghosh G. PKR and eIF2 α : integration of kinase dimerization, activation, and substrate docking[J]. *Cell*, 2005, 122(6): 823-825
 - [56] Liu WJ, Yang YT, Zhao MQ, et al. PKR activation enhances replication of classical swine fever virus in PK-15 cells[J]. *Virus Research*, 2015, 204: 47-57
 - [57] Summerfield A, Zingle K, Inumaru S, et al. Induction of apoptosis in bone marrow neutrophil-lineage cells by classical swine fever virus[J]. *Journal of General Virology*, 2001, 82(6): 1309-1318
 - [58] Susa M, König M, Saalmüller A, et al. Pathogenesis of classical swine fever: B-lymphocyte deficiency caused by hog cholera virus[J]. *Journal of Virology*, 1992, 66(2): 1171-1175
 - [59] Carrasco CP, Rigden RC, Vincent IE, et al. Interaction of classical swine fever virus with dendritic cells[J]. *Journal of General Virology*, 2004, 85(6): 1633-1641
 - [60] Wang S, Chi XJ, Wei HT, et al. Influenza A virus-induced degradation of eukaryotic translation initiation factor 4B contributes to viral replication by suppressing IFITM3 protein expression[J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(15): 8375-8385
 - [61] Chen LJ, Dong XY, Zhao MQ, et al. Classical swine fever virus failed to activate nuclear factor-kappa b signaling pathway both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Virology Journal*, 2012, 9: 293
 - [62] Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann KH, et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(11): 1301-1309
 - [63] Zaffuto KM, Piccone ME, Burrage TG, et al. Classical swine fever virus inhibits nitric oxide production in infected macrophages[J]. *Journal of General Virology*, 2007, 88(11): 3007-3012
 - [64] Pei JJ, Zhao MQ, Ye ZD, et al. Autophagy enhances the replication of classical swine fever virus *in vitro*[J]. *Autophagy*, 2014, 10(1): 93-110
 - [65] Gladue DP, Holinka LG, Fernandez-Sainz JJ, et al. Effects of the interactions of classical swine fever virus Core protein with proteins of the SUMOylation pathway on virulence in swine[J]. *Virology*, 2010, 407(1): 129-136
 - [66] Chen JN, He WR, Shen L, et al. The laminin receptor is a cellular attachment receptor for classical Swine Fever virus[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(9): 4894-4906
 - [67] Luo XL, Ling DW, Li T, et al. Classical swine fever virus E^{ms} glycoprotein antagonizes induction of interferon- β by double-stranded RNA[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2009, 55(6): 698-704
 - [68] Lv HF, Dong W, Qian G, et al. uS10, a novel N^{pro}-interacting protein, inhibits classical swine fever virus replication[J]. *Journal of General Virology*, 2017, 98(7): 1679-1692
 - [69] Fiebach AR, Guzylack-Piriou L, Python S, et al. Classical swine fever virus N^{pro} limits type I interferon induction in plasmacytoid dendritic cells by interacting with interferon

- regulatory factor 7[J]. Journal of Virology, 2011, 85(16): 8002-8011
- [70] Bauhofer O, Summerfield A, Sakoda Y, et al. Classical swine fever virus N^{pro} interacts with interferon regulatory factor 3 and induces its proteasomal degradation[J]. Journal of Virology, 2007, 81(7): 3087-3096
- [71] La Rocca SA, Herbert RJ, Crooke H, et al. Loss of interferon regulatory factor 3 in cells infected with classical swine fever virus involves the N-terminal protease, N^{pro}[J]. Journal of Virology, 2005, 79(11): 7239-7247
- [72] Doceul V, Charleston B, Crooke H, et al. The N^{pro} product of classical swine fever virus interacts with I κ B α , the NF- κ B inhibitor[J]. Journal of General Virology, 2008, 89(8): 1881-1889
- [73] Li D, Li S, Sun Y, et al. Poly(C)-binding protein 1, a novel N^{pro}-interacting protein involved in classical swine fever virus growth[J]. Journal of Virology, 2013, 87(4): 2072-2080
- [74] Tang QH, Guo KK, Kang K, et al. Classical swine fever virus NS2 protein promotes interleukin-8 expression and inhibits MG132-induced apoptosis[J]. Virus Genes, 2011, 42(3): 355-362
- [75] Tang QH, Zhang YM, Fan L, et al. Classic swine fever virus NS2 protein leads to the induction of cell cycle arrest at S-phase and endoplasmic reticulum stress[J]. Virology Journal, 2010, 7: 4
- [76] Lv HF, Dong W, Cao Z, et al. TRAF6 is a novel NS3-interacting protein that inhibits classical swine fever virus replication[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 6737
- [77] Dong XY, Tang SQ. Classical swine fever virus NS5A protein changed inflammatory cytokine secretion in porcine alveolar macrophages by inhibiting the NF- κ B signaling pathway[J]. Virology Journal, 2016, 13: 101
- [78] Heimann M, Sosa GR, Martoglio B, et al. Core protein of pestiviruses is processed at the C terminus by signal peptide peptidase[J]. Journal of Virology, 2006, 80(4): 1915-1921
- [79] Magkouras I, Mätzner P, Rümenapf T, et al. RNase-dependent inhibition of extracellular, but not intracellular, dsRNA-induced interferon synthesis by E^{ms} of pestiviruses[J]. Journal of General Virology, 2008, 89(10): 2501-2506
- [80] Mätzner P, Mägkouras I, Rümenapf T, et al. The viral RNase E^{ms} prevents IFN type-I triggering by pestiviral single- and double-stranded RNAs[J]. Virus Research, 2009, 140(1/2): 15-23
- [81] Bruschke CJ, Hulst MM, Moormann RJ, et al. Glycoprotein E^{ms} of pestiviruses induces apoptosis in lymphocytes of several species[J]. Journal of Virology, 1997, 71(9): 6692-6696

征订启事

欢迎订阅《微生物学通报》

《微生物学通报》创刊于1974年，月刊，是中国科学院微生物研究所和中国微生物学会主办，国内外公开发行，以微生物学应用基础研究及技术创新与应用为主的综合性学术期刊。刊登内容包括：工业微生物学、海洋微生物学、环境微生物学、基础微生物学、农业微生物学、食品微生物学、兽医微生物学、药物微生物学、医学微生物学、微生物蛋白质组、微生物功能基因组、微生物工程与药物等领域的最新研究成果，产业化新技术和新进展，以及微生物学教学研究改革等。

本刊为中文核心期刊。曾获国家优秀科技期刊三等奖，中国科学院优秀科技期刊三等奖，北京优秀科技期刊奖，被选入新闻出版总署设立的“中国期刊方阵”并被列为“双效”期刊。

据中国科学技术信息研究所信息统计，本刊2012、2013、2014、2015、2016年以国内“微生物、病毒学类期刊”综合评价总分第一名而连续5年获得“百种中国杰出学术期刊奖”，并连续2届入选300种“中国精品科技期刊”，成为“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊。2014年获得中国科学院科技期刊三等出版基金资助；2015年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助。

欢迎广大读者到邮局订阅或直接与本刊编辑部联系购买，2018年每册定价80元，全年960元，我们免邮费寄刊。

邮购地址：(100101)北京朝阳区北辰西路1号院3号中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部

Tel：010-64807511；E-mail：bjb@im.ac.cn，tongbao@im.ac.cn

网址：http://journals.im.ac.cn/wwxtbcn

国内邮发代号：2-817；国外发行代号：M413