

慢病毒与泡沫病毒 分子生物学文选

◎ 耿运琪 / 主编

南开大学出版社

慢病毒与泡沫病毒

分子生物学文选

耿运琪 主编

南开大学出版社
天津

图书在版编目(CIP)数据

慢病毒与泡沫病毒分子生物学文选 / 耿运琪主编.
—天津:南开大学出版社,2012.6
ISBN 978-7-310-03909-8

I. ①慢… II. ①耿… III. ①慢病毒—文集
②逆转录病毒—文集 IV. ①R373.9—53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 094135 号

版权所有 侵权必究

南开大学出版社出版发行

出版人:孙克强

地址:天津市南开区卫津路 94 号 邮政编码:300071

营销部电话:(022)23508339 23500755

营销部传真:(022)23508542 邮购部电话:(022)23502200

*

天津市蓟县宏图印务有限公司印刷

全国各地新华书店经销

*

2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 次印刷

880×1230 毫米 16 开本 41.25 印张 4 插页 1050 千字

定价:116.00 元

如遇图书印装质量问题,请与本社营销部联系调换,电话:(022)23507125

贈運琪學長

淡泊名利 坚守冷門
潛心研究 厚積薄發

子和敬題



壬辰年春

序

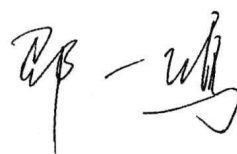
南开大学历史悠久，学风淳朴，近百年来秉承“允公允能 日新月异”的校训，在科学研究和人才培养方面成果突出，为民族振兴和国家富强做出了重要贡献。南开大学的微生物学科创建于 20 世纪 50 年代，是国内高校最早建立的同类学科之一。南开早期的微生物学研究对象主要集中在真菌和细菌，随着国际上分子生物学的发展，南开大学于上世纪 90 年代初建立了分子病毒学实验室，在耿运琪教授带领下将传统病毒学方法与先进的分子生物学技术相结合，选择了正在发展中的反转录病毒科中的慢病毒和泡沫病毒属作为研究方向，开展分子病毒学的基础研究，起点高、定位准。经过 20 多年的发展，目前在人类及灵长类慢病毒、牛免疫缺陷病毒和牛泡沫病毒等方面颇有建树，发表了二百多篇高水平的研究论文，培养了一批人才，开辟了我国病毒学研究中的一些新领域。

慢病毒属包括了多种能感染动物的病毒，早期由于对其认识不足，该类病毒的研究往往受到忽略，慢病毒学科的发展也受到了影响。上世纪 80 年代，随着引发艾滋病的人免疫缺陷病毒（HIV）的发现，慢病毒研究逐步受到重视。南开大学分子病毒学实验室抓住机遇，在慢病毒和泡沫病毒的分子生物学领域坚持不懈的探索，取得系列成果。在慢病毒研究方面，他们在牛免疫缺陷病毒、人类及灵长类慢病毒的基因表达调控、致病机理、抗病毒药物和疫苗研究上建树颇丰，特别是在国家传染病重大专项的支持下，他们在 BIV/HIV-1 和 SHIV 嵌合病毒的构建上做出了重要贡献，发表了系列有价值的研究论文，为开发新型 HIV 疫苗和建立相关评价平台提供了理论依据和技术支持。在泡沫病毒研究方面，他们充分利用南开大学基础研究平台，在泡沫病毒基因组的结构和功能、基因表达调控机制、病毒与宿主的相互作用等方面做了大量深入而系统的工作，不仅在该领域处于国内领先地位，在国际上也是一支重要的研究力量。

中国作为一个大国，发展既不能依靠他人，更离不开科技的支撑。中国的科技投入已是世界第二，期刊论文发表数目也已跃居世界第一，成为举足轻重的科技大国。我国的学科布局也应与大国地位相匹配，要尽可能全面、系统，多涵盖一些所谓的“冷门”学科。以传染病和病原学研究为例，传染病控制的关键是及时发现病原体，要做到这一点需要两个条件，一要有疾病的生物资源，二要有流行病学和病原学研究的积累。虽然艾滋病于上世纪五六十年代就在非洲出现，但是直到在欧美国家流行后才被

发现，这使得 HIV 的发现被推迟了几十年，从而未能在早期控制其流行，无法挽救更多的生命。HIV 之所以被法国巴斯德研究所和美国国立卫生研究院（NIH）发现，正是因为他们有反转录病毒研究的深厚积累。SARS 病原的发现则是另一例子，由于缺乏冠状病毒研究的基础，即使疾病最早发生于我国，甚至分离到病毒，但也没能及时确认。确定 SARS 病原的工作则是由学科布局完整、有多年冠状病毒科研积累的美国科学家完成的。我当时在出席 NIH 召开的 SARS 科学大会时，作大会报告的冠状病毒学者的开场白给人留下深刻的印象，他（她）们一是感谢 NIH 多年来支持他们从事的冷门研究，二是感慨过去三个月发表的大量 CNS 文章比过去 30 年的总和还多很多。

因此，作为大国，我们的学科布局一定要完整全面，不应让任何一个学科成为“冷门”，因为只有这样才能不留死角，为我国经济社会发展和公共安全提供有力的科学支撑和技术保障。南开大学分子病毒学实验室开展的出色的慢病毒和泡沫病毒研究填补了我国病毒学研究的某些空白，为我们做了一个很好的表率。谨借本文选出版之际，祝贺他们在 20 年研究中所取得的成就，也祝愿南开大学的病毒学研究、学科建设和人才培养更上一层楼。



中国微生物学会副理事长
病毒学专业委员会主任委员

2012 年 2 月

前 言

慢病毒和泡沫病毒同属反转录病毒科 (*Retroviridae*)。前者属于正反转录病毒亚科 (*Orthoretovirinae*)，慢病毒属 (*Lentivirus*)；后者属于泡沫病毒亚科 (*Spumaretrovirinae*)，泡沫病毒属 (*Spumavirus*)。南开大学分子病毒学实验室自上世纪 90 年代初致力于慢病毒与泡沫病毒分子生物学研究，已先后分离鉴定了牛免疫缺陷病毒 (Bovine Immunodeficiency Virus, BIV) 和牛泡沫病毒 (Bovine Foamy Virus, BFV) 中国毒株，随后对其基因组的结构与功能、基因表达调控机制、病毒与宿主的相互作用、超感染机理等进行了比较系统的研究。二十年来在国内外重要学术期刊发表论文 200 余篇，培养博士、硕士研究生近百名。南开大学分子病毒学实验室已成为我国慢病毒和泡沫病毒研究领域具有一定学术影响力与特色的实验室之一。

目前有关动物慢病毒和泡沫病毒的研究严重滞后于对其他致病性病毒的研究，可供参考的文献相对不足。南开大学分子病毒学实验室是国际上长期从事牛免疫缺陷病毒和牛泡沫病毒系统研究的几个主要实验室之一，为了客观反映这一领域的研究进展，我们从已发表的 200 余篇论文中选择 85 篇以文选的形式集册出版，供学术界的同行参考。

在慢病毒研究方面，我们关注的主要科学问题是慢病毒的致病机制、慢病毒潜伏感染的分子机理以及动物慢病毒模型在艾滋病研究中的应用。慢病毒的重要成员人免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 所引发的艾滋病是 21 世纪人类面临的最严重的传染性疾​​病之一，而基因组结构和调控方式与 HIV 高度相似的动物慢病毒 BIV 通常却只引起白细胞减少、进行性机能退化等免疫系统的轻微症状，一般并不引起死亡，但源于 BIV 的 Jembrana 病毒 (Jembrana Disease Virus, JDV) 则可引起剧烈的免疫系统损伤和很高的死亡率。为什么慢病毒之间基因组结构高度相似而致病性却表现出如此大的差异？潜伏感染是慢病毒逃避宿主免疫监视和清除的重要手段，慢病毒在建立潜伏感染的过程中病毒与宿主如何相互作用？其他病毒的超感染如何直接或间接地影响慢病毒的基因表达进而完成由潜伏感染到裂解感染的转换？能否利用基因组结构和功能与 HIV 高度相似的动物慢病毒 BIV 作为药物筛选模型，筛选出具有广谱抗病毒活性的抑制剂从而降低耐药性的产生？人猴嵌合艾滋病毒 (Chimeric Simian/Human Immunodeficiency Virus, SHIV) 在艾滋病疫苗和药物评价方面发挥了重要作用，能否针对我国主要流行株 HIV C 亚型 B'/C 重组毒株构建新的在恒河猴体内具有较高复制能力和致病性的 SHIV 毒株，从而为 HIV 致病机理的研

究提供新的模型？能否借鉴 SHIV 的成功经验，将非灵长类慢病毒 BIV 与灵长类慢病毒 HIV 相应基因合理组合，构建出一种能在人源细胞中复制、将 HIV 原有的细胞嗜性及免疫原性与 BIV 的低致病性结合起来的重组病毒，从而为艾滋病疫苗的研发提供新的思路？本书的上篇选择了与上述科学问题相关的 56 篇研究论文。

在泡沫病毒研究方面，我们重点关注的科学问题是它的非致病性、独特的基因表达调控方式和在进化中的独特地位。泡沫病毒在体外可感染多种细胞并导致宿主细胞发生强烈病变，然而迄今未发现其对天然宿主具有致病性而仅仅保持持续性感染。为什么泡沫病毒体外培养与天然宿主间致病性有如此大的差异？泡沫病毒体外培养引发强烈细胞病变的现象是否预示着它或许具有引发新的传染病的潜在危险？与多数反转录病毒不同，泡沫病毒基因组中有两个启动子，不编码转录后调节蛋白。泡沫病毒的非致病性、基因组的独特结构和调控方式在构建安全新型病毒载体方面有何种意义？泡沫病毒在复制过程中部分基因组 cDNA 可以被包装进毒粒之中，某些特点类似于嗜肝 DNA 病毒，因此泡沫病毒被认为是两类重要的致病病毒正反转录病毒与嗜肝 DNA 病毒之间进化的桥梁，那么应如何解释它的不致病性？本书的下篇选择了与上述科学问题相关的 29 篇研究论文。

入选本书的论文，时间跨度从 1992 年到 2011 年。入选的原则一是与上述科学问题密切相关，二是充分考虑内容的系统性和完整性。按照内容，上篇分为五章，下篇分为三章。为了便于阅读，每篇附有篇首语，对相关研究背景作简单介绍。鉴于国际上系统研究动物慢病毒和泡沫病毒的实验室不多，因此从某种意义上说入选本书的论文部分反映了该领域的研究进展。正因如此，某些论文的结论或许是不全面的，也可能是错误的，希望得到学术界同行的指正。

本书包括了先后在南开大学分子病毒学实验室学习和工作过的几十位博士、硕士研究生和十多位教师的劳动成果。我由衷感谢他们，感谢他们为我国慢病毒和泡沫病毒分子生物学研究做出的贡献。我同样由衷感谢与南开长期合作的国内外同行，感谢他们对我们的研究提供的宝贵支持。正是大家的共同努力和付出，才成就了南开的分子病毒学学科。

感谢邵一鸣教授为本书作序，感谢他对南开大学分子病毒学实验室的长期支持。

特别感谢国家自然科学基金委员会，收录到本书的绝大部分论文都是在国家自然科学基金的资助下完成的。正是国家对基础研究的重视，我们才可能长期集中在有限的研究目标，在慢病毒和泡沫病毒领域坚持不懈地探索。

本实验室的梁志滨博士参与了本书的校对工作，南开大学出版社张燕编辑为本书的出版付出了辛勤的劳动，一并表示由衷的感谢！

耿运琪

2011年12月于南开园

目 录

上篇 慢病毒分子生物学

篇首语 / 3

第一章 慢病毒基因组的结构和功能、基因表达调控机制 / 7

1. 耿运琪, 纪永刚, 陈荷新, 刘淑红, 杨丽珠, 梁栋, 马明, 陈启民, 秦贞奎, 赵祥平, 侯艳梅, 曾毅. 1994. 从我国进口奶牛及其后代中发现牛免疫缺陷病毒(BIV)的自发感染. 病毒学报 10:322-326. / 9
2. 刘淑红, 陈荷新, 陈家童, 陈启民, 耿运琪, C. Wood, 秦贞奎, 赵祥平, 侯艳梅, 曾毅. 1997. 牛免疫缺陷病毒(BIV)92044毒株的分离及鉴定. 病毒学报 13:357-364. / 14
3. 梁臣, 耿运琪. 1995. 牛免疫缺陷病毒反式激活因子作用机理的研究. 病毒学报 11:327-335. / 22
4. Deng, G., Y. Su, J. Mu, R. Sha, Y. Geng, W. Qiao, and Q. Chen. 2008. Molecular basis of the internalization of bovine immunodeficiency virus Tat protein. Virus Genes 36:85-94. / 31
5. Liu, Z., H. Yin, G. Deng, Y. Yuan, J. Wang, Y. Geng, and Q. Chen. 2003. On the structure of AP-4 responsive element in the LTR of Jembrana disease virus. Chinese Science Bulletin 48:1247-1250. / 41
6. 邓刚, 莎日娜, 母俊杰, 乔文涛, 耿运琪, 陈启民. 2004. JDV Tat反式激活LTR与HIV-1 Tat采用类似的细胞因子. 中国病毒学 19:576-581. / 45
7. 尹红艳, 邓刚, 莎日娜, 乔文涛, 耿运琪, 陈启民. 2004. JDV与三种牛反转录病毒相互关系的研究. 中国病毒学 19:471-475. / 51
8. 邓刚, 苏旸, 母俊杰, 李悦, 乔文涛, 耿运琪, 陈启民. 2006. RNA 结合域决定JDV Tat具有较强的激活能力. 中国病毒学 21:142-147. / 56
9. Deng, G., W. Qiao, Y. Su, R. Sha, Y. Geng, and Q. Chen. 2006. Internalization of Jembrana disease virus Tat: Possible pathway and implication. Virus Research 121:122-133. / 62
10. Su, Y., G. Deng, Y. Gai, Y. Li, Y. Gao, J. Du, Y. Geng, Q. Chen, and W. Qiao. 2009. Comparative functional analysis of Jembrana disease virus Tat protein on lentivirus long terminal repeat promoters: evidence for flexibility at its N-terminus. Virol J 6:179-192. / 74
11. Yuan, Y., C. Bi, J. Li, X. Wang, Y. Geng, and Q. Chen. 2004. Cytotoxicity of HIV-gp41 segments expressed in *E.coli*. Chinese Science Bulletin 49:668-671. / 88

第二章 其他病毒超感染对慢病毒复制的影响 / 93

1. Geng, Y., F. Kashanchi, and C. Wood. 1992. Activation of Bovine Immunodeficiency-like Virus Expression by Bovine Herpesvirus Type 1. *Virology* 187:832-836. / 95
2. 梁臣, 耿运琪, C. Wood. 1995. 牛疱疹病毒 I 型前早期基因BICP0的表达对牛免疫缺陷病毒LTR的反式激活作用. *病毒学报* 11:144-150. / 100
3. Wood, C., H. Minocha, and Y. Geng. 1996. Molecular Studies on BIV Infection and its Interaction with Other Bovine Viruses. In: P. W. Lynch eds. *Jembrana Disease and the Bovine Lentiviruses (ACIAR Proceedings No 75)*. Brisbane: Watson Ferguson & Co. / 107
4. Diao, L., W. Qiao, Q. Chen, C. Wang, and Y. Geng. 2005. BICP0 and its RING finger domain act as ubiquitin E3 ligases *in vitro*. *Chinese Science Bulletin* 50:636-640. / 113
5. Diao, L., B. Zhang, J. Fan, X. Gao, S. Sun, K. Yang, D. Xin, N. Jin, Y. Geng, and C. Wang. 2005. Herpes virus proteins ICP0 and BICP0 can activate NF- κ B by catalyzing I κ B α ubiquitination. *Cellular Signalling* 17:217-229. / 118
6. Diao, L., B. Zhang, C. Xuan, S. Sun, K. Yang, Y. Tang, W. Qiao, Q. Chen, Y. Geng, and C. Wang. 2005. Activation of c-Jun N-terminal kinase(JNK) pathway by HSV-1 immediate early protein ICP0. *Experimental Cell Research* 308:196-210. / 131
7. Geng, Y., B. Chandran, S. Josephs, and C. Wood. 1992. Identification and Characterization of a Human Herpesvirus 6 Gene Segment That *trans* Activates the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Promoter. *J Virol* 66:1564-1570. / 146
8. 魏莘, 王岱, 张莉, 刘淑红, 陈启民, 耿运琪. 1998. 反式激活HIV-1 LTR的人疱疹病毒6型(HHV-6)基因片段的初步研究. *病毒学报* 14:370-373. / 153
9. 刘淑红, 陈启民, 耿运琪, C. Wood. 1997. 牛病毒性腹泄病毒(BVDV)对牛免疫缺陷病毒(BIV)的激活作用. *病毒学报* 13:229-234. / 157
10. 刘佳建, 刘淑红, 陈启民, 耿运琪. 1999. 牛泡沫病毒(BSV)对牛免疫缺陷病毒(BIV)的激活作用. *中国病毒学* 14:249-254. / 163

第三章 慢病毒与宿主的相互作用 / 169

1. 刘畅, 乔文涛, 王琛, 耿运琪. 2006. 类泛素蛋白ISG15及其在先天免疫中的作用. *生物化学与生物物理进展* 33:1023-1029. / 171
2. Liu, C., Y. Shi, C. Xuan, Y. Geng, and W. Qiao. 2008. Establishment of an *in vitro* Protein Modification System with Antiserum Against Ubiquitin-like Modifier bISG15. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 24:30-34. / 178
3. Liu, C., R. Chang, X. Yao, W. Qiao, and Y. Geng. 2009. ISG15 expression in response to double-stranded RNA or LPS in cultured Fetal Bovine Lung (FBL) cells. *Vet Res Commun* 33:723-733. / 183
4. Liu, C., X. Li, X. Yao, X. Kong, W. Qiao, and Y. Geng. 2010. Bovine ISG15: an antiviral and inducible protein in BIV infected fetal bovine lung cells. *Virol J* 7:134-138. / 194
5. Lui, C., X. Kong, W. Qiao, and Y. Geng. 2011. Bovine Herpesvirus 1 Protein bICP0 Represses the Transcription of bISG15 in Fetal Bovine Lung Cells. *Virol Sin* 26:403-408. / 199
6. Mu, J., X. Yao, Q. Chen, Y. Geng, and W. Qiao. 2007. MicroRNAs and their role in viral infection. *Frontiers of Biology in China* 2:15-20. / 205
7. Liu, L., J. Li, Y. Xu, W. Qiao, Q. Chen, and Y. Geng. 2009. RNA Silencing Suppressor p19 Regulates the Expressions of Cell Cycle Related Genes. *Progress in Biochemistry and Biophysics* 36:541-548. / 211

8. Xuan, C., W. Qiao, J. Li, G. Peng, M. Liu, Q. Chen, J. Zhou, and Y. Geng. 2008. BTat, a *trans*-acting regulatory protein, contributes to bovine immunodeficiency virus-induced apoptosis. *Cell Microbiol* 10:31-40. / **219**
9. Xuan, C., W. Qiao, J. Gao, M. Liu, X. Zhang, Y. Cao, Q. Chen, Y. Geng, and J. Zhou. 2007. Regulation of Microtubule Assembly and Stability by the Transactivator of Transcription Protein of Jembrana Disease Virus. *J Biol Chem* 282:28800-288006. / **229**
10. Su, Y., W. Qiao, T. Guo, J. Tan, Z. Li, Y. Chen, X. Li, Y. Li, J. Zhou, and Q. Chen. 2010. Microtubule-dependent retrograde transport of bovine immunodeficiency virus. *Cell Microbiol* 12:1098-1107. / **236**
11. Huo, L., D. Li, X. Sun, X. Shi, P. Karna, W. Yang, M. Liu, W. Qiao, R. Aneja, and J. Zhou. 2011. Regulation of Tat acetylation and transactivation activity by the microtubule-associated deacetylase HDAC6. *J Biol Chem* 286:9280-9286. / **246**

第四章 与慢病毒感染相关的其他病毒 / **253**

1. 王世珍, 刘淑红, 耿运琪. 1999. 一种新的人类疱疹病毒: Kaposi's 肉瘤相关病毒(KSHV). *中国病毒学* 14:1-6. / **255**
2. 腾智平, 冯加武, 王爱霞, 王自春, 余红, 徐连芝, C. Wood, 耿运琪, 曾毅. 1998. 在AIDS病人和非AIDS的卡波西肉瘤病人中检测HHV-8基因和抗体. *中华实验和临床病毒学杂志* 12:87转73页. / **261**
3. Wang, S., S. Liu, M. Wu, Y. Geng, and C. Wood. 2001. Identification of a Cellular Protein That Interacts and Synergizes with the RTA (ORF50) Protein of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus in Transcriptional Activation. *J Virol* 75:11961-11973. / **263**
4. Wang, S., S. Liu, M. Wu, Y. Geng, and C. Wood. 2001. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8 ORF50 gene product contains a potent C-terminal activation domain which activates gene expression via a specific target sequence. *Archives of Virology* 146:1415-1426. / **276**
5. Duan, W., S. Wang, S. Liu, and C. Wood. 2001. Characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8 ORF57 promoter. *Archives of Virology* 146:403-413. / **288**
6. Wang, J., J. Zhang, L. Zhang, W. Harrington, Jr., J. West, and C. Wood. 2005. Modulation of Human Herpesvirus 8/Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Replication and Transcription Activator Transactivation by Interferon Regulatory Factor 7. *J Virol* 79:2420-2431. / **299**
7. Zhang, J., J. Wang, C. Wood, D. Xu, and L. Zhang. 2005. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus/Human Herpesvirus 8 Replication and Transcription Activator Regulates Viral and Cellular Genes via Interferon-Stimulated Response Elements. *J Virol* 79:5640-5652. / **311**
8. Liu, X., Y. Liu, X. Shi, Y. Wang, Y. Geng, and J. Wang. 2010. Number of and distance between response elements in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF57 promoter influence its activation by replication and transcription activator and its repression by interferon regulatory factor 7. *Arch Virol* 155:361-366. / **324**

第五章 抗慢病毒药物及疫苗相关研究 / **331**

1. Wang, D., S. Liu, Q. Chen, Y. Geng, W. Xu, and Y. Wei. 1997. An Experimental Model for Screening Anti-AIDS Drugs with Bovine Immunodeficiency Virus. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* 6:32-36. / **333**

2. Ooi, L. M., T. Ng, Y. Geng, and V. Ooi. 2000. Lectins from bulbs of the Chinese daffodil *Narcissus tazetta*(family Amaryllidaceae). *Biochem Cell Biol* 78:463-468. / **338**
3. Yao, X., S. Fang, W. Qiao, Y. Geng, and Y. Shen. 2010. Crystal structures of catalytic core domain of BIV integrase: implications for the interaction between integrase and target DNA. *Protein Cell* 1:363-370. / **344**
4. Yao, X., H. Guo, C. Liu, X. Xu, J. Du, H. Liang, Y. Geng, and W. Qiao. 2010. A Quantitative Assay for Measuring of Bovine Immunodeficiency Virus Using a Luciferase-based Indicator Cell Line. *Virol Sin* 25:137-144. / **352**
5. Yao, X., Y. Su, C. Liu, J. Tan, L. Liu, Y. Geng, and W. Qiao. 2010. Establishment of an indicator cell line for monitoring bovine immunodeficiency virus infection and inhibitor susceptibility. *J Virol Methods* 163:25-30. / **360**
6. Jiang, Y., T. Ng, C. Wang, D. Zhang, Z. Cheng, Z. Liu, W. Qiao, Y. Geng, N. Li, and F. Liu. 2010. Inhibitors from Natural Products to HIV-1 Reverse Transcriptase, Protease and Integrase. *Mini Rev Med Chem* 10:1331-1344. / **366**
7. Jiang, Y., J. Wong, M. Fu, T. Ng, Z. Liu, C. Wang, N. Li, W. Qiao, T. Wen, and F. Liu. 2011. Isolation of adenosine, iso-sinensetin and dimethylguanosine with antioxidant and HIV-1 protease inhibiting activities from fruiting bodies of *Cordyceps militaris*. *Phytomedicine* 18:189-193. / **380**
8. Wang, C., T. Ng, L. Li, J. Fang, Y. Jiang, T. Wen, W. Qiao, N. Li, and F. Liu. 2011. Isolation of a polysaccharide with antiproliferative, hypoglycemic, antioxidant and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the fruiting bodies of the abalone mushroom *Pleurotus abalonus*. *J Pharm Pharmacol* 63:825-832. / **385**
9. Zhang, S., C. Wood, W. Xue, S. Krukenberg, Q. Chen, and H. Minocha. 1997. Immune Suppression in Calves with Bovine Immunodeficiency Virus. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 4:232-235. / **393**
10. Chen, G., S. Wang, K. Xiong, J. Wang, T. Ye, W. Dong, Q. Wang, Q. Chen, Y. Geng, C. Wood, and Y. Zeng. 2002. Construction and Characterization of a Chimeric Virus(BIV/HIV-1) Carrying the Bovine Immunodeficiency Virus *gag-pol* Gene. *AIDS* 16:123-125. / **397**
11. Zhu, Y., C. Liu, X. Liu, W. Qiao, Q. Chen, Y. Zeng, and Y. Geng. 2005. Construction and characterization of chimeric BHIV(BIV/HIV-1) viruses carrying the bovine immunodeficiency virus *gag* gene. *World Journal of Gastroenterology* 11:2609-2615 / **400**
12. 吴颖运, 洪坤学, 耿运琪, 邵一鸣. 2004. SHIV 减毒株在AIDS疫苗研究中的应用. *中国病毒学* 19:187-191. / **407**
13. Wu, Y., K. Hong, P. Chen, Q. Chen, Y. Geng, and Y. Shao. 2004. Generation of Full-genome SHIV-KB9 Clone and Its Replication in Human and Monkey Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Virol Sin* 19:114-119. / **412**
14. Wu, Y., K. Hong, A. Chenine, J. Whitney, Q. Chen, Y. Geng, R. Ruprecht, and Y. Shao. 2005. Molecular cloning and *in vitro* evaluation of an infections simian-human immunodeficiency virus containing *env* of a primary Chinese HIV-1 subtype C isolate. *J Med Primatology* 34:101-107. / **418**
15. 朱义鑫, 刘畅, 乔文涛, 陈启民, 耿运琪, 曾毅. 2005. 替换HIV-1衣壳蛋白基因SHIV的构建及其活性测定. *中国病毒学* 20:346-351. / **425**
16. Li, Y., G. Yang, Q. Chen, Q. Liu, Z. Meng, Y. Geng, W. Qiao, and Y. Shao. 2009. Construction and characterization of a new simian/human immunodeficiency viruses clone carrying an *env* gene derived from a CRF07_BC strain. *Chin Med J* 122:2874-2879. / **431**

下篇 泡沫病毒分子生物学

篇首语 / 439

第六章 泡沫病毒的复制 / 443

1. 刘淑红, 陈荷新, 陈家童, 梁栋, 陈启民, 耿运琪, C. Wood. 1997. 牛泡沫病毒(BSV)3026毒株的分离及生物学鉴定. 病毒学报 13:140-145. / 445
2. 余荭, 孔晓红, 李汀, 马永刚, 陈启民, 耿运琪. 2003. 牛泡沫病毒BFV3026细胞感染性的确立及包装细胞系的建立. 病毒学报 19:330-335. / 451
3. Yu, H., X. Kong, C. Xuan, J. Wang, Q. Chen, and Y. Geng. 2003. The Study on the Infection of Rabbits with Bovine Foamy Virus 3026. Virol Sin 18:566-570. / 457
4. Kong, X., H. Yu, C. Xuan, J. Wang, Q. Chen, and Y. Geng. 2005. The requirements and mechanism for capsid assembly and budding of bovine foamy virus. Archives of Virology 150:1677-1684. / 462
5. Ma, Z., W. Qiao, C. Xuan, J. Xie, Q. Chen, and Y. Geng. 2007. Detection and analysis of bovine foamy virus infection by an indicator cell line. Acta Pharmacol Sin 28:994-1000. / 470
6. Ma, Z., P. Hao, X. Yao, C. Liu, J. Tan, L. Liu, R. Yang, Y. Geng, Q. Chen, and W. Qiao. 2008. Establishment of an indicator cell line to quantify Bovine Foamy Virus infection. J Basic Microbiol 48:278-283. / 477
7. Guo, H., Z. Liang, Y. Li, J. Tan, Q. Chen, and W. Qiao. 2011. A New Indicator Cell Line Established to Monitor Bovine Foamy Virus Infection. Virol Sin 26:315-323. / 483

第七章 泡沫病毒基因组的结构和功能、基因表达调控机制 / 493

1. 刘淑红, 耿运琪. 1999. 泡沫病毒基因组结构及其调节蛋白的功能. 病毒学报 15:84-91. / 495
2. Liu, J., S. Liu, Q. Chen, and Y. Geng. 1999. Borf-1 protein identified as a transcriptional *trans*-activator of bovine foamy virus. Chinese Science Bulletin 44:1017-1020. / 503
3. 刘佳建, 王世珍, 张莉, 乔文涛, 陈启民, 耿运琪. 2000. 牛泡沫病毒调节蛋白功能及其在LTR上应答元件的研究. 病毒学报 16:141-149. / 507
4. 张莉, 王世珍, 刘佳建, 刘淑红, 陈启民, 耿运琪. 2000. 牛泡沫病毒内部启动子的克隆及功能分析. 病毒学报 16:227-231. / 516
5. 张莉, 乔文涛, 刘淑红, 王金忠, 陈启民, 耿运琪. 2000. 牛泡沫病毒反式激活因子在内部启动子上应答元件的研究. 病毒学报 16:232-237. / 521
6. 王世珍, 张莉, 刘佳建, 刘淑红, 陈启民, 耿运琪. 2000. 牛泡沫病毒两类启动子活性的比较和机制探讨. 中国病毒学 15:93-96. / 527
7. 郭春光, 乔文涛, 胡文治, 王金忠, 陈启民, 耿运琪. 2002. 牛泡沫病毒长末端重复序列在大肠杆菌中的启动子功能. 病毒学报 18:181-184. / 531
8. 乔文涛, 郭春光, 王书晖, 王金忠, 陈启民, 耿运琪. 2002. 牛泡沫病毒内部启动子上顺式作用元件具有增强子特性. 科学通报 47:535-539. / 535
9. 孔晓红, 余荭, 宣成昊, 辛丹, 王金忠, 陈启民, 耿运琪. 2004. RU5区对BFV3026基因表达的

调控. 中国病毒学 19:129-132. / **540**

10. Yu, H., T. Li, W. Qiao, Q. Chen, and Y. Geng. 2007. Guanine tetrad and palindromic sequence play critical roles in the RNA dimerization of bovine foamy virus. *Archives of Virology* 152:2159-2167. / **544**
11. Tan, J., W. Qiao, F. Xu, H. Han, Q. Chen, and Y. Geng. 2008. Dimerization of BTas is required for the transactivational activity of bovine foamy virus. *Virology* 376:236-241. / **553**
12. Tan, J., P. Hao, R. Jia, W. Yang, R. Liu, J. Wang, Z. Xi, Y. Geng, and W. Qiao. 2010. Identification and functional characterization of BTas transactivator as a DNA-binding protein. *Virology* 405:408-413. / **559**
13. Wang, W., J. Tan, J. Wang, Q. Chen, Y. Geng, and W. Qiao. 2010. Analysis of bovine foamy virus *btas* mRNA transcripts during persistent infection. *Virus Genes* 40:84-93. / **565**
14. Chang, R., J. Tan, F. Xu, H. Han, Y. Geng, Y. Li, and W. Qiao. 2011. Lysine acetylation sites in bovine foamy virus transactivator BTas are important for its DNA binding activity. *Virology* 418:21-26. / **575**

第八章 泡沫病毒与宿主的相互作用 / **581**

1. Ma, Y., H. Yu, J. Wang, Q. Chen, and Y. Geng. 2006. Membrane-spanning domain of bovine foamy virus transmembrane protein having cytotoxicity. *Frontiers of Biology in China* 4:353-356. / **583**
2. Tan, J., W. Qiao, J. Wang, F. Xu, Y. Li, J. Zhou, Q. Chen, and Y. Geng. 2008. IFP35 Is Involved in the Antiviral Function of Interferon by Association with the Viral Tas Transactivator of Bovine Foamy Virus. *J Virol* 82:4275-4283. / **587**
3. Tan, J., K. Wu, R. Chang, Q. Chen, Y. Geng, and W. Qiao. 2008. Subcellular Localization Analysis of Bovine Foamy Virus Borf1 Protein. *Virol Sin* 23:37-42. / **596**
4. Wang, J., H. Guo, R. Jia, X. Xu, J. Tan, Y. Geng, and W. Qiao. 2010. Preparation of BFV Gag Antiserum and Preliminary Study on Cellular Distribution of BFV. *Virol Sin* 25:115-122. / **602**
5. Wang, J., J. Tan, H. Guo, Q. Zhang, R. Jia, X. Xu, Y. Geng, and W. Qiao. 2010. Bovine Foamy Virus Transactivator BTas Interacts with Cellular RelB to Enhance Viral Transcription. *J Virol* 84:11888-11897. / **610**
6. Wang, J., J. Tan, X. Zhang, H. Guo, Q. Zhang, T. Guo, Y. Geng, and W. Qiao. 2010. BFV activates the NF- κ B pathway through its transactivator (BTas) to enhance viral transcription. *Virology* 400:215-223. / **620**
7. Wu, Y., J. Tan, Y. Su, W. Qiao, Y. Geng, and Q. Chen. 2010. Transcription factor AP1 modulates the internal promoter activity of bovine foamy virus. *Virus Res* 147:139-144. / **629**
8. Xu, F., J. Tan, R. Liu, D. Xu, Y. Li, Y. Geng, C. Liang, and W. Qiao. 2011. Tetherin inhibits prototypic foamy virus release. *Virol J* 8:198-207. / **635**

上篇 慢病毒分子生物学

篇首语(上篇)

慢病毒感染的重要特点是发病缓慢,感染个体在出现典型的临床症状之前通常要经历一个长达数年之久的潜伏期,这些病原体因此被称为慢病毒。慢病毒包括 8 种能够感染人和脊椎动物的病毒,原发感染的细胞以淋巴细胞和巨噬细胞为主。慢病毒成员 HIV 所引发的艾滋病严重威胁人类健康,不仅是公共卫生问题,也是各国政府所面临的重大社会问题。各国科学家为防控艾滋病付出了巨大的努力,也极大地推动了慢病毒分子生物学的发展。

20 世纪 60 年代,美国科学家在寻找牛白血病/淋巴肉瘤的病原体时意外分离到 BIV。BIV 感染主要引起牛的淋巴增生和中枢神经系统损伤。因 BIV 的生物学特征与维斯纳病毒(Visna Virus)相似,所以开始被命名为牛维斯纳病毒。由于该病毒不是当时备受关注的牛白血病/淋巴肉瘤的病原体,因而科学家仅仅保藏了这株病毒,没有对其展开进一步的研究。十几年后,由 HIV 感染所引发的艾滋病引起世界性的恐慌,使人们对慢病毒空前关注,才重新想起这株病毒。1987 年, Gonda 等开始对这株病毒重新进行系统研究,发现这株病毒的形态、遗传学特征等与 HIV 非常相似,因此被重新命名为牛免疫缺陷病毒。

HIV 的致病机制和艾滋病的防控研究需要合适的动物慢病毒模型,同时动物慢病毒的研究也是人们认识 HIV 的重要补充。在目前所发现的动物慢病毒中,只有猴免疫缺陷病毒(Simian Immunodeficiency Virus, SIV)、猫免疫缺陷病毒(Feline Immunodeficiency Virus, FIV)和 BIV 像 HIV 一样干扰宿主免疫系统的正常功能。SIV 与 HIV 同源关系最近但具有感染人的潜在危险。FIV 虽然从反转录酶基因的保守性得到的进化树看与 HIV-1 更接近,但免疫学研究表明, HIV-1、HIV-2、SIV 的抗血清均不与 FIV 蛋白发生反应,反之 FIV 的抗血清对上述病毒的蛋白也不发生反应。而 BIV 不但在毒粒形态、感染周期、基因组结构、表达调控、免疫学特征等方面与 HIV 十分相似,而且 BIV 和 HIV-1 存在免疫交叉反应。因此人们普遍认为 BIV 具有作为 HIV 研究模型的潜在优势。

BIV 感染在世界范围的牛群中广泛流行。上世纪 90 年代,美国、荷兰、瑞士、加拿大、委内瑞拉、哥斯达黎加和新西兰等地均有 BIV 感染的相关报道。为了解 BIV 感染在我国的流行情况,作者实验室于 1994 年采用原核表达的 BIV MA C 端与 CA (p26) 融合蛋白,建立了免疫印记方法,结合稍后建立的 PCR 方法,对我国河北省北部地区 30 万头牛进行了流行病学抽样调查,随后又对我国北方四口岸即青岛、大连、天津、北京空港进口奶牛及其后代进行了追踪检疫,证实我国北方牛群中有 BIV