

陈羽彤, 田淑婧, 陆春秀, 等. 猪圆环病毒 2 型复制酶蛋白的胞内互作蛋白研究进展 [J]. 福建农业学报, 2023, 38 (8): 1004–1010.
CHEN Y T, TIAN S J, LU C X, et al. Research Progress on Intracellular Proteins Interacting with PCV2 Rep [J]. *Fujian Journal of Agricultural Sciences*, 2023, 38 (8): 1004–1010.

猪圆环病毒 2 型复制酶蛋白的胞内互作蛋白研究进展

陈羽彤¹, 田淑婧¹, 陆春秀¹, 苏春宇¹, 吕其壮^{1,2*}, 黄维^{1*}

(1. 玉林师范学院生物与制药学院, 广西 玉林 537000; 2. 广西农产资源化学与生物技术重点实验室, 广西 玉林 537000)

摘要: 猪圆环病毒 2 型 (Porcine circovirus virus type 2, PCV2) 是引起断奶仔猪多系统衰竭综合征 (Postweaning multisystemic wasting syndrome, PMWS) 以及其他猪相关疾病的主要病原体。复制酶 (Replicase, Rep) 蛋白是由 PCV2 ORF1 基因编码的功能性复制启动蛋白, 通过与 ORF1 编码的另一复制相关蛋白 Rep' 共同作用参与 PCV2 的 DNA 滚环复制。Rep 蛋白作为 PCV2 的一种必需功能性蛋白, 是研究 PCV2 抗病毒治疗的一个新突破口。然而, 目前有关 PCV2 致病机理及疫苗的研究大多集中在 Cap 蛋白, 对于 Rep 蛋白的作用机制研究较少。因此, 本文结合国内外近年研究进展, 对 PCV2 Rep 蛋白的胞内互作蛋白进行了系统分析, 尤其对现今已发现的 8 种胞内互作蛋白在 PCV2 复制过程中可能发挥的重要作用及机制进行了阐释, 并对其他可能与 PCV2 Rep 蛋白存在相互作用的胞内蛋白进行预测, 以期为进一步阐明 Rep 蛋白在 PCV2 致病中的作用提供理论依据。

关键词: 猪圆环病毒 2 型; Rep 蛋白; 互作蛋白; 宿主蛋白

中图分类号: S853.65

文献标志码: A

文章编号: 1008-0384 (2023) 08-1004-07

Research Progress on Intracellular Proteins Interacting with PCV2 Rep

CHEN Yutong¹, TIAN Shujing¹, LU Chunxiu¹, SU Chunyu¹, LV Qizhuang^{1,2*}, HUANG Wei^{1*}

(1. College of Biology & Pharmacy, Yulin Normal University, Yulin, Guangxi 537000, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Agricultural Resources Chemistry and Biotechnology, Yulin, Guangxi 537000, China)

Abstract: Porcine circovirus virus type 2 (PCV2) is a major pathogen that causes postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) and other swine-related diseases in piglets. Replicase (Rep) is a functional replication initiation protein encoded by the ORF1 gene participating in the DNA rolling loop replication of PCV2 by interacting with Rep', another replication-related protein encoded by ORF. As an essential functional protein of PCV2, Rep could become a new target that can lead to breakthroughs in the research on antiviral therapy for PCV2, as most of the existing studies on the pathogenesis of PCV2 and vaccine have focused on Cap. This article reviewed the latest reports published in the world to systematically analyze Rep, especially, the critical roles and mechanisms that 8 known kinds of intracellular proteins interacted with it may play in the replication of PCV2. Furthermore, other cellular proteins that are possibly associated with the PCV2 Rep but not yet identified by the scientific communities are also included in the discussion for future exploration on the PCV2 pathogenesis.

Key words: Porcine circovirus virus type 2; Rep protein; interacting protein; host proteins

0 引言

猪圆环病毒 2 型 (Porcine circovirus virus type 2, PCV2) 是现存已知的感染哺乳动物的最小无囊膜 DNA 单链环状病毒^[1], 它不仅是引发断奶仔猪多系

统衰竭综合征 (Postweaning multisystemic wasting syndrome, PMWS) 的重要病因, 而且由于其在宿主体内长期生存, 促使机体长时间处于促炎状态, 引起其他相关的免疫病理反应, 增加了猪繁殖与呼吸综合征病毒 (Porcine reproductive and respiratory

收稿日期: 2022-12-23 修回日期: 2023-04-29

作者简介: 陈羽彤, 主要从事分子病原学与免疫学相关研究, E-mail: c2922095838@163.com

* 通信作者: 吕其壮 (1989—), 男, 博士, 教授, 主要从事分子病原学与免疫学相关研究, E-mail: lvqizhuang062@163.com; 黄维 (1990—), 女, 博士, 研究员, 主要从事功能农业相关研究, E-mail: huangwei@ylu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31860708); 玉林师范学院大学生创新创业训练计划项目 (202210606027)

syndrome virus, PRRSV)、猪细小病毒 (Porcine parvovirus, PPV) 和其他病毒或细菌感染风险, 导致猪体的发病状况往往呈现混合感染^[2-3]。尽管自2007年以来, 商业疫苗的投入使用在一定程度上降低了PCV2感染的发生率, 但由于猪群密度高, 传染病传播迅速, 且PCV2突变率高, 疫苗不能完全预防PCV2感染, PCV2相关疾病仍然在猪场中蔓延, 对全国乃至全球养猪业都造成了很大的打击, 也造成了严重的经济损失^[4-5]。因此, 对于PCV2的进一步研究迫在眉睫。目前, 已发现了8种蛋白与PCV2复制酶蛋白(Rep蛋白)在胞内进行相互作用, 但其相互作用机制及其所蕴藏的生物学意义尚不完全清楚。PCV2 Rep蛋白还可能与其他胞内蛋白存在相互作用, 但有关这些胞内互作蛋白的种类及作用机制至今尚无系统性的归纳。因此, 本文结合国内外最新研究进展对PCV2 Rep蛋白的胞内互作蛋白的种类、互作机制及其可能蕴藏的生物学意义进行系统性分析, 以期为进一步研究PCV2 Rep蛋白在病毒复制中发挥的作用提供参考。

1 Rep蛋白概述

目前, Rep蛋白被认为是PCV2中重要的免疫原蛋白之一^[6], 是必需的非结构性蛋白^[7], 由PCV2基因组序列中最大的开放阅读框ORF1编码而成, 包含314个氨基酸, 分子量约为35.8 kDa, 在病毒复制的多个过程和细胞介导的免疫中均起着关键性的作用^[8]。同时, Rep蛋白还可以剪接产生Rep'蛋白, 二者均高度保守, 可以共同参与病毒DNA的滚环复制^[9]。已有研究表明, Rep蛋白主要定位于细胞核中, 且其存在的3个糖基化位点(23~25 aa、256~258 aa、286~288 aa)中, 前面两个位点可促进PCV2的DNA复制, 第3个糖基化位点286~288 aa则与PCV2 DNA的滚环复制密切相关, 表明Rep蛋白的糖基化在PCV2整个生命周期和致病机理中起重要作用^[9-10]。近期有研究表明, Rep蛋白可通过激活p38-MAPK通路增强PCV2感染过程中白介素-10(Interleukin-10, IL-10)的分泌^[8]。不仅如此, 已有研究证明, PCV1和PCV2之间的Rep和病毒复制的起始位点(Origin of virus replication, Ori)是完全可互换的, 二者之间基因组的可交换性将为开发改良减毒疫苗(Modified liveattenuated vaccine, MLV)和解剖PCV2的基因结构和功能关系提供强有力的工具^[1]。

2 Rep蛋白与其他蛋白的相互作用

PCV2是寄生性生物, 其基因组序列较小, 约

1.7 kb, 且编码能力较弱, 因此其生命活动受到多种宿主因子调控, 主要是依赖于宿主蛋白的相互作用来完成^[11]。因此, 研究Rep蛋白与其他蛋白的相互作用至关重要, 这对抑制PCV2复制、防止PCV2感染向PMWS以及其他猪相关疾病发展起重要作用。截至目前, 共发现了8种细胞内蛋白可以与Rep蛋白相互作用, 在PCV2复制进程中发挥作用, 如表1所示, 它们分别为2006年Timmusk等^[12]利用GST pull-down和细菌双杂交试验发现的Cap蛋白、Rep'蛋白、syncoilin蛋白、c-Myc蛋白, 2009年Finsterbusch等^[13]利用酵母双杂交和免疫共沉淀(Co-IP)试验发现的锌指蛋白ZNF265、血管生成因子VG5Q和胸腺嘧啶DNA糖基化酶(Thymine-DNA Glycosylase, TDG), 以及2020年欧阳婷^[11]利用Co-IP试验发现的3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)。

表1 PCV2 Rep蛋白的胞内互作蛋白

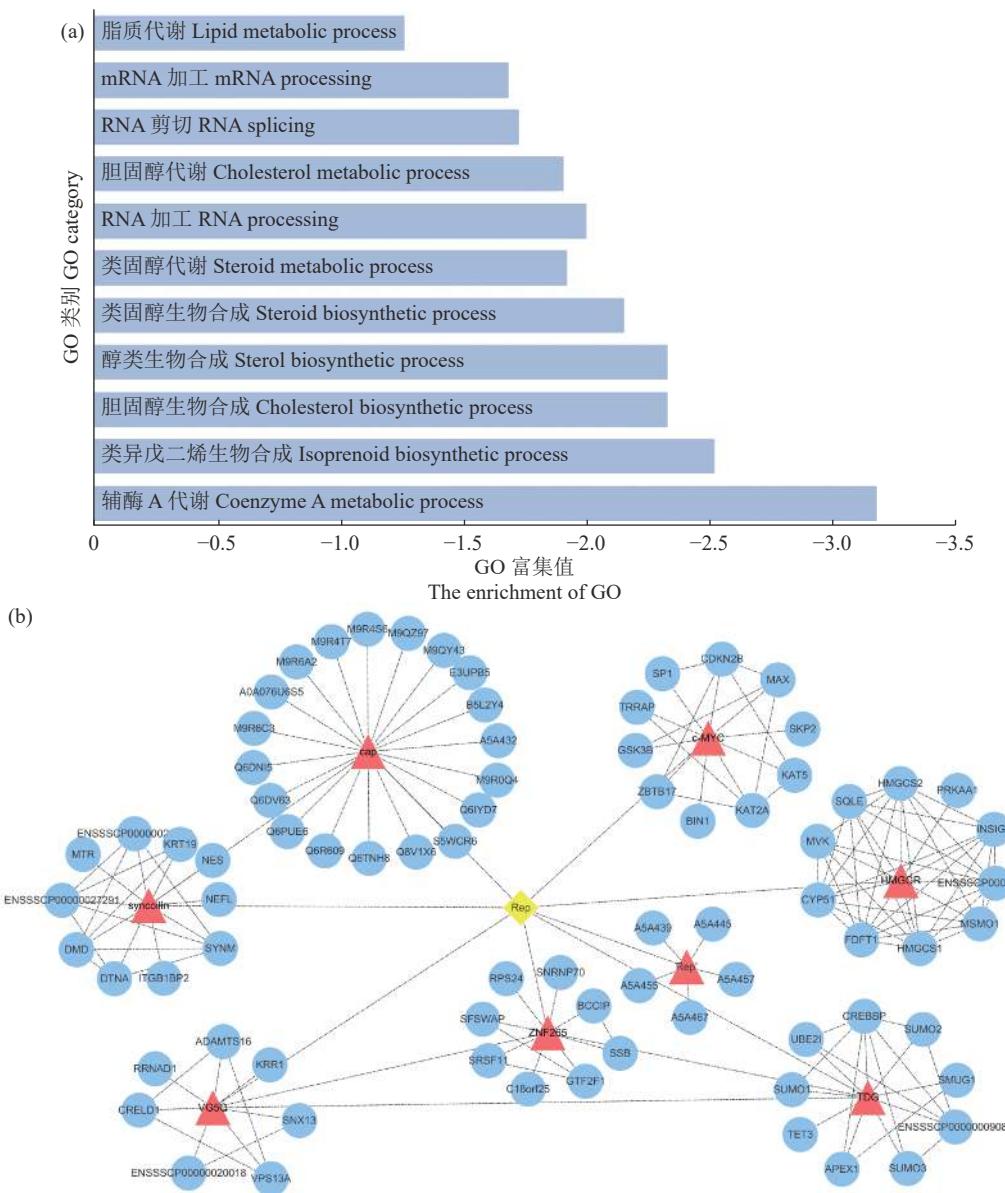
Table 1 Intracellular proteins interacting with PCV2 Rep

互作蛋白 Interacting protein	功能 Function	参考文献 Reference
Cap	参与PCV2组装	[12]
Rep'	参与PCV2复制	[12]
Syncoilin	介导病毒DNA转运和分离	[12]
c-Myc	促进细胞分裂	[12]
ZNF265	调节胞内转录和剪接	[13]
VG5Q	促进血管生成	[13]
TDG	调节基因转录	[13]
HMGCR	参与脂质、固醇的合成、蛋白质的代谢和PCV2的复制	[11]

为了更加清晰展现Rep蛋白与其相互作用蛋白之间的关系, 首先对互作蛋白进行了GO富集分类分析。根据GO生物过程, 对鉴定的与Rep相互作用的蛋白进行功能分类, 根据GO种类的富集对这些被识别的蛋白质进行分类。结果发现这些蛋白的功能涉及脂质代谢、mRNA加工、RNA剪接、胆固醇代谢、RNA加工、类固醇代谢、类固醇生物合成、醇类生物合成、胆固醇生物合成、类异戊二烯生物合成、辅酶A代谢等过程(图1-a)。随后, 利用STRING 10.0数据库构建了Rep蛋白与上述8个已鉴定的胞内互作蛋白的相互作用网络(图1-b), 图中不仅呈现了Rep蛋白与其他互作蛋白之间的直接相互作用关系, 还清晰地标明了各互作蛋白之间存在的联系, 如与Rep蛋白相互作用的Cap和syncoilin蛋白

之间也存在联系，同时，这种联系也存在于 VG5Q、ZNF265 和 TDG 蛋白之间，这些均为进一步阐释

Rep 蛋白在 PCV2 复制进程中的作用机制提供了参考。



a: 与 Rep 相互作用的胞内蛋白的功能分类。选择所有具有 P 值的 GO 类别作为标准。这些被鉴定出与 Rep 相互作用的蛋白质通过 GO 的富集类别进行分类。b: 与 Rep 相互作用的胞内蛋白互作网络图；黄色菱形标记为中央蛋白 Rep，红色三角形标记为与 Rep 蛋白相互作用的已识别蛋白，蓝色圆形标记为与已识别蛋白质相关的宿主细胞蛋白质。

a: Functional classification of identified proteins interacting with Rep. All GO categories with a P value were chosen as criteria. The identified proteins that interact with Rep were sorted by enrichment of GO categories. b: Rep-cellular protein interaction network. Central protein Rep is marked in yellow diamond; identified proteins interacting with Rep, in red triangles; and host cell proteins related to identified proteins, in blue circles.

图 1 已鉴定与 Rep 相互作用蛋白的生物信息学分析

Fig. 1 Bioinformatics of identified proteins interacting with Rep

2.1 Rep 蛋白与 Cap 蛋白

Cap 蛋白是 PCV2 唯一的结构蛋白，由病毒环状 DNA 上长为 702 bp 或 705 bp 的 ORF2 编码并依靠宿主所编码的蛋白酶合成，全长 234 aa 或 235 aa，分子量约为 27.8 kDa，同时也是病毒引起宿主免疫的主要抗原，与病毒进入宿主细胞和复制的过程紧密相

关。有资料显示，由于 Cap 蛋白的基因长度较短，其在 PCV1 和 PCV2 中差异显著，具有多态性，在 PCV2 整个复制过程中均发挥重要作用，对 PCV2 的结构稳定性也有一定的影响^[14-15]。同时，由于其表面具有 PCV2 的主要抗原表位，是 PCV2 疫苗制备的主要靶标，因此，针对 PCV2 诊断和基因工程疫苗的

研究主要集中在该蛋白上^[15]。现已证实 Cap 蛋白在 PCV2 复制过程中可以与 11 种胞内蛋白相互作用^[16]，如已有研究证明 Cap 可以与 gC1qR 蛋白相互作用来激活 PI3K/Akt、p38MAPK 和 ERK 信号通路，从而增强 IL-10 的表达^[17]。此外，Timmusk 等^[12]早在 2006 年就已经证实，在 PCV2 复制时 Cap 蛋白会结合到 Rep 蛋白和 syncolin 蛋白上相互作用，共同参与复制，但直到今日 Rep 蛋白与 Cap 蛋白在 PCV2 复制周期中发生相互作用的阶段还不清楚。最近的研究表明，在 PCV2 感染的早期，Rep 蛋白和 Cap 蛋白均可通过抑制干扰素刺激应答元件 (IFN-stimulated response element, ISRE) 启动子的激活而抑制宿主 I 型干扰素 (Type I interferon, IFN) 信号通路，但在此过程中两者之间是否存在直接的相互作用仍然未知^[18]。

2.2 Rep 蛋白与 Rep'蛋白

Rep' 和 Rep 均为 ORF1 编码的复制相关蛋白，都是 PCV2 所必需的蛋白^[19]。Rep'蛋白是由 ORF1 mRNA 转录本剪接而成，长度为 178 aa，分子量约为 20.4 kDa，在 PCV2 的复制过程中发挥重要作用^[20-21]。尽管 Rep' 与 Rep 蛋白均由 ORF1 编码，两者 N 端序列完全相同，但 C 端氨基酸序列相差较大。有研究表明，不同于 Cap 蛋白，Rep 蛋白和 Rep'蛋白具有高度的保守性，在 PCV2 复制的整个过程中，病毒 DNA 在宿主细胞核内被合成双链 DNA 中间体，Rep 蛋白和 Rep'蛋白与双链 DNA 中间体结合，识别切割此 DNA 序列，通过滚环方式进行病毒 DNA 的复制^[22]。在整个复制过程中，Rep 使用超卷曲的封闭环状基因组 (Covalently closed circular, ccc) 来启动前导链合成，并从移位的 DNA 链中生成单链环状 (Circular single-stranded, css) 基因组，Rep'切割生长中的新生链，从而再生母体 ccc 分子，由 Rep 和 Rep'蛋白共同作用推动 PCV2 复制的进程。

2.3 Rep 蛋白与 syncolin 蛋白

syncolin 蛋白是细胞间的一种中间丝蛋白，PCV2 的 syncolin 蛋白与人类 syncolin 蛋白类似，参与肌间线蛋白 (Desmin) 的表达，而且具有介导病毒 DNA 转运和分离的功能^[14]。早在 2006 年，Timmusk 等^[12]就利用 GST pulldown 试验证实了 Rep 蛋白与 syncolin 蛋白之间的相互作用，以及依据 syncolin 蛋白可以通过与抗肌萎缩蛋白和肌间线蛋白的相互作用提供细胞外基质和细胞骨架之间的联系，推测 PCV2 可能通过其 Rep 蛋白与宿主 syncolin 蛋白之间的相互作用来介导 PCV2 蛋白或颗粒在宿主细胞内的

运输作用，从而促进 PCV2 DNA 的复制。

2.4 Rep 蛋白与 c-Myc 蛋白

原癌基因 c-Myc 既是一种转录调节蛋白，又是一种可使细胞获无限增殖能力的原癌基因产物。它可促进细胞分裂，在诱导细胞分化、凋亡以及细胞周期的进程中都扮演着重要的角色，但在细胞中的表达过度易使细胞转化，如其在很多肿瘤细胞中都高度表达^[23-25]。因此，c-Myc 基因现已被公认为许多癌症发生的中心开关^[25]。除此以外，它还参与了多条细胞信号通路。c-Myc 蛋白曾于 2006 年就被体外证实能够与 Rep 蛋白相互作用^[12]，但迄今为止还未有进一步研究证实两者之间存在体内相互作用，更没有研究阐明他们之间相互作用的生物学意义。因结合此前各项研究推测 c-Myc 与 Rep 蛋白的相互作用可能会参与调控 PCV2 的复制过程。

2.5 Rep 蛋白与 ZNF265 蛋白

ZNF265 蛋白最早于 1997 年从大鼠的肾小球旁细胞中克隆^[26]，是最大的 DNA 结合蛋白——家族锌指蛋白 (Zinc finger protein, ZNF) 中的一种。它具有两个 C4 型锌指蛋白，一个谷氨酸富集区，一个核定位信号，一个 SR 结构域，广泛存在于生物体内。由于其基因序列保守，是细胞中剪接体的组成成分，可以与 DNA、RNA 等结合，共同协作完成细胞分化、个体发育等各项生命活动^[27-28]。2009 年，Finsterbusch 等^[13]就利用免疫共沉淀和亚细胞共定位试验证明锌指蛋白 ZNF265 能够通过结合 Rep 蛋白的 C 端与其进行相互作用，但至今仍未有进一步的研究揭示其具体的作用机制，仅能通过现有的研究资料推断二者的互作可能会参与调节细胞内转录和剪接的进程。

2.6 Rep 蛋白与 VG5Q 蛋白

VG5Q 蛋白是一种有效的血管生成因子，可以促进血管生成，在血管生成过程中往往伴随着 VG5Q 蛋白的分泌。此外，VG5Q 蛋白也可与内皮细胞结合，促进细胞增殖，由此可以推断出其可能以自分泌的方式发挥作用^[29]。然而，尽管其作为血管生成因子在临床上的应用为人类带来了福祉，但其过度表达或发生突变易使蛋白过度活跃，与克利普尔-三诺奈综合征 (Klippel-trenaunay syndrome, KTS) 的发生息息相关^[30]。同时，还有研究表明抑制 VG5Q 的表达可抑制内皮细胞和癌细胞系的增殖^[31]，这为治愈癌症提供了一个新的研究方向。此外，尽管 Finsterbusch 等^[13]已在 2009 年证明了 PCV2 Rep 蛋白与宿主蛋白 VG5Q 之间互作，然而目前还未见有关两者互作具体机制及其所蕴含生物学意义的进一步报道。

2.7 Rep蛋白与TDG蛋白

TDG蛋白是尿嘧啶修复酶的尿嘧啶DNA糖基化酶(Uracil DNA glycosylase, UDG)超家族中的一员,自身由410个氨基酸构成^[32-33]。它最早被描述为一种DNA修复蛋白,可参与转录调控,但同时它也能与许多辅助激活蛋白等相互作用,是胚胎发育所必需的脱氨产物。此外,它还能够识别并切除双链DNA中5-methylcytosine(5mC)的氧化产物5-carboxylcytosine(5caC),与DNA去甲基化有关^[34]。目前,已有研究表明TDG蛋白与许多转录因子、染色质修饰酶和DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)之间的相互作用,也有更多的生化证据证实了TDG蛋白在DNA去甲基化中的生物学意义,尽管其基因组靶点的性质仍不清楚,但均提示TDG蛋白调节基因转录的可能性^[35]。尽管早在2009年就已证明了Rep蛋白与TDG蛋白之间的相互作用^[13],但直到2019年Wu等^[8]才进一步研究发现PCV2 Rep蛋白可通过激活宿主p38-MAPK信号通路来促进NF-κB p50、Sp1与*il10*启动子结合,从而增强IL-10的表达,并且在此过程中宿主TDG蛋白是一个关键的中介蛋白,但是并没有具体阐明TDG蛋白在此过程中的具体作用机制及其与Rep蛋白协作的具体机制。

2.8 Rep蛋白与HMGCR蛋白

HMGCR蛋白为含有4个电子的氧化还原酶,可以调节控制甲羟戊酸途径。同时,它还参与了脂质、固醇的合成,蛋白质的代谢,是胆固醇生物合成通路的限速酶。此外,它还能参与多种病毒侵入宿主细胞的进程,病毒通过调节其活性来促进自身复制^[11]。2020年,欧阳婷^[11]通过Co-IP试验证明HMGCR蛋白能够与PCV2 Rep蛋白相互作用,并发现HMGCR能够抑制PCV2的早期感染,但PCV2感染后会使HMGCR失活,因此推测PCV2感染后可能会通过其Rep蛋白与宿主蛋白HMGCR之间的相互作用来拮抗HMGCR蛋白对PCV2复制的抑制作用,但它们二者之间相互作用的具体机制以及HMGCR蛋白在胞内的具体转移方式还需要进一步研究。

2.9 其他可能与PCV2 Rep蛋白存在相互作用的胞内蛋白

通过搜集资料推测出潜在的几种宿主蛋白或许与Rep蛋白存在相互作用,它们或许是Rep蛋白作用机制研究的一个新方向。例如,2013年Tang等^[36]研究发现细胞周期蛋白A(CyclinA, CycA)可以通过促进Rep蛋白出核来抑制PCV2 DNA的复制。另有研究表明,白介素-2(Interleukin-2, IL-2)也可促进PCV2复制^[37]。因此,推测CycA和IL-2蛋白与

Rep蛋白或许存在相互作用^[36-37],但截至目前尚未证实。此外,有研究证明热休克蛋白(Heat shock protein, Hsp)在PCV2的复制过程中发挥重要作用,因此其是否与Rep蛋白相互作用成为一个新的问题。尽管Hsp40和Hsp90均已被证明在PCV2的复制过程中发挥重要作用,但它们并没有与PCV2 Rep蛋白相互作用^[13, 38]。然而,值得注意的是,有研究表明Hsp70可以正向调控PCV2的复制,能够对PCV2基因组复制和病毒粒子的产生起到增强作用,考虑到已有Hsp40与PCV2 Cap蛋白之间相互作用的报道^[13],提示Hsp70也很可能通过与Rep蛋白相互作用来调控PCV2复制^[39]。随后的研究发现,PCV2感染过程中Hsp27蛋白表达量被上调且大量积聚在细胞核中,并促进PCV2 DNA复制以及病毒粒子的形成,而Rep蛋白也主要定位在细胞核中^[40-41],因此在宿主细胞核中Rep蛋白与Hsp27蛋白发生相互作用的可能性很大,但还有待进一步证实。

3 存在问题及展望

随着世界人口增长,人类对食用蛋白的需求增加,而猪肉是主要食用蛋白来源之一。PCV2可以诱导猪产生一系列的相关疾病,在全球范围内给养猪业造成巨大的经济损失^[42]。因此,对PCV2致病机理的研究迫在眉睫。由于PCV2自身的特性,其与宿主免疫系统的相互作用可能是PCV2致病的重要机制^[43]。Cap蛋白作为PCV2的唯一结构蛋白,学者对PCV2 Cap蛋白的胞内互作蛋白研究较多,且病毒疫苗的研制主要围绕Cap蛋白展开,对Rep蛋白的研究较少。然而,Rep蛋白在PCV2的整个复制过程中扮演重要角色,是PCV2所必需的蛋白,且Rep蛋白现已被研究证明与多个蛋白相互作用来推动PCV2的复制进程。因此,对Rep蛋白与其胞内互作蛋白的作用机制和功能进行研究将为阐明PCV2致病机理提供新的理论参考,或许可以通过引入某一物质与Rep蛋白的胞内互作蛋白结合抑制Rep蛋白与胞内蛋白的相互作用,从而来达到预防猪圆环病毒相关疾病发生的目的,是治疗猪圆环病毒相关疾病的一个新方向。

参考文献:

- [1] MENG X J. Porcine circovirus type 2 (PCV₂): Pathogenesis and interaction with the immune system [J]. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2013, 1: 43-64.
- [2] LV Q Z, GUO K K, ZHANG Y M. Current understanding of genomic DNA of porcine circovirus type 2 [J]. *Virus Genes*, 2014, 49 (1):

- 1-10.
- [3] 张维. 一例猪圆环病毒2型和猪葡萄球菌混合感染导致仔猪渗出性皮炎的诊断与防控[J]. 养猪, 2021(3): 108-110.
- ZHANG W. Diagnosis, prevention and control of exudative dermatitis in piglets caused by mixed infection of porcine circovirus type 2 and *Staphylococcus suis*[J]. *Swine Production*, 2021(3): 108-110. (in Chinese)
- [4] 汤智慧, 杨柯, 王翠华. PCV2免疫调节及遗传变异研究进展[J]. 陕西农业科学, 2020, 66(1): 91-93, 104.
- TANG Z H, YANG K, WANG C H. Advance of PCV2 immunoregulation and genetic variation[J]. *Shaanxi Journal of Agricultural Sciences*, 2020, 66(1): 91-93, 104. (in Chinese)
- [5] GRIERSON S S, WERLING D, BIDEWELL C, et al. Characterisation of porcine circovirus type 2 in porcine circovirus disease cases in England and Wales[J]. *The Veterinary Record*, 2018, 182(1): 22.
- [6] 梁佳琦, 李冉. Cap和Rep蛋白在猪圆环病毒2型复制中的作用 [J]. 中国预防兽医学报, 2015, 37 (7): 564-566.
- LIANG J Q, LI R. Role of Cap and Rep proteins in porcine circovirus type 2 replication [J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine*, 2015, 37 (7) : 564-566. (in Chinese)
- [7] 刘丹, 王一平, 危艳武, 等. 猪圆环病毒2型Rep和Rep'蛋白免疫原性及其抗体中和活性的测定 [J]. *中国兽医学报*, 2012, 42 (12) : 1216-1223.
- LIU D, WANG Y P, WEI Y W, et al. Determination of immunogenicity and neutralizing activity of the Rep and Rep' proteins derived from porcine circovirus type 2 [J]. *Chinese Veterinary Science*, 2012, 42 (12) : 1216-1223. (in Chinese)
- [8] WU X C, WANG X Y, SHI T F, et al. Porcine circovirus type 2 Rep enhances IL-10 production in macrophages via activation of p38-MAPK pathway [J]. *Viruses*, 2019, 11 (12) : 1141.
- [9] 赵燕, 喻正军. 猪圆环病毒2型基因组DNA的结构与功能研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2016, 43(5): 1176-1181.
- ZHAO Y, YU Z J. Advances on structure and function of genomic DNA of porcine circovirus type 2[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2016, 43(5): 1176-1181. (in Chinese)
- [10] 苏芮, 王东亮, 陈指龙, 等. PCV2 ORF1~ORF4基因所编码蛋白功能的研究进展[J]. 经济动物学报, 2020, 24(1): 46-51.
- SU R, WANG D L, CHEN Z L, et al. Research progress on major function proteins encoded by PCV₂ ORF1-ORF4 gene[J]. *Journal of Economic Animal*, 2020, 24(1): 46-51. (in Chinese)
- [11] 欧阳婷. 几种宿主因子在PCV2感染过程中的作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- OUYANG T. The role of several host factors in porcine circovirus type 2 infection[D]. Changchun: Jilin University, 2020. (in Chinese)
- [12] TIMMUSK S, FOSSUM C, BERG M. Porcine circovirus type 2 replicase binds the capsid protein and an intermediate filament-like protein[J]. *The Journal of General Virology*, 2006, 87(Pt 11): 3215-3223.
- [13] FINSTERBUSCH T, STEINFELDT T, DOBERSTEIN K, et al. Interaction of the replication proteins and the capsid protein of porcine circovirus type 1 and 2 with host proteins [J]. *Virology*, 2009, 386 (1) : 122-131.
- [14] 吕其壮. 猪圆环病毒2型ORF5蛋白功能分析和ORF4蛋白拮抗细胞凋亡机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- LÜ Q Z. Functional analysis of putative ORF5 protein of porcine circovirus type 2 and antiapoptotic mechanism of viral ORF4 protein[D]. Yangling: Northwest A & F University, 2016. (in Chinese)
- [15] 陈艳, 颜秋, 刘畅, 等. PCV2 Cap蛋白的胞内互作蛋白研究进展[J]. 家畜生态学报, 2018, 39(7): 80-85.
- CHEN Y, YAN Q, LIU C, et al. Research progress on cellular interacting-proteins of capsid protein of PCV₂[J]. *Journal of Domestic Animal Ecology*, 2018, 39(7): 80-85. (in Chinese)
- [16] 曹晶晶. 猪圆环病毒2的胞内运输机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- CAO J J. Studies on the transportation mechanism of porcine circovirus type 2 in host cells[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2014. (in Chinese)
- [17] DU Q, HUANG Y, WANG T T, et al. Porcine circovirus type 2 activates PI3K/Akt and p38 MAPK pathways to promote interleukin-10 production in macrophages via Cap interaction of gC1qR[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17492-17507.
- [18] WANG Z Y, CHEN J, ZHANG Q G, et al. Porcine circovirus type 2 infection inhibits the activation of type I interferon signaling via capsid protein and host gC1qR[J]. *Veterinary Microbiology*, 2022, 266: 109354.
- [19] 羊露露, 李安琪, 袁生, 等. 广东省4株PCV2型分离株全基因组进化分析 [J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49 (3): 1015-1023.
- YANG L L, LI A Q, YUAN S, et al. Complete genome evolution analysis of four porcine circovirus type 2 isolates from Guangdong Province [J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2022, 49 (3) : 1015-1023. (in Chinese)
- [20] CHEN Q Q, RONG J, LI G P, et al. Establishment of a Rep' protein antibody detection method to distinguish natural infection with PCV2 from subunit vaccine immunization [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2020, 69 (9) : 1183-1196.
- [21] MANKERTZ A, MUELLER B, STEINFELDT T, et al. New reporter gene-based replication assay reveals exchangeability of replication factors of porcine circovirus types 1 and 2[J]. *Journal of Virology*, 2003, 77(18): 9885-9893.
- [22] CHEUNG A K. Specific functions of the Rep and Rep' proteins of porcine circovirus during copy-release and rolling-circle DNA replication[J]. *Virology*, 2015, 481: 43-50.
- [23] 范春娇, 黄鹏, 黄贵华, 等. 吴茱萸碱抗消化系统肿瘤作用机制的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(10): 791-796.
- FAN C J, HUANG P, HUANG G H, et al. Research progress on the mechanism of evodiamine against gastrointestinal tumor[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2021, 27(10): 791-796. (in Chinese)
- [24] 刘晶晶, 牟艳玲. 苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(19): 2707-2711.
- LIU J J, MOU Y L. Research progress on anti-tumor mechanism of matrine[J]. *China Pharmacy*, 2017, 28(19): 2707-2711. (in Chinese)
- [25] 林兴华, 秦性璋, 赵玉婉, 等. c-Myc与肿瘤放射敏感性关系的研究

- 进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(9): 996-1002.
- LIN X H, QIN X Z, ZHAO Y W, et al. Advances in the relationship between c-myc and tumor radiosensitivity[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2021, 34(9): 996-1002. (in Chinese)
- [26] 袁军, 江晓红. 抗苗勒管激素和锌指蛋白-265在卵巢颗粒细胞瘤及Sertoli细胞瘤中的表达[J]. 浙江实用医学, 2016, 21(3): 164-166.
- YUAN J, JIANG X H. Expression of anti-Mullerian hormone and zinc finger protein-265 in ovarian granulosa cell tumor and Sertoli cell tumor[J]. *Zhejiang Practical Medicine*, 2016, 21(3): 164-166. (in Chinese)
- [27] 尤新国, 樊姝彤, 满怡, 等. 精子发生相关的锌指蛋白的研究[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(10): 60-62.
- YOU X G, FAN S T, MAN Y, et al. Study on zinc finger protein related to spermatogenesis[J]. *Chinese Journal of Andrology*, 2016, 30(10): 60-62. (in Chinese)
- [28] 李静. 前体mRNA剪接蛋白ZNF265的表达、调控及功能研究[D]. 上海: 复旦大学, 2006.
- LI J. Expression and regulation of pre-mRNA splicing factor ZNF265 and its function[D]. Shanghai: Fudan University, 2006. (in Chinese)
- [29] TIAN X L, KADABA R, YOU S A, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome [J]. *Nature*, 2004, 427 (6975) : 640-645.
- [30] AKKAWI M, ABBASI I, HOCHBERG A, et al. The human *VG5Q* gene transcript is over expressed in colorectal and bladder carcinomas[J]. *Gene Therapy & Molecular Biology*, 2006, 10: 173-178. (该条文献请作者核实是否正确).
- [31] BODEMPUDI V D, DUDEK O A, TERAI K, et al. VG5Q inhibition suppresses proliferation of endothelial and cancer cell lines [J]. *Blood*, 2008, 112 (11) : 5464.
- [32] 付天然, 张良. SUMO化修饰对人源胸腺嘧啶DNA糖基化酶的结构影响及活性调控[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(1): 24-29.
- FU T R, ZHANG L. Effect of sumoylation on the structure and activity of human thymine DNA glycosylase[J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*, 2018, 38(1): 24-29. (in Chinese)
- [33] SJOLUND A B, SENEJANI A G, SWEASY J B. MBD4 and TDG: Multifaceted DNA glycosylases with ever expanding biological roles[J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2013, 743/744: 12-25.
- [34] HE Y F, LI B Z, LI Z, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA [J]. *Science*, 2011, 333 (6047) : 1303-1307.
- [35] DALTON S R, BELLACOSA A. DNA demethylation by TDG [J]. *Epigenomics*, 2012, 4 (4) : 459-467.
- [36] TANG Q H, LI S B, ZHANG H, et al. Correlation of the cyclin A expression level with porcine circovirus type 2 propagation efficiency [J]. *Archives of Virology*, 2013, 158 (12) : 2553-2560.
- [37] CHENG S, YAN W D, GU W, et al. The ubiquitin-proteasome system is required for the early stages of porcine circovirus type 2 replication [J]. *Virology*, 2014, 456/457: 198-204.
- [38] LIU J, ZHANG X L, MA C, et al. Heat shock protein 90 is essential for replication of porcine circovirus type 2 in PK-15 cells[J]. *Virus Research*, 2016, 224: 29-37.
- [39] LIU J, BAI J, ZHANG L L, et al. Hsp70 positively regulates porcine circovirus type 2 replication *in vitro*[J]. *Virology*, 2013, 447(1/2): 52-62.
- [40] GILPIN D F, MCCULLOUGH K, MEEHAN B M, et al. *In vitro* studies on the infection and replication of porcine circovirus type 2 in cells of the porcine immune system[J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2003, 94(3/4): 149-161.
- [41] LIU J, ZHANG L L, ZHU X J, et al. Heat shock protein 27 is involved in PCV2 infection in PK-15 cells[J]. *Virus Research*, 2014, 189: 235-242.
- [42] VANDERWAAL K, DEEN J. Global trends in infectious diseases of swine [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115 (45) : 11495-11500.
- [43] 段滇宁, 沈华伟, 潘艳敏, 等. 猪圆环病毒2型通过外泌体miR-125a-5p靶向Bcl-2诱导淋巴细胞凋亡[J]. 生物工程学报, 2022, 38(8): 2891-2901. (in Chinese)

(责任编辑: 张梅)