

猪传染性胃肠炎病毒致病机制的研究进展

殷相平, 任晓峰, 柳纪省

殷相平, 柳纪省, 中国农业科学院兰州兽医研究所 家畜疫病病原生物学国家重点实验室 农业部草食动物疫病重点开放实验室 甘肃省兰州市 730046

任晓峰, 东北农业大学兽医学院预防兽医学系 黑龙江省哈尔滨市 150030

殷相平, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事预防兽医学的研究。

家畜疫病病原生物学国家重点实验室开放基金课题, No. SKLVEB2012KFKT007

作者贡献分布: 本文主要由殷相平撰写; 任晓峰负责修改与校对; 柳纪省设计文章框架和文章思路。

通讯作者: 柳纪省, 研究员, 博士生导师, 730046, 中国农业科学院兰州兽医研究所, 家畜疫病病原生物学国家重点实验室, 农业部草食动物疫病重点开放实验室。

liujixing@hotmail.com

电话: 0931-8342682 传真: 0931-8340977

收稿日期: 2012-09-17 修回日期: 2012-12-30

接受日期: 2013-01-05 在线出版日期: 2013-01-08

Progress in understanding pathogenic mechanisms of porcine transmissible gastroenteritis virus

Xiang-Ping Yin, Xiao-Feng Ren, Ji-Xing Liu

Xiang-Ping Yin, Ji-Xing Liu, State Key Laboratory of Veterinary Etiological Biology, Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agriculture Sciences; Key Laboratory of Grazing Animal Diseases of Ministry of Agriculture, Lanzhou 730046, Gansu Province, China

Xiao-Feng Ren, Department of Preventive Veterinary Medicine, College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, Heilongjiang Province, China

Supported by: Open Funding of State Key Laboratory of Veterinary Etiological Biology, No. SKLVEB2012KFKT007

Correspondence to: Ji-Xing Liu, State Key Laboratory of Veterinary Etiological Biology, Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agriculture Sciences; Key Laboratory of Grazing Animal Diseases of Ministry of Agriculture, Lanzhou 730046, Gansu Province, China. liujixing@hotmail.com

Received: 2012-09-17 Revised: 2012-12-30

Accepted: 2013-01-05 Published online: 2013-01-08

Abstract

Porcine transmissible gastroenteritis virus (TGEV) is an animal coronavirus that causes severe gastroenteritis in young TGEV-seronegative pigs. This review will focus on recent advances in research of the genomic structure, major structural proteins and their function, virus propagation and replication, virus receptors, genetics and pathogenic mechanisms of TGEV.

These data will be helpful in understanding the molecular biological characteristics and genetic variation of TGEV and have important theoretical significance for the development of new vaccines and antiviral drugs.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Porcine transmissible gastroenteritis; Pathogenic mechanisms

Yin XP, Ren XF, Liu JX. Progress in understanding pathogenic mechanisms of porcine transmissible gastroenteritis virus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(1): 39-43

摘要

猪传染性胃肠炎病毒(porcine transmissible gastroenteritis virus, TGEV)是引起仔猪严重腹泻的一种动物冠状病毒。本文就TGEV的基因组结构、主要结构蛋白及功能、病毒繁殖与复制、病毒受体、病毒变异以及病毒致病机制等方面的国内外研究进展和现状进行综述。这些资料有助于理解TGEV的分子生物学特性、遗传与变异规律,对新型疫苗的研发及抗病毒药物的筛选具有重要的理论价值。

© 2013版权归Baishideng所有。

关键词: 猪传染性胃肠炎病毒; 致病机制

殷相平, 任晓峰, 柳纪省. 猪传染性胃肠炎病毒致病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(1): 39-43

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/39.asp>

0 引言

猪传染性胃肠炎(porcine transmissible gastroenteritis, TGE)是由猪传染性胃肠炎病毒(porcine transmissible gastroenteritis virus, TGEV)感染引起的仔猪严重腹泻、呕吐和脱水为主要特征的高度接触性传染病。该病最早于1946年在美国报道,我国从20世纪60年代就有该病的报道,目前该病已在世界多个国家发生,给养猪业造成严重的经济损失^[1]。本文就近年来TGEV基因组结构、主要结构蛋白及功能、病毒繁殖与复

■背景资料

猪传染性胃肠炎(TGE)是由猪传染性胃肠炎病毒(TGEV)感染引起的以仔猪严重腹泻、呕吐和脱水为主要特征的高度接触性传染病。该病最早于1946年在美国报道,我国从20世纪60年代就有该病的报道,目前该病已在世界多个国家发生,给养猪业造成严重的经济损失。

■同行评议者

吴军, 研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

■ 研发前沿

冠状病毒是感染人类和动物的一类重要病原, TGEV等动物冠状病毒的感染和流行对我国养猪业的持续健康发展构成了巨大威胁。

制、病毒受体、病毒变异以及病毒致病机制等方面的研究进展综述如下。

1 病毒基因组结构

TGEV属于不分节段的单股正链RNA病毒, 其基因全长约为28.5 kb, 是已知RNA病毒中基因组最大的病毒。其基因组的5'端有甲基化的帽子结构, 3'端有PolyA尾, 直接有mRNA的功能, 病毒RNA具有感染性。TGEV基因组由7个开放阅读框(ORF1-ORF7)组成, ORF1位于基因组5'端, 长约20 kb, 几乎占整个基因组的2/3, 编码病毒的复制-转录酶。余下的3'端长约8.3 kb, 约占基因组的1/3, 主要编码病毒的结构蛋白和非结构蛋白, 其编码顺序是5'-S-3a-3b-E-M-N-7-3'。除了基因3有两个ORF(ORF3a和ORF3b)外, 其余的基因都只有一个ORF。在病毒复制过程中TGEV能产生7-8个亚基因组mRNA, 每个mRNA都含有3'同末端的套式结构。第2个、第4个、第5个和第6个亚基因组mRNA分别编码纤突(S)蛋白、小膜(E)蛋白、膜(M)蛋白和核衣壳(N)蛋白^[2]。而ORF3a和ORF3b和7分别编码非结构蛋白。TGEV各个基因之间被重复的转录调整序列隔开, 这些调整序列都有一个保守的核心序列(core sequence, CS)5'-CUAAAC-3'。调整序列对于基因的转录有一定的影响, 是引导序列-聚合酶复合体转录亚基因组mRNA的起始信号。基因组中最大的非编码区位于3'端N端上游不含PolyA尾延伸区的280个核苷酸, 这一现象类似于分节段的RNA病毒^[3]。

2 病毒主要结构蛋白及功能

S蛋白, 又称为E2蛋白, 是一种纤突蛋白, 位于病毒的最外面, 由1 447-1 449个氨基酸残基编码, 分子量约200 kDa。S蛋白氨基端是TGEV识别靶细胞、诱导产生中和抗体和决定病毒组织嗜性的密切相关区。其中219残基区与病毒粒子对肠道的组织嗜性至关重要。不同毒株氨基端变异较大。S蛋白的4个主要抗原位点(A、B、C、D)也存在于氨基端区域。A位点主要诱导中和抗体的产生, 可分成Aa、Ab、Ac 3个亚位点, 核心分别存在于538、591和543等3个残基处, A位点在S蛋白中保守^[4]。B存在于97-144残基区, C位点存在于49-52残基区, D位点存在于382-385残基区, B、C、D 3位点均不保守。A、B两位点是依赖于S蛋白的糖基化作用和正确折叠构型产生的, 而C、D两位点的这种依赖性则很小^[5]。S蛋白羧基端构成纤突的柄及跨膜区, 高度保守。在

TGEV S蛋白的N端区域存在一血凝活性区, 用唾液酸酶处理TGEV可激发血凝活性, 但此区域在TGEV的呼吸道变异株猪呼吸道冠状病毒(porcine despiratory corouavi rus, PRCV)的S蛋白中缺失, 因此检测血凝活性的存在与否是一种区分PRCV和TGEV的方法^[6]。

M蛋白, 又称为E1蛋白, 是基质蛋白, 约为262个氨基酸, 分子量28-31 kDa。S蛋白与M蛋白相联形成病毒外膜, M蛋白的羧基端暴露在病毒粒子的表面, 是病毒的免疫显性区, 针对此区域的抗体可以中和TGEV和介导TGEV感染的细胞发生补体溶解反应。M蛋白氨基端6-22残基区存在一干扰素基因决定簇, 可在体内外诱导 α -干扰素的产生^[7]。

N蛋白, 又称核蛋白, 位于病毒粒子内部, 由382个氨基酸组成, 分子量47 kDa。N蛋白是一种磷酸化蛋白, 与病毒基因组的RNA相结合, 呈螺旋旋式结构。N蛋白有2个主要抗原位点, 分别位于其N端和C端。N蛋白含有蛋白水解位点, 通过蛋白水解作用和去磷酸化作用, 对病毒粒子的装配起重要影响^[8]。

sM蛋白, 又称膜结合蛋白, 是一种较小的膜结合蛋白, 分子质量约为7.9 kDa, 根据其核酸序列推断, sM蛋白由78个氨基酸组成, 每个病毒粒子中含有的拷贝数仅20-30个, 其结构和功能尚待进一步深入研究。

3 病毒的复制与繁殖

TGEV的繁殖周期起始于病毒粒子外膜的S蛋白与敏感细胞的受体相结合, 通过内吞作用和细胞融合进入细胞进行复制。病毒的复制完全在细胞浆内进行, 当TGEV颗粒进入细胞后, 病毒基因组RNA的5'端(ORF1)首先翻译出早期依赖于RNA的RNA多聚酶, 他使病毒基因组转录成全长的互补链, 此负链RNA通过两个不同的晚期RNA多聚酶转录成正链RNA和一套约6个亚基因组mRNAs。这些亚基因组mRNAs的5'端均有帽子结构, 3'端都有多聚腺嘌呤尾, 即所谓3'同末端套式结构。在5'端都含有同一先导序列, 长度约72个核苷酸。先导RNA先独立合成, 然后从负链RNA模板上解离出来, 再重新结合于不同mRNA起始位点处的模板上, 作为转录的引物。在每个基因之间有一个内部重复序列UCU-AAAC他与转录酶和细胞因子相互作用而“剪切”先导序列成为每个ORF起始点。当结构蛋白和基因组RNA复制完成后, 在宿主细胞的内

质网中装配出新的病毒颗粒, 并通过高尔基体分泌至细胞外. 其中TGEV的S蛋白在转译的同时被糖基化, 而M蛋白是在进入高尔基体内后被糖基化的, 这两种糖蛋白均插入病毒的囊膜中, S蛋白位于囊膜内的部分与核衣壳相连接, 囊膜外的部分可插入宿主细胞膜, 起病毒颗粒吸附宿主细胞的作用^[9,10].

4 病毒受体

TGEV的细胞受体是猪氨基肽酶(pAPN), 病毒与pAPN受体结合位点位于TGEV病毒S蛋白的522-744氨基酸之间^[11]. Ren等^[12]通过表达不同pAPN片段, 通过ELISA和免疫荧光以及病毒感染抑制实验证明pAPN的3个主要区域36aa-223aa、349aa-591aa和592-963aa是3个主要的与抗pAPN抗体结合的区域, 同时这些位点也能有效阻断TGEV感染细胞的能力. 推测pAPN的主要抗体结合区可能与其与TGEV结合区域相关. 实验证明原核表达的pAPN制备的多克隆抗体能有效阻断TGEV与pAPN的结合, 并可用于通过免疫组织化学的方法定位pAPN在小肠中的定位^[13]. 这些证据强调了pAPN作为TGEV的一种细胞受体在TGEV感染中扮演重要角色. 冠状病毒有几个成员如牛冠状病毒等能与唾液酸相互作用, 与细胞表面的唾液酸酶(也就是所谓的神经氨酸酶)结合是病毒起始感染的基本条件. 唾液酸是决定TGEV血凝素活性的主要受体, 在培养的细胞中感染TGEV可以不需要唾液酸, 缺失了唾液酸结合活性的TGEV突变株可以利用pAPN受体在培养细胞中生长良好, 但是突变株病毒与亲本病毒在吸附细胞表面方面具有显著性差异. 用神经氨酸酶预处理细胞再感染病毒可导致病毒与细胞表面结合能力下降6倍, 检测发现, 用神经氨酸酶处理细胞表面蛋白后, 使结合膜相关唾液酸蛋白被破坏. 虽然TGEV感染体外培养的细胞不依赖其唾液酸活性作为感染的基本条件, 但是TGEV感染胃肠道的组织嗜性必须要和唾液酸活性结合, 病毒与唾液酸的相互作用可能有助于病毒通过覆盖在小肠上皮细胞的唾液酸比较丰富的黏液层. TGEV S蛋白序列的改变可降低病毒的致病性或使其失去毒性. 即, 若TGEV的S蛋白结构改变后失去了结合唾液酸的能力, 则TGEV就不再感染大量分泌有唾液酸的胃肠组织. TGEV具有特异性的血凝素活性, 能被特异性抗血清所抑制, 研究表明S蛋白上存在唾液酸的血凝素^[14,15]. 另外, 在病毒感染

方面, Ren等^[16]研究发现, 胆固醇对TGEV感染细胞具有重要意义, 试验表明, 用甲基-环糊精处理细胞后, 细胞膜上的胆固醇缺失, 可显著地降低TGEV感染效率. 另外在病毒外膜缺失胆固醇同样也会降低病毒的感染性. 这是一个很有趣的发现, 因为冠状病毒在胆固醇含量低的高尔基前体出芽, 因此必须有外源胆固醇的条件下病毒才可以恢复感染性, 这表明TGEV成功感染需要在病毒外膜和细胞膜上有胆固醇. 另外, Ren等^[17]利用噬菌体展示技术鉴定了几个能与pAPN特异性结合多肽分子, 这些多肽能竞争性抑制TGEV与pAPN结合, 该研究结果为抗TGEV感染提供了新思路.

5 病毒感染的免疫

先天性免疫反应是机体抵抗病毒感染的第一道屏障, 病毒为了生存已经演化出不同的策略逃避这种反应. 研究表明冠状病毒的几个非结构蛋白在逃避先天性免疫反应方面具有重要作用. 通过反向遗传操作技术缺失基因7的TGEV毒株, 与亲本病毒进行比较发现, 缺失基因7的TGEV毒株在感染细胞时由于增加细胞RNA的降解和eIF2a的磷酸化, 因此能增强细胞凋亡, 并导致蛋白翻译关闭. 蛋白7有一段保守的序列可介导与磷酸化蛋白催化亚基结合, 是已经鉴定的关键的细胞抗病毒反应的调节蛋白. 用重组的缺失基因7的毒株和野生型毒株感染新生仔猪, 发现缺失基因7的病毒生长速度和病理变化比野生型毒株快, 结果表明基因7能抵抗宿主细胞抗病毒反应^[18].

猪传染性胃肠炎病毒特异性中和抗体的产生依赖于病毒结构蛋白之间的合作配合, Antón等^[19]用亲和层析纯化的S蛋白、M蛋白和N蛋白免疫仔猪表明, 将S蛋白和N蛋白联合免疫或将S蛋白和M蛋白联合免疫均能获得高滴度的中和抗体, 而将M蛋白和N蛋白联合免疫产生的中和性抗体较低, 但是将3种蛋白单独免疫不能产生中和性抗体. 该研究结果表明, 在诱导高滴度TGEV特异性抗体时必须要有两种蛋白的联合刺激, 目前S蛋白和N蛋白联合免疫产生的中和抗体水平最高.

6 病毒变异

PRCV是TGEV的变异株, 主要感染呼吸道组织, 首次分离于比利时的猪呼吸道组织, 感染该病毒的猪能产生TGEV的抗体^[20]. 序列比较显示该

■ 相关报道

Krempl等通过突变S蛋白与血凝素活性相关的一个氨基酸或在S蛋白的145到155氨基酸残基处缺失4个氨基酸均可导致病毒毒力的显著降低, 甚至失去血凝素活性, 这表明TGEV的唾液酸结合活性对病毒感染具有重要作用.

■同行评价

本文全面阐述了TGEV在分子生物学方面取得的研究进展,对新型疫苗的研发具有一定的借鉴意义。

病毒与TGEV的同源性达96%,两种病毒的主要区别是呼吸道冠状病毒存在3个基因的缺失。在PRCV的S基因的5'端有大的片段缺失,主要位于621-681核苷酸之间,不同的毒株缺失的位置不同,由于缺失可能导致S基因1-2个抗原位点的丢失,根据这些丢失的抗原位点可以通过阻断ELISA区分仔猪感染的是TGEV或PRCV^[21]。欧洲株和美洲株的PRCV在S基因和ORF3a基因的缺失位置上略有不同,欧洲株PRCV缺失S基因的672个核苷酸(224个氨基酸),美洲株PRCV缺失S基因的681个核苷酸(227个氨基酸)。在基因3a和3b有较小的缺失,对PRCV降低在肠道的复制能力起重要作用。许多TGEV的突变起源于病毒的点突变或重组。S基因145-155氨基酸的点突变可能导致唾液酸结合活性是丧失,从而影响病毒的组织嗜性和病毒的毒力。研究表明TGEV S蛋白N端氨基酸的改变对病毒感染胃肠道的嗜性非常重要。TGEV和PRCV均利用pAPN受体感染宿主细胞,与TGEV病毒比较,PRCV缺失正好是S蛋白具有的血凝素活性唾液酸结合位点,因此PRCV不能在肠道有效复制^[22]。由于欧洲PRCV的流行,相当于TGEV天然的弱毒疫苗,因此被感染的动物产生大量可抵抗TGEV的抗体,使欧洲TGEV的流行趋于下降趋势,目前我国尚未报道PRCV的流行。

7 病毒致病机制

猪传染性胃肠炎病毒是一个典型的感染胃肠道的冠状病毒,但也可以在呼吸道组织中复制。该病毒能耐受胃液中低pH环境,感染覆盖在空肠和回肠绒毛上的柱状上皮细胞。当上皮细胞感染后,导致细胞脱落以及绒毛萎缩和随后的腹泻。TGEV引起胃肠炎的程度取决于被感染动物的年龄。尽管所有年龄的猪均可易感该病,但在仔猪最为严重。2周龄的仔猪感染TGEV后20 h出现呕吐,然后出现连续数天的腹泻,经常导致脱水甚至死亡。年龄较大的动物通常从胃肠炎中恢复过来,但病后出现生长迟缓。不同组织器官对TGEV的易感性取决于感染动物的年龄、环境、病毒剂量和病毒的毒力等几个因素。病毒对胃肠道的致病性取决于S蛋白,S蛋白序列的改变可降低病毒的致病性或使病毒失去毒性。TGEV的唾液酸结合活性位于S蛋白,而PRCV则缺少这段S基因,因此没有唾液酸结合活性。TGEV用神经氨酸酶处理以后血凝素活性显著提升,同时用神经氨酸酶处理正常的细胞,然

后感染TGEV这样也可以提升其血凝素活性。Krempl等通过突变S蛋白与血凝素活性相关的一个氨基酸或在S蛋白的145到155氨基酸残基处缺失4个氨基酸均可导致病毒毒力的显著降低,甚至失去血凝素活性,这表明TGEV的唾液酸结合活性对病毒感染具有重要作用^[23,24]。

8 结论

冠状病毒是感染人类和动物的一类重要病原,TGEV等动物冠状病毒的感染和流行对我国养猪业的持续健康发展构成巨大威胁。目前,动物冠状病毒及其与宿主天然免疫反应的关系还不十分清楚,人类和动物冠状病毒种类较多,病毒复制周期及其影响因素比较复杂,病毒编码结构蛋白和非结构蛋白的功能及其相互作用比较复杂,这就可能决定了动物冠状病毒与宿主抗病毒天然免疫反应及其机制的复杂性。因此对TGEV复制与繁殖、病毒受体、感染与免疫、病毒变异以及致病机制等方面的研究,有助于理解冠状病毒的分子生物学特性、遗传与变异规律,对新型疫苗的研发及抗病毒药物的筛选有重要的理论价值。

9 参考文献

- 1 殷震,刘景华. 动物病毒学. 第2版. 北京: 科学出版社, 1997: 681-688
- 2 Penzes Z, Gonzalez JM, Calvo E, Izeta A, Smerdou C, Méndez A, Sanchez CM, Sola I, Almazan F, Enjuanes L. Complete genome sequence of transmissible gastroenteritis coronavirus PUR46-MAD clone and evolution of the purdue virus cluster. *Virus Genes* 2001; 23: 105-118 [PMID: 11556396 DOI: 10.1023/A:1011147832586]
- 3 Alonso S, Izeta A, Sola I, Enjuanes L. Transcription regulatory sequences and mRNA expression levels in the coronavirus transmissible gastroenteritis virus. *J Virol* 2002; 76: 1293-1308 [PMID: 11773405 DOI: 10.1128/JVI.76.3.1293-1308.2002]
- 4 Gebauer F, Posthumus WP, Correa I, Suñé C, Smerdou C, Sánchez CM, Lenstra JA, Melen RH, Enjuanes L. Residues involved in the antigenic sites of transmissible gastroenteritis coronavirus S glycoprotein. *Virology* 1991; 183: 225-238 [PMID: 1711257 DOI: 10.1016/0042-6822(91)90135-X]
- 5 Delmas B, Rasschaert D, Godet M, Gelfi J, Laude H. Four major antigenic sites of the coronavirus transmissible gastroenteritis virus are located on the amino-terminal half of spike glycoprotein S. *J Gen Virol* 1990; 71: 1313-1323 [PMID: 1693663 DOI: 10.1099/0022-1317-71-6-1313]
- 6 Schwegmann-Wessels C, Herrler G. Sialic acids as receptor determinants for coronaviruses. *Glycoconj J* 2006; 23: 51-58 [PMID: 16575522 DOI: 10.1007/s10719-006-5437-9]
- 7 Escors D, Izeta A, Capiscol C, Enjuanes L. Transmissible gastroenteritis coronavirus packaging

- signal is located at the 5' end of the virus genome. *J Virol* 2003; 77: 7890-7902 [PMID: 12829829 DOI: 10.1128/JVI.77.14.7890-7902.2003]
- 8 Risco C, Muntión M, Enjuanes L, Carrascosa JL. Two types of virus-related particles are found during transmissible gastroenteritis virus morphogenesis. *J Virol* 1998; 72: 4022-4031 [PMID: 9557690]
 - 9 Tooze J, Tooze S, Warren G. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac-cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur J Cell Biol* 1984; 33: 281-293 [PMID: 6325194]
 - 10 Wesley RD, Cheung AK, Michael DD, Woods RD. Nucleotide sequence of coronavirus TGEV genomic RNA: evidence for 3 mRNA species between the peplomer and matrix protein genes. *Virus Res* 1989; 13: 87-100 [PMID: 2549745 DOI: 10.1016/0168-1702(89)90008-7]
 - 11 Delmas B, Gelfi J, L'Haridon R, Vogel LK, Sjöström H, Norén O, Laude H. Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature* 1992; 357: 417-420 [PMID: 1350661 DOI: 10.1038/357417a0]
 - 12 Ren X, Li G, Liu B. Binding characterization of determinants in porcine aminopeptidase N, the cellular receptor for transmissible gastroenteritis virus. *J Biotechnol* 2010; 150: 202-206 [PMID: 20643168 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.07.019]
 - 13 Liu B, Li G, Sui X, Yin J, Wang H, Ren X. Expression and functional analysis of porcine aminopeptidase N produced in prokaryotic expression system. *J Biotechnol* 2009; 141: 91-96 [PMID: 19428736 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2009.02.005]
 - 14 Herrler G, Rott R, Klenk HD, Müller HP, Shukla AK, Schauer R. The receptor-destroying enzyme of influenza C virus is neuraminidase-O-acetyltransferase. *EMBO J* 1985; 4: 1503-1506 [PMID: 2411539]
 - 15 Schwegmann-Wessels C, Zimmer G, Laude H, Enjuanes L, Herrler G. Binding of transmissible gastroenteritis coronavirus to cell surface sialoglycoproteins. *J Virol* 2002; 76: 6037-6043 [PMID: 12021336 DOI: 10.1128/JVI.76.12.6037-6043.2002]
 - 16 Ren X, Glende J, Yin J, Schwegmann-Wessels C, Herrler G. Importance of cholesterol for infection of cells by transmissible gastroenteritis virus. *Virus Res* 2008; 137: 220-224 [PMID: 18727942 DOI: 10.1016/j.virusres.2008.07.023]
 - 17 Ren X, Liu B, Yin J, Zhang H, Li G. Phage displayed peptides recognizing porcine aminopeptidase N inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus infection in vitro. *Virology* 2011; 410: 299-306 [PMID: 21176936 DOI: 10.1016/j.virol.2010.11.014]
 - 18 Cruz JL, Sola I, Becares M, Alberca B, Plana J, Enjuanes L, Zúñiga S. Coronavirus gene 7 counteracts host defenses and modulates virus virulence. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002090 [PMID: 21695242 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002090]
 - 19 Antón IM, González S, Bullido MJ, Corsín M, Risco C, Langeveld JP, Enjuanes L. Cooperation between transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) structural proteins in the in vitro induction of virus-specific antibodies. *Virus Res* 1996; 46: 111-124 [PMID: 9029784 DOI: 10.1016/S0168-1702(96)01390-1]
 - 20 Pensaert M, Callebaut P, Vergote J. Isolation of a porcine respiratory, non-enteric coronavirus related to transmissible gastroenteritis. *Vet Q* 1986; 8: 257-261 [PMID: 3018993 DOI: 10.1080/01652176.1986.9694050]
 - 21 Laude H, Van Reeth K, Pensaert M. Porcine respiratory coronavirus: molecular features and virus-host interactions. *Vet Res* 1993; 24: 125-150 [PMID: 8393722]
 - 22 Vaughn EM, Halbur PG, Paul PS. Sequence comparison of porcine respiratory coronavirus isolates reveals heterogeneity in the S, 3, and 3-1 genes. *J Virol* 1995; 69: 3176-3184 [PMID: 7707547]
 - 23 Bernard S, Laude H. Site-specific alteration of transmissible gastroenteritis virus spike protein results in markedly reduced pathogenicity. *J Gen Virol* 1995; 76: 2235-2241 [PMID: 7561760 DOI: 10.1099/0022-1317-76-9-2235]
 - 24 Krempf C, Schultze B, Laude H, Herrler G. Point mutations in the S protein connect the sialic acid binding activity with the enteropathogenicity of transmissible gastroenteritis coronavirus. *J Virol* 1997; 71: 3285-3287 [PMID: 9060696]

编辑 李军亮 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)