

广州地区 HCMV 临床病毒株 UL137 基因的结构特征与多态性

王 波¹, 李月琴², 胡兢晶¹, 苏海浩¹, 何震宇², 田传军², 张纯青³, 叶铁真³, 周天鸿²

(1. 广东省妇幼保健院儿科, 广东 广州 510010; 2. 暨南大学生命科学院, 广东 广州 510632;

3. 广州呼吸疾病研究所国家重点实验室, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】研究广州地区新生儿感染人巨细胞病毒(HCMV)临床低传代分离株 UL137 基因的结构特征与基因多态性。【方法】从 62 份被证实为临床 HCMV 感染的新生儿尿液标本中分离获得 3 株低传代临床病毒株,经多重 PCR 鉴定后分别命名为 HCMV D2、D3 和 D52。对 3 株临床分离株进行 HCMV UL137 基因全序列 PCR 扩增,PCR 产物纯化后进行基因克隆,构建 HCMV UL137-pMD18-T 重组质粒;基因测序;将 HCMV UL137 基因序列呈报 GenBank,并进行基因生物信息学分析。【结果】成功从广州地区新生儿感染 HCMV 患儿体内分离 3 株 HCMV 临床病毒株。克隆测序后呈报 GenBank 并被收录,收录序列号分别为: DQ180388、DQ180376、DQ180360。通过序列分析,结果显示低传代分离株 UL137 基因 DNA 序列高度保守,同源性在 96.91%~100%之间,其变异均为碱基替换;编码蛋白均由 96 个氨基酸残基组成,同源性在 90.63%~100%之间,超半数的变异发生在第 61~81 位氨基酸残基之间;编码蛋白翻译后修饰位点包括 PKS、MYS、cAMPs 三类,其中 4 个 PKS 和 44~49 位的 MYS 高度保守,cAMPs 位点仅在 5 株病毒出现;编码蛋白等电点在 11.50~12.00 之间,呈强碱性。【结论】广州地区临床低传代分离株 HCMV UL137 基因核苷酸序列及其编码蛋白的氨基酸序列极为保守,但仍存在一定多态性。提示 HCMV UL137 ORF 可能是一个具有重要功能的基因。

关键词:人巨细胞病毒;临床病毒株;低传代;UL137;基因序列;基因多态性

中图分类号:R37

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2008)03-0264-06

Characterization of Human Cytomegalovirus (HCMV) UL137 Gene in Low-passage Clinical Isolates in Guangzhou

WANG Bo¹, LI Yue-qing², HU Jing-jing¹, SU Hai-hao¹, HE Zhen-yu², TIAN Chuan-jun²,

ZHANG Chun-qing³, YE Tie-zhen³, ZHOU Tian-hong²

(1. Department of Pediatrics, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 510010; 2. College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou 510632; 3. Guangzhou Institute of Respiratory Disease, National Key Laboratory, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the characterization and sequence polymorphism of human cytomegalovirus UL137 gene in low passage clinical isolates in Guangzhou. 【Methods】Three clinical low-passage strain was segregated from 62 samples of infant urine who has been proved positive HCMV infection. After multiplex PCR assessment, they were designated D2, D3, and D52, respectively. PCR was performed to amplify the entire HCMV UL137 gene region of 3 clinical isolates. The amplification products were cloned into pMD18-T-Vector and subjected to sequencing, and the sequences were analyzed together with the published homologous sequences in GenBank from 22 clinical isolates. 【Results】The DNA sequences of UL137 gene from Guangzhou 3 low-passage clinical isolates and the other 22 isolates showed high conservation, homologies ranged from 96.91% to 100%, all variabilities were

收稿日期:2008-01-15

基金项目:国家自然科学基金(30370776);广东省自然科学基金(06022095);广东省医学科学基金(2006280);广州市教育局科技计划项目(2004-1045)

作者简介:王 波(1964-),男,湖北十堰人,博士;周天鸿,通讯作者,教授,E-mail: tzth@jnu.edu.cn

base substitution. The UL137 protein from 25 isolates all consisted of 96 residues, homologies ranged from 90.63% to 100%, almost over a half of variabilities occurred between amino acid residues 61 and 81 sites. There were three kinds of posttranslational modification sites in HCMV UL137 protein: protein kinase C phosphorylation site (PKS), *N*-myristoylation site (MYS) as well as cAMP and cGMP dependent protein kinase phosphorylation site (cAMPs), all four PKS and one MYS locating between amino acid residues 44 and 49 were conserved highly, cAMPs site only exists in 5 isolates, the isoelectric point of UL 137 protein ranged between 11.50 and 12.00, thus the protein was a strong alkaline. 【Conclusion】 All DNA and deduced amino acid sequences of UL137 gene shared great similarity among HCMV clinical strains regardless of their polymorphism. It implied that UL137 ORF of HCMV maybe a gene playing an important role in viral infection.

Key words: human cytomegalovirus; clinical isolates, low passage; UL137; gene sequence; genic polymorphism

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2008, 29(3): 264-269]

人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 属于 β 疱疹病毒亚科, 是一类基因组较为庞大和复杂的双链 DNA 病毒。该病毒在人群中普遍存在, 免疫功能正常时, 感染常无症状, 病毒潜伏持续存在^[1,2], 但在免疫功能缺陷或移植免疫治疗后免疫功能低下的个体, 包括 HIV 感染、器官移植、骨髓移植患者, 容易引发严重的全身 HCMV 感染, 成为致死的高危因素^[3]。巨细胞病毒感染还是胎儿致畸的元凶之一^[4]。巨细胞病毒感染导致不同的临床表现, 一方面与宿主的细胞和/或体液免疫有关, 另一方面, 也可能与不同病毒株的基因变异有关^[5,6]。1996 年, Cha 等^[7]发现在临床低传代分离株 Toledo 等病毒株中有一个包含 19 个开放阅读框 (ORF, UL133~UL151) 的区域, 该区域是实验室株 AD169 所不具有的。AD169 可以在实验室培养环境下稳定地生长和繁殖, 可见 UL133~UL151 这些开放阅读框编码的产物对 HCMV 在细胞培养的生存能力上并没有影响, 然而, AD169 是缺失了自由感染能力的缺陷型病毒株, 所以推测临床低传代病毒株中依然保留的 19 个 ORF 编码的产物可能对 HCMV 在体内感染具有重要的作用。基于此, 我们展开了对包含这 19 个 ORF 区域的基因结构研究, 以期揭示 HCMV 感染的致病机制奠定基础。本文报道广州地区分离的 3 株临床低传代 HCMV UL137 基因及编码蛋白氨基酸序列特征及多态性。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 病例来源与选择 经血清学或荧光定量 PCR 确诊、根据中华医学会儿科学分会《巨细胞病

毒感染诊断方案 (1999)》诊断为 HCMV 症状性感染的患儿 62 例。来自 2001 年 10 月~2002 年 3 月在广州地区各妇儿专科医院儿科病房的住院病人。62 例中男性 33 例, 女性 29 例; 发病年龄 3 d~24 周, 其中 3 d~2 周 27 例, 2 周~4 周 12 例, 4 周~24 周 23 例, 平均年龄 46 d。其基础疾病分布为: 新生儿黄疸 23 例, 婴儿肝炎综合征 11 例, 小头畸形 1 例, 大脑发育不全 6 例, 脑瘫 2 例, 智力发育迟缓 5 例, 癫痫 2 例, 先天性耳聋 1 例, 听力损害 (单、双侧损害) 5 例, 脑积水 2 例, 溶血性贫血 2 例, 早产及低出生体重儿 2 例。

1.1.2 标本处理 取新鲜尿标本 10 mL 左右, 以无菌容器收集, 加 50 万单位/L 青霉素 2 mL 和 10 万单位/L 制霉菌素 2 mL, 4℃放置 2 h。

1.1.3 试剂与仪器 HEL (人胚肺) 细胞为原代培养, DMEM 为 Gibco 公司产品; Nonidet P40 购自 Promega 公司, *rTaq*、*LA Taq* 酶、凝胶回收试剂盒、质粒抽提试剂盒、pMD18-T Vector 均购自 TaKaRa 公司, 工程菌 JM109 购自基因公司; PCR 扩增仪 (PE 2400), 为 Perkin-Elmer 公司产品; 水平电泳系统为 Amersham Pharmacia Biotech 公司产品。

1.1.4 引物与测序 由上海博亚生物技术公司完成。

1.2 方 法

1.2.1 HCMV 的分离和培养 用无菌容器收集新鲜尿标本 10 mL 左右, 加 50 万单位/L 青霉素、10 万 U/L 制霉菌素, 2 500 r/min 离心 15 min (上海医用分析仪器厂离心沉淀仪, 型号 LXJ-II, $r=4$ cm), 取上清接种于生长良好的 HEL 细胞, 37℃吸附 30 min, 然后倾去接种液, 加新鲜培养液于 37℃培养, 待 80% 以上的细胞出现病变时, 用 2.5 g/L 胰酶消化收集细胞。

1.2.2 病毒 DNA 的提取 取病毒感染的细胞培养液 1 mL, 加 Nonidet P40 至终浓度为 1 g/L, 漩涡振荡 30 s。再加入蛋白酶 K 和十二烷基硫酸钠 (SDS) 至终浓度分别为 200 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.5 g/L, 混匀后置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 5 h, 用酚、氯仿抽提 DNA, 用醋酸钠、无水乙醇沉淀, 700 mL/L 乙醇洗涤, 真空离心干燥后溶于 TE 备用。

1.2.3 临床分离株 HCMV 的多重 PCR 鉴定 针对 HCMV 较为保守的 LA 和 IEA 基因设计两对引物, 分别为: LAFo: 5'-CCTGTCACCGCTGCTATATTGC-3', LAre: 5'-CCACGCAGCGGCCCTTGATGTTT-3', 产物长度 209 bp; IEAFo: 5'-ATTGTACCTGAGGATAAGCGGG-3', IEAre: 5'-CATTGGTGGTCTTAGGGAAGGC-3', 产物长度 401 bp。扩增体系: 50 μL 的反应体系中加入 *rTaq* Buffer 25 μL (内含 *rTaq* 酶)、模板 5 μL 、两对上下游引物各 1 μL (10 pmol/ μL)、无菌三蒸水 16 μL 。反应条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min; 94 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 62 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 35 个循环; 72 $^{\circ}\text{C}$ 再延伸 10 min。PCR 产物经 1.5 g/L 琼脂糖凝胶电泳分析, 凝胶成像仪观察结果。阴性对照: 未接种病毒的 HEL。

1.2.4 HCMV 临床低传代病毒株 UL137 基因的扩增 上游引物 UL137-F: 5'-GAAATGGTGGACGAGACGAG-3', 下游引物 UL137-R: 5'-TGCCAGTGGTAAGCCAGATA-3', 目的片段长度 426 bp, 其中包括 291 bp 的 UL137 ORF。扩增体系: LA *Taq* 1 μL , 10 $\times$ PCR Buffer 25 μL , dNTP 混合液 (各 2.5 $\mu\text{mol/L}$) 6 μL , 模板 5 μL , 上下游引物各 1 μL (10 pmol/ μL), 灭菌 3dH₂O 11 μL 。扩增条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 4 min; 94 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 52 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 30 个循环; 72 $^{\circ}\text{C}$ 10 min。PCR 扩增产物用 1.2 g/L 琼脂糖凝胶电泳检测, 凝胶成像仪观察结果。

1.2.5 HCMV 临床低传代病毒株 UL137 基因的克隆、鉴定、序列测定 将上述 HCMV UL137 ORF 的 PCR 产物通过琼脂糖电泳分离, 用凝胶回收试剂盒纯化, 与 pMD18-T 载体连接后转化感受态大肠杆菌 JM109, 涂氨苄青霉素固体 LB 琼脂平板, 分离和筛选重组子, 通过质粒的直接凝胶电泳及 PCR 产物的凝胶电泳鉴定重组质粒。取阳性重组质粒的相应菌液测序。

1.2.6 UL137 基因的核苷酸序列及编码蛋白的氨基酸序列分析 应用 NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 提供的 Nucleotide-nucleotide BLAST

(blastn) 程序进行核酸序列同源性搜索分析, Align two sequences (bl2seq) 程序进行核酸序列比对分析, Protein-protein BLAST (blastp) 程序进行蛋白质多肽链氨基酸残基序列同源性搜索分析。应用 ProtParam (<http://au.expasy.org/tools/protparam.html>) 进行蛋白质物理和化学性质分析。

1.2.7 序列提交 用 Sequin 软件向 GenBank 提交整理后的 HCMV UL137 ORF 序列。

2 结果

2.1 HCMV 临床病毒株的鉴定

以临床病毒株 HCMV DNA 为模板, 进行多重 PCR, 可见两条大小与预期相符的条带, 未接种病毒的 HEL 细胞 DNA 未扩增出任何条带, 证实分离培养物为 HCMV 临床病毒株 (图 1)。

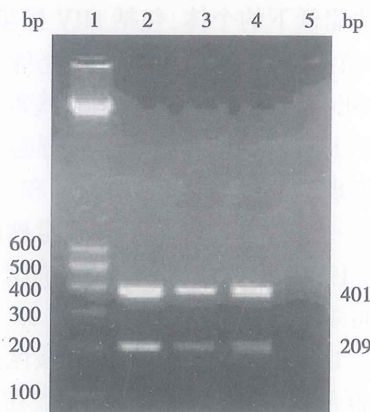


图 1 HCMV 临床分离株的 PCR 鉴定

Fig.1 Identification of HCMV D2, D3, and D52 isolates DNA by PCR

1: DL1000 Marker; 2: HCMV D2; 3: HCMV D3; 4: HCMV D52; 5: Negative control

2.2 HCMV UL137 基因阳性克隆重组子鉴定

抽提重组质粒进行 PCR 扩增, PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳, 得到了与预期大小 (426 bp) 相符的片段, 证明克隆成功 (图 2)。含有 HCMV 临床低传代病毒 D2、D3 和 D52 株 UL137 基因插入片段的重组质粒分别命名为: pMD-T-D2UL137、pMD-T-D3UL137、pMD-T-D52UL137。

2.3 序列测定及 GenBank 呈报

D2、D3、D52 三株临床分离株均进行了 HCMV UL137 基因全序列测定, 3 个 HCMV UL137 ORF 序列已被 GenBank 收录, 登录号分别为 DQ180388、DQ180376、DQ180360。

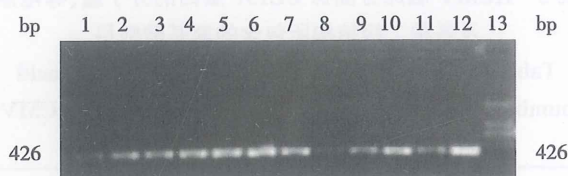


图2 HCMV 临床低传代病毒 D2, D3 和 D52 株 UL137 基因重组质粒 PCR 鉴定

Fig.2 Identification of the recombinant plasmid of cloned HCMV low passage clinical D2, D3, and D52 isolate UL137 gene by PCR assay

Lane 1~4: The PCR product of the recombinant plasmid pMD-T-D2UL137; Lane 5~8: The PCR product of the recombinant plasmid pMD-T-D3UL137; Lane 9~12: The PCR product of the recombinant plasmid pMD-T-D52UL137; Lane 13: 100 bp ladder DNA Marker

2.4 对 HCMV UL137 基因编码区及编码产物的氨基酸序列比较分析

2.4.1 核苷酸序列及其编码蛋白氨基酸序列多态性 通过 blast 搜索, 从 GenBank 中找出与 HCMV D2、D3、D52 株 UL137 ORF 同源的序列总计 25 个 ORF, 这些序列所属病毒株及其相应 GenBank 序列号分别为: 29c [GI: AY754898]、32c [GI: AY754899]、51c [GI: AY823668]、1m [GI: AY754891]、16m [GI: AY754896]、20m [GI: AY823665]、22m [GI: AY754897]、2j [GI: AY754892]、4j [GI: AY823662]、8j [GI: AY754893]、9j [GI: AY754894]、10j [GI: AY754895]、13j [GI: AY823663]、15j [GI: AY823664]、25j [GI: AY823666]、33j [GI: AY754890]、35j [GI: AY754900]、39j [GI: AY754901]、45j [GI: AY754902]、63j [GI: AY754903]、66j [GI: AY754904]、Toledo [GI: U33331]。

由于 D2、Toledo UL137 ORF 碱基序列完全一致; 16m、2j、66j UL137 ORF 碱基序列完全一致; 32c、63j UL137 ORF 碱基序列完全一致; 51c、1m、22m、8j、13j、15j、25j、33j UL137 ORF 碱基序列完全一致; 29c、39j UL137 ORF 碱基序列完全一致, 故可将上述 25 株病毒的 UL137 序列比对简化为 D2、D3、D52、29c、1m、20m、2j、4j、9j、10j、35j、45j、63j 共 13 株 HCMV UL137 ORF 序列的比对, 获得的核苷酸序列种系进化树如图 3。结果显示 UL137 ORF 被分为两个主要的基因型: 1 型及 2 型, 其中 D3、D52 属于 1 型, D2 与 Toledo UL137 ORF 100% 同源, 属于 2a 型。

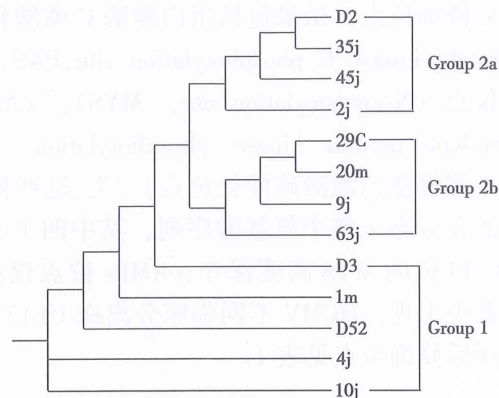


图3 人巨细胞病毒株 UL137 基因种系进化树

Fig.3 Phylogenetic trees of HCMV UL137 gene

同理, 可将 25 种 HCMV 分离株 UL137 基因编码蛋白的氨基酸序列比简化为 13 个 UL137 ORF 编码蛋白的氨基酸序列之间的比对分析, 结果见图 4。

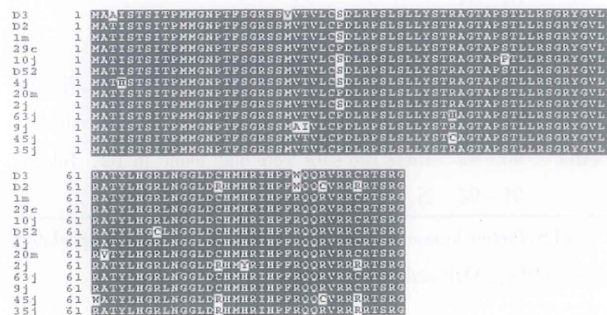


图4 人巨细胞病毒株 UL137 基因编码蛋白氨基酸序列比较

Fig.4 Comparison of amino acid sequences of the proteins encoded by HCMV UL137 gene

结果表明, 来自广州地区的临床病毒株 HCMV D2、D3、D52, 与 GenBank 其他 22 株临床 HCMV 分离株 UL137 基因 DNA 序列高度保守, 同源性在 96.9%~100% 之间, 其变异均为碱基替换, 无插入及缺失突变; 编码蛋白均由 96 个氨基酸残基组成, 氨基酸序列很保守, 同源性在 90.63%~100% 之间, 超过半数的变异发生在第 61~81 位氨基酸残基之间, 其中 D3 与 45j UL137 基因编码蛋白氨基酸序列差异最大, 有 9 个氨基酸残基不同。

2.4.2 编码蛋白翻译后修饰位点分析 应用 <http://au.expasy.org/prosite/> 在线预测 HCMV D2、D3、D52、29c、32c、51c、1m、16m、20m、22m、2j、4j、8j、9j、10j、13j、15j、25j、33j、35j、39j、45j、63j、66j、Toledo 共 25 个病毒株之 UL137 基因编码产物的

翻译后修饰位点, 结果包括蛋白激酶 C 磷酸化位点(Protein kinase C phosphorylation site, PKS)、豆蔻酰位点(N-myristoylation site, MYS)、cAMPs (dependent protein kinase phosphorylation sit, cAMPs 赖性蛋白激酶磷酸化位点)三类, 这些修饰位点散在分布于整个氨基酸序列, 其中四个 PKs 和 44~49 位的 MYS 高度保守, cAMPs 位点仅在 5 株病毒中出现。HCMV 不同临床分离株 UL137 蛋白翻译后修饰位点见表 1。

表 1 HCMV 临床分离株 UL137 蛋白翻译后修饰位点
Table 1 The post-translational modification sites of HCMV UL137 protein

Name	Position of every site	The sites distribution in each isolate
PKS	18 ~ 20 40 ~ 42 53 ~ 55 93 ~ 95	These 4 sites exists in all isolates, except 45j, 32c, 63j isolates
MYS	44 ~ 49 67 ~ 72 71 ~ 76	Only D52 exist 67~72 sites 71~76 site wasn't found in D2, 32c, 16m, 2j, 35j, 39j, 45j and 66j isolates, found in the others
cAMPs	90 ~ 93 91 ~ 94	These two sites were only found in D2, Toledo, 2j, 35j and 45j isolates.

PKS: Protein kinase C phosphorylation site; MYS: N-myristoylation site; cAMPs: cAMP and cGMP dependent

2.4.3 编码蛋白二级结构及等电点预测 应用 http://npsa-pbil.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=/NPSA/npsa_hnn.html 在线进行二级结构预测, 显示不同分离株的 UL137 蛋白中参与形成 α -螺旋、 β -折叠、无规卷曲等二级结构的氨基酸数目有所不同, 见表 2。应用 <http://au.expasy.org/tools/protparam.htm> 在线预测 UL137 基因的编码蛋白的等电点和分子量, 显示其等电点在 11.50 ~ 12.00 之间, 呈强碱性; 其分子质量在 10 581.3 ~ 10 766.4 u 之间(表 2)。

3 讨论

HCMV 是人群中感染较为普遍的一类病毒, 但不同个体感染后导致的临床表现却不一样, 免疫功能低下患者可从较轻的疾病到致死性的间质性肺炎, 新生儿感染可以从无症状到严重的组织器官损害^[8]。导致人巨细胞病毒不同致病性的发

表 2 HCMV 临床分离株 UL137 蛋白的分子量、等电点及各种二级结构所包含的氨基酸数目

Table 2 The molecular weight, PI and amino acid number consists of each secondary structure of HCMV UL137 protein

	Amino acid number			Molecular mass	pI
	Alpha helix	Extended strand	Random coil		
D2	27	17	52	10 727.4	11.88
D3	25	18	53	10 602.2	11.66
D52	15	20	61	10 581.3	11.50
29c	17	17	62	10 644.3	11.75
1m	18	18	60	10 634.3	11.75
20m	24	19	53	10 766.4	12.00
2j	24	19	53	10 766.4	12.00
4j	18	12	66	10 658.3	11.75
9j	18	17	61	10 628.3	11.75
10j	16	18	62	10 644.3	11.75
35j	23	17	56	10 750.4	12.11
45j	26	16	54	10 674.4	11.66
63j	20	14	62	10 625.3	11.66

病机制目前还不十分清楚, 一方面与宿主的免疫功能即有效的细胞及体液免疫应答有关, 另一方面不同临床分离株的基因组结构有所不同即 DNA 序列存在多态性, 特别是那些与病毒逃避机体免疫攻击能力、病毒毒力和病毒组织细胞嗜性密切相关的基因的差异, 很可能是决定 HCMV 感染临床表现的本质原因^[9,10]。关于 HCMV 致病相关基因的多态性及其与发病机制的关系的研究目前是国际 HCMV 研究领域最活跃的部分之一^[11]。

3.1 临床 HCMV 病毒株的分离及 HCMV UL137 基因的克隆、测序

对本实验室分离到来自广州地区感染新生儿的 3 株(D2、D3、D52)经多重 PCR 鉴定的临床低传代分离株进行了 HCMV UL137 基因全序列 PCR 扩增, 结果都得到了预期大小的产物。D2、D3、D52 三株临床分离株均进行了 HCMV UL137 基因克隆到 pMD-18 T 质粒获得成功, 并对重组质粒进行全序列测定, 3 个 HCMV UL137 ORF 序列已被 GenBank 收录, 收录序列号分别为 DQ180388、DQ180376、DQ180360。

3.2 临床 HCMV UL137 核苷酸序列及其编码蛋白氨基酸序列多态性

应用 Blast 分析软件, 将广州地区临床 HCMV UL137 基因序列与 GenBank 中公布的其它 22 株

临床分离株 UL137 基因一起加以分析,结果显示 25 株 HCMV 临床低传代分离株 UL137 基因高度保守,其开放阅读框均为 291 bp,DNA 序列同源性在 96.91%~100%之间,其变异均为碱基替换,无插入及缺失突变,其中 D2 与 Toledo 株的 UL137 ORF 序列完全一致。

不同分离株 UL137 基因编码蛋白均由 96 个氨基酸残基组成,氨基酸序列同源性在 90.63%~100%之间,超过半数的变异发生在第 61~81 位氨基酸残基之间,很可能该高变区对于 UL137 蛋白的功能来讲并非特别重要。

本研究中 D3 UL137 蛋白中第 3、23、84 位和 D52 UL137 蛋白中第 69 位的氨基酸为从未报道过的新的突变位点,其意义有待于进一步研究。

另外,在 25 株 HCMV 临床低传代分离株中,D3 与 45j UL137 基因编码蛋白氨基酸序列差异最大,96 个氨基酸残基有 9 个氨基酸残基不同,提示这些差异可能具有重要的生物学意义。

3.3 临床 HCMV UL137 编码蛋白翻译后修饰位点分析

应用 <http://au.expasy.org/prosite/> 在线预测 HCMV D2、D3、D52 等临床病毒株 UL137 基因编码产物的翻译后修饰位点,结果显示包括蛋白激酶 C 磷酸化位点(PKS)、豆蔻酰位点(MYS)、cAMPs 依赖性蛋白激酶磷酸化位点三类,这些修饰位点散在分布于整个氨基酸序列,其中四个 PKS 和 44~49 位的 MYs 高度保守,cAMPs 位点仅在 5 株病毒中出现。

迄今为止,关于 HCMV UL137 蛋白究竟具有什么功能还不清楚,我们在 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi> 和 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/lexington/lexington.cgi?cmd=rps> 中进行同源性搜索,也未找到相似序列和同源功能域。

上述分析结果显示 HCMV UL137 核苷酸序列及其编码蛋白的氨基酸序列极为保守,可以初步认为临床病毒株 HCMV UL137 可能是一个具有重要功能的基因。

参考文献:

- [1] Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal-transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(17):1049-1054.
- [2] Onorato IM, Morens DM, Martone WJ, et al. Epidemiology of cytomegaloviral infections: recommendations for prevention and control [J]. *Rev Infect Dis*, 1985, 7(4):479-497.
- [3] 洪良庆,高新,郑克立. 肾移植术后 CMV 病治疗中免疫抑制的应用 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2002, 23(5S):91-92.
- [4] 肖作源,唐新意,陈裕明,等. 小于胎龄儿临床分型及其与先天 HCMV 感染的相关性研究 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2003, 24(2):143-146.
- [5] Park JJ, Kim YE, Pham HT, et al. Functional interaction of the human cytomegalovirus IE2 protein with histone deacetylase 2 in infected human fibroblasts [J]. *J Gen Virol*, 2007, 88(Pt 12):3214-3223.
- [6] Sacre K, Carcelain G, Cassoux N, et al. Repertoire, diversity, and differentiation of specific CD8 T cells are associated with immune protection against human cytomegalovirus disease [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(12):1999-2010.
- [7] Cha TA, Tom E, Kemble GW, et al. Human cytomegalovirus isolates carry at least 19 genes not found in laboratory strains [J]. *J Virol*, 1996, 70(1):78-83.
- [8] Lehner R, Stamminger T, Mach M. Comparative sequence analysis of human cytomegalovirus strains [J]. *J Clin Microbiol*, 1991, 29(11):2494-2502.
- [9] Hai R, Chu A, Li H, et al. Infection of human cytomegalovirus in cultured human gingival tissue [J]. *Virol J*, 2006, 5(3):84-85.
- [10] Sagedal S, Hartmann A, Rollag H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(7):518-530.
- [11] 姜永玮,吴英松,徐伟文,等. 人巨细胞病毒部分抗原基因的克隆及表达 [J]. *热带医学杂志*, 2007, 7(3):218-221.

(编辑 刘清海)