

杆状病毒的寄生范围决定因子^{*}

代小江 庞 义

(中山大学生物防治国家重点实验室, 广州 510275)

摘 要 综述了近十年来杆状病毒寄生范围决定因子 (host range determinant) 研究进展. 杆状病毒能进入非受纳 (nonpermissive) 昆虫离体培养细胞、昆虫虫体和哺乳动物离体培养细胞中, 侵入细胞不是杆状病毒寄主特异性的限制步骤. 杆状病毒的早期启动子 (early promoter, EP) 能在较广泛的昆虫寄主范围内激活基因表达, 晚期 (late promoter, LP) 或最晚期启动子 (very late promoter, VLP) 仅在受纳昆虫细胞中激活基因表达, 晚期或最晚期基因表达与寄主范围特异性密切相关. 在已经鉴定出的晚期和最晚期基因表达所必需的 18 种基因中, 解旋酶基因 (helicase gene) 和细胞凋亡抑制基因 (apoptosis-suppressing gene) 是迄今为止鉴定出的两种寄主范围决定基因.

关键词 杆状病毒, 寄主范围决定因子, 晚期基因表达, 解旋酶基因, 细胞凋亡抑制基因

分类号 Q 71

杆状病毒 (Baculovirus) 是昆虫及某些甲壳类无脊椎动物的专性病原体, 是具囊膜的双链 DNA 病毒, 基因组为 88~ 153 Kb, 在分类上独立为杆状病毒科 (Baculoviridae). 随着对杆状病毒分子生物学的深入研究和现代生物技术的应用, 近年来已成功地利用杆状病毒为载体在虫体或离体昆虫细胞中高水平表达来自细菌、病毒和人的各种有重要价值的外源基因, 杆状病毒-昆虫系统被认为是一个具有巨大潜力的真核细胞表达系统. 另一方面, 杆状病毒因具有很强的寄主专一性而对其它动植物和非目标昆虫无害, 故作为生物杀虫剂替代化学农药具有广阔的应用前景. 到目前为止, 国内外至少已有 8 种杆状病毒杀虫剂登记注册并作为商品生产和销售. 但是, 由于杆状病毒制剂杀虫速度缓慢, 寄主范围狭窄, 其商品化生产和推广应用因此受到很大限制^[1]. 为提高毒力, 加快杀虫速度, 人们试图通过工程手段, 将昆虫特异性的酶、激素或毒素基因等插入杆状病毒基因组中表达, 或缺失病毒的某种蛋白的编码基因而导致害虫摄食量下降, 使之不能正常蜕皮并加快死亡进程, 并据以研制出新型病毒杀虫剂, 这已有许多成功报导^[2-6]. 与此同时, 杆状病毒寄主范围决定因子的研究已成为研究寄主专一性分子机理及扩大病毒杀虫剂杀虫范围的具有挑战性的研究领域. 近十年来, 对杆状病毒寄主范围决定因子的研究已积累了较为丰富的研究资料并取得一些突破性的研究进展.

* 国家自然科学基金和广东省自然科学基金资助项目

收稿日期: 1996-11-11 代小江, 女, 32岁, 博士

1 细胞表面受体与杆状病毒寄主特异性

寄生细胞表面的病毒受体是病毒寄主范围的一个重要决定因子. 对于脊椎动物病毒而言, 已经积累了大量翔实的有关细胞表面受体与病毒相互作用的研究资料^[7~10], 证实寄主细胞表面受体是病毒寄主范围的一个重要决定因子. 但对于杆状病毒, 分析已有报道, 尚没有足够证据证明细胞表面受体是其寄主范围的主要限制因子.

在杆状病毒的复制周期中, 与病毒寄主特异性有关的两个主要阶段为病毒侵入细胞和病毒在细胞中的基因表达. 病毒入侵细胞包括附着, 融合, 去壳和进入的过程. 这一过程包括非常复杂的机理和形态变化^[11,12]. 一般认为, 杆状病毒进入细胞有两种方式: ①病毒粒子通过受体介导的融合作用侵入细胞, 即有囊膜的核衣壳 (nucleocapsid, NC) 具膜粒的一端被吸附到细胞质膜的受体位置, 囊膜与质膜融合并释放核衣壳进入细胞质, 囊膜留在质膜外. ②病毒粒子通过受体介导的内吞作用侵入细胞, 即病毒囊膜与细胞质膜上的病毒受体结合, 病毒粒子通过内吞 (endocytosis) 进入细胞, 病毒粒子囊膜与内吞体膜融合, 核衣壳释放入细胞质中^[12].

根据病毒复制能否顺利完成可将供试细胞划分为不同的复制容纳型. 能够支持病毒完成其全部的复制周期并产生有活性的子代病毒粒子和完整的病毒包涵体, 这类细胞为容纳型细胞 (permissive cell); 可以支持病毒部分基因表达并合成出部分病毒生物大分子但不能形成病毒包涵体, 这类细胞为半容纳型细胞 (semipermissive cell); 完全不能支持病毒的基因表达, 也没有细胞病变发生的细胞为非容纳型细胞 (nonpermissive cell).

Granados 在测定杆状病毒的安全性实验中, 首次发现苜蓿丫纹夜蛾核型多角体病毒 (AcMNPV) 不仅能进入许多非容纳昆虫离体培养细胞和昆虫虫体中, 而且能进入哺乳动物离体培养细胞中^[13,14]. 随后, 大量的实验结果证实了这一发现具有普遍性^[15~16]. Carbonell 等将氯霉素乙酰转移酶 (Chloramphenicol acetyltransferase, CAT) 基因插入 Rous 肉瘤病毒 (Rous Sarcoma Virus, RSV) 的启动子下游构建 AcNPV 重组病毒, 用于感染人细胞 DL-1 和鼠细胞 L929, 结果发现该重组病毒能够进入 DL-1 和 L-929 细胞中. 然而, 通过检测病毒感染后细胞中 CAT 活性, 证实重组病毒 DNA 不能在该两种哺乳动物细胞中进行复制和基因表达^[18]. Morris 和 Miller 进一步发现, AcNPV 不仅能进入半容纳和非容纳昆虫细胞中, 还能在半容纳昆虫细胞中进行早期基因表达^[19]. Wickham 等采用 Scatchard 分析法研究七种昆虫细胞对 AcMNPV 芽生病毒 (budded virus, BV) 的吸附^[20]. 结果发现, 容纳细胞 Tn5B1-4 和 TnF 对 AcNPV 的吸附点为每个细胞分别为 6 000 和 13 700 个; 非容纳细胞 Hz107 的吸附位点为每个细胞 900 个. 分别用 3 种蛋白酶处理细胞, 结果发现细胞对病毒的吸附率降低 93%~96%. 膜蛋白 N 链糖基化的抑制剂衣霉素 (Tunicamycin) 能降低细胞对 AcMNPV 的吸附率. 他们的实验结果说明 AcMNPV 不仅能被容纳昆虫细胞所吸附, 也能被非容纳昆虫细胞所吸附. 昆虫细胞对 AcMNPV 的吸附是通过有糖蛋白组份的受体介导而完成的. 关于杆状病毒细胞受体的结构和分子作用机理迄今未见报导.

值得一提的是, AcMNPV 的 gp6 基因编码的 GP6 蛋白是芽生病毒 (BV) 囊膜的特有成份, 对 AcMNPV 侵入细胞起着重要作用, 在 pH 约 5.0 的酸性环境下介导 BV 与内吞体膜的融合^[21,22]. 研究发现, 抗 GP6 蛋白的单克隆抗体并不能阻断 AcMNPV 的 BV 被吸附到细胞表面, 而是阻断了 BV 囊膜与内吞体膜的融合, 核衣壳不能释放到细胞质中^[23~26].

Monisma最近发现, GP64蛋白的一级结构在多种杆状病毒中同源性很高,因而推测与 GP64蛋白结合的受体结构也高度保守^[26]. 这些实验结果说明, 杆状病毒侵入细胞不是病毒寄主特异性的主要限制步骤. 尽管杆状病毒侵入细胞是通过受体介导而完成, 但杆状病毒与其细胞表面受体结合的特异性可能比许多哺乳动物病毒与其细胞表面受体结合的特异性低, 杆状病毒寄主细胞的受体识别成分可能在进化上高度保守并广泛分布于昆虫细胞和其它种类动物细胞中. 杆状病毒的细胞表面受体在决定病毒寄主特异性中的作用有待进一步的研究.

2 晚期或最晚期基因表达与杆状病毒寄主特异性

杆状病毒的基因可分为早期、晚期和最晚期三类^[27], AcMNPV 基因的表达调控是级联式 (Ordered cascade of events) 的, 后期产物的表达总是依赖于前期的基因产物. 这种级联式基因表达的调控是在转录水平上的, 前期基因产物直接或间接调控后期基因的转录^[28]. 早期基因的转录不依赖于病毒 DNA 的复制, 而由对 α -鹅膏蕈素 (α -amanitin) 敏感的宿主 RNA 聚合酶 II 转录, 表达的产物多与病毒 DNA 的合成和核衣壳的形成有关. 病毒 DNA 的复制为子代病毒提供基因组, 也为晚期和最晚期基因表达所需. 晚期和最晚期基因转录由一种新的抗 α -鹅膏蕈素的 RNA 聚合酶完成, 晚期基因产物提供芽生病毒粒子 (BV) 所必需的结构蛋白和其它成份, 并参与激活最晚期基因转录. 最晚期基因转录并形成包涵体蛋白从而导致病毒包涵体的产生^[29].

Carbonell 等认为, 将外源基因插入杆状病毒的早期、晚期和最晚期启动子下游构建重组病毒, 其寄主范围随不同启动子而异^[17]. Morris 和 Miller 的实验结果验证了以上看法^[19, 30]. 他们分别将 CAT 基因插入 AcMNPV 的早期、晚期和最晚期启动子以及来自黑尾果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 的昆虫启动子 *Drosophila hsp70* (HP) 下游, 并在其控制之下构建重组病毒, 用 7 株 AcMNPV 的昆虫受纳细胞、半受纳细胞和非受纳细胞系研究各种启动子对寄主范围的影响. 结果, 在几株受纳细胞中, 最晚期启动子控制下的 CAT 基因表达量是早期启动子的表达量的 2~3 倍, 是晚期启动子的 10~20 倍. 在半受纳细胞中, 最晚期启动子控制下的基因表达量等于或低于晚期启动子的表达量. 在非受纳细胞中, 最晚期启动子控制下的 CAT 基因的表达被极大地限制, 几乎完全中止. 而来自黑尾果蝇的昆虫启动子 HP 控制下的 CAT 基因表达量比三种病毒启动子的表达量都高, 尤其在果蝇 (*Drosophila*) 细胞中. 因而他们认为, 杆状病毒的早期启动子和病毒携带的 (virus-borne) 昆虫启动子能在较广泛的昆虫寄主范围内激活基因表达, 而晚期或最晚期启动子仅在受纳昆虫细胞中激活基因表达. 那么, 在研制高效广谱的昆虫病毒杀虫剂中, 如果将某种毒素基因插入杆状病毒的早期启动子或病毒携带的昆虫启动子下游构建重组病毒, 该病毒的杀虫谱应获得扩大.

Morris 和 Miller 进一步应用荧光激活细胞分类术 (fluorescence-activated cell sorting, FACS) 研究在单个细胞基础上, 几种启动子控制下的 CAT 基因在受纳和半受纳细胞中的表达量. 结果显示, 在半受纳细胞中的病毒基因表达在较晚时期受阻, 受阻点

因寄主细胞不同而异,有的受阻点位于晚期表达时期,有的位于最晚期表达时期^[31]。

故此,Miller认为,晚期或最晚期基因表达与杆状病毒的寄主范围决定因子密切相关,晚期或最晚期基因表达所必需的因子(late expression factors, LEF)可能直接影响杆状病毒寄主特异性^[43]。1993年,Miller实验室发展了一种瞬时表达检测(transient expression assay)^[32],用以专门鉴定晚期和最晚期基因表达所必需的因子(LEF)。他们首先建立AcMNPV全基因文库(12个克隆),并将CAT基因分别置于早期表达的基因 e_{tL} 、晚期表达的衣壳蛋白基因 V_p3 和最晚期表达的多角体蛋白基因 $polh$ 启动子的驱动之下,然后用携带报告基因的质粒DNA和缺少一个或几个克隆的AcNPV基因文库共转染昆虫细胞,分别检查在抽出的克隆中是否存在编码LEF的基因。使用这种方法,他们共鉴定出11种影响晚期基因表达和一种最晚期基因表达的基因。加上Carstens等发现的基因,目前共知道18种影响晚期和最晚期基因表达的基因。在这些基因中,目前已鉴定出两种基因与杆状病毒寄主专一性密切相关: P14解旋酶基因(helicase gene)和细胞凋亡抑制基因(apoptosis-suppressing gene)。

3 P14解旋酶基因

Kondo和Maeda用家蚕核型多角体病毒(BmNPV) T3株和AcNPV OT2株进行异源病毒重组获得扩大了寄主范围的重组病毒ehAcNPV(Expanded host range AcNPV),该重组病毒可感染家蚕离体培养细胞BmN和家蚕幼虫^[33]。Maeda等对重组病毒进一步亚克隆和共转染,研究定位了一个572bp的SalI-HindIII DNA片段,核苷酸序列分析表明该片段来源于BmNPV的DNA解旋酶基因,即P14基因的编码区^[34]。

Crozier等将使AcNPV扩大了寄主范围的DNA片段长度缩短到79nt,并对这79nt进行了序列分析,结果表明AcNPV与BmNPV的DNA在该区域中有六个位点不同,对应于四个氨基酸的替换。在P14蛋白的第556, 564, 577位上,用三个BmNPV特异的氨基酸替换AcNPV的三个相应位置的氨基酸,结果能扩大AcNPV的寄主范围^[35]。他们认为,AcNPV的P14基因的第165-172的这段约79nt的核苷酸区域为AcNPV的寄主范围决定基因,改变这段区域的核苷酸序列,就可能改变AcNPV的寄主范围。上述推断虽在BmN细胞和Bm幼虫中获得了证实,但尚需进一步在其它昆虫种类中获得证实。

值得指出的是,异源病毒重组扩大寄主范围与所用的寄主种类密切相关。例如,Sf-21, CLS-79和Tn-369三种细胞对AcNPV敏感而对BmNPV不敏感,AcNPV和BmNPV在三种细胞上的重组率分别为2%, 4%和0%^[33]。又如,AcNPV,大蜡螟NPV(Galleria mellonella NPV)和RoNPV(Rachiplusia ou NPV)均能感染大蜡螟幼虫,AcNPV和GmNPV在大蜡螟幼虫中的重组率为100%,而AcNPV和RoNPV在大蜡螟幼虫中的重组率则为0%^[36,37]。有人认为,扩大寄主范围的不同基因区域对应于不同的寄主细胞^[33]。

4 细胞凋亡抑制基因

细胞凋亡(apoptosis)或细胞程序化死亡(programmed cell death),是一种有秩序、受控制并按某种预定程序发展的生理性的自然死亡过程,其细胞生物学特征是细胞收缩、染色体凝缩成块状,细胞膜表面突起或产生小泡(bleb),细胞器及细胞的其它成分最终被包进这些小泡,并相互独立开来,形成凋谢体(apoptotic body)。其生物化学特征是细胞DNA

受到一种被激活的内源性核酸酶的降解, 产生许多长度为 180~ 200 bp 的 DNA 片断, 凝胶电泳区带呈梯形. 诱导细胞发生 apoptosis 的因素很多, 有时刺激并不强烈, 如激素, 辐射, 高温, 细胞毒素剂, 单链 DNA 或受损 DNA 及血清或生长因子去除, 病毒感染等都可诱导发生.

其中病毒感染给生物造成一种很大的选择压力, 所以生物体在长期进化过程中发展了许多防御策略, 而细胞凋亡则是一种十分重要而且十分有效的防御机制. 反过来, 病毒在巨大的选择压力下, 也进化了对付宿主这一防御体系的策略, 通过多种途径阻止细胞发生凋亡, 以便有时间复制出更多的子代病毒. 在杆状病毒基因组中, 目前已经鉴定出两个细胞凋亡抑制基因: p35 基因和 iap 基因.

p35 基因的抗细胞凋亡功能是 Clem 和 Miller 在 AcNPV 的突变株 vAcAnh 中发现的^[38]. 用 vAcAnh 感染 Sf-2 细胞时, 细胞在感染后 12~ 24 h 呈现典型的程序化死亡过程. 在感染过程中, 病毒基因表达异常, 早期和晚期基因的转译被延迟, 最晚期基因的表达停止. 在 apoptosis 发展晚期, 病毒总蛋白合成完全中止, 在细胞中不能形成包涵体 (occlusion bodies, OB)^[30]. 用标记拯救法 (marker rescue) 定位出 vAcAnh 基因组中缺失了 EcoRI-S 片段, 该片段编码一个完整的 35 KD 蛋白. 目前, 亦在 BmNPV 基因中鉴定出抗细胞凋亡的 p35 基因^[39]. AcNPV-p35 基因和 BmNPV-p35 基因均能分别阻止各自的 p35 缺陷型病毒在 Sf-2 细胞和 BmN 细胞中发生 apoptosis, 从而扩大 p35 缺陷型病毒的寄主范围, 使之正常进行基因表达, 形成包涵体.

iap (inhibitor of apoptosis) 基因是用 p35 缺陷型病毒 vAcAnh 与苹果小卷蛾颗粒体病毒 (Cydia pomonella Granulosis Virus, CpGV) 及与黄杉毒蛾 (Orgyia pseudostugata) NPV 基因组文库在 Sf 细胞中进行基因功能互补实验时发现的^[40,41]. CpGV 的 iap 基因定位在 CpGV 的 SalI-B 片断上的 1.6 kb 的 SalI-SstI 亚片断上, 它编码一个完整的 31 KD 蛋白质. OpNPV 的 iap 基因则编码一个 30 KD 的蛋白质. CpGV-iap 基因和 OpNPV-iap 基因均能够阻止 vAcAnh 在 Sf-2 细胞上发生 apoptosis, 从而扩大 vAcAnh 的寄主范围.

应指出的是, 在不同病毒对不同寄主所进行的细胞凋亡反应中, 抑制基因的分子结构和功能表现出多样性: ① 具有相似分子结构的细胞凋亡抑制基因的功能各异. AcNPV-p35 基因和 BmNPV-p35 基因的核苷酸序列同源性高达 96.1%, 推测的氨基酸序列同源性亦高达 89.1%^[39,42], 但是, BmNPV 不能在 AcNPV 敏感的 Sf-2 细胞中复制, AcNPV 也不能在 BmNPV 敏感的 BmN 细胞中复制; ② 具有相同功能的细胞凋亡抑制基因的分子结构各异. iap 基因与 p35 基因在扩大 vAcAnh 寄主范围上具有完全相同的功能, 但二者的基因结构无明显的同源性. AcNPV 基因组中虽然也携带两个拷贝的 iap 基因, 但用基因功能互补分析证实, 均不具备抗细胞凋亡的功能^[40]. ③ 细胞凋亡和细胞凋亡抑制的产生因不同病毒和不同寄主而异. 例如, p35 突变型 vAcAnh 诱导 Sf-2 细胞发生 apoptosis, 却能在 Tn-368 细胞中进行正常基因表达形成包涵体^[38]. AcNPV 能在 Sf-2 细胞中正常复制形成包涵体, 却诱导斜纹夜蛾 (*Spodoptera litura*) 细胞 Sl-szu- 发生 apoptosis.

以上这些现象说明,不同的寄主通过 apoptosis 反应对不同的病毒攻击采取防御措施,而病毒通过其抗 apoptosis 基因进化了对付寄主这一防御体系的策略.病毒和寄主在长期共进化过程中调控得相当精细并表现出多样性.目前已经鉴定出的细胞凋亡抑制基因因寄主和病毒的不同而表现出差异,尚不能作为广谱的寄主范围决定因子,这些差异的分子生物学机制目前知之甚少.对 p35 基因和 iap 基因的研究发现,两种基因的共同之处在于其 C 端具 C₂HC₂ 锌指结构 (Zinc finger-like motif),这种结构在一些具有潜在的调节细胞凋亡的基因,如哺乳动物原致癌基因 (proto-oncogenes) 和两种昆虫胚胎发育基因中也存在.这种锌指结构可能是转录调节因子,与 DNA 的结合有关.因而, p35 基因和 iap 基因可能通过参与基因转录调节抵抗细胞凋亡^[29,31]. Miller 认为,18 种晚期和最晚期表达因子的表达时序和表达水平对抗 apoptosis 涉及的寄主范围的影响至为关键^[43],并且可能还涉及病毒的其它基因产物的作用.例如,另外一种调节基因 iε-I 的不完全表达能够影响 p3 基因的表达水平从而导致 Sf 细胞发生 apoptosis^[44].

总之,杆状病毒寄主范围决定因子的研究无论在应用领域还是在基础领域都有重要意义.尽管这方面的研究已经积累了一些资料并取得迅速进展,但综上所述,仍然有许多问题有待研究,而目前所取得的研究结果也有待深化和拓展.其中,如能找出一个广谱性的寄主范围决定因子以供研制高效广谱的杆状病毒杀虫剂,则更是人们所关注的.毋庸置疑,随着对这一领域研究的不断深入和完善,利用基因工程技术构建重组杆状病毒杀虫剂必将出现革命性的突破.

参 考 文 献

- 1 庞义. 杀虫微生物. 1994, 4: 1-7
- 2 Tomalski M D, Miller L K. Nature, 1991, 352: 82-85
- 3 Stewart L M D, Hirst M, Ferber M L. Nature, 1991, 352: 85-88
- 4 Hammock B D, Bonning B C, Possee R D. Nature, 1990, 344: 458-461
- 5 庞义, 姚斌, 范云六, 等. 昆虫天敌, 1995, 17 (2): 90-92
- 6 Yao B, Pang Y, Fan Y L, et al. Science in China (Series C), 1996, 39 (2): 109-206
- 7 Lentz T L. J of gene virol, 1990, 71, 751-761
- 8 Haywood A M. J Virol, 1994, 68, 1-5
- 9 侯云德. 分子病毒学. 北京: 学苑出版社. 1990
- 10 侯云德, 金冬雁. 现代分子学选论. 北京: 科学出版社. 1994
- 11 庞义. 蒲蛰龙主编. 昆虫病理学. 广州: 广东高教出版社
- 12 Adams T R, Goodwin R H, Wilcox T A. *in vivo* and *in vitro* Biol Cellulaire, 1997, 28: 261-268
- 13 Granados R R. In: Miltenburger H G, ed. Safety aspects of baculoviruses as biological pesticides. Bundesministerium fur forschung und technologie, Bonn, 1978. 163-173
- 14 Groner A, Granados R R, Burand J P. Intervirology, 1984, 21: 203-209
- 15 Reimann R, Miltenburger H G. Entomophaga, 1983, 28: 33-44
- 16 Volkman L E, Goldsmith P A. Appl Environ Microbiol, 1983, 1085-1093
- 17 Carbonet L F, Miller L K. Virol, 1985, 56: 153-160
- 18 Carbonet L F, Miller L K. Appl Environ Microbiol, 1978, 53: 1412-1417
- 19 Morris T D, Miller L K. J Virol, 1992, 66: 7397-7405
- 20 Wickham T J, Shulter M L, Hammer D A. J Gen Virol, 1992, 73: 3185-3194

- 21 Volkman L E. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1986, 113: 103~ 118
- 22 Wang P, Granados R R. *Abstracts of 28th SIP annual meeting*, 1995
- 23 Volkman L E, Goldsmith P A, Hezz R T, et al. *Virology*, 1984, 133: 354~ 362
- 24 Keddie B A, Volkman L E. *J Gen Virol*, 1985, 66: 1195~ 1200
- 25 Volkman L E, Goldsmith P A. *Virology*, 1985, 143: 185~ 195
- 26 Monsma S A, Blissard G W. *J Virol*, 1995, 69: 2583~ 2595
- 27 Friesen P D, Miller L K. The regulation of baculovirus gene expression. In: Doerfler W, Boehm P, eds. *The Molecular Biology of Baculoviruses*, 1986, 31~ 50
- 28 Guanino L A, Summers M D. *J virol*, 1986, 60: 215~ 223
- 29 Ohresser M, Morris N, Ceruttin M, et al. *J Virol*, 1994, 68: 2585~ 2597
- 30 Clem R J, Miller L K. *J Virol*, 1993, 67: 3730~ 3738
- 31 Morris T D, Miller L K. *Virology*, 1993, 197: 339~ 348
- 32 Passarelli A L, Miller L K. *J Virol*, 1993, 67: 2149~ 2158
- 33 Kondo A, Maeda S. *J Virol*, 1991, 65: 3625~ 3632
- 34 Maeda S, Kamita S G, Kondo A. *J Virol*, 1993, 67: 6234~ 6238
- 35 Croizier G, Croizier L, Argaud Q, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 48~ 52
- 36 Croizier G, Quiot J M. *L. JANVIER_ MARS 132E-No1*, 3~ 18
- 37 Crozier G, Croz L, Quiot J M, et al. *J genel virol*, 1988, 69: 177~ 185
- 38 Clem R J, Fehheimer M, Miller L K. *Science*, 1991, 254: 1388~ 1390
- 39 Kamita S G, Majma K, Maeda S. *J Virol*, 1993, 67: 455~ 463
- 40 Crook N E, Clem R J, Miller L K. *J Virol*, 1993, 67: 2168~ 2173
- 41 Birnbaum M J, Clem R J, Miller L K. *J Virol*, 1994, 68: 2521~ 2528
- 42 Kamita S G, Maeda S. *J Virol*, 1993, 67: 6239~ 6245
- 43 Miller L K. *J Invert Pathol*, 1995, 65: 211~ 216
- 44 Ribeiro B M, Hutchinson K, Miller L K. *J Virol*, 1994, 68: 1075~ 1084

Host Range Determinant of Insect Baculovirus

Dai Xiaojiang^{*} *Pang Yi*

Abstract The present paper reports proceeding on host range determinant of insect baculovirus over the past ten years. It has been found that viral entry into host cell is not the major limiting factor for baculovirus host range because baculovirus is able to enter a wide variety of animal hosts such as nonpermissive insect cell lines, insects and mammalian cell lines. Although early promoters of baculovirus are active in a wide variety of insect hosts, late and very late promoter are active only in permissive insect cells. Gene expression from late or very late promoters may be critical to baculovirus host range. In the 18 viral genes which are necessary and sufficient to support late and very late gene expression, helicase gene (p143) and apoptosis-suppressing gene (p35) have been implicated as host range determining genes.

Keywords baculovirus, host range determinant, late gene expression, helicase gene, apoptosis-suppressing gene

^{*} State Key Laboratory for Biocontrol, Zhongshan University, Guangzhou 510275