

JC 病毒研究进展及其在人类起源研究中的应用

黄耀江^{1,2}, 张桂根¹, 沈光涛¹, 冯金朝¹

1. 中央民族大学生命与环境科学学院, 北京 100081

2. 中国民族地区环境资源保护研究所, 北京 100081

[摘要] 综述了 JC 病毒的遗传特性、传播途径及相关疾病。JC 病毒是人类多瘤病毒的一种, 在人群中广泛存在。JC 病毒感染发生在人的童年时期, 没有明显的症状, 对绝大多数人没有危害, 但对于免疫力缺陷和长期服用免疫抑制药物的患者, 能够引起致命的进行性多灶性白质脑病 (Progressive Multifocal Leukoence Phalopathy, PML)。由于 JC 病毒属无症状感染, 其具体感染途径至今不清楚。JC 病毒具有家庭内部传播的特点, 从父母传给子女, 属事实上的垂直传播。因此, 可以通过研究 JC 病毒的基因分型来研究人类的起源和迁移。

[关键词] JC 病毒; 基因型; 人类起源

[中图分类号] Q36

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)08-0044-03

Progresses of Research on JC Virus and Applications in Studies on Origin of Mankind

HUANG Yaojiang^{1,2}, ZHANG Guigen¹, SHEN Guangtao¹, FENG Jinchao¹

1. College of Life and Environment, Central University for Nationalities, Beijing 100081, China

2. Chinese Institute of Environment and Resources Protection for Minority Nationality Areas, Beijing 100081, China

Abstract: The human polyomavirus JC virus, is ubiquitous in the human population and harmless for majority of individuals, infecting children asymptotically. The JC virus is the etiologic agent of the fatal demyelinating disease Progressive Multifocal Leukoence phalopathy (PML) in immunocompromised individuals. However, there is no information available regarding the route of transmission, mainly because no obvious symptom is correlated with JC virus infection. The transmission of JC virus is considered virtually vertically from parents to children within the family. Thus the genotype identified as nucleotide polymorphisms of JC virus can be used as markers of ancient groups, which offers a novel means of tracing human migrations.

Key Words: JC virus; genotype; origin of mankind

CLC Number: Q36

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2007)08-0044-03

1 JC 病毒概述

JC 病毒 (JC virus) 属乳多空病毒科 (*polyomaviridae*), 多瘤病毒种 (*polyomavirus*), 人类多瘤病毒分支 (*human polyomavirus*), 为非包裹的环状双链 DNA 病毒。从形态上, JC 病毒为二十面体对称, 无囊膜。JC 病毒于 1971 年首次从一个进行性多灶性白质脑病患者 (Progressive Multifocal Leukoence phalopathy, PML) 的脑

部组织中分离发现, 并且依第一个患者的名字命名^[1-2]。

JC 病毒的基因组全序列于 1993 年 8 月全部完成, 含有 5 130 bp。JCV DNA 包括三大功能区^[1,3]: 上游编码基因 (early coding genes), 下游编码基因 (late coding genes) 和非编码调节区。上游编码区表达大 T 抗原 (large T antigen) 和小 t 抗原 (small t antigen); 下游编码区表达 VP1 蛋白 (主要衣壳蛋白)、VP2 蛋白、VP3 蛋白

收稿日期: 2007-01-17

基金项目: 面向 21 世纪教育振兴行动计划 985 工程项目 (CUN985-3-3), 北京市教委知识产权实施项目

作者简介: 黄耀江, 男, 北京市海淀区中关村南大街 27 号中央民族大学生命与环境科学学院, 副教授, 研究方向为生物遗传多样性和分子生态学; E-mail: yaojiangh@hotmail.com

和调节蛋白(Agnoprotein);非编码区包括启动子、增强子和复制起始位点^[4]。病毒衣壳由 72VP1 五聚体和少量 VP2、VP3 蛋白组成,直径约为 40~45 nm^[2,5-7]。图 1 为 JC 病毒基因组示意图,取自文献^[8]。

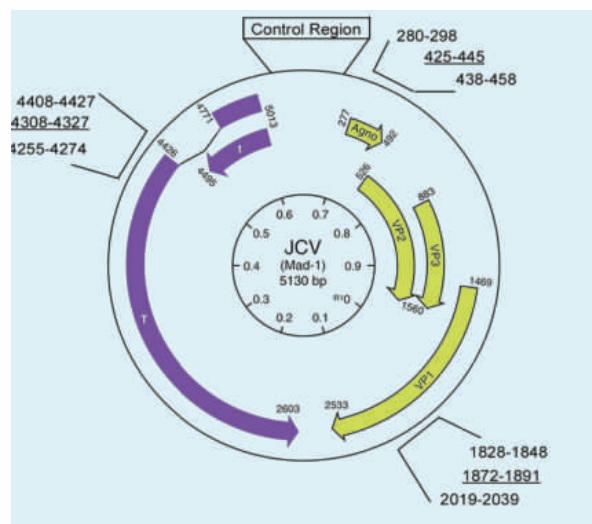


图 1 JC 病毒基因组示意图(Mad 1)

Fig. 1 Schematic representation of the JC genome

2 JC 病毒相关疾病及传播

JC 病毒在人群中广泛存在,超过 80%的 JC 病毒感染者表达特异性抗体^[1]。JC 病毒感染发生在人的童年时期,没有明显的临床表现,属无症状感染^[4]。JC 病毒感染人体以后主要潜伏在肾脏等组织内。一般正常 JC 病毒不会引起相关疾病,对于 AIDS 患者或服用免疫抑制药物的患者则可能引起进行性多灶性白质脑病(PML),而 JC 病毒是 PML 的病原已得到确认^[1,3,9]。PML 是一种致死性中枢神经系统脱髓鞘疾病^[1],比较罕见,但 AIDS 患者感染 PML 有上升趋势,约 3%~5%的 AIDS 患者感染该疾病^[9]。研究表明,在 PML 患者脑部组织中检测到的 JC 病毒毒株与潜伏在正常人体肾脏中的 JC 病毒(archetype)有差异,可能是变异^[10]病毒。PML 的病理发生机制包括 JC 病毒感染途径、JC 病毒从感染部位的转移、JC 病毒的再活化(reactivation)、病毒通过血脑屏障及感染少突细胞(oligodendrocytes)机制等都还有待进一步研究^[6,9-12],国内这方面的研究尚少。近年有报道 JC 病毒与移植肾脏有关^[8],也有报道表明 JC 病毒可能在癌症的发生中起作用^[1,4]。

潜伏在肾脏等组织中的 JC 病毒可被复制,并可从尿液中释放出来,故一般成年人尿液中可以检测到 JC 病毒呈阳性^[4]。JC 病毒的传播可能有两种途径:一种是垂直传播,即 JC 病毒通过分娩(胎盘)或哺乳从母亲传播给子女;另一种是水平传播,即 JC 病毒感染发生在出生之后^[3]。研究表明,JC 病毒属于水平传播^[3,13]。然而近期的研究显示,JC 病毒属于家庭内部传播,通过长期的

共同生活,由父母传递给子女,属于事实上的垂直传播,一代传一代^[3,8]。但也有研究发现,子女携带的 JC 病毒与父母不同。类似于其他多瘤病毒可在尿液或粪便中释放,通过口腔或呼吸道传播,有研究表明 JC 病毒的传染源是尿液,但具体感染途径至今不清。子女与父母长期生活在一起,有非常多的机会接触到尿源 JC 病毒,这些尿源 JC 病毒可能来自于他们的父母、祖父母,因此 JC 病毒可能通过这种途径传播。对于有些孩子,接触到其他人(非父母)释放的尿源 JC 病毒也可能导致感染,这些孩子不太可能从他们父母那儿再次感染 JC 病毒,因为这种情况在人类多瘤病毒的传播中是极其罕见的。

JC 病毒从尿液中释放出来后在环境中的行为,有助于进一步研究 JC 病毒感染人群的具体方式。Si'lvia Bofill-Mas 认为,JC 病毒可能通过呼吸道感染,JC 病毒感染之后,可转移到肾脏等组织进行扩增。JC 病毒在逆境中的生存能力很强,研究表明,JC 病毒在 PH3 条件下仍能生存^[4,14]。Si'lvia Bofill-Mas 在贝壳等软体生物中也发现了 JC 病毒,因此人们也有可能通过食用被 JC 病毒污染的食物或水而感染 JC 病毒。

3 JC 病毒在人类起源和迁移中的应用

JC 病毒和猿病毒 SV40 (Simian polyoma Virus 40)同属多瘤病毒,同源序列达 70%以上^[15],故有理由相信,JC 病毒和人类共生已经非常久远,也许自人类从森林中迁出,JC 病毒就与人类共生。因此,JC 病毒可作为研究人类起源和迁移的良好工具。

研究人类起源和迁移,主要是通过研究人群携带的可以追寻的特征,重现人群的起源、迁移、分化和融合的过程。JC 病毒与人类共生,具有垂直传播特征,因此研究 JC 病毒在各个地区的分型特点,可作为研究人类起源和迁移的较好的方法。研究人类起源和迁移的经典方法主要是进行考古学、语言学、体质人类学、民族学的形态分析。随着分子生物学的迅猛发展,通过分子生物学方法标记核苷酸序列,为人类的起源和迁移研究指明了新的方向。目前,应用最广的是 Y 染色体 NDA 和线粒体 DNA(mtDNA)的多态性分析,包括微卫星、SNPs 等方法。

JC 病毒有作为研究人类起源和迁移工具的优点——具有 Y 染色体 NDA 和 mtDNA,即进化速率比较理想、基因不会发生重组、多态性强等^[4,16];同时 JC 病毒还具有自身的一些优点,例如样品比较容易获得(尿液),地域分型比较清晰^[13]。研究表明^[3],JC 病毒 DNA 的 610 bp 区(IG region)具有多态性,能够决定基因分型。根据 Yogo 等的研究,JC 病毒的 IG region 按地理位置划分大致可分为 TypeA、TypeB、TypeC 3 个主要类群。TypeA 只包括 EU 一种亚型,TypeB 包括 Af2、Af3、B2、MY、SC,

B1 和 CY 7 个亚型, TypeC 包括 Af1 一个亚型^[16,17,18]。

通过采集中国多个地区人群的样品, 研究 JC 病毒 DNA 的 610 bp 区 (IG region) 的多态性, 构建 NJ 系统树, 确定了中国各地区人群主要携带 CY, B1 和 SC 3 种 JC 病毒亚型。认为中国地区现代居民主要起源于 3 支古代人群, 并且发现应用 JC 病毒基因型在中国的分布图和语系图有很大的一致性^[18]。JC 病毒作为一种与人类共生的多瘤病毒, 能够对世界分布的人群进行标记, 但毕竟不是人类自身具有的性质, 其基因的进化是独立于人类基因组进行的。无论如何, JC 病毒作为研究人类起源和迁移的工具, 具有自身的优越性, 取得了很好的效果, 也是作为其他研究方法的补充。Yogo 等已经建立了比较完整的将 JC 病毒基因分型用于研究人类起源和迁移的方法, 取得了较好的效果。目前, 我国还缺乏完整的分子数据, 以系统地复原我国人群 (民族) 起源和迁移的动态过程。JC 病毒在我国的分型也有待进一步研究。

4 结论

JC 病毒作为一种和人类共生的病毒, 与人类的健康密切相关, 其感染人的途径、在人体内的活动都不甚清楚。特别是 AIDS 患者, PML 感染具有上升的趋势。美国、日本学者在 JC 病毒的病理学和人类学方面的研究较早较多, 而 JC 病毒的研究在我国尚属不多, 应引起相关学者的重视。同时, JC 病毒作为一种与人类共生的多瘤病毒, 能够对世界分布的人群进行标记。虽然其基因的进化是独立于人类基因组进行的, 但 JC 病毒作为研究人类起源和迁移的工具, 具有自身的优越性, 已取得很好的效果, 也是作为其他研究方法的补充, 有待于进一步研究和应用。

参考文献 (References)

- [1] DARBINYAN A, SIDDIQUI K M, SLONINA D, *et al.* Role of JC virus agnoprotein in DNA repair [J]. J Virol, 2004, 78 (16): 8593–8600.
- [2] SETH P, DIAZ F, TAO-CHENG J-H, *et al.* Major 1 JC virus induces nonapoptotic cell death of human central nervous system progenitor cell-derived astrocytes [J]. J Virol, 2004, 78(9): 4884–4891.
- [3] SUZUKI M, ZHENG H-Y, TAKASAKA T, *et al.* Asian genotypes of JC virus in Japanese-Americans suggest familial transmission [J]. J Virol, 2002, 76 (19): 10074–10078.
- [4] SI'LVIA B-M, MERITXELL F-C, PILAR C-C, *et al.* Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA [J]. J Virol, 2001, 75(21): 10290–10299.
- [5] FRISQUE R J, BREM G L, CANNELLA M T. Human polyomavirus JC virus genome [J]. J Virol, 1984, 51(2): 458–469.
- [6] 屈秋民, 郭峰, 乔晋, 等. JC 病毒样颗粒可直接转移进入细胞核 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志. 2005, 25 (2): 128–131.
QU Qiumin, GUO Feng, QIAO Jin, *et al.* The JC virus-like particle transportes into nuclear [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2005, 25(2): 128–131.
- [7] YUKIKO S-H, YOSHINOBU H, LARSON T, *et al.* Analysis of capsid formation of human polyomavirus JC (Tokyo-1 strain) by a eukaryotic expression system: Splicing of late RNAs, translation and nuclear transport of major capsid protein VP1 and capsid assembly[J]. J Virol, 2000, 74(4): 1840–1853.
- [8] VALLE L D, ENAM S, LARA C, *et al.* Primary central nervous system lymphoma expressing the human neurotropic polyomavirus, JC virus, genome[J]. J Virol, 2004, 78(7): 3462–3469.
- [9] CHAPAGAIN M L, NGUYEN T, BUI T, *et al.* Comparison of real-time PCR and hemagglutination assay for quantitation of human polyomavirus JC[J]. Virol J, 2006, 3: 1–2.
- [10] WHITE III F A, Ishaq M, STONER G, *et al.* JC virus DNA is present in many human brain samples from patients without progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. J Virol. 1992, 66(10): 5726–5734.
- [11] Du PASQUIER R A, SCHMITZ J E, JEAN-JACQUES J, *et al.* Detection of JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes in healthy individuals [J]. J Virol. 2004, 78 (18): 10206–10210.
- [12] GILBERT J M, BENJAMIN T L. Early steps of polyomavirus entry into cells[J]. J Virol. 2000, 74(18): 8582–8588.
- [13] DING Y-C, WOODING S, HARPENDING H C, *et al.* Population structure and history in east Asia [J]. Proc Natl Acad Sci, 2000, 97(25): 14003–14006.
- [14] SI'LVIA B-M, PINA S, GIRONES R. Documenting the epidemiologic patterns of polyomaviruses in human populations by studying their presence in urban sewage [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2000, 66 (1): 238–245.
- [15] SARIYER I K, AKAN I, PALERMO V, *et al.* Phosphorylation mutants of JC virus agnoprotein are unable to sustain the viral infection cycle [J]. J Virol, 2006, 80 (8): 3893–3903.
- [16] SUGIMOTO C, KITAMURA T, GUO J, *et al.* Typing of urinary JC virus DNA offers a novel means of tracing human migrations [J]. Proc Natl Acad Sci, 1997, 94(17): 9191–9196.
- [17] KITAMURA T, SUGIMOTO C, KATO A, *et al.* Persistent JC Virus (JCV) infection is demonstrated by continuous shedding of the same JCV strains [J]. J Clin Microbiol, 1997, 35(5): 1255–1257.
- [18] 毕高峰. 应用人类多瘤病毒 JC virus 的分型的中国各地区人群迁移情况的研究 [D]. 北京: 中国科学院遗传研究所. 2001.
BI Gaofeng. Tracing human migrations in China via genotyping of urinary JC virus NDA [D]. Beijing: Institute of Genetics, Chinese Academy of Sciences, 2001.

(责任编辑 朱宇)