

论文调研报告

调研目标及任务： 病毒重组事件的发现与报道:关于何种病毒，如何发现，关注方面，造成影响

1. 介绍病毒重组的定义

病毒重组主要分为自然重组和人工重组。自然重组是指，至少两个病毒基因组共同感染同一宿主细胞并交换遗传片段从而形成新的病毒基因组[1]。人工重组是指将两种或多种不同来源的病毒基因组片段，通过人工方法进行拼接、重组，形成新的病毒基因组。这种新的病毒基因组可以用于制备新的重组病毒，也可以用于研究病毒基因组结构和功能。

2. 病毒重组的意义和重要性

重组是大多数病毒中产生多样性的普遍过程。它将同一分子内独立出现的变体结合在一起，为病毒克服选择压力并适应新环境和宿主创造了新的机会[1]。同时，病毒重组可能会产生具有传染性和毒性更强的新毒株，从而对人类的生活造成极大的影响。例如：2009 年 H1N1 病毒是由来自猪源三重重组病毒的 6 个基因片段和来自欧亚甲型 H1N1 流感病毒谱系的 2 个基因片段重组而来[2]，引发了全球大范围的流感爆发。该病毒最初在墨西哥被发现，在一周内传播到世界各地，世界卫生组织于 2009 年 6 月 11 日宣布其为 6 级全球大流行，并于 2010 年 8 月 10 日结束，在世界范围内造成数人死亡。

由于病毒重组导致基因组改变，可能影响疫苗和治疗方案的有效性。研究病毒重组有助于了解病毒变异逃逸的机制，并为制定更加有效的预防和筛选更有效的疫苗提供依据，也可以开发更多有效的疫苗。

对病毒重组的深入研究可以推动基因工程和生物学领域的发展，有助于设计生物分子的特异性和效率。

3. 病毒重组的研究现状

病毒重组的分析引起了临床医生、流行病学家、分子生物学家和进化生物学家的兴趣[1],目前关于很多不同种类的病毒,都有重组方面的研究。

3.1 在研究方向层面:

大家关于病毒重组的研究主要集中在以下几个方面。一是注重病毒重组的分析方法,比如研究如何在数据库中检测出病毒重组等。二是注重病毒重组的潜在后果,比如对病毒的传播性、病原性、疫苗的效果、人类的易感性的影响等。三是注重经验数据中存在的重组信号,来检验算法的精确性等。四是注重重组病毒基因型来源,注重重组病毒基因型来源是因为它影响着病毒的传播和致病性,了解基因型来源可以帮助我们更好地了解病毒的演化历史和生成机制,从而有助于改善公共卫生政策,减少疫情危害。五是注重影响病毒重组的因素,注重影响病毒重组的因素是因为病毒重组是导致病毒变异的重要机制之一。了解和控制影响病毒重组的因素,有助于减缓病毒演化的速度,减少病毒传播和动态变化的可能。

3.2 在方法层面:

大家研究病毒重组的方法可以分为两种,一种为实验方法。2002 年, Olga Kalinina 和 Helene Norder 等人^[3]对来自圣彼得堡的 41 个丙型肝炎病毒 (HCV) 菌株的核心区域进行测序,以研究这两个基因组区域的 HCV 基因分型的一致性,同时结合系统发育相关分析发现了 HCV 重组菌株。2007 年, Gao 等人^[4]通过克隆和测序的方法来寻找 HCV 重组。2010 年,由 Leo-LM-Poon 等人^[5]论文中建立基于实时逆转录 (RT) -PCR 的策略,用于检测 H1N1/2009 大流行病毒的重组。2010 年, D. Vijaykrishna 等人^[6]提到的加强对猪的监测,并对 H1N1 所有八个基因片段进行遗传特征,以便快速识别这种重组事件。

另一种为计算的方法。2008 年, Vicente 和 Hernández 等人^[7]使用重组检测程序 RDP3 程序中实现的 6 种不同方法对丙型肝炎病毒 (HCV) 菌株进行重组分析。2009 年, Pinel-Galzi 和 Mpunami 等人^[8]利用成对同型试验 (PHI 检验) 结

合 SplitsTree4 软件包,并用 RDP3 封装的方法发现水稻黄斑驳病毒 (RYMV) 的重组。2016 年,Bertrand 和 Johansson 等人^[9]使用 RDP 包检测蜚传脑炎病毒 TBEV 内重组的可能性。2017 年,Christopher 和 Faez 等人^[10]使用重组检测程序 RDP4 程序对传染性支气管炎病毒 (IBV) 进行了重组分析。2019 年,Lu 和 Ou 等人^[11]通过 SimPlot 和重组检测程序 RDP 来确定全球在马种群中流行的马肝炎病毒 (EqHV) 菌株是否发生重组事件。2021 年,Turakhia 和 Thornlow 等人^[12]使用系统发育 PLacEmentS (RIPPLES) 开发了重组推理,RIPPLES 在大型数据集中非常快,但偏向于识别病毒基因组边缘附近的重组事件。2023 年,Vakulenko 和 Orlov 等人^[13]利用 Genbank 数据库和 RDP4 中的工具分析了诺如病毒属在整个基因组和整个基因组中的自然重组模式。

4. 讨论

病毒重组的研究方法主要是分为实验的方法和计算的方法。实验的方法主要对病毒测序后的一些分析方法或者推理方法。计算方法最主要的是利用 RDP 软件,所有已发表的重组分析都依赖于 RDP 包中包含的一系列方法[14, 15]为其调查策略的一部分。由于其广泛的受欢迎程度,该软件包在单个套件中结合了多种检测方法,已成为分子生物学中重组推理的证明标准。

除了段落 3.1 中科学家们关注的比较多的方面,还有一些科学家关注了病毒重组的有效性^[9],病毒自身重组的可能性^[9],病毒重组的起源^[16],数据集汇编和选择压力分析^[10]等方面。随着信息技术的发展和数据库的丰富,同时又由于病毒重组与人类生活和发展的极大相关性。将会诞生越来越多的工具和方法研究病毒重组。未来可能有关于病毒重组的很多方面的问题都将会得到解决,从而关于疾病的治疗水平,疫苗的发展与选择等方面都将得到极大的发展。

参考文献

[1] Marcos Pérez-Losada, Miguel Arenas, Juan Carlos Galán, Ferran Palero, Fernando González-Candelas, Recombination in viruses: Mechanisms, methods of study, and evolutionary

consequences, *Infection, Genetics and Evolution*, Volume 30, 2015, Pages 296-307, ISSN 1567-1348, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.12.022>.

[2] Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc.* 2010 Jan;85(1):64-76. doi: 10.4065/mcp.2009.0588. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20007905; PMCID: PMC2800287.

[3] Kalinina O, Norder H, Mukomolov S, Magnus LO. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J Virol.* 2002 Apr;76(8):4034-43. doi: 10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002. PMID: 11907242; PMCID: PMC136067.

[4] Gao, F.; Nainan, O.V.; Khudyakov, Y.; Li, J.; Hong, Y.; Gonzales, A.C.; Spelbring, J.; Margolis, H.S. Recombinant hepatitis C virus in experimentally infected chimpanzees. *J. Gen. Virol.* 2007, 88, 143–147.

[5] Poon LL, Mak PW, Li OT, Chan KH, Cheung CL, Ma ES, Yen HL, Vijaykrishna D, Guan Y, Peiris JS. Rapid detection of reassortment of pandemic H1N1/2009 influenza virus. *Clin Chem.* 2010 Aug;56(8):1340-4. doi: 10.1373/clinchem.2010.149179. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20567024; PMCID: PMC2956410.

[6] D. Vijaykrishna et al. Reassortment of Pandemic H1N1/2009 Influenza A Virus in Swine. *Science* 328, 1529-1529 (2010). doi:10.1126/science.1189132

[7] Sentandreu V, Jiménez-Hernández N, Torres-Puente M, Bracho MA, Valero A, Gosalbes MJ, et al. (2008) Evidence of Recombination in Inpatient Populations of Hepatitis C Virus. *PLoS ONE* 3(9): e3239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003239>

[8] A. Pinel-Galzi, A. Mpunani, E. Sangu, M. Rakotomalala, O. Traoré, D. Sérémé, F. Sorho, Y. Séré, Z. Kanyeka, G. Konaté, D. Fargette, Recombination, selection and clock-like evolution of Rice yellow mottle virus, *Virology*, Volume 394, Issue 1, 2009, Pages 164-172

[9] Bertrand YJK, Johansson M, Norberg P (2016) Revisiting Recombination Signal in the Tick-Borne Encephalitis Virus: A Simulation Approach. *PLoS ONE* 11(10): e0164435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164435>

[10] Christopher Ball, Faez Awad, Sally Hutton, Anne Forrester, Matthew Baylis, Kannan Ganapathy. (2017) Infectious bronchitis vaccine virus detection and part-S1 genetic variation following single or dual inoculation in broiler chicks. *Avian Pathology* 46:3, pages 309-318.

[11] Gang Lu, Jiajun Ou, Yankuo Sun, Liyan Wu, Haibin Xu, Guihong Zhang, Shoujun Li, Natural recombination of equine hepacivirus subtype 1 within the NS5A and NS5B genes, *Virology*, Volume 533, 2019, Pages 93-98, ISSN 0042-6822, <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.05.006>.

[12] Turakhia Y, Thornlow B, Hinrichs AS, De Maio N, Gozashti L, Lanfear R, Haussler D, Corbett-Detig R. Ultrafast Sample placement on Existing tRees (USHER) enables real-time phylogenetics for the SARS-CoV-2 pandemic. *Nat Genet.* 2021 Jun;53(6):809-816. doi: 10.1038/s41588-021-00862-7. Epub 2021 May 10. PMID: 33972780; PMCID: PMC9248294.

[13] MDPI and ACS Style Vakulenko, Y.A.; Orlov, A.V.; Lukashev, A.N. Patterns and Temporal Dynamics of Natural Recombination in Noroviruses. *Viruses* 2023, 15, 372. <https://doi.org/10.3390/v15020372>

- [14] Martin DP, Lemey P, Lott M, Moulton V, Posada D, Lefeuve P. RDP3: a flexible and fast computer program for analyzing recombination. *Bioinformatics*. 2010;26: 2462–2463. pmid:20798170
- [15] Martin DP, Williamson C, Posada D. RDP2: recombination detection and analysis from sequence alignments. *Bioinformatics*. 2005;21: 260–262. pmid:15377507
- [16] Focosi, D.; Maggi, F. Recombination in Coronaviruses, with a Focus on SARS-CoV-2. *Viruses* 2022, 14, 1239. <https://doi.org/10.3390/v14061239>