

## PRRSV 编码蛋白在感染中的作用机制研究进展

王宇,苑红杰,连丽粉,侯衍猛\*,李宝全\*

山东农业大学动物医学院,山东省人畜共患病重点实验室,山东泰安 271018

**摘要:** 猪繁殖与呼吸综合征(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome, PRRS)主要是由猪繁殖与呼吸综合征病毒(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, PRRSV)所引起的,该病症在母猪群体中,主要表现为流产、产出死胎、弱仔以及木乃伊胎;在仔猪群体里,则以呼吸功能出现障碍以及罹患败血症为显著特征。PRRSV 有着较快的传播速度和较强的传染性,这使得 PRRS 在规模化养猪场中成为一种常见的接触性传染病。PRRSV 的流行对养猪业造成严重的经济影响。科学防治 PRRS 需要对病原生物学,特别是病原感染机制的知识。因此,本文从 PRRSV 的基因组结构,各个病毒编码蛋白的功能、特别是病毒蛋白在感染中的作用机制等方面进行综述,旨在为 PRRSV 的研究以及制定相应的防控策略提供参考。

**关键词:** 猪繁殖与呼吸综合征病毒; 结构蛋白; 非结构蛋白; 感染机制

中图分类号: S855.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-2324(2026)01-0001-12

## Research Progress on the Mechanisms of Action of PRRSV-Encoded Proteins During Infection

WANG Yu, YUAN Hong-jie, LIAN Li-fen, HOU Yan-meng\*, LI Bao-quan\*

College of Veterinary Medicine/Shandong Agricultural University, Shandong Provincial Key Laboratory of Zoonoses, Tai'an 271018, China

**Abstract:** Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) is primarily caused by Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV). The disease is characterised by abortions, stillbirths, weak litters and mummified foetuses in sows, and respiratory disorders and septicaemia in piglets. PRRSV exhibits a rapid transmission speed and high infectivity, making PRRS a common contagious disease in large-scale pig farms. The prevalence of PRRSV causes severe economic losses in the pig industry. Scientific prevention and control of PRRS requires profound knowledge of pathogen biology, especially the pathogenic infection mechanism. Therefore, this paper reviews the research progress regarding PRRSV genomic structure, the functions of virus-encoded proteins, and especially the mechanism of viral protein action during infection, aiming to provide a reference for PRRSV research and for the development of corresponding prevention and control strategies.

**Keywords:** Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV); structural protein; non-structural protein; infection mechanism

猪繁殖与呼吸综合征(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome, PRRS),亦被称作猪蓝耳病。此病症的致病原为猪繁殖与呼吸综合征病毒(Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, PRRSV)。PRRSV 隶属动脉炎病毒科动脉炎病毒属。该病毒具备典型的囊膜结构,在电镜下观察呈球形外观,且具有正二十面体的对称形态特征,核酸类型为单股正链 RNA。在中国大陆,PRRSV 于 1995 年首次被发现<sup>[1]</sup>。2006 年,新型高致病性 PRRSV (Highly Pathogenic Porcine Reproductive and Respiratory

Syndrome Virus, HP-PRRSV)爆发,该毒株以 Nsp2 基因编码区域发生 30 个氨基酸的不连续缺失为主要特征,主要表现为神经系统症状(例如颤抖)、高热(40~42 °C)、红斑性褪色皮疹等<sup>[2]</sup>。2013 年,NADC30 样毒株被引入并成为中国的主要流行株<sup>[3]</sup>,且这种毒株易于和其他毒株发生重组。近些年来,PRRSV 的病原学特征、传播途径、疫苗研制以及防控策略等方面受到了国内外众多学者的广泛探究。本论文综述了 PRRSV 非结构蛋白和结构蛋白其在病毒感染中的作用机制,为开发新型抗病毒策略提供理论依据,为养

收稿日期: 2025-02-18

修回日期: 2025-12-28

第 1 作者简介: 王宇(2002-),女,硕士研究生,研究方向:基础兽医。E-mail: 15830562066@163.com

\*通讯作者: Author for correspondence. E-mail: libq72@163.com;houym@sdau.edu.cn

猪业防控 PRRS 提供科学指导。

PRRSV 基因组长度为 15 kb 左右,该基因组中包含不少于 10 个开放阅读框(Open reading frame, ORF),约四分之三的基因组被两个 ORF (ORF1a 和 ORF1b)所占据,这两个 ORF 编码两个多聚蛋白 pp1a 和 pp1ab,而这些多聚蛋白会被病毒蛋白酶裂解为 16 个非结构蛋白(Non-structural protein, Nsp),pp1a 裂解为 Nsp1 $\alpha$ 、Nsp1 $\beta$ 、Nsp2N、Nsp2TF、Nsp2、Nsp3、Nsp4、Nsp5、Nsp6、Nsp7 $\alpha$ 、Nsp7 $\beta$  和 Nsp8,pp1ab 裂解为 Nsp9、Nsp10、Nsp11 和 Nsp12。ORF 2a-7 则负责编码其他 8 种结构蛋白,包膜蛋白(Envelope, E),糖蛋白 2a(Glycoprotein 2a, GP2a),以及 GP3、GP4 两种蛋白。还有由开放阅读框 ORF5a 编码的 ORF5a 蛋白以及糖蛋白 GP5,此外,还有核衣壳蛋白(Nucleocapsid, N)与基质蛋白(Matrix, M)。

## 1 PRRSV 非结构蛋白在感染中的辅助作用

PRRSV 非结构蛋白除了直接参与病毒的复制、转录、翻译和装配外,还有一些非结构蛋白可以调节宿主细胞对病毒感染的限制和抵抗作用,比如以炎症因子和干扰素产生为代表的天然免疫反应,细胞自噬反应和细胞凋亡等生理和病理活动。病毒蛋白的这种调节作用通常有利于病毒实现感染,为了和其直接参与完成病毒生命周期相区别,在这里我们称之为感染的辅助作用。这里重点介绍非结构蛋白在感染中的辅助作用的研究进展,其直接参与病毒生命周期的功能将在后面的“PRRSV 生命周期”部分中介绍。

### 1.1 Nsp1

Nsp1 是感染 PRRSV 以后宿主细胞最先表达的非结构蛋白,具有木瓜蛋白酶样半胱氨酸酶活性,能够在 Nsp1/Nsp2 之间切割从而释放自身。Nsp1 又可以裂解为  $\alpha$  和  $\beta$  两个蛋白。在病毒基因组进行复制以及亚基因组 mRNA 转录这两个重要过程中,Nsp1 均参与其中,发挥着不可或缺的作用<sup>[4]</sup>。Nsp1 $\beta$  中的 SAP 结构域对于把宿主 mRNA 滞留在核内以及抑制 I 型干扰素(IFN-I)生成至关重要<sup>[5]</sup>。

Pang 等人研究表明 PRRSV 感染提高了缺氧

抑制因子 HIF-1 $\alpha$  的表达,Nsp1 $\beta$  通过其 N 末端核酸酶活性和 C 末端去泛素化酶活性促进 HIF-1 $\alpha$  的转录和降解 HIF-1 $\alpha$  上的多泛素链,从而稳定 HIF-1 $\alpha$ ,这种稳定作用增强了 PRRSV 的复制<sup>[6]</sup>。Zhai 等人研究显示泛素特异性肽酶 USP1 与 Nsp1 $\beta$  相互作用,USP1 通过去除 Nsp1 $\beta$  蛋白 K48 的多泛素化并随后稳定 Nsp1 $\beta$  蛋白的表达来促进 PRRSV 感染<sup>[7]</sup>。而某些宿主蛋白可以通过与 Nsp1 的相互作用来抑制 PRRSV 的复制。Yi 等人使用酵母双杂交筛选、免疫共沉淀、GST 下拉实验(GST-pull down)和激光共聚焦实验确定宿主蛋白酶体  $\beta$  亚基 4(PSMB4)可以与 Nsp1 $\alpha$  特异性结合,研究发现 PSMB4 通过诱导 Nsp1 $\alpha$  降解和 I 型干扰素表达,阻止 PRRSV 的复制<sup>[8]</sup>。最新研究显示 Nsp1 $\alpha$  可通过蛋白酶体依赖的方式降解三联基序蛋白 25(TRIM25),显著抑制 TRIM25 介导的 IFN- $\beta$  产生,从而为病毒复制创造有利条件<sup>[9]</sup>。

### 1.2 Nsp2

在 PRRSV 的基因组所编码的蛋白中,Nsp2 为变异程度最高的蛋白。该蛋白由四个不同的结构域组成,包括 N 端的半胱氨酸蛋白酶结构域、中央高变结构域、跨膜结构域以及尾部区域<sup>[10]</sup>。Nsp2TF 和 Nsp2N 是 Nsp2 核糖体翻译时移码产生的变体。近期研究发现全长 Nsp2 与 HP-PRRSV-2 的 N 蛋白相互作用,揭示了 HP-PRRSV-2 全长 Nsp2 在病毒组装中的新作用<sup>[11]</sup>。Nsp2 还参与多种对抗宿主免疫的过程。Li 等人研究表明它能直接与 SH3 结构域激酶结合蛋白 1(SH3KBP1)结合,并通过自噬途径诱导其降解,进而抵消宿主的先天免疫反应,有助于病毒复制<sup>[12]</sup>。同时,Nsp2 还可增加热休克蛋白成员 8(HSPA8)和 TANK 结合激酶 1(TBK1)之间的相互作用,使 TBK1 易位到溶酶体中降解,阻碍干扰素调节因子 3(IRF3)的下游激活和 IFN-I 的产生,抑制宿主先天免疫<sup>[13]</sup>。

### 1.3 Nsp3

Nsp3 是四次跨膜蛋白。Zhang 等人研究发现 Nsp3 和 Nsp5 参与自噬过程<sup>[14]</sup>。此外,Zhang 等人研究发现,外泌素 EXT1 凭借其 N 端胞质尾,与病毒的 Nsp3 以及 Nsp5 产生相互作用,促使 Nsp3 和 Nsp5 与 K48 连接的多泛素化增强,进

而促进了它们的降解,受损的Nsp3和Nsp5可能会抑制复制转录复合体(RTC)的形成,从而抑制PRRSV的RNA复制<sup>[15]</sup>。

#### 1.4 Nsp4

Nsp4属于3C样丝氨酸蛋白酶(3C-like serine proteinase, 3CLSP)。该蛋白酶在病毒蛋白加工过程中扮演关键角色,主要承担了大部分非结构蛋白的切割与加工工作,对病毒的蛋白质合成与功能实现起到重要作用。Duan等人研究发现鸟苷酸结合蛋白1(GBP1)可以与PRRSV Nsp4相互作用,Nsp4通过其3CLSP活性在E338位点裂解GBP1的抗病毒活性,从而拮抗GBP1的抗病毒活性<sup>[16]</sup>。Jiao等人研究显示Nsp4可在E378位点切割抑制剂 $\kappa$ B激酶 $\beta$ (IKK $\beta$ ),抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活<sup>[17]</sup>。此外,Nsp4可与蛋白磷酸酶2(PP2A)相互作用,上调胆固醇水平,抑制IFN- $\beta$ 的产生<sup>[18]</sup>。最新研究显示Nsp4过表达显著增强PRRSV-2复制,靶向Nsp4的短发卡RNA(shRNA)可以抑制Marc-145细胞中的PRRSV-2复制,表明shRNA可以作为PRRSV-2药物研究候选分子<sup>[19]</sup>。在诱导细胞凋亡方面,PRRSV的Nsp4被证明是细胞凋亡诱导剂,其通过激活caspase-8、caspase-9和caspase-12来调节Bcl-2家族成员的促凋亡和抗凋亡功能,从而诱导细胞凋亡,且取决于其丝氨酸蛋白酶活性<sup>[20]</sup>。

#### 1.5 Nsp5

在PRRSV的复制过程中,Nsp5参与了双膜囊泡(DMV)的生成过程,并且在病毒复制转录复合体(RTC)的形成环节中起到了至关重要的作用<sup>[21]</sup>。最新一项研究中,Wang等人实验表明PRRSV Nsp5通过靶向p62蛋白,增强Keap1与Nrf2的结合,促进Nrf2的泛素化降解,进而抑制Nrf2介导的抗氧化反应<sup>[22]</sup>。在抑制天然免疫方面,Nsp5通过泛素-蛋白酶体途径降解STAT3,拮抗JAK/STAT3信号通路,干扰宿主天然免疫和获得性免疫<sup>[23]</sup>。它还能通过降解RIG-I样受体(RLR)信号通路的多种蛋白(如RIG-I、MDA5、MAVS、TBK1、IRF3和IRF7),抑制IFN-I和IFN刺激基因(ISG)的表达,从而拮抗先天免疫反应<sup>[24]</sup>。Nsp5在PRRSV诱导的自噬中也发挥了重要的作用。Zhou等人研究发现,PRRSV Nsp5过表达时,会对突触融合蛋白STX17和突触体

相关蛋白SNAP29之间的相互作用产生抑制,从而限制了自噬体与溶酶体的融合过程,最终导致自噬通路被阻断<sup>[25]</sup>。

#### 1.6 Nsp6

Nsp6是PRRSV编码的最小蛋白,目前对其研究较少。Gu等人研究表明,感染发生后PRRSV的多个Nsp6可促使蛋白酶MALT1对宿主细胞的RNase产生拮抗作用,促进PRRSV复制,而PRRSV Nsp6可以通过下调MALT1来抑制NF- $\kappa$ B信号,来抑制感染加重时的炎症反应<sup>[26]</sup>。

#### 1.7 Nsp7

PRRSV的Nsp7蛋白由病毒基因组里较为保守的部分编码而成。NSP7有一个高度保守的蛋白酶酶切位点,可被Nsp4 3C样丝氨酸蛋白酶裂解成两种形式:Nsp7 $\alpha$ 和Nsp7 $\beta$ ,其中第一种更加保守。Liu等人研究发现Nsp7可以下调干扰素调节因子IRF7表达,从而抑制干扰素和干扰素刺激基因表达并促进病毒复制和增殖<sup>[27]</sup>。最新研究显示保守的Nsp7 $\beta$ 区域中第37/38氨基酸的突变或者缺失对病毒的复制和增殖具有重要作用,不同毒株的Nsp7突变可能影响病毒的毒力和增殖<sup>[28]</sup>。

#### 1.8 Nsp8

关于Nsp8的功能,目前的研究较少。Liu等人研究表明Nsp8是Nsp9的N端延伸;Nsp8-Nsp9不会在体外被Nsp4和Nsp2 PLP2蛋白酶所裂解<sup>[29]</sup>。

#### 1.9 Nsp9

PRRSV的ORF1b区负责编码的Nsp9是一种RNA依赖的RNA聚合酶(RdRp)。RdRp在病毒基因组复制以及亚基因组mRNA(sg mRNA)的合成过程中发挥重要作用。Jing等人研究发现,核苷酸结合寡聚域样受体的富亮氨酸重复(Leucine rich repeat, LRR)结构域,与Nsp9的RdRp结构域之间存在相互作用,通过抑制RNA合成对PRRSV的复制产生抑制作用<sup>[30]</sup>。Zhao等人通过转录组测序从线粒体抗病毒信号转导蛋白(MAVS)诱导的抗病毒基因中筛选出一种称为ZAP的锌指蛋白,发现它显著抑制PRRSV复制并与PRRSV Nsp9相互作用<sup>[31]</sup>。Zhang等人

研究显示对氧磷酶-1(PON1)通过与Nsp9相互作用并抑制I型IFN信号通路来促进PRRSV复制<sup>[32]</sup>。Wei等人证明凋亡相关蛋白PDCD4通过与真核翻译起始因子4A相互作用来限制PRRSV复制,而PRRSV Nsp9通过激活Akt-mTOR-S6K1通路促进细胞质中PDCD4蛋白酶降解,从而削弱抗PRRSV功能<sup>[33]</sup>。

### 1.10 Nsp10

Nsp10属于非结构蛋白,序列较为保守,主要由三个部分构成,分别为锌指结构区、连接区域以及解旋酶区域。这种蛋白存在解旋酶活性,这一活性可用于解开DNA和RNA,并且它还具有ATP酶活性,这些活性让其在病毒的复制和转录进程里起到重要的作用。Jin等人采用免疫共沉淀(Co-IP)技术证明RNA解旋酶DDX18的C端结构域可以与Nsp10的N端和C端结构域相互作用。研究表明DDX18过表达正向调节PRRSV增殖;相反,干扰DDX18蛋白的基因表达会显著抑制RNA复制<sup>[34]</sup>。此外,Nsp10还可以诱导细胞凋亡,Yuan等人研究显示caspase-8和Bid的激活是Nsp10诱导的细胞凋亡所必需的<sup>[20]</sup>。

### 1.11 Nsp11

Nsp11具有核糖核酸内切酶活性,该蛋白包含223个氨基酸,拥有独特的套式病毒U特异性内切酶(NendoU)结构域,在套式病毒目当中保守。Nsp11可以在病毒感染中发挥作用。Zhang等人通过筛选PRRSV编码的结构蛋白和非结构蛋白,发现病毒Nsp11可以降低组蛋白去乙酰化酶2(HDAC2)的表达,Nsp11对HDAC2的下调通过阻断HDAC2的抗病毒作用导致PRRSV感染增强<sup>[35]</sup>。Nsp11也参与病毒免疫逃避过程。单核细胞趋化蛋白诱导蛋白(MCPIP1)在病毒感染早期抑制PRRSV感染,Nsp11可以通过诱导IL-17表达,抑制MCPIP1表达,拮抗其抗PRRSV作用<sup>[36]</sup>。Yang等人研究表明PRRSV Nsp11还通过介导STAT2降解拮抗IFN信号传导<sup>[37]</sup>。

### 1.12 Nsp12

Nsp12由153个氨基酸编码,是一种膜相关蛋白。Wang等人首次证明Nsp12参与病毒亚基因组mRNA合成,但不参与负链基因组RNA(-gRNA)合成<sup>[38]</sup>。另外,Li等人证明1型蛋白酶

体 $\beta$ 亚基(PSMB1)通过自噬途径与Nsp12相互作用并降解Nsp12以抑制PRRSV复制,证实了PSMB1的抗病毒功能<sup>[39]</sup>。

## 2 PRRSV结构蛋白在感染中的辅助作用

PRRSV的开放阅读框ORF2a、ORF2b、ORF3、ORF4、ORF5、ORF5a、ORF6以及ORF7,各自承担着编码特定蛋白的功能,分别对应生成GP2a、E、GP3、GP4、GP5、GP5a、M和N蛋白。这些结构蛋白与宿主细胞相互作用,在病毒的复制过程中发挥各自的作用。囊膜蛋白在病毒表面形态构建中扮演关键角色。其中,GP2a、E、GP3、GP4、GP5这些囊膜蛋白有序排列形成了PRRSV表面独特的囊膜突起结构。该结构决定了病毒的外观形态,在病毒与宿主细胞的初始识别、吸附以及后续感染过程中发挥着不可或缺的作用。和非结构蛋白一样,PRRSV结构蛋白既是病毒生命周期的直接参与者,还通过对宿主细胞天然免疫和凋亡等活动的调节来辅助感染。

### 2.1 GP2a

GP2a属于病毒粘附蛋白,它包含外膜、跨膜区和内膜区,能够借助与受体蛋白的相互作用,引导病毒侵入宿主细胞<sup>[40]</sup>。已证实GP2a上含有诱导病毒中和抗体的B细胞表位<sup>[41]</sup>。Chaudhari等人通过使用反向遗传学,证明了GP2a中的氨基酸残基K160是PRRSV感染PAM的关键位点<sup>[42]</sup>。Chen等人通过使用PRRSV反向遗传学系统、IFA和Western blotting及进行动物实验,确定了GP2a中的第98个氨基酸是决定PRRSV-2对Marc-145细胞嗜性的关键因素<sup>[43]</sup>。

### 2.2 E

E蛋白是由ORF2b所编码的一类疏水性且具离子通道活性的小分子蛋白<sup>[44]</sup>。E蛋白的C端结构域(48-73aa)与内源性先天免疫蛋白Gal-1相互作用,减少Gal-1的产生,促进PRRSV复制<sup>[45]</sup>。除上述作用外,Pujhari等人研究表明,PRRSV的E蛋白能够与线粒体蛋白产生相互作用,并且通过抑制ATP的生成来诱导细胞凋亡<sup>[46]</sup>。

### 2.3 GP3

ORF3所编码的GP3有高度糖基化的特性,在PRRSV毒株间的保守性比较低<sup>[47]</sup>。GP3除了可能参与病毒的入胞和脱壳,还对宿主细胞具有

调节作用,如Ding等人研究表明,GP3可以通过泛化转录因子SP1,来降低紧密连接蛋白CLDN4的表达水平,从而促进病毒的侵入<sup>[48]</sup>。

#### 2.4 GP4

由ORF4基因编码GP4,其有着四个糖基化位点,在N端有信号肽序列,C端存在膜锚定区域<sup>[49]</sup>。Cui等人研究发现TRIM28直接靶向PRRSV病毒蛋白GP4并抑制其泛素化,从而保护GP4蛋白免受降解并促进PRRSV复制<sup>[50]</sup>。

#### 2.5 GP5

由ORF5编码的糖基化囊膜蛋白为GP5,其分子量大概在25ku左右。GP5和M蛋白组成二聚体,参与病毒对宿主细胞的吸附。GP5还参与对宿主细胞天然免疫和凋亡等活动的调节。Li等人研究显示GP5可与溶酶体相关膜蛋白2A(LAMP2A)相互作用,破坏GFAP-LAMP2A复合物的形成,抑制分子伴侣介导的自噬,增强Nsp11介导的IFN-I信号通路的抑制作用,最终促进PRRSV复制<sup>[51]</sup>。Zhang等人研究发现PRRSV GP5促进内质网-线粒体接触,增强了线粒体从内质网(Endoplasmic reticulum)摄取Ca<sup>2+</sup>,导致线粒体活性氧(mROS)释放,升高的mROS诱导自噬并减轻NLRP3炎性小体激活以有利于病毒复制<sup>[52]</sup>。另有研究发现,巨噬细胞受体MARCO加剧了PRRSV诱导的细胞凋亡,MARCO与GP5之间的相互作用可能有助于其促凋亡功能<sup>[53]</sup>。

#### 2.6 M

M蛋白由ORF6编码,其分子量在18kb-19kb之间。M蛋白是PRRSV最保守的一种结构蛋白,具有三重跨膜的细胞内外两个区域<sup>[54]</sup>。Zhang等人通过研究结果推测,附着在内质网中GP5和M上的多种脂肪酸是GP5/M二聚体在高尔基体膜聚集所必需的,并且构成了病毒组装的必要先决条件<sup>[55]</sup>。

#### 2.7 N

ORF7编码的N蛋白是病毒粒子中含量最高的一类蛋白,占总蛋白量的20%-40%,它对病毒的复制和致病具有多方面的影响。除了作为病毒衣壳,构成病毒的核心结构外,N蛋白还在调节天然免疫、引导病毒脱壳等方面发挥作用。

Zhao等人研究表明PRRSV N蛋白通过竞争性结合TRIM25来阻碍TRIM25对RIG-I的泛素化作用从而抑制IFN-β的产生<sup>[56]</sup>。Chen等人研究发现TRIM22能够抑制PRRSV的复制,其作用机制是TRIM22与病毒N蛋白相互作用并加速其通过溶酶体途径的降解来实现的<sup>[57]</sup>。

### 3 PRRSV蛋白直接参与病毒的生命周期

PRRSV对细胞的感染过程涵盖多个关键阶段。起始阶段,病毒实现对细胞的吸附和内吞。紧接着,进入病毒基因活跃期,此阶段病毒基因开启复制与转录过程,大量合成的结构蛋白为后续病毒粒子的组装提供物质基础。最后,病毒需获取囊膜,通过出芽的方式完成从宿主细胞脱离,最终释放到细胞外环境中。

至今,已知PRRSV唯一的天然宿主是猪。具有严格的宿主和细胞嗜性是PRRSV的特性,其主要靶细胞是完全分化的猪肺泡巨噬细胞(PAMs)。在体内,单核细胞以及巨噬细胞谱系的细胞都属于易感细胞,并且感染主要集中于肺、胎盘和淋巴组织中的巨噬细胞亚群<sup>[58]</sup>。此外,非洲绿猴肾细胞系MA-104及其衍生细胞系MARC-145对PRRSV同样有易感性<sup>[59]</sup>。

#### 3.1 入胞与脱壳

巨噬细胞表面的硫酸乙酰肝素(heparan sulphate, HS)能够与PRRSV的M蛋白相结合,使得病毒可以在细胞表面吸附并聚集起来<sup>[60]</sup>。不过,HS和PRRSV的亲合力比较低,病毒之后会借助与唾液酸黏附素(Sialoadhesin, Sn,又称CD169)的相互作用,达成更牢固的结合<sup>[61]</sup>。具体来说,Sn的N端区域通过与病毒表面的唾液酸结合,实现对PRRSV的识别和结合。这种结合依赖于病毒表面的唾液酸,而Sn的N端区域中的R97和R116氨基酸对于这种结合尤为重要<sup>[62]</sup>。Sn对PRRSV M/GP5糖蛋白复合物的唾液酸残基具有识别作用,并可以与之结合,且该作用由唾液酸依赖途径完成。虽然GP3和GP4都包含唾液酸,但是目前的研究表明,Sn并不能与GP3和GP4结合<sup>[63]</sup>。Sn发挥识别功能,此后借由网格蛋白介导的内吞作用(Clatrin-Mediated Endocytosis, CME),促使囊膜小泡逐步形成,这一结构的产生为病毒进入宿主细胞创

造了条件<sup>[64]</sup>。之后,GP2a 和 GP4 蛋白发挥关键作用,它们能够精准识别受体 CD163,并与之紧密结合。在 CD163 的协同助力下,PRRSV 得以顺利完成内吞进程<sup>[65,66]</sup>。除了与 GP2a 和 GP4 存在相互作用外,最近有研究表明 CD163 还和 GP3 与 GP5 有结合作用<sup>[67]</sup>。近期的研究成果显示,GP4 可以与热休克蛋白 HSPA8 产生相互作用,从而介导病毒的吸附和内化过程<sup>[68]</sup>。在早期内体中,在低 pH 条件下,部分蛋白酶能帮助 PRRSV 的脱壳。其中,天冬氨酸蛋白酶类,像组织蛋白酶 E(Cathepsin E),与某些丝氨酸蛋白酶协同作用,这一过程使得病毒内部的基因物质被释放到细胞质中<sup>[69,70]</sup>。Hou 等人研究发现 HP-PRRSV 通过弹性蛋白酶介导的膜融合进入宿主细胞,与低 pH 和 CME 无关,其 GP5 在此过程中被蛋白酶裂解<sup>[71]</sup>。这些释放出的基因物质,随即成为启动后续病毒复制过程的关键要素,为病毒在宿主体内的增殖奠定基础。推测 PRRSV 脱衣壳从而完成基因组释放的过程可能是以 E 蛋白作为通道。尽管 E 蛋白并非病毒颗粒组装的必备条件,然而一旦病毒颗粒缺少 E 蛋白,便会失去传染性<sup>[72]</sup>。最近的研究表明,与 CD163 结合的钙蛋白酶 1(Calpain1),在介导 PRRSV 脱壳中是必须的<sup>[67]</sup>。另外,最新研究发现新生儿 Fc 受体(FcRn)能够借助和早期内体里的病毒 N 蛋白发生相互作用来推动病毒粒子的脱壳过程<sup>[73]</sup>。

### 3.2 转录与复制

在 PRRSV 的 RNA 被释放到宿主细胞的胞浆内之后,多聚蛋白 ppla 与 pplab 的翻译过程立即启动。在 Nsp1、Nsp2 和 Nsp4 切割与加工的作用下产生至少 14 个非结构蛋白。在 Nsp5 的作用下,内质网膜出现形变,从而形成 DMVs 结构,此结构是病毒 RTC 的组装之处,组装好的 RTC 对病毒 RNA 进行复制与转录。ORF1b 所编码的动脉炎病毒 RTC 中的核心酶具有高度保守性,包含多个疏水区段,它们可以嵌入膜结构中。Nsp9 和 Nsp12 被确定为 Nsp 相互作用的枢纽。跨膜蛋白 Nsp2 和 Nsp5 均与 Nsp3 存在互作关系,这一现象提示三者可能通过协同组装形成支架结构,为 RTC 与细胞内膜的结合提供支持<sup>[74]</sup>,并且 Nsp3 的表达在诱导囊泡形成方面起到了极为关键的作用<sup>[75]</sup>。更进一步的研究表明,Nsp2 与

Nsp3 存在相互作用关系,二者共同形成了异源二聚体,这对 DMV 的诱导起到了进一步的推动作用<sup>[75]</sup>。此外,Song 等人研究表明 Nsp7 可以与 Nsp5、Nsp9 相互作用,并且参与病毒复制转录复合体的形成,且发现 Nsp10 还可以与 Nsp9 相互作用;在 PRRSV RTC 组装过程中,PRRSV 核心酶 Nsp9 和 Nsp10 可能存在受调节的募集到病毒膜 Nsp 上<sup>[76]</sup>。Hu 等人研究发现 Nsp10 的结构域 1A 和 1B 键合区中 124 至 133 个氨基酸的缺失使 Nsp12 能够重新定位 Nsp10 的 C 端和 N 端结构域。在 Nsp10 的结构域中出现单个氨基酸突变(E<sup>131</sup>A、I<sup>132</sup>A)可以激活 Nsp10 和 Nsp12 之间的相互作用,从而阻碍小向导 RNA (sgRNA) 的积累<sup>[77]</sup>。PRRSV N 蛋白不仅作为结构蛋白存在,还在病毒 gRNA 的复制与转录过程中发挥作用。Deng 等人研究发现,当该蛋白第 78 位丝氨酸突变为丙氨酸时,可下调病毒 gRNA 和 sgRNA 的水平<sup>[78]</sup>。Wang 等人研究显示端粒结合蛋白 RAP1 不参与 PRRSV 的吸附和内化过程,但它可以促进病毒 RNA 的合成并增强了 PRRSV 的复制,此外 RAP1 与 Nsp10 和 N 蛋白有相互作用<sup>[79]</sup>。PRRSV 的基因组 RNA,借助不连续转录这一机制,生成两种关键的 RNA 产物:基因组 RNA 和负链亚基因组 RNA。其中,负链亚基因组 RNA 作为模板,在相关酶与分子机制的作用下,合成正链亚基因组 RNA。随后,正链亚基因组 RNA 通过转录与翻译过程,有条不紊地指导合成病毒所需的全部结构蛋白,这些蛋白对于病毒的形态构建、功能实现以及感染进程均至关重要。宿主细胞的多种成分可能对病毒复制有影响,六跨膜蛋白 STEAP3 是主要的细胞内还原酶,最新研究显示 STEAP3 通过调节脂肪酸和脂滴合起来抑制 PRRSV 复制<sup>[80]</sup>。Zhang 等人研究显示 miR-361-3p 通过直接靶向 PRRSV ORF1b 和 ORF1a 基因组抑制 PRRSV 复制<sup>[81]</sup>。Wang 等人研究发现 P 体 EDC3 蛋白通过上调 MyD88 抑制 PRRSV 增殖和功能<sup>[82]</sup>。另外,Wu 等人研究显示 sRNase L 诱导细胞和病毒 ssRNA 的降解,增强 IFN- $\beta$  启动子的激活和 IFN- $\beta$  表达,并诱导细胞凋亡以抑制 PRRSV 复制<sup>[83]</sup>。而 Jing 等人研究发现 HnRNP A1 是一种高表达的蛋白质,HnRNP A1 通过其 UP1 结构域增强 PRRSV-2 增殖<sup>[84]</sup>。

### 3.3 装配与释放

病毒的结构蛋白如核衣壳蛋白、糖蛋白等在宿主细胞的核糖体上进行翻译合成,之后,新合成的N蛋白与病毒基因组的RNA相互作用,逐渐将RNA包裹起来,形成螺旋对称的核衣壳。这个过程是高度有序的,N蛋白分子之间通过相互作用紧密排列,确保核衣壳的稳定性和完整性。蛋白M与主要囊膜蛋白GP5之间发生相互作用,二者借助二硫键形成异源二聚体结构,此步骤标志着病毒粒子组装的开端。这种异源二聚体能够促进GP5蛋白从内质网向高尔基体转运,GP5经过复杂的糖基化过程后,能够正确折叠并被运输到合适的位置,为病毒的装配提供囊膜成分。Guo等人研究表明,Nsp2TF与两种主要的病毒包膜蛋白GP5糖蛋白和膜(M)蛋白相互作用,它们驱动动脉病毒组装和出芽的关键过程。Nsp2TF靶向胞切途径,以减少蛋白酶体驱动的GP5/M蛋白周转,从而促进对动脉病毒组装至关重要的GP5-M二聚体的形成<sup>[85]</sup>。Li等人

研究发现PRRSV通过抑制N-乙酰转移酶Nat9的表达来降低GP5的N末端乙酰化以支持病毒粒子组装<sup>[86]</sup>。最近一项研究中,Lei等人使用BirA技术,在Sf9细胞中证实了GP5和M以二硫键相互作用<sup>[87]</sup>。接下来,GP2a、GP3和GP4这几个囊膜蛋白依靠非共价键结合的方式,组成异源三聚体,此三聚体介导病毒蛋白向高尔基体转移<sup>[88]</sup>。在完成病毒粒子的装配后,借助宿主细胞质的成分对自身进行修饰,随后通过出芽的方式去感染其它细胞和组织。

### 4 小结与展望

从发现PRRSV以来已经有三十多年了,经过前人的研究,PRRSV的基因组的结构和每一个结构蛋白和非结构蛋白的基本功能都有所了解,病毒的整个生活史也已经基本描述清楚。在某些环节和细节有待进一步研究,RTC的结构模型和工作机制、病毒粒子组装的分子动力学等。随着研究的深入,人们对PRRSV的分子生物学

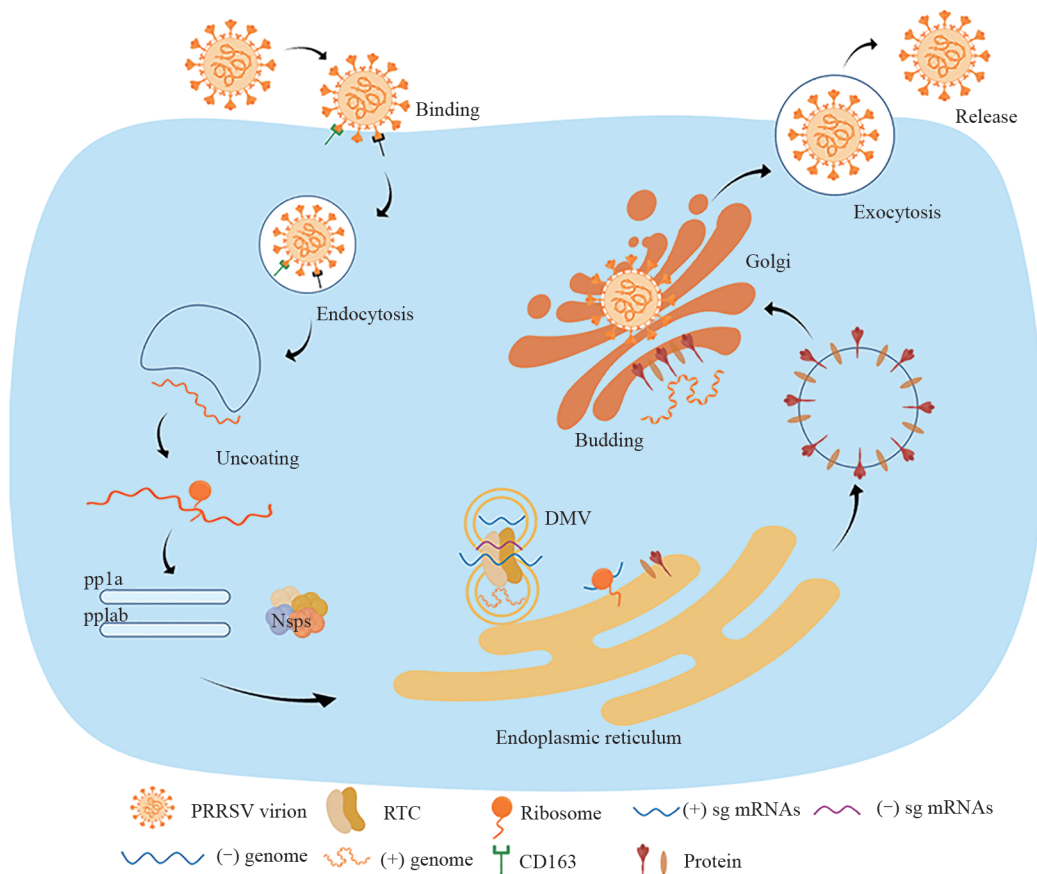


图 1 PRRSV 生命周期(使用 BioGDP.com 制作)  
Fig. 1 PRRSV life cycle (Drawn with BioGDP.com)

认识得越来越清晰。

对 PRRSV 病毒蛋白结构和功能以及感染机制的研究对防控蓝耳病具有重要意义。其应用之一就是开发抗蓝耳病病毒药物。多个病毒蛋白可以作为潜在的药物靶点。GP5 和 M 复合体和 Sn 结合部位是抗 PRRSV 药物的一个重要靶点。另一个重要的靶点就是 GP2a、GP4 和 CD163 结合的部位,这一靶点可能更为有效,因为 CD163 可能既是启动病毒内吞,又是发动病毒基因组脱壳的细胞受体。N 蛋白和 FcRn 结合的部位也是可以考虑的靶点,这一靶点更具备设计有效药物的优势,因为 N 蛋白基因相对保守,不易发生耐药性。至于非结构蛋白,作为蛋白水解酶的 Nsp1 $\alpha$ 、Nsp1 $\beta$ 、Nsp2 和 Nsp4,其酶活性中心结构可以作为抗病毒靶点。因为这些靶点多数位于细胞内部,所以设计的抑制物应当是能自由进入细胞的小分子。对病毒蛋白结构和功能的研究除了有助于开发抗病毒药物外,另一个潜在的应用是开发是基因缺失疫苗。通过缺失病毒的某些基因,改变某些病毒蛋白的结构功能,在保留病毒复制能力的同时降低其致病力,保留病毒蛋白的关键性中和抗体表位。

本文对国内外 PRRSV 病毒蛋白的结构和功能以及病毒的感染机制的研究进展进行了综述,以期对猪蓝耳病的进一步研究提供参考,对防治猪蓝耳病有所帮助。

### 参考文献

- [1] 郭宝清,陈章水,刘文兴,等. 从疑似 PRRS 流产胎儿分离 PRRSV 的研究[J]. 中国畜禽传染病,1996(02): 3-7.
- [2] Tian K, Yu X, Zhao T, et al. Emergence of fatal PRRSV variants: unparalleled outbreaks of atypical PRRS in China and molecular dissection of the unique hallmark[J]. PloS One, 2007, 2(6): e526.
- [3] Zhou L, Wang Z, Ding Y, et al. NADC30-like strain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, China[J]. Emerging Infectious Diseases, 2015, 21(12): 2256.
- [4] Tijms M A, van Dinten L C, Gorbalenya A E, et al. A zinc finger-containing papain-like protease couples subgenomic mRNA synthesis to genome translation in a positive-stranded RNA virus[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001, 98(4): 1889-1894.
- [5] Han M, Ke H, Zhang Q, et al. Nuclear imprisonment of host cellular mRNA by nsp1 $\beta$  protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Virology, 2017, 505: 42-55.
- [6] Pang Y, Zhou Y, Wang Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp1 $\beta$  stabilizes HIF-1 $\alpha$  to enhance viral replication[J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(6): e03173-22.
- [7] Zhai Y, Du Y, Yuan H, et al. Ubiquitin-specific proteinase 1 stabilizes PRRSV nonstructural protein Nsp1 $\beta$  to promote viral replication by regulating K48 ubiquitination[J]. Journal of Virology, 2024, 98(3): e01686-23.
- [8] Yi H, Wang Q, Lu L, et al. PSMB4 degrades the porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp1 $\alpha$  Protein via the autolysosome pathway and induces the production of type I interferon[J]. Journal of Virology, 2023, 97(4): e00264-23.
- [9] Zheng Y, Jiang D, Sui C, et al. PRRSV NSP1 $\alpha$  degrades TRIM25 through proteasome system to inhibit host antiviral immune response[J]. Veterinary Microbiology, 2024, 296: 110173.
- [10] Han J, Rutherford M S, Faaberg K S. The porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp2 cysteine protease domain possesses both trans-and cis-cleavage activities[J]. Journal of Virology, 2009, 83(18): 9449-9463.
- [11] Bai Y Z, Wang S, Sun Y, et al. The full-length nsp2 replicase contributes to viral assembly in highly pathogenic PRRSV-2[J]. Journal of Virology, 2025, 99(1): e01821-24.
- [12] Li J, Zhang J, Sun P, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nonstructural protein 2 promotes the autophagic degradation of adaptor protein SH3KBP1 to antagonize host innate immune responses by enhancing K63-linked polyubiquitination of RIG-I[J]. Plos Pathogens, 2024, 20(10): e1012670.
- [13] Zhao S, Qian Q, Wang Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus degrades TANK-binding kinase 1 via chaperon-mediated autophagy to suppress type I interferon production and facilitate viral proliferation[J]. Veterinary Research, 2024, 55(1): 151.
- [14] Zhang W, Chen K, Guo Y, et al. Involvement of PRRSV NSP3 and NSP5 in the autophagy process[J]. Virology Journal, 2019, 16: 1-11.
- [15] Zhang X, Dong W, Wang X, et al. Exostosin glycosyltransferase 1 reduces porcine reproductive

- and respiratory syndrome virus infection through proteasomal degradation of nsp3 and nsp5[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(2): PP 101548-101548.
- [16] Duan H, Dong H, Wu S, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus non-structural protein 4 cleaves guanylate-binding protein 1 via its cysteine proteinase activity to antagonize GBP1 antiviral effect[J]. *Veterinary Research*, 2022, 53(1): 55.
- [17] Jiao S, Li C, Liu H, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection inhibits NF- $\kappa$ B signaling pathway through cleavage of IKK $\beta$  by Nsp4[J]. *Veterinary Microbiology*, 2023, 282: 109767.
- [18] Ke W, Zhou Y, Lai Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp4 positively regulates cellular cholesterol to inhibit type I interferon production[J]. *Redox Biology*, 2022, 49: 102207.
- [19] Zhang H, Li G, Zheng Y, et al. NSP4 promotes replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-2[J]. *Veterinary Microbiology*, 2024, 295: 110121.
- [20] Yuan S, Zhang N, Xu L, et al. Induction of apoptosis by the nonstructural protein 4 and 10 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156518.
- [21] Nan H, Lan J, Tian M, et al. The network of interactions among porcine reproductive and respiratory syndrome virus non-structural proteins[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 970.
- [22] Wang F, Amona F M, Pang Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp5 inhibits the activation of the Nrf2/HO-1 pathway by targeting p62 to antagonize its antiviral activity[J]. *Journal of Virology*, 2025: e01585-24.
- [23] Yang L, Wang R, Ma Z, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus antagonizes JAK/STAT3 signaling via nsp5, which induces STAT3 degradation[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(3): PP e02087-16.
- [24] Wang J, Sun H, Li R, et al. PRRSV non-structural protein 5 inhibits antiviral innate immunity by degrading multiple proteins of RLR signaling pathway through FAM134B-mediated ER-phagy[J]. *Journal of Virology*, 2024, 98(10): e00816-24.
- [25] Zhou Y, Li Y, Tao R, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp5 induces incomplete autophagy by impairing the interaction of STX17 and SNAP29[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(2): e04386-22.
- [26] Gu H, Zheng S, Han G, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus adapts antiviral innate immunity via manipulating MALT1[J]. *Mbio*, 2022, 13(3): e00664-22.
- [27] Liu K, Ma G, Liu X, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus counteracts type I interferon-induced early antiviral state by interfering IRF7 activity[J]. *Veterinary Microbiology*, 2019, 229: 28-38.
- [28] Wang T, Xia D S, Tian X X, et al. Antigenicity, epitope mapping, and intracellular distribution of the NSP7 $\alpha$  protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 265: 130944.
- [29] Liu Y, Hu Y, Chai Y, et al. Identification of nonstructural protein 8 as the N-terminus of the RNA-dependent RNA polymerase of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *Virologica Sinica*, 2018, 33: 429-439.
- [30] Jing H, Song T, Cao S, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor X1 restricts porcine reproductive and respiratory syndrome virus-2 replication by interacting with viral Nsp9[J]. *Virus Research*, 2019, 268: 18-26.
- [31] Zhao Y, Song Z, Bai J, et al. ZAP, a CCCH-type zinc finger protein, inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication and interacts with viral Nsp9[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(10): PP e00001-19.
- [32] Zhang L, Pan Y, Xu Y, et al. Paraoxonase-1 facilitates PRRSV replication by interacting with viral nonstructural protein-9 and inhibiting type I interferon pathway[J]. *Viruses*, 2022, 14(6): 1203.
- [33] Wei R, Zhang X, Wang X, et al. PDCD4 restricts PRRSV replication in an eIF4A-dependent manner and is antagonized by the viral nonstructural protein 9[J]. *Journal of Virology*, 2024, 98(5): e00060-24.
- [34] Jin H, Zhou L, Ge X, et al. Cellular DEAD-box RNA helicase 18 (DDX18) promotes the PRRSV replication via interaction with virus nsp2 and nsp10[J]. *Virus Research*, 2017, 238: 204-212.
- [35] Zhang H, Chen J, Yu C, et al. Innate immune evasion of PRRSV nsp11 through degradation of the HDAC2 by its endoribonuclease activity[J]. *Viruses*, 2024, 16(5): 678.
- [36] Zheng S, Gu H, Han G, et al. Porcine reproductive

- and respiratory syndrome virus nsp11 antagonizes broad antiviral effects of MCPIP1 by inducing interleukin-17 expression[J]. *Journal of Virology*, 2021, 95(22): PP e01119-21.
- [37] Yang L, He J, Wang R, et al. Nonstructural protein 11 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus induces STAT2 degradation to inhibit interferon signaling[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(22): PP e01352-19.
- [38] Wang T Y, Fang Q Q, Cong F, et al. The Nsp12-coding region of type 2 PRRSV is required for viral subgenomic mRNA synthesis[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2019, 8(1): 1501-1510.
- [39] Li L, Bai Y, Zhou Y, et al. PSMB1 inhibits the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by recruiting NBR1 to degrade nonstructural protein 12 by autophagy[J]. *Journal of Virology*, 2023, 97(1): e01660-22.
- [40] Wissink E H J, Kroese M V, Maneschijn-Bonsing J G, et al. Significance of the oligosaccharides of the porcine reproductive and respiratory syndrome virus glycoproteins GP2a and GP5 for infectious virus production[J]. *Journal of General Virology*, 2004, 85(12): 3715-3723.
- [41] Shi X, Fan X, Nie S, et al. Identification of a linear B-cell epitope on glycoprotein (GP) 2a of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 139: 1288-1294.
- [42] Chaudhari J, Leme R A, Durazo-Martinez K, et al. A single amino acid substitution in porcine reproductive and respiratory syndrome virus glycoprotein 2 significantly impairs its infectivity in macrophages[J]. *Viruses*, 2022, 14(12): 2822.
- [43] Chen Y, Huo Z, Jiang Q, et al. The significance of the 98th amino acid in GP2a for porcine reproductive and respiratory syndrome virus adaptation in Marc-145 cells[J]. *Viruses*, 2024, 16(5): 711.
- [44] Wu W, Fang Y, Farwell R, et al. A 10-kDa structural protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus encoded by ORF2b[J]. *Virology*, 2001, 287(1): 183-191.
- [45] Li L, Zhao K, Gao F, et al. Restriction of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by galectin-1[J]. *Veterinary Microbiology*, 2019, 235: 310-318.
- [46] Pujhari S, Zakhartchouk A N. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus envelope (E) protein interacts with mitochondrial proteins and induces apoptosis[J]. *Archives of Virology*, 2016, 161: 1821-1830.
- [47] De Lima M, Ansari I H, Das P B, et al. GP3 is a structural component of the PRRSV type II (US) virion[J]. *Virology*, 2009, 390(1): 31-36.
- [48] Ding G, Liu J, Shao Q, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus structural protein GP3 regulates claudin 4 to facilitate the early stages of infection[J]. *Journal of Virology*, 2020, 94(20): PP e00124-20.
- [49] Meulenberg J J, Petersen-Den Besten A, De Kluyver E P, et al. Characterization of proteins encoded by ORFs 2 to 7 of Lelystad virus[J]. *Virology*, 1995, 206(1): 155-163.
- [50] Cui Z, Zhou L, Zhao S, et al. The host E3-ubiquitin ligase TRIM28 impedes viral protein GP4 ubiquitination and promotes PRRSV replication[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(13): 10965.
- [51] Li W, Zhang M, Wang Y, et al. PRRSV GP5 inhibits the antiviral effects of chaperone-mediated autophagy by targeting LAMP2A[J]. *Mbio*, 2024, 15(8): e00532-24.
- [52] Zhang S, Zeng L, Su B, et al. The glycoprotein 5 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus stimulates mitochondrial ROS to facilitate viral replication[J]. *Mbio*, 2023, 14(6): e02651-23.
- [53] Zhang X, Chen Y, Li S, et al. MARCO inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection through intensifying viral GP5-induced apoptosis[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(3): e04753-22.
- [54] Faaberg K S, Plagemann P G. The envelope proteins of lactate dehydrogenase-elevating virus and their membrane topography[J]. *Virology*, 1995, 212(2): 512-525.
- [55] Zhang M, Han X, Osterrieder K, et al. Palmitoylation of the envelope membrane proteins GP5 and M of porcine reproductive and respiratory syndrome virus is essential for virus growth[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(4): e1009554.
- [56] Zhao K, Li L, Jiang Y, et al. Nucleocapsid protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus antagonizes the antiviral activity of TRIM25 by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination [J]. *Veterinary Microbiology*, 2019, 233: 140-146.

- [57] Chen J, Zhao S, Cui Z, et al. MicroRNA-376b-3p promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by targeting viral restriction factor TRIM22[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(2): e01597-21.
- [58] Van Breedam W, Delputte P L, Van Gorp H, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus entry into the porcine macrophage[J]. *Journal of General Virology*, 2010, 91(7): 1659-1667.
- [59] Kim H S, Kwang J, Yoon I J, et al. Enhanced replication of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus in a homogeneous subpopulation of MA-104 cell line[J]. *Archives of Virology*, 1993, 133: 477-483.
- [60] Delputte P L, Vanderheijden N, Nauwynck H J, et al. Involvement of the matrix protein in attachment of porcine reproductive and respiratory syndrome virus to a heparinlike receptor on porcine alveolar macrophages[J]. *Journal of Virology*, 2002, 76(9): 4312-4320.
- [61] Vanderheijden N, Delputte P L, Favoreel H W, et al. Involvement of sialoadhesin in entry of porcine reproductive and respiratory syndrome virus into porcine alveolar macrophages[J]. *Journal of Virology*, 2003, 77(15): 8207-8215.
- [62] 任钰为,江一波,张淑君. 唾液酸黏附素 SN 及其介导 PRRSV 感染猪肺泡巨噬细胞的研究进展[J]. *湖北农业科学*, 2011, 50(11): 2168-2173.
- [63] Breedam VW, 胡小华. 猪繁殖与呼吸综合征病毒 M/GP5 糖蛋白复合物以唾液酸依赖方式与 Sn 受体结合[J]. *中国畜牧兽医*, 2010, 37(05): 25.
- [64] Duan X, Nauwynck H J, Favoreel H W, et al. Identification of a putative receptor for porcine reproductive and respiratory syndrome virus on porcine alveolar macrophages[J]. *Journal of Virology*, 1998, 72(5): 4520-4523.
- [65] Delputte P L, Nauwynck H J. Porcine arterivirus entry in macrophages: Heparan sulfate-mediated attachment, sialoadhesin-mediated internalization, and a cell-specific factor mediating virus disassembly and genome release[C]. *The Nidoviruses: Toward Control of SARS and other Nidovirus Diseases*. Boston, MA: Springer US, 2006: 247-252.
- [66] Fabrick B O, Dijkstra C D, van den Berg T K. The macrophage scavenger receptor CD163[J]. *Immunobiology*, 2005, 210(2-4): 153-160.
- [67] Yu P, Wei R, Dong W, et al. CD163ΔSRCR5 MARC-145 cells resist PRRSV-2 infection via inhibiting virus uncoating, which requires the interaction of CD163 with calpain 1[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 10: 3115.
- [68] Wang L, Li R, Geng R, et al. Heat shock protein member 8 (HSPA8) is involved in porcine reproductive and respiratory syndrome virus attachment and internalization[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(1): e01860-21.
- [69] Kreutz L C, Ackermann M R. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus enters cells through a low pH-dependent endocytic pathway[J]. *Virus Research*, 1996, 42(1-2): 137-147.
- [70] Misinzo G, Delputte P, Nauwynck H. Involvement of proteases in porcine reproductive and respiratory syndrome virus uncoating upon internalization in primary macrophages[J]. *Veterinary Research*, 2008, 39(6): PP 55.
- [71] Hou J, Li R, Qiao S, et al. Elastase-mediated membrane fusion of highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus at host cell surface[J]. *Veterinary Microbiology*, 2020, 250: 108851.
- [72] Lee C, Yoo D. The small envelope protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus possesses ion channel protein-like properties[J]. *Virology*, 2006, 355(1): 30-43.
- [73] Yang K, Dong J, Li J, et al. The neonatal Fc receptor (FcRn) is required for porcine reproductive and respiratory syndrome virus uncoating[J]. *Journal of Virology*, 2024: e01218-24.
- [74] Nan H, Lan J, Tian M, et al. The network of interactions among porcine reproductive and respiratory syndrome virus non-structural proteins[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 970.
- [75] Posthuma C C, Pedersen K W, Lu Z, et al. Formation of the arterivirus replication/transcription complex: a key role for nonstructural protein 3 in the remodeling of intracellular membranes[J]. *Journal of Virology*, 2008, 82(9): 4480-4491.
- [76] Song J, Liu Y, Gao P, et al. Mapping the nonstructural protein interaction network of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(24): PP e01112-18.
- [77] Hu Y, Ke P, Gao P, et al. Identification of an intramolecular switch that controls the interaction of helicase nsp10 with membrane-associated nsp12 of

- porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *Journal of Virology*, 2021, 95(17): PP e00518-21.
- [78] Deng H, Xin N, Zeng F, et al. A novel amino acid site of N protein could affect the PRRSV-2 replication by regulating the viral RNA transcription[J]. *BMC Veterinary Research*, 2022, 18(1): 171.
- [79] Wang Q, Yi H, Chen A, et al. RAP1 is essential for PRRSV replication and the synthesis of the viral genome[J]. *Veterinary Microbiology*, 2025, 301: 110361.
- [80] Yuan C, Guan K, Zhang G. STEAP3 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by regulating fatty acid and lipid droplet synthesis[J]. *Veterinary Sciences*, 2025, 12(2): 147.
- [81] Zhang Q, Zhang M, Qi X, et al. Ssc-miR-361-3p suppresses Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) replication and its in vivo expression in mice[J]. *Biochemical Genetics*, 2025: 1-16.
- [82] Wang Y, Li C, Deng Q, et al. EDC3 protein of P-Body suppresses PRRSV proliferation and functions by upregulating MyD88[J]. *Veterinary Microbiology*, 2025: 110414.
- [83] Wu X, Cong X, Jiang P, et al. *Sus scrofa* RNase L inhibits PRRSV replication by activation of type I IFN signaling pathway and apoptosis[J]. *Veterinary Microbiology*, 2025, 302: 110392.
- [84] Jing H, Liu Y, Peng Z, et al. The UP1 domain is essential for the facilitation effect of HnRNP A1 on PRRSV-2 replication[J]. *Virology*, 2025, 603: 110378.
- [85] Guo R, Yan X, Li Y, et al. A swine arterivirus deubiquitinase stabilizes two major envelope proteins and promotes production of viral progeny[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(3): e1009403.
- [86] Li X, Sun R, Guo Y, et al. N-acetyltransferase 9 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus proliferation by N-terminal acetylation of the structural protein GP5[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(1): e02442-22.
- [87] Lei X, Jiang Y, Yu W, et al. Intermolecular disulfide bond of PRRSV GP5 and M facilitates VLPs secretion and cell binding[J]. *Veterinary Microbiology*, 2024, 298: 110249.
- [88] Wissink E H, Kroese M V, Van Wijk H A, et al. Envelope protein requirements for the assembly of infectious virions of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *Journal of Virology*, 2005, 79(19): 12495-12506.