

# 禽白血病/肉瘤病毒肿瘤基因及其与致肿瘤机制的关系

陈浩, 王一新, 赵鹏, 李建亮, 李德庆, 崔治中\*

(山东农业大学动物医学院/山东省畜禽疫病防控工程技术研究中心, 泰安 271018)

**摘要:** 根据致瘤机制的差异, 禽白血病/肉瘤病毒可以分为两大类, 其差异主要在于所表达肿瘤基因的不同。慢性转化型病毒通过插入启动机制间接激活细胞原癌基因, 肿瘤形成速度缓慢; 急性转化型病毒则是直接转录表达病毒自身基因组中的病毒肿瘤基因, 从而诱导肿瘤的快速形成。作者拟对禽白血病/肉瘤病毒肿瘤基因及其与致肿瘤机制的关系进行综述。

**关键词:** 细胞原癌基因; 病毒肿瘤基因; 插入启动; 急性转化型病毒

中图分类号: S852.659.3

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2012)03-0336-07

## The Relationship between Oncogene and Oncogenesis Mechanism of Avian Leukosis/Sarcoma Viruses

CHEN Hao, WANG Yi-xin, ZHAO Peng, LI Jian-liang, LI De-qing, CUI Zhi-zhong\*

(College of Veterinary Medicine, Shandong Agricultural University/Shandong Engineering Research Center for Animal Disease Control and Prevention, Tai'an 271018, China)

**Abstract:** Avian leukosis/sarcoma viruses were divided into two categories according to the difference of the activated oncogenes. Non-acute transforming virus can cause tumors by insertional activation of cellular proto-oncogene with a long latency, while acute transforming virus can induce a fast tumorigenesis through direct transcription of viral oncogene. This paper will review the relationship between the oncogenesis mechanism and oncogenes.

**Key words:** cellular proto-oncogene; viral oncogene; insertional activation; acute transforming virus

禽白血病/肉瘤病毒群(Avian leukosis/sarcoma viruses)是禽反转录病毒科中 $\alpha$ -反转录病毒属成员的统称, 它们具有相似的物理特性和分子生物学特征, 可以引发鸡的淋巴细胞性/成红细胞性/骨髓细胞性等白血病和各种实质性肉瘤<sup>[1]</sup>。该群病毒具有复杂的致瘤谱系, 一般情况下, 一种病毒除了引起其特征性的肿瘤外, 还能引起其他肿瘤, 这主要取决于病毒株、接种剂量、接种途径及宿主年龄和遗传特性等因素<sup>[2-5]</sup>; 在诱导产生肿瘤速度方面, 由于致肿瘤机制的不同可以分为急性转化型和慢性转化型病毒两大类, 而这与肿瘤基因有着密切关系。

肿瘤的发生是以肿瘤基因(Oncogene)的启动表达为基础的, 在病毒诱发的肿瘤中, 肿瘤基因有2种, 一种是细胞肿瘤基因(Cellular oncogene), 另一种是病毒肿瘤基因(Viral oncogene)。细胞肿瘤基因是动物机体内正常的功能基因, 其基因产物一般为细胞的生长因子、生长因子受体、信号诱导因子或DNA转录因子等, 表达改变后将无法调节细胞的增殖或分化, 继而导致细胞转化、无限增殖甚至形成肿瘤。病毒肿瘤基因则是反转录病毒和宿主染色体发生基因重组后的产物, 即将细胞肿瘤基因俘获并使其成为病毒自身基因组结构的一部分, 为此细胞肿

收稿日期: 2011-08-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31172330)

作者简介: 陈浩(1983-), 男, 山东临沂人, 博士研究生, 主要从事分子病毒学研究, E-mail: haochen1983@126.com

\* 通讯作者: 崔治中, E-mail: zzcui@sdau.edu.cn

瘤基因由于其起源性也被称为原癌基因(Proto-oncogene)。二者区别在于 *v-onc* 无内含子,外显子也会有微小的差别,经常会出现碱基取代或缺失等突变。

作者拟以急性和慢性转化型病毒分类为基础,对该群病毒致肿瘤机制与致瘤基因二者之间的关系进行综述。

## 1 慢性转化型病毒

这类病毒在感染动物后,一般在几周或几个月的时间内出现肿瘤,如淋巴细胞性白血病、髓细胞瘤、上皮性细胞瘤、血管瘤、动脉硬化病等。除去毒株、攻毒剂量、感染途径和宿主年龄等因素,一个极其重要的原因便是此类病毒基因组中不含有致瘤基因,它们致肿瘤是通过 LTR 插入机制,间接启动宿主染色体基因组中的原癌基因,因此致瘤潜伏期较长。

病毒导致的细胞转化及肿瘤形成是前病毒 LTR 元件影响宿主基因表达的一种反映,这种影响效应可以分为 2 种情况。一种情况是,前病毒以宿

主基因转录同方向形式插入到原癌基因的上游(同时在细胞启动子的下游),3'-LTR 启动子启动转录并通读细胞原癌基因,使该基因不再受细胞原来启动子的转录调控,从而增加原癌基因的转录水平,该过程被称之为启动子插入<sup>[6]</sup>(图 1A)。当被调控的原癌基因对细胞生长产生影响时,随之便可能导致细胞转化。另一种情况是,前病毒反向插入到原癌基因的上游,或是以正向或反向插入到目的基因的下游(图 1B),通过 U3 区增强子序列增强原癌基因上游细胞启动子的启动作用,进而提高原癌基因的转录,这个过程称之为增强子激活<sup>[7]</sup>。有研究报告<sup>[8]</sup>,即使在相隔较长距离的情况下(插入距离  $> 10^5$  bp),U3 增强子也可以增强原癌基因的启动子,推测这可能是由于染色质缠连成环的原因。与前者相比,这是一种较为频发的现象,可能是因其插入位点较多。然而,在宿主的整个生命活动中,这两种插入启动的概率仍然较低,而且多次插入才可能会导致一次转化,另外再加上细胞抑癌基因的作用,这类肿瘤形成机制总体上而言是低效率且缓慢的。

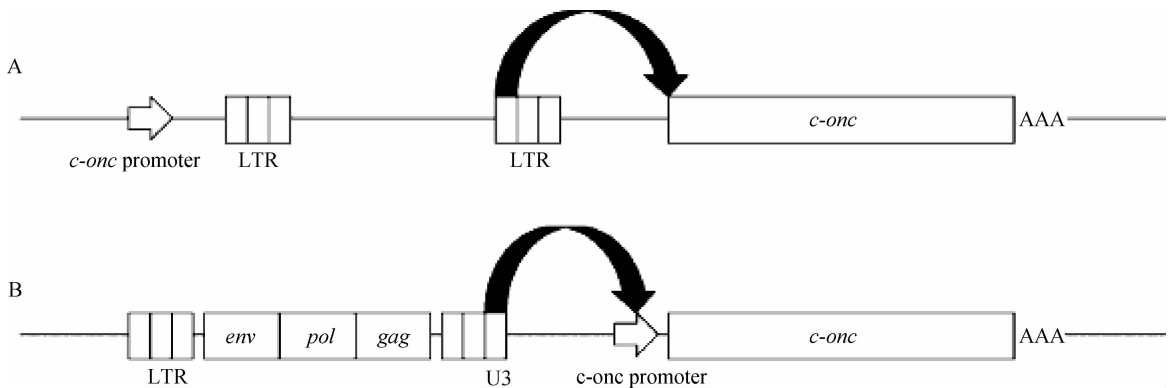


图 1 细胞原癌基因的插入启动机制

Fig. 1 Insertional activation of cellular proto-oncogenes

具有慢性致瘤特征的病毒,主要有淋巴细胞性白血病病毒(LLV)和髓细胞瘤病毒。前者在临床中的 A/B/C/D 亚群中均有分布,外源性 ALV 插入激活 *c-myc* 或 *c-myb* 基因而引起 B 淋巴细胞瘤<sup>[9-10]</sup>,感染前期因转移性病变而观察不到明显肿瘤,一般到 120 日龄或更大时才能完全产生肿瘤;而后者则主要是 J 亚群病毒,其引发的肿瘤通常由高度分化的髓细胞组成,分布于骨骼表面,并常浸润至肝脏、脾脏等器官形成肉眼可见的肿瘤结节,原型株 HPRS-103 及若干 J 亚群毒株诱发髓细胞瘤的分子机制表明 *c-myc* 基因被激活<sup>[11]</sup>。值得一提的是,前

两年在我国蛋鸡群中普遍发生的血管瘤,既有 A/B 亚群毒株,也有 J 亚群毒株<sup>[12]</sup>,而究竟是机体内的哪一类肿瘤基因被激活目前尚无结论。该类病毒因具备完整复制能力和较慢的致瘤特性,使其在自然发病的肿瘤中往往更易被分离到。

## 2 急性转化型病毒

这类病毒能够在几天或几周内诱导体内外肿瘤的转化,导致各种类型的白血病或实质性肿瘤(一般是肉瘤)。大多数的急性转化型病毒具备两个定义性特征。

首先,病毒基因组结构中含有病毒致瘤基因(*v-onc*),该基因具有高水平的特异性转化能力。其次,这类病毒往往具备复制缺陷型特征(后面所述 Prague、Schmidt-Ruppín 株等除外)。这是由于在重组过程中,其原本完整的基因组结构常常会因肿瘤基因的获得而发生部分置换或缺失,通常情况下会缺失全部 *pol* 基因,*gag* 和 *env* 基因部分缺失,因此其基因组结构组成是 5'LTR- $\Delta$ *gag-*onc*- $\Delta$ *env*-3'LTR。由于它不能编码 SU、TM、IN、RT 等生产传染性病毒粒子所必需的结构/功能蛋白,致使此类病毒不具备复制能力,在这种情况下,它便需要具有完整复制能力的慢性转化型病毒作为“辅助病毒”,借助它们所编码的衣壳、囊膜蛋白等包装自己的核酸芯髓来完成增殖下一代病毒粒子的任务。*

这类病毒的致瘤机理在于:病毒先是在完整型病毒所产生的反转录酶和整合酶等作用下形成前病毒 DNA,然后又经自身 LTR 启动转录翻译程序,使 *v-onc* 同其上游的结构功能基因共同融合表达,得到融合肿瘤蛋白。这种方式可以使肿瘤基因产物“直接”得到启动表达,并进而转化易感细胞和组织,快速形成肿瘤(图 2)。

此类病毒数量广泛,基本上囊括了除淋巴细胞性白血病病毒(LLV)以外的禽白血病/肉瘤病毒群中的所有成员。目前该群病毒已被鉴定的肿瘤基因有 16 种之多,如 *src*、*fps*、*yes*、*ros*、*eyk*、*jun*、*qin*、*maf*、*crk*、*erbA*、*erbB*、*sea*、*myb*、*ets*、*myc*、*mil* 等(表 1)。禽白血病/肉瘤病毒群中几种主要的缺陷型病毒及其相应的肿瘤基因并结合基因结构见图 3。

表 1 根据病毒的致瘤基因对急性转化型禽白血病/肉瘤病毒的分类

Table 1 Different acute transforming Avian leukosis/sarcoma viruses with different viral oncogenes

病毒 Virus	毒株 Isolate	所携带的致瘤基因 Viral oncogenes	瘤基因产物 Product of oncogene	形成的主要肿瘤 Induced tumors	体外能转化的细胞 Transformed cells
RSV	RSV/ B77/ S1/ S2	<i>src</i>	Nr ptk	肉瘤	成纤维细胞
FSV	FuSV/PRCII	<i>fps</i>	Nr ptk	肉瘤	成纤维细胞
Y73SV	Y73	<i>yes</i>	Nr ptk	肉瘤	成纤维细胞
UR2SV	UR2	<i>ros</i>	R ptk	肉瘤	成纤维细胞
AEV	ES4	<i>erbA</i> 、 <i>erbB</i>	Tf/R ptk	成红细胞性白血病/肉瘤	成红细胞/成纤维细胞
	R	<i>erbA</i> 、 <i>erbB</i>	Tf/R ptk	成红细胞性白血病	
	H	<i>erbB</i>	R ptk	成红细胞性白血病/肉瘤	
	S13	<i>sea</i>	R ptk	成红细胞性白血病/肉瘤	
AMV	E26/AMV	<i>myb</i> 、 <i>ets</i>	Tf	成红细胞性白血病/肉瘤	成髓细胞
MCV	MC29/CMII/OK10 966	<i>myc</i>	Tf	成髓细胞性白血病 髓细胞瘤	未成熟巨噬细胞

Nr ptk. 非受体蛋白酪氨酸激酶;R ptk. 受体蛋白酪氨酸激酶;Tf. 转译因子

Nr ptk. Non-receptor protein tyrosine kinase;R ptk. Receptor protein tyrosine kinase;Tf. Transcription factor

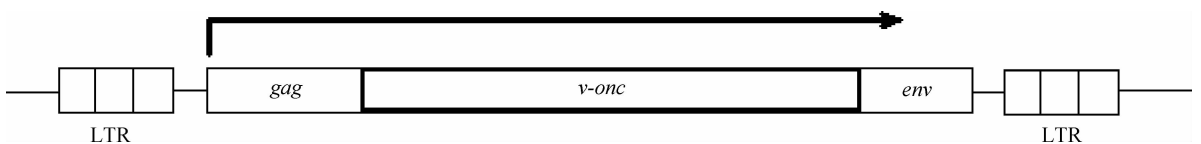


图 2 病毒肿瘤基因直接表达的急性致瘤机制

Fig. 2 The acute oncogenesis mechanism mediated by viral oncogenes

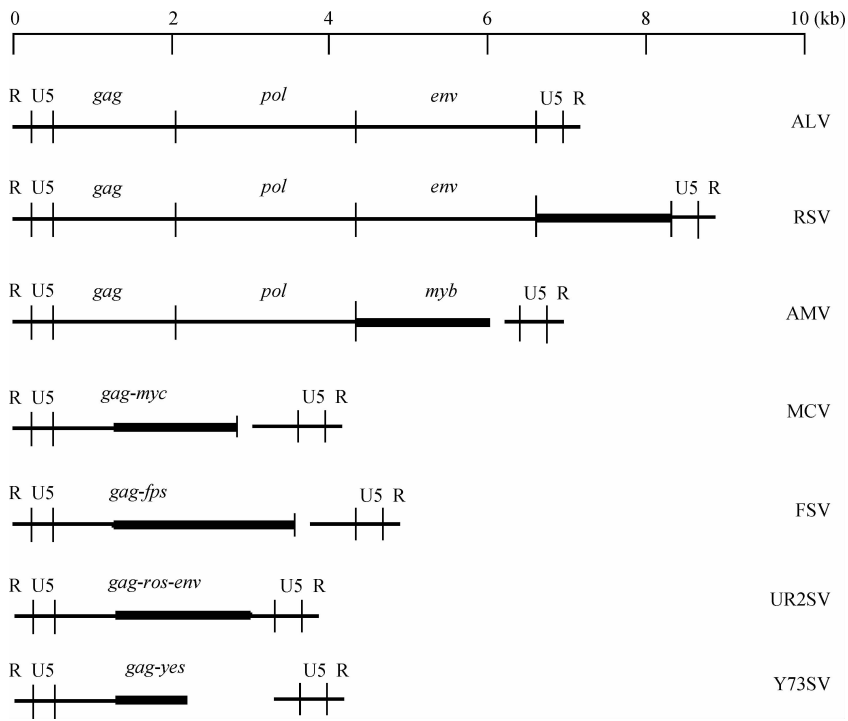


图 3 急性转化型禽白血病/肉瘤病毒的基因组结构

Fig. 3 The genome structures of different acutely transforming AL/SVs

## 2.1 劳斯肉瘤病毒 (Rous Sarcoma Virus, RSV)

1909 年 Rous 等首次报道了该病毒,随后其他数种不同的急性转化型反转录病毒相继被鉴定,但是该病毒作为急性病毒的经典原型株,则得到了最为详细深入的研究。这类病毒含有 *src* 肿瘤基因 (Sarcoma 的缩写),有 2 种基因型病毒。一种是 *src* 作为额外独立基因直接排列于 *env* 基因后面,属于复制完整型,病毒 RNA 大小约 9.3 kb 左右,这也是目前已知的唯一一类携带有病毒肿瘤基因的完整型病毒,试验研究中常用的有 Prague、Schmidt-Ruppin 株等。另一种是 *src* 基因取代 *env* 基因插入到 *pol* 基因后,属于复制缺陷型,如高滴度 Byan、BH-RSV 株等。Schmidt-Ruppin-A/C/D 株基因组中 *v-src* 全长为 1 581 bp (B 株为 1 608 bp,在第 7 个外显子前端处多出 27 个碱基),有自己的起始和终止密码子,编码独立的大小约 60 ku 的肿瘤蛋白,其生物学功能是作为蛋白激酶使酪氨酸发生磷酸化。*src* 基因序列被认为包含有致癌的全部信息<sup>[13]</sup>,Fung 等人将 2  $\mu$ g 的 *v-src* 线性片段直接皮下注射到雏鸡的翅翼下,在 3~4 周内观察到有 70% 的鸡在接种部位出现直径 1~2 厘米的肉瘤结节,随后便退化,而且在肉瘤中检测不到完整的外源性病毒,这表明该肿瘤是由 *v-src* 基因序列直接整合到宿主的靶细胞基因组后形成

的,而不是由外源性病毒引起。此外,研究者发现在肉瘤的发展过程中总伴随着 *src* 基因表达量的增加,据报道在 RSV 感染细胞中的 pp60<sup>v-src</sup> 表达含量是相应的未被 RSV 感染的细胞中 pp60<sup>c-src</sup> 的 50~100 倍<sup>[14]</sup>,这表明 Src 蛋白在肉瘤形成中有关键作用。实验室常见的 RSV 分别属于 A、B、C、D、E 亚群和缺陷型病毒。*c-src* 基因位于鸡体 20 号染色体第 5 036 245—5 043 585 位,长 7 341 bp,含 12 个外显子。

## 2.2 骨髓细胞瘤病毒 (Myelocytomatosis Virus, MCV)

该类病毒在临床上常引起鸡的髓细胞瘤病变,而这也是 20 世纪 90 年代初所发现的 ALV-J 亚群病毒所表现的特征性病理变化,并为当前我国科研工作者所熟知,作为区分其他肿瘤病或是其他亚群白血病的主要依据之一。而在早于 ALV-J 发现以前,此类病毒即以急性缺陷型病毒的形式而广泛存在于自然界中。其代表性毒株有 MC29、FH3、CMII、OK10 等,致癌基因称为 *myc* (Myelocytomatosis 的缩写)。这些病毒编码的 V-MYC 蛋白特征各异,在 MC29、FH3 和 CMII 中,*myc* 基因是以  $\Delta$ GAG-MYC 融合蛋白(相对分子质量分别是 110、149、90 ku)的形式表达的<sup>[15-17]</sup>,而 OK10 则编码 200 ku 的  $\Delta$ gag- $\Delta$ pol-myc 融合蛋白<sup>[18-19]</sup>。

近年来 Venugopal 课题组从 HPRS-103 毒株感染鸡体所获得的髓细胞瘤中分离到了 1 株急性病毒 966 株,它也含有 1 个类似的 *gag-myc* 融合基因,编码 72 ku 的融合蛋白<sup>[11]</sup>。其基因组同 HPRS-103 的相似性极高,只是整个 *pol* 基因以及部分 *gag* 和部分 *env* 基因被长度为 1 491 bp 的 *v-myc* (大至相当于 *c-myc* 上的外显子 2 和 3 两部分,而 MC29 中 *myc* 长度为 1 585 bp) 所取代,因此认为 966 株是 HPRS-103 同鸡体 *c-myc* 的重组产物。而大多数带有 *myc* 基因的反转录病毒,其携带的 *myc* 基因序列几乎都是一致的,所以 GAG-MYC 融合蛋白大小的差异就主要取决于该蛋白中 GAG 部分的长度。但是 *v-myc* 基因的点突变及其同病毒结构基因衔接位点处仍然会存在一定的差别,这在分离鉴定 966 株的同时还获得了其他若干缺陷变异株中可以得到证实。在细胞培养方面,急性毒株中的许多病毒可以转化体外培养的鸡骨髓细胞和单核细胞(如 966 株),而 HPRS-103 和其他 ALV-J 毒株却没有这方面的特性,但值得注意的是,这种体外转化细胞的特性随鸡品系的不同呈现出差别易感性。

*c-myc* 基因位于鸡体的 2 号染色体第 145 392 353—145 394 591 位,长 2 239 bp,由 3 个外显子及 2 个内含子组成,第 1 个外显子不编码,只起调节作用,只有外显子 2 和 3 与 *v-myc* 相对应,编码 1 个含有 439 个氨基酸的蛋白质,且在物种之间存在高度保守性;它是一种可使细胞无限增殖,促进细胞分裂的基因,属核蛋白基因,产物为磷酸化蛋白 p62,定位于细胞核内,具有与染色体 DNA 结合的特性,在调节细胞生长、分化及恶性转化中发挥作用,其在感染和未感染的细胞中表达量没有差异。

### 2.3 Fujinami 肉瘤病毒 (Fujinami Sarcoma Virus, FSV)

该病毒于 1914 年从日本分离到,起初曾认为它和 RSV 是同一病毒的不同毒株,但经序列分析后发现它是另外一种完全不同的肉瘤病毒<sup>[20]</sup>,其基因组 RNA 长 4 463 bp,缺失整个 *pol* 和 *env* 基因,含有 *fps* 致癌基因,长度为 2 622 bp,完全替换整个 *pol* 和 *env* 基因,同前端部分 *gag* 基因融合表达 130 ku 大小的融合蛋白。它与 RSV-P60 蛋白在 C-末端的 280 个氨基酸(包括磷酸化酪氨酸残基)之间有 40% 的相似性,推测 *fps* 基因的 3' 端区段同 *src* 基因可能是起源于共同的先祖序列;同时该区段对 FPS 致癌蛋白的酪氨酸激酶活性及转化细胞的能力是很重要的。此外,FSV-U3 区无论是从其整体结构还是基因序列上与

内源性病毒 *ev1-U3* 区都有很近的亲缘关系。

之后发现的 PRCII 毒株,使人们对 *fps* 致癌基因有了进一步的认识。与 Fujinami 病毒相比,PRCII 基因组在 *fps* 中间部分缺失 1 020 个碱基,在左侧与 *gag* 基因衔接位点处稍有不同,前者中的 *gag* 基因部分更短,但是 *fps* 基因起始序列是一致的;在右侧衔接处,研究认为插入位点并不是严格限定的,可以在 *fps* 基因第 1 999—2 017 位之间的任何部分,靶序列可能是位于第 303、1 999、2 013 位的 CTCG<sup>[21]</sup>。在生物学特性方面,PRCII 株具有较为低效的细胞转化和致肿瘤能力。为了确定 *v-fps* 基因中对细胞转化和致瘤效率起关键作用的区域,研究者们构建了数个 FSV 缺失突变株病毒<sup>[22]</sup>,结果发现缺失 *fps-3'* 端激酶活性区的毒株失去转化能力;缺失中间部分的毒株仍然保持着细胞转化和致肿瘤能力,只是效率比野毒感染低 10 倍;而 5' 端大段缺失的毒株则完全失去肿瘤形成能力。这表明 *v-fps* 基因的 3' 端对于细胞转化是必要的,但并不是足够的,5' 端也具有重要作用,而中间部分区域并不是致瘤所必需的。其细胞同源物 *c-fps* 编码蛋白为 NCP98,具备 P130<sup>fos</sup> 中致癌蛋白部分的功能<sup>[23]</sup>。*c-fps* 位于鸡体 10 号染色体第 22 258 952—22 265 115 位,含有 19 个外显子。

### 2.4 成髓细胞性白血病病毒 (Avian Myeloblastosis Virus, AMV)

该类病毒以成髓细胞为靶细胞,常造成外周血中该类细胞的增多。AMV 和 E26 株是其典型毒株,前者的 RNA 基因组长 7.5 kb,而后者则为 5.7 kb,均含有 *myb* 致癌基因(Myeloblastosis 的缩写),但二者又有不同,前者 *v-myb* 基因长约 1.1 kb,仅取代 *env* 基因的大部,并以独立形式表达 48 ku 的肿瘤蛋白,而后者则是以  $\Delta gag-myb$  (*myb* 长约 0.8 kb) 的形式编码 135 ku 的融合蛋白,研究者认为这很有可能就是二者致瘤特性差异(前者仅能引起成髓细胞增多症,而后者则还可能引起成红细胞增多病)的原因所在<sup>[24]</sup>。此外,E26 中在 *myb* 后还有一个细胞来源的基因 *ets*,后来经证实 *ets* 对致瘤并无作用,这也排除了一开始将 E26 视为双致癌基因致病典型毒株的推论<sup>[25]</sup>。细胞同源物 *c-myb* 编码的蛋白大小约为 75 ku,证明 p48 是经转化后改变的部分原癌基因产物<sup>[26]</sup>。其辅助病毒称为 MAV (Myeloblastosis-associated virus),如 MAV-1、MAV-2 等。

*c-myb* 基因位于鸡体 3 号染色体第 57 630 009—57 651 655 位,长 21 647 bp,含 14 个

外显子;其编码的蛋白是一种转译因子,此外作为 DNA 结合蛋白在控制造血祖细胞的增殖和分化方面起着关键作用。其分为 3 个功能区: N-末端的 DNA 结合区、位于中间部位的转录激活区以及 C-末端的转录阻遏区。*c-myb* 基因的 N 端或 C 端的截断都会增加转化和超激活的能力。

## 2.5 UR2 肉瘤病毒(UR2 Sarcoma Virus, UR2SV)

UR2SV 于 1963 年分离自美国的肉瘤病鸡, RNA 基因组全长 3 166 bp, 致瘤基因为 *ros*<sup>[27]</sup>, 长度 1 274 bp, 以  $\Delta gag-ros-\Delta gp37$  的形式共同融合表达(因此自身并无起始和终止密码子), 编码大小约为 68 ku 融合蛋白。其细胞同源物为 ROS1<sup>[28]</sup>。*c-ros* 基因位于鸡体 2 号染色体第 66 116 675—66 189 021 位, 长 72 347 bp, 含 44 个外显子, 转录本长度为 8 001 bp。

此外, 还有成红细胞性白血病病毒, 含有致瘤基因 *erbA/erbB*<sup>[29]</sup>; Y73 肉瘤病毒, 其致瘤基因为 *yes*<sup>[30]</sup> 等。

在由反转录病毒引发的自然肿瘤中, 这类病毒只占很小的一部分, 究其原因, 一方面是此类病毒在复制增殖过程中需要辅助病毒的参与; 另一方面则是它们引发的急性恶性肿瘤降低了水平传播的可能性。但是, 反转录病毒基因组上的致瘤基因直接转化和急性病毒的产生这种现象在许多反转录病毒感染中是普遍存在的, 试验证明, 在实验室感染的迟发型髓细胞瘤中分离到含 *v-myc* 急性转化毒株的概率高达 60%<sup>[31]</sup>; 另据报道, 在最佳条件下, *c-erbB* 被激活的发生概率可高达 50%<sup>[32]</sup>; 而有关 ALV 其他亚群在感染过程中产生急性转化型病毒概率高低的资料, 目前还极其有限。究其原因, 是由于其产生频率的不确定性取决于多种因素, 诸如反转病毒的插入位置和方向、重组衔接位置、包装信号的有无以及引物结合位点等。

国外有关禽白血病/肉瘤病毒的肿瘤基因及其致瘤机制的研究大多集中于 20 世纪八九十年代, 后来由于各国采取的根除净化措施使该病得到了基本控制, 研究的力度便减缓下来。国内该病自 2000 年以来开始被报道<sup>[33]</sup>, 近些年已渐成流行趋势, 而众多研究却鲜有涉足肿瘤基因领域, 究其原因可能是在临床中大多见到的都是慢性致瘤病例, 因其本身不含有肿瘤基因而未被重视。而目前, 已经在实际生产中发现有关白血病的急性肿瘤病例的暴发<sup>[34]</sup>, 其肿瘤最快可于 10 d 内形成, 初步研究认为可能与病毒中含有 *v-fps* 基因有关, 深入研究正在进行中。

希望本文能够为我国科研工作者在禽白血病/

肉瘤病毒的肿瘤基因研究方面提供有益参考, 从而弥补国内在此研究领域的空白, 并为有关肿瘤基因更深层次的探索提供基础平台。

## 参考文献:

- [1] 卡尔尼克 B W. 禽病学 [M]. 高 福, 苏敬良. 第 10 版. 北京: 中国农业出版社, 1999: 529-531.
- [2] MOTTA J V, CRITTENDEN L B, PURCHASE H G, et al. Low oncogenic potential of avian endogenous RNA tumor virus infection or expression [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1975, 55(3): 685-689.
- [3] NEUMANN U, WITTER R L. Differential diagnosis of lymphoid leukosis and Marek's disease by tumor-associated criteria. I. Studies on experimentally infected chickens [J]. *Avian Dis*, 1979, 23(2): 417-425.
- [4] BURMESTER B R, GROSS M A, WALTER W G, et al. Pathogenicity of a viral strain (RPL12) causing avian visceral lymphomatosis and related neoplasms. II. Host-virus interrelations affecting response [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1959, 22(1): 103-127.
- [5] BURMESTER B R, GROSS M A, WALTER W G, et al. Pathogenicity of a viral strain (RPL12) causing avian visceral lymphomatosis and related neoplasms. III. Influence of host age and route of inoculation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1960, 24(6): 1423-1442.
- [6] NEEL B G, HAYWARD W S, ROBINSON H L, et al. Avian leukosis virus-induced tumors have common proviral integration sites and synthesize discrete new RNAs; oncogenesis by promoter insertion [J]. *Cell*, 1981, 23(2): 323-334.
- [7] FAN H. Leukemogenesis by Moloney murine leukemia virus: a multistep process [J]. *Trends Microbiol*, 1997, 5(2): 74-82.
- [8] NEAL NATHANSON. Viral Pathogenesis and Immunity [M]. Second Edition. 北京: 科学出版社, 2007: 149-150.
- [9] KANTER M R, SMITH R E, HAYWARD W S. Rapid induction of B-cell lymphomas; Insertional activation of *c-myc* by avian leukosis virus [J]. *J Virol*, 1988, 62(4): 1423-1432.
- [10] PIZER E, HUMPHRIES E H. RAV-1 insertional mutagenesis; disruption of the *c-myc* locus and development of avian B-cell lymphoma [J]. *J Virol*, 1989, 63(4): 1630-1640.
- [11] CHESTERS P M, HOWES K, MCKAY J C, et al. Acutely transforming avian leukosis virus subgroup J strain 966: defective genome encodes a 72-kilodaton *gag-myc* fusion protein [J]. *J Virol*, 2001, 75(9):

- 4219-4225.
- [12] 崔治中,郭慧君,孙淑红. 鸡白血病的流行现状和防控对策 [J]. 中国兽药杂志, 2009,43(10):37-41.
- [13] FUNG Y K, CRITTENDEN L B, FADLY A M, et al. Tumor induction by direct injection of cloned v-src DNA into chickens [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983,80(2):353-357.
- [14] OPFERMANN H, LEVINSON A D, VARMUS H E, et al. Uninfected vertebrate cells contain a protein that is closely related to the product of the avian sarcoma virus transforming gene (src) [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979,76(4):1804-1808.
- [15] BISTER K, HAYMAN M J, VOGT P K. Defectiveness of avian myelocytomatosis virus MC29; isolation of long-term nonproducer cultures and analysis of virus-specific polypeptide synthesis [J]. *Virology*, 1977, 82(2):801-822.
- [16] BISTER K, LOLIGER H C, DUESBERG P H. Oligoribonucleotide map and protein of CMII; detection of conserved and nonconserved genetic elements in avian acute leukemia viruses CMII, MC29, and MH2 [J]. *J Virol*, 1979, 32(1):208-219.
- [17] CHEN C, BIEGALKE B J, EISENMAN R N, et al. FH3, a v-myc avian retrovirus with limited transforming ability [J]. *J Virol*, 1989, 63(12):5092-5100.
- [18] HAYFLICK J, SEEBURG P H, OHLSSON R, et al. Nucleotide sequence of two overlapping myc-related genes in avian carcinoma virus OK10 and their relation to the myc genes of other viruses and the cell [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985,82(9):2718-2722.
- [19] PFEIFER S, PETERSSON R F, KALLIO A, et al. Avian acute leukemia virus OK10 has an 8.2-kilobase genome and modified glycoprotein gp78 [J]. *J Virol*, 1981,40(2):533-540.
- [20] SHIBUYA M, HANAFUSA H. Nucleotide sequence of Fujinami sarcoma virus; evolutionary relationship of its transforming gene with transforming genes of other sarcoma viruses [J]. *Cell*, 1982,30(3):787-795.
- [21] HUANG C C, HAMMOND C, BISHOP J M. Nucleotide sequence of v-fps in the PRCII strain of avian sarcoma virus [J]. *J Virol*, 1984,50(1):125-131.
- [22] ARIIZUMI K, SHIBUYA M. Construction and biological analysis of deletion mutants of Fujinami sarcoma virus; 5'-fps sequence has a role in the transforming activity [J]. *J Virol*, 1985,55(3):660-669.
- [23] YOUNG J C, MARTIN G S. Cellular localization of c-fps gene product NCP98 [J]. *J Virol*, 1984,52(3):913-918.
- [24] BISTER K, NUNN M, MOSCOVICI C, et al. Acute leukemia viruses E26 and avian myeloblastosis virus have related transformation-specific RNA sequences but different genetic structures, gene products, and oncogenic properties [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982,79(12):3677-3681.
- [25] Wu Y, DUESBERG P. Avian erythroblastosis virus E26: only one (myb) of two cell-derived coding regions is necessary for oncogenicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994,91(9):4039-4043.
- [26] GONDA T J, BISHOP J M. Structure and transcription of the cellular homolog (c-myb) of the avian myeloblastosis virus transforming gene (v-myb) [J]. *J Virol*, 1983,46(1):212-220.
- [27] NECKAMEYER W S, WANG L H. Nucleotide sequence of avian sarcoma virus UR2 and comparison of its transforming gene with other members of the tyrosine protein kinase oncogene family [J]. *J Virol*, 1985,53(3):879-884.
- [28] ZONG C S, POON B, CHEN J M, et al. Molecular and biochemical bases for activation of the transforming potential of the proto-oncogene c-ros [J]. *J Virol*, 1993,67(11):6453-6462.
- [29] VENNSTROM B, FANSHIER L, MOSCOVICI C, et al. Molecular cloning of the avian erythroblastosis virus genome and recovery of oncogenic virus by transfection of chicken cells [J]. *J Virol*, 1980,36(2):575-585.
- [30] KITAMURA N, KITAMURA A, TOYOSHIMA K, et al. Avian sarcoma virus Y73 genome sequence and structural similarity of its transforming gene product to that of Rous sarcoma virus [J]. *Nature*, 1982,297(5863):205-208.
- [31] PAYNE L N, GILLESPIE A M, HOWES K. Recovery of acutely transforming viruses from myeloid leukemia induced by the HPRS-103 strain of avian leukemia virus [J]. *Avian Dis*, 1993,37(2):438-450.
- [32] MILES B D, ROBINSON H L. High-frequency transduction of c-erbB in avian leukemia virus-induced erythroblastosis [J]. *J Virol*, 1985,54(2):295-303.
- [33] 杜 岩, 崔治中, 秦爱建, 等. 鸡的 J 亚群白血病病毒的分离及部分序列测定 [J]. 病毒学报, 2000,16(4):341-346.
- [34] 刘绍琼, 王 波, 张振杰, 等. 817 肉杂鸡肉瘤组织分离出 A、J 亚型禽白血病病毒 [J]. 畜牧兽医学报, 2011,42(3):396-401.