

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*
55 (5) :537 - 542; 4 May 2015
ISSN 0001 - 6209; CN 11 - 1995/Q
<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>
doi: 10.13343/j.cnki.wsxb.20140370

杆状病毒编码的内核膜分选模序研究进展

朱士茂, 李慧, 郭采平

深圳市卫光生物制品股份有限公司, 广东 深圳 518107

摘要: 杆状病毒 (Baculovirus) 是一类在自然界中专一性感染节肢动物的病原微生物, 其宿主主要为鳞翅目、双翅目及膜翅目昆虫。杆状病毒感染其宿主细胞时产生多种整合膜蛋白, 通过细胞连续膜系统, 从内质网、外核膜到内核膜, 并最终定位到病毒粒子囊膜上。杆状病毒编码的内核膜分选模序作为一种蛋白分选信号序列, 在此过程中发挥关键作用。本文对杆状病毒编码的内核膜分选模序研究进展进行综述, 包括其作为一种新型蛋白定位信号的分子作用机理和分选作用模型, 以及与杆状病毒经口感染之间的关系。这些研究不仅在分子水平上丰富和补充了人们对蛋白分选机制的认识, 而且对于杆状病毒分子生物学研究和应用具有重要的推动意义。

关键词: 杆状病毒, 内核膜分选模序, 蛋白分选, 经口感染

中图分类号: R373. 9 **文章编号:** 0001-6209 (2015) 05-0537-06

杆状病毒 (Baculovirus) 感染其宿主细胞会引起细胞同步产生大量的整合膜蛋白 (Integral membrane protein, IMP)。这些 IMP 在内质网上合成后, 通过特定的信号序列, 沿着内质网、外核膜和内核膜的连续细胞膜系统, 选择性地定位到内核膜上, 并随着内核膜出芽, 最终整合到病毒囊膜表面, 成为病毒囊膜蛋白。杆状病毒编码的两个膜蛋白, ODV-E66 和 ODV-E25, 其 N 端的氨基酸序列可以将融合蛋白定位到内核膜以及病毒囊膜表面, 因此被命名为内核膜分选模序 (Inner nuclear membrane sorting motif, INM-SM)^[1-2]。近年来, 随着研究手段的进步, 人们对杆状病毒编码的 INM-SM 的功能有了更为深入的认识。本文结合我们的研究工作, 对杆状病毒编码的 INM-SM 的研究进展作一综述。

1 杆状病毒基本生物学特征

杆状病毒是一类在自然界中仅感染节肢动物的病原微生物, 其衣壳呈杆状, 具备囊膜, 基因组为共价闭合环状双链 DNA, 大小为 80 - 180 kb, 预测编码 89 - 183 个开放阅读框 (Open reading frame, ORF)^[3]。目前已从 600 多种昆虫中分离出杆状病毒, 其宿主范围很广, 主要为鳞翅目 (Lepidoptera)、膜翅目 (Hymenoptera) 和双翅目 (Diptera) 昆虫^[3]。

杆状病毒具有独特的二相性复制周期, 即在一个感染周期内可以产生两种不同类型的病毒粒子: 芽生型病毒粒子 (Budded virion, BV) 和包埋型病毒粒子 (Occlusion-derived virion, ODV)^[4]。BV 和 ODV 的核衣壳组成基本相同, 两者的差别主要体现在

作者简介: 朱士茂 (1986 -), 男, 安徽宿州市, 博士, 从事杆状病毒及狂犬病病毒分子生物学研究。Tel/Fax: +86-755-27401074; E-mail: zhushimaol118@163.com

收稿日期: 2014-07-25; 修回日期: 2014-09-09

在囊膜组分上。BV 在病毒感染的早期形成,由病毒核衣壳通过在细胞质膜处出芽形成,对大多数组织细胞具有高度的感染性,负责病毒在虫体组织细胞以及培养细胞中的复制,从而引发系统感染;ODV 形成于病毒感染的晚期,此时感染细胞的内核膜在病毒和宿主蛋白的共同作用下发生内陷、出芽形成微囊泡 (Microvesicle),进而微囊泡包裹核衣壳形成 ODV,形成的 ODV 进一步包装入包涵体 (Occlusion body, OB) 中。随着感染昆虫的死亡和裂解,OB 被释放到自然环境中,当 OB 被宿主昆虫摄食后,起始新一轮感染周期。ODV 几乎只能特异性感染昆虫中肠细胞,负责病毒在虫体与虫体之间的传播^[4]。

2 INM-SM 的发现及基本特征

定位到内核膜上的蛋白必须经历从内质网上转运至核膜的过程,该过程由特定的信号序列引导^[5]。早期研究认为疏水结构域在这一过程中发挥重要作用,如核纤层蛋白 B 受体蛋白 (LaminB receptor, LBR)、人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 糖蛋白 210 和单纯疱疹病毒 (Herpes simplex virus, HSV) 糖蛋白 B 的跨膜疏水结构域都可以引导蛋白定位到核膜上^[6-8]。另一方面,尽管有一些跨膜疏水结构域与上述三种蛋白的跨膜疏水结构域类似,但这些跨膜疏水结构域却不具备引导蛋白定位到核膜上的功能,因此还存在其他信号决定内核膜蛋白的定位过程。

杆状病毒感染细胞时产生大量定位到内核膜上的蛋白,为研究蛋白向核膜分选提供了理想的分子标记^[2]。通过免疫荧光和免疫电镜实验,Hong 等人证明了杆状病毒 ODV-E66 蛋白 N 端的 33 个氨基酸可以引导融合蛋白定位到内核膜和病毒囊膜上^[2],因此将这段氨基酸序列命名为 INM-SM^[1]。典型的 INM-SM 位于蛋白的 N 末端,具有两个主要特征:(1)一段由 18-20 个氨基酸组成的疏水区域,(2)在该疏水区域的 C 端 4-8 个氨基酸处含有一个或多个带正电荷的碱性氨基酸^[9]。序列分析发现,在杆状病毒代表种苜蓿丫纹夜蛾核多角体病毒 (*Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus*, AcMNPV) 的基因组中共有 8 个基因编码的蛋白具有典型的 INM-SM 特征序列,分别为 ODV-E66、PIF-2、Ac83、Ac91、PIF-4、PIF-3、PIF1 和 Ac150 (图

1)^[9]。在这 8 个蛋白中,除了 Ac91 未有研究报道之外,另外 7 个蛋白均被证明是 ODV 囊膜蛋白,且除了 ODV-E66 之外,Ac83 的 INM-SM 已经被证明具有功能^[10]。上述结果暗示,杆状病毒编码的 INM-SM 可能通过类似的机制引导蛋白的定位。



图 1. AcMNPV 基因组编码典型 INM-SM 的 ORFs^[9]

Figure 1. Schematic diagram of AcMNPV ORFs that encode typical INM-SM^[9]. The N-terminal hydrophobic transmembrane sequence is underlined and the positively charged amino acids flanking the transmembrane sequence are highlighted in bold.

进一步的研究发现,AcMNPV 的另一个囊膜蛋白 Ac76 也编码一个具有功能的 INM-SM^[11]。与典型的 INM-SM 不同,Ac76 的 INM-SM 其疏水区域位于 Ac76 蛋白的中间,且正电荷氨基酸位于疏水区域的 N 端而非 C 端^[11]。Braunagel 等人通过分析宿主细胞中一些内核膜蛋白也发现,许多宿主细胞内核膜蛋白也具有类似杆状病毒 INM-SM 特征,且疏水区域可以位于蛋白的任何部位,正电荷氨基酸也可以位于疏水区域的 N 端或 C 端^[1]。因此,宿主内核膜蛋白具有与病毒 INM-SM 类似的结构,表明通过 INM-SM 介导蛋白定位到内核膜是一条保守的蛋白分选途径。综上所述,广义的 INM-SM 含有两个主要的特征,即一段由 18-20 个氨基酸组成的疏水区域和在疏水区附近存在一个或多个带正电荷的氨基酸。

3 INM-SM 作用机理及作用模型

Saksena 等人利用光交联技术,对含有 INM-SM 蛋白整合进内质网的最初阶段进行了分析^[12]。结果表明,INM-SM 作为一个 N 端信号序列行使功能,

含有 INM-SM 的蛋白是通过共翻译 (Co-translation) 的方式整合进入内质网, INM-SM 的疏水区与内质网上易位子 (Translocon) 通道的作用位点不同于非内核膜蛋白的疏水区, 且两者也与不同的易位子蛋白相互作用。通过光交联的方法, INM-SM 的疏水区特异性地与 Sec61 α 和转运多肽链相关膜蛋白 (Translocating chain-associated membrane protein, TRAM) 两个易位子蛋白相互作用^[12]。

体外实验表明, INM-SM 的正电荷氨基酸被选择性地置于细胞质侧, 这与经典的正电内置原则 (Positive-inside rule) 相符^[1]。通过化学交联发现, INM-SM 的正电荷氨基酸可以选择性地与宿主蛋白 importin- α -16、两个病毒蛋白 BV/ODV-E26 和 FP25K 相互作用, 表明宿主和病毒蛋白共同参与介导含有 INM-SM 蛋白的运输^[1-12]。Importin- α -16 的发现弥补了 IMP 靶向内核膜分子机制的空白。Importin- α -16 是 importin- α 的一种截短型异构体, 其同源蛋白广泛存在于昆虫、酵母以及哺乳动物细胞中, 表明通过 importin- α -16 进行内核膜蛋白分选是一条在进化上非常保守的途径^[1-13]。与 importin- α 是可溶性蛋白不同, 研究发现一部分 importin- α -16 是与膜结合的不可溶蛋白, 暗示这部分不可溶的

importin- α -16 参与蛋白向内质网的转运^[14]。研究发现, importin- α -16 在空间上与 Sec61 α 邻近, 在肽链进入内质网易位子通道时, 可以选择性地与 INM-SM 相互作用, 从而参与 IMP 向内核膜的分选^[14]。进一步的研究表明, importin- α -16 不仅在内质网中与 INM-SM 相互作用, 而且伴随着 INM-SM 通过外核膜、内核膜并最终整合入病毒诱导产生的微囊泡上, 暗示 importin- α -16 可能参与 INM-SM 分选蛋白的整个过程^[15]。

与 importin- α -16 一样, FP25K 也存在膜结合的形式, 且膜结合形式的 FP25K 被认为可以促进 ODV 囊膜蛋白从外核膜转运至内核膜^[15]。研究发现, FP25K 参与所有已知 ODV 囊膜蛋白的转运, 表明 FP25K 在 INM-SM 引导蛋白定位过程中发挥非常重要的作用^[15]。有趣的是, 当过量表达 importin- α -16 时, 可以部分挽救 FP25K 的功能^[15]。最后, 点突变和免疫荧光实验表明, 除了上述因素外, INM-SM 序列中正电荷氨基酸和疏水区域距离以及两者之间的氨基酸残基也会影响蛋白向内核膜的分选过程^[1]。因此, INM-SM 介导蛋白向内核膜的定位过程, 是在宿主蛋白和病毒蛋白共同协同作用下的一条多元化、保守的蛋白分选途径。

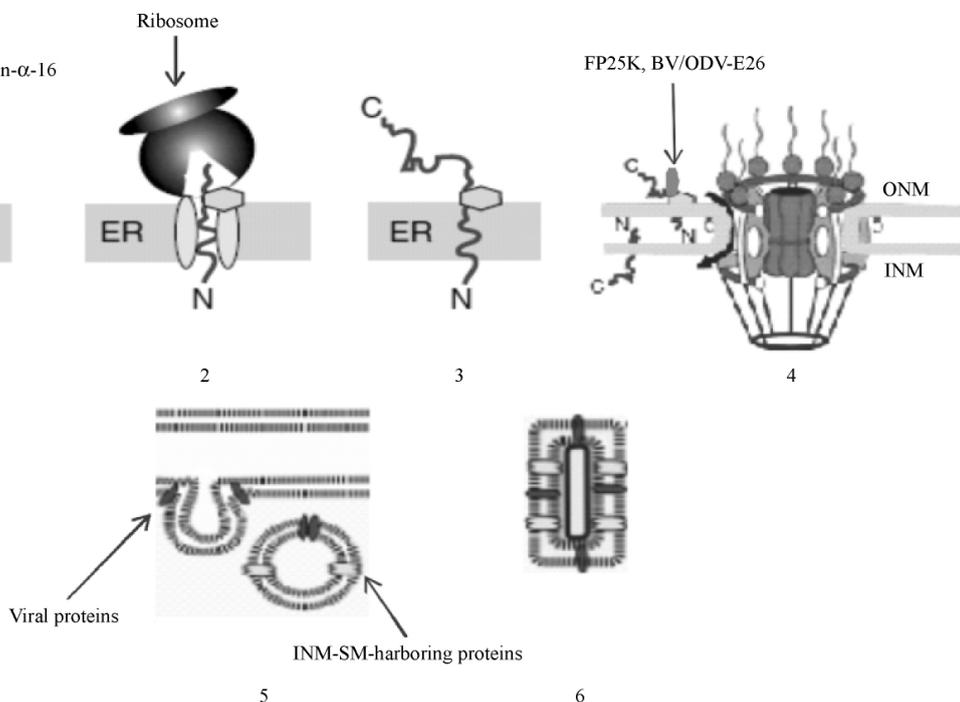


图 2. INM-SM 引导蛋白定位到 ODV 囊膜作用模型^[4-14]

Figure 2. Model of INM-SM in membrane protein trafficking to the ODV membrane^[4-14]. ER, endoplasmic reticulum; ONM, outer nuclear membrane; INM, inner nuclear membrane.

根据上述结果,我们提出了 INM-SM 介导蛋白分选到 ODV 囊膜上的可能作用模型(图 2)。在宿主细胞中,importin- α -16 与内质网上的易位子蛋白相互作用,并被定位到 Sec61 α 附近(第一步)。当含有 INM-SM 的蛋白开始翻译进入 ER 中时,importin- α -16 识别并与 INM-SM 结合,通过正电内置原则,INM-SM 的正电荷一端被定位到细胞质侧(第二步)。随即合成的多肽链被挤出易位子通道,核糖体完成整条肽链的翻译(第三步)。之后 INM-SM 蛋白在 importin- α -16、PF25K 和 BV/ODV-E26 的共同作用下,穿过核孔复合体,从外核膜转运至内核膜(第四步)。此时,当没有其他病毒蛋白存在时,细胞内核膜保持完整,含有 INM-SM 的蛋白在内质网和核膜上分布;在病毒感染的情况下,感染细胞的内核膜发生内陷,并出芽形成微囊泡(第五步),微囊泡进而包裹核衣壳形成 ODV,最终含有 INM-SM 的蛋白最终定位到 ODV 囊膜表面(第六步)。

4 INM-SM 与杆状病毒经口感染的关系

在自然界中,杆状病毒起始其复制周期是通过昆虫吞食含有杆状病毒 OB 的食物而引发的,即杆状病毒是通过经口感染的方式在其宿主中建立感染,该过程是由一类被称为经口感染因子(*per os infectivity factor*, PIF)的蛋白介导^[16]。PIF 蛋白是 ODV 囊膜蛋白,这类蛋白专一性负责杆状病毒的经口感染过程,而对病毒在组织和培养细胞中的感染性没有影响。目前共发现八个 PIF 蛋白,分别为 P74 (PIF0)、PIF1、PIF2、PIF3、PIF4、PIF5、PIF6 和 Ac83^[10, 17, 24]。序列分析发现,这八个 PIF 蛋白均含有 INM-SM,且均定位在 ODV 囊膜^[9-11]。根据 INM-SM 作用模型,我们推测,所有的 PIF 蛋白均由 INM-SM 介导定位到 ODV 囊膜,因此 INM-SM 可能参与杆状病毒的经口感染过程。与此推论相符,PIF3 蛋白 N 端的 INM-SM 被证明对于杆状病毒的经口感染毒力是必需的,但不影响 BV 的注射感染力^[25]。此外,缺失 Ac83 的 INM-SM 也不影响 BV 在培养细胞和虫体内的感染力^[10]。因此,推测杆状病毒编码的 INM-SM 可能通过类似机制发挥作用,即通过定位蛋白到 ODV 囊膜表面,从而参与杆状病毒的经口感染过程。

5 总结和展望

真核细胞具有细胞核结构,核膜将细胞核与细胞质分隔开来,构成细胞质和细胞核的天然屏障^[26]。核膜外侧与内质网膜相通,表面具有孔状结构,称为核孔,核孔与多种蛋白进一步形成大的复合体结构,称为核孔复合体(nuclear pore complex, NPC)。NPC 在连接内外核膜以及控制细胞核和细胞质之间的物质交换和信息交流等方面起到重要作用^[26]。内核膜上的 IMP 在细胞质中的核糖体上合成后再转运入核^[5],该过程需要特定的信号序列引导,且为消耗能量的主动运输过程^[26]。杆状病毒感染宿主细胞会时序性产生大量病毒编码的 IMP,这些 IMP 利用细胞连续膜系统,选择性定位到内核膜上。此外,序列分析发现,宿主细胞内核膜 IMP 也含有 INM-SM 类似序列,表明病毒和宿主可能利用相同的机制进行蛋白的分选^[1]。因此,杆状病毒为研究宿主蛋白向内核膜的分选过程提供了一个非常有用的工具。

另一方面,杆状病毒编码的 IMP 向内核膜分选的途径可能是个多元化的复杂过程,该过程中可能受到多种信号调控。例如,尽管 ODV-E25 蛋白 N 端的氨基酸区域具备和 ODV-E66 的 INM-SM 相似的功能表型,但序列分析发现在 ODV-E25 蛋白 N 端氨基酸区域不存在正电荷氨基酸^[9]。因此,在杆状病毒中可能存在不同的机制,分别参与含有典型 INM-SM(疏水区附近含有正电荷氨基酸)和非典型 INM-SM(疏水区附近没有正电荷氨基酸)的蛋白分选。含有 INM-SM 的蛋白往往最终成为 ODV 囊膜蛋白,从而在 ODV 形态发生和杆状病毒经口感染过程中起到至关重要的作用。我们推测这种存在多途径进行蛋白分选的优势在于,一旦典型的 INM-SM 中正电荷氨基酸发生突变,杆状病毒可以利用另外一条非典型的途径确保发生突变的 INM-SM 最终被正确地定位到内核膜和病毒粒子表面,这在进化上是一种双重保险机制,以保证杆状病毒精确地进行蛋白分选定位,完成其独特的二相性复制周期。后续研究可以通过定点突变的方法,为研究正电荷氨基酸在 INM-SM 分选蛋白过程中所发挥的作用提供实验证据支持。此外,目前尚不清楚是否所有 ODV 囊膜蛋白均含有 INM-SM 功能序列,同时我们对 INM-SM

发挥作用的具体分子机理也未完全研究清楚,如含有 INM-SM 蛋白如何通过 NPC? INM-SM 尤其是不含有正电荷氨基酸的 INM-SM,如何在功能上区别于其他含有疏水跨膜序列的非 ODV 囊膜蛋白? 这些问题的解决必将推动和加深我们对杆状病毒分子生物学以及蛋白分选途径的认识。

参考文献

- [1] Braunagel SC, Williamson ST, Saksena S, Zhong ZP, Russell WK, Russell DH, Summers MD. Trafficking of ODV-E66 is mediated via a sorting motif and other viral proteins: facilitated trafficking to the inner nuclear membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101 (22) : 8372-8377.
- [2] Hong T, Summers MD, Braunagel SC. N-terminal sequences from *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus envelope proteins ODV-E66 and ODV-E25 are sufficient to direct reporter proteins to the nuclear envelope, intranuclear microvesicles and the envelope of occlusion derived virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94 (8) : 4050-4055.
- [3] Ferrelli ML, Marcelo FB, Mariano NB, Ghiringhelli PD, Alicia SC, Romanowski V. The baculoviral genome// Garcia M. *Viral Genomes—molecular structure, diversity, gene expression mechanisms and host-virus interactions*. Rijeka: InTech, 2012:1-30.
- [4] Rohrmann GF. Structural proteins of baculovirus occlusion bodies and virions. // *Baculovirus Molecular Biology*. 3rd eds. U.S. National Library of Medicine: National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD., 2013: 1-37.
- [5] Shao S, Hegde RS. Membrane protein insertion at the endoplasmic reticulum. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2011, 27: 25-56.
- [6] Gilbert R, Ghosh K, Rasile L, Ghosh HP. Membrane anchoring domain of herpes simplex virus glycoprotein gB is sufficient for nuclear envelope localization. *Journal of Virology*, 1994, 68 (4) : 2272-2285.
- [7] Smith S, Blobel G. The first membrane spanning region of the lamin B receptor is sufficient for sorting to the inner nuclear membrane. *The Journal of Cell Biology*, 1993, 120 (3) : 631-637.
- [8] Wozniak RW, Blobel G. The single transmembrane segment of gp210 is sufficient for sorting to the pore membrane domain of the nuclear envelope. *The Journal of Cell Biology*, 1992, 119 (6) : 1441-1449.
- [9] Braunagel SC, Summers MD. Molecular biology of the baculovirus occlusion-derived virus envelope. *Current Drug Targets*, 2007, 8 (10) : 1084-1095.
- [10] Zhu SM, Wang W, Wang Y, Yuan MJ, Yang K. The baculovirus core gene ac83 is required for nucleocapsid assembly and per os infectivity of *Autographa californica* Nucleopolyhedrovirus. *Journal of Virology*, 2013, 87 (19) : 10573-10586.
- [11] Wei DH, Wang Y, Zhang XM, Yuan MJ, Yang K. *Autographa californica* Nucleopolyhedrovirus Ac76: a dimeric type II integral membrane protein that contains an inner nuclear membrane-sorting motif. *Journal of Virology*, 2014, 88 (2) : 1090-1103.
- [12] Saksena S, Shao Y, Braunagel SC, Summers MD, Johnson AE. Cotranslational integration and initial sorting at the endoplasmic reticulum translocon of proteins destined for the inner nuclear membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101 (34) : 12537-12542.
- [13] Liu D, Wu X, Summers MD, Lee A, Ryan KL, Braunagel SC. Truncated isoforms of Kap60 facilitate trafficking of Heh2 to the nuclear envelope. *Traffic*, 2010, 11 (12) : 1506-1518.
- [14] Saksena S, Summers MD, Burks JK, Johnson AE, Braunagel SC. Importin- α -16 is a translocon-associated protein involved in sorting membrane proteins to the nuclear envelope. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2006, 13 (6) : 500-508.
- [15] Braunagel SC, Cox V, Summers MD. Baculovirus data suggest a common but multifaceted pathway for sorting proteins to the inner nuclear membrane. *Journal of Virology*, 2009, 83 (3) : 1280-1288.
- [16] Slack J, Arif BM. The baculoviruses occlusion-derived virus: virion structure and function. *Advances In Virus Research*, 2007, 69: 99-165.
- [17] Dong ZQ, Zhang J, Chen XM, He Q, Cao MY, Wang L, Li HQ, Xiao WF, Pan CX, Lu C, Pan MH. *Bombyx mori* nucleopolyhedrovirus ORF79 is a per os infectivity factor associated with the PIF complex. *Virus Research*, 2014. [http://dx. doi. org/10.1016/j. virusres. 2014.02.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.02.009)
- [18] Fang M, Nie Y, Harris S, Erlandson MA, Theilmann DA. *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus

- core gene ac96 encodes a per Os infectivity factor (PIF-4). *Journal of Virology*, 2009, 83 (23) : 12569-12578.
- [19] Faulkner P, Kuzio J, Williams GV, Wilson JA. Analysis of p74, a PDV envelope protein of *Autographa californica* nucleopolyhedrovirus required for occlusion body infectivity in vivo. *Journal of General Virology*, 1997, 78 (Pt 12) : 3091-3100.
- [20] Kikhno I, Gutierrez S, Croizier L, Croizier G, Ferber ML. Characterization of pif, a gene required for the per os infectivity of *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus. *Journal of General Virology*, 2002, 83 (Pt 12) : 3013-3022.
- [21] Nie Y, Fang M, Erlandson MA, Theilmann DA. Analysis of the *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus overlapping gene pair lef3 and ac68 reveals that AC68 is a per os infectivity factor and that LEF3 is critical, but not essential, for virus replication. *Journal of Virology*, 2012, 86 (7) : 3985-3994.
- [22] Ohkawa T, Washburn JO, Sitapara R, Sid E, Volkman LE. Specific binding of *Autographa californica* M nucleopolyhedrovirus occlusion-derived virus to midgut cells of *Heliothis virescens* larvae is mediated by products of pif genes Ac119 and Ac022 but not by Ac115. *Journal of Virology*, 2005, 79 (24) : 15258-15264.
- [23] Pijlman GP, Pruijssers AJ, Vlak JM. Identification of pif-2, a third conserved baculovirus gene required for per os infection of insects. *Journal of General Virology*, 2003, 84 (Pt 8) : 2041-2049.
- [24] Sparks WO, Harrison RL, Bonning BC. *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus ODV-E56 is a per os infectivity factor, but is not essential for binding and fusion of occlusion-derived virus to the host midgut. *Virology*, 2011, 409 (1) : 69-76.
- [25] Li X, Song J, Jiang T, Liang C, Chen X. The N-terminal hydrophobic sequence of *Autographa californica* nucleopolyhedrovirus PIF-3 is essential for oral infection. *Archives of Virology*, 2007, 152 (10) : 1851-1858.
- [26] Hetzer MW. The nuclear envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2010, 2 (3) : a000539.

Research progress on baculovirus encoded inner nuclear membrane sorting motif – A review

Shimao Zhu^{*}, Hui Li, Caiping Guo

Shenzhen Weiguang Biological Products Co., Ltd, Shenzhen 518107, Guangdong province, China

Abstract: Baculoviruses are a family of arthropod-specific viruses that mainly affect insects of the orders Lepidoptera, Hymenoptera, and Diptera. During baculovirus infection, an amplified pulse of integral membrane proteins was synthesized. The proteins use continuous membranes of the endoplasmic reticulum, outer nuclear membrane and inner nuclear membrane during their transport to the viral envelope of the occlusion-derived virus. The baculovirus encoded inner nuclear membrane sorting motif (INM-SM) functions as a sorting signal and plays pivotal roles in these processes. This review focuses on recent advances in understanding of baculovirus encoded INM-SM, including the molecular mechanisms underlining protein sorting and trafficking by INM-SM, the possible model of INM-SM involvement in integral membrane proteins trafficking and the role of INM-SM in baculovirus *per os* infection. These achievements and advances should help to expand the molecular understanding of protein trafficking, baculovirus molecular biology and its application in the future.

Keywords: Baculovirus, inner nuclear membrane sorting motif, protein sorting, *per os* infection

(本文责编:张晓丽)

^{*} Corresponding author. Tel/Fax: +86-755-27401074; E-mail: zhushimao1118@163.com