中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 4 期: 815 ~ 827
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 中国知名大学及研究院所专栏 复旦大学生命科学学院100周年专题

巨型病毒——病毒的新边界

钟江*, 夏宇程, 边文娅

复旦大学生命科学学院微生物学与免疫学系, 上海 200438
* 联系人, E-mail: jzhong@fudan.edu.cn

收稿日期: 2025-08-20; 接受日期: 2026-01-07; 网络版发表日期: 2026-04-07

摘要 巨型病毒是一类具有巨大病毒粒和庞大基因组, 接近甚至超过某些原核细胞的病毒. 自2003年首次被报道以来, 已有近200种巨型病毒得到分离, 它们主要感染单细胞真核生物. 这类病毒在分类上属于*Nucleocytoviricota* (核质DNA病毒门). 它们虽然完全依赖宿主细胞复制, 具有典型的病毒复制周期, 但却编码了许多从未在其他病毒中发现过的基因, 包括核心代谢相关基因、蛋白质翻译相关基因、组蛋白相关基因等, 还编码了大量重复结构域基因. 本文介绍了巨型病毒的主要类群和特征、病毒粒结构、基因组、复制机制, 重点关注了病毒编码的重复结构域基因和特殊功能基因, 以及这些基因对病毒适应性的意义、这类病毒潜在生态价值和与人类的关系, 以期加深人们对这类病毒复杂性、进化和功能的认识.

关键词 巨型病毒, 病毒分类, 病毒粒, 基因组, 蛋白功能

病毒最明显的特征之一是它的颗粒微小, 很长一段时间它被称为“可滤过性病毒(filterable virus)”[1,2]. 虽然人们也发现了一些颗粒体积较大的病毒, 如痘病毒(Poxvirus), 但常被视为例外. 直到本世纪初, 一种貌似细菌的细胞内寄生物经过深入研究最终被确定为病毒, 这种认知才开始发生改变[3,4]. 研究者通过电子显微镜观察和基因组研究, 确认这种在变形虫(阿米巴)细胞内繁殖、在光学显微镜下隐约可见, 甚至革兰氏染色呈弱阳性的球状感染物, 其实是病毒. 在实验室中, 这种寄生物可以感染一种自由生活的阿米巴——多噬棘阿米巴(*Acanthoamoeba polyphaga*), 在其中进行复制、形成病毒工厂, 并组装产生子代, 而不是像细菌那样进行分裂繁殖. 同时它的基因组缺乏16S rRNA基因等细菌标志性基因, 因此是典型的病毒. 发现者将它命名为拟菌病毒(Mimivirus)[3], 意为像细菌的病毒. 拟菌病毒的病毒粒核心直径400 nm, 表面还有浓密细长的纤毛状结构, 总直径约700 nm(图1), 基因组为长达1.2 Mb的线状双链DNA(dsDNA), 无论在病毒粒大小和基因组规模上都超过了一些细菌, 打破了病毒原有的边界.

在随后的二十年里, 新的巨型病毒类群不断被发现, 病毒粒大小和基因组规模的纪录也不断被刷新. 目前报道的病毒粒最大的病毒是瓦罐病毒(Pithovirus), 长1.5 μm, 直径0.5 μm[5], 基因组最大的病毒是潘多拉病毒(Pandoravirus), 为2.7 Mb的dsDNA[6]. 由于最初发现的巨型病毒主要是通过和几种阿米巴共培养后发现的, 它们被统称为阿米巴巨型病毒(amoeba giant virus). 但随着研究的深入, 人们在其他单细胞真核生物中也发现了不少巨型病毒, 同时通过环境宏基因组分析更是明确了这类病毒的广泛存在和丰富的多样性[7].

引用格式: 钟江, 夏宇程, 边文娅. 巨型病毒——病毒的新边界. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 815–827
Zhong J, Xia Y C, Bian W Y. Giant virus—new boundary of virus (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 815–827, doi: 10.1360/SSV-2025-0280

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

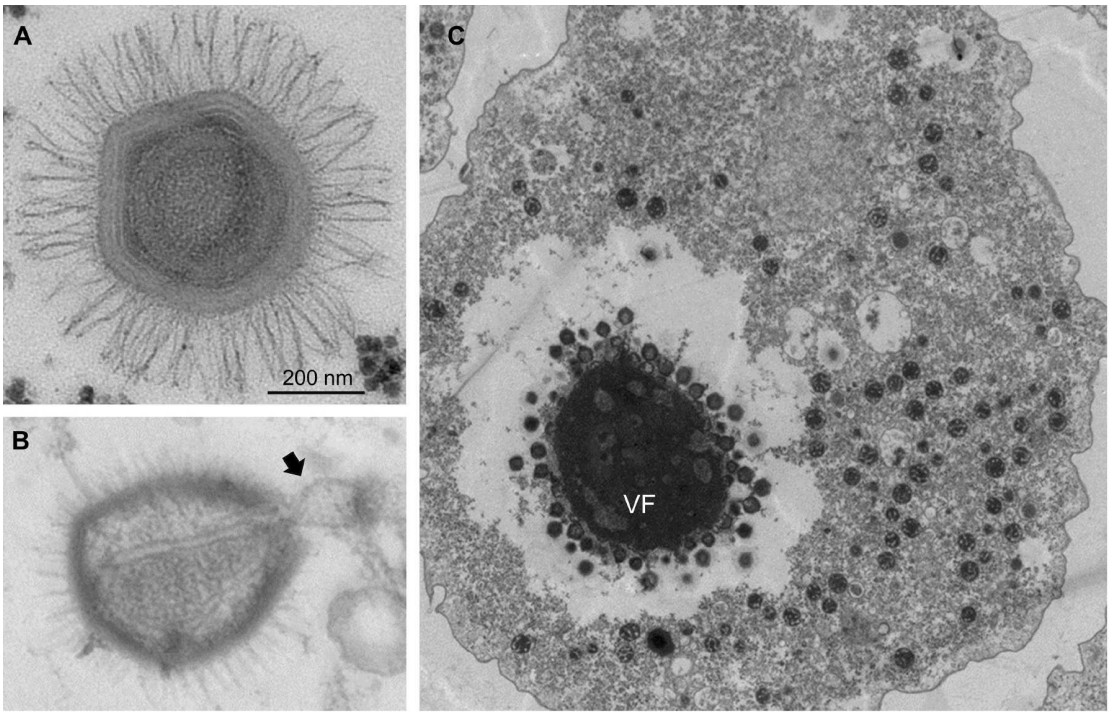

图 1 宝山巨病毒的透射电子显微镜图. A: 病毒粒; B: 病毒进入细胞后, 在细胞质中通过星门释放类核; C: 病毒在感染细胞中形成病毒工厂, 并在病毒工厂周围出现新组装形成的病毒粒. 箭头: 释放中的类核; VF: 病毒工厂

Figure 1 Transmission electromicroscopy of *Megavirus baoshanenesis*. A: Virion; B: after entering the cell, the nucleoid was released through the stargate in the cytoplasm; C: virus factory was formed in infected cell, and newly assembled virions were appeared around the virus factory. Arrow: nucleoid releasing; VF: virus factory

据统计, 已有近200种巨型病毒被成功分离, 而通过宏基因组识别的巨型病毒则超过2000种[7].

另一方面, 分析巨型病毒的基因组, 发现它们编码了众多传统病毒学认为病毒不编码的基因, 包括蛋白质合成相关的基因、代谢和能量产生相关的基因、组蛋白样基因, 以及与细胞的其他多种活性有关的基因[8]. 这些基因的存在更是突破了病毒原有的边界, 引起了病毒学界的高度关注, 引发了新一轮对病毒的定义、病毒的起源和进化等问题讨论和思考[9~11].

1 分类和特征

随着越来越多的巨型病毒被发现, 人们回过头分析各种已知的dsDNA基因组病毒, 注意到它们中也有一些大型病毒[12]. 除了痘病毒以外, 还有感染无脊椎动物和鱼类等的虹彩病毒(Iridovirus)、感染动物的非洲猪瘟病毒(African swine fever virus, ASFV)和感染真核藻类的绿藻病毒(Chlorovirus)等. 这些病毒的病毒粒虽然不像拟菌病毒那么巨大, 但仍然明显大于绝大多数病毒, 且这些病毒和巨型病毒有一些共同的特征, 因此都被归入“核质大型DNA病毒”(nucleocytoplamic large DNA virus, NCLDV)[13,14].

根据国际病毒分类委员会(International Committee on the Taxonomy of Viruses)发布的病毒分类系统[15], 包括巨型病毒在内的NCLDV被归为*Nucleocytoviricota*(核质DNA病毒门). 根据其主要衣壳蛋白的结构特征, 这个病毒门被归入*Varidnaviria*(多样DNA病毒域)、*Bamfordviriae*(班福病毒界)中. 该病毒门下属三个纲, *Megaviricetes*(巨病毒纲)、*Pokkesviricetes*(痘病毒纲)和*Mriyaviricetes*(梦想病毒纲), 其中巨病毒纲包括了大多数新发现的感染阿米巴等单细胞真核生物的巨型病毒, 痘病毒纲主要包括感染动物的痘病毒、非洲猪瘟病毒等大型病毒. 梦想病毒纲则并非大型病毒, 目前唯一的成员是感染卡氏棘阿米巴的雅拉病毒(Yaravirus), 基因组仅约45 kb, 病毒粒直径约80 nm. 这类病毒虽然已知成员少, 但从宏基因组数据中发现

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

了大量类似病毒的序列，有分析指出对它们的研究可能有助于揭示核质DNA病毒的起源进化[16]. 同时，还有一些新发现的巨型病毒的分类地位尚未确定. 表1列出了一些代表性巨型病毒的分类地位，以及病毒粒和基因组特征.

巨型病毒的共同特征有[14]: (ⅰ) 病毒主要衣壳蛋白具有双果冻卷(double jelly-roll)构型; (ⅱ) 病毒粒直径在300 nm以上，大多数巨型病毒的病毒粒为二十面体构型，但痘病毒、潘多拉病毒、瓦罐病毒等少数病毒为卵形; (ⅲ) 病毒dsDNA基因组长度在100 kb以上; (ⅳ) 病毒编码了复杂的DNA复制和修复相关的基因; (ⅴ) 病毒编码了众多一般病毒不编码的基因，包括蛋白质翻译相关基因、代谢相关基因、组蛋白样基因等; (ⅵ) 宿主都是真核生物, 大多数在宿主细胞的细胞质中完成复制周期; 等等.

2　病毒粒的结构和病毒复制

巨型病毒的病毒粒结构复杂，不同类群巨型病毒的病毒粒形态结构有较大差别. 以研究最多的拟菌病毒代表种多噬棘阿米巴拟菌病毒(Acanthamoebae polyphaga mimivirus, APMV, 种名*Mimivirus bradfordmassiliense*)为例, 其病毒粒内核直径约400 nm, 外围被长约120 nm、粗1.4 nm的纤毛样纤维结构密集覆盖. 拟菌病毒科(*Mimiviridae*)的成员都有这种纤维结构, 而其他巨型病毒中尚未观察到该结构[17]. Xia等人[18]

表 1　一些代表性巨型病毒的分类地位和主要特征

Table 1　The taxonomic status and main characters of representative giant viruses

名称	分类地位			基因组	病毒粒	对称性	宿主
	纲	目	科				
多噬棘阿米巴拟菌病毒 Acanthamoeba polyphaga-mimivirus	巨病毒纲 *Megaviricetes*	模拟病毒目 *Imtervirales*	拟菌病毒科 *Mimiviridae*	1.18 Mb	φ700 nm，含纤毛	二十面体	阿米巴
宝山巨病毒 *Megavirus baoshanese*				1.24 Mb	φ700 nm，含纤毛	二十面体	阿米巴
Klosneuvirus(Fadolivirus)				1.5 Mb	φ300 nm	二十面体	阿米巴
Tupanvirus (deep ocean株)				1.5 Mb	φ450 nm＋φ450 nm×550 nm	二十面体+尾	阿米巴
瑞亚病毒Rheavirus (Cafeteria roenbergensis virus, CroV)				618 kb	φ280 nm	二十面体	微鞭毛藻
卡帕定鞭藻病毒 Prymnesium kappa virus			分拟菌病毒科 *Schizomimiviridae*	1.4 Mb	φ400 nm	二十面体	定鞭藻
瓦罐病毒Pithovirus (*Pithovirus sibericum*)		瓦马囊病毒目 *Pimascovirales*	瓦罐病毒科 *Pithoviridae*	610 kb	1500 nm×φ500 nm	卵形	阿米巴
马赛病毒 Marseillevirus			马赛病毒科 *Marseilleviridae*	368 kb	φ250 nm	二十面体	阿米巴
虹彩病毒Iridovirus (二化螟虹彩病毒)			虹彩病毒科 *Iridoviriade*	201 kb	φ180 nm	二十面体	昆虫, 鱼类
绿藻病毒Chlorovirus(PBCV-1)		藻病毒目 *Algavirales*	藻DNA病毒科 *Phycodnaviridae*	330 kb	φ190 nm	二十面体	藻类
球石藻病毒coccolithovirus				410 kb	φ200 nm	二十面体	球石藻
美杜莎病毒Medusavirus (J1)		未定	魔物病毒科 *Mamonoviridae*	381 kb	φ240 nm	二十面体	阿米巴
痘病毒Poxvirus (天花病毒)	痘病毒纲 *Pokkesviricetes*	束衣病毒目 *Chitovirale*	痘病毒科 *Poxviridae*	186 kb	300 nm×φ200 nm	卵形	动物
非洲猪瘟病毒 African swine fever virus		非浮病毒目 *Asfuvirales*	非洲猪瘟病毒科 *Asfarviridae*	180 kb	φ200 nm	二十面体	动物
浮士德病毒Faustovirus (E12)			浮士德病毒科 (尚未正式确定)	466 kb	φ500 nm	二十面体	阿米巴
潘多拉病毒Panduoravirus (Pandoravirus salinus)	未定	未定	未定	2.5 Mb	1000 nm×φ500 nm	卵形	阿米巴

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

在上海宝山某小龙虾养殖池分离得到一种拟菌病毒科、巨病毒属的病毒，命名为宝山巨病毒(*Megavirus baoshanenesis*). 图1A显示了宝山巨病毒病毒粒，可见有清晰的纤维结构.

病毒粒表面纤维的化学成分为高度糖基化的糖蛋白, 功能上可能有助于病毒吸附到宿主细胞, 或诱使宿主细胞将其吞入. 同时高度糖基化也使得病毒粒在细胞外极难被打开，需要使用强力的化学裂解方法才能破解[19]. 这有利于在环境中保持病毒粒结构稳定. 表面纤维糖蛋白的多糖由病毒编码的糖基化机制合成[20]，具有类似细菌多糖的结构，可能与病毒粒经革兰氏染色呈弱阳性有关.

拟菌病毒的衣壳由双果冻卷结构的主要衣壳蛋白构成, 形成二十面体构型[21]. APMV二十面体的结构细节尚不清楚. 另一种类似但颗粒较小的病毒Cafeteria roenbergensis virus(CroV)二十面体衣壳的三角剖分数(T)为499, 是已知T值最大的病毒[22]. 在二十面体的一个顶点上覆盖着一个独特的五臂星形结构，称为“星门”, 其上没有纤维层覆盖[23], 是病毒基因组DNA进出衣壳的部位. 在衣壳内侧有两层脂质膜, 分别为外层膜和内层膜. 外层膜贴着衣壳内壁, 而内层膜和一层纤维壁包围直径约340 nm 的“类核”(nucleoid)，其中是长1.2 Mb病毒基因组、一些mRNA和多种蛋白质.

类核并非完全的球形，其面对“星门”的部位有一个凹陷，形成了一个腔体，表明类核相对于外部衣壳的位置相对固定. 病毒感染阿米巴细胞时，病毒粒被阿米巴细胞吞入，在吞噬小体中星门被打开，类核通过星门排出，其膜结构与吞噬小体的膜融合，最终类核进入细胞质，在细胞质中开始进行复制[24,25]. 图1B是宝山巨病毒进入阿米巴细胞后的电镜图，可见病毒粒在细胞质中通过星门释放类核.

APMV病毒粒的蛋白质组研究表明其含有114种蛋白质, 占病毒编码基因数的12%. 其中, 除了5种蛋白参与形成颗粒结构外, 有12种蛋白参与转录、5种参与DNA拓扑结构形成和DNA修复、2种参与RNA修饰、7种参与蛋白质或脂质的修饰[26]. 这些蛋白可能和病毒复制起始，以及避免氧化损伤有关. 有的病毒粒中还发现有少量病毒编码的翻译因子[27].

除潘多拉病毒等少数病毒在细胞核中复制外，已知大部分巨型病毒的复制部位在细胞质. 对于APMV, 类核进入细胞质后就迅速开始病毒基因的转录. 根据转录时间，可以把病毒基因分成早、中、晚三期[28]. 在阿米巴实验室培养体系中，拟菌病毒能高效地复制, 在约6 h时就开始形成“病毒工厂(virus factory)”，它是病毒合成和组装的场所；在10 h后就有明显的新生病毒粒在病毒工厂周围形成，并在附近获得了纤毛状纤维结构, 形成成熟的病毒粒; 在15 h就有被感染的阿米巴细胞破裂，释放大量病毒粒[29]. 图1C显示了宝山巨病毒感染阿米巴细胞后形成病毒工厂和组装形成子代病毒.

3 病毒基因组结构和功能

大部分巨型病毒的dsDNA基因组长度在0.3~1.5 Mb, 最大的*Pandoravirus salinus*达2.7 Mb[6]. 也有个别类型的病毒基因组不到0.2 Mb(表1). 基因组DNA以线形占多数，但也有个别是环形，如马赛病毒(Marseillevirus)、瓦罐病毒等. Xia等人[18]结合二代和三代测序技术分析了宝山巨病毒的基因组，发现它的1.24 Mb线形基因组的两端是完全相同的末端倒置重复序列(inverted terminal repeats, ITR), 长达23 kb. 这一现象在其他拟菌病毒科的病毒中同样存在[11]，甚至可能是各种基因组为线形DNA的NCDLV的共同特征. 这种超长末端倒置重复序列可能和病毒DNA复制有关. 有研究者提出其可能像痘病毒一样，两条单链在末端存在共价连接[11]，但对于宝山巨病毒的初步研究并未发现这种现象的证据. ITR区域同样编码蛋白质，造成病毒编码的部分基因存在双拷贝现象[18].

虽然巨型病毒的基因组庞大，但其中并没有明显的重复序列, 基因编码密度很高. 以APMV为例, 基因组大小为1.18 Mb, GC比仅为28%, 可以产生1018个转录物，其中979个编码蛋白质，6个编码tRNAs，33个被注释为功能未知的非编码RNA的基因. 这些基因基本平均分布在正负两条链上，编码密度为90.5%，平均基因间隔区为157 nt[4,28,30]. 宝山巨病毒CG比低至25.05%，共编码1062个可读框(open reading frames, ORFs), 编码密度88.36%[18].

生物信息学分析发现, 各类NCLDV编码的直系同源基因家族可以分成三组[14,31]. Ⅰ组为所有NCLDV类群都拥有, 仅个别病毒株缺失的高度保守基因, 包含5个基因家族: 主要衣壳蛋白(牛痘病毒D13蛋白的直系同源基因)、β家族DNA聚合酶、牛痘病毒D5引物酶-

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

解旋酶、牛痘病毒A32组装ATP酶、类A2L转录因子等; Ⅱ组是几乎所有NCLDV类群都有的保守基因, 不超过1个类群缺失该类基因, 包括家族Ⅱ解旋酶、核苷酸还原酶大亚基和小亚基、RNA聚合酶α和β亚基、mRNA加帽酶、肉豆蔻酰包膜蛋白等; Ⅲ组是谱系内保守基因, 为1个或多个NCLDV类群内不同种类的病毒所拥有的基因, 如依赖ATP的DNA连接酶等. 在APMV基因组中包括了所有五个Ⅰ组基因家族成员、10个Ⅱ组基因家族成员和11个Ⅲ组基因家族成员. 所有这些基因构成APMV的核心基因. Aylward等人[13]分析了更多新发现的NCLDV基因组, 提出利用Ⅰ组的5个基因和Ⅱ组的4个基因(RNA聚合酶大亚基、RNA聚合酶小亚基、转录起始因子B和拓扑异构酶Ⅱ), 共9个直系同源基因家族作为NCLDV分类的主要依据.

除了核心基因外, APMV还编码了一些水平转移基因和孤儿基因. 水平转移基因是指一些病毒中罕见, 主要由细胞生物编码的基因, 推测病毒通过水平基因转移方式获得. APMV带有许多传统上认为是只有细胞才会编码的基因, 如氨酰tRNA合成酶、翻译起始因子、延伸因子、终止因子、泛素转移酶、连接酶、糖基化酶等与蛋白质翻译和翻译后修饰相关蛋白的基因[32,33]. 研究发现这些基因的来源多样, 包括宿主阿米巴, 以及细菌、古菌、噬菌体等, 病毒获得这些基因的时间也有争议[34,35]. 病毒基因组中还有许多可移动基因元件, 如游离、整合或者片段化噬毒体、抵抗噬毒体的元件(mimivirus virophage resistance element, MIMIVIRE)、DNA转座子polintons等[36~38], 它们可以促进病毒基因水平转移.

巨型病毒基因中孤儿基因(orphan gene, 又称ORFan)比例很高. 孤儿基因指某类生物或病毒特有, 在其他类别的生物和病毒中未发现同源物的基因. 解析第一种拟菌病毒基因组时, ORFan曾占到总基因数的67.3%, 而潘多拉病毒刚发现时, ORFan更是占到总基因的93%[4,6]. 随着越来越多巨型病毒被发现和完成基因组测序, OFRan基因占比明显下降, 但其总数仍在增加, 特别是只能在同一类群(系)中找到直系同源基因的情况依然很普遍. ORFan基因长度一般小于150个氨基酸残基, 也缺少旁系同源基因, 因此难以通过序列比对和保守结构域来预测它们的功能.

虽然巨型病毒基因组中没有明显的重复序列, 但存在大量序列相似的基因, 被认为是基因重复(gene duplication)和后续基因突变积累的结果[39]. 这些基因也被称为多拷贝基因, 虽然核苷酸序列并不完全相同, 但有相似的氨基酸序列和蛋白质结构. 这些多拷贝基因的存在, 可能是造成巨型病毒基因组庞大的一个原因. 由于多拷贝基因的序列相似度较高, 可能影响基因组的稳定性, 同时也给基于短读长二代测序的基因组组装带来一定的困难, 影响其准确性[18].

4　重复结构域蛋白

在巨型病毒的多拷贝基因中, 有许多编码了重复结构域蛋白(repeat domain-containing protein, RP). 这类蛋白由多个特定结构域构成, 每个结构域一般长20~50个氨基酸, 蛋白中该结构域数量从几个到几十个不等[40~42]. 重复结构域蛋白被认为是基因内扩增和重组的结果[38]. 基因内部序列重复让这类基因比其他基因更容易发生突变及扩张, 从而可以灵活地调整与其他蛋白/配体的结合能力, 使生物体更好地适应不同环境[40~42].

常见的重复结构域蛋白有富亮氨酸重复(leucine rich repeat, LRR)蛋白[43]、锚定蛋白重复(akyrin repeat, ANK)蛋白[44]、WD40重复结构域蛋白等. 这些蛋白虽然功能各不相同, 但大多通过和其他分子结合, 特别是通过蛋白-蛋白互作行使功能. 许多重要的信号分子都是重复结构域蛋白, 例如固有免疫信号受体TLR(Toll-like receptor)属于LRR蛋白. 一般来说, 多细胞生物比单细胞生物编码更多更复杂的重复结构域蛋白[42].

以往在病毒基因组中很少发现重复结构域蛋白基因. 痘病毒曾因编码了ANK等重复结构域蛋白而被认为是病毒里的异类[45]. 随着各类巨型病毒的发现, 人们在其基因组中发现了大量重复结构域蛋白, 且巨型病毒基因组大小与其编码的重复结构域蛋白数成正比[46]. 对各种NCLDV中编码重复结构域基因的分析表明, 感染阿米巴的巨型病毒编码重复结构域蛋白的数量远超感染其他宿主的NCLDV, 尤以拟菌病毒和潘多拉病毒中最多, 且重复结构域蛋白的种类也更加多样.

以宝山巨病毒为例[18,47], 其编码了135个ANK蛋白, 83个FNIP蛋白, 13个胶原蛋白样蛋白, 此外还有Sel1样重复序列蛋白、非FNIP类LRR蛋白等, 重复结构域蛋白总数约占全部编码蛋白的22.5%. 编码数量

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

最多的ANK蛋白, 平均每个含有(6.3±3.6)个ankyrin结构域, 而FNIP蛋白平均含有多达(17.4±6.7)个FNIP结构域. 在病毒基因组中, ANK和FNIP基因呈明显的簇状分布, 70%的FNIP基因形成3~14个基因的基因簇, 而ANK基因的聚集程度较低, 约40%的ANK基因以2~5个基因的基因簇的方式分布. 这种分布的差异可能表明这两类基因在巨型病毒进化的不同阶段时间发生扩增, 扩增方式也有所不同.

FNIP是一种仅在巨病毒和原生动物中发现的重复结构域蛋白, 属LRR蛋白的一个亚类, 以重复结构域中含有苯丙氨酸(F), 天冬酰胺(N), 异亮氨酸(I)和脯氨酸(P)四个保守氨基酸命名. 巨病毒编码的FNIP蛋白除了含有多个FNIP结构域外, 绝大部分还带有N端F-box结构域, 提示它们可能参与依赖泛素化的蛋白质降解. Xia等人[47]研究了宝山巨病毒的FNIP蛋白Mb0986的功能, 发现它可以和阿米巴细胞的GTPase蛋白Rab7和Rap1互作导致其降解, 同时Mb0986也可以和宿主细胞的SKP1及cullin1互作, 推测该蛋白可以作为SKP1-cullin1-F-box型E3泛素连接酶, 使宿主Rab7和Rap1泛素化并进而降解. 考虑到Rab7和Rap1在宿主囊泡转运中的作用, 而病毒编码有自身的GTPase, 降解宿主蛋白可能有助于病毒更加有效地获取膜成分用于病毒粒的组装. 由于大多数拟菌病毒的FNIP蛋白都具有F-box结构域, 它们有可能都具有类似的降解宿主细胞蛋白的作用, 在病毒与宿主互作中发挥作用.

另一方面, 绝大多数ANK蛋白没有明显的其他结构域, 它们的作用还缺少研究. 在多种巨型病毒的病毒粒中检测到一些种类的ANK蛋白, 提示它们有可能参与形成病毒粒的结构, 或在病毒早期复制中发挥作用. 另一方面, 痘苗病毒编码的ANK蛋白可以与多种宿主蛋白互作, 发挥抑制细胞固有免疫的作用[45]. 巨型病毒中拥有100多个ANK基因, 可以预测它们在病毒复制及病毒与宿主互作中同样发挥重要作用, 值得进一步研究.

5 巨型病毒的一些特殊基因

巨型病毒被发现带有众多常规病毒不编码的基因(图2). 虽然对其中大部分基因的确切功能尚缺乏深入研究, 但它们的存在对传统病毒学带来了冲击[8,48].

5.1 核心代谢相关基因

Brahim Belhaouari等人[8]对巨型病毒基因组进行了生物信息学分析, 发现其编码了众多参与糖酵解、糖异生、三羧酸循环和β氧化等糖、脂代谢及能量产生相关酶的基因. 在绿藻病毒中, 发现编码有参与光合

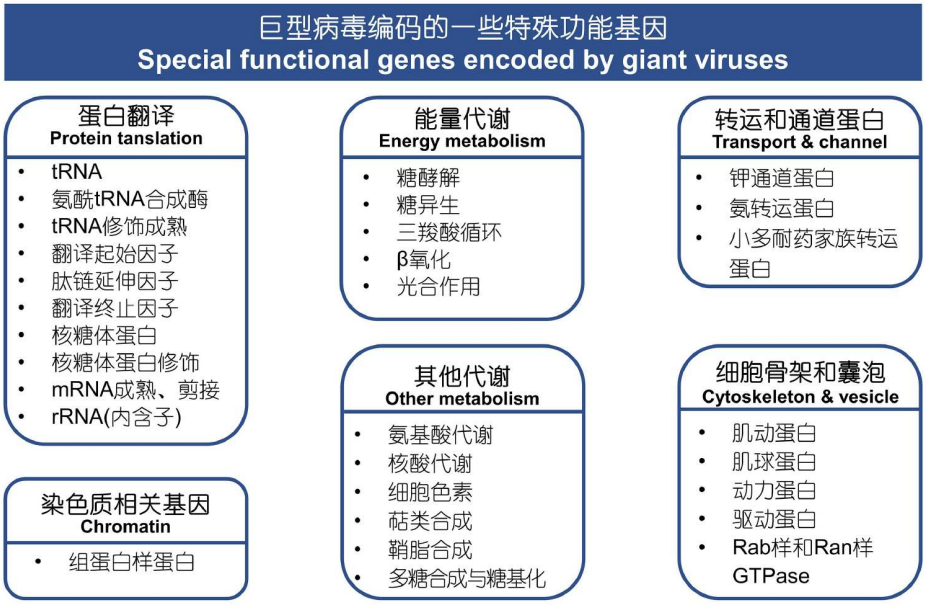

图 2 巨型病毒编码的一些特殊功能基因总结
Figure 2 Summary of some special function genes encoded by giant viruses

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

作用视紫红质蛋白的基因[49,50]. 一种持续性感染藻类的拟菌病毒Prymnesium kappa virus RF01 (PkV RF01)编码了琥珀酸脱氢酶所有四个亚基(A~D), 以及β氧化途径中的关键酶[51]. 基因组最大的潘多拉病毒, 更是编码了大量核心代谢相关基因, 其中三羧酸循环相关基因包括琥珀酸脱氢酶、柠檬酸合酶、乌头酸酶、异柠檬酸盐/苹果酸异丙酯脱氢酶、α-酮戊二酸脱羧酶、延胡索酸酶等[52]. 宝山巨病毒编码的核心代谢相关基因相对较少, 但也有磷酸甘油酸变位酶等相关酶的基因存在. 在巨型病毒中还发现了一些和氨基酸代谢、核酸代谢等相关的酶基因, 如宝山巨病毒编码了谷氨酰胺合成酶、二氢叶酸还原酶-胸苷酸合酶等代谢酶[18].

巨型病毒编码的另一类代谢相关基因是细胞色素基因. 宝山巨病毒的基因组中编码了细胞色素b5样基因和P450样基因[17]. 细胞色素b5是一种存在于真核生物和细菌中的电子传递蛋白, 在能量产生、脂质生物合成, 以及细胞色素P450相关生化过程中发挥作用. Lamb等人[53]对病毒基因组信息和环境宏基因组数据进行挖掘, 发现细胞色素b5基因广泛存在于各种环境来源的巨型病毒中. 对AMPV的细胞色素b5研究表明, 该蛋白具有细胞编码的细胞色素b5的特征性光谱特征, 结构模拟提示几种病毒细胞色素b5上结合血红素的组氨酸具有空间保守性, 但对其功能尚缺少实验数据. 细胞色素P450曾在其他非巨型病毒中有发现, 但在巨型病毒中分布尤为普遍, 通过重组表达证实其具有活性[54].

这些代谢酶对病毒复制和提高病毒适应性方面的作用有待深入认识. 推测病毒在劫持宿主代谢网络为自己的复制服务的同时, 可能可以通过自身编码的代谢基因扩大宿主细胞的催化能力, 操纵宿主的代谢机制, 提高病毒适应恶劣的环境的能力, 甚至为所感染的宿主细胞提供选择性进化优势, 从而有利于病毒复制和持续. 这种情况在病毒与宿主建立相对平衡关系、病毒进行持续性感染的情况下尤其突出, 如上述藻类拟菌病毒PkV RF01[51].

5.2 组蛋白样蛋白

DNA与组蛋白结合形成核小体曾经被认为是真核生物域生物所独有的, 但若干巨型病毒中也被发现编码了多个组蛋白样蛋白, 病毒DNA在这些蛋白的帮助下可以形成核小体样颗粒.

马赛病毒科多种成员都编码四种真核组蛋白的远缘同源基因. Liu等人[55]研究发现这些组蛋白样蛋白成对地融合在一起(H4-H3, H2B-H2A), 能形成与真核核小体有一定相似性的核小体样颗粒, 但不如细胞核小体那样稳定和紧凑. 研究表明这些病毒组蛋白样蛋白对于病毒DNA的包装和感染是必要的, 它们定位于病毒工厂, 并最终会进入成熟病毒粒. 而病毒核小体样颗粒具有较为疏松和结构可变的特点, 可能更适合病毒DNA复制和表达基因的需要.

Bryson等人[56]通过全基因组核酸酶消化、化学切割和质谱分析, 发现马赛病毒染色质与真核生物在高阶组织结构上并不相同, 马赛病毒核小体完全保护病毒粒内的DNA, 形成紧密相邻核心, 每个核心分别结合121 bp DNA, 而不像细胞染色体形成串珠状结构. 推测这可能类似于细胞组蛋白早期进化阶段[56].

美杜莎病毒(Medusavirus)和真核细胞一样编码所有四种核心组蛋白样蛋白, 而且还编码一种推测类似于真核连接组蛋白H1的酸性蛋白. 研究发现这种病毒的核小体样结构与真核细胞核小体及马赛病毒核小体都有所不同, 其组蛋白样蛋白组装成三核小体排列[57]. 这些结果表明, 即使在巨型病毒内部, 组蛋白结构都存在的多样性.

另一方面, 并不是所有巨型病毒都编码组蛋白样蛋白, 为什么在某些病毒中出现这种蛋白还有待揭示[56].

5.3 蛋白质合成相关基因

蛋白质翻译是细胞的核心功能, 参与翻译过程的细胞成分众多, 包括核糖体RNA、核糖体蛋白、tRNA、氨酰tRNA合成酶(aaRS), 以及在翻译各步骤中发挥关键作用的翻译因子. “没有自身独立的翻译系统, 完全依赖细胞的翻译机制”长期以来被认为是病毒的重要标志之一. 但随着巨型病毒的发现, 这一病毒的标志似乎也有所动摇.

最早在APMV中发现了5个翻译因子, 包括三个翻译起始因子eIF4A、eIF4E、SUI1、肽链延伸因子eF-TU、翻译终止因子eRF1; 此外还有4个氨酰tRNA合成酶(ArgRS, CysRS, MetRS, TyrRS)、6个tRNAs[58,59]. 虽然在某些病毒中, 特别是一些噬菌体中曾发现过tRNA基因, 有些噬菌体甚至有超过30个

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

tRNA基因构成基因簇，但APMV中tRNA的数量是感染真核细胞病毒中最多的．病毒中的tRNAs和氨酰tRNA合成酶与其阿米巴宿主细胞的对应物有显著不同，排除了它们直接由宿主细胞基因水平转移进入病毒基因组的可能性[60]．研究表明，APMV的TyrRS和MetRS直接参与了感染细胞中的蛋白质翻译的过程，在感染的阿米巴细胞中作为常规翻译酶发挥作用[61]．也有研究表明，敲低APMV编码的eIF4A表达水平对病毒适应性产生负面影响并对病毒蛋白谱产生影响[62]．

后续发现的Klosneuvirus和Tupanvirus更是将病毒编码翻译相关基因的数量大幅增加. Tupanvirus属拟菌病毒科，它的病毒粒除了球状的头部以外，还有一个粗长的“尾巴”，形成短杵状结构[33]. 这种病毒是已知病毒中编码最多翻译相关蛋白的，包括70个tRNA、20个氨酰tRNA合成酶、11个翻译因子，以及其他与tRNA/mRNA成熟、核糖体蛋白修饰相关的因子．此外，它还编码了两种与18S rRNA基因内含子区域高度相似的序列并且高水平表达．在这个翻译相关的基因集中，唯一缺少的似乎就是核糖体蛋白基因[33]．而这个空缺最近也被填补，一种感染硅鞭藻的巨型病毒FloV-SA2编码了真核核糖体蛋白eL40，而且搜索宏基因组数据库表明，该基因在其他巨型病毒中同样存在[63]．

与AMPV接近，宝山巨病毒编码了5个潜在的翻译因子，包括翻译起始因子eIF4A、eIF4E、SUI1、翻译延伸因子eEF-Tu、翻译终止因子/多肽链释放因子eRF1，此外还有9个tRNAs、7个氨酰tRNA合成酶，以及一个和tRNA成熟有关的 $tRNA^{His}$ 鸟苷酰转移酶[18]．

为了弄清病毒编码的翻译相关因子在病毒复制中的作用，Bian等人[27]以宝山巨病毒eIF4A(Mb0671)为研究对象，分析了它的潜在活性和功能．研究发现该蛋白具有非RNA依赖的ATP酶活性和结合RNA的能力；在感染细胞中，Mb0671蛋白主要与细胞翻译、核糖体蛋白、RNA代谢相关蛋白互作，且能与细胞eIF4A发生间接而不是直接互作，表明它可以与宿主细胞的翻译组件形成复合物来参与蛋白质合成的过程．进一步研究发现，过表达Mb0671对细胞转录组没有明显影响，但可以显著地改变细胞的蛋白质组，表明它会影响细胞翻译机器对mRNA的选择偏好．蛋白质组分析表明，过表达Mb0671提高了一些与细胞生长、RNA代谢和蛋白质合成有关的蛋白质的水平，包括mTOR通路、剪接体、氨基酸生物合成、核糖体生物合成等相关的蛋白，也可以提高部分病毒蛋白的表达水平，并促进病毒早期复制. 通过RNAi降低Mb0671的表达水平则可抑制病毒的复制．这些结果都表明病毒eIF4A确实参与了病毒蛋白合成，通过修饰宿主的翻译机制，为病毒复制提供有利的环境，提高病毒的适应性．

尽管如此，同一研究也发现Mb0671的表达水平与宿主eIF4A相比，仅为1/10~1/20，提示该病毒因子并不能替代宿主eIF4A在翻译起始中的作用，病毒在宿主细胞内的复制主要依赖于宿主细胞的翻译机制[27]．而病毒eIF4A作用的具体机制也有待深入阐明．

同时，可能并不是所有巨型病毒编码的病毒翻译相关因子都真正具有翻译相关活性．马赛病毒也编码了多种翻译相关因子．针对马赛病毒上海株[64]的研究并没有发现它所编码的四种翻译因子与细胞翻译机器有明显的相互作用[65]，表明病毒之间具有差异性．

5.4 其他特殊基因

在各种巨型病毒中还发现了许多其他类型的特殊功能基因，如一些感染藻类的球石藻病毒(coccolithovirus)具有全套的鞘脂合成通路基因[66]，一些类群的巨型病毒编码了萜类合成基因[67]、大量特殊多糖合成基因和糖基化相关基因[68]等．多种巨型病毒编码有细胞骨架相关蛋白，包括肌动蛋白、肌球蛋白、动力蛋白、驱动蛋白[69,70]，以及真核细胞重要信号通路磷脂酰肌醇途径相关基因[71]．还有许多巨型病毒编码了与囊泡转运相关的Rab样和Ran样GTPase和Sec1/Munc18样蛋白[72]．

许多藻类病毒和阿米巴巨型病毒编码了大量转运蛋白和离子通道蛋白，可以转运 NH_4^+，K^+，PO_4^{3-} 等[73~75]．Xia等人[76]报道了从中国多地分离的多种马赛病毒带有小型膜蛋白，与细菌中的小多耐药转运蛋白结构相似，后者可以通过排出有害药物，使细菌对多种抗菌药物产生耐药．这种蛋白在其他若干巨型病毒中也有报道，该研究提出马赛病毒带有这类基因有助于提高宿主细胞的适应性，促进病毒感染复制．而Yi等人[77]也通过对各种已知的巨型病毒基因组进行分析，发现了多种类型可能与耐药有关的基因，将病毒编码的两个二氢叶酸还原酶转入大肠杆菌后可以使细菌对甲氧苄啶的耐药性大幅提高．

巨型病毒基因组中仍有大量基因尚未得到注释，

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

深入挖掘可以获取更多有意义的信息. 病毒编码的大量核酸修饰酶、糖代谢和修饰相关的酶、细胞合成和分解代谢关键酶等, 有可能成为具有实用意义基因资源[78], 值得进行开发和利用.

另一方面, 这些特殊功能基因的来源也值得深入探究. 许多分析结果支持病毒通过水平基因转移获得这些基因. 巨型病毒的主要宿主阿米巴以吞噬各种生物为生, 是生物学的"基因熔炉", 为基因水平转移的反复发生提供了可能[79]. 对宝山巨病毒的若干糖基化相关基因的分析表明, 大多数与细菌基因最为接近, 但也有个别更接近于古菌或真核生物, 表明这些基因来源的复杂性. 关于蛋白翻译基因的来源讨论最多, 大多数翻译相关基因可以找到在系统发育关系方面比宿主阿米巴更近的细胞生物基因, 表明水平基因转移的可能性更大, 但也有的病毒翻译相关基因, 所有病毒同源基因聚集在一起, 与细胞生物基因的距离较远, 提示系巨型病毒的古老祖先就已具有[32,80]. 有关特殊功能基因来源的问题, 还有待积累更多的病毒和细胞生物的基因信息才能得出更可靠的结论.

6 展望

巨型病毒已经成为病毒学基础研究的一个热点, 引起了对病毒本质、病毒起源和进化的新思考和更深入的探索. 基于在巨型病毒中发现的一些现象和规律, 人们对病毒有了更深入的认识. 这些发现并没有从真正意义上改变病毒的定义[11], 但的确打破了病毒原有的边界, 使人们更加明确病毒世界的复杂性. 对巨型病毒的深入研究将可能进一步拓展病毒的边界, 并揭示病毒在生命起源和进化中的角色.

目前关于巨型病毒特殊功能基因的研究, 大多都是基于生物信息学和基因的同源性分析. 在许多情况下人们并没有获取病毒培养物, 有些病毒的宿主不详或宿主无法培养, 导致难以开展基于病毒感染的实验研究. 即使是基于基因表达产物的功能研究也不是很普遍. 同时, 巨型病毒的宿主往往并非模式生物, 研究基础相对薄弱. 这些都影响了对此类病毒研究的深入. 近年, 巨型病毒的遗传改造技术取得了一定的进展, 可以通过DNA片段直接同源重组[55,81,82]或基于CRISPR/Cas9定点切割后重组[83,84]等对马赛病毒[55]、拟菌病毒[81,82,84]、潘多拉病毒[81,83], 乃至宿主棘阿米巴细胞[81]进行基因改造. Bisio等人[84]利用CRISPR/Cas9技术揭示了潘多拉病毒基因组的必需核心区域, 给出其由较小的病毒进化而来的实验证据. 如果基因组进行改造的效率得以进一步提高, 将极大推动对它们认识的深化.

虽然人们迄今并没有发现这种病毒与任何人类疾病有明确的关联, 但这类病毒的生态学意义不可忽视[85]. 巨型病毒的主要宿主真核单细胞生物在生态系统中地位重要. 许多藻类病毒对水环境中藻类的动态有明显的调节作用[86], 其他巨型病毒对它们的宿主的种群动态也有调控作用[87,88]. 巨型病毒的广泛存在可能对生态系统的平衡, 以及自然界的物质循环、能量流动产生影响. 目前针对巨型病毒在环境中的作用, 主要依赖环境基因组测序数据[89], 有必要建立与生物功能联系更加密切的方法, 深入揭示这类病毒的生态学意义.

另一方面, 许多已培养的巨型病毒都是以自由生活阿米巴为宿主的, 这类病毒有可能成为控制一些难治性致病性阿米巴病, 如棘阿米巴引起的角膜炎、福氏耐格里阿米巴感染引起的阿米巴脑膜炎等的生物防控工具[90].

参考文献

1 Summers W C. Inventing viruses. Annu Rev Virol, 2014, 1: 25–35

2 Liang Y Q, Mao G B, Dai J B, et al. Single virus tracking (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 396–408 [梁颖琪, 毛国斌, 戴俊彪, 等. 单病毒示踪. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 396–408]

3 Scola B L, Audic S, Robert C, et al. A giant virus in amoebae. Science, 2003, 299: 2033

4 Raoult D, Audic S, Robert C, et al. The 1.2-megabase genome sequence of mimivirus. Science, 2004, 306: 1344–1350

5 Legendre M, Bartoli J, Shmakova L, et al. Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a Pandoravirus morphology. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111: 4274–4279

6 Philippe N, Legendre M, Doutre G, et al. Pandoraviruses: amoeba viruses with genomes up to 2.5 Mb reaching that of parasitic eukaryotes.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

Science, 2013, 341: 281–286
7 Schulz F, Abergel C, Woyke T. Giant virus biology and diversity in the era of genome-resolved metagenomics. Nat Rev Microbiol, 2022, 20: 721–736
8 Brahim Belhaouari D, Pires De Souza G A, Lamb D C, et al. Metabolic arsenal of giant viruses: host hijack or self-use? eLife, 2022, 11: e78674
9 Mönttinen H A M, Bicep C, Williams T A, et al. The genomes of nucleocytoplasmic large DNA viruses: viral evolution writ large. Microb Genomics, 2021, 7: 000649
10 Colson P, La Scola B, Levasseur A, et al. Mimivirus: leading the way in the discovery of giant viruses of amoebae. Nat Rev Microbiol, 2017, 15: 243–254
11 Bosmon T, Abergel C, Claverie J M. 20 years of research on giant viruses. npj Viruses, 2025, 3: 9
12 Forterre P. Giant viruses: conflicts in revisiting the virus concept. Intervirology, 2010, 53: 362–378
13 Aylward F O, Moniruzzaman M, Ha A D, et al. A phylogenomic framework for charting the diversity and evolution of giant viruses. PLoS Biol, 2021, 19: e3001430
14 Yutin N, Wolf Y I, Raoult D, et al. Eukaryotic large nucleo-cytoplasmic DNA viruses: clusters of orthologous genes and reconstruction of viral genome evolution. Virol J, 2009, 6: 223
15 Aylward F O, Abrahão J S, Brussaard C P D, et al. Taxonomic update for giant viruses in the order *Imitervirales* (phylum *Nucleocytoviricota*). Arch Virol, 2023, 168: 283
16 Yutin N, Mutz P, Krupovic M, et al. Mriyaviruses: small relatives of giant viruses. mBio, 2024, 15: e0103524
17 Aquino I L M, Barcelos M G, Machado T B, et al. Surface fibrils on the particles of nucleocytoviruses: a review. Exp Biol Med (Maywood), 2023, 248: 2045–2052
18 Xia Y, Cheng H, Zhong J. Hybrid sequencing resolved inverted terminal repeats in the genome of Megavirus baoshan. Front Microbiol, 2022, 13: 831659
19 Schrad J R, Abrahão J S, Cortines J R, et al. Structural and proteomic characterization of the initiation of giant virus infection. Cell, 2020, 181: 1046–1061.e6
20 Notaro A, Couté Y, Belmudes L, et al. Expanding the occurrence of polysaccharides to the viral world: the case of Mimivirus. Angew Chem Int Ed, 2021, 60: 19897–19904
21 Xiao C, Kuznetsov Y G, Sun S, et al. Structural studies of the giant Mimivirus. PLoS Biol, 2009, 7: e1000092
22 Xiao C, Fischer M G, Bolotaulo D M, et al. Cryo-EM reconstruction of the Cafeteria roenbergensis virus capsid suggests novel assembly pathway for giant viruses. Sci Rep, 2017, 7: 5484
23 Zauberman N, Mutsafi Y, Halevy D B, et al. Distinct DNA exit and packaging portals in the virus *Acanthamoeba polyphaga mimivirus*. PLoS Biol, 2008, 6: e114
24 Andrade A C D S P, Rodrigues R A L, Oliveira G P, et al. Filling knowledge gaps for mimivirus entry, uncoating, and morphogenesis. J Virol., 2017, 91: e01335-17
25 Schrad J R, Abrahão J S, Cortines J R, et al. Structural and proteomic characterization of the initiation of giant virus infection. Cell, 2020, 181: 1046–1061.e6
26 Renesto P, Abergel C, Decloquement P, et al. Mimivirus giant particles incorporate a large fraction of anonymous and unique gene products. J Virol, 2006, 80: 11678–11685
27 Bian W, Yang J, Xia Y, et al. Megavirus baoshanense Mb0671 modulates host translation and increases viral fitness. Front Microbiol, 2025, 16: 1574090
28 Legendre M, Audic S, Poirot O, et al. mRNA deep sequencing reveals 75 new genes and a complex transcriptional landscape in Mimivirus. Genome Res, 2010, 20: 664–674
29 Andrade A C S P, Rodrigues R A L, Oliveira G P, et al. Filling knowledge gaps for Mimivirus entry, uncoating, and morphogenesis. J Virol, 2017, 91: e01335–17
30 Legendre M, Santini S, Rico A, et al. Breaking the 1000-gene barrier for Mimivirus using ultra-deep genome and transcriptome sequencing. Virol J, 2011, 8: 99
31 Iyer L M, Aravind L, Koonin E V. Common origin of four diverse families of large eukaryotic DNA viruses. J Virol, 2002, 75: 11720–11734
32 Schulz F, Yutin N, Ivanova N N, et al. Giant viruses with an expanded complement of translation system components. Science, 2017, 356: 82–85

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

33 Abrahão J, Silva L, Silva L S, et al. Tailed giant Tupanvirus possesses the most complete translational apparatus of the known virosphere. Nat Commun, 2018, 9: 749

34 Filée J, Pouget N, Chandler M. Phylogenetic evidence for extensive lateral acquisition of cellular genes by Nucleocytoplasmic large DNA viruses. BMC Evol Biol, 2008, 8: 320

35 Wu J, Meng L, Gaïa M, et al. Gene transfer among viruses substantially contributes to gene gain of giant viruses. Mol Biol Evol, 2024, 41: msae161

36 Colson P, Yutin N, Shabalina S A, et al. Viruses with more than 1,000 genes: mamavirus, a new *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* strain, and reannotation of Mimivirus genes. Genome Biol Evol, 2011, 3: 737–742

37 Levasseur A, Bekliz M, Chabrière E, et al. MIMIVIRE is a defence system in mimivirus that confers resistance to virophage. Nature, 2016, 531: 249–252

38 Fischer M G, Suttle C A. A virophage at the origin of large DNA transposons. Science, 2011, 332: 231–234

39 Boyer M, Yutin N, Pagnier I, et al. Giant Marseillevirus highlights the role of amoebae as a melting pot in emergence of chimeric microorganisms. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 21848–21853

40 Petersen M, Barrick D. Analysis of tandem repeat protein folding using nearest-neighbor models. Annu Rev Biophys, 2021, 50: 245–265

41 Marcotte E M, Pellegrini M, Yeates T O, et al. A census of protein repeats. J Mol Biol, 1999, 293: 151–160

42 Andrade M A, Perez-Iratxeta C, Ponting C P. Protein repeats: structures, functions, and evolution. J Struct Biol, 2001, 134: 117–131

43 Matsushima N, Takatsuka S, Miyashita H, et al. Leucine rich repeat proteins: sequences, mutations, structures and diseases. Protein Pept Lett, 2019, 26: 108–131

44 Li J, Mahajan A, Tsai M D. Ankyrin repeat: a unique motif mediating protein-protein interactions. Biochemistry, 2006, 45: 15168–15178

45 Bravo Cruz A G, Han A, Roy E J, et al. Deletion of the *K1L* gene results in a vaccinia virus that is less pathogenic due to muted innate immune responses, yet still elicits protective immunity. J Virol, 2017, 91: e00542-17

46 Shukla A, Chatterjee A, Kondabagil K. The number of genes encoding repeat domain-containing proteins positively correlates with genome size in amoebal giant viruses. Virus Evol, 2018, 4: vex039

47 Xia Y, Cheng H, Bian W, et al. Role of an FNIP repeat domain-containing protein encoded by Megavirus baoshan during viral infection. J Virol, 2022, 96: e0081322

48 Moniruzzaman M, Erazo Garcia M P, Farzad R, et al. Virologs, viral mimicry, and virocell metabolism: the expanding scale of cellular functions encoded in the complex genomes of giant viruses. FEMS Microbiol Rev, 2023, 47: fuad053

49 Needham D M, Yoshizawa S, Hosaka T, et al. A distinct lineage of giant viruses brings a rhodopsin photosystem to unicellular marine predators. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116: 20574–20583

50 Schulz F, Roux S, Paez-Espino D, et al. Giant virus diversity and host interactions through global metagenomics. Nature, 2020, 578: 432–436

51 Blanc-Mathieu R, Dahle H, Hofgaard A, et al. A persistent giant algal virus, with a unique morphology, encodes an unprecedented number of genes involved in energy metabolism. J Virol, 2021, 95: e02446–20

52 Aherfi S, Brahim Belhaouari D, Pinault L, et al. Incomplete tricarboxylic acid cycle and proton gradient in *Pandoravirus massiliensis*: is it still a virus? ISME J, 2022, 16: 695–704

53 Lamb D C, Goldstone J V, Belhaouari D B, et al. Cytochrome b5 occurrence in giant and other viruses belonging to the phylum *Nucleocytoviricota*. Npj Viruses, 2025, 3: 8

54 Lamb D C, Follmer A H, Goldstone J V, et al. On the occurrence of cytochrome P450 in viruses. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116: 12343–12352

55 Liu Y, Bisio H, Toner C M, et al. Virus-encoded histone doublets are essential and form nucleosome-like structures. Cell, 2021, 184: 4237–4250.e19

56 Bryson T D, De Ioannes P, Valencia-Sánchez M I, et al. A giant virus genome is densely packaged by stable nucleosomes within virions. Mol Cell, 2022, 82: 4458–4470.e5

57 Toner C M, Hoitsma N M, Weerawarana S, et al. Characterization of Medusavirus encoded histones reveals nucleosome-like structures and a unique linker histone. Nat Commun, 2024, 15: 9138

58 Abrahão J S, Araújo R, Colson P, et al. The analysis of translation-related gene set boosts debates around origin and evolution of mimiviruses. PLoS Genet, 2017, 13: e1006532

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

59 Silva L C, Almeida G M, Assis FL. Modulation of the expression of mimivirus-encoded translation-related genes in response to nutrient availability during *Acanthamoeba castellanii* infection. Front Microbiol, 2015, 6: 539
60 Claverie J M, Abergel C. Mimivirus: the emerging paradox of quasi-autonomous viruses. Trends Genet, 2010, 26: 431–437
61 Abergel C, Rudinger-Thirion J, Giegé R, et al. Virus-encoded aminoacyl-tRNA synthetases: structural and functional characterization of Mimivirus TyrRS and MetRS. J Virol, 2007, 81: 12406–12417
62 Bekliz M, Azza S, Seligmann H, et al. Experimental analysis of Mimivirus translation initiation factor 4a reveals its importance in viral protein translation during infection of *Acanthamoeba polyphaga*. J Virol, 2018, 92: e00337–18
63 Thomy J, Schvarcz C R, McBeain K A, et al. Eukaryotic viruses encode the ribosomal protein eL40. Npj Viruses, 2024, 2: 51
64 Xia Y C, Zhong J. Isolation and geome analysis of Marseillevirus Shanghai isolate (in Chinese). Chin J Virol, 34: 591–598 [夏宇程, 钟江. 马赛病毒上海分离株的分离和全基因组分析. 病毒学报, 34: 591–598]
65 Zhu M Q, Cheng Y J, Zhong J. Preliminary identification and functional research of a host protein Tup1 that interact with Marseillevirus eIF2/eIF5 (in Chinese). J Fudan Univ (Nat Sci), 2025, 64: 266–273. [朱梦琪, 程彦瑾, 钟江. 马赛病毒eIF2/eIF5宿主互作蛋白Tup1的初步鉴定及功能研究. 复旦学报(自然科学版), 2025, 64: 266–273]
66 Monier A, Pagarete A, de Vargas C, et al. Horizontal gene transfer of an entire metabolic pathway between a eukaryotic alga and its DNA virus. Genome Res, 2009, 19: 1441–1449
67 Jung Y, Mitsuhashi T, Sato S, et al. Function and structure of a terpene synthase encoded in a giant virus genome. J Am Chem Soc, 2023, 145: 25966–25970
68 Speciale I, Notaro A, Abergel C, et al. The astounding world of glycans from giant viruses. Chem Rev, 2022, 122: 15717–15766
69 Kijima S, Delmont T O, Miyazaki U, et al. Discovery of viral myosin genes with complex evolutionary history within plankton. Front Microbiol, 2021, 12: 683294
70 Da Cunha V, Gaia M, Ogata H, et al. Giant viruses encode actin-related proteins. Mol Biol Evol, 2022, 39: msac022
71 Zong G, Desfougères Y, Portela-Torres P, et al. Biochemical and structural characterization of an inositol pyrophosphate kinase from a giant virus. EMBO J, 2024, 43: 462–480
72 Khalifeh D, Neveu E, Fasshauer D. Megaviruses contain various genes encoding for eukaryotic vesicle trafficking factors. Traffic, 2022, 23: 414–425
73 Plugge B, Gazzarrini S, Nelson M, et al. A potassium channel protein encoded by chlorella virus PBCV-1. Science, 2000, 287: 1641–1644
74 Frohns F, Käsmann A, Kramer D, et al. Potassium ion channels of chlorella viruses cause rapid depolarization of host cells during infection. J Virol, 2006, 80: 2437–2444
75 Monier A, Chambouvet A, Milner D S, et al. Host-derived viral transporter protein for nitrogen uptake in infected marine phytoplankton. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: E7489–7498
76 Xia Y, Su B, Ren H, et al. Conserved marseilleviruses harboring diverse antibiotic resistance genes isolated from the Yangtze river Delta and the Pearl river delta, China. Sci Rep, 2025, 15: 10663
77 Yi X, Liang J L, Wen P, et al. Giant viruses as reservoirs of antibiotic resistance genes. Nat Commun, 2024, 15: 7536
78 de Oliveira E G, Carvalho J V R P, Botelho B B, et al. Giant viruses as a source of novel enzymes for biotechnological application. Pathogens, 2022, 11: 1453
79 Siddiqui R, Khan N A. Biology and pathogenesis of *Acanthamoeba*. Parasites Vectors, 2012, 5: 6
80 Rodrigues R A L, da Silva L C F, Abrahão J S. Translating the language of giants: translation-related genes as a major contribution of giant viruses to the virosphere. Arch Virol, 2020, 165: 1267–1278
81 Alempic J M, Bisio H, Villalta A, et al. Functional redundancy revealed by the deletion of the mimivirus GMC-oxidoreductase genes. microLife, 2024, 5: uqae006
82 Hikida H, Ogata H. Generation of a recombinant Mimivirus by homologous recombination using direct transfection of a PCR amplicon. J Mol Biol, 2025, 437: 169404
83 Philippe N, Shukla A, Abergel C, et al. Genetic manipulation of giant viruses and their host, *Acanthamoeba castellanii*. Nat Protoc, 2024, 19: 3–29
84 Bisio H, Legendre M, Giry C, et al. Evolution of giant Pandoravirus revealed by CRISPR/Cas9. Nat Commun, 2023, 14: 428
85 Xia Y C, Zhang R. Giant virus: “invisible giants” in earth’s ecosystems (in Chinese). Acta Microbiol Sin, 2025, 65: 5191–5208 [夏宇程, 张锐. 巨

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280

病毒—地球生态系统中的“隐形巨人”. 微生物学报. 2025, 65: 5191–5208]

86 Chase E E, Pitot T, Bouchard S, et al. Viral dynamics in a high-rate algal pond reveals a burst of *Phycodnaviridae* diversity correlated with episodic algal mortality. mBio, 2024, 15: e0280324

87 Fang Y, Meng L, Xia J, et al. Genome-resolved year-round dynamics reveal a broad range of giant virus microdiversity. mSystems, 2025, 10: e0116824

88 Fromm A, Hevroni G, Vincent F, et al. Single-cell RNA-seq of the rare virosphere reveals the native hosts of giant viruses in the marine environment. Nat Microbiol, 2024, 9: 1619–1629

89 Minch B, Moniruzzaman M. Expansion of the genomic and functional diversity of global ocean giant viruses. Npj Viruses, 2025, 3: 32

90 Crispim A P C, Serafim M S M, Costa A O, et al. Could giant viruses be considered as a biotechnological tool for preventing and controlling *Acanthamoeba* infections? J Appl Microbiol, 2024, 135: lxae044

Giant virus—new boundary of virus

ZHONG Jiang*, XIA YuCheng & BIAN WenYa

Department of Microbiology and Immunology, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China
** Corresponding author, E-mail: jzhong@fudan.edu.cn*

Giant viruses are a category of viruses with exceptionally large virions and genomes, both comparable to or even exceeding those of certain prokaryotic cells. Since their first report in 2003, approximately 200 species of giant viruses have been isolated, predominantly infecting unicellular eukaryotic organisms. Taxonomically, these viruses are classified under the phylum *Nucleocytoviricota*. Despite their complete dependence on host cells for replication and possession of a typical viral replication cycle, giant viruses encode a repertoire of unique genes that have not been identified in other viral taxa, including those associated with core metabolic pathways, protein translation machinery, nucleosome formation, etc. They also encode a large number of repeat domain-containing proteins. This article introduces the main groups and characteristics of giant viruses, their virion structure, genome, and replication mechanisms, with a focus on virus-encoded repeated domains protein genes and special functional genes, as well as the significance of these genes for viral adaptability, the potential ecological value of these viruses, and their relationship with humans, aiming to deepen the understanding of the complexity, evolution, and functions of these viruses.

giant virus, virus classification, virion, genome, protein function

doi: 10.1360/SSV-2025-0280

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0280