

生命科学
读本

往事回首，在人类与病毒的交往之中，有过惨痛的回忆，也有过成功的喜悦；有过二〇一〇年经受「流感」蹂躏的不堪，也有过二〇〇九年消灭天花的欢欣，或曰「胜败乃兵家常事」。

话说 病毒

HUASHUO BINGDU

王
易◎编著



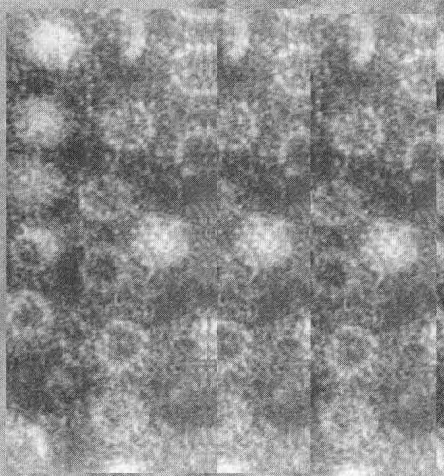
全国百佳图书出版单位

中国中医药出版社

—— 生命科学读本

话说病毒

● 王 易 编著



中国中医药出版社

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

话说病毒 / 王易编著. — 北京: 中国中医药出版社,
2010.8

(生命科学读本)

ISBN 978-7-5132-0035-6

I. ①话… II. ①王… III. ①病毒—普及读物 IV.
① Q939.4-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 116491 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

北京鑫正大印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 710 × 1000 1/16 印张 10.75 字数 126 千字

2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5132-0035-6

*

定价 25.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印刷质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/

作者的话

本书自筹划至付梓历经七载，始于“萨斯”，成于“流感”。这些年来，病毒性疾病愈演愈烈。人类之与病毒，终日战战兢兢，如履薄冰、如临深渊。确实，自20世纪70年代至今，马尔堡、萨博拉、西尼罗河、艾滋、萨斯、禽流感、H1N1甲流，一波方平，一波又起。这一长串的名字，联系着太多的苦难、太多的恐惧，也许还有太多的无奈、太多的叹息。

恐惧也好，无奈也罢，此处情绪，或有对于自然的敬畏，或有对于病毒的无知。故笔者愿于教学之余，披沥文献，略作考辨，为大众刻画一幅关于病毒的“景观”式图画，以启迪民智、振兴科学，以警示大众兴利除弊。

往事回首，在人类与病毒的交往之中，有过惨痛的回忆，也有过成功的喜悦；有过1918年经受“流感”蹂躏的不堪，也有过1979年消灭天花的欢欣；或曰“胜败乃兵家常事”。作者不揣冒昧、不避愚陋，录前人著述之余唾，集感染病史之殷鉴，以飨同仁、同学、同好。期愿有三，一曰“以史为镜，可以知兴替”，希冀读者于阅读中得寻幽探秘之乐趣；二曰“学而时习之，不亦乐乎”，希冀我辈同仁及莘莘学子可于课堂之外多获一份参考、聊补教科书之不足；三曰“知己知彼，百战不殆”，希冀大众兼听则明，对病毒有个准确的认知。

王易

2010年6月

contents目 录

.....

第一章 知之为知之	1
一 “毒”为何物	2
二 似死似生	4
三 真相毕露	7
第二章 外表与本质	12
一 形形色色	13
二 “锦衣”“绣被”	15
三 “祸心”不同	19
第三章 表现与门类	22
一 各有所“图”	23
二 分门别类	26
三 节外生枝	31
第四章 增殖与转移	35
一 叩门而入	36
二 脱衣解袍	39
三 举一反三	43

第五章	祸害知多少	48
一	植物“灾星”	49
二	昆虫“魔障”	51
三	禽类“杀手”	54
第六章	人类的记录	59
一	天花之灾	60
二	流感肆虐	63
三	肝炎祸根	66
第七章	魔影又新现	72
一	四级恶魔	73
二	艾滋“梦魇”	76
三	萨斯横行	80
第八章	病毒的传播	85
一	口鼻惹“祸”	86
二	以虫为“媒”	88
三	体液接触	92
第九章	无形的战斗	97
一	机体防线	98
二	疫苗建功	102
三	“杀毒”药物	106
第十章	魅有千机变	110
一	安身有“方”	111
二	“毒”态种种	112
三	后患无穷	116

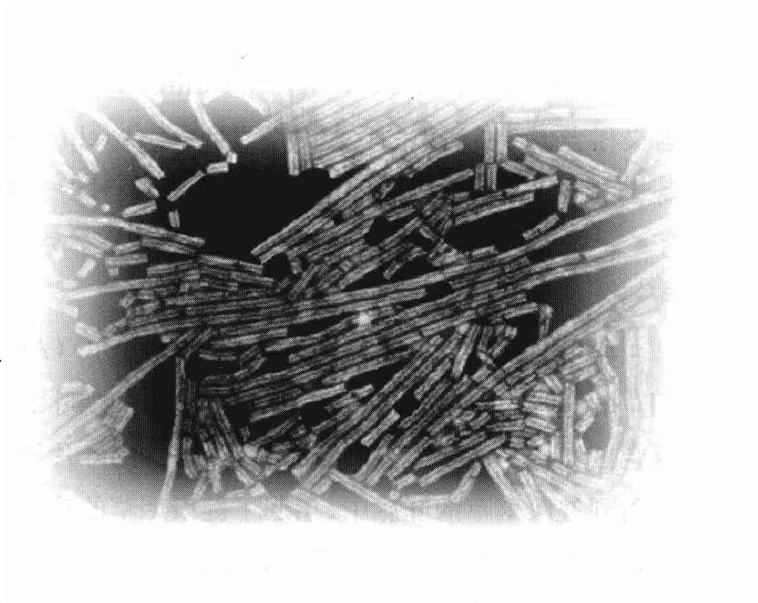
第十一章	为病毒“请功”	121
一	病菌克星	122
二	基因载体	124
三	以“毒”攻“毒”	128
第十二章	不知为不知	131
一	“毒”自何来	132
二	祸福相倚	135
三	似“毒”非“毒”	137
第十三章	“兴利”与“除弊”	142
一	为我所用	143
二	防人所乘	145
三	斟酌利弊	149
第十四章	小心无大错	151
一	知彼知己	152
二	防微杜渐	154
三	生物安全	157

第一章

知之为之

一 “毒”为何物 二 似死似生 三 真相毕露

“病毒”这个词汇可以同时被应用于信息科学与生命科学这两个完全不同的知识领域，指代两个具有完全不同内涵的具体概念，这在现代语言学史上也可以称得上是绝无仅有的一种语言现象了。



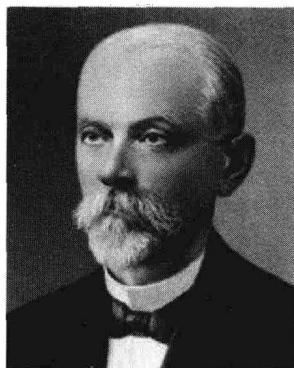
“毒”为何物

自家用电子计算机普及以来,在世界上使用频率最高的科学词汇应该非“病毒”莫属了。“病毒”这个词汇可以同时被应用于信息科学与生命科学这两个完全不同的知识领域,指代两个具有完全不同内涵的具体概念,这在现代语言学史上也可以称得上是绝无仅有的一种语言现象了。透过这种语言现象,我们似乎可以从一个更高度抽象(这是“概念”发展的一种趋势)的层面上,来理解“病毒”这个概念。那就是无论哪种“病毒”,都可以定义为“一段可以自我复制的破坏性信息程序”。不管这段信息程序的组成是数学符号还是生物大分子。

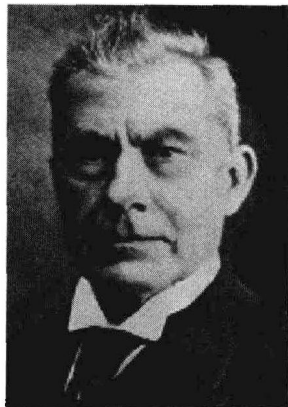
既然从语言现象这个层面上开始了对“病毒”的讨论,那就不妨追根溯源,查一查“病毒”(virus)一词的本义。virus一词源自拉丁语(from the Latin noun virus, meaning toxin or poison),原来的含义相当于希腊语中的toxin,意即毒素(toxin一词在希腊语中专指源于生物体的毒素)。virus一词演变为今天对于一类非细胞性感染因子——病毒的特指,则是拜荷兰细菌学家贝杰林克(M. W. Beijerinck)所赐。

早在1886年,在荷兰工作的德国人麦尔(Adolf Mayer)被烟草的一种病态吸引住了,其症状是感染的烟叶上出现深、浅相间的绿色区域,麦尔把患有花叶病的烟草植株的叶片加水研碎,取其汁液注射到健康烟草的叶脉中,引起了健康烟草的花叶病,证明这种病是可以传染的,并认为是由细菌引起的。1892年,从事烟草病工作的年青的俄国科学家伊万诺夫斯基(Ivanovski)发现感染花叶病的叶汁,即使经过Chamberland氏烛形滤器的过滤也仍具有传染的性质。但

伊万诺夫斯基不敢突破巴斯德的细菌致病说的桎梏,仍认为烟草花叶病是由细菌产生的毒素而引起(伊万诺夫斯基甚至怀疑自己使用的细菌过滤器出现了问题)。1898年,荷兰细菌学家贝杰林克在重复麦尔和伊万诺夫斯基观察结果的基础上,把烟草花叶病株的汁液置于琼脂凝胶块的表面,发现感染烟草花叶病的物质在凝胶中以适度的速度扩散,而细菌仍滞留于琼脂的表面。从这些实验结果,贝杰林克得出引起烟草花叶病的致病因子不是细菌,而是一种新的物质的结论。并将这种致病因子称为“感染性活流质(contagium vivumfluidum)”,以拉丁语词“Virus”命名之。由此,一种比细菌更微小的致病因子被发现,病毒学也随之诞生了。诚然,一门新学科的诞生总是凝聚着许多甚至几代(不是一二个)科学家的心血。病毒学也同样如此。几乎在伊万诺夫斯基、贝杰林克等人从事烟草花叶病研究的同时,德国细菌学家莱弗勒(F. Loeffler)和弗罗施(P. Frosch)发现通过细菌滤器的口蹄疫滤液具有感染能力,并把它称为“超显微滤过病毒(ultramicroscopic filterable viruses)”。随后,1911年,劳斯(Rous)发现了引起鸡恶性肿瘤的劳斯肉瘤病毒。1915~1917年,托特(Frederick William Twort)和德爱莱尔(Félix d'Herelle)分别发现了噬菌体。借助张伯伦(Chamberland)发明的细菌过滤器,流感、脊髓灰质炎、脑炎、狂犬病、兔黏液瘤、马铃薯花叶病、卷叶病、条斑病、黄瓜花叶病、小麦花叶病



伊万诺夫斯基



贝杰林克

等近百种病毒病被相继发现。但人们依旧不能见到这种被称为“超显微滤过病毒”的“庐山真面目”。只知道病毒体积十分微小，必须在活的细胞内才能繁殖。

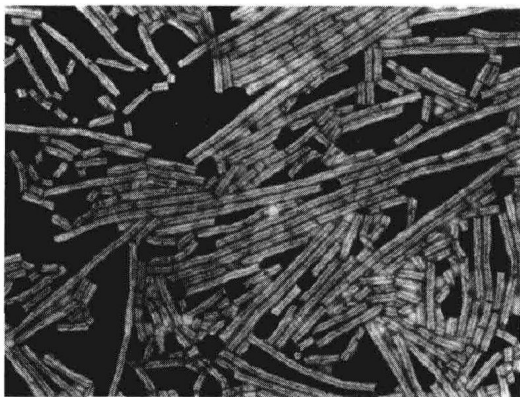


似死似生

考虑到当人们利用显微镜发现了肉眼看不见的细菌，并因为它们的运动，而给予了它们“生物”的地位时，为此也还发生过一番小小的争论。那么，对于病毒这种新发现的，却不能被直接观察到的致病因子能不能“享受”“生物”的“荣誉”，所引起的激烈争论便不足为奇了。因为以习惯的动植物那样的概念来给病毒下定义是非常困难的。

围绕着“病毒有否生命”、“病毒是否生物”这些基本问题科学家们产生了激烈争论。也许当贝杰林克将新发现的致病因子称作“病毒”时，就从未打算将其视做是一种“生物”。否则也不会以“毒素”去加以命名了。但随着各类病毒的分离、以敏感动物（如小白鼠）或动物胚胎（如鸡胚）培养病毒的成功，病毒本身具有的生物性被逐渐显现。加上病毒在受害者之间传播所产生的明显生物效应，病毒在大多数微生物学家的眼中被赋予了生命。但1935年之后，病毒的生物性又受到了极大的质疑，因为温德尔·斯坦利（Wendell M. Stanley）及其同事在现在的纽约市洛克菲勒大学第一次结晶了一种病毒——烟草花叶病毒。斯坦利首先发现烟草花叶病毒的感染性能被胃蛋白酶破坏，在这一现象的启示下，他几乎磨了上吨重的感染花叶病的烟叶，试图用提取蛋白质的方法把病毒提纯出来。终于他得到了一小匙在显微镜下看来是针状结晶的东西，将结晶物放在少量水中，水就出现乳光了，用手指沾一点这溶液，在健康烟叶上摩擦几下，一星期以后这

棵烟草也得了同样类型的花叶病。结晶的病毒由此问世了。根据各种试验结果,证明这种结晶物质是蛋白质,初步的渗透压和扩散测定表明,这种蛋白质的分子量高达几百万。其结晶制品的感染性依赖于蛋白质的完整性,感染性被认为是病毒蛋白质的一种性质。斯坦利的研究论文1953年发表在Science杂志上,他在论文中写道:“烟草花叶病毒是一种具有自我催化能力的蛋白质,它的增殖需要活体细胞的存在。”按照这种描述,病毒似乎更像是化学物质,而不是生物体。因此,斯坦利分享了1946年的诺贝尔化学奖(而不是生理医学奖)。继斯坦利之后,1955年,斯卡夫(Scaffer)和施韦尔特(Schwerdt)成功地结晶了脊髓灰质炎病毒,它是第一个被结晶出来的动物病毒。在其后20年内,相继结晶出了许多其他病毒。然而,斯坦利在他最初的结晶工作中忽视了病毒的含磷组分。而磷和糖类组分恰恰是日后被视作是病毒核心成分的核糖核酸的主要元素。



被结晶的烟草花叶病毒



斯坦利

几乎与斯坦利研究同时,1936年鲍登(Bawden)和派瑞(Pirie)等在纯化的烟草花叶病毒中发现了含磷和糖类的组分,它们以核糖核酸的形式存在。但当时对核糖核酸的作用与生物学意义还不十分了

解。细菌学家艾弗里 (O.T.Avery) 在1944年得到的研究结果证明, 核酸 (DNA) 是将 R 型肺炎双球细菌转化为 S 型双球细菌的遗传信息载体。可惜这个重要的发现受到当时科学界的怀疑, 以至艾弗里本人都不敢坚持自己发现的正确性。幸亏美国生理学家德尔布吕克 (M.Delbruck) 和赫希尔 (A.D.Heishey) 领导的“噬菌体小组”围绕噬菌体与感染细菌的相互关系进行了大量深入的研究, 1952年赫希尔和蔡斯 (M.Chase) 用同位素标记法进行实验, 证明了噬菌体 DNA 的感染性; 也是1952年, 辛德尔 (N.D.Zinder) 发现了噬菌体的转导现象; 又是1952年, 沃尔曼 (E.Wollman) 发现了溶原性噬菌体。这些实验的结果进一步证明了 DNA 就是遗传的物质基础。而1953年, 沃森 (Watson) 和克里克 (Crick) 提出的 DNA 双螺旋结构模型, 从分子水平上阐明了 DNA 的结构基础和复制特性, 建立了今天我们称之为“生物学中心法则”的生物信息传递模式。沃森和克里克的发现以及人们对核酸认识的深化, 使得科学家对于“生命”的概念发生了质的改变。生命信息的基本承载物质由蛋白质转变为核酸, 在19世纪被视作生命现象最基本要素的“新陈代谢”已经不再是一个“绝对”参照物。那么以核酸为核心成分的病毒自然可以被纳入“生物”的行列了。

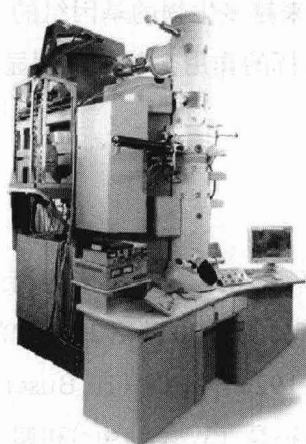
且慢, 虽然对于大多数的微生物学家与病毒学家来说, 病毒毫无疑问是活的, 是可以“活的”最简单的生命形式。但大多数进化生物学家却坚持认为病毒没有生命, 他们仅仅将病毒看作来自宿主的基因, 不知什么原因脱离了宿主, 并获得了蛋白质外壳。按照这个观点, 病毒是由出逃的宿主基因退化而成的寄生物。这样, 就把病毒排除在生命网络之外, 并因此否定了它们对物种起源和维持生命所起的重要作用。事实上, 在2002年出版的篇幅达1205页的《进化百科全书》(The Encyclopedia of Evolution) 中, 只有4页说到病毒。当然,

进化生物学家并不否认病毒在进化过程中扮演了一定的角色。但是，这些研究者将病毒看作无生命的物体，因而将它们与气候变化归入同一类。由此可见，直到今天对于病毒是不是生物的争论依旧在延续。不过无论病毒是不是生物，病毒作为生物界与生化界之间不断变化的分界线这一地位是不能替代的。随着我们对越来越多生物的基因组的不断揭示，病毒这一古老的动态基因库可以发挥的作用会越来越明显。

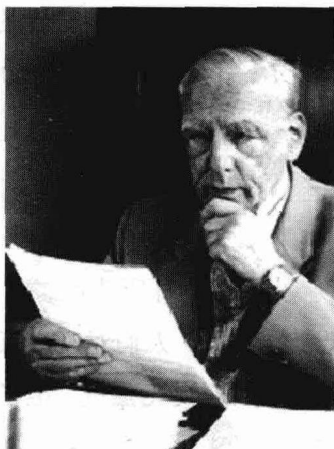
真相毕露

俗话说“耳听为虚，眼见为实”。要想真正“看”到以纳米为衡量尺度的病毒，人们对观察工具的要求更高了。所幸20世纪20年代的物理学发展突飞猛进，电子光学别开生面。1926年布许(H. Busch)发表关于磁聚焦的论文，20世纪30年代格拉瑟(W. Glaser)和谢尔兹(O. Scherzer)提出关于旋转对称系统电子光学的理论奠定了电子光学的基础，并促使鲁斯卡(Ruska)在1932年制造了第一台电子显微镜(并因此在1986年获得诺贝尔物理学奖)。最初从电子显微镜照片上看到的病毒是一些几乎类似的微粒(因为那个时候电子显微镜的放大倍数还太小)，到了1939年，鲁斯卡的同事考齐(G. A. Kausche)在电镜下直接观察到了烟草花叶病毒。1943年考齐又第一次成功地用电子显微镜拍摄了烟草花叶病毒的电镜照片。指出烟草花叶病毒是一种直径为1.5nm、长为300nm的长杆状的颗粒，而番茄黄化花叶病毒(Tomato yellow mosaic virus, TYMV)颗粒为球形，直径为25nm。早期电子显微镜获得的最令人振奋的发现之一是噬菌体的形态，德爱莱尔(F. H. dHerelle)最初的噬菌体电镜照片曾引起很大的轰动。噬菌体虽然非常微小，仅为10nm，但它们具有高度整齐而复杂的结构，它们有圆的头和起初被认为是尾巴的附属物，

像个小蝌蚪。在争论多年以后,确定了噬菌体的附属物没有运动的功能,但它对噬菌体吸附于细胞表面和注射传染性核酸进入到细胞中却起了重要的作用。



④ 电子显微镜



④ 电子显微镜的发明者——鲁斯卡

由于电子显微镜的使用,形形色色病毒的真相得以揭示。病毒间在形态与结构上的差异,在宿主细胞选择上的专一,以及能够在被感染的细胞间传播并产生明显的生物效应,都使病毒更具有“生命”的形式,“活”的病毒的概念被人们普遍地接受。而在20世纪50年代以后,病毒学研究已经完全融入了生命科学界对于生命活动的分子基础的探索过程之中。人们称为分子病毒学的那些研究成果恰恰是分子生物学发展过程中几个辉煌的篇章。诚然,这个阶段内病毒学的发展是诸如分子生物学、细胞生物学、遗传学、免疫学各相关学科相互渗透的结果。而对于病毒特别是噬菌体和植物病毒的研究同样也给20世纪50年代奠基的分子生物学做出了巨大的贡献。我们不妨用对50年来病毒学所取得的成就来印证一番。

1962年,卡斯佛(D.L.D.Casfar)阐明了病毒的二十面体结构,明确了病毒核衣壳二十面体的构成规律。同年,内森(D.Nathans)成功地进行了噬菌体RNA的体外翻译。

1965年,斯俾格曼(S.Spiegelman)成功地在体外复制出Q β 噬菌体RNA。

1967年,高连(M.Goulian)成功地在体外复制了 Φ X174噬菌体。这对以后阐明DNA病毒和RNA病毒的繁殖机制起了重要作用。同年,迪安纳(T.O.Diener)发现了类病毒。这不仅揭示了自然界存在着比病毒更简单的生物,而且也使人们加深了对生命起源的认识。

1968年,杜伊斯伯格(P.H.Duesberg)发现流感病毒的多节段RNA基因组,随后又在呼肠孤病毒、大麦条纹花叶病毒中也发现了病毒基因组分节现象的存在。

1970年,杜伊斯伯格发现Rous肉瘤病毒含有癌基因v-src,而且在正常鸡以及其他脊椎动物和无脊椎动物的DNA中,也发现有癌基因v-src的同源序列存在,推测病毒癌基因是来自于细胞正常基因。同年,泰敏(H.M.Temin)和巴尔的摩(D.Baltimore)分别发现了病毒的逆转录酶。逆转录酶基因组RNA在逆转录酶的作用下,首先合成原病毒DNA,然后原病毒可整合到宿主染色体DNA上。除了病毒癌基因外,原病毒在宿主DNA上的插入、整合,也可以引起细胞癌基因的激活和细胞转化,逆转录酶和逆转录过程的发现是对克里克1958年提出的遗传学中心法则的重要补充和发展,说明遗传信息不仅可以从DNA流向RNA,也可由RNA流向DNA。

1971年,限制性内切酶技术的发现为DNA序列分析和病毒基因的定位创造了条件,利用这一技术曾经成功地为乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、疱疹病毒构建了酶切图谱。

1977年,英国剑桥大学的桑格(Sanger)完成了 Φ X174-DNA

全部序列的测定,为此 Sanger 第二次获得诺贝尔奖。根据 Φ X174-DNA 全部序列的分析结果,桑格意想不到地发现了基因重叠现象。随后,在 DNA 噬菌体如 R17、MS2、F2、Q β 中也证实了基因重叠现象的存在,这是病毒利用有限的遗传信息执行更多的功能,提高自身在进化过程中适应能力的一种表现。同年,路易斯·乔 (L. T. Chow) 阐明了腺病毒转录过程中的 mRNA 拼接现象,随后在 SV40、多瘤病毒中也相继发现了 mRNA 转录后的拼接过程,从而证实了真核基因的不连续性,明确了内含子 (intron) 和外显子 (exon) 的概念。

1978 年,菲尔斯 (W. Fiers) 和雷迪 (V. B. Reddy) 测定了 SV40DNA 的一级结构由 5224 个碱基对组成。SV40 是第一个全部核苷酸序列被搞清楚的真核病毒,它含有结构基因 VP1、VP2、VP3 以及转化基因 T 和 t,整个基因组有 12.5% 非编码区或非翻译区,在这些区域中包含启动子、增强子序列和其他调节序列,可对病毒基因组复制、转录、翻译进行调控。由于 SV40 既是研究真核基因结构和表达的良好模型,又是研究癌变机制的理想材料,故此项研究意义非凡。

1981 年,克雷德 (D. K. Kleid) 等利用重组 DNA 技术制备出口蹄疫病毒疫苗。

1982 年,萨默斯 (J. Summers) 等发现乙型肝炎病毒 DNA 复制中有逆转录过程。同年,莫斯 (B. Moss) 和帕勒提 (E. Paoletti) 用痘苗病毒作为载体表达外源基因。

1983 年,蒙泰格尼 (Montagnier) 和盖洛 (R. C. Gallo) 分别分离到与 AIDS 相关的人类逆转录病毒 (HIV)。

1985 年,派廷 (H. Vonder Patten) 等阐明了鼻病毒的晶体结构。

1991 年,韩磊 (C. Han 音译) 等将 Moloney 鼠白血病病毒的反