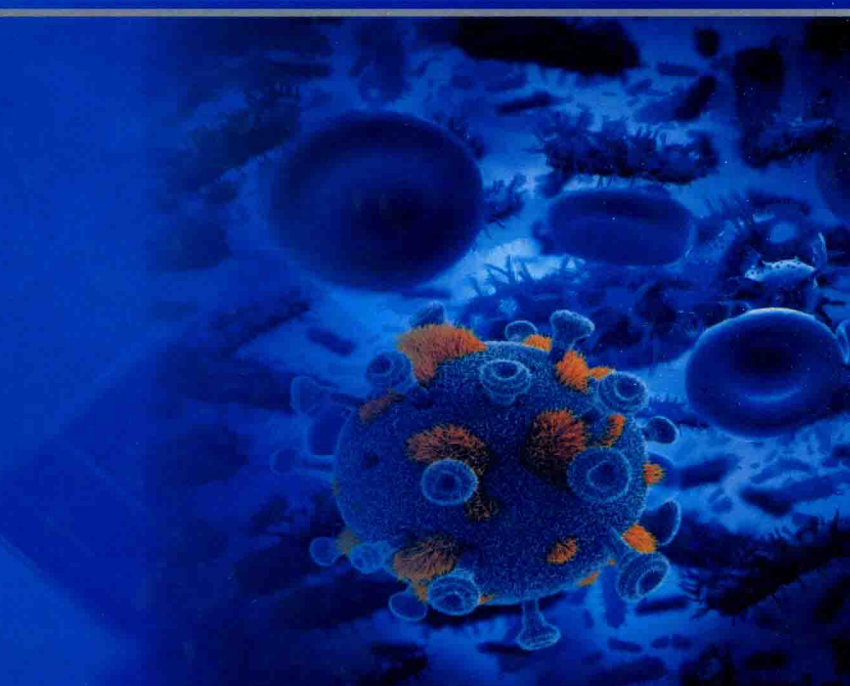


Viruses and Interferon Current Research

病毒与干扰素

[加] Karen Mossman 编著
陈豪泰 胡文 译



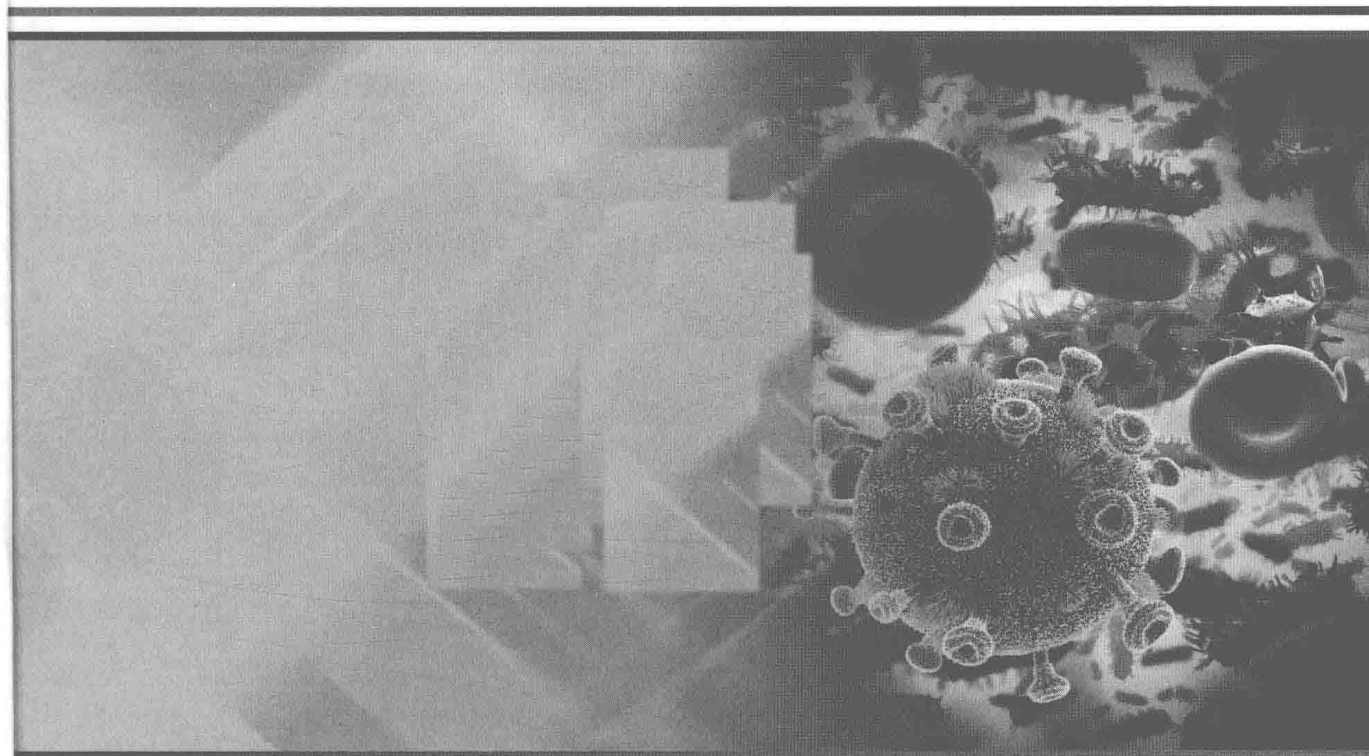
中国农业科学技术出版社

Viruses and Interferon Current Research

病毒与干扰素

[加] Karen Mossman 编著

陈豪泰 胡文 译



中国农业科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

病毒与干扰素 / (加) 凯伦·莫斯曼 (Karen Mossman) 编著; 陈豪泰, 胡文译. —北京: 中国农业科学技术出版社, 2016. 12

ISBN 978 - 7 - 5116 - 2849 - 7

I. ①病… II. ①凯…②陈…③胡… III. ①病毒 - 研究②干扰素 - 研究
IV. ①Q939.4②R978.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 284769 号

版权声明

Viruses and Interferon; Current Research by Karen Mossman

Copyright © 2011 by Karen Mossman published by Caister Academic Press, Norfolk, UK

Simplified Chinese Translation Copyright © 2016 by China Agricultural Science and Technology Press

All Rights Reserved

The Translation Obtains Permission to Publish from Horizon Scientific Press

《病毒与干扰素》的翻译版获得 Horizon Scientific Press 许可出版

责任编辑 崔改泵

责任校对 贾海霞

出版者 中国农业科学技术出版社

北京市中关村南大街 12 号 邮编: 100081

电 话 (010) 82109194 (编辑室) (010) 82109702 (发行部)

(010) 82109709 (读者服务部)

传 真 (010) 82106650

网 址 <http://www.castp.cn>

经销者 各地新华书店

印刷者 北京富泰印刷有限责任公司

开 本 787mm × 1 092mm 1/16

印 张 21

字 数 498 千字

版 次 2016 年 12 月第 1 版 2016 年 12 月第 1 次印刷

定 价 98.00 元

中国农业科学院兰州兽医研究所 (LVRI)
家畜疫病病原生物学国家重点实验室 (SKL)
中国农业科学院科技创新工程

资助出版

《病毒与干扰素》 翻译人员

译者：陈豪泰 胡 文

审校：刘永生 张 杰

主译单位：中国农业科学院兰州兽医研究所

Other Books of Interest

Emerging Trends in Antibacterial Discovery	2011
Epigenetics	2011
Metagenomics	2011
Nitrogen Cycling in Bacteria	2011
The Biology of Paramyxoviruses	2011
Helicobacter pylori	2011
Microbial Bioremediation of Non – metals	2011
Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria	2011
Essentials of Veterinary Parasitology	2011
Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development	2011
<i>Streptomyces</i> : Molecular Biology and Biotechnology	2011
Alphaherpesviruses: Molecular Virology	2011
Recent Advances in Plant Virology	2011
Vaccine Design: Innovative Approaches and Novel Strategies	2011
<i>Salmonella</i> : From Genome to Function	2011
Insect Virology	2010
Environmental Microbiology: Current Technology and Water Applications	2010
Sensory Mechanisms in Bacteria: Molecular Aspects of Signal Recognition	2010
Bifidobacteria: Genomics and Molecular Aspects	2010
Molecular Phylogeny of Microorganisms	2010
Nanotechnology in Water Treatment Applications	2010
Iron Uptake and Homeostasis in Microorganisms	2010
Caliciviruses: Molecular and Cellular Virology	2010
Epstein – Barr Virus: Latency and Transformation	2010
Lentiviruses and Macrophages: Molecular and Cellular Interactions	2010
RNA Interference and Viruses: Current Innovations and Future Trends	2010
Retroviruses: Molecular Biology, Genomics and Pathogenesis	2010
Frontiers in Dengue Virus Research	2010
Metagenomics: Theory, Methods and Applications	2010
Microbial Population Genetics	2010

Viruses and Interferon: Current Research

<i>Borrelia</i> : Molecular Biology, Host Interaction and Pathogenesis	2010
<i>Aspergillus</i> : Molecular Biology and Genomics	2010
Environmental Molecular Microbiology	2010
<i>Neisseria</i> : Molecular Mechanisms of Pathogenesis	2010
Lab – on – a – Chip Technology: Biomolecular Separation and Analysis	2009
Lab – on – a – Chip Technology: Fabrication and Microfluidics	2009
Real – Time PCR: Current Technology and Applications	2009
ABC Transporters in Microorganisms	2009
Pili and Flagella: Current Research and Future Trends	2009

Caister Academic Press www.caister.com

Contributors

Gaya K. Amarasinghe

Department of Biochemistry, Biophysics and
Molecular Biology
Iowa State University
Ames, IA
USA

amarasin@iastate.edu

Christopher F. Basler

Department of Microbiology
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY
USA

chris.basler@mssm.edu

Jessica A. Campbell

Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO
USA

jcampbe4@alumni.nd.edu

Srikanth Chiliveru

Department of Medical Microbiology and
Immunology
Aarhus University
Aarhus
Denmark

srikant@microbiology.au.dk

Stephanie J. DeWitte – Orr

Department of Pathology and Molecular Med-

icine Institute for Infectious Disease Research
McMaster University
Hamilton,
ON Canada

dewitte@mcmaster.ca

Mariano Esteban

Department of Cellular and Molecular Biology
Centro Nacional de Biotecnología (CSIC)
Ciudad Universitaria Cantoblanco
Madrid
Spain

mesteban@cnb.csic.es

Eleanor N. Fish

Toronto General Research Institute
University Health Network;
Department of Immunology
University of Toronto
Toronto, ON
Canada

en.fish@utoronto.ca

Takashi Fujita

Department of Molecular Genetics
Institute for Virus Research;
Graduate School of Biostudies
Kyoto University
Kyoto
Japan

tfujita@virus.kyoto-u.ac.jp

目 录

第一章 胞外 dsRNA 的抗病毒效应	1
摘 要	1
前 言	2
双链 RNA 分子	2
双链 RNA 的结构	2
实验方法确定双链 RNA	3
双链 RNA 形成	3
病毒 dsRNA	3
宿主 dsRNA	4
外源性 dsRNA 作为毒素的历史	5
胞外 dsRNA 信号	6
双链 RNA 传感器	6
细胞表面的感应	7
胞内信号感应与输送	8
dsRNA 在非哺乳动物系统中的效应	9
双链 RNA 诱导 I 型干扰素反应	9
抗病毒 RNA 干扰反应	10
双链 RNA 与适应性免疫	11
适应性免疫细胞的 dsRNA 效应	11
双链 RNA 与自身免疫	13
治疗应用	14
结 论	15
参考文献	15
第二章 病毒诱导产生的 I 型干扰素	25
摘 要	25
病毒诱导的干扰素产生	26
干扰素产生的细胞型特异性机制：识别核内体内的病毒 RNA	26
干扰素产生的通用机制：病毒 RNA 的细胞质感应	26
RLRs 的特异性	27
RLRs 识别病毒 RNA	29

RLRs 的 RNA 识别结构域的结构	30
RIG - I 样受体启动抗病毒信号的模型	30
病毒诱导的信号级联反应与干扰素基因的激活	31
参考文献	34
第三章 抗病毒免疫中的Ⅲ型干扰素	39
摘 要	39
前 言	40
发 现	40
干扰素 - λ 信号转导与基因表达的活化	41
在病毒感染期间 I 型干扰素和Ⅲ型干扰素的表达	42
Ⅲ型干扰素在天然抗病毒免疫反应中的功能	45
Ⅲ型干扰素在适应性免疫中发挥的功能	48
IFN - λ 与人类疾病	49
未来的发展趋势	50
结束语	51
参考文献	51
第四章 干扰素的抗病毒功能	57
摘 要	57
干扰素刺激基因影响病毒核酸的合成和稳定性	58
寡腺苷酸合成酶 (OSA) /核糖核酸酶 L	58
dsRNA 腺苷脱氨酶 (或作用于 dsRNA 腺苷脱氨酶)	60
Mx 家族 GTP 酶	61
APOBEC 胞苷脱氨酶家族	63
锌指抗病毒蛋白 (ZAP)	64
干扰素刺激基因影响 mRNA 翻译	65
蛋白激酶 R	66
ISG56 家族	67
破坏病毒粒子组装和释放的干扰素刺激基因	68
Tetherin/BST - 2 蛋白	68
蝰蛇毒素	71
三结构域蛋白家族	72
干扰素诱导的 TRIM 家族成员可直接抑制病毒的复制	72
干扰素诱导的 TRIM 蛋白可调节宿主的先天免疫应答	75
未定义活性机制的干扰素刺激基因	78
干扰素刺激基因 15	78
ISG20	80
IFITM 蛋白家族	80
ISG12	81



未来的研究趋势	81
参考文献	82
第五章 宿主干扰素：单纯疱疹病毒潜伏期调节过程中的沉默因子	103
摘 要	103
前 言	104
概 述	104
HSV 潜伏性感染的生物学	106
HSV 感染人类与实验动物	106
HSV 如何经常自发地在神经元中建立潜伏性感染?	107
T 细胞和 HSV 潜伏性感染：密不可分的伴侣	109
HSV 感染的宿主反应	110
HSV 感染的天然免疫反应	110
适应性免疫对 HSV 感染的应答反应	111
对 HSV 的二次免疫反应：免疫记忆或慢性反应	112
宿主干扰素：HSV 复制的关键抑制因子	113
宿主干扰素	113
干扰素- γ 的细胞来源	113
干扰素 γ ：由 CD8 + T 细胞产生的一种可抑制 HSV 的关键因子	114
CD8 + T 细胞如何在神经元直接抑制 HSV 的再次激活?	114
IFN- α/β 受体和 IFN- γ 受体的共激活能够抑制 HSV 在培养细胞中的复制	115
缺乏 IFN- α/β 受体和 IFN- γ 受体的小鼠不能控制 HSV 感染	116
小鼠和人	117
CD8 + T 细胞持续存在于人类 HSV 潜伏感染的神经节	118
干扰素信号缺陷导致人类严重的 HSV 感染	118
CD8 + T 细胞在疱疹灶的浸润和 HSV 的脱落停止相一致	119
HSV 的潜伏调控 R_L 结构域	119
开关齿轮：从停止到加速	119
病毒是如何潜伏的?	120
HSV 基因组的 R_L 区	120
ICP0 可作为 HSV 复制的激活剂/抗阻剂	121
ICP34.5：促进 HSV 在神经元复制的调节因子	121
R_L 区域调控 HSV 对干扰素的敏感性	121
假设：宿主干扰素抵抗病毒干扰素拮抗剂	121
HSV 合成的 ICP0 和 ICP34.5 可抵抗体外干扰素诱导的抑制	122
ICP0 和 ICP34.5 是如何抵抗干扰素抑制 HSV 的?	122
HSV 必须合成 ICP0 和 ICP34.5 来抵抗 rag2 -/- 小鼠的先天免疫抑制	123
rag2 -/- 小鼠抑制 HSV ICP0 - 或 ICP34.5 空病毒依赖于 IFN- α/β	123
结 论	124

致 谢	125
参考文献	125
第六章 痘病毒与干扰素	135
摘 要	135
前 言	136
干扰素信号通路和可抑制干扰素信号通路的痘病毒蛋白	142
PRR (模式识别受体) 信号	144
TLR 信号	144
My88 依赖性信号通路	145
TRIF 依赖性信号通路	146
痘病毒逃避 TLR 信号通路	147
RLR 信号通路及痘病毒抑制 RLR 信号通路	149
NLR 信号通路	150
痘病毒如何逃避 NLR 信号通路	152
细胞质 DNA 传感器及痘病毒对其所发挥的抑制作用	153
IFN 受体信号	153
痘病毒逃避 IFN 信号通路	154
痘病毒蛋白质截获细胞因子	158
病毒的肿瘤坏死因子受体	158
病毒的 IL-1 β 受体	159
病毒的 IL-18-结合蛋白	159
痘病毒蛋白捕获趋化因子	160
病毒趋化因子结合蛋白	160
病毒趋化因子受体同源物	161
病毒趋化因子的同源物	161
痘病毒蛋白抑制凋亡	161
病毒 caspase 抑制剂	162
PKR 诱导的抑制细胞凋亡	163
防止氧化应激作为抗凋亡的策略	163
其他病毒抗凋亡蛋白	163
结 论	164
致 谢	164
参考文献	165
第七章 出血热病毒逃避干扰素介导的免疫应答机制	185
摘 要	185
前 言	186
埃博拉出血热	187
宿主细胞 IFN- α 、IFN- β 反应	188



丝状病毒.....	189
丝状病毒的分子生物学.....	189
埃博拉病毒逃避干扰素免疫应答.....	190
EBOV VP35 抑制 IFN α / β 的产生	190
埃博拉病毒抑制 RIG - I 途径	191
VP35 与 IKK ϵ 和 TBK1 激酶结构域互作阻断 IRF - 3 / IRF - 7 激活	191
VP35 的其他功能	191
VP35 蛋白的生化和结构研究	192
连接 VP35 干扰素对毒力的拮抗作用	194
线状病毒逃避 IFN 信号传导	195
布尼亚病毒引起的 VHF	198
布尼亚病毒复制周期.....	198
基因组复制策略逃避 RIG - I 信号通路	198
汉坦病毒和干扰素.....	199
汉坦病毒发病机制与先天免疫逃避之间的联系.....	199
CCHFV 逃避先天免疫	200
裂谷热病毒 (RVFV) 逃避干扰素应答	201
与沙粒病毒相关的 VHF	202
沙粒病毒和干扰素.....	202
由沙粒病毒 RNA 复制策略逃避 RIG - I	203
通过沙粒病毒 NP 和 Z 蛋白抑制 RIG - I 信号	203
黄病毒引起的出血热.....	204
登革病毒.....	204
登革病毒抑制 IFN - α / β 反应树突状细胞	205
登革病毒抑制 IFN 信号	205
黄热病毒.....	206
结 论.....	207
参考文献.....	207
第八章 流感病毒和干扰素.....	221
摘 要.....	221
流感病毒与宿主的联系.....	222
流感病毒的复制.....	222
流感病毒染色体组织和蛋白表达.....	223
宿主细胞识别流感病毒 RNA	224
干扰素诱导与信号转导.....	226
I 型、II 型和 III 型干扰素对抗流感病毒感染过程中的作用.....	228
流感病毒感染时先天性免疫产生的淋巴细胞的作用.....	230
自然杀伤细胞.....	230

树突状细胞·····	231
流感病毒 NS1 蛋白的结构与生化特性 ·····	233
NS1 蛋白在细胞中的定位 ·····	236
转录前的抗流感干扰素拮抗剂 NS1 的作用 ·····	237
细胞 mRNA 成熟和输出的抑制 ·····	239
干扰素诱导的抗病毒效应: 流感病毒敏感性和拮抗作用·····	240
Mx 蛋白 ·····	240
双链 RNA 诱导 2', 5' - 寡腺苷酸合成酶和蛋白激酶 R ·····	241
泛素修饰干扰素刺激基因 15 ·····	242
新型弱毒活疫苗参与中断干扰素拮抗 NS1 ·····	242
新型抗病毒药物针对甲型流感病毒 I 型干扰素拮抗 NS1 ·····	243
NS1 的 RNA 结合域 ·····	244
NS1 效应结构域·····	245
结 语·····	245
声 明·····	246
致 谢·····	247
参考文献·····	247
第九章 丙型肝炎病毒对干扰素抗病毒防御机制的调控作用 ·····	261
摘 要·····	261
前 言·····	262
细胞内的固有免疫防御·····	262
ISG 产物的抗病毒功能 ·····	264
干扰素疗法·····	265
干扰素的先天免疫防御和适应性免疫防御的关系·····	267
IFN - γ 激活抗病毒反应 ·····	267
丙型肝炎病毒触发肝脏的先天免疫防御·····	268
触发对丙型肝炎病毒感染的先天免疫应答·····	268
丙型肝炎病毒调控固有免疫应答和干扰素防御系统·····	269
丙型肝炎病毒对干扰素信号的调节·····	271
ISG 的表达或功能的调节 ·····	271
病毒遗传学影响宿主对丙型肝炎病毒感染的反应·····	274
外源性诱导肝脏抗病毒防御·····	274
病毒逃避丙型肝炎病毒/宿主界面模型 ·····	275
致 谢·····	276
参考文献·····	277
第十章 干扰素的临床应用 ·····	285
摘 要·····	285
干扰素作为抗病毒剂在临床上的应用·····	286



干扰素治疗丙型肝炎病毒感染·····	286
Peg - IFN 结合利巴韦林治疗敏感性的预测因子 ·····	288
联合干扰素 α 的直接抗病毒药物 (DAAs) 的评价 ·····	291
对联合干扰素 α 的免疫调节药物的评价 ·····	294
Peg - IFN - α 2a/b 的替代物 ·····	294
干扰素治疗乙型肝炎病毒感染·····	296
干扰素治疗 HCV、HBV 和 HIV 的混合感染 ·····	297
干扰素治疗单纯疱疹病毒 (HSV) 感染 ·····	297
干扰素治疗呼吸道感染：鼻病毒、流感病毒、SARS 冠状病毒 (SARS - CoV) ·····	298
干扰素治疗流感病毒感染·····	299
干扰素治疗 SARS - CoV ·····	301
总 结·····	302
参考文献·····	302

第一章

胞外 dsRNA 的抗病毒效应

Stephanie J. DeWitte-Orr, Karen L. Mossman

摘 要

50 多年前的研究就发现, 多数病毒在复制过程中可产生病毒双链 RNA (dsRNA) 副产物, 最初认为双链 RNA 是一种毒素, 随后发现其是一种 I 型干扰素诱导剂, 可作为病毒的模拟物和免疫调节物来达到治疗病毒性疾病的目的, dsRNA 不仅可作为病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 被宿主编码的受体识别来诱导天然免疫, 同时也可作为桥梁来诱导抗病毒的主动免疫。在病毒感染过程中, dsRNA 在细胞内生成, 细胞破碎后才将 dsRNA 释放到胞外。本文的重点是叙述胞外 dsRNA 的结构及其生成、宿主引起的 I 型干扰素产生和 RNA 干扰介导的抗病毒反应产生的感应机制, 并讨论了这些功能用于治疗病毒性疾病的可能性。本文的目的是强调这些特异性核苷酸的重要性, 在胞外如何影响其效力, 以及如何将这些功效应用到临床实践中。



前言

大多数病毒在复制过程中可产生双链 RNA (Double-stranded RNA, dsRNA) (Jacobs and Langland, 1996)。这些在宿主内积累的长的双链 RNA 分子可作为病原体的相关分子模式 (PAMP), 大量的研究表明 dsDNA 的效果起始都是经由细胞内 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、RIG-I 样受体 (RIG-I like receptors, RLRs) 和 NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 等胞内识别受体感应引起的。这些受体识别的信号通路的最终结果是产生 I 型干扰素 (Interferons, IFNs) 和促炎性细胞因子 (pro-inflammatory cytokines), 并激发机体形成抗病毒状态 (Kawai and Akira, 2009)。特别要强调的是, 在后续章节中将更为详细地讨论这些胞内反应通路, 这里只讨论 dsRNA 对宿主的影响。在细胞裂解过程中 dsRNA 分子被释放到胞外环境。尽管多年前就已经发现了胞外 dsRNA 的这些效应作用, 但是对该分子的形成、分布和激活机制等了解的还很少。dsRNA 分子可能有一个专一性的属性, 使其成为重要的信号通路分子。ssRNA 和 dsDNA 比较发现, 与 ssRNA 不同, dsRNA 具有较高的核酸酶抗性, 并能持续地存在于胞内和胞外的环境中。另外, 一些直接和大量间接研究证实了 dsRNA 的局部效应和系统效应。本章主要讲述为什么 dsRNA 适合做一个胞外信号通路分子的原因, 如何将其特性应用到临床治疗, 使其成为一个将来有希望的药物分子提供了新思路。

双链 RNA 分子

双链 RNA 的结构

dsRNA 独特的物理学特性决定其生物学功能。将在病毒感染过程中产生的 dsRNA 称为天然 dsRNA, 推测 dsRNA 与宿主和病毒的一些蛋白具有相关性, 天然 dsRNA 分子的精确结构和相关蛋白的成分还不清楚, 并且目前还很难阐述。通过纤维射线 (Fibre diffraction)、X 射线 (X-ray diffraction) 和高分辨率核磁共振 (Nuclear magnetic resonance, NMR) 可以解析人工合成的裸 dsRNA 的结构 (Nicholson, 2006)。从本质上来讲, 由 2 个反平行的 RNA 链组成的 dsRNA 形成通过 Watson-Crick 碱基配对原则呈现右手螺旋结构。dsRNA 存在一个 11 螺距的 A-螺旋基序, dsRNA 和大多数 DNA 生物结构不同, 一般的 DNA 含有一个 10 螺距的 B-螺旋基序。dsRNA 螺旋结构内含有一个大沟和小沟以及一个狭小沟。狭小沟上存在一个可利用的 2' 羟基, 该基团为蛋白质、其他核苷酸和配基小分子提供了一个连接表面。相对于 B-型螺旋而言, dsRNA 的核糖构象是 C3'-endo, 导致 A 型螺旋缠绕不足, 这个构象的连锁效应使 dsRNA 的大小改变为 2.7 Å, 而 B-DNA 则是 3.4 Å (Tang and Draper, 1994)。dsRNA 的凝胶电泳迁移率比同等长度的 DNA 慢, 该分子的电泳迁移能力的不同是由于狭窄的 dsRNA 间隔的磷酸基团提高了负离子的堆积效应而导致净电荷密度降低 (Gast and Sanger, 1994)。研究比较发现, dsRNA 的直径比 DNA 大 30%, 这可影响其电泳迁移速率 (Van Den Hout et al.,