

爱滋病病毒和肿瘤病毒 的致病分子生物学基础 和治疗前景

刘富林 刘乐群 编

北京工业大学出版社

2F58/04

艾滋病病毒和肿 瘤病毒的致病分子 生物学基础和治疗前景

刘富林 刘乐群 编



北京工业大学出版社

(京)新登字 212 号

内 容 简 介

本书以艾滋病和肿瘤病毒方面的研究进展来阐明其致病和治疗的分子生物学基础,取材于世界各国在这方面的高精尖实验技术所取得的最新成果。本书既是一本普及和提高分子生物学的读物,又可供大专院校师生和广大生物学和医学工作者参考。

艾滋病病毒和肿瘤病毒的
致病分子生物学基础和治疗前景

刘富林 刘乐群 编

※

北京工业大学出版社出版发行

各地新华书店经销

徐水宏远印刷厂印刷

※

1995 年 3 月第 1 版 1995 年 3 月第 1 次印刷

850×1168 毫米 32 开本 2.75 印张 67 千字

印数: 1~1000 册 定价: 3.00 元

ISBN 7-5639-0403-4/R·7

前 言

分子生物学是现代生物科学和医学的基础，特别是当今我们的社会主义祖国正在进行轰轰烈烈的经济建设，党和政府号召大家要发展高科技，使其为经济建设服务，这正需要普及和提高分子生物学知识，使其为现代生物学和医学的研究和应用服务。本书集中在人类生命的大敌：艾滋病和肿瘤病毒方面的研究进展来阐明其致病和治疗的分子生物学基础。

本书全取材于世界各国在这方面的最新研究进展，而这些进展都是利用了高科技：高精尖的实验手段才获得的。本书既是一本普及和提高分子生物学的读物，又可供大专院校师生和广大生物学和医学工作者参考。

刘富林

1992. 4

目 录

第一篇 人类反转录病毒Ⅲ——艾滋病病毒

(一) 概述	(1)
(二) 细胞水平上的艾滋病病毒的致病机制	(2)
1. 艾滋病病毒粒子的结构和功能	(2)
2. 艾滋病病毒粒子入侵的历程	(4)
3. T4 细胞的免疫反应	(4)
4. 受病毒感染时 T 细胞的反应	(4)
(三) 分子水平上的艾滋病病毒的致病机制	(5)
1. 艾滋病病毒的生活周期	(7)
2. 新的艾滋病病毒粒子的装配	(8)
3. 艾滋病病毒生活周期的调控系统	(9)
4. 艾滋病病毒生长的复杂机制与其寄主细胞 生理机制的关系	(12)
(四) 艾滋病病毒的危害效应及其临床表现	(13)
(五) 艾滋病的治疗前景	(13)
1. 药物治疗及其分子生物学原理	(13)
2. 疫苗防治艾滋病的复杂性和瞻望	(21)

第二篇 肿瘤病毒与致癌基因

(一) 概述	(27)
(二) DNA 肿瘤病毒	(28)
(三) RNA 肿瘤病毒	(31)
(四) 转化病毒携带致癌基因	(33)
(五) 插入、移位或放大都可活化致癌基因	(39)

(六) 抗致癌基因能抑制肿瘤形成.....	(48)
(七) 致癌蛋白能调节基因表达.....	(50)
(八) 致癌蛋白与信号转导的关系.....	(52)
(九) 决定肿瘤转移的因子.....	(57)
(十) 癌的多重抗药性.....	(64)
(十一) 肿瘤的治疗前景.....	(69)
1. 肿瘤的基因疗法	(70)
2. 利用肿瘤坏死因子治疗肿瘤	(72)
3. 癌的硼中子俘获疗法	(76)
4. 肿瘤的饮食防治	(79)
参考文献	(81)

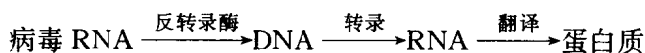
第一篇 人类反转录病毒Ⅲ——艾滋病病毒

众所周知，人类健康与寿命面临的挑战是像癌症、心脏病之类的非传染性疾病。自 80 年代初出现艾滋病 (Aids) 就打破了上述看法。1982—1984 年，世界知名科学家对艾滋病有了新的了解，并分离和鉴定出一种新的病毒，称之为人类免疫缺损症病毒 (human immunodeficiency virus, 简称 HIV)，查明了其致病原理，创立了一种验血方法，同时断定了人体靶细胞。

(一) 概述

在讨论艾滋病病毒 (acquired immune deficiency syndrome virus, 简写 AIDsV, 中文意思是获得性免疫缺损综合症病毒) 之前，首先须谈谈人类反转录病毒 (human retroviruses 或 reverse transcription virus) 的发现。首例人类反转录病毒发现于 1978 年，当时已弄清它是一种罕见的白血病的致病因子。这项发现为亲缘病毒，也即本节要讨论的艾滋病病毒奠定了基础。

大家知道，在自然界，遗传信息的传递方向是从 DNA (信息存放处) 到 RNA (信息传递者)，再到蛋白质 (信息的译本，即细胞的主要功能分子)，这是分子生物学中的“真理”。但后来发现了“反转录病毒”，其信息储存是 RNA 而不是 DNA，并含有一种非常关键的酶：反转录酶 (reverse transcriptase)，我们可用下列程式表示：



反转录酶的发现不仅能使我们阐明其基本的结构和分子生物学过程，而且还知道反转录病毒致病的原理。它能使动物致癌

(主要是白血病)。1978 年 Robert C. Gallo 分离得到第一个人类反转录病毒命名为人类 T-细胞亲淋巴性病毒 I (human T-lymphotropic virus-I, 简写 HTLV-I)。到 1982 年又发现能引起白血病的第二种反转录病毒 (HTLV-Ⅱ), 而到 1983—1984 年发现获得性免疫缺损症 (即艾滋病) 的致病病原是另一种与上两种同亲缘的病毒, 即 HTLV-Ⅲ。令人奇怪的是同亲缘的 HTLV, 前两种是致癌的, 后一种是艾滋病原, 前者使细胞无限增殖, 而后者则损坏作为免疫系统的 T 细胞, 并导致其死亡。

艾滋病病毒最初在美国发现。1981 年在美国同性恋青年中查出, 凡是罹此病者都缺少一种 T 细胞, 即 T4 细胞, 发现此新病毒后即命名为与淋巴病有关的病毒, 即 LAV (lymphadenopathy-associated virus)。最后命名此病毒为艾滋病病毒。由于这种病毒杀死 T4 细胞, 所以艾滋病的标志就是 T4 细胞缺失。

不久后, 克隆了这种病毒的遗传物质, 并确定了其核苷酸顺序。艾滋病病毒能在长期潜伏 (2—10 年) 后突发, 并进一步发现它们除侵染 T4 细胞外, 还侵染另一类白细胞: 巨噬细胞。

(二) 细胞水平上的艾滋病病毒的致病机制

1. 艾滋病病毒粒子的结构和功能

在叙述致病机制之前, 先介绍一下艾滋病病毒粒子的结构及其功能。我们从图 1-1 中可知道, HTLV-Ⅲ (人类 T-细胞亲淋巴性病毒-Ⅲ) 粒子是直径约 100nm 的圆球。粒子外包着由两层脂质构成的二脂层膜。这种脂质在病毒粒子复制时取自寄主细胞外膜。有许多糖蛋白分子结合这层膜, 它由两部分: gp41 和 gp120 组成, 前者嵌入膜内, 后者伸出膜外。这种由膜和糖蛋白组成的包膜围着由蛋白质 p24 和 p18 组成的核。此核内有 RNA 链, 链上联结反转录酶, 其功能是催化病毒 DNA 的装配 (即反转录)。

2. 艾滋病病毒粒子入侵的历程

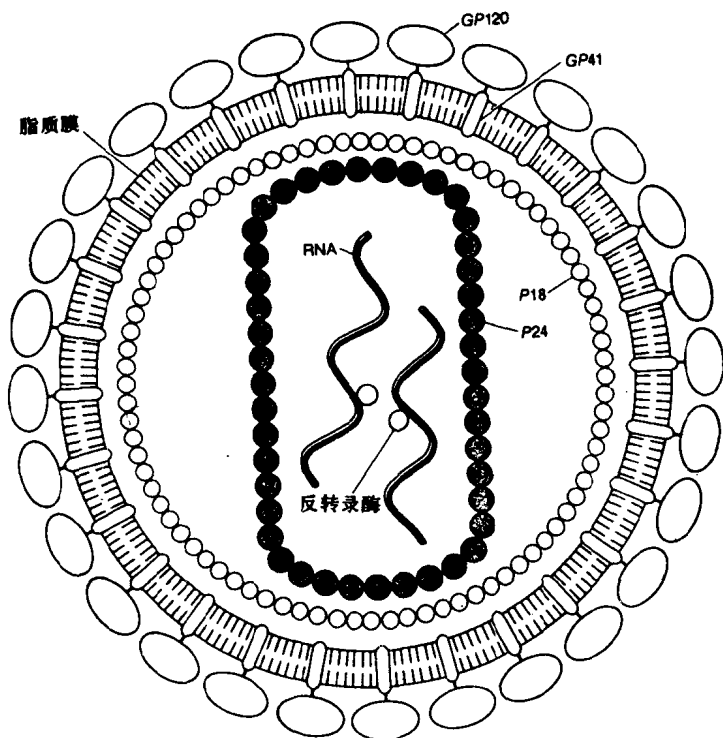


图 1-1 艾滋病病毒粒子的结构

当艾滋病病毒侵染人体时，首先得找到其靶子，即外膜带有 T4 分子的那些细胞。这 T4 分子主要存在于 T4 细胞外膜上，但在单核细胞和巨噬细胞上也有发现，因此它们都是艾滋病病毒的第一批靶子。作为淋巴细胞的单核细胞（monocyte）和巨噬细胞（macrophage）都是由骨髓前体（bone-marrow precursor）产生的，但它们在免疫系统中各有其专职，巨噬细胞的职责之一是与 T4 淋巴细胞相互作用，促使 T4 细胞行使其功能。许多 T4 细胞是在

淋巴结 (lymph node) 里与巨噬细胞接触时被病毒侵染的。病毒侵染淋巴细胞后, 经一定的潜伏期再将细胞杀死。

3. T4 细胞的免疫反应

T4 细胞在免疫反应中的作用如图 1-2 所示。T4 细胞能促使其它细胞准备反击入侵之敌。T4 细胞分泌某种物质使 B 细胞成熟, 从而 B 细胞才能分化为能分泌抗体的浆细胞。T4 细胞放出另一些信号启动第二类 T 细胞——T8 细胞成熟。

T8 细胞能攻击并杀死被病原体侵染的细胞。如果侵染受到控制, 那么 T4 细胞能阻止 B 细胞和 T8 细胞继续成熟。T4 细胞还能增殖成记忆细胞, 循环运行于血液中, 时刻准备着识别病原体, 因为 T4 细胞具有上述功能, 所以叫做“辅助—诱发”性淋巴细胞。

4. 受病毒侵染时 T 细胞的反应

那么 T 细胞受艾滋病病毒侵染时又是如何反应呢? 从图 1-3 中可看出, 上面五幅图是记忆性 T4 细胞系形成过程。T 细胞受侵染前处于静止状态 (1)。受侵染后, 巨噬细胞分泌蛋白质 IL-1 (白细胞介素-1, 或叫介白素-1 英名: Interleukin-1), 并把入侵艾滋病病毒的抗原显示给 T4 细胞。T 细胞被免疫激活, 它的一些基因: 编码生长因子 IL-2, 及其受体的基因被启动 (2)。被激活的细胞分泌 IL-2, 并在细胞表面突出 IL-2 的受体 (3)。IL-2 和受体结合 (4) 就启动增殖过程, 从而使记忆细胞系的细胞达到 1000 个之多。其中每个细胞都与抗原反应 (5)。下面五个图表示受侵染的 T 细胞被激活过程。受艾滋病病毒侵染的细胞染色体里的病毒 DNA 叫做原病毒 (provirus), 它与巨噬细胞相互作用后 (2) 与细胞基因一起被激活, 合成病毒 RNA 和蛋白质 (3)。它们自我装配成艾滋病病毒粒子后就借胞吐作用 (exocytosis), 离开细胞, 通常就此把寄主细胞杀死 (4)。在这种受侵染的情况下, 记忆细胞系只有 10 个细胞 (5)。这就是为什么 HTLV-III 侵染人后使人丧

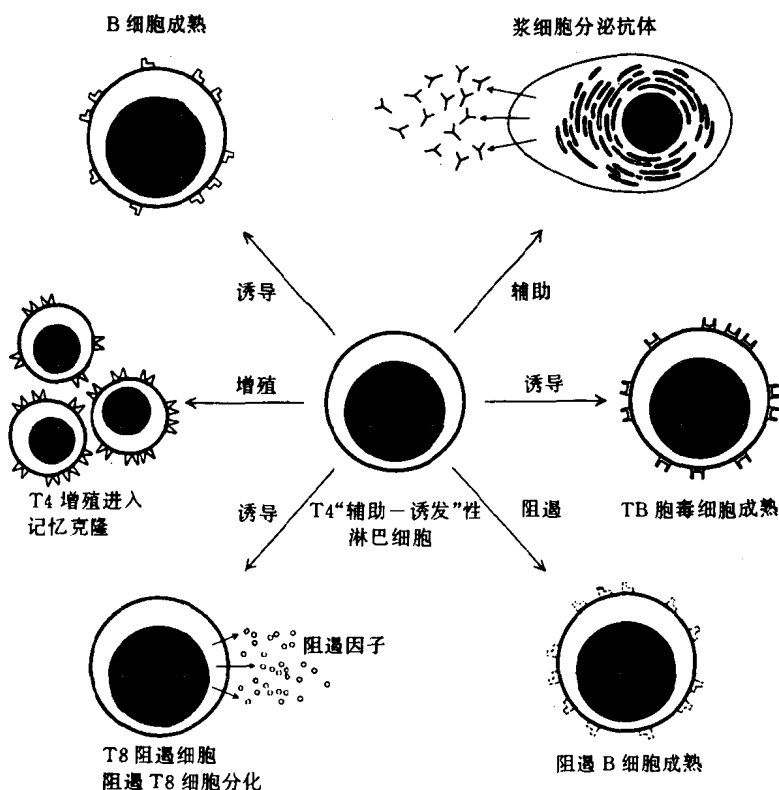


图 1-2 T4 细胞在免疫反应中的作用。

失免疫系统 T 细胞系的机制。

(三) 分子水平上的艾滋病病毒的致病机制

自从 1984 年以来，利用最新的分子生物学和遗传工程技术，已经破译了艾滋病病毒的部分遗传信息及其调控自身生活周期的奇特方式，这些都为进一步研究提供了便利条件。

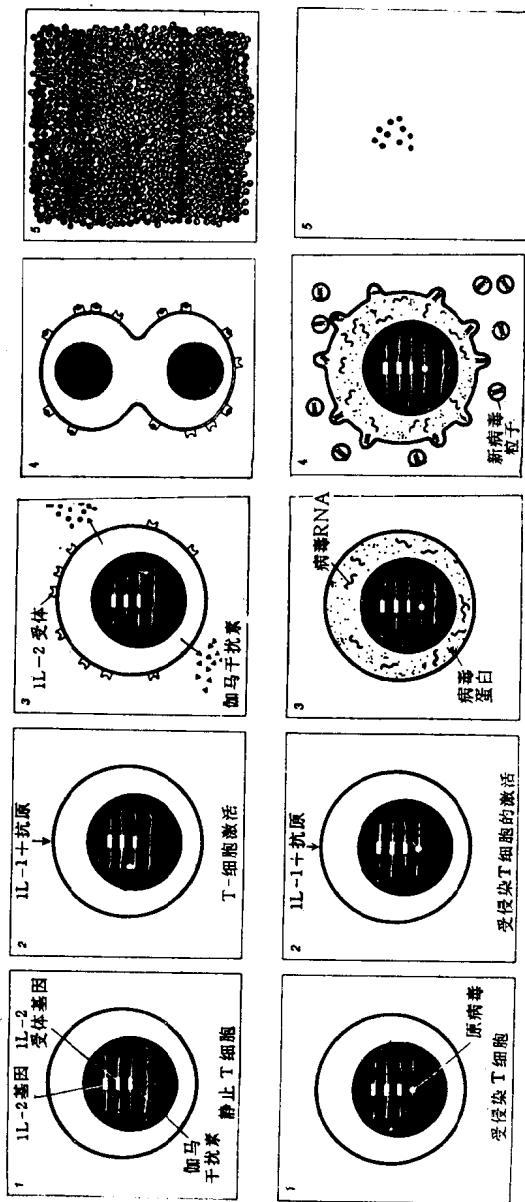


图 1-3 艾滋病病毒侵染 T 细胞的过程
(详见本书 4 页上说明)

1. 艾滋病病毒的生活周期

如上已述，艾滋病病毒的生活周期属反转录病毒类型，其侵

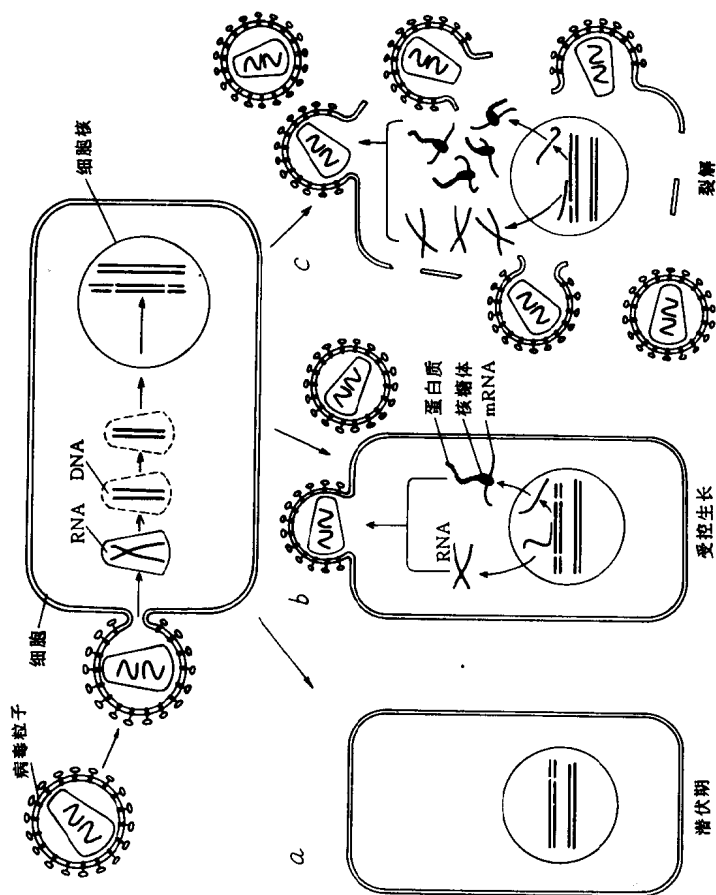


图 1-4 艾滋病病毒粒子侵入寄主的历程

染寄主的历程如图 1-4 所示。艾滋病病毒粒子一开始就结合在敏感细胞外表面，并与之融合，这时将核心蛋白（core protein）和病毒的两条 RNA 链注入。当 RNA 转录出一条 DNA 时，核心蛋白仍围着 RNA 链。一旦原来的 RNA 降解，DNA 便复制成双链〔叫原病毒（provirus）〕。双链 DNA 进入寄主细胞核，并整合到寄主细胞 DNA 中。然后，这原病毒潜伏起来，不显露其存在的痕迹（a）。原病毒能利用寄主细胞的构成成分，用病毒的基因转录成 mRNA，其一部分翻译成病毒蛋白。而后将此蛋白质和另一部分被转录成的 RNA 装配成新的病毒粒子，最后从寄主细胞中突破出来（b），因此细胞便立刻瓦解而死亡（c）。在这周期中，将艾滋病毒的遗传信息载入 DNA 的酶就是反转录酶，另一种酶（核酸酶）将 RNA 降解，然后聚合酶用第一条 DNA 链复制第二条 DNA 链。所形成的 DNA 双链（原病毒）带着病毒的遗传信息转入寄主细胞核内，这时第三种病毒酶——整合酶，将艾滋病病毒的基因组整合到寄主染色体（DNA）上。当寄主细胞分裂时，艾滋病病毒的 DNA 也随细胞基因的复制而复制新病毒，所以病毒基因将永远存在下去，不断进行增殖。

2. 新的艾滋病病毒粒子的装配

新的病毒粒子是在艾滋病病毒的生活周期末期产生：当寄主细胞的酶在病毒的长末端重复序列（long terminal repeats，简写 LTR），即病毒基因组 DNA 两端延长段指令整合的病毒 DNA 转录成 DNA 时，艾滋病病毒的生活周期末期即开始。这 DNA 再指令转录成多种 RNA，其中一部分 RNA 成为子代病毒带遗传信息的 RNA，其余的 RNA 成为 mRNA，它在寄主细胞核内指令细胞机构生产新病毒粒子所需的结构蛋白和病毒需要的酶。

艾滋病病毒粒子是用两种蛋白质分子装配起来的，两者比例为 20 : 1。比例大的蛋白质是外壳，将 RNA 分子链和酶包起来。比例小的蛋白质（其分子量却大）含有供合成病毒酶的片段。这

两种蛋白质合成后就转移到寄主细胞膜附近，借每个蛋白质分子末端的一脂肪酸与细胞膜连接。这些前体聚集、相互连接，便构成突出在细胞膜下的球状结构，逐步形成病毒粒子，其内有两条 RNA 链和与之联结的反转录酶。

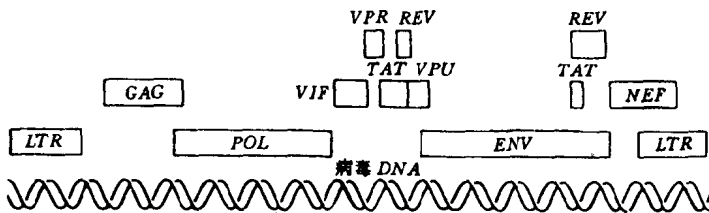
3. 艾滋病病毒生活周期的调控系统

艾滋病病毒的生活周期是由一整套精密的调控系统来指令的。除了 3 个编码核心蛋白和包膜蛋白的基因外，另外还有至少 6 个基因，它们调控病毒蛋白（包括酶）的合成，叫做调节基因，这是直到 80 年代初首先在人类反转录病毒中发现的。

每一种调节基因编码一种蛋白质。其中最重要的一种是 *TAT* 调节基因叫做反式激活转录基因（trans-acting transcriptional gene）。*TAT* 基因由两段远离的核苷酸序列组成，隔开的遗传物质必须先拼接才能担任翻译蛋白质。所合成的蛋白质小分子具有增强作用，与缺 *TAT* 的突变株比较，*TAT* 能增加艾滋病病毒基因产物的表达能力高达 1000 倍。*TAT* 的作用所及包括所有艾滋病病毒蛋白（包括病毒粒子的结构成分、调节蛋白，甚至 *TAT* 蛋白质本身）。

TAT 的作用全在于一段叫做“反式激活应答序列”（trans-acting response sequence，简写 TAR）的短核苷酸序列，位于病毒基因组的起始部位（见图 1-5）。艾滋病病毒的每个基因转录成的 mRNA 都包含有这种短核苷酸序列。*TAT* 和 TAR 促进病毒 DNA 转录成 mRNA，并能增强 mRNA 的稳定性，同时还能提高 mRNA 的翻译效率。

第二个调节基因叫病毒粒子蛋白表达的调节基因（或叫调节器（regulator，简写 *REV*）。与 *TAT* 不同，它能使病毒有选择性地生产调节蛋白或病毒颗粒成分。它也是由远离的核苷酸序列编码。*REV* 包括作用不同的两段序列，其中一段阻止转录，从而阻挠蛋白质合成，另一段则消除前者的抑制作用，使蛋白质合成顺



基因(以前的名词)

<i>GAG</i>	核心蛋白	CORE PROTEINS
<i>POL</i>	酶	ENZYMES
<i>ENV</i>	包膜蛋白	ENVELOPE PROTEIN
<i>TAT</i> (<i>TAT-3,TA</i>)	正调节器	POSITIVE REGULATOR
<i>REV</i> (<i>ART,TRS</i>)	分化调节器	DIFFERENTIAL REGULATOR
<i>VIF</i> (<i>SOR,A,P,Q</i>)	侵染因子	INFECTIVITY FACTOR
<i>VPR</i> (<i>R</i>)	未知	NOT KNOWN
<i>VPU</i>	未知	NOT KNOWN
<i>NEF</i> (<i>3'ORF,B,E',F</i>)	负调节子	NEGATIVE REGULATOR

图 1-5 艾滋病病毒的遗传结构成分

利进行。

后来发现艾滋病病毒还有一种抑制序列叫做顺式激活抑制成分 (cis-acting repression element, 简称为 CRS)。它被编入核心蛋白、复制酶和包膜蛋白的 mRNA 中。艾滋病病毒的复制一开始, *REV* 和 *TAT* 两种机制都开动, 它们互相调控。*TAT* 产物增加自身的和 *REV* 蛋白的产生, *REV* 则减慢自身和 *TAT* 蛋白合成 (见图 1-5)。

艾滋病病毒粒子侵入寄主细胞后, 在细胞内就有两套不同基因指令蛋白合成, 那么调控系统怎样有选择地促进蛋白质合成呢? 经实验研究证明, *REV* 不直接影响 mRNA 或蛋白质的合成, 而是通过控制 mRNA 的转运来影响。在受侵染的寄主细胞核内存在几

个分隔区，mRNA 进入不同的区就受到不同处理。

CRS (cis-acting repression element) 与细胞转运机制有关，把编码病毒蛋白的 mRNA 限制在胞核某一区，在此区进行 mRNA 的拼接和高效降解酶使 mRNA 降解。拼接完后 mRNA 从胞核外运到胞质中参加蛋白质合成。

除激活子 (*TAT*) 和选择性调节子 (*REV*) 外，艾滋病病毒还具有负调节子，其功能是减慢病毒基因组转录，这基因叫做负调节子 (negative regulator factor, 简写 *NEF*)，它能终止艾滋病病毒生长，使其处于潜伏状态 (图 1-5)。现已鉴定 *NEF* 蛋白的靶序列是 NRE [negative regulatory element (负调节成分)]，位于病毒基因组长末端重复序列 (long terminal repeats, 简写 *LTR*) 的起始部位。如果将缺 NRE 的病毒 *LTR* 转入未受感染的细胞内去，*LTR* 就能指令细胞基因组高速转录。*NEF* 产物能加大 NRE 的作用。*NEF* 蛋白存在于胞质中，它带有一脂肪酸，借此与细胞的质膜内侧结合。*NEF* 蛋白通过影响细胞因子来发挥作用，并将它的信息带到核内的 NRE 序列上。*NEF* 蛋白还与某些细胞因子相似，能启动蛋白激酶的活性，这种激酶是激发多种细胞应答的酶，而且 *NEF* 蛋白本身也是一种蛋白激酶。

NEF 与 *REV* 的相关性如下：若 *NEF* 蛋白的起始浓度高，则将抑制包括 *NEF* 蛋白本身在内的调节蛋白的产生，却有利于结构蛋白的产生，这样艾滋病病毒的复制开关就打开。

最近新鉴定出两个艾滋病病毒的基因：*VPR* 和 *VPU*，它们的产物可能也参与调节艾滋病病毒的复制。

最后，让我们根据图 1-5 对艾滋病病毒生活周期的调控系统加以小结：在病毒 DNA 两侧 (见本图上方) 具有长末端重复序列 *LTR*。*LTR* 不担任任何蛋白质的编码工作，但能启动其它基因的表达。只有 3 个基因：*GAG*、*POL* 和 *ENV* (*GAG* 编码核心蛋白，*POL* 编码酶和 *ENV* 编码包膜蛋白)；其它基因调节这些病毒粒