

病毒 感染的 分子生物学

何 启 智 编著

武汉大学出版社

病毒 感染的 分子生物学

何 德 智 编著

福建科学技术出版社

病毒感染的分子生物学

何启智 编著

武汉大学出版社

病毒感染的分子生物学

何启智 编著

*

武汉大学出版社出版发行

(430072 武昌 珞珈山)

武汉大学印刷厂印刷

*

850×1168 毫米 1/32 9.625 印张 246 千字

1992 年 6 月第 1 版 1992 年 6 月第 1 次印刷

印数:1-1000

ISBN 7-307-01274-x/Q · 36

定价:5.20 元

前 言

病毒是一种具有高度寄生性的生物。这种寄生性，一方面决定于病毒的分子结构和功能，同时也决定于宿主的分子结构和机能状态。病毒能专一地识别并感染宿主，但宿主对病毒的感染同样能产生积极的反应，有的还可通过干扰作用和免疫系统，对病毒的感染作出防御性反应。感染过程中病毒与宿主间这种复杂的关系，是它们彼此长期适应、相互选择的结果。从分子水平上了解这种关系，无论在理论和实际方面，均具有重要的意义。

在编著本书的过程中，得到了张凤玲同志多方面的支持和帮助，徐进东同志在缮写工作方面，陈宝联和王莉娟同志在绘图工作方面，他们都付出了辛勤劳动，在此一并感谢。

由于作者知识水平的限制，内容方面难免有不妥及错误之处，尚祈专家和读者批评指正。

何启智

1991. 11. 于武汉大学

目 录

概论	(1)
第一篇 宿主细胞的分子结构.....	(6)
第一章 细胞质膜.....	(6)
第二章 染色体	(20)
第三章 其他细胞器	(40)
第二篇 病毒感染的分子机理	(50)
第四章 病毒的感染	(50)
第五章 双链(±)DNA 病毒	(60)
第六章 单链(+)DNA 病毒	(84)
第七章 双链(±)RNA 病毒	(91)
第八章 单链(+)RNA 病毒	(97)
第九章 单链(+)RNA 病毒	(106)
第十章 单链(-)RNA 病毒	(119)
第三篇 免疫的分子生物学.....	(131)
第十一章 蛋白质抗原.....	(131)
第十二章 多糖及类脂抗原.....	(148)
第十三章 核酸抗原.....	(162)
第十四章 细胞表面的抗原特性.....	(172)
第十五章 免疫功能细胞.....	(186)

第十六章	抗原对淋巴细胞的激活.....	(199)
第十七章	免疫球蛋白的合成.....	(206)
第十八章	免疫球蛋白的性质.....	(216)
第十九章	抗原抗体的结合.....	(245)
第二十章	补体.....	(273)
第四篇	干扰物质.....	(288)
第二十一章	干扰素.....	(288)
主要参考文献.....		(297)

概 论

病毒是一种病原体，可引起不同生物（人、动物、植物、微生物等）的病害。随着分子生物学的发展，人们对病毒的分子结构有了进一步了解，对于受病毒感染的宿主的分子结构，无论是细胞水平还是整体水平，都有了深入的研究，对病毒感染宿主的分子机理也有了更深入的了解。

一、病毒的一般特性

病毒是具有生命特征的遗传单位，它具有一般生物的特征，同时也有它的特殊点。

（一）高度的寄生性

病毒严格寄生于活的细胞内，不能自营新陈代谢，完全依赖于宿主的有关系统，得到其生命活动所需的物质和能量。由于病毒的寄生，直接干扰和影响宿主的生命活动。

病毒进入宿主细胞的全过程是：吸附、进入、复制、转录、翻译、装配和成熟毒粒的释放。典型病毒的生活周期一般 6~48 小时，当然也有短于此时间或长于此时间的例子。

1. 吸附：病毒一般能吸附在细胞膜的受体上。有的离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等，有增强病毒吸附的能力。

2. 进入：吸附浆膜的病毒，有的经胞膜凹入，有的以其他形式进入胞浆中。

3. 脱衣壳：进入细胞的完整病毒，衣壳被细胞溶酶体产生的有关酶作用而脱去，裸露出核酸。

4. 复制：在宿主产生的酶和病毒产生的酶参与下，进行复制、转录和翻译，产生新的病毒核酸、结构蛋白和非结构蛋白。

5. 装配：合成的病毒蛋白与新的子代病毒核酸，装配成完整的成熟病毒颗粒。

6. 释放：成熟的病毒颗粒，经不同方式离开受感染的宿主。

(二) 化学结构

病毒基本上是核蛋白，由核酸和蛋白质外壳组成。有些芽生的病毒，在蛋白质衣壳外面，还有一层囊膜包裹。囊膜为脂蛋白膜，来源于细胞的浆膜或核膜。

类病毒不含蛋白外壳，只有单链闭环 RNA (250~400 碱基长)。近来被人们发现的朊病毒，是一种具有感染性的蛋白质，却无核酸结构。

1. 核酸：病毒核酸一般分为两类，大多数为 DNA，少数为 RNA。每种病毒颗粒只含一种核酸。含量为 1~50%。其余大部分为蛋白质。

病毒核酸分子大小各不相同，一般 $10^4 \sim 10^6$ 。信息量也有很大差别，最小的有 3kb，只能编码 3 种蛋白质，最大的可达 300kb 以上，有几百个基因。除了逆转录病毒外，核酸多为单倍体。一般由一条双链或单链组成，少数病毒如呼肠孤病毒还可出现数个片段结构。

病毒有基因重迭现象。一段 DNA 基因可编码 2 种至 3 种蛋白。这种现象尚可见于线粒体和质粒 DNA。基因重迭结构，可使小分子病毒能携带较多的遗传信息量。病毒核酸序列中，间隔区或调控序列所占比例很小，大多数序列都用来编码蛋白质，如 G_1 DNA 中占 282/5577， Φ X174 DNA 只占 217/5386，均低于 5%。

2. 病毒蛋白质

病毒的大部分组成为蛋白质，它是构成病毒外壳和囊膜的主要成分。病毒蛋白质的种类有多种，多肽的组成也不同，有的多肽与核酸密切结合，但大多数多肽组成病毒的蛋白外壳。

动物病毒结构比较复杂，常含 30 多种以上不同的蛋白质亚基。外壳的作用主要保护病毒核酸不受核酸酶的破坏，并能识别和侵染特定的宿主细胞，表明衣壳蛋白具有决定病毒的抗原性与细胞表面受体结合的能力。有囊膜的病毒，囊膜突起是由其他种类的多肽所组成。

(三) 病毒的繁殖

病毒所含核酸有两种，即 DNA 和 RNA，其繁殖方式也有所不同。

1. DNA 病毒的繁殖

(1) DNA 的复制：DNA 病毒含有双链 DNA。以此为模板，在多种酶的参与下，合成子代 DNA。当然合成过程中所需酶，有的由宿主细胞所提供，有的由病毒本身所提供。

(2) 蛋白质的合成：DNA 病毒以 DNA 为模板所合成的 mRNA 分为两种：早期 mRNA 和晚期 mRNA。这两种 mRNA 的功能有所不同。早期 mRNA 主要合成病毒 DNA 所需的酶（非结构蛋白），晚期 mRNA 主要合成病毒结构蛋白。小分子核酸，所合成的酶较少，因此合成病毒所需酶，有一部分依赖宿主细胞提供。但腺病毒和单纯疱疹病毒的早期 mRNA，是由宿主细胞依赖 DNA 的 RNA 聚合酶所复制。牛痘病毒则由本身携带的 RNA 聚合酶，合成 mRNA。

病毒结构蛋白的合成，有的在胞浆内进行，有的先在胞浆内合成后，再转运到核内装配成病毒颗粒，有的由膜芽生后获得核膜性囊膜。

2. RNA 病毒的合成：RNA 病毒根据其 mRNA 的生成方式不同分为两类：

(1) RNA 病毒不含 RNA 聚合酶，本身就具有 mRNA 功能。单

独的核酸，具有感染性。

(2) mRNA 由病毒 RNA 转录产生，单独的核酸不具感染的能力，病毒本身携带有 RNA 聚合酶。

(四) 病毒的分类

由于人们对病毒的认识程度不同，考虑的标准和角度不同，因此有不同的分类方法。例如按宿主的不同，分为脊柱动物病毒、无脊椎动物病毒、植物病毒和细菌病毒（噬菌体）。随着分子生物学的发展和人们对病毒的进一步了解，按照病毒核酸的种类和性质不同，病毒被分为 6 大类（见表 1-1）：

表 1-1 病毒的分类（按病毒核酸性质分）

类别	基因组核酸特点	复制互补链的特点	实例
1	双链（±）DNA	双链（±）DNA	T4 噬菌体、牛痘病毒
2	单链（+）DNA	双链（±）DNA	φx174 噬菌体 MB
3	双链（±）RNA	双链（±）RNA	呼肠孤病毒
4	单链（+）RNA	单链（-）RNA	植物病毒
5	单链（+）RNA	双链（±）DNA	动物逆转录病毒* 如 Rous 肉瘤病毒
6	单链（-）RNA	单链（+）RNA	水泡性口炎病毒

* 一个病毒粒子中含有 2 个相同的（+）RNA。

二、宿主对病毒感染的反应

病毒感染宿主其对细胞的识别、吸附、进入细胞，以及在细胞内的复制和其他生命活动，均与宿主细胞的结构和功能有密切关系。细胞的结构主要包含有质膜、线粒体、细胞骨架、内质网、高尔基复合体、溶酶体、过氧化物体。真核细胞还有染色体（原核细胞为类核结构）。

病毒进入宿主细胞后，一方面复制、繁殖，同时宿主也会对病毒的侵入产生反应。这种反应表现为产生干扰物质，干扰病毒在宿主细胞中的生命活动，在高等动物还可激发免疫系统的防御反应，阻止病毒的活动。

第一篇 宿主细胞的分子结构

第一章 细胞质膜

病毒是高度的寄生生物，细胞是它的主要寄生场所。要深入了解病毒与宿主的关系，必须对细胞的分子结构有一定的了解。

病毒并不能感染任何细胞，只能识别和感染特定的细胞，这主要决定于细胞膜的特殊结构与病毒表面的关系。

一、质膜的化学成分

细胞膜（质膜）是一种生物膜，是细胞的重要组成部分，具有独特的结构与功能。它的化学组成，主要是脂类、蛋白质和糖类。脂类与膜上的蛋白质分子，通过非共价键结合。糖则通过共价键与膜上的蛋白质或脂类结合，以糖蛋白和糖脂的形式存在。

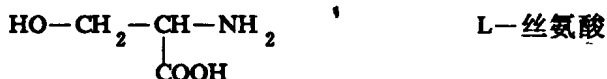
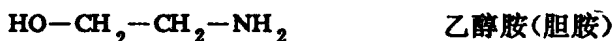
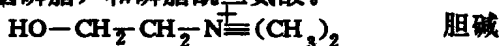
（一）细胞膜的脂类

细胞膜的脂类，主要是甘油磷脂、鞘磷脂、类固醇和糖脂，其中以磷脂含量最多。这些脂类均具有亲水脂性质。磷脂分子具有一个亲水的极性“头”，两个疏水的非极性“尾巴”（图 1-1）。磷脂中脂肪酸链的碳原子数在 14~24 之间，脂肪酸有不同程度的不饱和。它的长短及不饱和与细胞膜的流动性有密切的关系。

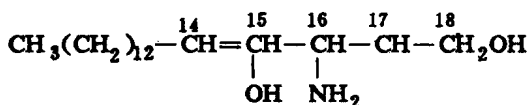
甘油磷脂是含甘油的磷脂。它由二分子脂肪酸、一分子甘油和一分子磷酸形成的酯，结构式如图 1-1 所示。

胆碱、乙醇胺（胆胺）、L-丝氨酸等含氮化合物可与磷酸中

的羟基相结合，分别形成磷脂酰胆碱（卵磷脂）、磷脂酰乙醇胺（脑磷脂）和磷脂酰丝氨酸。

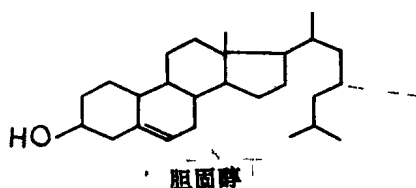


由动物心脏分离出一种具有两个磷酸的甘油二酯，称为心磷脂。还有一种不含甘油的神脂类。最常见的为神经氨基醇。



神经氨基醇中第 16 位碳原子上的氨基与脂肪酸相连，第 18 位碳上的羟基可接磷酸胆碱，磷酸胆胺或磷酸丝氨酸，从而形成各种神经磷脂。

构成细胞膜的胆固醇属类固醇类，含有环戊烷多氢菲核的化合物。



糖脂是神经氨基醇的第 18 位碳原子上的羟基接糖，如接半乳糖为脑苷脂。不过一般接数个分子的己糖或己糖的衍生物。

构成细胞膜的甘油磷脂、神经磷脂及糖脂，都有一个亲水极

性基团和两条疏水性脂肪链组成的非极性区。亲水极性基团一般在磷酸胆碱、磷酸胆胺及磷酸丝氨酸等部分上。非极性基团的脂肪链有的是饱和的，有的是不饱和的。两条链长度也不一定相等。极性基团可视为脂类分子的“头”，非极性的疏水脂肪链可视为“尾”。磷脂和糖脂这种结构，具有极性的头部，通过静电引力与氢键对水分子有亲和力，因而面向水相。疏水的尾部则互相聚集，尽量不与水接触。这样使它们在水溶液中会自动形成团粒或片状双层结构。用 KSCN 等可以破坏磷脂双层，削弱疏水链。

(二) 细胞膜的蛋白质成分

细胞膜的基本构型决定于脂质双层，而膜的功能，却主要由膜上的蛋白质决定。细胞膜上有两类蛋白，一类蛋白附着在脂类双分子层的外侧，较易分离，只要改变有关介质的离子强度或加入一些螯合剂，即可将此类蛋白质分离下来。此类蛋白称为周缘蛋白或表在蛋白。它们都溶于水。另一类蛋白称为内在蛋白或嵌入蛋白。此类蛋白占膜蛋白的 70~80%。它们嵌入脂类双分子层中，与脂类分子结合在一起而不易分离，往往需要用去垢剂、胆酸、有机溶剂等进行剧烈处理，才能使其从细胞膜上分离下来。此时分离出的膜蛋白，常与脂类物质相连。如果将连接的脂类分离除去后，则高度不溶于水，往往会完全改变其分子构型。

膜上的蛋白质都有一定的功能。有的是受体，有的本身是酶分子，具有酶的作用，有的是输送物质进出细胞的载体或泵。将一些蛋白质分子从膜上分离出来，然后组装到人工膜上，能重新表现出它的功能。蛋白质与脂类分子共同维持细胞的完整性。糖与蛋白质接合形成糖蛋白，使蛋白质分子稳定不易变性，并增加细胞膜的流动性。

(三) 细胞膜中糖类成分

正如前面所介绍的那样，细胞膜中的糖多与蛋白质及脂类结

合，以糖蛋白或糖脂的形式，分布于细胞外表面。它的功能主要在细胞识别和配体—受体识别过程中起一定作用。寡糖链末端的唾液酸或神经氨酸，能使淋巴细胞准确回归淋巴结和脾脏。如果淋巴细胞表面失去了神经氨酸，淋巴细胞则会误入肝脏集中。

由于胎儿的蛋白质组成有一部分与父体有关，因此胎儿对母体来说是一种移植物或异物，但滋养层细胞膜表面的唾液酸，能将其掩盖不使母体产生抗体。如果将此唾液酸除去，母体即可识别，并产生抗体排斥胎儿。

一般正常细胞或肿瘤细胞表面的唾液酸，均具有上述那种掩盖表面抗原的作用，使其不被机体识别。

血型糖蛋白为人红细胞表面的两种主要蛋白之一，由 131 个氨基酸组成。大部分肽链伸出膜外，构成一个亲水的末端。蛋白质氨基端一侧的疏水区，附着有 16 个寡糖链（由 100 个糖基组成）。羧基端尾伸入胞液中，由大约 20 个氨基酸残基构成疏水的 α 螺旋节段，盘曲在膜脂双层之中（图 1-2）。

（四）液态镶嵌模型

Singer 和 Nicolson 提出的说明生物膜结构与功能的模型，称为液态镶嵌模型。这个假说认为，生物膜是流动的，嵌有蛋白质的脂类双分子层结构，这类蛋白称为嵌入蛋白，另一部分蛋白附着在膜表面，称为周缘蛋白（图 1-3）。膜中的脂类具有很低的通透性，镶嵌其中的蛋白质具有多种功能。

嵌入蛋白（图 1-4）有的分布于双层中（c），有的膜跨脂类双层（b），有的多个亚基形成一个复合物后，再与周缘蛋白结合（e），有的通过蛋白本身的疏水部分和亲水部分，分别与磷脂的疏水与亲水部分相接合（a）。

周缘蛋白分布于表面，或者与嵌入蛋白相联结（e）。同时这类蛋白可伸长或缩短，使细胞产生变形和游走。因此细胞的胞饮作用、吞噬作用、变形运动等都与这种蛋白有密切关系。周缘蛋白