

细菌病毒与肿瘤病毒

浙江省微生物和免疫学会
浙江医科大学微生物教研组
宁波市医学科学研究所

一九七九年五月

细菌病毒与肿瘤病毒

中国科学院上海植物生理研究所微生物研究室

司 穉 东

细菌病毒（即噬菌体）与肿瘤病毒是宿主很不同的两类病毒。细菌病毒是以原核细胞——细菌为宿主的，而下面讲到的肿瘤病毒是以脊椎动物即真核细胞为宿主的。虽然如此，但他们感染细胞之后，在细胞内的行为和表现却有很为相似或相同之处，因此对细菌病毒，尤其对细菌病毒与菌细胞间关系的研究，可能对肿瘤病毒，以及对病毒致成的肿瘤的控制诸方面的认识有所启示。下面仅介绍一些这两类病毒感染细胞之后，在细胞内的一些现象及有关这方面的一些学说。

肿 瘤 病 毒

肿瘤病毒的遗传物质——核酸只有一种，或者是脱氧核糖核酸（DNA），或者是核糖核酸（RNA）。因此以所含核酸的种类来区分病毒的话，可分为DNA病毒及RNA病毒。脊椎动物的DNA病毒中有4科发现有肿瘤病毒，目前分离的病毒株约50个，RNA病毒中则将肿瘤病毒单独列为一个科，已分离到约100个病毒株。主要的动物病毒株列如表1、表2。

表 1 DNA 肿 瘤 病 毒

一、乳多空病毒科 (Papovaviridae)

（一）乳头状瘤病毒 (Papilloma virus) 如：

1. 兔乳头状瘤病毒 (Rabbit papilloma virus 或称 Shope papilloma virus)
2. 牛乳头状瘤病毒 (Bovine papilloma virus)
3. 犬口内乳头状瘤病毒 (Canine oral papilloma virus)
4. 鹿纤维瘤病毒 (Deer fibroma virus)
5. 山羊乳头状瘤病毒 (Goat papilloma virus)
6. 马乳头状瘤病毒 (Equine papilloma virus)
7. 人乳头状瘤病毒 (Human papilloma virus)
8. 猴乳头状瘤病毒 (Monkey papilloma virus)
9. 兔口内乳头状瘤病毒 (Rabbit oral papilloma virus)

- (二) 多瘤病毒 (Polyoma virus)
- (三) 猴空泡病毒 (Simian virus 40, sv40或称Vacuolating agent)
- 二. 腺病毒科 (Adenoviridae)
 - (一) 人腺病毒 (Human adenovirus)
 - (二) 鸟腺病毒 (Avian adenovirus)
 - (三) 牛腺病毒 (Bovine adenovirus或称CELD)
 - (四) 犬腺病毒 (Canine adenovirus)
 - (五) 猴腺病毒 (Simian adenovirus或s.v.)
- 三. 痘病毒科 (Poxviridae)
 - (一) Shope纤维瘤病毒又称兔纤维瘤病毒 (Shope fibroma virus或Rabbit fibroma virus)
 - (二) 野兔纤维瘤病毒 (Hare fibroma virus)
 - (三) 兔粘液瘤病毒或传染性粘液瘤病毒 (Rabbit myxoma virus或infectious myxoma virus)
 - (四) 松鼠纤维瘤病毒 (Squirrel fibroma virus)
 - (五) 猪性器官乳头状瘤病毒 (Genital papilloma virus of pigs)
 - (六) Yaba肿瘤病毒 (Yaba monkey tumor virus)
- 四. 疱疹病毒科 (Herpetoviridae)
 - (一) Epstein-Barr病毒 (Epstein-Barr virus, EB virus) 或Burkitt淋巴瘤病毒 (Burkitt lymphoma virus)
 - (二) 蛙疱疹病毒 (Frog herpes virus) 或称Lucke'瘤病毒、蛙肾腺癌病毒 (Lucke' tumor virus, Frog kidney tumor virus)
 - (三) 鸡Marek病病毒 (Marek's disease virus)

表 2

RNA 肿瘤病毒

- 一. 鸟类白血病毒 (Avian Leukemia virus)
 - (一) 路氏肉瘤病毒或鸡肉瘤病毒 (Rous Sarcoma virus)
 - (二) 鸟白血病毒 (Avian Leukovirus)
- 二. 鼠类白血病毒 (Murine Leukemia virus)
 - (一) 鼠白血病毒 (Mouse Leukovirus)
 - (二) 鼠肉瘤病毒 (Mouse Sarcoma virus)
- 三. 鼠乳腺瘤病毒类 (Murine mammary tumor virus)
 - (一) 鼠乳腺瘤病毒 (Murine mammary tumor virus, MTV, Milk factor)
 - (二) Nodule-inducing virus

一、DNA 肿瘤病毒

(一) DNA肿瘤病毒的感染和在细胞内的增殖 这一类病毒如多瘤病毒, SV₄₀等研究都得比较多。病毒感染宿主细胞后,可以引起两种反应,即病毒增殖及细胞转化(Transformation)。

病毒增殖性感染的结果是病毒在细胞内复制,感染的细胞裂解。过程为:

1. 吸附 病毒颗粒吸附于细胞膜。
2. 穿入 病毒颗粒穿过细胞膜进入细胞内。
3. 脱壳 进入的病毒在核膜旁脱去病毒颗粒的外壳,而DNA进入核内。
4. 亲代病毒(Parental virus)的DNA为模板,转录早期的病毒mRNA。
5. 病毒早期mRNA翻译合成早期蛋白,参与病毒DNA的合成,并改变细胞代谢。
6. 病毒DNA进行复制。
7. 子代病毒(Progeny virus)DNA转录形成晚期病毒mRNA。
8. 晚期病毒mRNA翻译形成病毒的外壳及其他蛋白质。
9. 病毒各组分聚合装配成成熟病毒颗粒。
10. 细胞裂解,新的病毒颗粒释放。

(二) DNA肿瘤病毒对细胞转化 病毒感染的前几步与增殖性感染相同,但病毒DNA进入细胞核后,不转入病毒DNA的复制过程,也不合成病毒颗粒的外壳蛋白质,因此不生成成熟的病毒颗粒,细胞也不裂解。根据DNA分子杂交试验,转化细胞DNA中都有肿瘤病毒DNA的核苷酸序列,因此可能是病毒的DNA整合(Integration)到宿主细胞的基因组中,细胞生存下来,整合的病毒基因组随着细胞的分裂,染色体的复制而复制,并传给子代细胞。这种带有病毒基因组的细胞与正常细胞不同,一些生物性状发生了改变。例如:细胞的表面电荷、离子密度改变,表面抗原改变,合成一些新的抗原,原来的抗原或有丢失。如可产生一种称为肿瘤特异性移植抗原(Tumor-specific transplantation antigen, TSTA)。此种抗原认为是动物对此等移植肿瘤发生特异性免疫排斥作用的原因;转化的细胞内还产生一种病毒特异性肿瘤抗原(Virus-specific tumor antigen),即T抗原, T抗原见于转化细胞的核内,这种抗原也不是细胞转化的病毒本身所具有的,可作为病毒使细胞转化的标志;转化细胞与植物凝集素如刀豆素A的反应和正常细胞也不同,比正常细胞更易被凝集,对转化细胞的致死浓度不影响正常细胞,认为是细胞膜改变的结果;转化细胞失去接触抑制,正常细胞培养时各分立的单个细胞分裂生长,当其相邻的细胞彼此相互接触时就停止分裂,因此在培养容器内形成一薄的细胞单层,转化的细胞则失去这种反应,细胞接触后仍继续分裂生长,因而可形成堆积重叠的细胞集落,这种改变认为也是被转化的细胞膜发生了改变。

在转化细胞中病毒DNA是整合到细胞染色体中,这可用DNA分子杂交的方法得以证明。提出转化细胞DNA及病毒DNA。后者以同位素³²P标记。将转化细胞DNA与标记的病毒DNA进行分子杂交。结果可以得到病毒³²P DNA-转化细胞的病毒DNA的杂交分子,即转化细胞DNA有病毒DNA的核苷酸序列。证明病毒DNA即其基因组整合到细胞染色体中。(图1.2.)

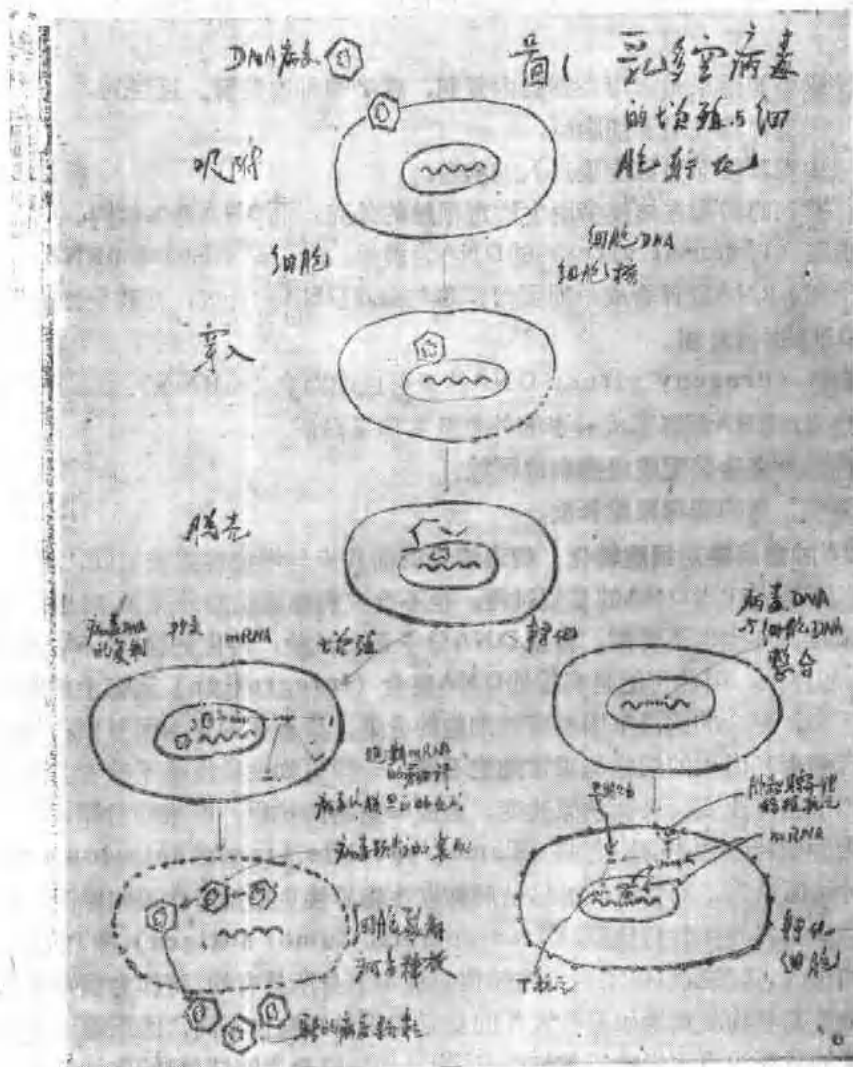
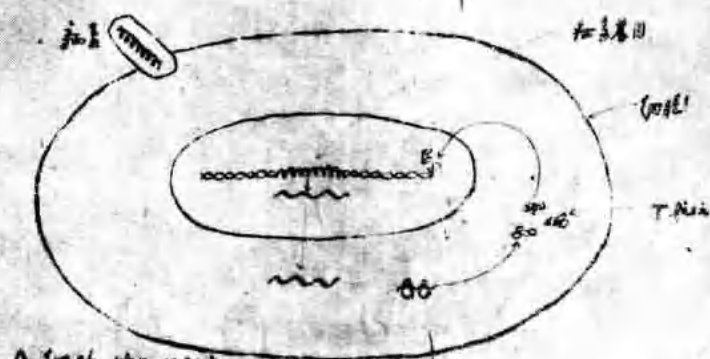
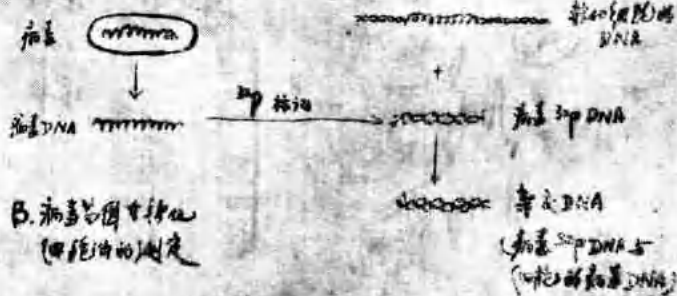


图2 DNA肿瘤病毒(细胞)转化的机制



A. 细胞DNA肿瘤病毒转化机制

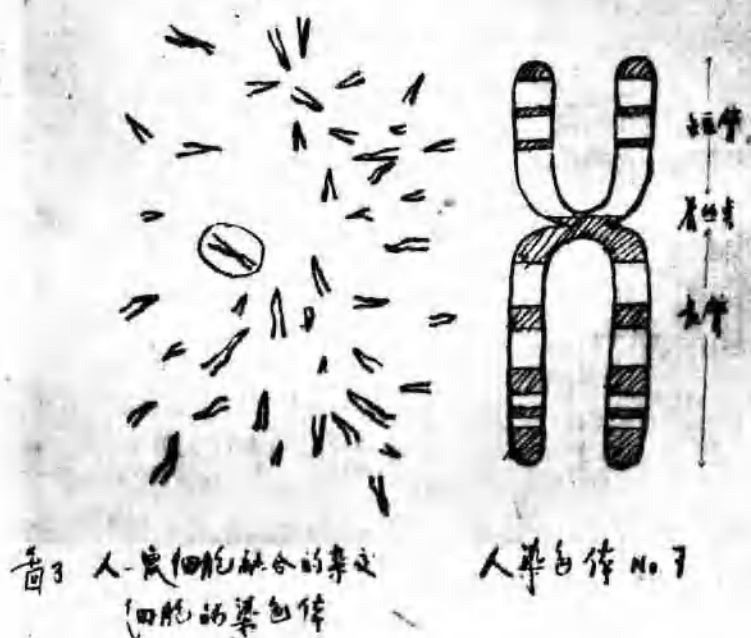


B. 病毒基因组转化 (细胞内) 测定

转化DNA
(病毒SP DNA)
(细胞基因组DNA)

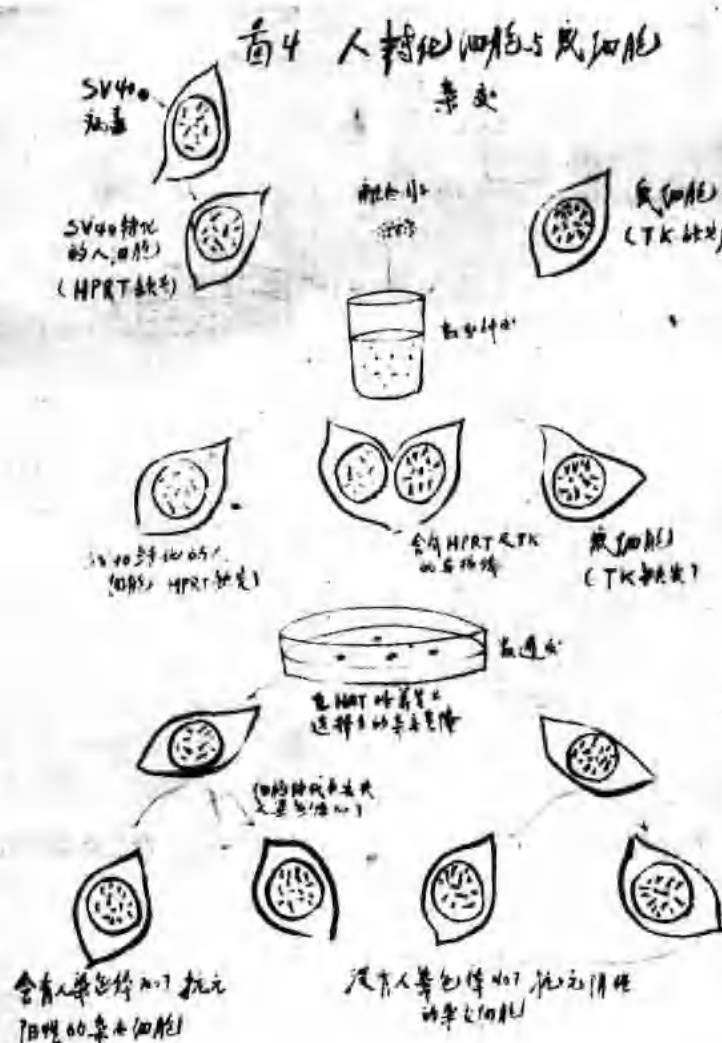
(三) DNA肿瘤病毒与人的特定染色体的关系 近来，用体细胞杂交方法，以决定一个能引起肿瘤的病毒是否整合到一个特定人的染色体中，从而认知是否染色体决定了细胞的恶性转化。

体细胞杂交技术最重要的方面是人体细胞的正常的46个染色体（即22对常染色体和2个性染色体），在与小鼠细胞（40个染色体）进行细胞融合形成杂交细胞后，大部分失掉。而由于小鼠的染色体的着丝点在一端，与人的染色体很易区别。人的各染色体也可借其形态及其明暗不同的带可以识别。这样可以观察在杂交细胞中保存下来的特定的人染色体所起的作用（见图3。）



试验用SV₄₀病毒转化患有Lesch-Nyhan综合症的病人的细胞，这是一种缺失次黄嘌呤磷酸核糖转移酶HPRT (hypoxanthine phosphoribosyl transferase即HPRT) 缺陷的细胞。这种病人的细胞不能在含有次黄嘌呤(hypoxanthine)、氨基蝶呤(aminopterin)及胸腺嘧啶核甙(thymidine)的培养基(即HAT培养基)上生长。细胞融合用的小鼠细胞是胸腺嘧啶核甙激酶(thymidine kinase即TK)缺陷的小鼠的细胞。这种细胞在HAT培养基上也不能生长。而此二种细胞的杂交细胞则能在HAT上生长。

经过这种选择的培养基之后，除融合的细胞之外，其他细胞就都可排除了。这样可以得到两种不同的杂交细胞群体：一种是表现有与SV₄₀转化相关的肿瘤抗原(T抗原)者，另一种则为T抗原阴性的杂交克隆。证明凡有SV₄₀T抗原者，总是保留有人染色体7(图中带圈者)，有时是单独的，有时或还有其他人染色体。T抗原阴性克隆可以有各种不同的人的染色体，但没有染色体7。有的T抗原阳性克隆失去了人染色体7，则其克隆也变为T抗原阴性。说明SV₄₀T抗原的基因的表现必定是人染色体7的部分(图4)。



此外，还可以只从保存有人染色体7的杂交细胞再得到SV₄₀病毒颗粒。T抗原阳性的杂交细胞（保存有人染色体7）及T抗原阴性的杂交细胞（保留有人染色体，但不是染色体7）分别与非洲绿猴肾细胞进行细胞融合试验。发现SV₄₀病毒颗粒只能在T抗原阳性的杂交细胞克隆衍生的异核体查到，而由T抗原阴性的杂交细胞形成者则无。如此可证明SV₄₀的基因组可能是整合到人染色体7中（见图5）。

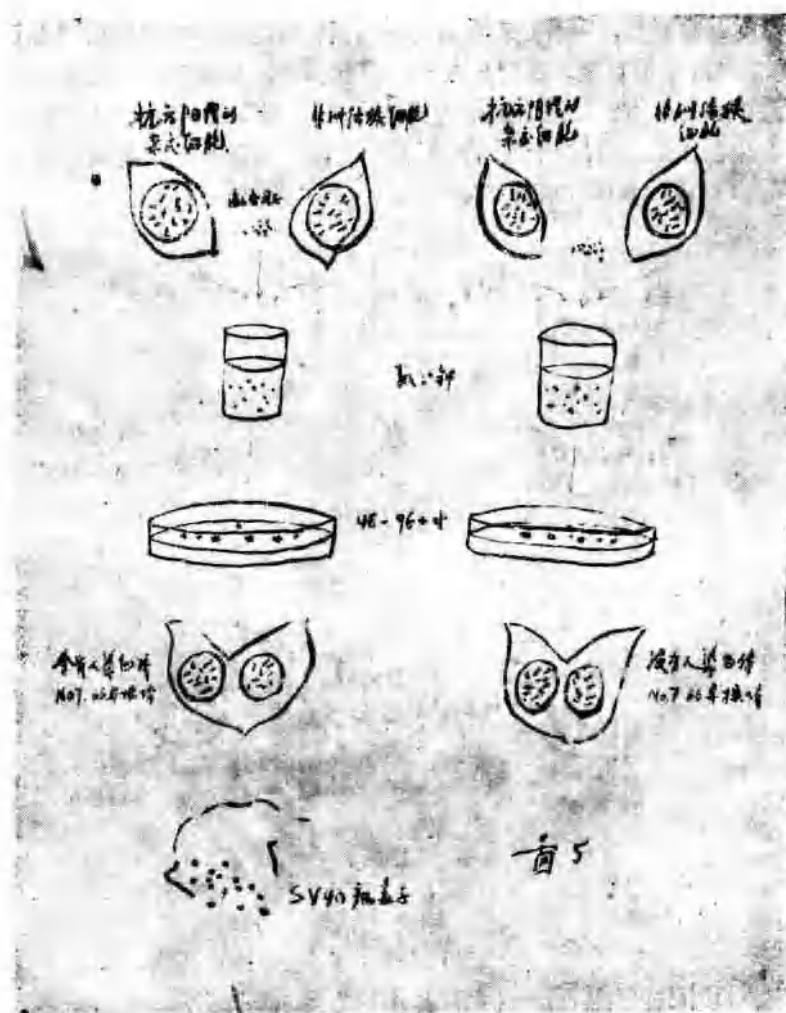


图5. T抗原阳性及阴性细胞与非洲绿猴肾细胞融合产生病毒颗粒的情况

再一个试验是进一步了解确定是否在杂交细胞中形成的肿瘤细胞是由于人染色体7的存在。如前实验, SV₄₀转化的人细胞与小鼠成纤维细胞融合。在一般情况下, 结缔组织细胞的正常增殖是不能在半固体培养基上形成集落的。此外, 转化的人细胞也与不能分裂的小鼠巨噬细胞 (mouse macrophages) 融合, 后者是由动物的腹腔得到的。所有的细胞都在 HAT 培养基上培养。此培养基可以选择出不同的几种杂交克隆, 由小鼠成纤维细胞与病毒转化的人细胞融合衍生的杂交细胞, 或者是保留有人染色体7, 并为T抗原阳性, 或者是保留有不是人染色体7并且是抗原阴性者; 由小鼠巨噬细胞与病毒转化的人细胞融合衍生活活的克隆, 都是保留有人染色体7, 并为T抗原阳性者。小鼠巨噬细胞衍生的不含有染色体7的杂交细胞, 推测是生长失败并消失。因此看来人染色体7对那不能生长的细胞的增生负责。活下来的杂交细胞的两个类型都能在半固体培养基上传代。证明继续是T抗原阳性, 并保留着染色体7。

将包含有人染色体7及表现有SV₄₀T抗原的杂交细胞注射给nude mice时, 可引起肿瘤。而注射了没有人染色体7和T抗原阴性的细胞的nude mice, 则不发展成肿瘤。由nude mice的肿瘤衍生的, 并于组织培养传代的细胞。发现均含有人染色体7, 并出现T抗原。

为了测定是否在携带有SV₄₀病毒基因组的人染色体中的细胞基因, 在杂交细胞中是有功能的, 检查抗原阳性及抗原阴性杂交细胞的betaglucuronidase的存在。已知此酶的基因是属于人染色体7的。结果只是在那些表现有SV₄₀T抗原, 也同时含有人染色体7的杂交细胞才发现此酶。

进一步的证明是提取T抗原阳性及阴性杂交细胞的DNA, 并加热使双链解离。SV₄₀的DNA也用加热方法解为单链, 并与细胞的DNA在低温下退火, 退火反应的速度依赖于由杂交细胞得到的DNA的病毒DNA量, 这个方法可以测定已存在于杂交细胞中的SV₄₀ DNA分子的数目。实验结果指出, SV₄₀是只整合到包含有人染色体7的那些杂交细胞的DNA中。而每个杂交细胞的SV₄₀ DNA分子的数目是与存在于杂交细胞中的人染色体7的数目一致的。SV₄₀ DNA分子在不存在人染色体7的杂交细胞中是检查不出的。即有染色体7 (T—阳性) 的DNA可与SV₄₀ DNA杂交。而无染色体7 (T—阴性) 的DNA不能与SV₄₀ DNA杂交。

在类似的实验中发现, 当SV₄₀转化的由另一种酶缺陷病即半乳糖血症 (galactosemia) 病人得来的人细胞与小鼠成纤维细胞或腹腔巨噬细胞融合, 是人染色体17而不是染色体7保留T抗原阳性。并从而表现杂交细胞的恶变。可能SV₄₀ DNA整合的位置也许在不同种型的人细胞中不是在人染色体7而是17。

因为杂交细胞含有全部的40个小鼠的染色体 (19对常染色体及2个性染色体), 并与带有病毒基因组的人染色体 (一个或数个) 在一起发现总是瘤原性的 (tumorigenic), 显然在SV₄₀转化细胞中瘤原性的特性是显性遗传的。由于人细胞也能被RNA肿瘤病毒发生类似的转化, 有理由预期RNA肿瘤病毒基因组在染色体上的位置也可以用转化的人细胞融合的方法进行研究。实验发现此等转化的细胞与小鼠细胞融合形成杂交细胞, 将其注射到nude mice时, 为瘤原性的。因此, RNA病毒形成肿瘤的能力也象是显性遗传。

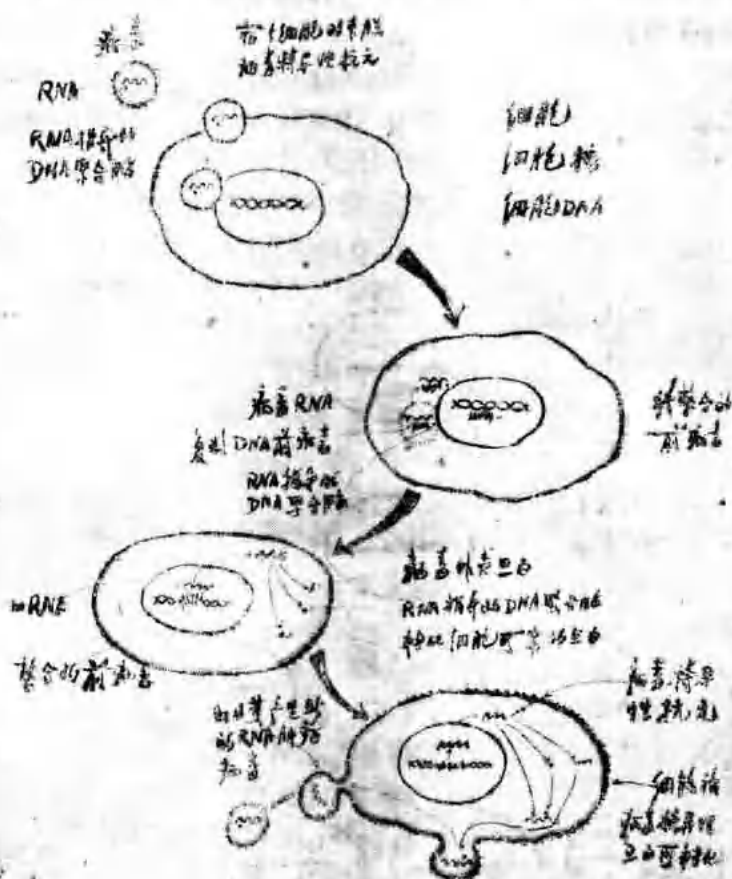
二、RNA 肿瘤病毒

(一) RNA肿瘤病毒的增殖与细胞转化RNA肿瘤病毒在目前已发现的肿瘤病毒中占大多数(约占2/3)。最早发现的两个肿瘤病毒—鸡白血病病毒(Ellerman及Bang, 1908)及鸡肉瘤或路氏肉瘤病毒简称RSV(Rous, 1911)都是RNA病毒。近年来从猫、地鼠、猴及蝾螈等动物肿瘤中都分离出这一类的病毒。

RNA肿瘤病毒在转化的宿主细胞中,同时也能进行增殖,并呈一种平衡的稳定状态。这一点与DNA肿瘤病毒不同。但也可从正常组织细胞中用病毒激活的方法,包括诱导噬菌体的方法分离出RNA病毒,可引起其他细胞的转化。

RNA肿瘤病毒对细胞的转化最早曾提出的学说是60年代初(1962)Temin的前病毒(Provirus)学说。他提出RNA肿瘤病毒也是像DNA肿瘤病毒那样整合在宿主细胞的染色体中,但它要以病毒的RNA为模板合成一个DNA的中间物,宿主细胞的转化是由于此DNA整合到宿主细胞染色体,此DNA即前病毒。提出这一设想的最初是根据放线菌素D抑制试验。放线菌素D能抑制在DNA模板上的RNA的合成,即mRNA的转录,但不抑制在RNA模板上的RNA合成。因此感染非肿瘤RNA病毒的细胞加入放线菌素D时,细胞的RNA合成中止,但病毒RNA合成则不受影响。如将放线菌素D加于感染RSV的细胞培养物内时,发现抗菌素D也抑制了RSV的RNA的合成。证明RNA肿瘤病毒与其他RNA病毒不同。据此认为RSV可能是通过DNA的中间物进行复制。但这个假设与传统的遗传信息传递方式(DNA→RNA)相违背。因此当时不为人们所重视和接受。后来(1970)Temi等人证明在提纯的RSV中存在有以RNA为模板的DNA聚合酶,即RNA指导的DNA聚合酶或反向转录酶。BaLtimore也在同时证明小鼠白血病病毒有类似现象。后来在所有RNA肿瘤病毒中证明都含有这类反向转录酶。这对前病毒说是最有力的证据。归纳这个学说的含义是这样:如前述,DNA病毒的全部基因由DNA组成,在感染细胞内,DNA复制子代的DNA,或者将其信息转录给RNA(mRNA),然后翻译成蛋白质。其遗传信息的传递是DNA→DNA, DNA→RNA, RNA→蛋白质。而在RNA病毒中,大部分病毒如各种传染病的病毒(如流感病毒,脊髓灰质炎病毒等)的增殖是RNA复制子代RNA,而蛋白质也由RNA的信息翻译合成,其中没有DNA参与其复制过程。但RNA肿瘤病毒信息传递方式则与上述不同,是RNA→DNA, DNA→DNA, DNA→RNA, RNA→蛋白质,因此曾提出称这一类疾病为RNA—DNA病毒或RNA—DNA聚合酶病毒,或逆转病毒(Retroviridae)。RNA肿瘤病毒的基因组进入细胞后,通过反向转录酶复制成DNA前病毒,整合到宿主细胞的染色体(DNA)中。这样病毒基因组与细胞基因组就结合在一起。整合之后,病毒的信息和宿主细胞一起复制,并从亲代细胞传给子代细胞。现在知道有的肿瘤病毒带有致癌基因,如RSV就有一个肉瘤基因(Sarc基因)。前病毒包括肿瘤基因一起整合到宿主细胞,并使细胞转化(见图6)。

第6 RNA肿瘤病毒的生活史与细胞转化



概括病毒感染增殖和细胞转化的过程为：

- 1) 吸附 病毒颗粒吸附于细胞膜。
- 2) 穿入 病毒颗粒穿过细胞膜进入细胞内。
- 3) 脱壳 病毒颗粒脱去外壳。
- 4) 以RNA为模板复制双链的DNA前病毒，并整合到宿主细胞基因组中。
- 5) 转录mRNA并翻译病毒特异性蛋白，细胞被转化。
- 6) 转化的细胞通过芽生作用产生新的RNA肿瘤病毒。

RNA—DNA 病毒以 DNA 前病毒整合于转化细胞染色体后，有时病毒不再出现，呈潜伏状态。但前病毒与宿主细胞染色体一同复制，可经很长时后，由于某种激活的作用重新产生感染性病毒颗粒（见图7）。

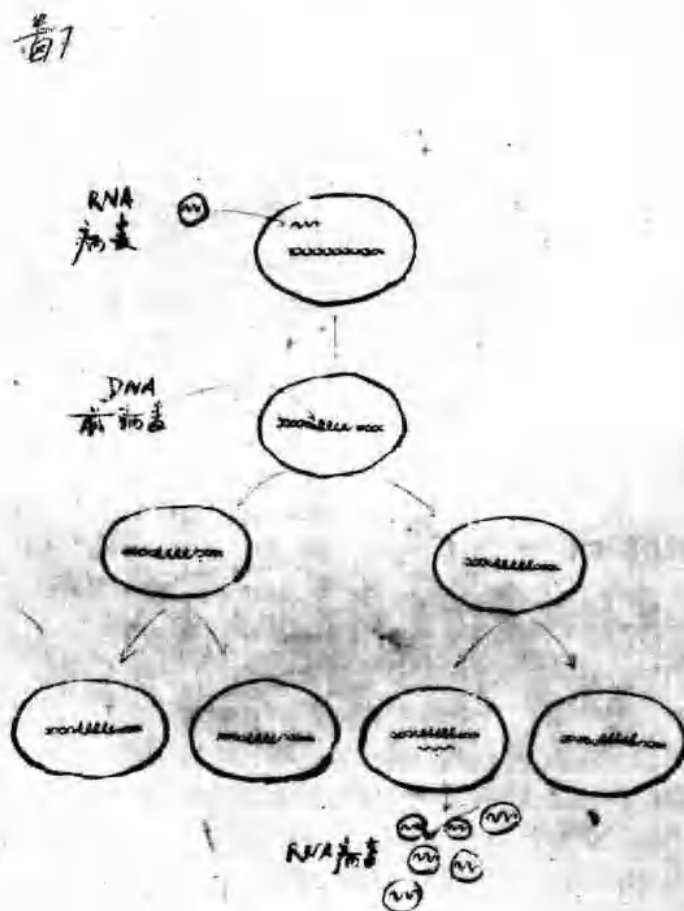


图7 潜伏状肿瘤病毒的产生

三、肿瘤病毒的几个学说

(一) 原病毒学说 在发现了反向转录酶后, 对前述肿瘤病毒的致癌基因的起源, Temin又提出了原病毒(protovirus)的学说。在体内, 病毒引癌与化学致癌比较, 可见到病毒引癌的机率远比化学致癌的机率为高, 潜伏期也短。例如一个RSV和一个分子的甲基胆蒽在体内引起肿瘤的机率, 前者为 10^{-2} , 后者为 $10^{-15} \sim 10^{-17}$, 而潜伏期即出现肿瘤的最短时间, 前者为1~2星期, 后者则需数月。二者的区别是致癌的机制不同。病毒是将新的遗传信息引进宿主细胞, 而化学致癌物是引起细胞的突变。有的肿瘤病毒致癌则已知是由于病毒带有肿瘤基因(或致癌基因), 如RSV除去与其他RNA肿瘤病毒相同的基因, 如编码内蛋白(或核心蛋白), DNA聚合酶和糖蛋白的各基因外, 还有一个前述的Sarc基因。RSV所以具有强的致癌力, 即因为感染时将此基因引入宿主细胞内而使细胞癌化。因此病毒引起的肿瘤中, 肿瘤基因来自病毒。但有些不是病毒引起的肿瘤, 如化学致癌物引起的肿瘤有没有肿瘤基因? 原病毒学说是这样解释的: 机体的正常细胞中有能将信息从DNA→RNA→DNA传递的DNA区段。这些区段为模板合成RNA。此RNA又作为DNA合成的模板。合成的DNA片段又可与细胞的DNA整合。用这种方法DNA的这一区段就可以扩大。也可整合到另外细胞。如引起此DNA区段的一些改变, 就可使细胞有不同的DNA, 因此可能与基因扩大, 细胞分化, 免疫回忆等有关。如这个区段在致癌因子的作用下使其发生改变时, 就可形成肿瘤基因, 从而使细胞癌变。而如其他部分的DNA发生改变, 则不致癌变。因此这个区段称为原病毒。它是致癌物作用的靶子, 当然恰好引起这一区段突变的机率是很低的。

当非肿瘤病毒(如ALV)感染了由化学或其他因素引起的癌细胞时, 通过病毒基因组与此癌细胞中的肿瘤基因的重组, 可转录形成致癌病毒。

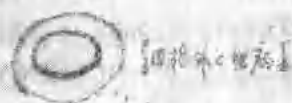
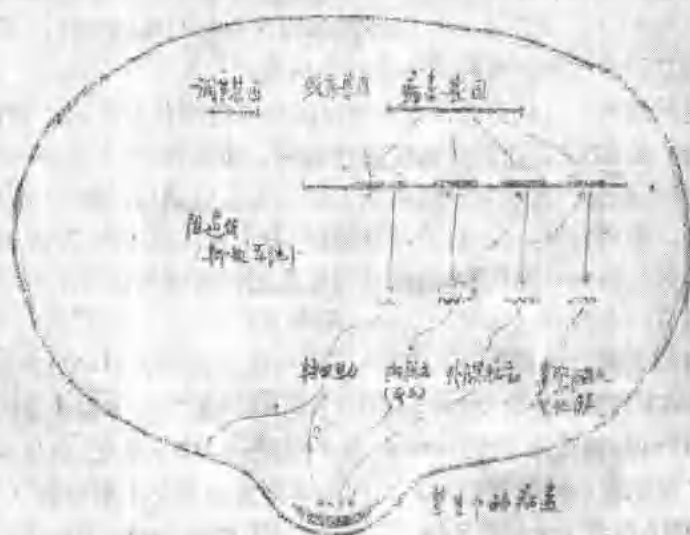
而根据核酸杂交的结果, 又认为病毒本身也是细胞基因演化而来的, 如病毒RAV(O)(一种非致癌的病毒)的RNA, 通过反向转录得到标记的互补DNA(cDNA), 与各种不同的禽类的DNA作分子杂交。发现与一些禽类的碱基顺序很密切, 如与小鸡的杂交率为55%, 与野鸡为20%, 鹌鹑15%, 火鸡10%, 鸭则只为1%, 鸡细胞基因组中RAV(O)的基因约占1/300,000。因此认为RNA病毒基因是从细胞基因演化而来的。当然由病毒基因演化成感染性的病毒有一个过程(如通过动物间的杂交)。

再根据肿瘤基因的杂交, 如将RSV的RNA经反向转录得到其cDNA, 然后与Td RSV(缺失Sarc基因的RSV)的RNA杂交, 得到cDNA与RNA的杂交体和单链的cDNA的Sarc基因片段(cDNA Sarc), 因此净化的cDNA Sarc与小鸡DNA杂交, 杂交率高达52%(与前病毒杂交率为56%, 说明有一些错误配对), 而与其他禽类杂交率则较低(与火鸡为30%, 鸭16%)。说明小鸡DNA包括了大部分Sarc基因的核苷酸顺序, 由此说明, 不但如上所述, 病毒基因来自细胞基因, 而且肿瘤基因同样通过演化来自细胞, 这也就是内源性病毒说的根据。

(二) 致癌基因说 Huebner及Todaro(1969)曾提出致癌基因(Oncogene)的学说。这个学说认为致癌基因是肿瘤病毒基因组(产生C型RNA肿瘤病毒的内源性遗传信息)的一部分。大多数或者所有的脊椎动物的细胞都含有这种肿瘤病毒的基因组。由亲代细胞传给子代细胞, 在动物的生活过程中(或者此细胞作离体培养时)可以产生病毒, 或者形成肿

瘤或者同时发生肿瘤又产生病毒。不过在正常情况下基因是处于抑制状态，所以不发生肿瘤，也不产生病毒。在受到某种化学的（如各种致癌物质），物理的（如射线），或生物的（如DNA肿瘤病毒或其他RNA肿瘤病毒或甚至衰老等）原因使之去抑制时，被抑制的基因活化，就可以使细胞癌化或产生病毒颗粒。因此肿瘤的发生是由于正常细胞中的制止致癌基因和病毒基因信息的正常抑制系统，受到上述各种原因破坏的结果。整个病毒基因组包括两部分，一部分是产生病毒颗粒所需的遗传信息即病毒基因，一部分是编码转化蛋白质，可使细胞转化为癌细胞的致癌基因。如果只是后一部分去抑制，就可使细胞癌化，而无病毒颗粒的产生（见图8）。病毒基因组（包括致癌基因）的起源认为是动物所原有的，是脊椎动物细胞的天然的遗传结构的一部分。作者认为这一点是与前病毒学说不同之处。后者是细胞接受了外来的病毒信息。但作者又认为在生物进化的某个时期可能由于感染（水平传递）的结果而变成了细胞的一部分。同时也不排除在一敏感细胞中产生了病毒，也可有细胞间的水平传播或动物间的传播的可能。

高 致癌基因和病毒基因的控制



(三) **潜伏的肿瘤病毒** Gross曾提出潜伏肿瘤病毒说,认为在多种动物中世代垂直的传递着一种潜伏的肿瘤病毒。一般情况下肿瘤病毒是查不到的,而且对宿主也是无害的。但在某些因子诱导下(如激素,化学致癌物质,辐射等),潜伏的病毒可以被激活,从而引起肿瘤的发生。这种病毒可能是在很久以前感染进入了宿主,并代代传递下去,因此是一种很古老的潜伏的感染。有些潜伏病毒不使宿主致癌,但当转移给另一种动物时就可引起癌肿。至于这种现在还检查不出的潜伏病毒如何存在于细胞内,作者认为也许是进入了宿主细胞的遗传结构中,或以另一种隐匿的方式被宿主携带,现今人们还不能辨认出。作者不同意原病毒和致癌基因的学说所主张的,病毒可以由未受感染的细胞内源产生。

以上所介绍的都是动物肿瘤病毒的情况。人类肿瘤和病毒的关系如何?这是当代研究的焦点。已发现不少人类的肿瘤与病毒有密切的关系。如Burkitt淋巴瘤,鼻咽癌与EB病毒;宫颈癌与疱疹病毒(HSV) I型;乳腺癌,白血病,何杰金氏病,黑色素瘤都是与病毒关系很密切,包括可从这些细胞分离观察到病毒颗粒。这些病毒在动物实验上也可证明是可致癌的。血清学上肿瘤病人抗体水平和肿瘤病毒有很高的相关性。核酸的分子杂交也可发现与肿瘤病毒有相同的顺序,但最后确定人肿瘤病毒病因还得克服一些困难。

细 菌 病 毒

细菌病毒是感染细菌的病毒即噬菌体。噬菌体种类多、分布广。现在发现不但几乎所有的细菌都有为数众多的病毒,其他微生物如真菌、兰绿藻、螺旋体,低等动物如原生动物(如利什原曼虫等)也都发现有病毒。

噬菌体按其所含核酸种类也如肿瘤病毒可分为DNA噬菌体和RNA噬菌体。其中DNA噬菌体和宿主细胞的相互关系与肿瘤病毒有很多相似之处。下边主要介绍一些DNA噬菌体的情况。

一、两类噬菌体和两种反应

噬菌体按其感染宿主细胞后在细胞内发展过程和可以引起的细胞结局分为两类,即烈性噬菌体和温和性或溶原性噬菌体。烈性噬菌体感染宿主细胞后导致的结果是病毒在细胞内增殖,最后细胞裂解,增殖的噬菌体颗粒释放出来,即所谓增殖性或裂解性反应,对宿主细胞是致死性的感染。温和性噬菌体感染宿主后除可引起裂解性反应外,还可发生另一种情况,即噬菌体不增殖,被感染的细胞也不裂解,而是噬菌体的基因组整合到宿主细胞的染色体——DNA中,成为前噬菌体(Prophage)。前噬菌体随同宿主菌细胞的分裂,染色体的复制,一起复制,并传给下一代细胞,因此后代细胞都带有前噬菌体。噬菌体感染引起的这一类反应称为溶原性反应。这个过程即感染的噬菌体DNA整合到宿主染色体,成为前病毒或前噬菌体的过程称为溶原化。溶原化的细菌即带有前噬菌体的细菌称为溶原性菌。

二、噬菌体的感染、增殖和裂解反应

噬菌体感染菌细胞，在细胞内的生长和最后引起细胞裂解性反应，过程如下：

(一) 吸附 噬菌体吸附于宿主细胞表面的特异的受体部位。

(二) 注入 吸附的噬菌体的核酸注入到菌细胞内，而蛋白质的外壳留在菌细胞外，不象肿瘤病毒那样整个病毒进入细胞。

(三) 早期mRNA及早期蛋白质的合成 噬菌体的DNA注入后，利用菌细胞的酶转录亲代噬菌体基因组的mRNA，即早期mRNA。利用细胞的核糖体(ribosome)合成早期蛋白质。早期蛋白质是一些酶。这些酶使细胞本身的高分子合成如RNA和蛋白质的合成停止；降解细菌的DNA，并用为噬菌体核酸的合成。

(四) 噬菌体DNA的复制。

(五) 转录噬菌体mRNA，并利用宿主细胞核糖体、t-RNA，合成后期蛋白质即噬菌体各结构的蛋白及溶菌酶。

(六) 病毒装配，成熟 噬菌体各结构蛋白质及噬菌体DNA聚合成成熟的噬菌体颗粒。

(七) 细胞裂解及成熟噬菌体颗粒的释放 每个细胞可产生成百个噬菌体。

三、温和性噬菌体与细胞溶原化

温和性噬菌体感染菌细胞后如前面提到的，可以有两个结局或反应，即裂解性反应及溶原性反应(见表3)。裂解性反应与烈性噬菌体的过程相同。