

分子病毒学

Molecular Virology



徐耀先 周晓峰 刘立德 编著

XUYAOXIAN ZHOUXIAOFENG LIULIDE EDITOR-IN-CHIEF

湖北省“九五”重点图书

湖北科学技术出版社

HUBEI SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

分子病毒学

裘法祖题



图书在版编目(CIP)数据

分子病毒学/徐耀先等编著. —武汉:湖北科学技术出版社, 2000. 1

ISBN 7-5352-1992-6

I. 分… II. 徐… III. 分子生物学:病毒学 IV. Q939.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 14023 号

分子病毒学

© 徐耀先 周晓峰 刘立德 编著

责任编辑:蔡荣春 陈明涛

封面设计:王 梅

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:86782508

地 址:武汉市武昌黄鹄路 75 号

邮编:430077

印 刷:华中理工大学印刷厂

邮编:430074

督 印:李 平 刘春尧

787mm × 1092mm

16 开

33.5 印张

5 插页

830 千字

2000 年 1 月第 1 版

2000 年 1 月第 1 次印刷

印数:1 - 3 000

ISBN 7 - 5352 - 1992 - 6/R·431

定价:96.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

主 编	徐耀先	周晓峰	刘立德			
副主编	周 峰	马 琦	杨占秋	徐菊枝		
主 审	向近敏	李文鑫				
编 委	徐耀先	周晓峰	刘立德	周 峰	马 琦	
	杨占秋	解梦霞	刘学峰	张清文	徐菊枝	
	高 玮	郭一清	陈 静	唐志姣	林雨霖	
	郑俊英					
绘 图	安 静	文志英				

作者单位

- 徐耀先 湖北医科大学基础医学院
周晓峰 美国托莱多大学生物系
刘立德 湖北省林业科学研究院
周 峰 湖北医科大学病毒研究所
马 琦 美国俄亥俄州立大学分子及细胞生物学系
杨占秋 湖北医科大学病毒研究所
王定济 湖北省林业科学研究院
解梦霞 湖北医科大学基础医学院
刘学峰 湖北医科大学基础医学院
张清文 湖北省卫生防疫站
徐菊枝 湖北省咸宁卫生学校
高 玮 中国科学院武汉病毒研究所
郭一清 武汉大学生命科学院
陈 静 卫生部武汉生物制品研究所
唐志姣 湖北医科大学基础医学院
林雨霖 湖北医科大学病毒研究所
郑俊英 武汉大学生命科学院

序 1

湖北医科大学基础医学院徐耀先老师同几位志同道合的校内外青年学者、教授,编著了这本《分子病毒学》。于杀青之际,邀我为主审之一,并请我为之作序,这是一个光荣的任务,理应乐于为之。

在审阅了书稿后,认为本书有几个特点:第一,章节简明,是我所见到的国内外有关分子病毒学的专著中,比较简明扼要的;第二,编排较为醒目、内容新颖,1~10章系统介绍了分子病毒学的基础理论,包括病毒的分类、分子结构、病毒的基因组及其表达和复制调控机制,病毒与宿主细胞的关系等,11~15章主要介绍了噬菌体、植物病毒、动物病毒、肿瘤病毒的分子生物学和亚病毒分子生物学,如此安排颇有新意;第三,以分子生物学的认识论和方法学为依据,较深入地阐明了分子病毒学的理论及其发展前景,这是值得称赞的;第四,病毒学作为一门独立学科,可谓起始于 Luria 1953 年出版的《普通病毒学》,它实际是属于病毒生物学,直到 1978 年该书的第三版问世时,由于分子生物学理论和技术的蓬勃发展,以及病毒学与分子生物学的相互渗透,因此第三版“普通病毒学”名称虽然未变,但实际上已经渗透了分子生物学新的学科概念,实已可称之为“分子病毒学”了;第五,病毒粒子的壳体或核衣壳的组装和对称形式的描述,也是国内所见同类书中写得较为清楚的,这是难能可贵的。

纵观全书,《分子病毒学》的确是一本内容丰富,值得一读的专著,特向读者和同仁推荐。

向近敏

1999 年 4 月于武汉

序 2

PREFACE

All disease-producing agents were described as “viruses” before the discovery in the 19th century that bacteria were the causative agents of many infectious diseases. The modern concept of virus originated just over one hundred years ago with the demonstration by Ivanovsky in Russia, confirmed by Beijerinck in the Netherlands, that tobacco mosaic disease of plants could be transmitted by sap that had been rendered free of bacteria by passage through bacteria-retaining filters. The particulate nature of viruses was established first by Loeffler in Germany, who demonstrated that the virus causing foot-and-mouth disease of cattle was retained by filters of finer grain than those required for retention of bacteria. Following these discoveries at the turn of the century, several other diseases were recognised as virus-induced. The physical nature of viruses remained unknown for several decades, however, and they continued to be named and classified according to their biological attributes; e. g. pathogenicity, host range, organ specificity, etc. With the passage of time it became apparent that disease-producing potential was not a sound basis for virus identification and classification. It is now known, for example, that viral hepatitis may be caused by a minimum of seven unrelated viruses. In 1935 the American scientist Stanley made a significant advance in the characterisation of viruses by achieving the crystallisation of tobacco mosaic virus, and showing it to be a complex structure of protein and ribonucleic acid. This was the first step towards elucidation of the structure of virus particles, which has culminated in determination of the crystal structure at the atomic level of several types of virus particle and several virus proteins. Knowledge of the nature of viruses accelerated in the 1950's as a result of improvements in techniques for cultivation and propagation of viruses *in vitro*. As a consequence the complete nucleotide sequences of the genomes of most of the important pathogens of man, animals and plants are now known. The study of virus gene expression during this phase of molecular virology revealed new phenomena of general biological relevance, such as 3'-polyadenylation of messenger RNA, splicing of messenger RNA, membrane and nuclear localisation signals, and much more.

The Universal System of Virus Classification, described in this volume, is based on a synthesis of the molecular and biological properties of viruses developed over a period of years by the International Committee on Taxonomy of Viruses. Consequently, knowledge of molecular virology is now an essential requirement for all those engaged in the management and treatment of infectious diseases of plants, animals and man. It is a scientific discipline that impinges on the activities of physicians, scientists, veterinarians, students of biological sciences and medicine, administrators and policy-makers.

About fifteen years ago Kary Mullins and colleagues at the Cetus Corporation in California devised a

simple and elegant technique, the polymerase chain reaction, which has enabled refined molecular analysis to be applied to routine diagnostics and in clinical research. For example, using this technology precise diagnosis of viral infection can be achieved long before an immune response is generated or infectious virus can be isolated. The epidemiology of viruses, such as hepatitis A virus that cannot be propagated *in vitro*, is now amenable to investigation using this technology. Molecular virology is no longer an esoteric pursuit of specialists in remote laboratories. It has come of age. It is an analytical approach accessible to anyone with a basic training in science and applicable at any level in virology.

This text prepared by Yaoxian Xu provides a comprehensive and up-to-date account of current knowledge of the nature of viruses. The first part comprises ten chapters outlining the fundamentals of molecular virology. It describes the astonishing biological, genetic and structural diversity of viruses. The interactions of viruses with their hosts and the defence mechanisms of the host at the cellular level are also dealt with in Part 1. Part 2 comprises three chapters providing more systematic accounts of the molecular biology of the viruses that infect bacteria, plants and animals. A fourth chapter considers the important issue of the role of viruses in oncogenesis. The concluding chapter deals with the various sub-viral agents that are now the subject of intensive research world-wide.

Virology is an international endeavour. Viruses and the infectious diseases associated with them are not constrained by national boundaries or social systems. *Molecular Virology* by Dr. Yaoxian Xu makes available to a Chinese readership a timely synthesis of current understanding of the nature of viruses. The objective of this volume is both to educate and at the same time to stimulate the imagination and energies of all who may have occasion to consult this volume either in whole or in part.



Craig R. Pringle,
University of Warwick,
Coventry CV4 7AL
United Kingdom.

15th January 1999

注：此序为国际病毒分类委员会(ICTV)秘书长 Craig R. Pringle 博士所作。

前 言

分子病毒学是生物科学领域的一门重要分支学科,其研究进展十分迅速,特别是随着现代分子生物学先进技术和方法学的引入,许多病毒感染、致病和宿主抗病毒感染的分子机制不断得到揭示,病毒基因组结构与功能,病毒基因组复制及其基因表达调控原理得到了深入阐明。目前分子病毒学的研究成果不仅广泛用于病毒诊断、预防、治疗,反过来又刺激和促进了现代分子生物学和分子遗传学的发展和进步。正是通过对那些 DNA 真核病毒启动子和增强子结构的了解,才使人们加深了对真核生物基因表达调控元件的进一步认识。除了质粒以外,一些病毒也是基因克隆和表达的理想载体,某些动物病毒表达载体甚至可望用于人类遗传病的基因治疗。癌症是人类的大敌,探寻病毒与肿瘤发生的关系,以及肿瘤病毒的致癌作用,是当今肿瘤分子生物学研究的热点。通过对病毒癌基因的功能及其与抑癌基因相互关系的深入研究,人们开始从一个全新的角度去认识和阐明肿瘤发生的分子机理。现在,分子病毒学无论是在基础理论和基础研究领域,还是在实际工作中都发挥了越来越重要的作用。

本书共 15 章,前 10 章为总论部分,后 5 章为各论部分。在编写本书时,我们在考虑基础性和系统性的同时,比较重视知识的新颖性和先进性,大部分章节力求引用近年来国内外最新文献,其中病毒分类系统引自 1995 年 ICTV 第六次报告,并根据 1996~1998 年以来发表的相关文献,对病毒分类系统作了必要的补充。另外在编写过程中我们还引用了国内外一些作者的图表,在此特向有关作者表示感谢。

本书编写历经三年半载时间,其间日以继夜,艰辛程度难以言表。在编写过程中,我们得到了湖北医科大学学校领导,基础医学院领导和湖北省教委科研基金办的大力支持;同时也得到了国内外的有关专家和教授的帮助,著名的病毒学家和分子生态学家向近敏教授、武汉大学病毒系叶林伯教授、杨复华副教授和部金荣副教授给予了热情鼓励,尤其是向近敏教授无私为我们提供了宝贵的最新文献,并且不顾年事已高,在酷热的夏天仍伏案主审书稿和欣然赐序,武汉大学副校长、病毒学教授李文鑫博士在百忙之中也乐意对该书进行了主审;蜚声国内外的著名医学权威、中国科学院院士、卫生部全国高等医学院校教材评审委员会主任委员裘法祖教授热情地为本书题写了书名;英国著名的病毒学家、国际病毒分类委员会 (ICTV) 秘书长 Craig R. Pringle 博士在工作十分繁忙的情况下给予了有力的帮助和支持,并且惠赠了即将发表的文稿“Virus Taxonomy-1999”,以及为本书撰写了序言;在此一并致谢!最后还要感谢直接指导我们成长的武汉大学生命科学院张锡元教授、熊平英教授以及已故的方建初教授;感谢兄长徐汉明、夫人周敏的热情鼓励和支持。

由于我们水平有限,书中难免会出现这样或那样的错误和疏漏,敬请专家、学者、读者批评指正。

徐耀先

1999 年 5 月 1 日于武昌东湖

目 录

序 1	向近敏
序 2	Craig R. Pringle
目录(中文)	(1)
目录(英文)	(1)
第一章 绪论	(徐耀先 杨占秋 周晓峰)(1)
第一节 分子病毒学的主要内容	(1)
一、病毒基因组的结构与功能	(1)
二、病毒基因表达的调控原理	(2)
三、病毒感染的分子机制	(2)
四、病毒致癌的分子机理	(2)
五、抗病毒活性物质	(3)
六、病毒基因工程疫苗	(3)
第二节 分子病毒学的发展简史	(4)
一、病毒的发现时期	(4)
二、病毒的化学时期	(5)
三、病毒研究的细胞水平时期	(6)
四、分子病毒学的研究时期	(7)
第二章 病毒分类	(徐耀先 杨占秋 徐菊枝)(11)
第一节 病毒的定义	(11)
第二节 病毒分类和命名	(12)
一、病毒分类和命名的规则	(13)
二、病毒分类原理及其依据	(16)
三、病毒分类系统	(17)
第三章 病毒的结构及其基因组	(徐耀先 周晓峰 郑俊英)(30)
第一节 病毒的结构组成	(30)
一、病毒的包膜	(30)
二、病毒的衣壳	(37)
三、病毒的内含物	(39)
第二节 病毒的形态结构类型	(40)
一、螺旋对称的病毒壳体	(41)
二、二十面体对称的病毒壳体	(42)

三、复合对称的病毒壳体·····	(44)
第三节 病毒的基因组·····	(46)
一、病毒的核酸类型·····	(46)
二、病毒核酸的大小及其碱基组成·····	(46)
三、病毒基因组的结构特征·····	(47)
第四章 病毒的吸附、侵入和脱壳····· (周晓峰 徐耀先 周峰)	(64)
第一节 病毒的吸附·····	(64)
一、病毒的吸附蛋白·····	(64)
二、病毒的细胞受体·····	(66)
三、病毒吸附蛋白与细胞受体结合的机制·····	(67)
第二节 病毒的侵入·····	(68)
一、注射式侵入·····	(68)
二、细胞内吞·····	(69)
三、膜融合·····	(70)
四、直接侵入·····	(71)
第三节 病毒脱壳·····	(71)
第五章 病毒基因组的复制····· (徐耀先 周晓峰 张清文)	(73)
第一节 病毒基因组复制的基本特点·····	(73)
一、全保留复制和半保留复制·····	(73)
二、病毒基因组的复制起始·····	(73)
三、病毒基因组的复制方向·····	(76)
四、连续复制与不连续复制·····	(76)
第二节 病毒基因组复制所需的复制酶·····	(78)
一、依赖于宿主细胞的复制酶·····	(78)
二、病毒基因组自身编码的复制酶·····	(78)
三、病毒蛋白与宿主细胞蛋白构成的病毒复制酶·····	(83)
第三节 病毒基因组的复制与调控·····	(85)
一、病毒基因组复制的主要方式·····	(85)
二、dsDNA 病毒基因组的复制·····	(87)
三、ssDNA 病毒基因组的复制·····	(91)
四、dsRNA 病毒基因组的复制·····	(94)
五、+ ssRNA 病毒基因组的复制·····	(96)
六、- ssRNA 病毒基因组的复制·····	(99)
七、病毒基因组 DNA 复制的调控·····	(100)
第六章 病毒的基因表达····· (徐耀先 马琦 解梦霞)	(103)
第一节 病毒的基因转录和转录后加工·····	(103)

一、病毒基因转录的特点	(103)
二、病毒基因转录所需的转录酶	(108)
三、病毒基因的转录启动子与转录起始	(109)
四、病毒的转录终止和抗终止作用	(114)
五、病毒的转录后加工和拼接	(117)
第二节 病毒蛋白的翻译及其翻译后加工	(124)
一、核糖体对病毒 mRNA 起始密码子的识别与翻译起始	(124)
二、病毒蛋白的翻译后加工	(125)
第七章 病毒基因表达的调控 (周晓峰 张清文 徐耀先)	(129)
第一节 病毒转录水平的调控	(129)
一、DNA 甲基化对病毒基因表达的影响	(129)
二、mRNA 前体拼接对病毒基因表达的影响	(129)
三、病毒调节蛋白对病毒基因表达的调控	(131)
四、基因重排对病毒基因表达的调控	(145)
五、增强子对病毒基因转录的影响	(146)
六、宿主细胞转录对病毒基因转录的影响	(147)
七、LTR 结构对逆转录病毒基因转录的调控	(147)
八、SV40 T 抗原对其基因表达的调控	(148)
第二节 病毒蛋白翻译的调控	(149)
一、终止密码子的通读现象	(149)
二、干扰素对病毒翻译的影响	(149)
三、病毒翻译的阻遏	(150)
四、基因重叠与翻译的调控	(151)
第八章 病毒粒子的装配和释放 (周晓峰 徐耀先 刘学峰)	(152)
第一节 病毒粒子的装配	(153)
一、烟草花叶病毒粒子的装配	(153)
二、T4 噬菌体的装配	(158)
三、 λ 噬菌体的装配	(160)
四、 ϕ X174 噬菌体的装配	(160)
五、脊髓灰质炎病毒粒子的装配	(163)
六、逆转录病毒粒子的装配	(163)
第二节 病毒粒子的释放	(163)
一、裂解释放	(163)
二、出芽释放	(164)
三、空泡释放	(166)
第九章 病毒对宿主细胞的影响 (刘立德 徐耀先 刘学峰)	(167)

第一节 病毒引起宿主细胞形态学的改变	(167)
一、病毒感染引起细胞死亡	(167)
二、病毒包含体的形成	(168)
三、病毒诱导细胞融合	(169)
四、病毒导致红细胞凝集	(169)
五、病毒导致细胞转化	(169)
第二节 病毒对宿主细胞生物大分子合成的干扰	(170)
一、病毒对宿主蛋白合成的抑制	(170)
二、病毒对宿主转录的干扰	(172)
三、病毒对宿主 DNA 复制的影响	(174)
第十章 干扰素	(周峰 徐耀先 陈静)(175)
第一节 干扰素基因及其编码的蛋白质	(176)
一、I 型干扰素基因和蛋白产物	(176)
二、II 型干扰素基因和蛋白产物	(176)
第二节 干扰素的诱导合成	(177)
一、I 型干扰素的合成	(177)
二、II 型干扰素的合成	(179)
第三节 干扰素受体及信号传递途径	(179)
一、干扰素受体	(179)
二、干扰素的信号传递途径	(180)
第四节 干扰素诱导的抗病毒作用	(181)
一、2-5(A)合成酶和 RNaseL 途径	(182)
二、dsRNA 依赖性蛋白激酶途径	(183)
三、Mx 蛋白的抗病毒机制	(183)
四、其他干扰素诱导蛋白的抗病毒作用	(183)
第五节 病毒抗干扰素作用的对策	(184)
第十一章 噬菌体分子生物学	(徐耀先 徐菊枝)(186)
第一节 噬菌体的结构组成	(186)
一、有尾噬菌体的结构	(186)
二、球形噬菌体的结构	(189)
三、丝状噬菌体的结构	(190)
第二节 噬菌体基因组的结构	(190)
一、DNA 噬菌体基因组	(190)
二、RNA 噬菌体基因组	(196)
第三节 噬菌体基因组的复制	(197)
一、DNA 噬菌体基因组的复制	(197)
二、RNA 噬菌体基因组的复制	(205)

第四节 噬菌体基因组转录与翻译的调控	(207)
一、噬菌体基因组转录的调控	(207)
二、噬菌体翻译的调控	(209)
第五节 噬菌体溶原性感染	(211)
一、噬菌体溶原化状态的建立	(212)
二、噬菌体基因组的整合	(213)
三、原噬菌体的割离	(215)
四、转导	(217)
第六节 基因克隆的噬菌体载体	(218)
一、 λ 载体	(218)
二、粘粒载体	(221)
三、M13 载体	(221)
第十二章 植物病毒分子生物学 (徐耀先 刘立德 王定济)	(223)
第一节 植物 DNA 病毒	(223)
一、植物 dsDNA 病毒	(223)
二、植物 ssDNA 病毒	(226)
第二节 植物 RNA 病毒	(229)
一、植物 dsRNA 病毒	(229)
二、植物 - ssRNA 病毒	(230)
三、植物 + ssRNA 病毒	(231)
第三节 病毒在植物细胞之间的运动	(244)
一、病毒运动与胞间连丝	(245)
二、病毒编码的运动蛋白	(245)
第十三章 动物病毒分子生物学 (徐耀先 周峰 杨占秋)	(247)
第一节 动物 dsDNA 病毒	(247)
一、嗜肝 DNA 病毒科	(247)
二、痘病毒科	(253)
第二节 动物 ssDNA 病毒	(265)
一、细小病毒基因组及其编码产物	(265)
二、细小病毒的复制与转录	(266)
三、AAV 作为基因克隆的载体	(269)
四、AAV 与抑癌作用	(269)
第三节 动物 dsRNA 病毒	(269)
一、呼肠孤病毒粒子的结构	(270)
二、呼肠孤病毒的基因组	(270)
三、呼肠孤病毒编码的蛋白质及其功能	(272)
四、呼肠孤病毒的复制	(275)

第四节 动物 - ssRNA 病毒	(277)
一、正粘病毒科	(277)
二、副粘病毒科	(287)
三、弹状病毒科	(299)
四、布尼亚病毒科	(303)
五、沙粒病毒科	(309)
第五节 动物 + ssRNA 病毒	(313)
一、小 RNA 病毒科	(313)
二、冠状病毒科	(324)
三、披膜病毒科	(330)
四、黄病毒科	(337)
第十四章 肿瘤病毒分子生物学与癌基因	(徐耀先 解梦霞 徐菊枝) (340)
第一节 DNA 肿瘤病毒	(340)
一、腺病毒	(341)
二、多瘤病毒	(346)
三、乳头瘤病毒	(356)
四、疱疹病毒	(367)
第二节 RNA 肿瘤病毒—逆转录病毒	(384)
一、RNA 肿瘤病毒的分类地位	(384)
二、病毒粒子的结构	(386)
三、病毒的基因组	(387)
四、病毒的结构蛋白	(391)
五、病毒的基因组复制与基因表达	(393)
六、逆转录病毒的致癌作用与癌基因	(401)
第三节 人类免疫缺陷病毒的分子生物学	(418)
一、HIV 基因组结构的复杂性	(418)
二、HIV 基因表达的调控	(428)
三、HIV 感染的分子基础	(432)
四、HIV 潜伏感染与激活	(436)
五、AIDS 的发生机理	(438)
六、抗 HIV 治疗及其疫苗的展望	(439)
第十五章 亚病毒分子生物学	(周峰 徐耀先 刘立德) (443)
第一节 类病毒	(443)
一、类病毒的分子结构	(444)
二、类病毒的结构转换	(447)
三、类病毒的复制和剪接	(447)
第二节 卫星 RNA 与卫星病毒	(449)

一、卫星 RNA 和卫星病毒的分类	(449)
二、卫星 RNA 和拟病毒	(451)
三、卫星病毒	(452)
第三节 朊病毒	(452)
一、朊病毒病	(452)
二、朊病毒蛋白及其构型转变	(453)
三、PrP 基因与朊病毒蛋白的合成	(453)
四、朊病毒的复制	(455)
第四节 丁型肝炎病毒	(457)
一、HDV 病毒粒子的结构	(457)
二、HDV 的基因组	(457)
三、HDV 的转录、复制与翻译	(458)
四、HDV 病毒粒子的组装和释放	(460)
附录一 英汉名词对照	(461)
附录二 英汉病毒名称对照	(470)
主要参考文献	(479)

Contents

Chapter 1 Introduction	(Xu Yaoxian, Yang Zhanqiu and Zhou Xiaofeng)	(1)
1. The Main Research Contents of Molecular Virology		(1)
2. History and Progress of Molecular Virology		(4)
Chapter 2 Virus Taxonomy	(Xu Yaoxian, Yang Zhanqiu and Xu Juzhi)	(11)
1. The Concept of Virus		(11)
2. Virus Taxonomy and Nomenclature		(12)
Chapter 3 Virus Structure and Genome	(Xu Yaoxian, Zhou Xiaofeng and Zheng Junying)	(30)
1. Structural Components of Virions		(30)
2. Morphologies and Structural Types of Virions		(40)
3. Virus Genome		(46)
Chapter 4 Virus Attachment, Penetration and Uncoating	(Zhou Xiaofeng, Xu Yaoxian and Zhou Feng)	(64)
1. Attachment of Viruses		(64)
2. Penetration of Viruses		(68)
3. Uncoating of Viruses		(71)
Chapter 5 Replication of Virus Genome	(Xu Yaoxian, Zhou Xiaofeng and Zhang Qingwen)	(73)
1. Basic Characteristics of Viral Genome Replication		(73)
2. The Replicases Required for Viral Genome Replication		(78)
3. Replication of Viral Genome and Replication Regulation		(85)
Chapter 6 Virus Gene Expression	(Xu Yaoxian, Ma Qi and Xie Mengxia)	(103)
1. Virus Transcription and Post – Transcriptional Processing		(103)
2. Virus Translation and Post – Translational Processing		(124)
Chapter 7 Regulation of Virus Gene Expression	Zhou Xiaofeng, Zhang Qingwen and Xu Yaoxian	(129)
1. Regulation of Virus Transcription		(129)