

第四章 病毒与亚病毒

[教学目标]通过本章的教学,使学生掌握病毒与亚病毒的基本属性、形态结构和化学成分和繁殖方式等。

[教学的重点和难点]病毒的基本属性、形态特点和繁殖特征,细胞型生物与非细胞型生物的比较。

[教学方法和手段]主要以讲授为主,应用多媒体课件进行形象生动的课堂教学。

[教学内容]

病毒(virus)是在19世纪末才被发现的一类微小病原体。随着研究的深入,现代病毒学家已把这类非细胞生物分成真病毒(Euvirus,简称病毒)和亚病毒(subvirus)两大类。

§1 病毒(virus)

一、什么是病毒

1、概念:

病毒是超显微的、没有细胞结构的、专性活细胞内寄生的实体,在活细胞外呈一般化学大分子特征,一旦进入宿主细胞又具有生命特征。

2、病毒的基本特征

①形体及其微小,一般都能通过细菌滤器,电镜可见;

②没有细胞构造,其主要成分仅为核酸和蛋白质两种,故又称“分子生物”;

③每一种病毒只含有一种核算,不是DNA就是RNA;

④既无产能酶系,也无蛋白质和核酸合成酶系,只能利用宿主活细胞内现成代谢系统合成自身的核算和蛋白质;

⑤以核酸和蛋白质等“元件”的装配实现大量繁殖;

⑥在离体条件下,能以无生命的生物大分子状态存在,并可长期保持其感染活力;

⑦对一般抗生素不敏感,但对干扰素敏感;

⑧有些病毒的核酸还能整合到宿主的基因组中,并诱发潜伏性感染。

二、大小和形态

1、大小

病毒的大小常用纳米(nm)来度量,病毒大小从10~300nm之间,通常大小在100nm左右。

2、形态

球状——球状病毒(或多面体病毒)。动物病毒多为球状。

杆状——杆状病毒(包括棒状或线状)。植物病毒多呈杆状。

蝌蚪状——蝌蚪状病毒。细菌病毒也即噬菌体多呈蝌蚪状

三、化学组成和结构

1、病毒粒子的结构

核壳(nucleo-capsid)病毒主要由壳体和核酸二部分构成,二者统称核壳。

壳粒(capsomer)是构成病毒粒子的最小形态单位,每个壳粒由1-6个同种多肽分子折叠缠绕而成的蛋白质亚单位。也称为衣壳粒

壳体(capsid)由壳粒以对称的形式,有规律地排列成杆状、球状、廿面体或其他形状,构成病毒的外壳。也称作衣壳,蛋白质外壳。

包膜(envelope)在壳体外层还具有一层由病毒编码的封套,有包膜病毒粒子是以出芽的方式穿过被感染细胞的核膜或原生质膜。包膜可能含有少量的糖蛋白,例如人类免疫缺陷性病毒(HIV),也可能含有大量的糖蛋白,例如单纯疱疹病毒(HSV)。病毒的包膜上具有受体,它能使粒子附着并感染宿主细胞。

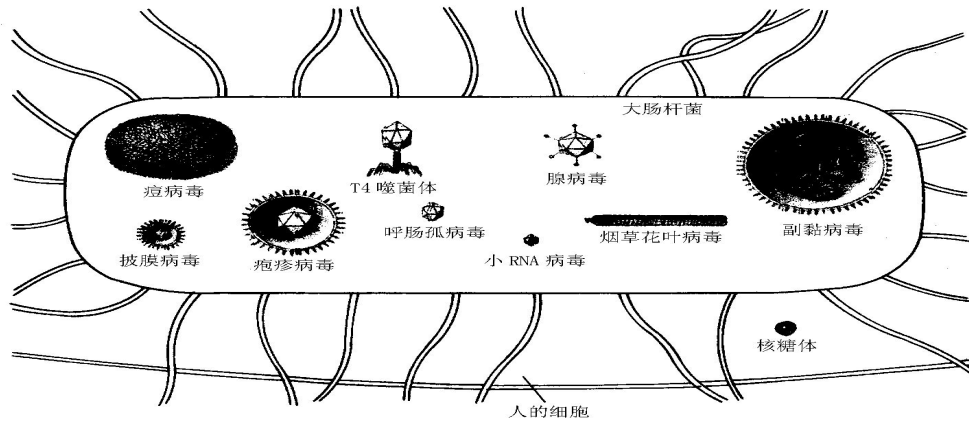


图 2.30 几种病毒的相对大小和形态

病毒的对称性 病毒的衣壳具有螺旋体对称或二十面体对称。在很多情况下，衣壳被一种膜状结构包围(病毒包膜)。螺旋体对称可以看作蛋白亚基通过有序的螺旋方式，排列在病毒核酸周围，二十面体是一种有规则的立体结构，它由许多蛋白亚基的重复聚集组成，从而形成一种类似于球形的结构。

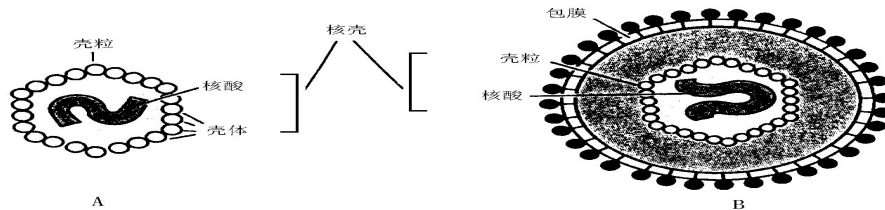


图 2.31 病毒的基本结构
A. 裸露病毒 B. 包膜病毒

2、病毒的化学组成

病毒蛋白 病毒蛋白，无论是结构蛋白(衣壳、包膜)还是非结构蛋白(例如，酶)都是由病毒的基因组编码的，这些蛋白在组织培养的复制中可以是必要或非必要的。

结构蛋白 是核衣壳、基质，或者是包膜中的蛋白，这些蛋白对病毒基因组起保护作用，并且能够利用宿主上的受体在宿主间传递基因组。同样在病毒粒子的装配过程中也起到了主要作用。

非结构蛋白 包含在病毒体内的非结构蛋白(并不作为病毒体的结构)，它们通常具有酶的活性，这对启动病毒的感染是必要的。其他一些非结构蛋白并不在病毒中存在，但在被感染的细胞中起作用，这种作用包括关闭宿主细胞的核苦酸合成及蛋白质合成，另外这些蛋白具聚合酶、蛋白酶和激酶的活性，DNA 连接酶活性，基因调控作用。

病毒的核酸 病毒基因组在大小、结构和核苷酸的组成上是多种多样的，有线状、环状、双链 DNA(dsDNA)、单链 DNA(ssDNA)、双链 RNA(dsRNA)、单链 RNA(ssRNA)、分段的或者不分段的。病毒的基因组携带有作为病毒遗传密码的核酸序列。在被感染的细胞中，基因组被转录(transcribed)和翻译(translated)成氨基酸序列，正是由这些氨基酸序列组成了病毒的蛋白，不论是结构蛋白，还是非结构蛋白。

脂类和糖类

病毒所含的脂类主要是一些磷脂、胆固醇和中性脂肪，多数存在于包膜。

病毒所含的糖类主要是葡萄糖、龙胆二糖、岩藻糖、半乳糖等。

病毒的包含体 有的病毒在寄主细胞内还形成包含体结构，它们多数位于细胞质内，具嗜酸性；少数位于细胞核内，具嗜碱性；也有细胞核内和细胞质都存在的类型。寄主细胞被病毒感染后形成的蛋白质结晶体，内含有 1 至几个病毒粒子。

四、病毒的繁殖（烈性噬菌体为例）

- 1、吸附：分两阶段。感染复数 m.o.i;
- 2、侵入：头部 DNA 通过尾管注入至细胞中，外壳留在胞外，自外裂解；
- 3、增殖：包括 DNA 复制和蛋白质合成。双链 DNA 噬菌体三阶段转录：遗传信息转移；
- 4、成熟（装配）：潜伏期
- 5、裂解（释放）：裂解期

上述烈性噬菌体的生长方式，称为一步生长。称为一步生长曲线。裂解量：每个被感染的细菌释放新的噬菌体的平均数。

噬菌体

细菌噬菌体(bacteriophage)，通常称为噬菌体(phage)，是侵染细菌的病毒。它们是专性细胞内寄生物，可以噬菌体颗粒在细菌细胞外存在，但只能在细胞内繁殖。它们由核酸基因组和四周称为衣壳的病毒外壳包围而构成。噬菌体具有侵染细菌的能力，而且在细胞内指令合成噬菌体的成分。

一、噬菌体形态、结构

1、噬菌体的结构

像病毒一样噬菌体有许多的类型。它们可以是 20 面体，几乎是含有 20 个三角形的面构成的特殊的类型或由 20 面体的头与螺旋的尾构成的复合结构。基因组是 DNA 或 RNA；单链(ss)或双链(ds)，环状或线状。某些噬菌体非常小，如大肠杆菌单链 RNA 噬菌体 MS2，只含有四个蛋白信息的基因组，而其他的是大噬菌体像 T4 噬菌体，其基因组编码大约 135 个不同的蛋白。

噬菌体由核酸基因组和四周称为衣壳的蛋白质外壳的包围而构成，衣壳蛋白具有保护遗传物质和帮助侵染新的宿主的作用。某些噬菌体也携带有另外的酶和衣壳内部的核酸。外壳是由排列高度有序的结构蛋白亚单位所组成，给噬菌体以特别明显的形状。构成衣壳不同蛋白类型的数目，从如 MS2 简单噬菌体中 1 种到如 T4 复合噬菌体的大于 25 种。

2、噬菌体的形态

与噬菌体结构相连系有三种噬菌体的形态(图 2.32)：

20 面体(icosahedron)这是由 20 个三角形面构成的几乎为特殊的形状，20 面体在自然界是非常普遍的形状，因为它非常容易装配成一个由亚单位包裹的外壳。

丝状(filamentous)这是由衣壳蛋白装配成的螺旋状结构的长的蛋白管。

复合体(complex)某些噬菌体由 20 面体头部和连接螺旋状尾部复合构成。此类中有 T 型偶数类群噬菌体头部确为拉长的 20 面体。尾部能收缩或不能收缩，有尾鞘或没有尾鞘，可有基片(基板)或尾丝相连接。尾部作用是帮助遗传物质注入细胞。

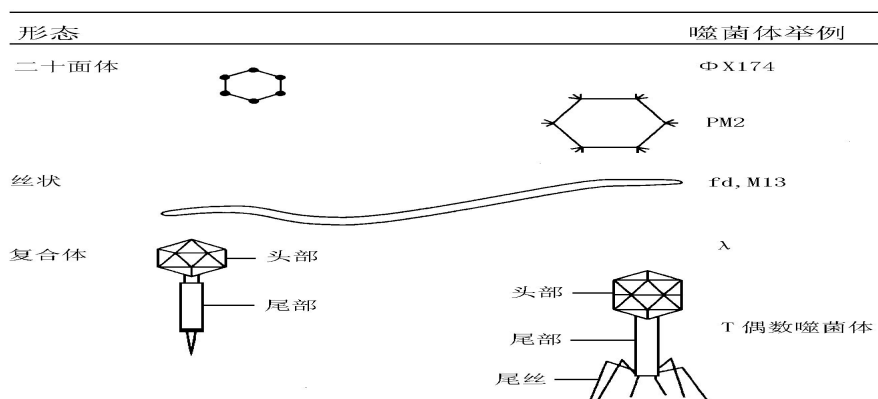


图 2.32 典型噬菌体形态

二、噬菌体的生活周期

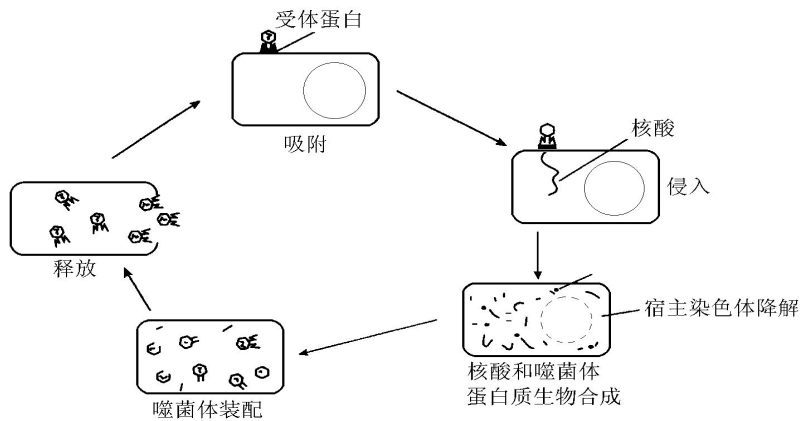


图 2.33 典型噬菌体的生活周期

典型噬菌体生活周期

一个噬菌体典型的生活周期，从噬菌体在细菌细胞表面的特异受体吸附开始，随后遗传物质注入宿主。细菌含有降解外源 DNA 的限制修饰系统，许多侵染是不成功的。接着核酸复制开始，噬菌体基因编码的酶被合成。最后，合成噬菌体衣壳蛋白，装配成新的噬菌体外壳，同时包装一个拷贝的基因。然后，噬菌体释放，普遍通过裂解进入周围培养基。也即经过吸附，侵入，复制，组装和释放 5 个阶段（图 2.33）。

吸附(附着)(adsorption, attachment)。噬菌体侵染宿主通过附着在细胞表面的特异受体上。受体的性质不同，是蛋白质或多糖，它们可在任何时间存在细胞表面或只在某些条件下产生。T4 噬菌体结合在大肠杆菌外膜的脂蛋白上(T2、T4、T7、的吸附位点是脂多糖，T2、T6 的吸附位点是脂蛋白)，而λ噬菌体只有当细菌在含有麦芽糖的培养基上生长时，才能结合在外膜的麦芽糖转运蛋白上。

侵入(Penetration)。一般只有遗传物质注射进入宿主，留下空蛋白外壳在细胞表面。在噬菌体头部的溶菌酶溶解宿主细胞壁肽聚糖。噬菌体侵入方式视噬菌体结构而定。在 T4 噬菌体的例子中，T4 噬菌体有高度复合结构的收缩性尾，噬菌体通过长的尾丝吸附和基板接触细胞壁之后，尾鞘收缩 DNA 注入细胞。多数情况进来的 DNA 可以被内切核酸酶降解，它们是宿主的部分限制修复防御系统，偶然噬菌体的 DNA 可以存活引起侵染。此防御内切核酸酶称为限制酶，结合在外源 DNA 的特异序列，并在此位点切离 DNA。微生物自己的 DNA 通常通过甲基化被修饰，阻止这些限制酶降解。某些噬菌体如 T 偶数噬菌体有包括糖基化作用或甲基化作用和修饰自己 DNA 的机制，阻止它们在注射时被限制酶降解。

核酸复制(nucleic acid replication)。一旦宿主内核酸被转录和翻译(在 RNA 病毒情况中只有翻译)，在新的噬菌体核酸指导下合成所需的酶。有时这些称为早期蛋白，许多噬菌体切断宿主蛋白质合成和降解宿主的基因组，因此，保证所有细胞生物合成机构受噬菌体的基因组指令。经过一个短时间之后，通常转换到产生大量噬菌体结构蛋白、噬菌体装配所需的支架蛋白和裂解及噬菌体释放所需的蛋白。这些称为晚期蛋白。

噬菌体装配(Phage assembly)。一旦噬菌体衣壳成分和核酸已被充分合成，新的噬菌体颗粒自发组装，同时衣壳包装核酸。

释放(release)。许多噬菌体通过裂解细菌细胞壁而释放，这就是生活周期常称为裂解周期，而噬菌体称为烈性噬菌体。酶软化细胞壁和每个细胞释放裂解 50-1000 个之间的噬菌体。T4 噬菌体 37℃ 从侵染到释放时间大约 22 分钟。其它噬菌体如 M13 丝状噬菌体穿过细胞壁释放噬菌体并不损伤细胞，所以噬菌体释放经历一个长的时期。宿主细菌仍可继续生长，但以减低的速率生长。

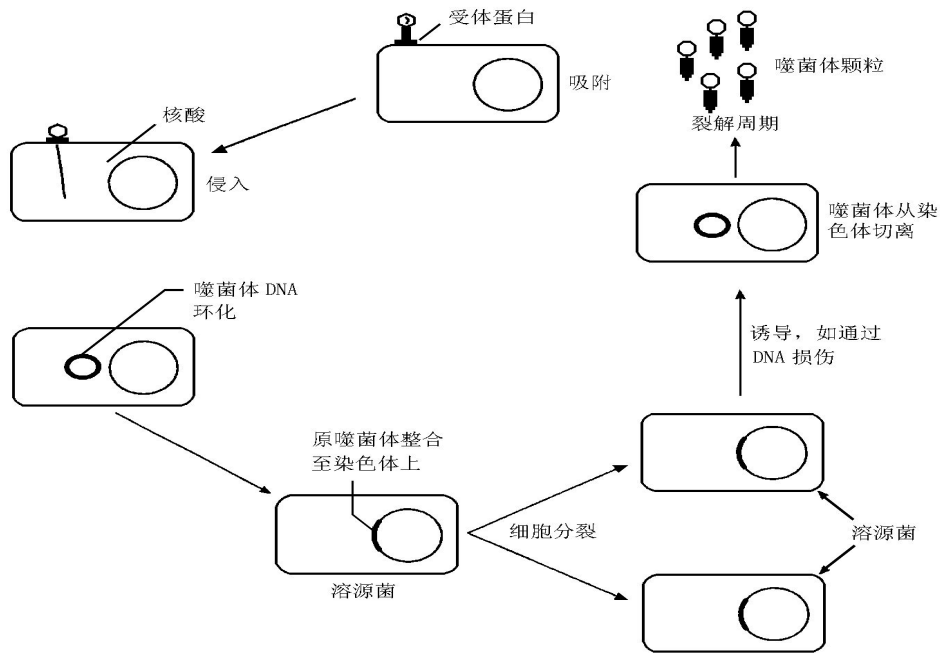


图 2.34 溶源性噬菌体的生活周期

溶源性噬菌体生活周期

某些噬菌体，典型例子是 λ 菌体，在细胞进入裂解周期开始，产生终止噬菌体复制的阻遏蛋白。噬菌体进入称为溶源化的阶段，噬菌体的基因组随染色体复制而复制，而且通过一个世代传至下一个世代。噬菌体可从溶源阶段自发诱导，进入裂解周期。随宿主复制，大多数溶源性噬菌体(有时称为温和噬菌体)以原噬菌体状态整合至染色体上，但某些噬菌体，如 P1 噬菌体，却像一个质粒存在细胞质中。

许多噬菌体，典型的为 λ 噬菌体，在宿主内替代裂解生活周期。在进入宿主时，这些噬菌体不进入裂解循环，而是它们进入称为溶源性(lysogeny)的阶段。在此阶段它们或者整合至染色体上形成原噬菌体(prophage)(如 λ 噬菌体)或者像质粒存在细胞质中(如 P1 噬菌体)。结果，这些溶源性噬菌体(有时称为温和噬菌体)随着宿主染色体复制而复制，然后分配到子细胞(图 2.34)

溶源性噬菌体具有特别的特性，因为它们能携带改变宿主表型的功能性基因。称为溶源性转变(lysogenic conversion)，溶源性噬菌体的特性有助于细菌在寄主中存活的能力。沙门氏菌噬菌体溶源化时改变细菌脂多糖(LPS)O—抗原的组分，因此改变细菌抗原的特性。许多细菌的毒素基因也由温和噬菌体携带，包括白喉棒杆菌(*Corynebacteria diphtheriae*)的 β 噬菌体携带的白喉毒素基因。霍乱毒素也在此类之中。

溶源细菌自发裂解和诱发裂解：在溶源细菌中极少数(约 10^{-6})会发生原噬菌体大量复制、成熟，导致寄主细胞裂解，这种现象称为溶源细菌的自发裂解；若用低剂量的紫外线照射处理或其他物理、化学方法处理，能够诱发溶源细胞大量溃溶，释放成熟噬菌体粒子，这就是溶源细菌的诱发裂解。

溶源细菌细胞复愈：溶源细胞中的原噬菌体有时会消失，成为非溶源细胞，不会裂解，称为溶源细菌细胞复愈。

AIDS 获得性免疫缺陷综合征

1981 年首先在 USA 发现，1983 年巴斯德研究所宣布分离出一种 virus 证实为 AIDS 的病原，1986 年 WHO 定名为人类免疫缺陷病毒 (HIV)。

HIV 专门侵犯淋巴细胞，造成免疫缺陷。

传播途径：血液、母婴、体液

§ 2 亚病毒 (subvirus)

凡在核酸和蛋白质两种成分中，只含其中一种成分分子病原体，成为亚病毒，包括类病毒、拟病毒和朊病毒 3 类。

一、类病毒 (viroid) 是一类只含 RNA 一种成分，专性寄生在活细胞内的分子病原体。

类病毒自 1970 年代在**马铃薯纺锤形块茎病 (PSTD)** 中发现。类病毒的发现是生命科学中的一件重大事件，因为它可为生物学家探索生命起源提供一个新的低层次的好对象；可为分子生物学家研究功能生物大分子提供一个绝好的材料；可为病理学家揭开人类和动植物各种传染病疑难杂症的病因带来一个新的视角；也可为哲学家对生命本质问题的认识提供一个新的革命性的例证。

二、拟病毒 (virusoid) 又称类类病毒 (viroid-like)、壳内类病毒或病毒卫星 (satellite)，是指一类包裹在真病毒粒中的有缺陷的类病毒。拟病毒及其微小，一般仅由裸露的 RNA (300~400 个核苷酸) 或 DNA 组成。被拟病毒“寄生”的真病毒又称辅助病毒，拟病毒则成为它的卫星。

三、朊病毒 (prion)：一类不含核酸的传染性蛋白质分子，因能引起宿主体内现成的同类蛋白质分子发生与其相似的构象变化，从而使宿主治病。

朊病毒由美国学者 S.B.Prusiner 于 1982 年研究羊搔痒症时发现。由于其意义重大，故他于 1997 年获得了诺贝尔奖。

朊病毒引起的疾病：羊搔痒症 (scrapie in sheep)；牛海绵状脑病 (bovine spongiform encephalitis), BSE；俗称“疯牛病”；人的克—雅氏症 (Creutzfeldt-Jakob disease)、库鲁病、G-S 综合症等。