

病毒以及广谱抗病毒

ZhaoQianWei
YuLiJia



What's a virus?

- ▶ 组成
- ▶ 形态结构
- ▶ 分类
- ▶ 生命周期
- ▶ 病毒及细胞转化
- ▶ 病毒载体应用举例



What's a virus?

一、基本组成

核酸：RNA或(和)DNA

蛋白质 { 衣壳蛋白

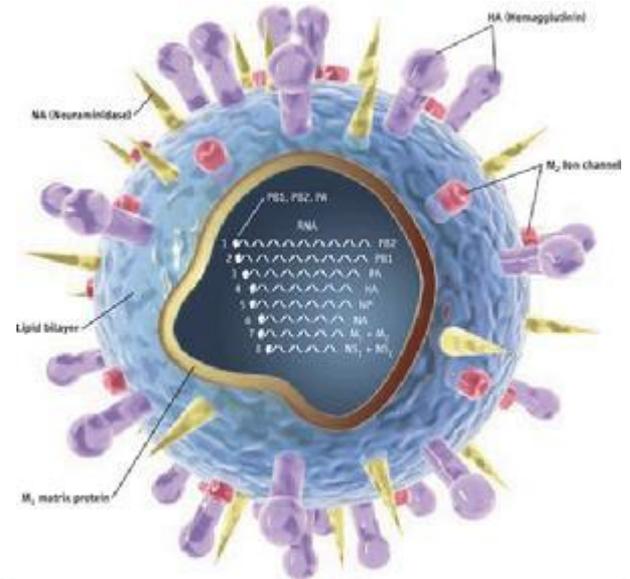
非衣壳蛋白：与病毒的复制有关

一些病毒的核衣壳外包被着一层囊膜，由脂质、蛋白质和糖组成。

特殊病毒：

{ 类病毒 (仅由核酸组成)

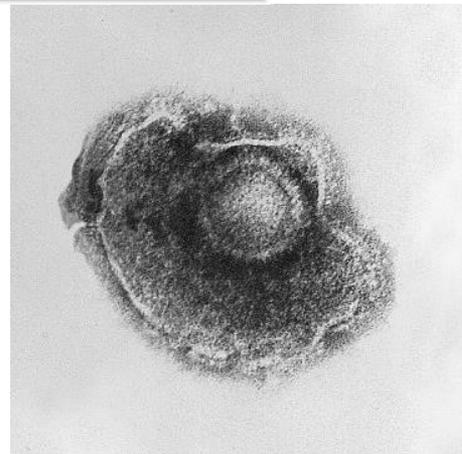
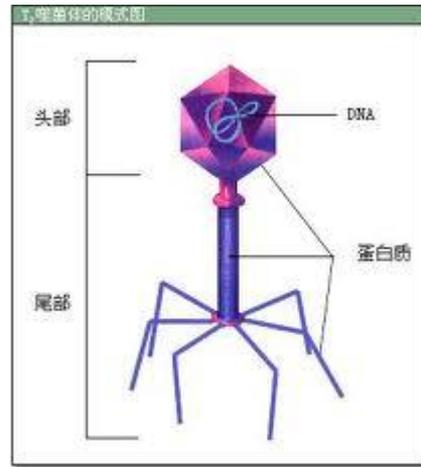
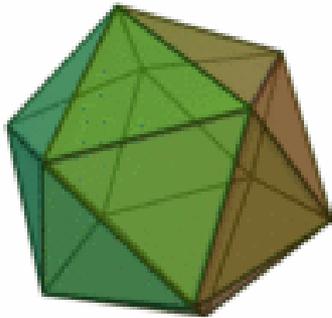
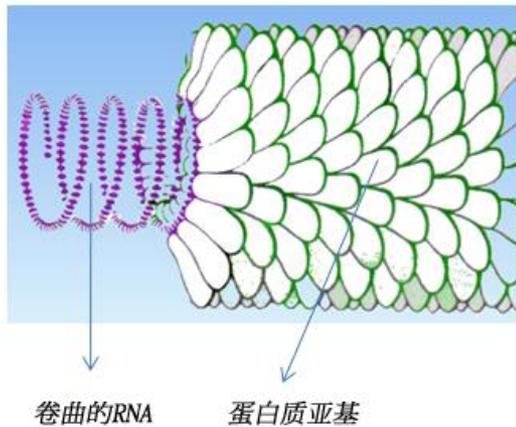
{ 朊病毒 (仅由蛋白质组成)



What's a virus?

二、形态结构：螺旋形、正二十面体形、复合型、包膜型

烟草花叶病毒的结构



What's a virus?

三、种类

1. 根据寄主的不同类型可分为：

原核生物病毒——噬菌体，侵染细菌

真核生物病毒 { 植物病毒，侵染植物细胞
 动物病毒，侵染动物细胞



What's a virus?

2. 根据病毒的基因组组成及复制方式可分为：

DNA病毒： dsDNA Viruses, ssDNA Viruses

RNA病毒： dsRNA Viruses, (+)ssRNA Viruses,
(-)ssRNA Viruses

逆转录病毒： 是RNA病毒的一种，它们的遗传信息不是存录在DNA，而是存录在RNA上的，此类病毒多具有逆转录聚合酶。



四、生命周期——病毒只能在寄主细胞中生长

▶ **吸附** (adsorption) :

可逆吸附：病毒与细胞最初接触时通过静电力可逆的结合，受环境PH影响。

不可逆吸附：病毒与细胞的表面蛋白形成不可逆的特异性结构互补结合。



生命周期

▶ 侵入 (penetration) :

方式: 1. 噬菌体的侵入: 采取注射方式将噬菌体核酸注入到细菌细胞中

2. 动物病毒的侵入:

(1) 内吞作用

(2) 与蛋白质膜融合

(3) 移位 (某些无包膜的二十面体病毒能直接通过细胞质膜进入细胞)

3. 植物病毒的侵入:

因为植物细胞有一层由纤维素形成的坚硬的细胞壁, 病毒只有在细胞壁出现伤口时才能进入。一些病毒, 如烟草花叶病毒可以直接在植物内通过胞间连丝的孔洞从一个细胞运动到另一个细胞。

生命周期

- ▶ **脱壳 (uncoating)**：病毒侵入细胞后其衣壳被自身或宿主细胞中的酶降解，使得病毒的核酸得以释放。

 - ▶ **病毒大分子的合成**：病毒基因组完成复制、转录（除了正义RNA病毒外）以及病毒蛋白质合成。
-
- 

生命周期

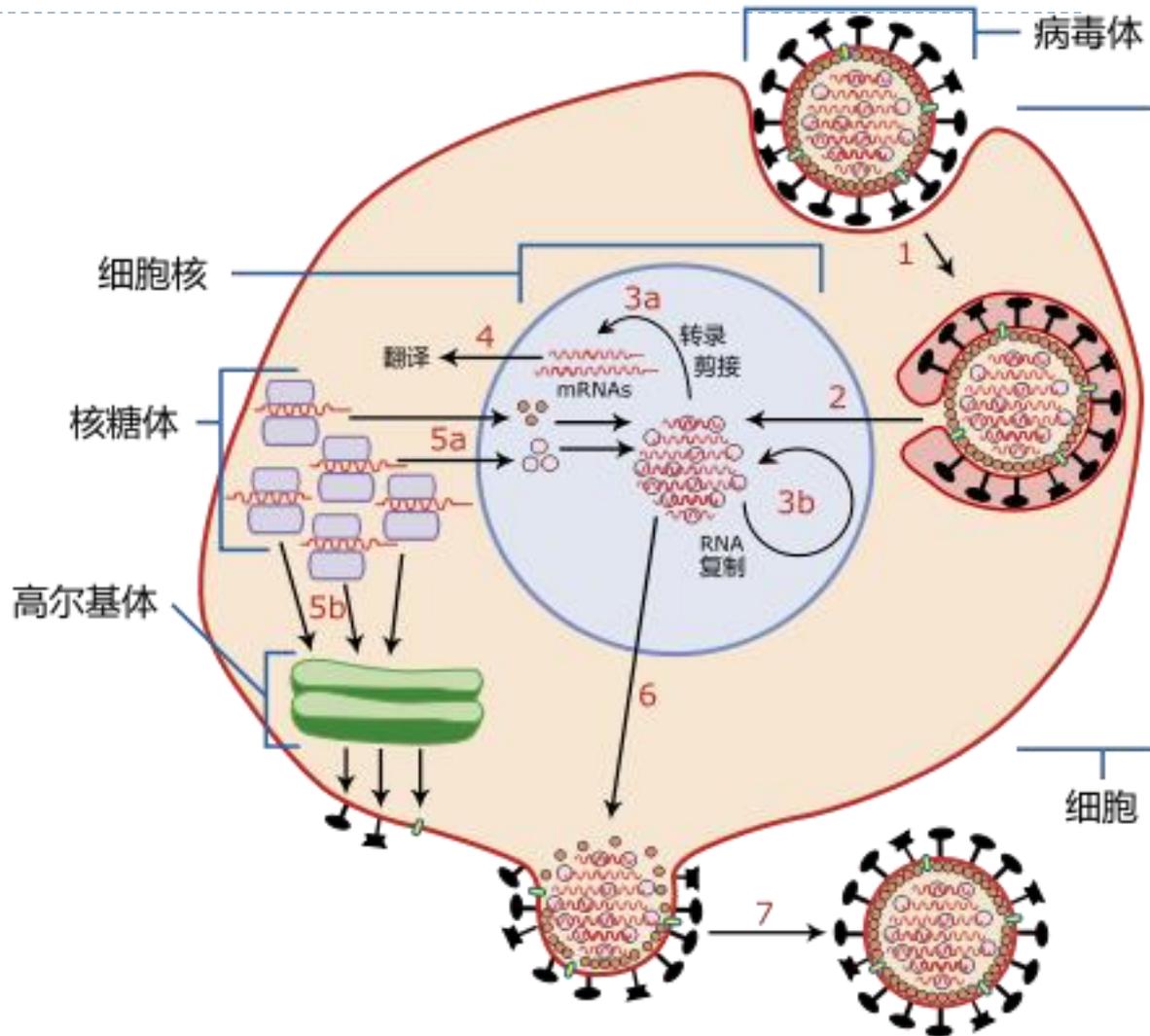
▶ 病毒的组装与释放：

组装：将合成的核酸和蛋白质衣壳各部分组装在一起。分为自发装配和指导装配（有非结构蛋白的参与）两种方式。在病毒颗粒完成组装之后，病毒蛋白常常会发生翻译后修饰。

释放：无包膜病毒需要在细胞裂解（通过使细胞膜发生破裂的方法）之后才能得以释放。对于包膜病毒则可以通过出泡的方式得以释放。在出泡的过程中，病毒需要从插有病毒表面蛋白的细胞膜结合，获取包膜。

例子：流感病毒自我复制过程简图：

1. 病毒体附着到宿主细胞表面并通过胞吞进入细胞；
2. 衣壳分解后，病毒核糖核蛋白转运入核；
- 3a. 病毒基因组转录；
- 3b. 病毒基因组复制；
4. 新合成的病毒mRNA出核并完成翻译；
- 5a. 合成的核蛋白入核与新复制的核酸结合；
- 5b. 合成的病毒表面蛋白进入高尔基体完成翻译后修饰并转运上膜；
6. 新形成的核衣壳进入细胞质并与插有病毒表面蛋白的细胞膜结合；
7. 新生成的病毒体通过出泡方式离开宿主细胞。



五、感染与细胞转化

▶ **感染**：指由其他物种（如：细菌、病毒、寄生虫、真菌，或是具有致病能力、但并非生物的传染性物质）在身为宿主的个体内进行有害的复制、繁殖，引起宿主病理变化的过程。

▶ **细胞转化**（cell transformation）

真核细胞感染RNA或DNA肿瘤病毒之后，生化和形态特性发生的遗传变化。



病毒表达系统	腺病毒表达系统	慢病毒表达系统	逆转录病毒
病毒基因组	双链DNA病毒	RNA病毒	RNA病毒
是否整合	游离状态，瞬时表达外源基因	是 长时间、稳定表达外源基因	是 长时间、稳定表达外源基因
感染细胞类型	分裂和不分裂细胞	分裂和不分裂细胞	分裂细胞，但在干细胞中表达效率低
表达丰度	高水平表达	高水平表达	高水平表达
表达时间	快 (1-2 天)	慢 (2-4 天)	快 (1-2 天)
克隆容量	可插入高达8kb的外源片段	可插入不超过8kb的外源片段	可插入不超过6kb的外源片段
动物模型	不能得到转基因动物	可产生转基因动物，效率达50以上	可以，但很难
启动子	可以更换特异性启动子	可以更换特异性启动子	不需要启动子
能否用于miRNA	可以	可以	不可以

Broad-Spectrum Antiviral Therapeutics

Todd H. Rider*, Christina E. Zook, Tara L. Boettcher, Scott T. Wick, Jennifer S. Pancoast, Benjamin D. Zusman

Lincoln Laboratory, Massachusetts Institute of Technology, Lexington, Massachusetts, United States of America

- ▶ We have developed a new broad-spectrum antiviral approach, **dubbed Double-stranded RNA (dsRNA) Activated Caspase Oligomerizer (DRACO)** that selectively induces apoptosis in cells containing viral dsRNA, rapidly killing infected cells without harming uninfected cells.



Broad-Spectrum Antiviral Therapeutics

- ▶ The first process involves dsRNA detection in the interferon pathway.
- ▶ Most viruses have double- or single-stranded RNA(ssRNA) genomes and **produce long dsRNA helices during transcription and replication**; the remainder of viruses have DNA genomes and typically produce long dsRNA via symmetrical transcription. In contrast, **uninfected mammalian cells generally do not produce long dsRNA** (greater than ,21–23 base pairs) .



Broad-Spectrum Antiviral Therapeutics

- ▶ The second natural process used by our approach is one of the last steps in the **apoptosis pathway**
- ▶ In its simplest form, a DRACO is a chimeric protein with **one domain that binds to viral dsRNA and a second domain (e.g., a procaspase-binding domain or a procaspase) that induces apoptosis when two or more DRACOs crosslink on the same dsRNA.** If viral dsRNA is present inside a cell, DRACOs will bind to the dsRNA and induce apoptosis of that cell. If viral dsRNA is not present inside the cell, DRACOs will not crosslink and apoptosis will not occur



QUESTION

- ▶ **Why viruses produce long dsRNA but not endogenous ones?**
- ▶ **My answer:** Positive-strand RNA, dsRNA, or DNA viruses produce dsRNA. It is widely assumed that dsRNA is generated by viral RNA polymerases either as an intermediate in genome replication (RNA viruses) or as an erroneous product due to converging bidirectional transcription (DNA viruses)

Negative-strand RNA viruses does not produce dsRNA.

(Double-Stranded RNA Is Produced by Positive-Strand RNA Viruses and DNA Viruses but Not in Detectable Amounts by Negative-Strand RNA Viruses)



Antisense RNA: function and fate of duplex RNA in cells of higher eukaryotes

In single-stranded RNA (ssRNA) viruses, the replicative intermediates often consist of dsRNA. In dsRNA viruses, the genome itself is the source of dsRNA.

For DNA viruses, dsRNA arises most often as a result of converging bidirectional transcription. Such RNAs produced from overlapping regions give rise to complementary transcripts.



谢谢

