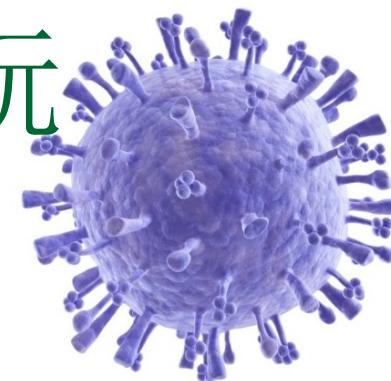


医学上重要的病毒和朊 病毒



玛利亚华辰朱)公共卫生学院

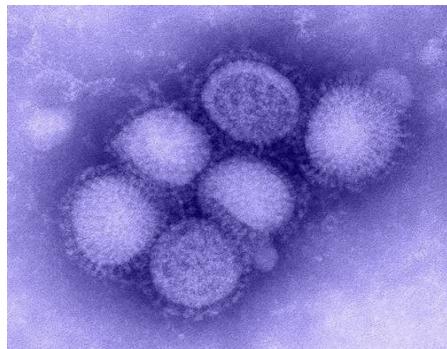
学习目标

- 定义术语“病毒”和“朊病毒”
- 解释病毒和朊病毒与其他生物有何不同
- 病毒的分类
- 描述一种典型病毒&朊病毒的结构和生命周期
- 列举一些医学上重要的病毒和朊病毒
- 讨论研究病毒和朊病毒的原因

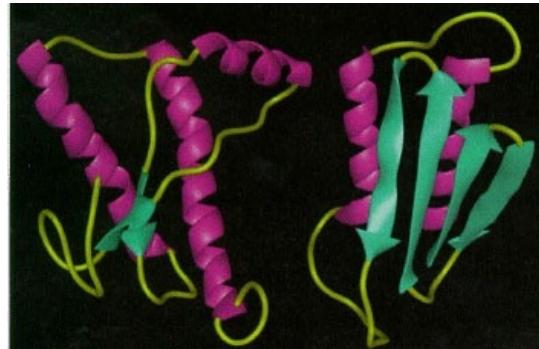
传染病病原体

传染病:1)微生物引起的疾病；以及2)传播

非细胞

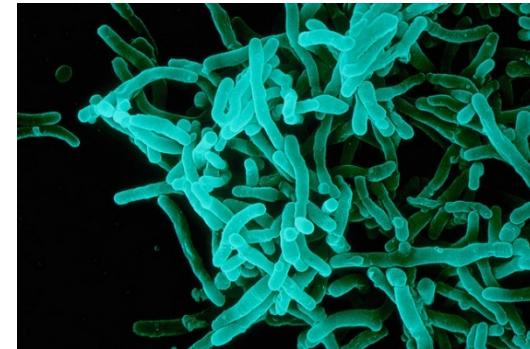


病毒



感染

原核的



细菌



原生动物



寄生虫
真核状态



真菌

1407种人类病原体的分布

总计的组百分比

(节肢动物)除外

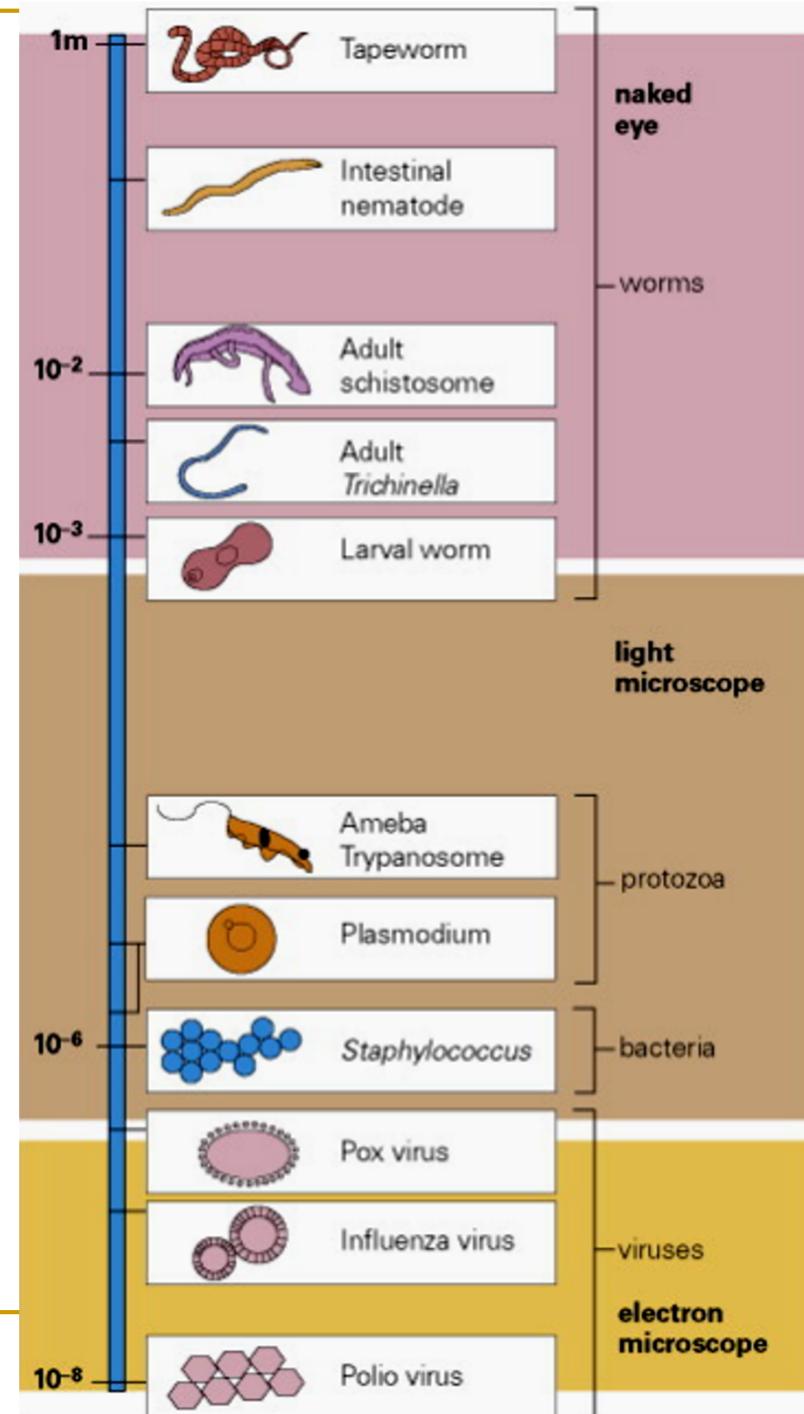
蠕虫20

真菌22–23

原生动物4–5

细菌38–41

病毒和朊病毒14–15



病毒感染所有生物

Viruses infect:

- Humans



Smallpox ¹

- Other vertebrates



Foot and mouth disease ²

- Invertebrates



Leatherjackets infected with *Tipula iridescent* virus

- Plants

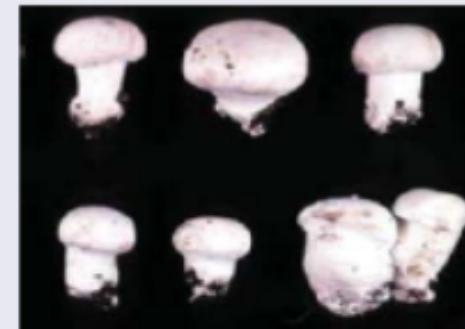


Delayed emergence of potato caused by tobacco rattle virus infection ³



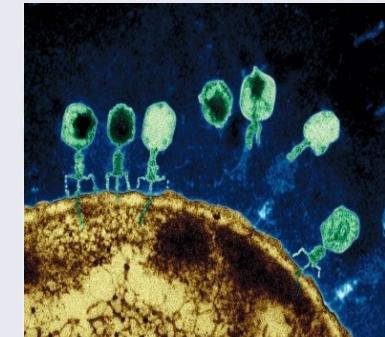
Damaged potato (spraing) caused by tobacco rattle virus infection ³

- Fungi



Mushroom virus X ⁴

- Bacteria



Escherichia coli cell with phage T4 attached ⁵

病毒定义

病毒是

一种小型、传染性、专性细胞内寄生虫
，能够自我复制
在宿主细胞中。

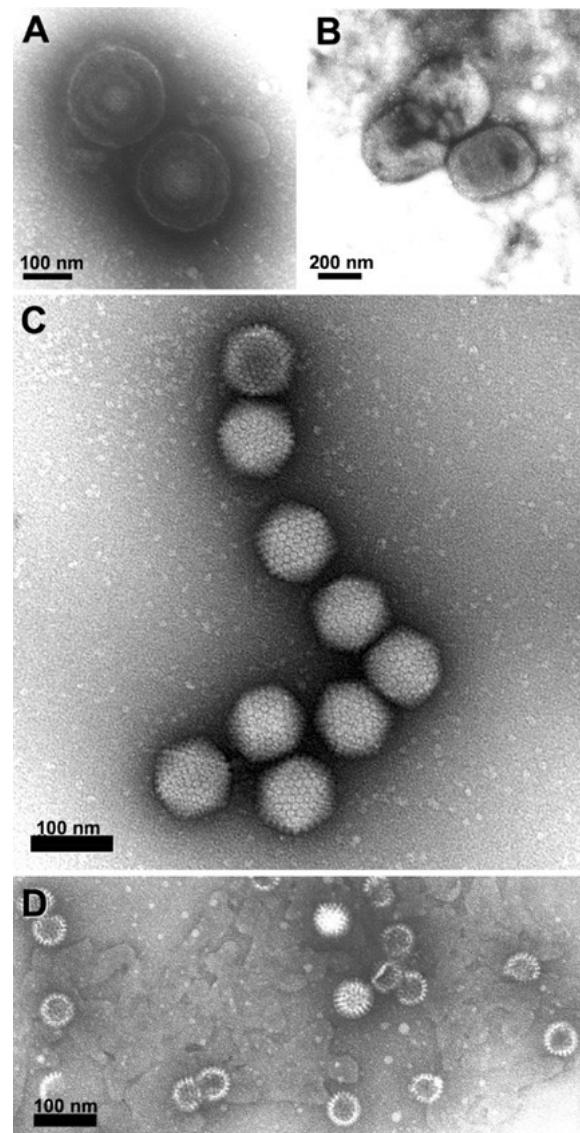
它的基因组是

由**DNA或RNA**组成，包裹在蛋白质外壳
中。

电子显微镜



FEI Tecnai TEM

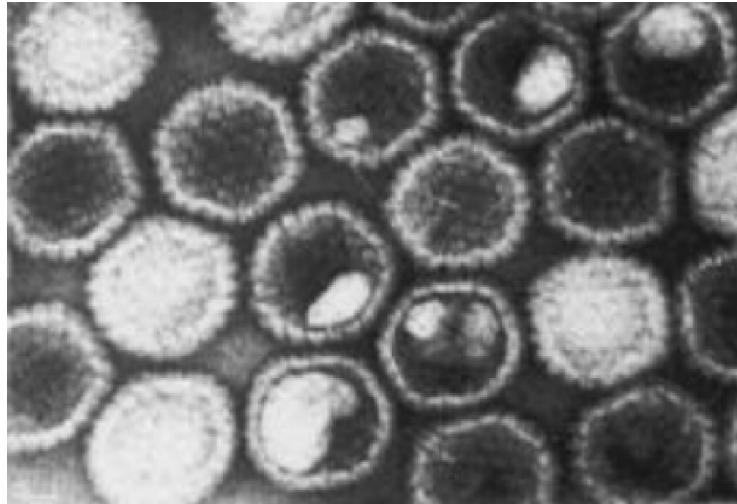


疱疹病毒(水痘)-副痘病毒(Orf病毒)-B

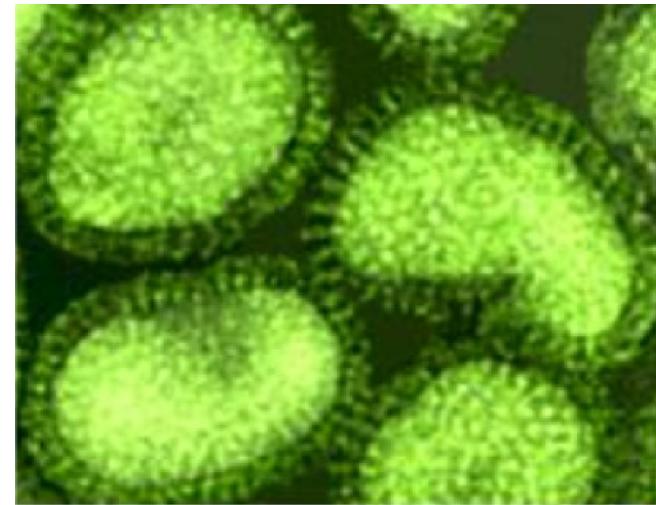
腺病毒二十面体形式

轮状病毒
轮状

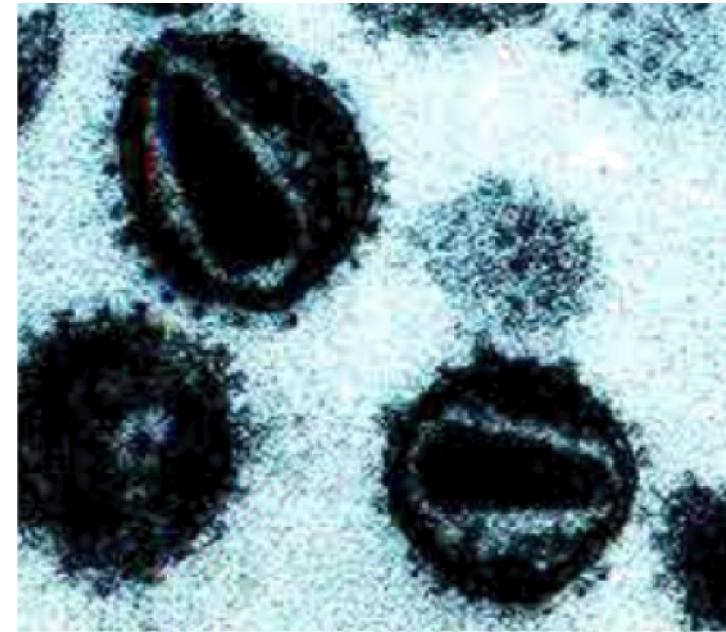
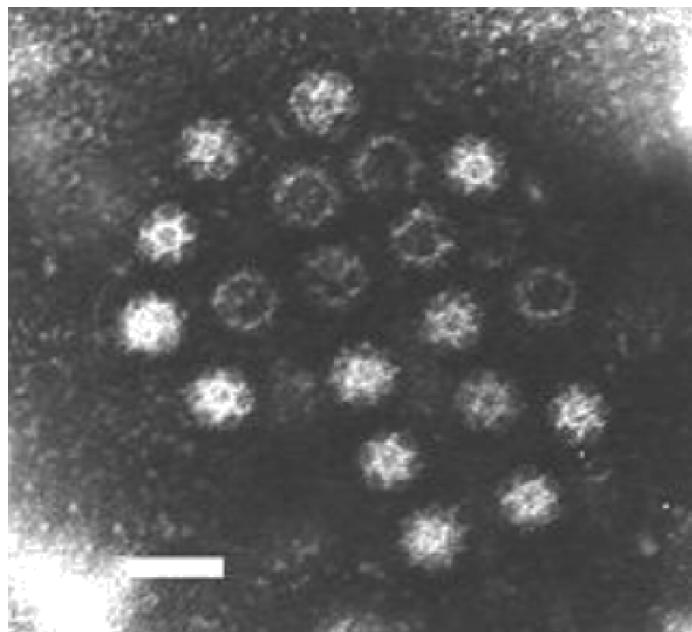
胡姆克·赫夫·QS/FUS(100纳米)英夫卢恩扎病毒(50-120纳米)



Calicivirus (~35 nm)



艾滋病毒(140纳米)



关于病毒

- 病毒是寄生虫；它们依靠细胞获得分子结构、机械和能量
 -
- 病毒颗粒小；尺寸范围通常从大约。20–200纳米*应通过电子显微镜观察。

*核糖体20纳米

* 大多数病毒:20-200纳米

* 巨型病毒:

- 微小病毒(2003)400纳米
- 巨型病毒(2011)440纳米
- 潘多拉病毒(2013)1000纳米

* 大肠杆菌3000纳米

* 红细胞8000纳米

* 人类1.5-2.0米

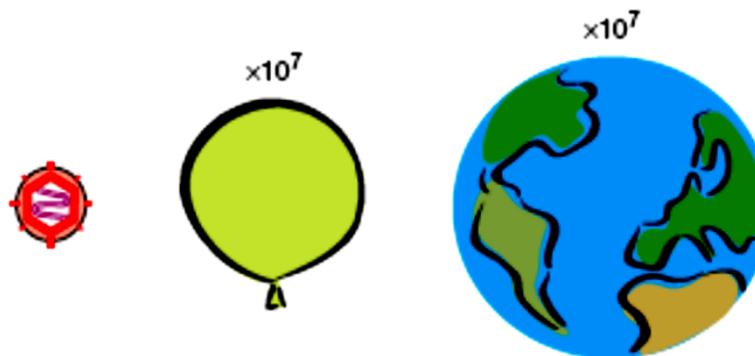


Figure 1.1 Comparative sizes of a herpesvirus particle, a balloon and the Earth. A large balloon is about ten million times larger than a herpesvirus particle, while the Earth is larger than the balloon by the same factor.

基因组大小

kb (= kbp) = kilo base pairs = 1,000bp

Mb (= Mbp) = 百万碱基对 = 1, 000, 000 bp Gb

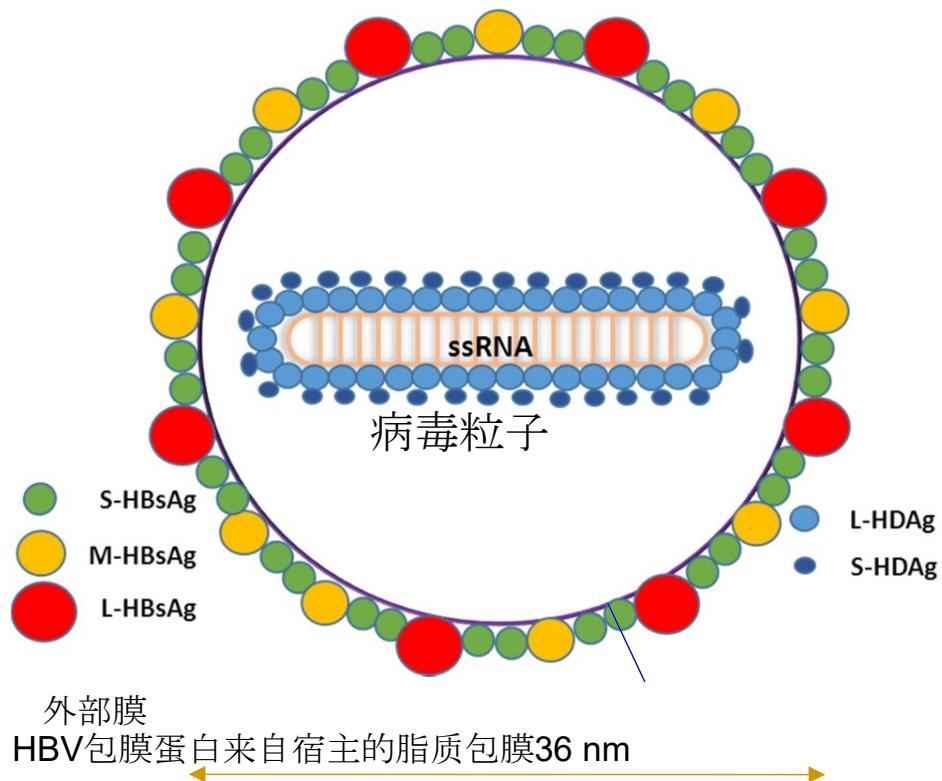
(=Gbp)=千兆碱基对= 1, 000, 000, 000 bp

生物体	基因组大小	基因数量*
人类	3 Gb	~ 21,000
酵母 (南酿酒酵母)	12.1兆字节	~ 6,300
<i>E.大肠杆菌</i>	4.6兆字节	~ 4,000
潘多拉病毒	1.9 - 2.5兆字节(dsDNA)	~1,500 – 2,500
疱疹病毒	120 - 230千字节(dsDNA)	60 - 120
冠状病毒	27 - 32千字节(+ssRNA)	14 -16
流感病毒	14 kb (-ssRNA)	14
乙型肝炎病毒	3 kb (dsDNA实时)	4
丁型肝炎病毒	约1.7 kb (-ssRNA)	1(有2种亚型)

*蛋白质编码基因

丁型肝炎病毒(HDV):最小的已知会感染动物的“病毒”

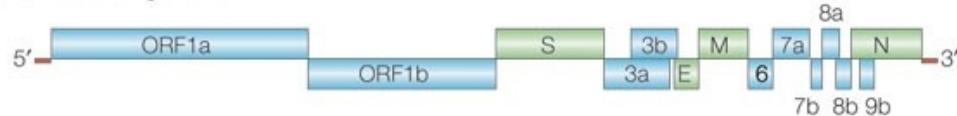
- 依赖HBV的亚病毒卫星
- 1679nt的闭合圆形ssRNA
- 200分子HDAg
- HDAg (L, S)的2种亚型
- 来自主机的信封
- 来自HBV的包膜蛋白



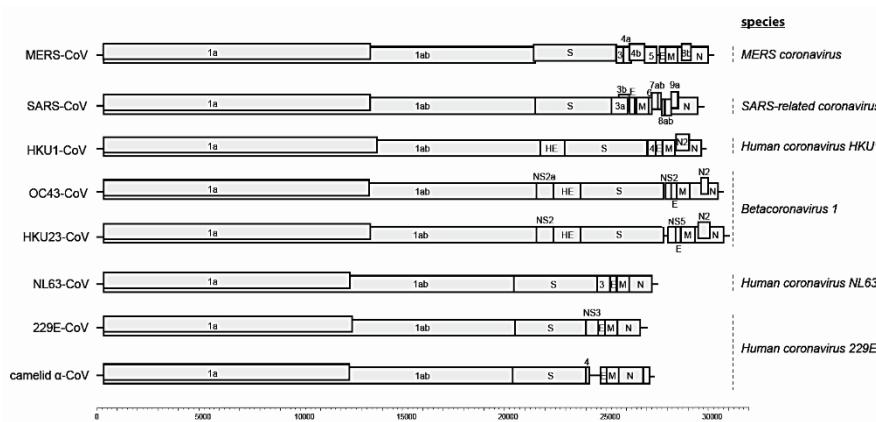
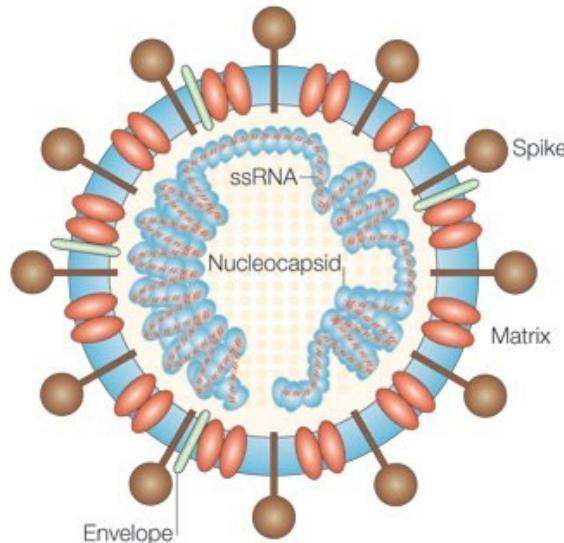
组:V组((-)ssRNA属:德尔塔病毒

冠状病毒:最大的RNA病毒基因组

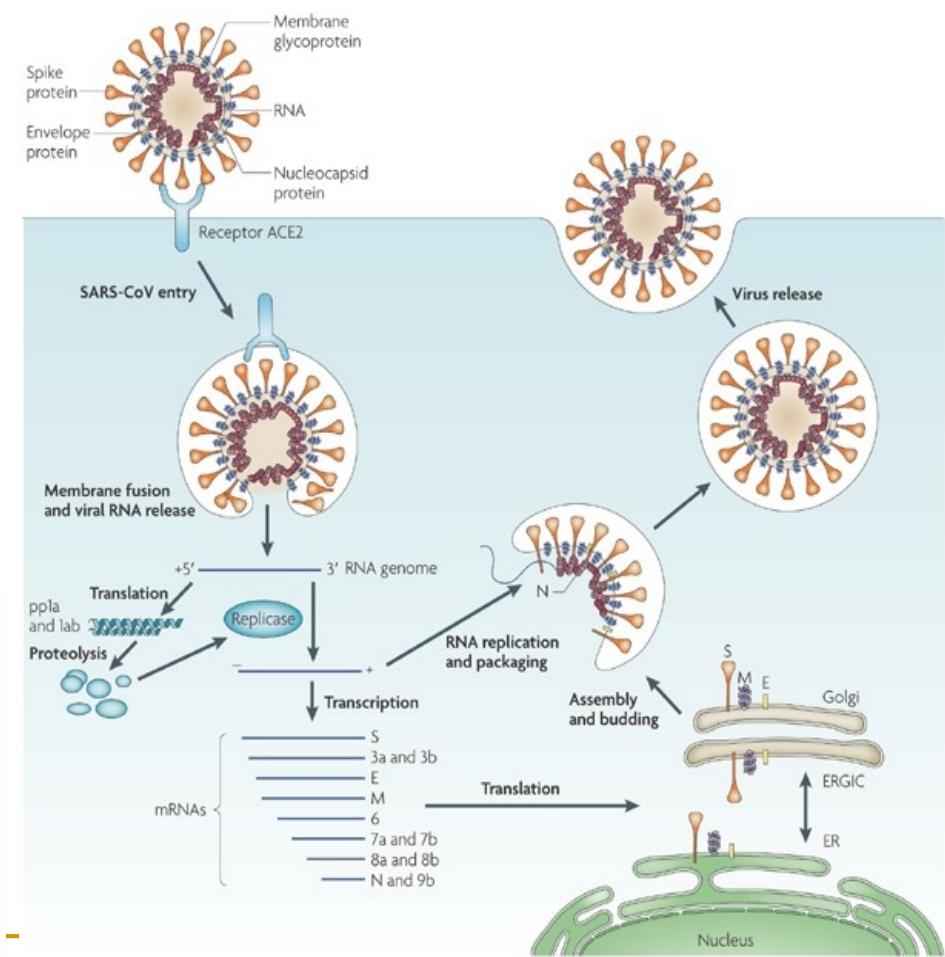
a SARS-CoV genome



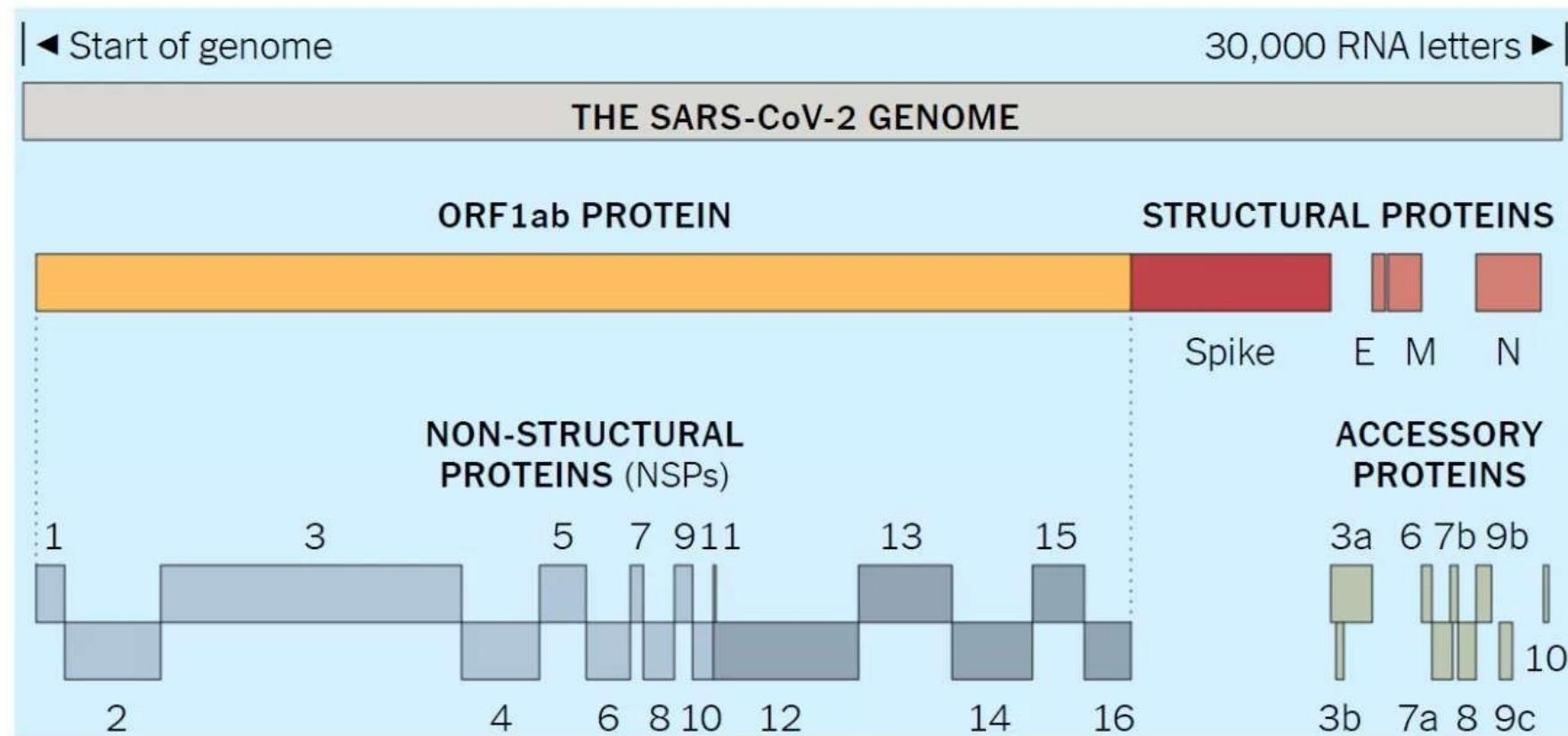
b SARS-CoV virion



组别:第四组((+)ssRNA)
顺序:巢
状病毒
家庭:冠状病毒科

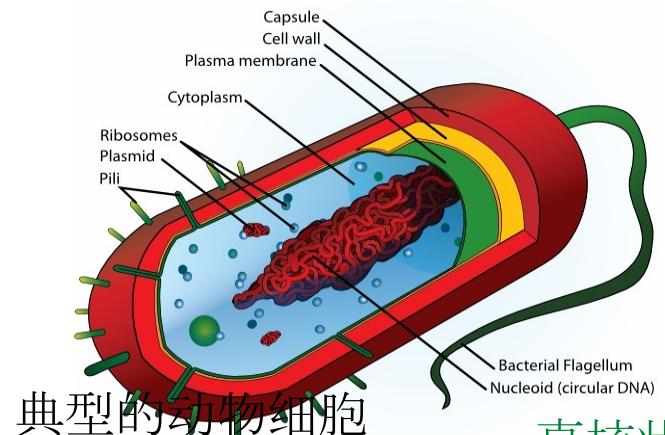


新型冠状病毒:病毒基因组编码超过29种蛋白质



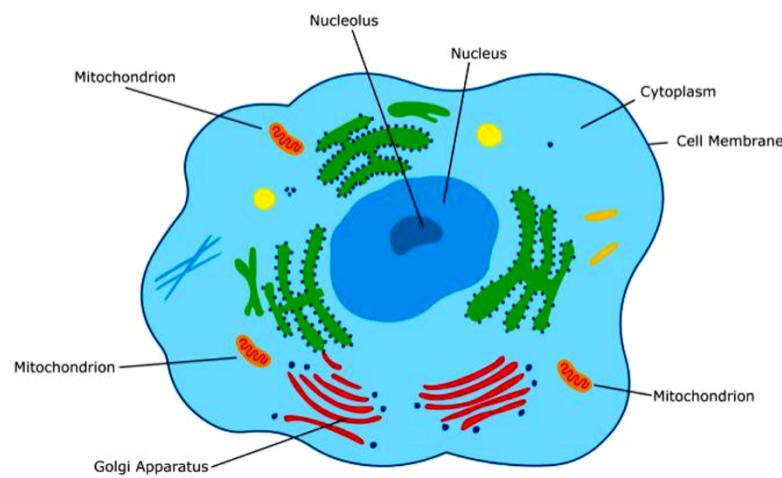
结构和示意图

典型的细菌典型的病毒原核的

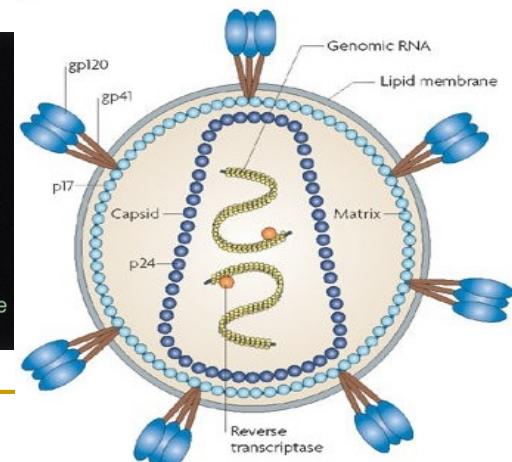
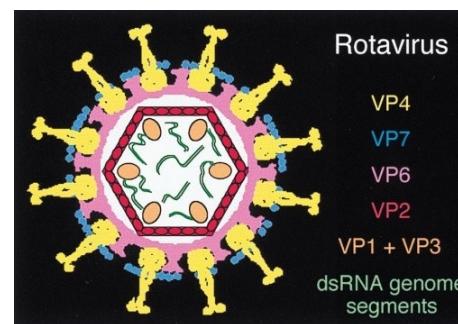
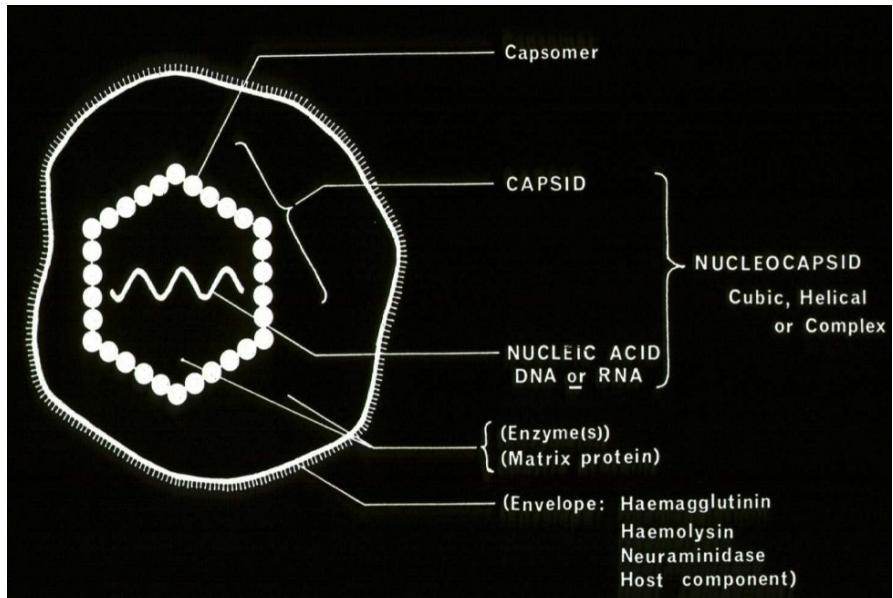


典型的动物细胞

真核状态的

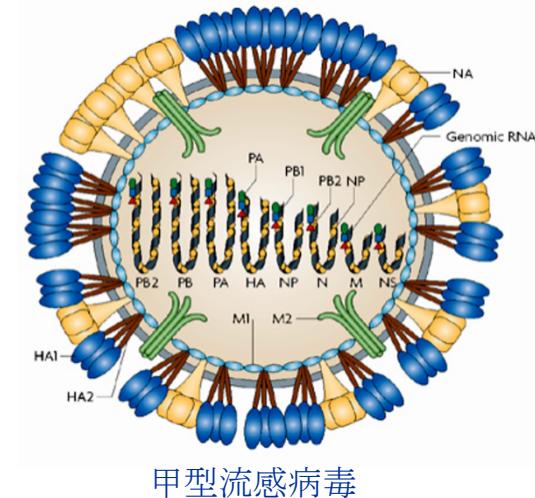


非细胞



病毒的结构

- 核酸(基因组)
 - DNA或RNA
 - 分段或整体
 - 在衣壳内部(通常带有病毒蛋白)
- 衣壳(蛋白质外壳, 基质)
 - 由蛋白质构成的亚单位叫做壳粒/原粒
 - 说明了病毒的主要结构和主要质量
- 信封(有或没有)
 - 位于衣壳外面的脂质双层
 - 提供脂质、蛋白质和碳水化合物分子的抗原结构
- 病毒刺突(表面蛋白)
 - 从包膜或基质中突出, 通常由糖蛋白构成



- 具有酶和/或吸附和/或凝集活性
 - 高抗原性，被免疫反应靶向
-

病毒分类

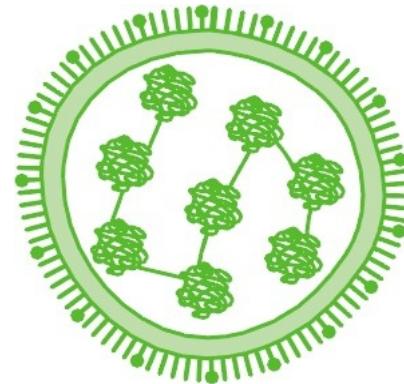
- 通过形态学
 - 螺旋状的
 - 二十面的
 - 复杂的形态
- 用信封
 - 笼罩
 - 未封装(裸)
- 通过基因组
 - dsDNA, ssDNA, dsRNA, ssRNA
 - 线性、圆形
- 经过mRNA产生机制
 - 巴尔的摩分类

病毒分类(根据形态学)

- 螺旋结构病毒



副粘病毒科
麻疹腮腺炎



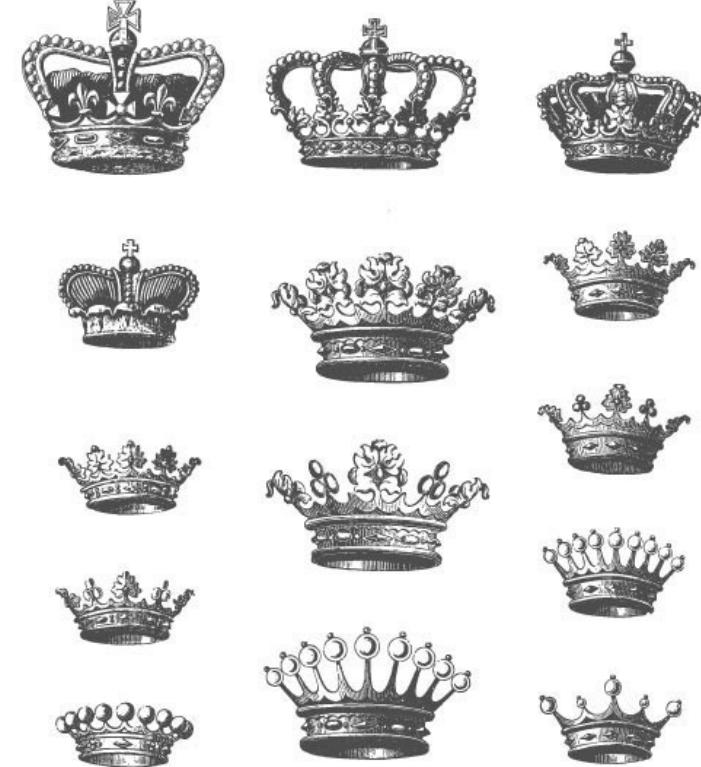
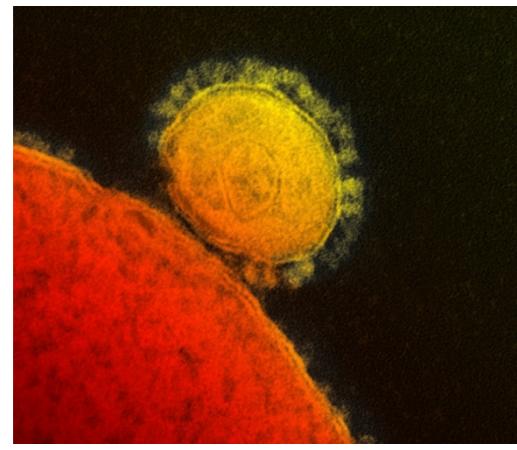
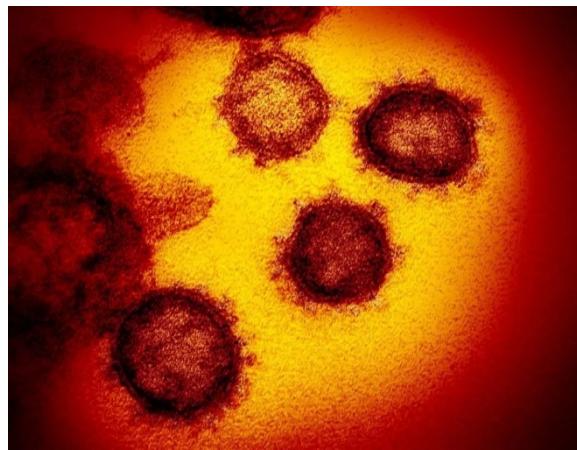
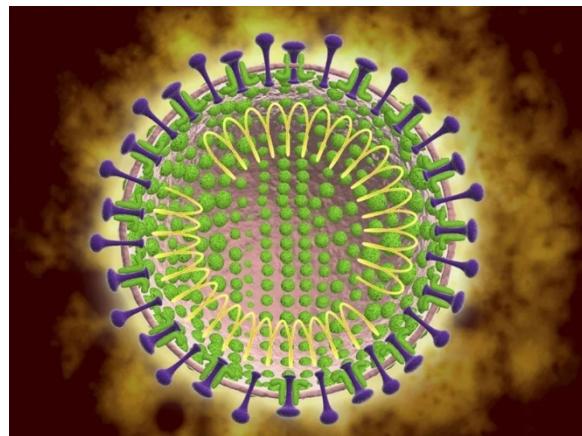
正粘病毒科
流行性感冒



冠状病毒科
SARS
MERS
普通感冒新冠

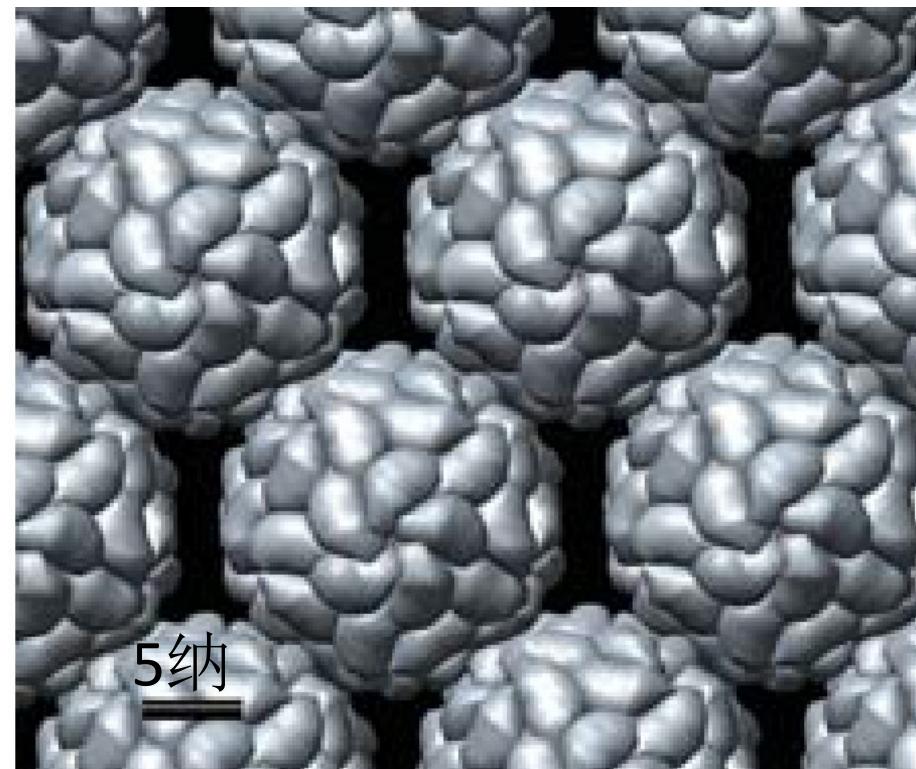
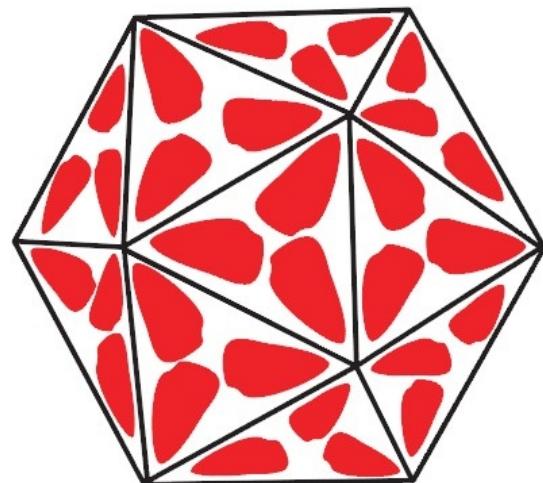
肺炎

冠状病毒



病毒分类(根据形态学)

- 二十面体结构病毒

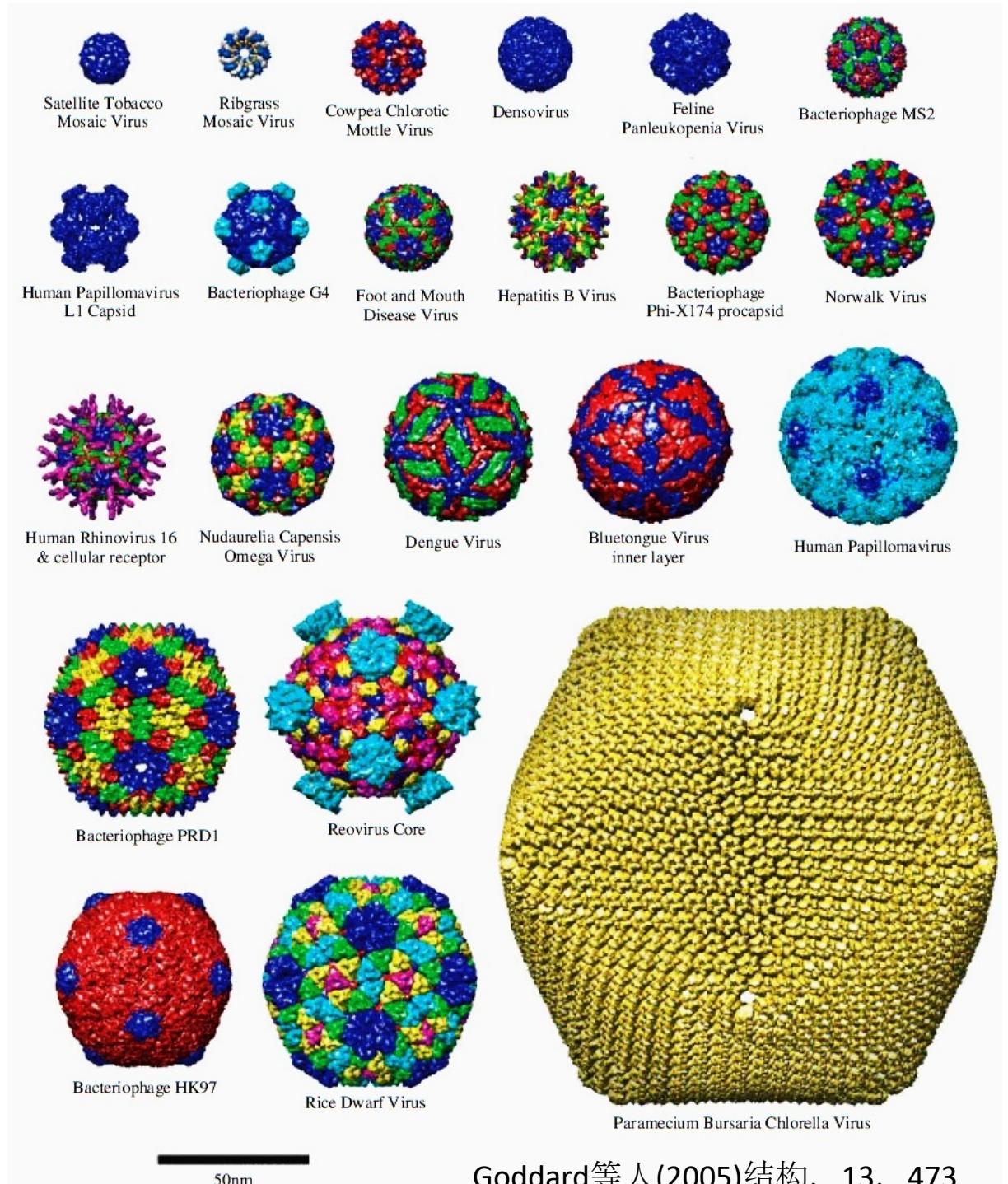


二十面体病 毒

最**最佳的**形成封闭壳体的方法，使用**同一的**蛋白质亚单位。

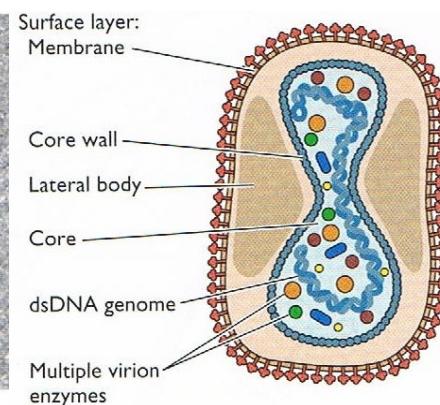
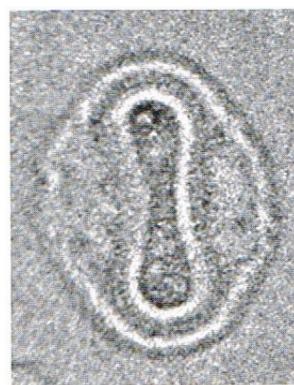
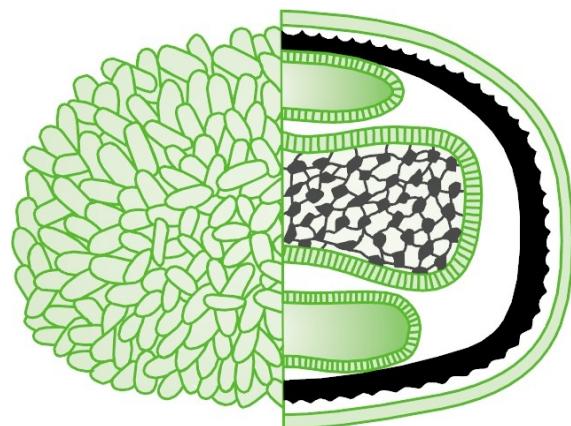
一个病毒必须非常**经济的**它拥有的基因数量。

这种形状让病毒用一点点就能做很多事。

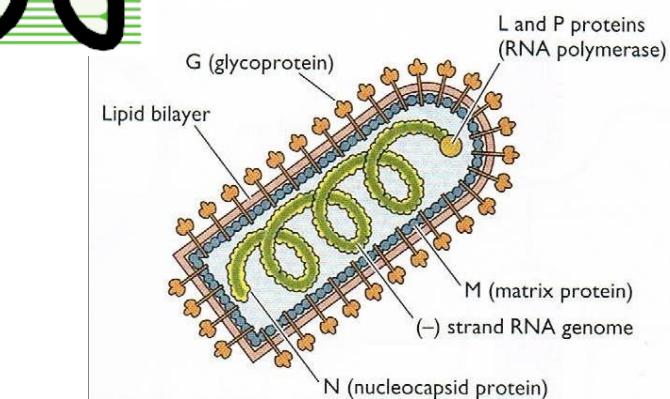
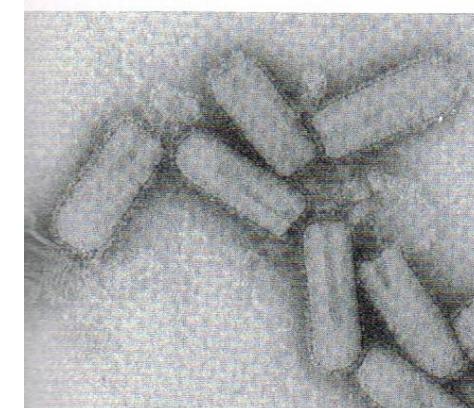


病毒分类(根据形态学)

- 复杂的形态



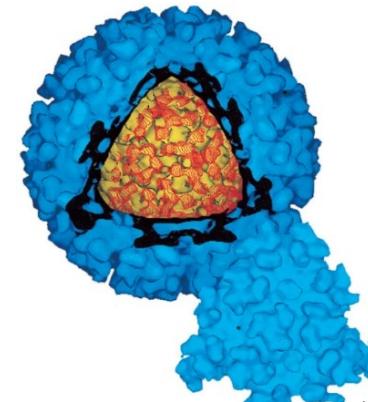
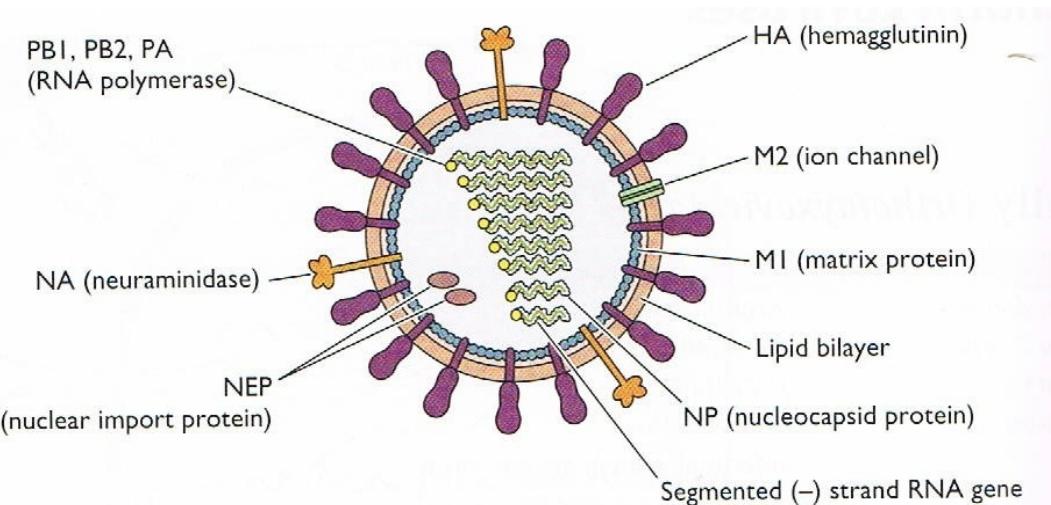
痘病毒科
天花



弹状病毒科
狂犬病

病毒分类(通过信封)

- 有包膜病毒



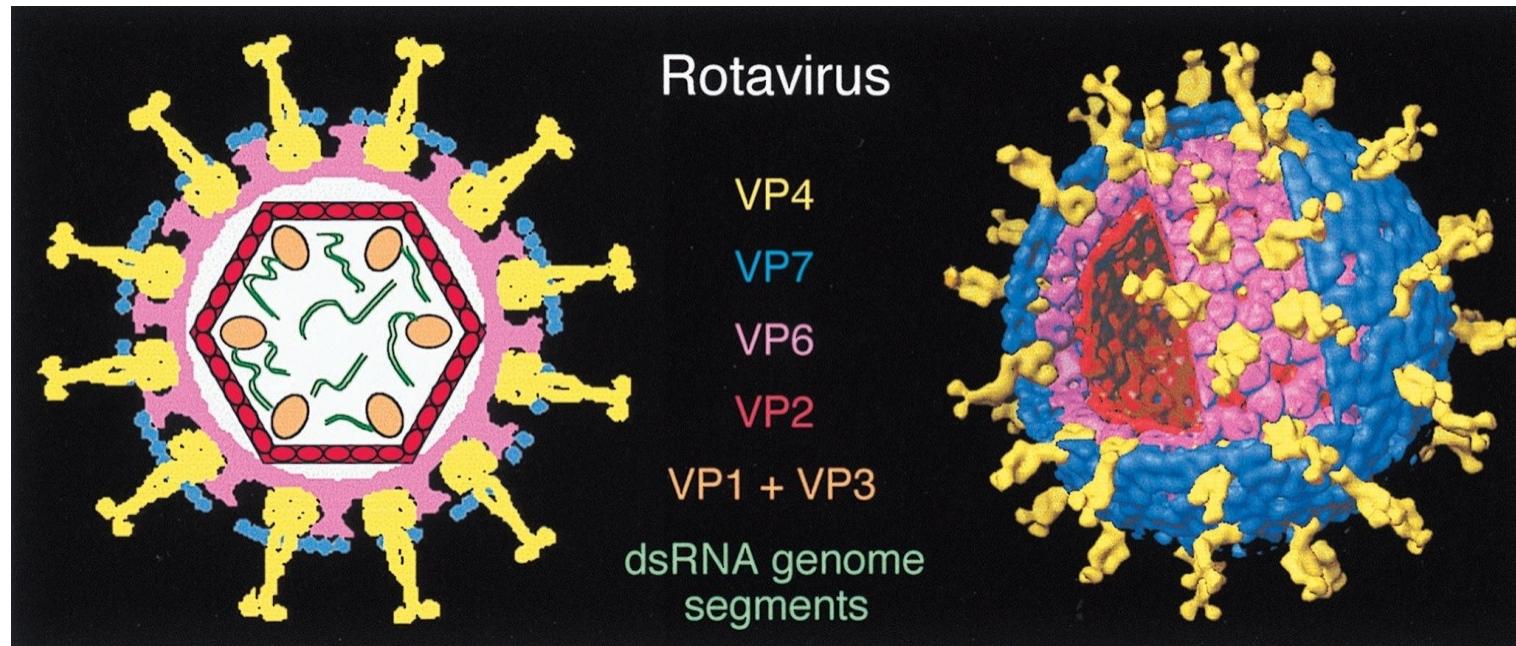
切掉信封

衣几-血-凹，由几个(外膜)里凹组成，包含基因组(RNA或DNA)和病毒蛋白。

信封-脂双层(橙粉色)覆盖衣壳含有抗原性糖蛋白(此处为HA和NA)。病毒蛋白可能位于包膜和衣壳之间。

病毒分类(通过信封)

- 无包膜病毒



VP2壳粒，构成二十面体衣壳VP1/3衣壳中含有dsRNA的
病毒蛋白质VP4/6/7外壳以VP4作为“刺突”蛋白

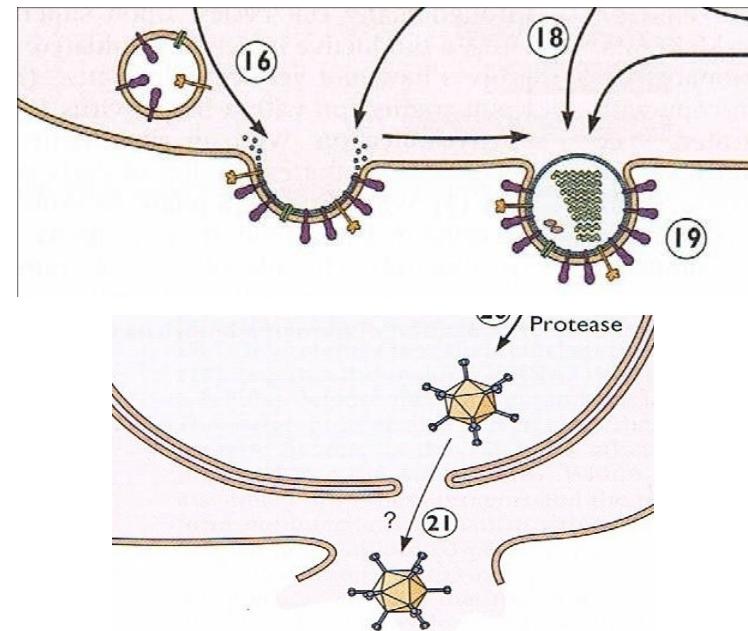
「病毒分类(通过信封)」

包膜病毒:在衣壳外有脂质膜, 可容纳表面蛋白

裸病毒:没有外壳。

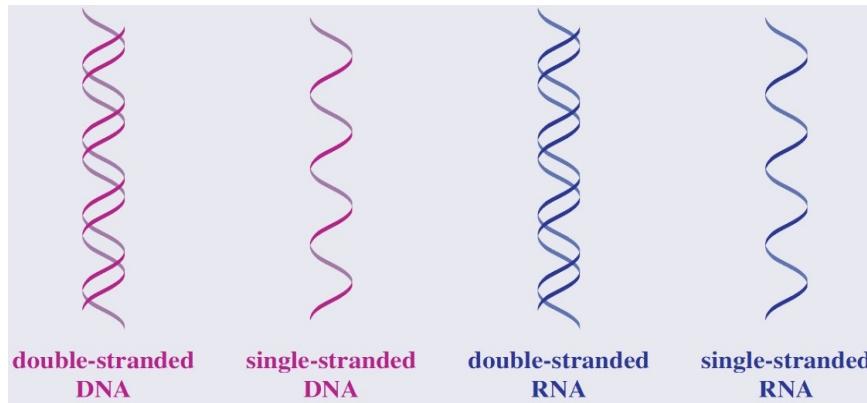
包膜病毒从受感染的细胞中取出一层脂质,
通常“巴德”从中。

裸露病毒通常摧毁或细胞溶解被感染的细胞
逃脱



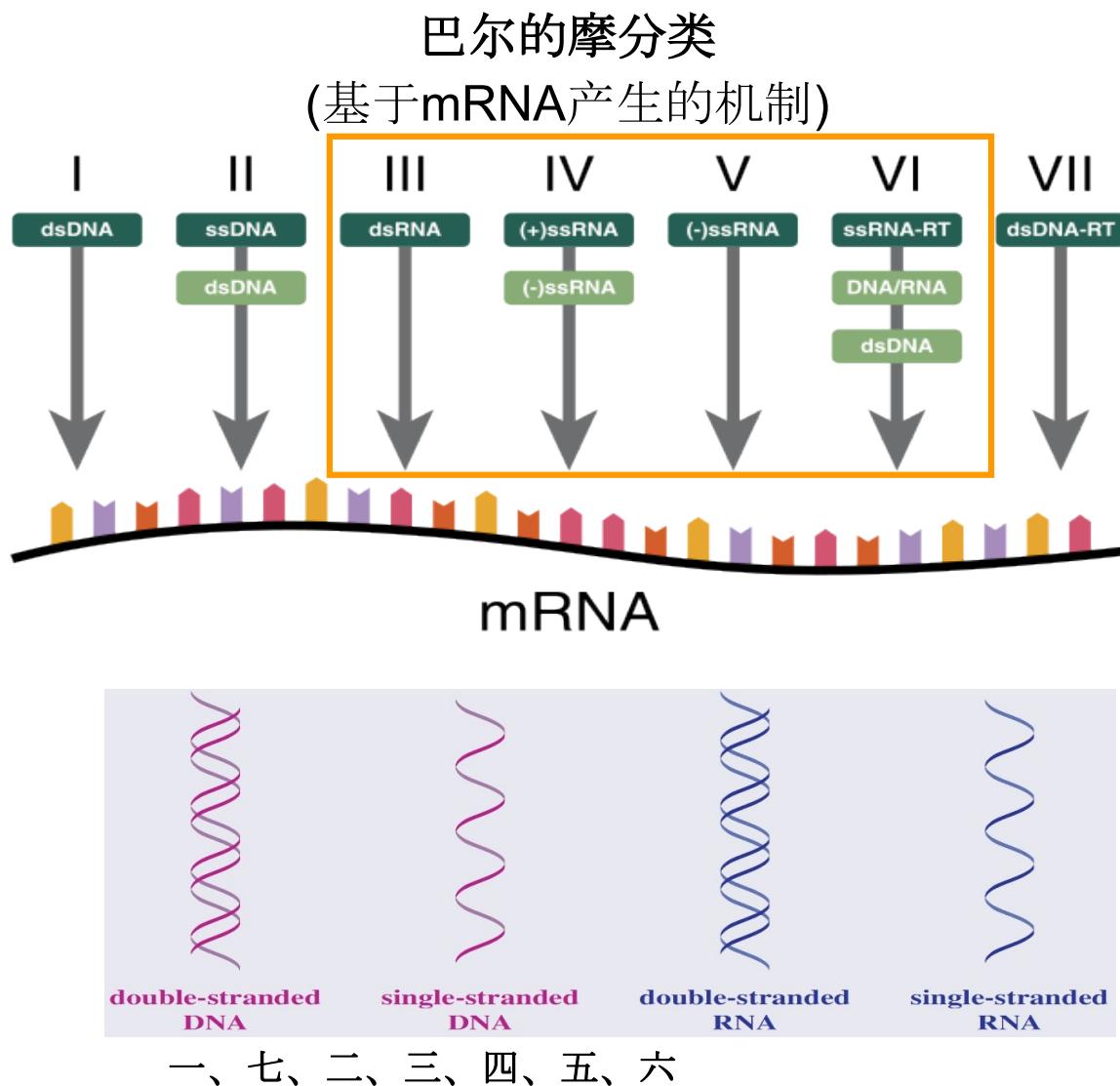
病毒分类(根据基因组)

病毒基因组由以下之一组成:



Main types of virion structure	Genomes
	dsDNA ssDNA dsRNA ssRNA
Icosahedral, naked	✓ ✓ ✓ ✓
Icosahedral, enveloped	✓ ✓ ✓
Helical, naked	✓ ✓ ✓
Helical, enveloped	✓

病毒分类(通过基因组和转录)



类别型病毒
腺病毒
疱疹病毒
痘病毒
II 细小病毒
III 呼肠孤病毒(邪恶的笑 (Evil Grin的缩写) 轮状病毒)|IV(+ss):小核糖核酸病毒(邪恶的笑 (Evil Grin的缩写) EV71)星状病毒
冠状病毒(邪恶的笑 (Evil Grin的缩写) SARS-CoV)
正粘病毒(邪恶的笑 (Evil Grin的缩写) 流感)副粘病毒(邪恶的笑 (Evil Grin的缩写) 尼帕)棒状病毒(邪恶的笑 (Evil Grin的缩写) 狂犬病)德
塔病毒(邪恶的笑 (Evil Grin的缩写) HDV)

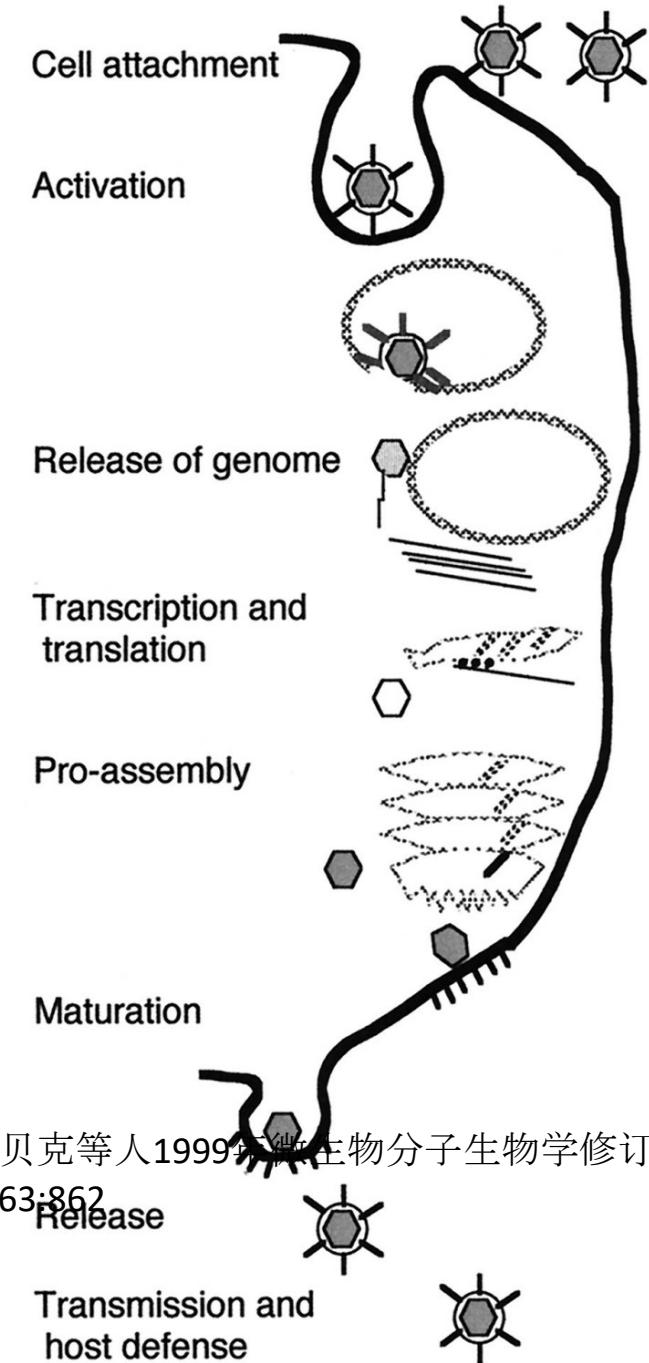
病毒“生命”周期

输入宿主细胞

病毒表面蛋白接触细胞

受体附件(吸附)其次是渗透

的类型受体一个病毒可以附在什么东西上宿主和组织趋向性(钥匙和锁)

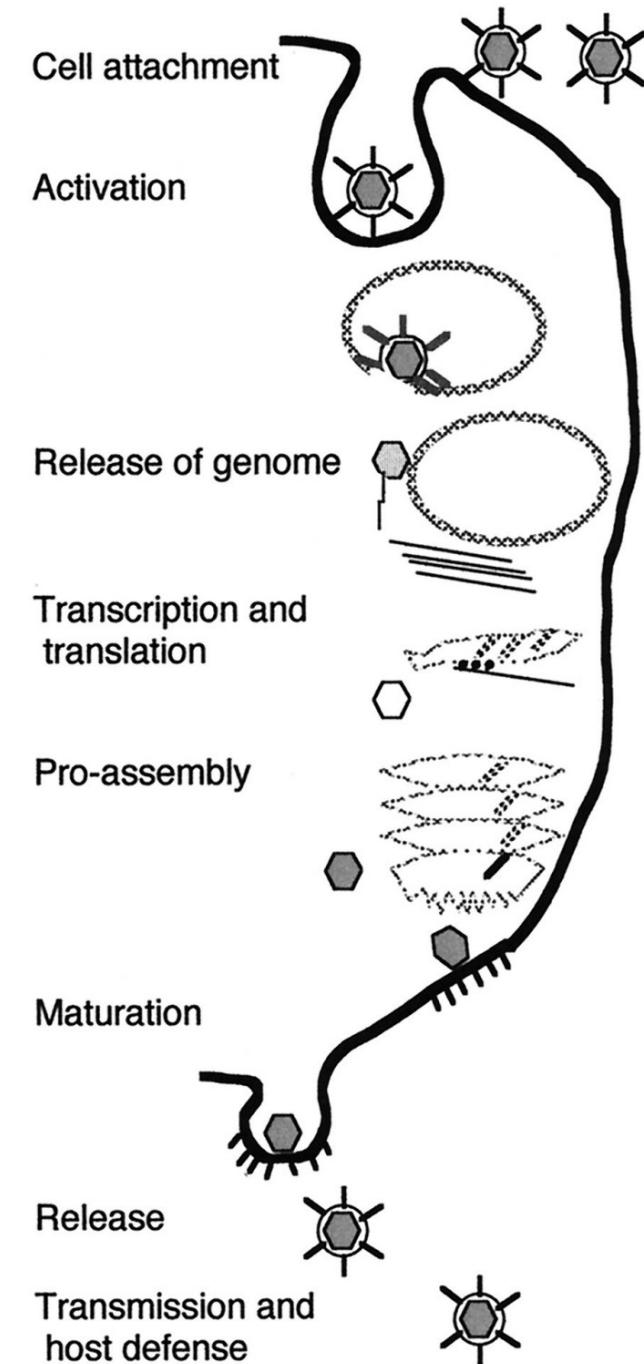


贝克等人1999年微生物分子生物学修订版
63:862

病毒“生命”周期

提取细胞质中的病毒基因组-
脱壳 细胞蛋白水解酶消化病
毒衣壳， 释放病毒核酸

蛋白质合成
-转录和翻译
制造结构和功能蛋白质

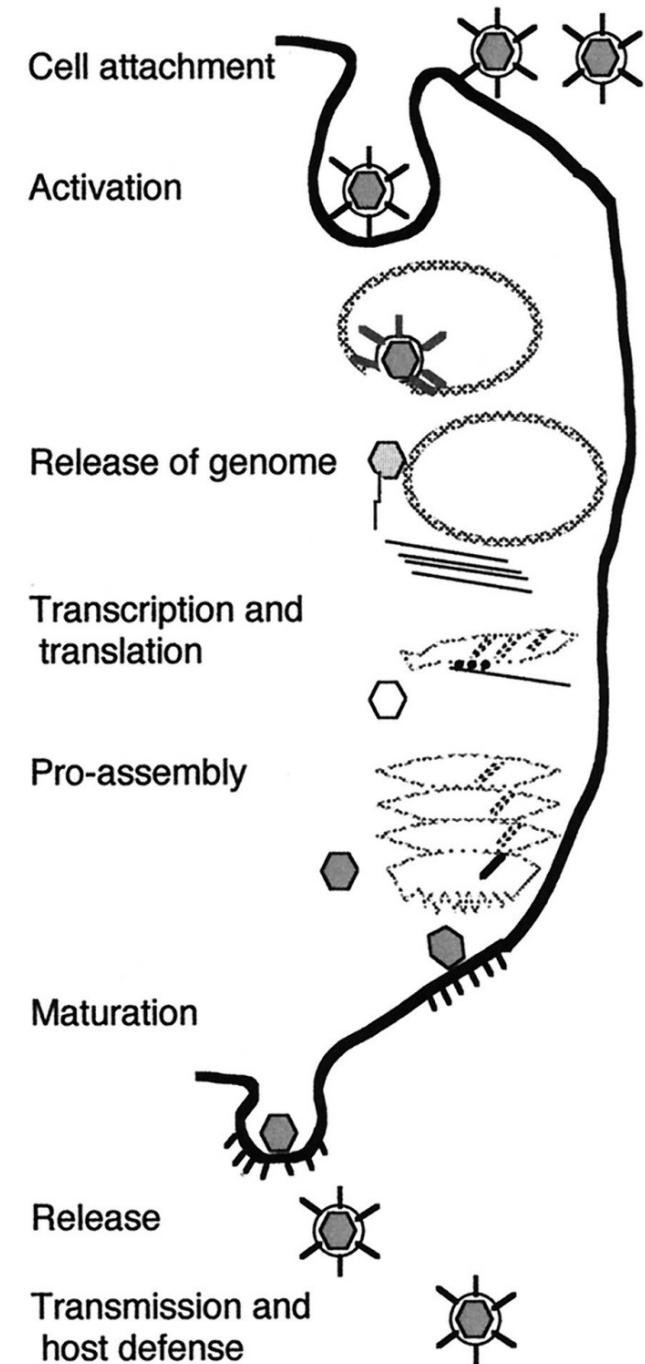


病毒“生命”周期

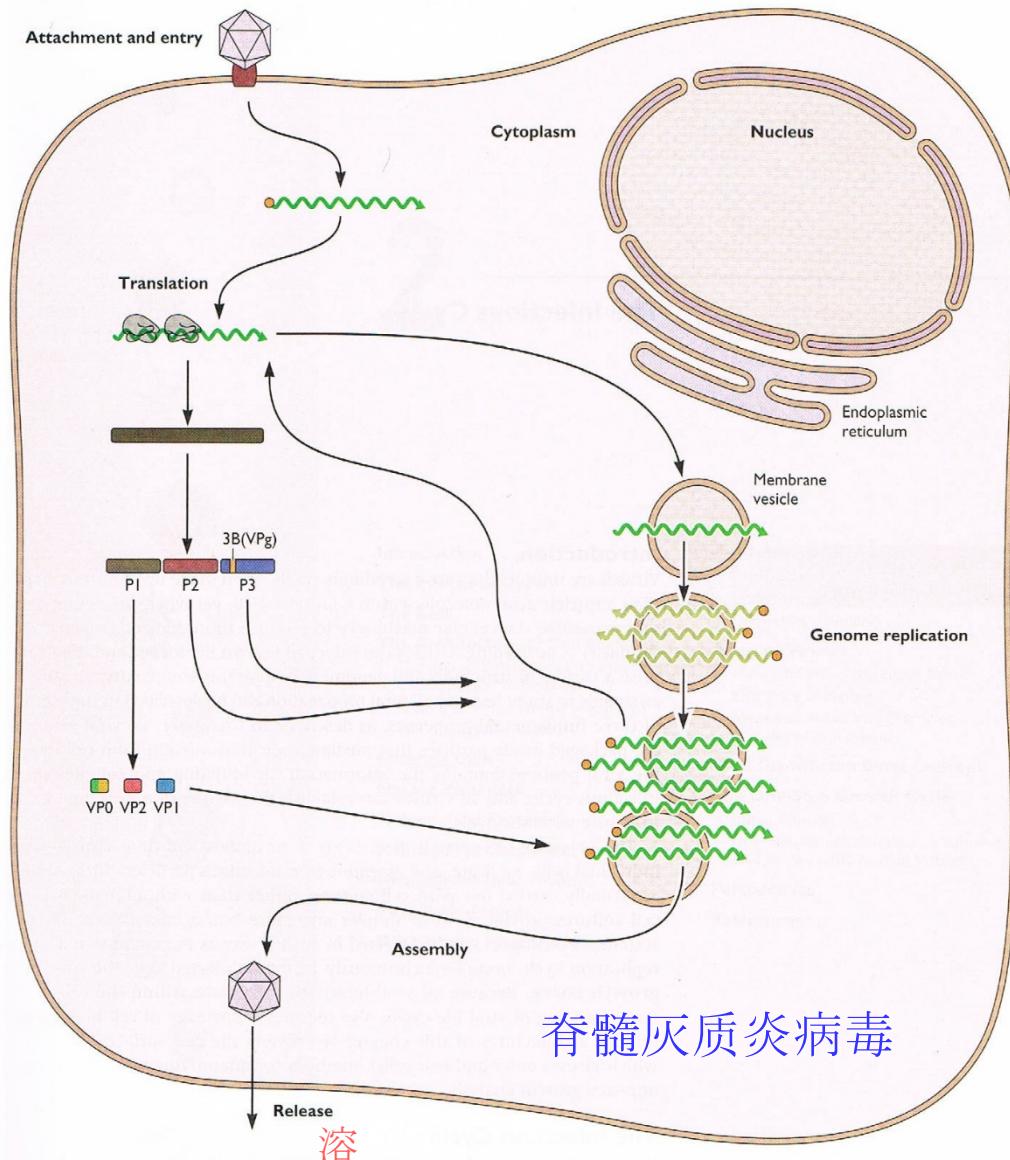
分身术 病毒基因组的复制—
— 复制核酸(DNA或RNA)

成熟的病毒粒子：(装配成
核酸、蛋白质、衣壳、包
膜

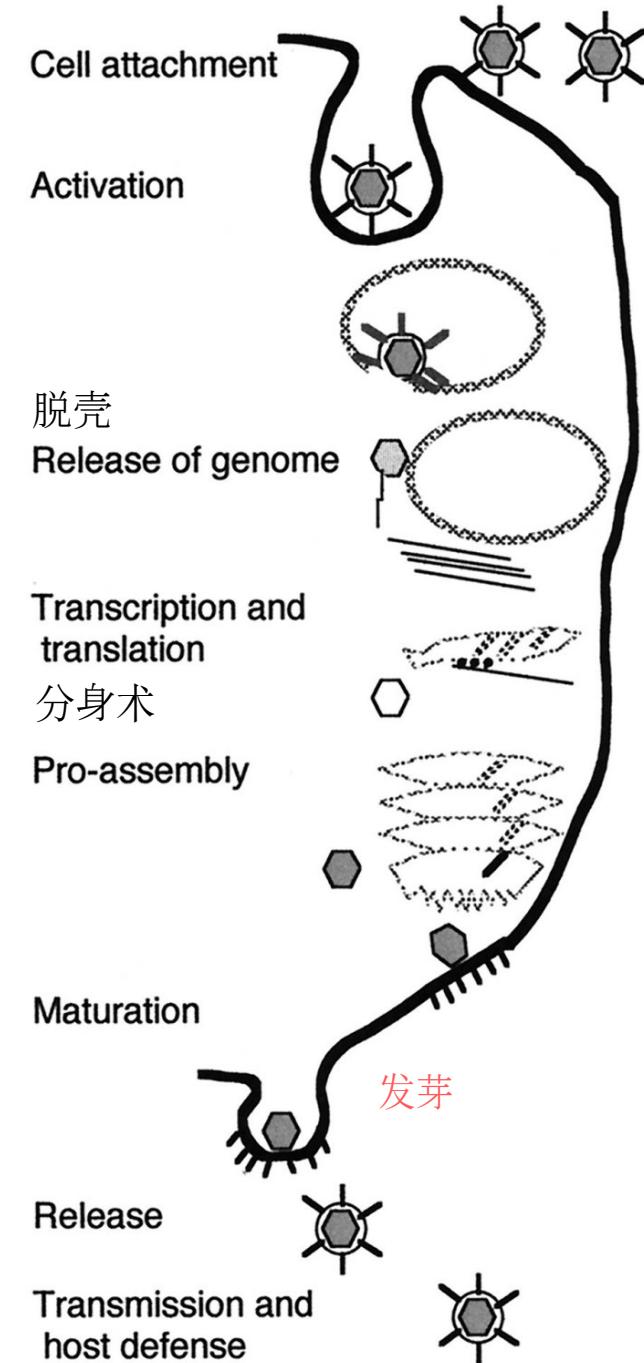
释放；排放；发布来自宿主
细胞的颗粒-细胞的溶解
或来自细胞的病毒“芽”。



病毒“生命”周期



Flint等人2009病毒学原理，ASM出版社



贝克等人1999年微生物分子生物学修订版

63:862

Overview Of Virus Replication

- 1. Attachment**
- 2. Entry**
- 3. Transcription**
- 4. Translation**
- 5. Genome replication**
- 6. Assembly**
- 7. Exit**

AETTGAE

传播途径

通过呼吸道飞沫和气溶胶(空气传播),通过粪便-口服途径(食物/水)

通过(粪便)生殖泌尿道(性别)垂直传播(母亲到胎儿/儿童)

通过混合血液和体液

通过媒介(如昆虫/节肢动物)

与临床医学的联系

- 病毒可以仅仅在活细胞/动物中生长
- 病毒是宿主和组织特异性的(通过使用宿主细胞上的特异性受体)
- 对细菌来说，抗病毒治疗比抗生素治疗更困难
- 接种疫苗是预防由病毒引起的感染和疾病的最佳医疗方法

重要的病毒感染

- **肠胃炎:**轮状病毒、诺如病毒、腺病毒，星状病毒...
- **普通感冒:**与结束相关联**200**不同的病毒类型(例如。鼻病毒和其他肠道病毒、冠状病毒、流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、偏肺病毒等)



重要的病毒感染

- 流感:流感病毒
 - 导致季节性流行病(甲、乙、丙)
 - 可能导致大流行(甲型流感)
- 肝炎:肝炎病毒(甲、乙、丙、其他)具有传染性, 可导致肝功能衰竭/癌症
- 艾滋病:人体免疫缺陷病毒
- SARS/MERS: SARS/MERS冠状病毒
- 新冠肺炎:新型冠状病毒
- 塞卡病毒/登革热/黄热病/日本脑炎:
媒介(蚊子)传播的病毒(黄病毒)

致癌病毒(肿瘤病毒)

- 肝癌-乙型/丙型肝炎病毒(**HBV**, 丙肝病毒)
 - 子宫颈癌-人类乳头瘤病毒(**人乳头状瘤病毒**)
 - 鼻咽癌/伯克特淋巴瘤-爱泼斯坦-巴尔病毒
(**EBV/HHV-4**)
 - 卡波西肉瘤-人类疱疹病毒8(**HHV-8**)
 - 成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL或ATLL) - 人类嗜T淋巴细胞病毒1型(**HTLV一号**)
- * 所有这些都是通过干扰宿主细胞的正常活动而起作用的
监管的流程和**病毒或细胞癌基因的激活**.

诊断病毒感染

- 病毒检测

- 抗原检测(小时)

- 核酸检测(小时-天)

- 外壳病毒培养(天)

- 文化(**周**)

- 包涵体(天)直接电子显微镜检查(天)

- 血清学(急性感染)

- IgM(天数)

- 抗体滴度上升(**周**)

- 血清学(感染后/血清状态)

- IgG(小时)

病毒培养标本

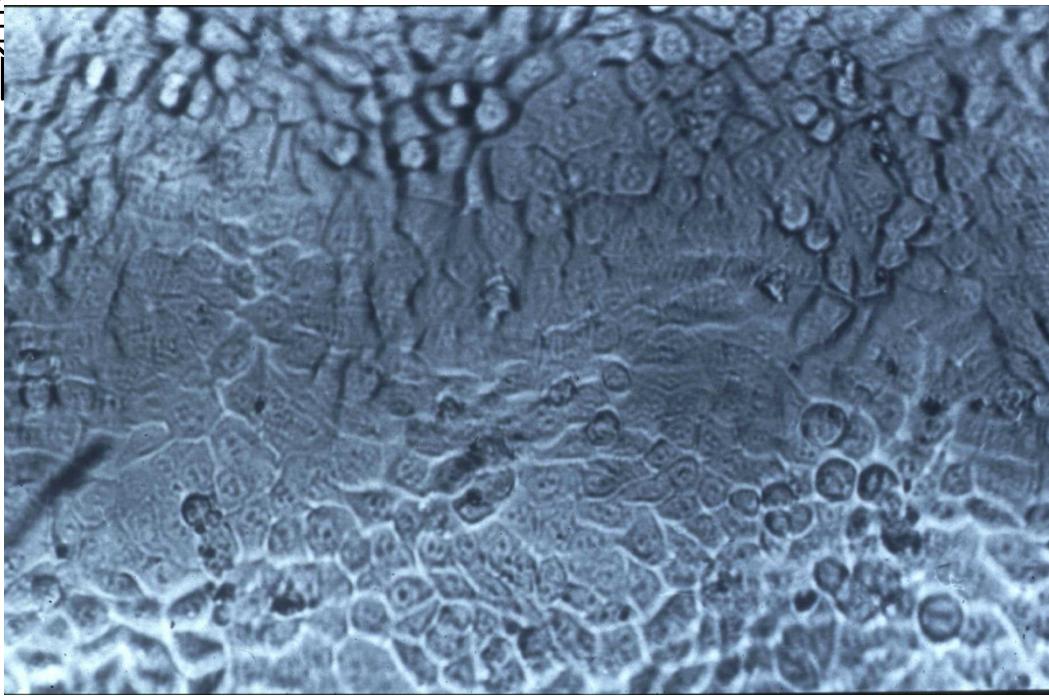
- 在采集后几小时内送到实验室。否则病毒会“死亡”。
- 如果延迟，保持冷却(在4°C；不要冻结)。
- 将病毒置于运输介质中(含抗生素)



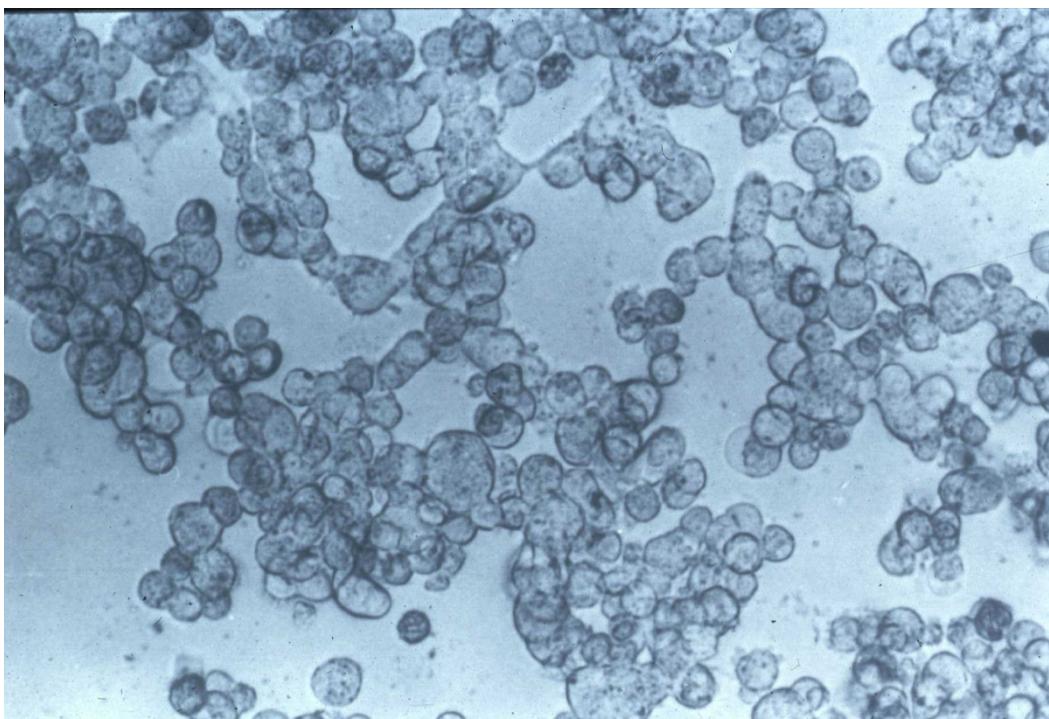
运载液

病毒对细胞培养的影响

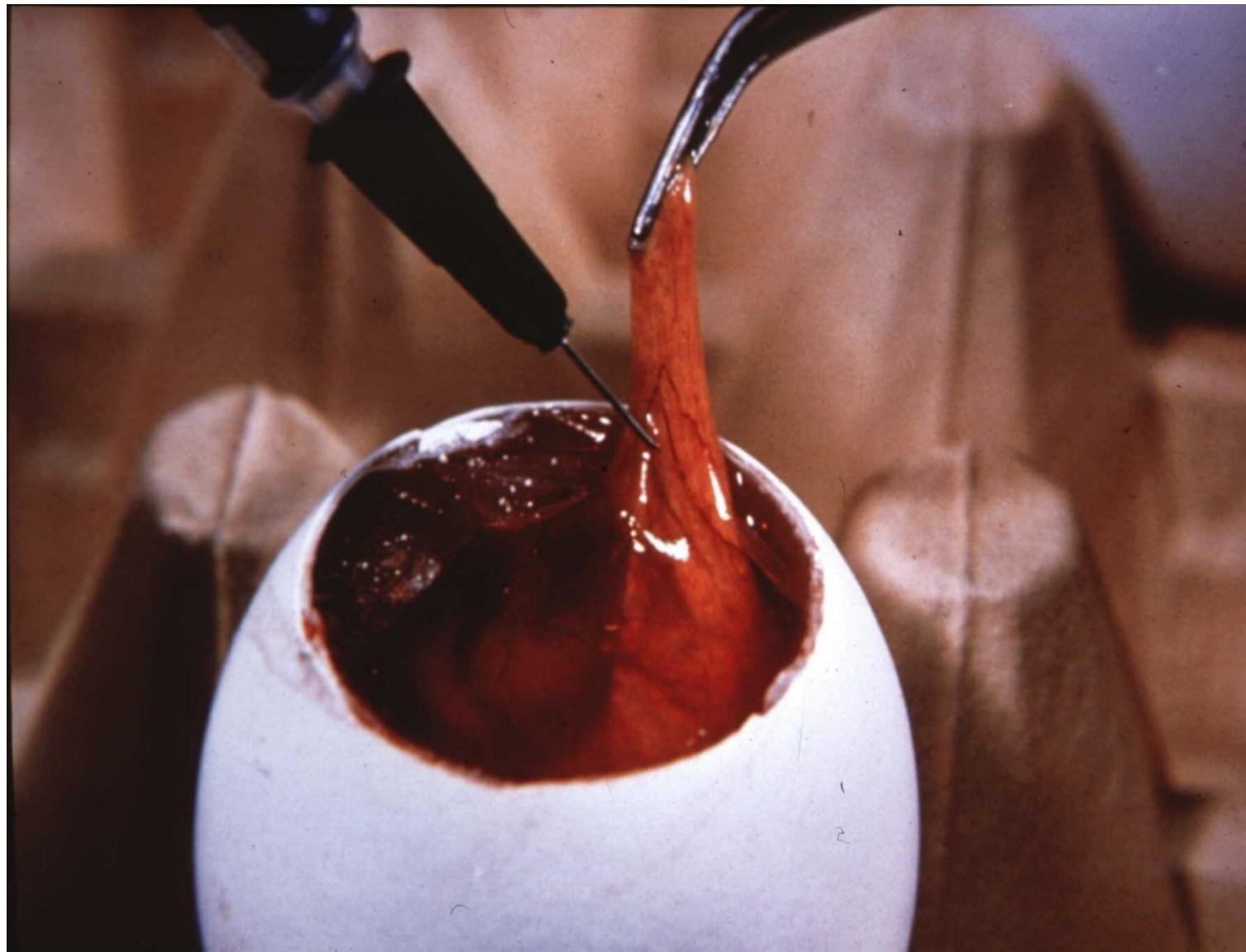
正常细胞



显示CPE“细胞病变效应”的受感染细胞



鸡胚中的病毒培养



PCR检测病毒基因

聚合酶链式反应需要物种特异性“

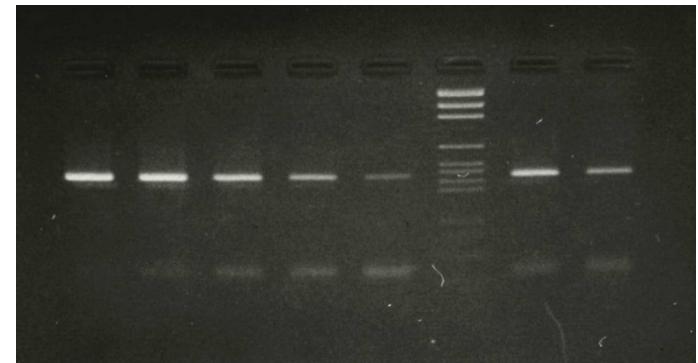
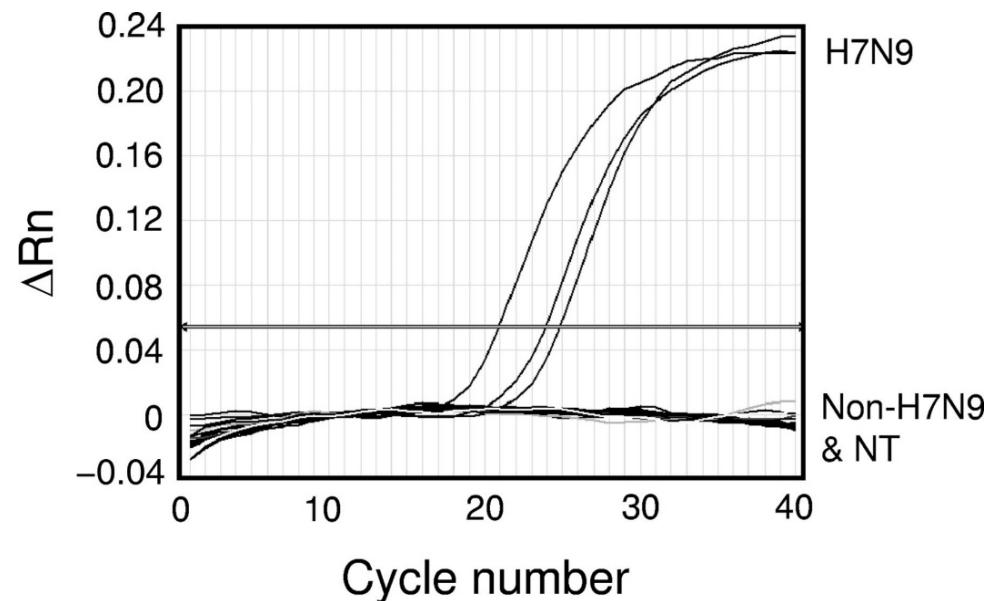
引物”

使用“聚合酶”来扩增

(RNA病毒的逆转录酶[RT])

通过与互补DNA探针杂交来可视化；凝胶电泳；“

实时”PCR。



实时(定量)RT-PCR鉴定和区分最近的H7N9病毒与其他H7病毒不同。

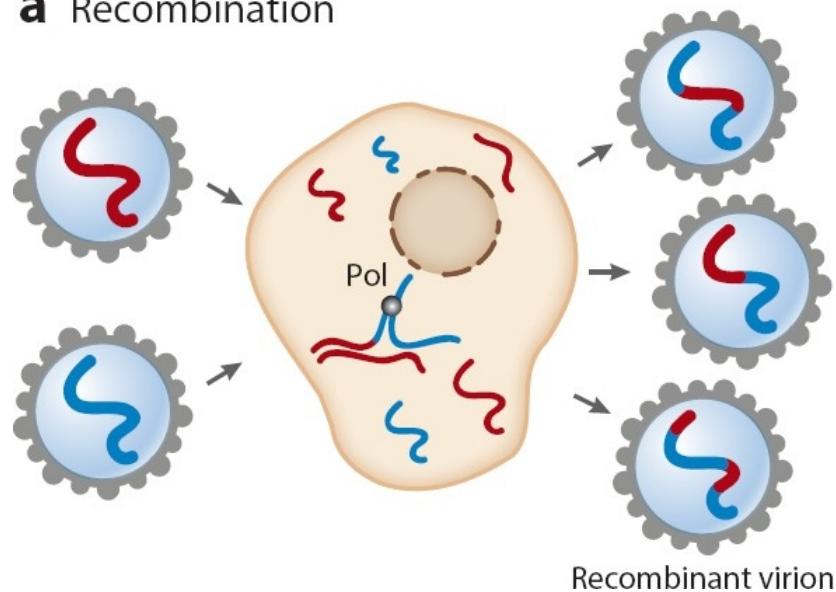
Wong等人, 2013年, 结论59:1062

病毒使用的策略

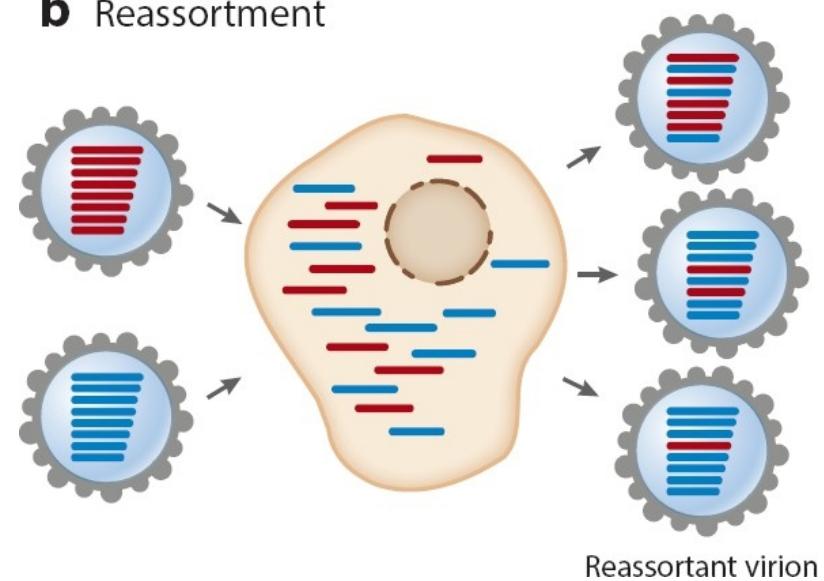
- 使用不同的受体和传播途径
- 有多个宿主，可以跨越物种障碍
- 有些人可能会撒谎潜在的或者合并在宿主细胞染色体内，其他的以缓慢的速度复制，坚持作为无症状携带者的传染源，等待宿主防御降低
- 使用细胞机械对于复制，使得抗病毒剂很难在不影响宿主细胞的情况下靶向病毒
- RNA病毒有很高的变化率和可以迅速演变，逃避抗病毒剂，疫苗或免疫反应，并导致不同的临床疾病谱
- 重配&复合也有助于产生新的变体

病毒进化

a Recombination



b Reassortment

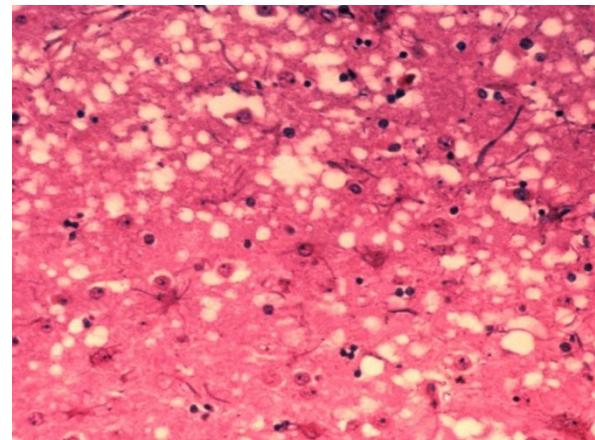


c 变化

感染性蛋白质

斯坦利·B·普鲁辛纳在1982年创造的；从...派生出的一个组合包公共关系蛋白质&infecti在

- 脑病毒是一种完全由蛋白质物质组成的传染性病原体，称为脑病毒蛋白
- 是“的简称蛋白质感染性颗粒正常细胞蛋白质的修饰形式”(宿主衍生的分子)
- 导致大脑发生退行性改变，中枢神经系统出现大空泡和运动障碍(神经退行性疾病)：能传送的海绵状脑病



朊病毒的特征

- 小尺寸(< 100纳米可过滤)
- 蛋白质感染性颗粒正常细胞蛋白质的修饰形式
- 缺乏核酸基因组
- 极度抵抗加热、消毒和辐照
- 易受高浓度苯酚、高碘酸盐、氢氧化钠、次氯酸钠的影响
- 缓慢复制，在物种内或物种间传播
 - . 通常潜伏期很长(长达35年)&出现在晚年
 - . 变异型克雅氏病(vCJD)可以更快地产生症状
- 无法培养在试管内
- 不引发免疫或炎症反应

朊病毒是宿主衍生的分子

□ 加油站(Petroly Refilling Point)^a(朊病毒蛋白羊瘙痒病)

- 一种30–35 kDa的糖蛋白，来源于加油站(Petroly Refilling Point)^c
- 与患病组织中的细胞内纤维有关
- 可以在淋巴网状系统(扁桃体、脾脏和神经组织)
- 可能由淋巴细胞在血液中携带

□ 加油站(Petroly Refilling Point)^c

- 一种天然存在的细胞朊病毒蛋白
- 主要在神经细胞表面表达
- 由单拷贝基因编码(在人类的20号染色体上)，功能未知

朊病毒是宿主衍生的分子

- 加油站(Petroly Refilling Point)^朊& PrP^c

高度相似序列

结构和蛋白酶抗性不同

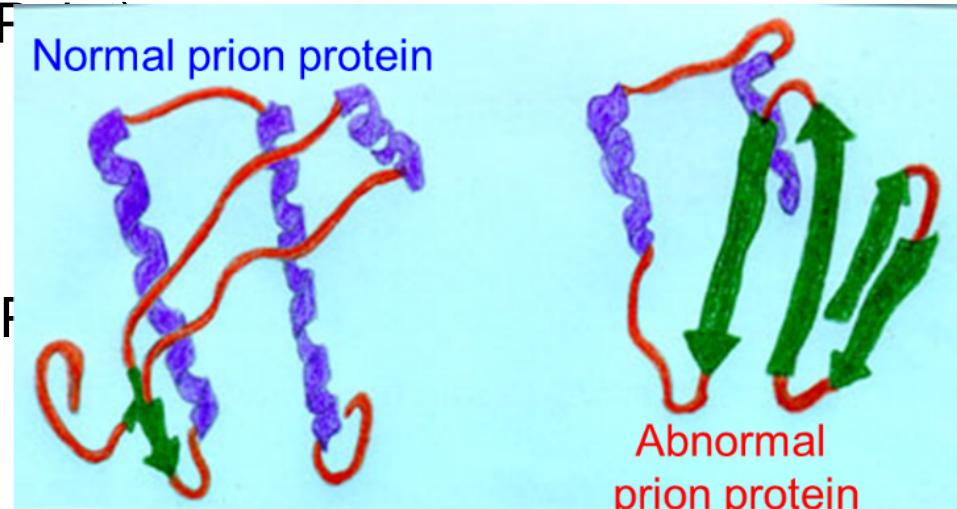
- 加油站(Petroly Refilling Point)

可溶性、线性

酶敏感的

- 加油站(Petroly Refilling Point)

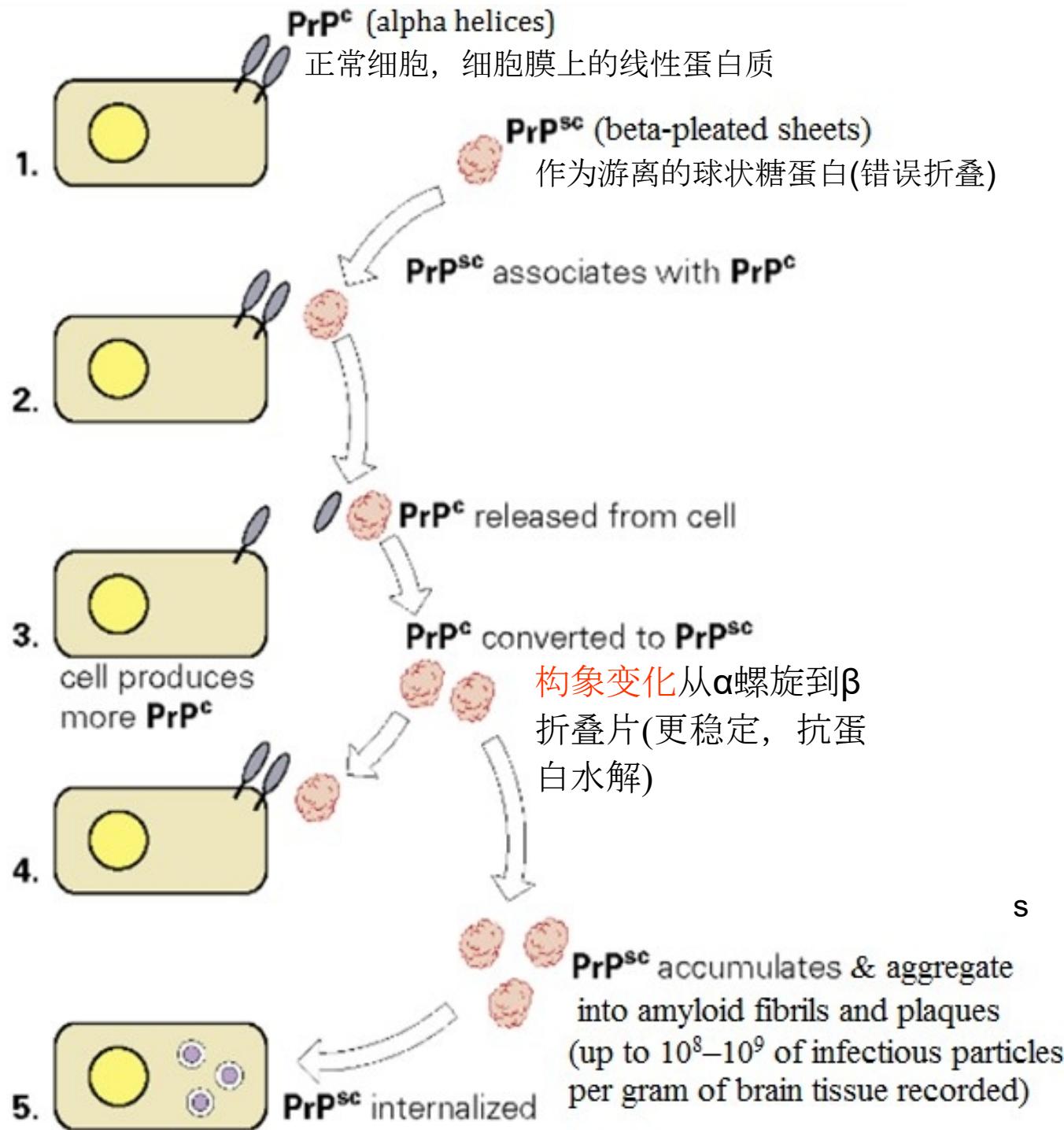
不溶性球状酶抗性



可溶性线性 α -螺旋蛋白(PrP^c)被修饰(错误

折叠)并积累为不溶的富含淀粉样纤维的薄

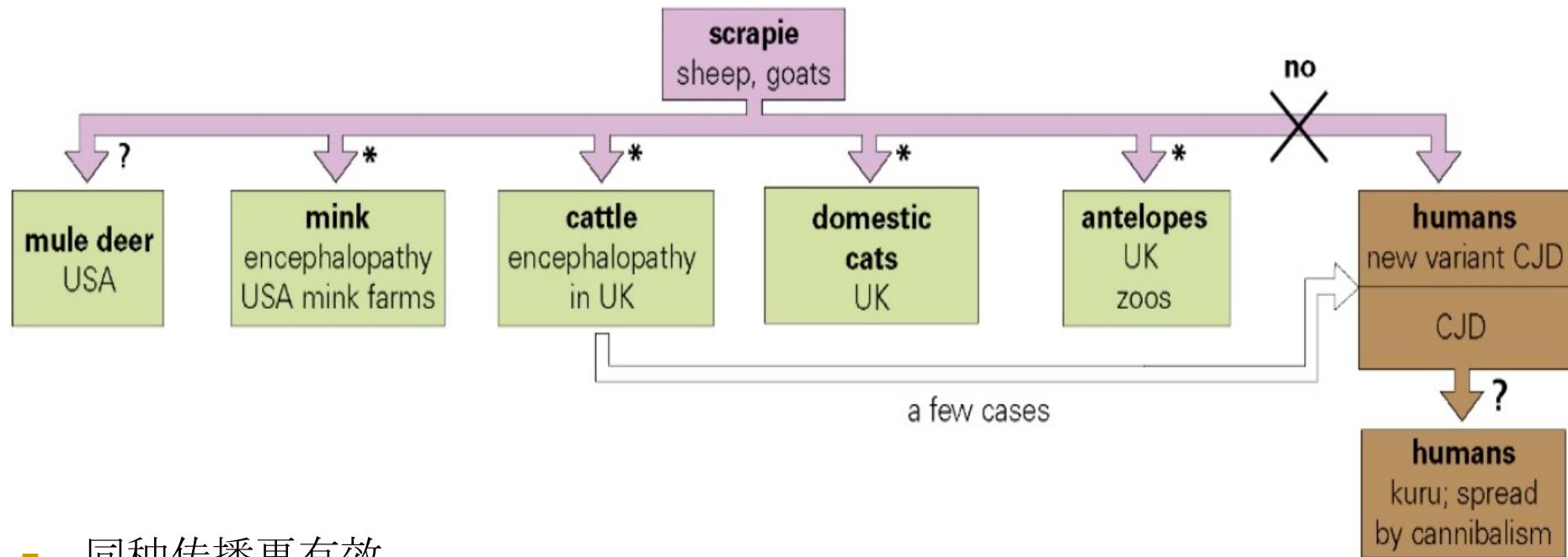
片(PrP^朊)



朊病毒引起的疾病

- 有不同的品系
- 疾病发作的范围和严重程度由宿主和朊病毒变异的组合来确定
- 导致人类和动物疾病
 - 痒病在羊身上
 - 克雅氏病(克·雅二氏病), gerst Mann-strussler-schein ker病, 库鲁病&人类致命的家族性失眠
 - 偶发性克雅氏病 人类最常见的朊病毒疾病每百万人中约有    人患病
 - 牛海绵状脑病(牛海绵状脑病。亦称MAD COW DISEASE)在牛中(疯牛病)变异型克雅氏病(疯牛病, 20世纪90年代)在人类中(唯一来自动物的人类朊病毒疾病)
 - 1996年由英国国家克雅氏病监测单位首次报告(通过口服途径?)
 - 到2010年7月, 11个国家的220人患上了vCJD(英国173人), 低估了吗?
 - 潜伏期短得多, 病理表型不同

朊病毒可以跨越物种界限



- 同种传播更有效
- 羊瘙痒病病原体在物种间的传播:几乎所有的病原体都被传播到了实验室啮齿动物和灵长类动物
- 转移:羊瘙痒病感染羊→牛(疯牛病)人类(vCJD)
- 大多数传染性病原体在剩余部分129

感染和传播

- 内生获得的**变化**(可以继承)
- 传输和传播需要**暴露**通过以下方式感染病原体:
 - 食用被污染的食物**食物材料**
 - 库鲁在葬礼上吃死人的大脑
 - vCJD食用疯牛病牛肉产品受感染的牛
 - 使用受污染的**医疗产品**(血液、激素提取物、移植植物)
 - 从被污染的动物中引入朊病毒**外科器械**
 - 也许**母亲-胎儿播送**
 - 然而，患有库鲁病的母亲所生的婴儿没有一个发病

*朊病毒在消化过程中存活**肠粘膜**→

带入**淋巴细胞**转移到神经组织并进入**中枢神经系统**

朊病毒疾病很难诊断

- 无法培养
- 没有免疫反应
- 在早期阶段不容易诊断

临床表现可能发生？死后组织学证实

- 扁桃体组织
 - PrP的良好来源
朊在临床病例中
 - 朊病毒测试由免疫印迹或免疫组织化学
- 组织匀浆
 - 通过以下方法检测异常朊病毒蛋白酶免疫测定

朊病毒疾病的预防和治疗

- 朊病毒疾病不能矫正的
- 没有有效的治疗方法和疫苗
 - 化学疗法的策略减少、停止或破坏PrP的稳定性
■ 聚阴离子和三环化合物(啮齿动物)
 - 免疫调节和粘膜免疫
 - 潜在的治疗和预防方法，因为消化道可能是主要的传播途径

朊病毒——关键事实

- 宿主衍生糖蛋白类
- 缺少核酸基因组
- 极度抗拒消毒程序

- 异常传染因子
 - 成为...的原因 海绵状脑病&运动障碍

- 传输
 - 通常通过 摄入受污染的组织
 - 可通过 医疗程序

- 疾病包括
 - 库鲁病
 - 克雅氏病 (CJD)
 - 变异型克雅氏症 (vCJD)
 - 牛海绵状脑病 (BSE, 疯牛病)

人类-病原体冲突(朊病毒)

- 对 消毒剂
- 最小 免疫 反应
- 无核酸和代谢系统
→ ■□♦ ♦◎□¶¶♦¶□♦□ 抗菌药物
- 通过突变产生， 然后劫持蛋白质折叠控制
→ 对 酶
- 难以检测
- 种间传播
- 肉类食品 □ 肠 □ 淋巴 □ 中枢神经系统
- 宿主遗传倾向

学习成果

本讲座结束时，您应该能够

- 定义 "病毒" 和 "朊病毒" 这两个术语
- 解释病毒和朊病毒与其他生物的区别
- 病毒的分类
- 描述典型病毒和朊病毒的结构和生命周期
- 列举一些对医学有重要意义的病毒和朊病毒
- 讨论研究病毒和朊病毒的原因

参考

- 卡特 J 和桑德斯 V.《病毒学：原理与应用》。威利，2007 年（或 2012 年第 2 版）。
- Goering R 等著, Mims' Medical Microbiology (第 5 版)。爱思唯尔, 2013 年。