

什麼是病毒

What is virus?

黃立民醫師

臺大醫學院醫學系

臺大公衛學院預防醫學研
究所

臺大醫院小兒感染科



生物分類



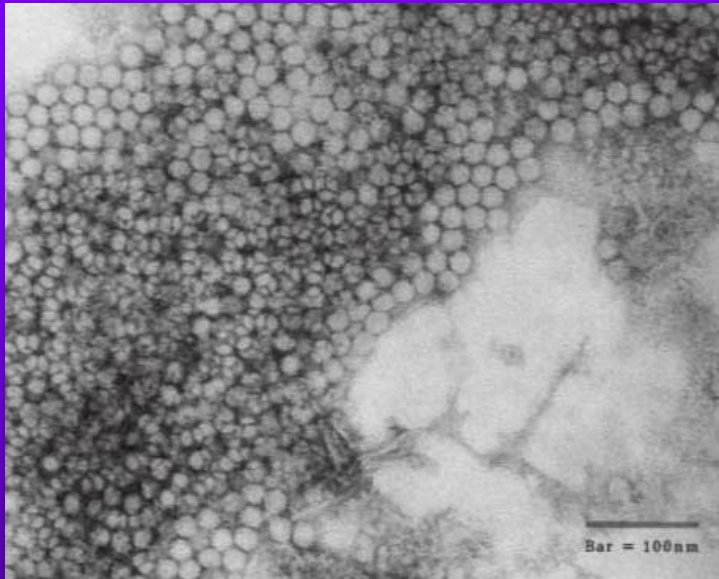
關於病毒



- § 病毒是構造最簡單的寄生性生物體
 - § 無法單獨繁殖，必須依賴細胞提供所需物質
- § 病毒的宿主包括：細菌，古菌和所有的真核生物
- § 病毒的來源尚未有定論
 - 無法被保存在化石中
 - 叛逃的基因群？
- § 病毒跨物種新變異株的出現
 - 因地球人口過剩，對自然資源和生存領域的需求過度膨脹，接觸及獵食野生動物的頻率增加，提高了產生新變異株的風險

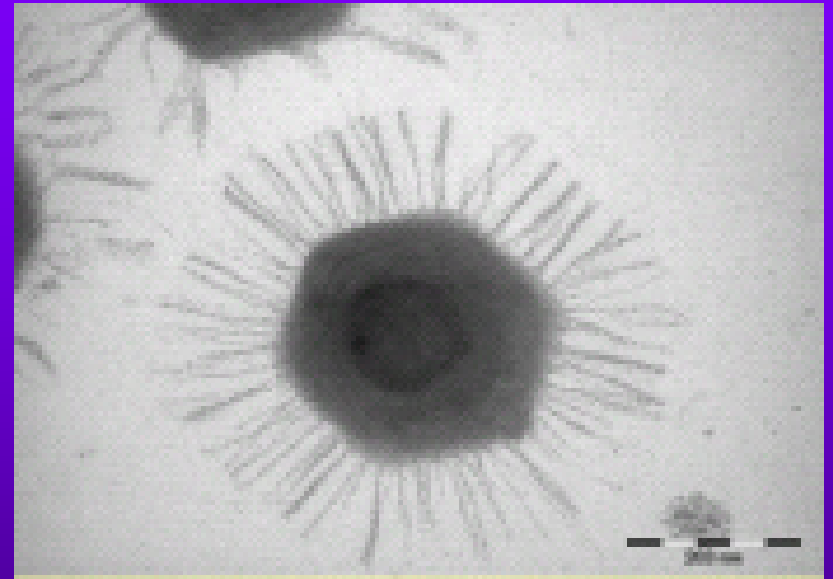
病毒的大小

最小的病毒



豬隻環狀病毒
(porcine circovirus 1)
17-22 nm in diameter

最大的病毒



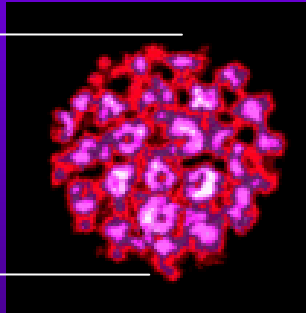
擬菌病毒
(mimivirus)
400 nm in diameter

相當於需要2500~50000病毒顆粒堆疊起來才有 0.1 公分高

病毒 (Papilloma Virus) 與人類細胞基因物質的比較

Comparison by
Coding Sequence

1.7 in



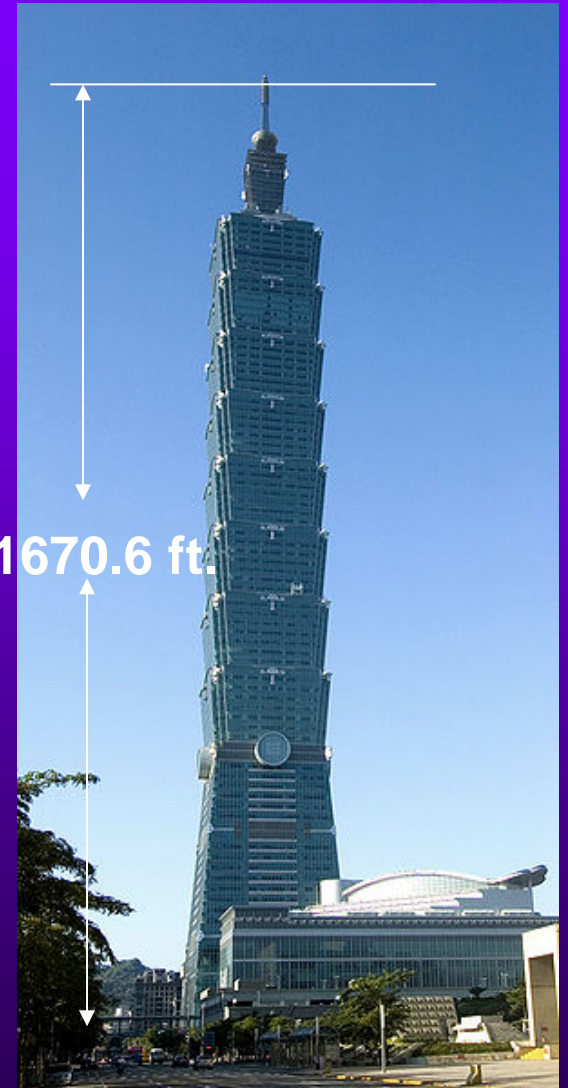
HPV 攜帶小於細胞
1/10,000 的遺傳物質

1472 ft.



Empire States Building

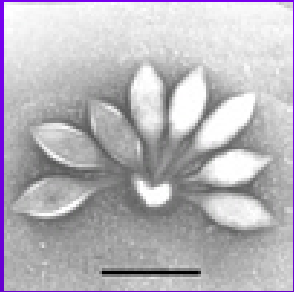
1670.6 ft.



Taipei 101

病毒的形態

硫化裂葉噬菌體



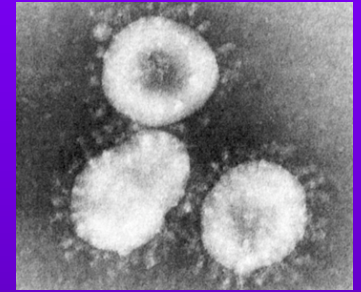
T4 噬菌體



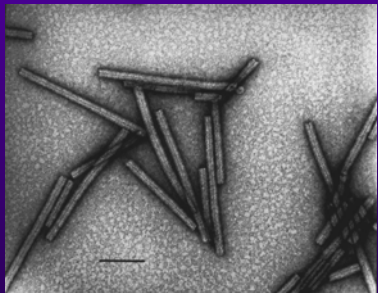
T7 噬菌體



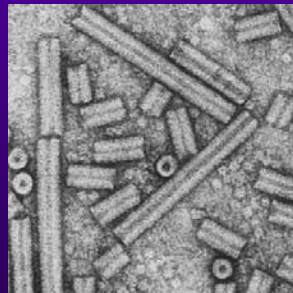
冠狀病毒



菸草鑲嵌病毒



菸草脆裂病毒



伊波拉病毒



狂犬病病毒



病毒的習性



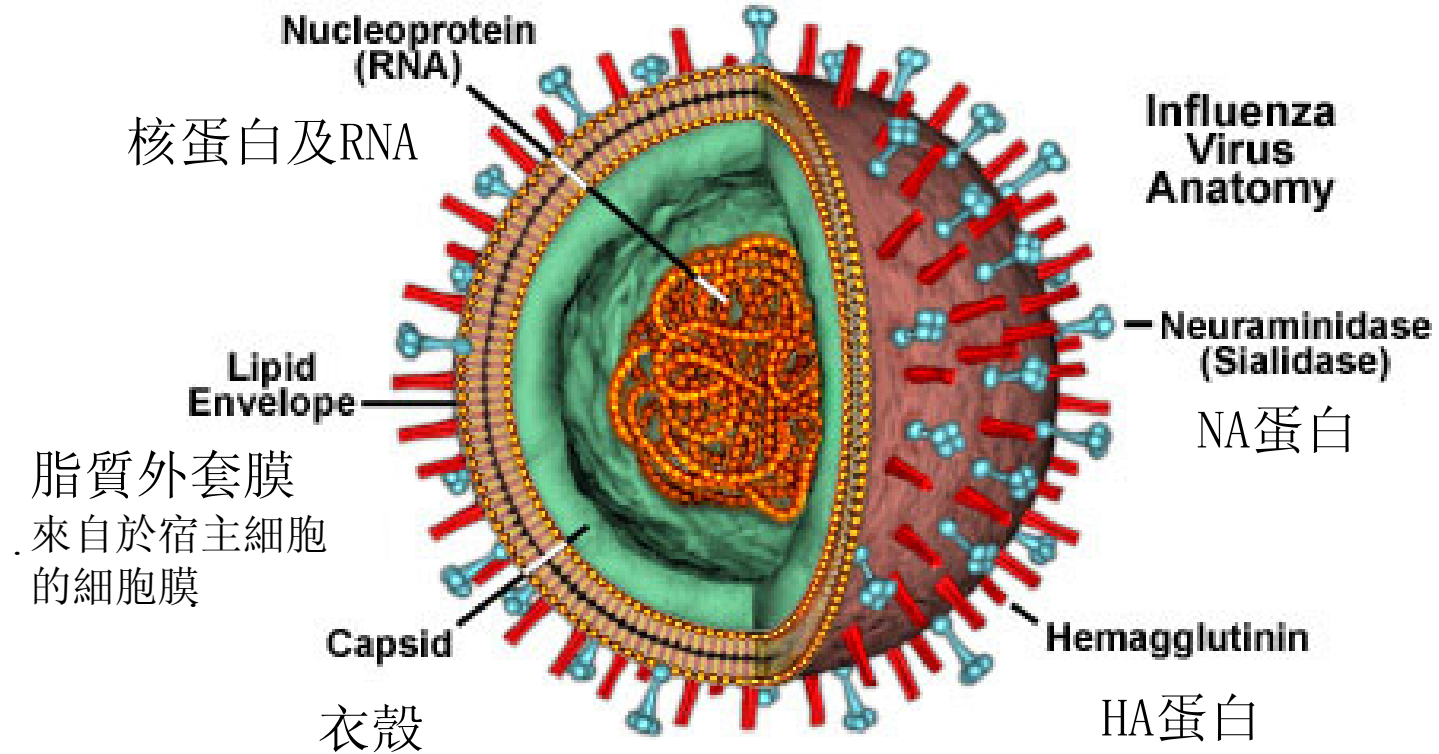
一 以感染人類的病毒為例

§ 詭變多端重複感染, 高傳染力
流行性感冒病毒

§ 伺機而動潛伏性 , 傳播時程長
皰疹病毒
愛滋病毒

§ 大鳴大放 (高傳染力, 高致死率, 傳播範圍有限)
伊波拉病毒
馬堡病毒

流行性感冒病毒的結構



流行性感冒病毒的分型



§ 流感病毒的分為ABC三型

- 病毒基因序列彼此間有較大的差異
- A型流感病毒的致病力最強

§ A型流感病毒依表面結構蛋白HA & NA的不同
又區分為多種亞型

- HA 蛋白有十六種亞型(H 1~16)
- NA 蛋白有九種亞型(N 1~9)



HA蛋白亞型與宿主分布






亞型	宿主	亞型	宿主
H1		H9	
H2			
H3		H11	
H4		H12	
H5		H13	
H6			
H7		H15	
H8		H16	

2009年爆發豬流感世界大流行

2003年後期亞洲爆發禽流感

NA蛋白亞型與宿主分布



亞型	宿主
N1	  
N2	  
N3	
N4	
N5	
N6	
N7	 
N8	 
N9	

A型流行性感冒病毒的生活史



File name: influenza virus life cycle 2



病毒的傳染途徑

- § 血液
- § 唾液
- § 性行為
- § 乳汁
- § 空氣



File name: 4.1 virus & 4.2 virus

病毒與人類的拉鋸戰

§ 病毒的優勢

- 病毒基因突變率高
- 病毒藥物開發困難
- 交通運輸便捷加速傳播速率

§ 人類的優勢

- 重視個人及公共衛生
- 開發疫苗預防病毒感染
- 利用病毒特性發展基因治療法

(例如:人類單純疱疹病毒載體)

病毒與細胞的戰爭

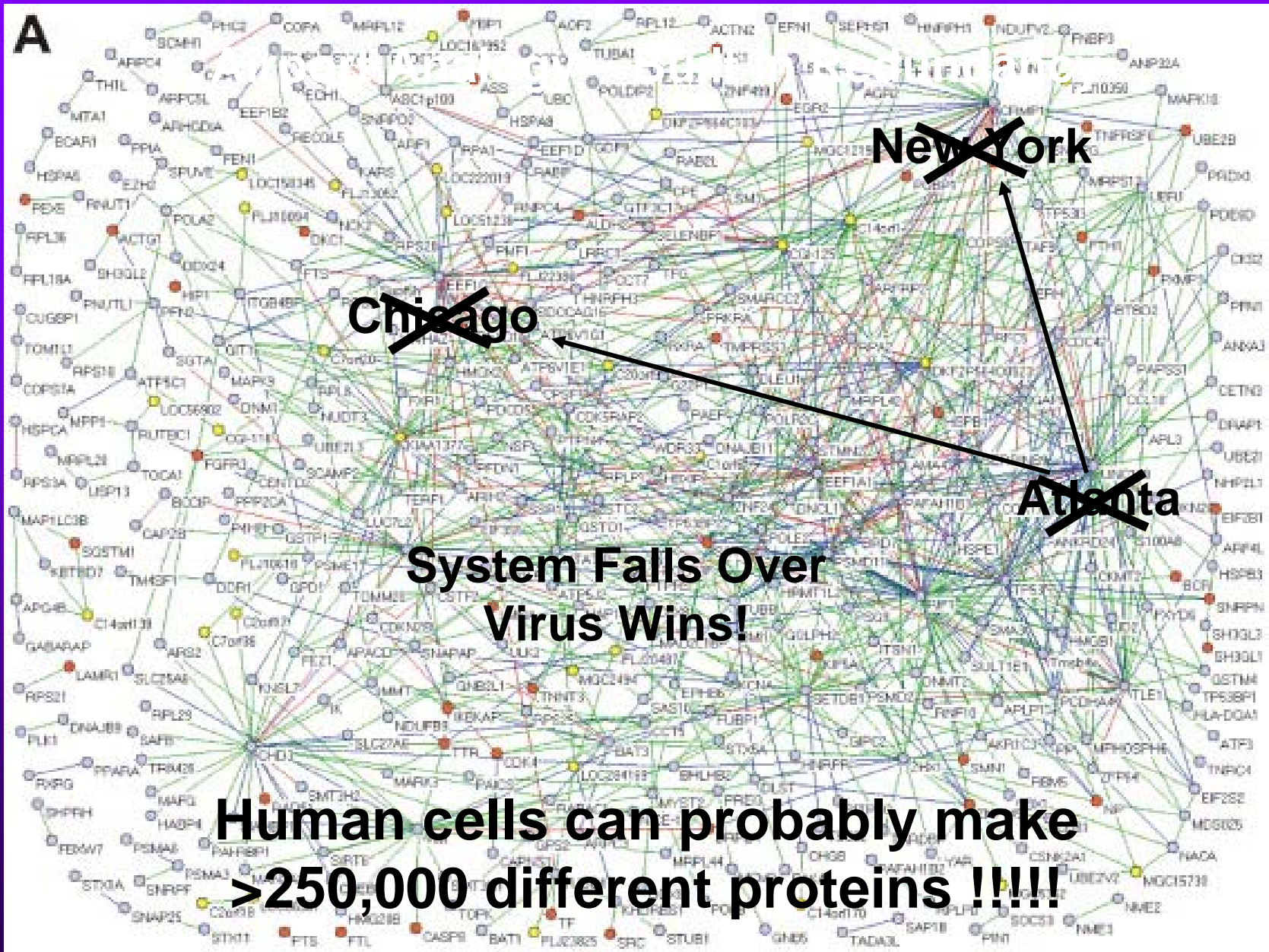
- 人類細胞可以製造 250,000 以上的蛋白質
- 病毒大約能製造 3-300 種蛋白質
- 爲何病毒可以擊敗細胞？
- 病毒要做的事：
 - 控制細胞工廠，專做病毒要的核酸與蛋白質
 - 控制感染細胞死亡時間，不能太早
 - 躲避免疫系統攻擊

Hartsfield-Jackson Atlanta International Airport

Control Tower !



Map of 401 proteins linked by 911 Interactions

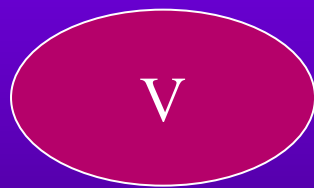


Taken from Stelzl et al 2005 Cell 122, p957

病毒與細胞的戰爭

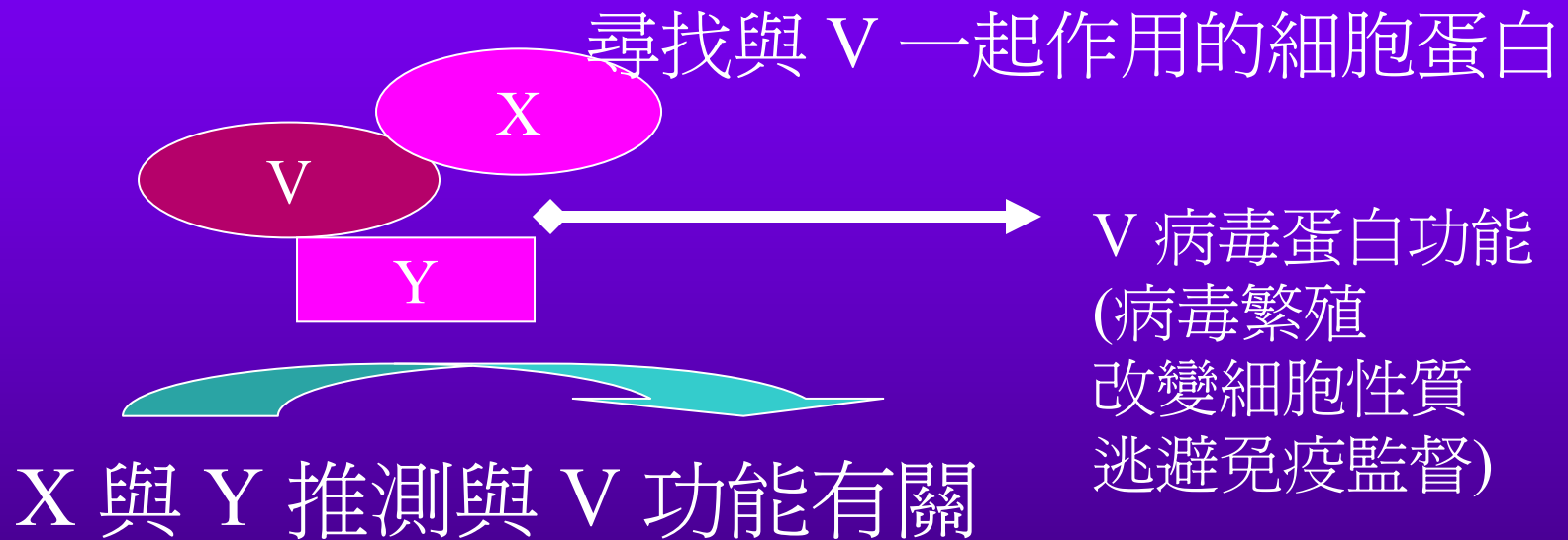
- 爲何病毒可以擊敗細胞？
- 病毒會控制關鍵基因：
 - 控制細胞工廠，專做病毒要的核酸與蛋白質
 - 控制感染細胞死亡時間，不能太早
 - 躲避免疫系統攻擊
- 我們可以利用病毒
 - 瞭解細胞工廠如何運作
 - 送 (基因治療) 物質進細胞

利用病毒蛋白研究細胞蛋白功能 (跟著病毒蛋白走)



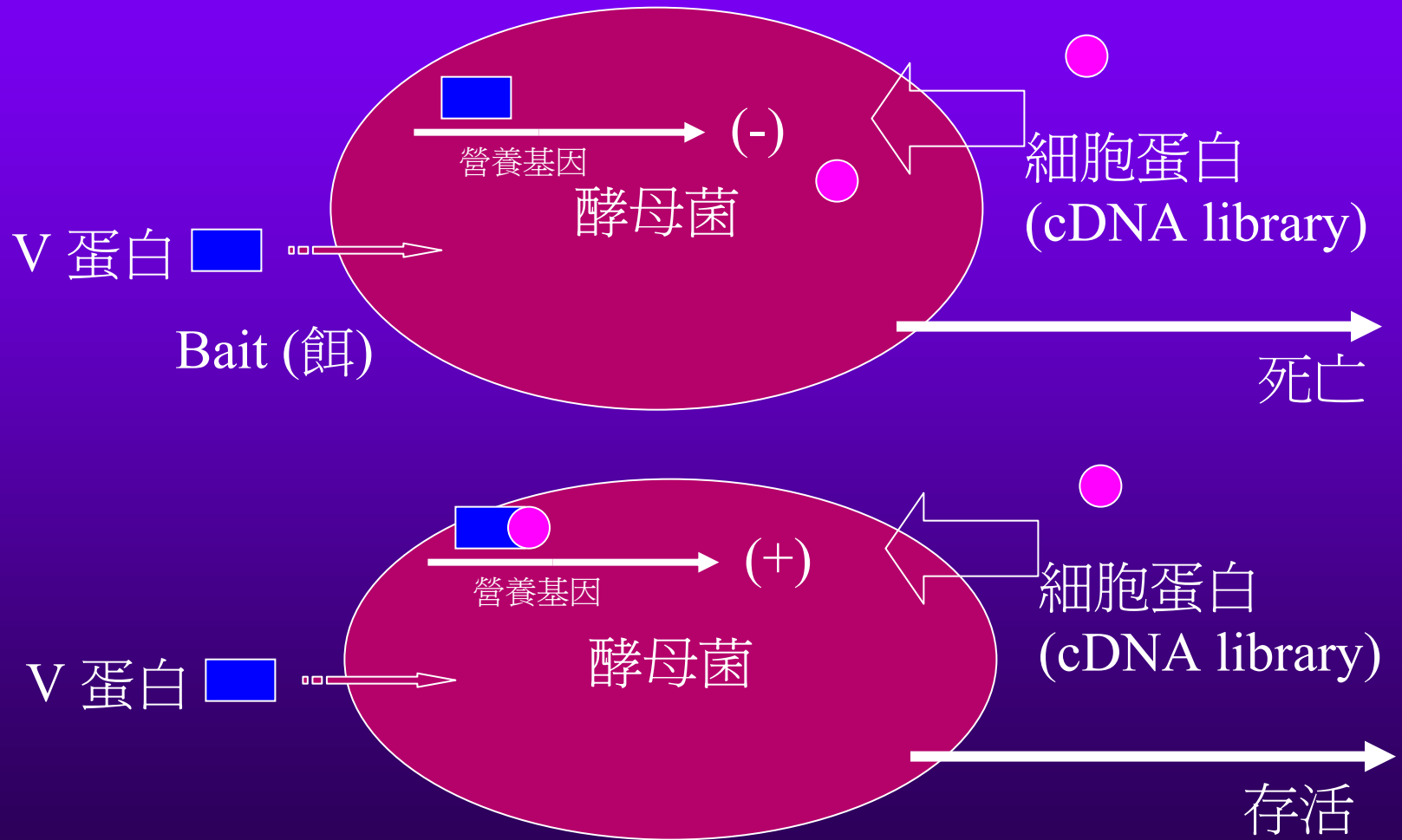
V 功能
(病毒繁殖
改變細胞性質
逃避免疫監督)

利用病毒蛋白研究細胞蛋白功能 (跟著病毒蛋白走進細胞)



Adenovirus E1A ↔ RB gene (tumor
SV40 T antigen Suppressor gene)
Human papilloma virus E7

酵母菌雙混種篩檢系統



利用病毒蛋白研究細胞蛋白功能

- 釣餌病毒蛋白: 用以釣出細胞共同作用蛋白
 - 有確定功能
 - 重要致病蛋白
- 找到的細胞蛋白通常有重要功能
 - 同時設計出如何抑制釣餌病毒蛋白的策略 → 治療該病毒感染
- Human immunodeficiency virus (愛滋病毒)

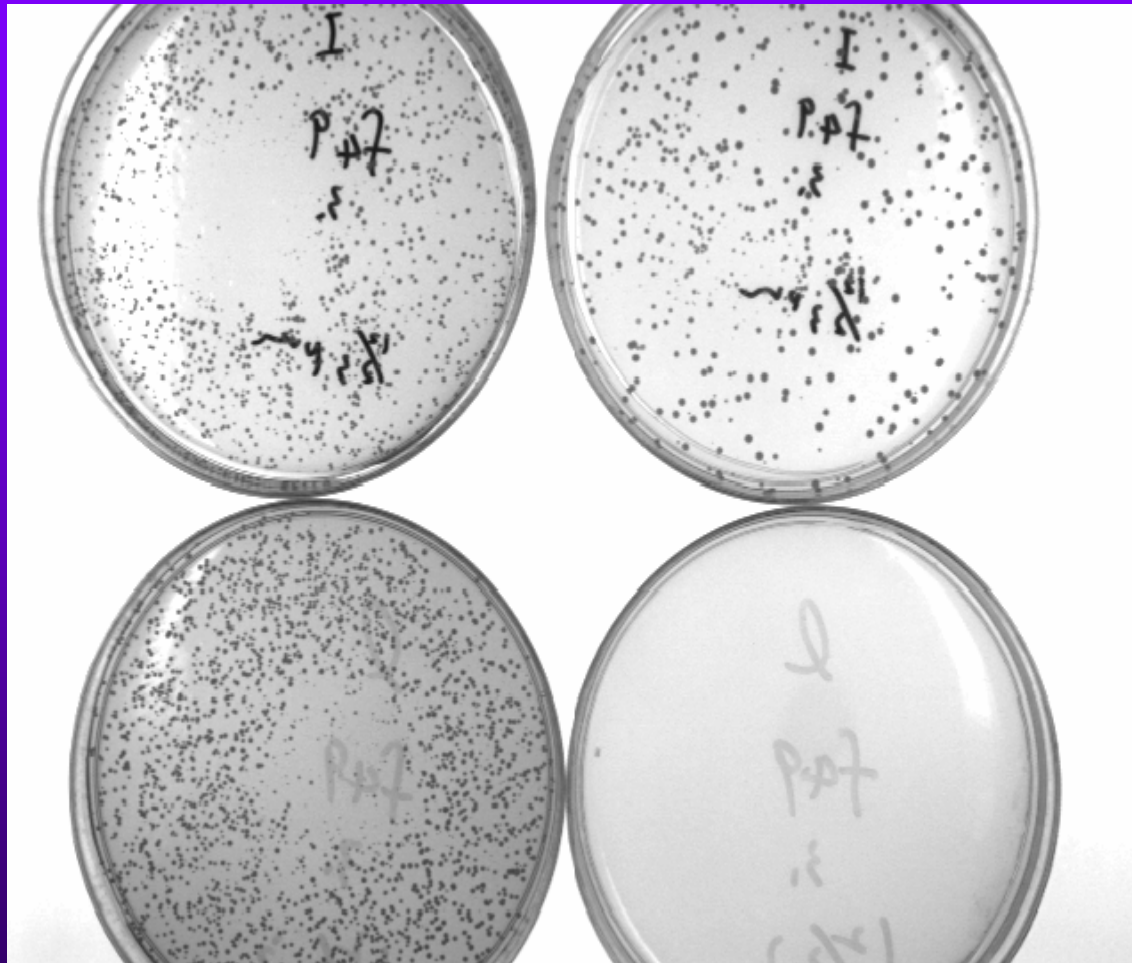
Vpr 已知功能

- 幫助愛滋病毒在單核球細胞中繁殖 (100-1000 倍)
- 將病毒基因送入細胞核 – **nuclear transport**
- 幫助啓動其他基因
- 調控細胞週期停在 **G2/M** 交界期
- 促進細胞凋亡 (**apoptosis**)

將釣餌蛋白 (Vpr) 與細胞蛋白送入酵母菌

**Vpr
specific
bait**

**Trp (-) Leu
(-) His (+)**



**Trp (-) Leu
(-) His (-)**

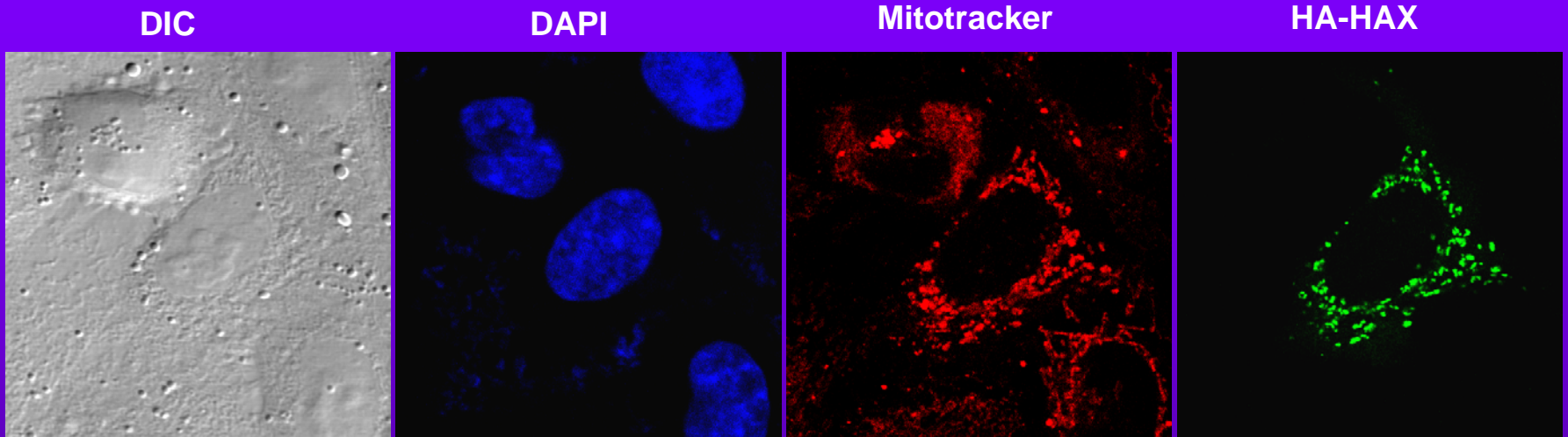
**lamin
nonspecific
bait**

與愛滋病毒 Vpr 合作的細胞蛋白

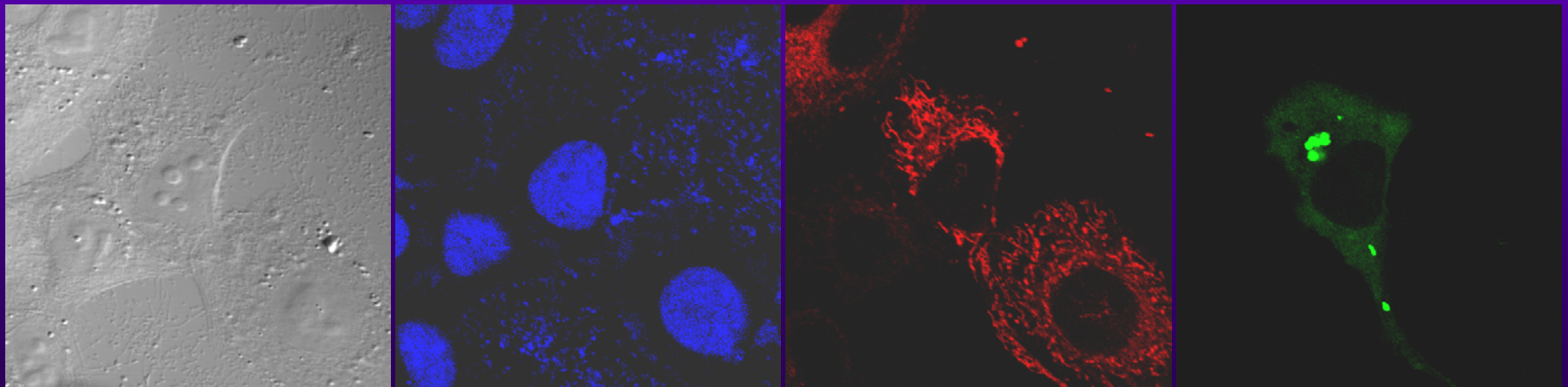
- Human spinal muscular atrophy gene
- HHR23A protein
- Human HS1 binding protein HAX-1
- MSJ-1
- 4 unknown cDNAs

Vpr 將 HAX-1 移出粒腺體

a) 沒有 Vpr 時，HAX-1 位於粒腺體內



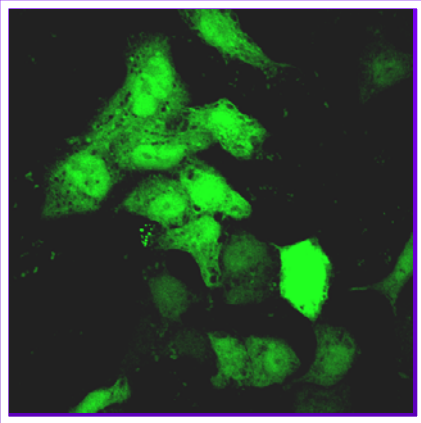
b) 有 Vpr 時，HAX-1 在粒腺體外



Vpr 造成細胞凋亡 (apoptosis)，但大量 HAX-1 存在時就不會

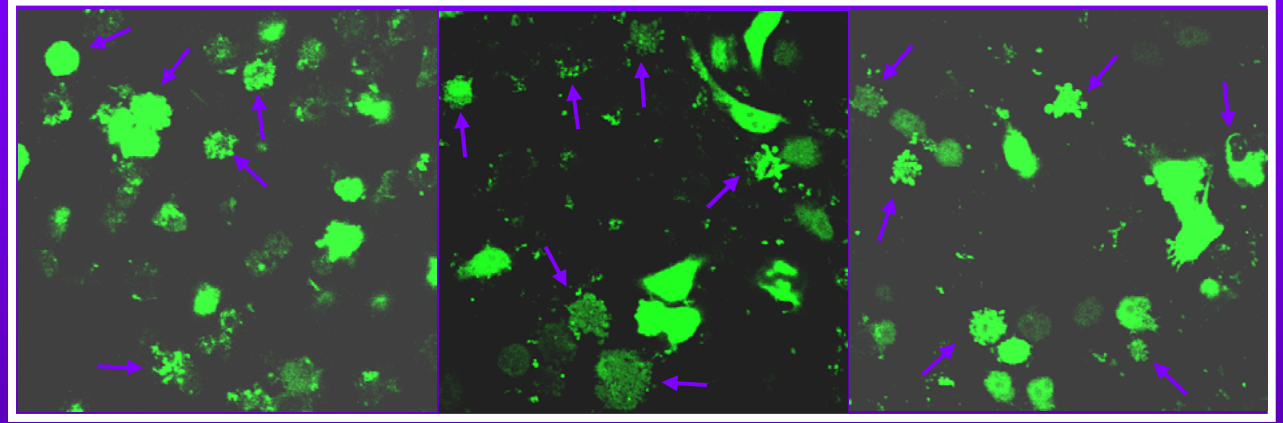
pYFP: 正常細胞
形狀

YFP

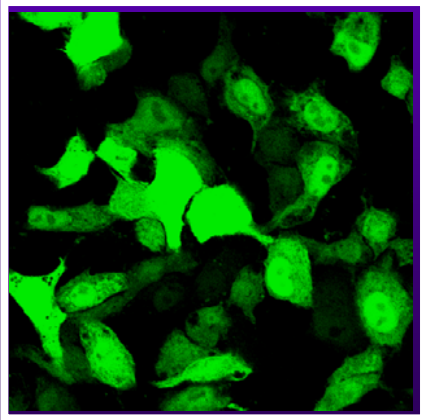


VPR: 細胞成破碎狀 (i.e. apoptotic)

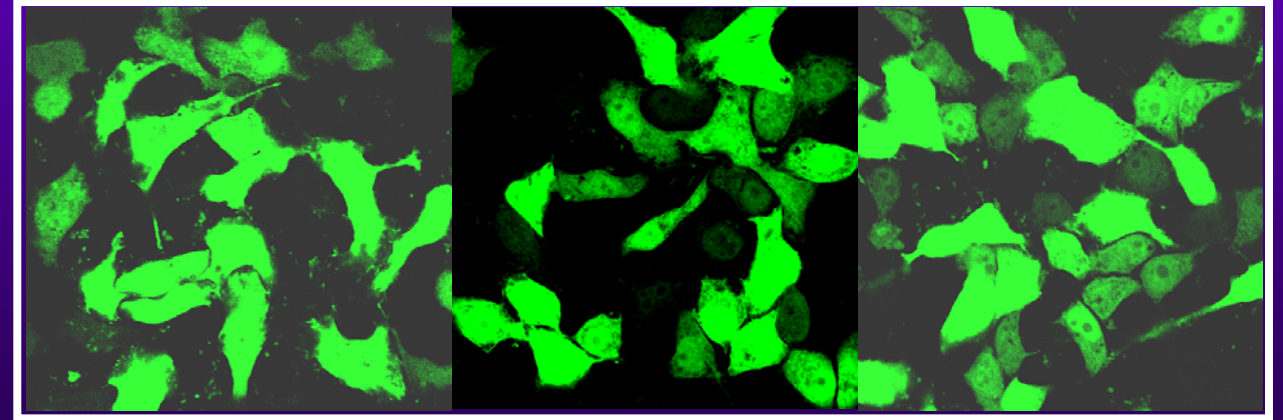
YFP



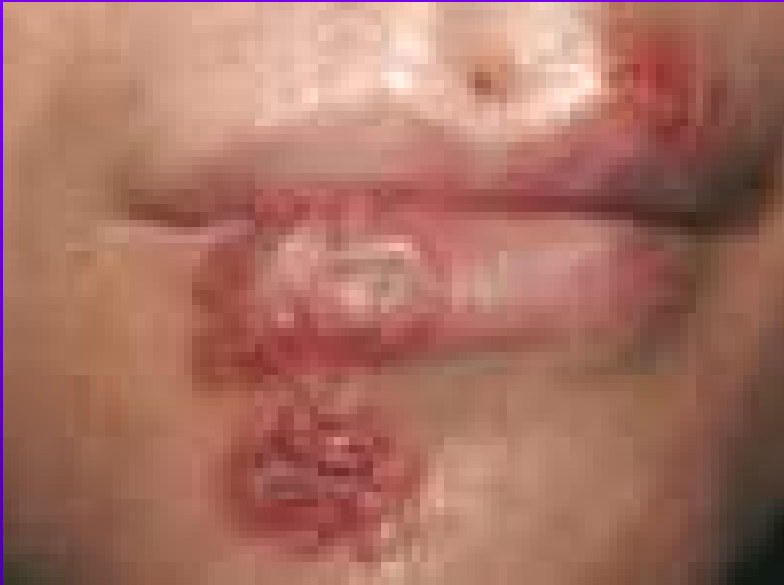
HAX-1: 正常細胞形狀



VPR + HAX-1: 拯救細胞回正常形狀

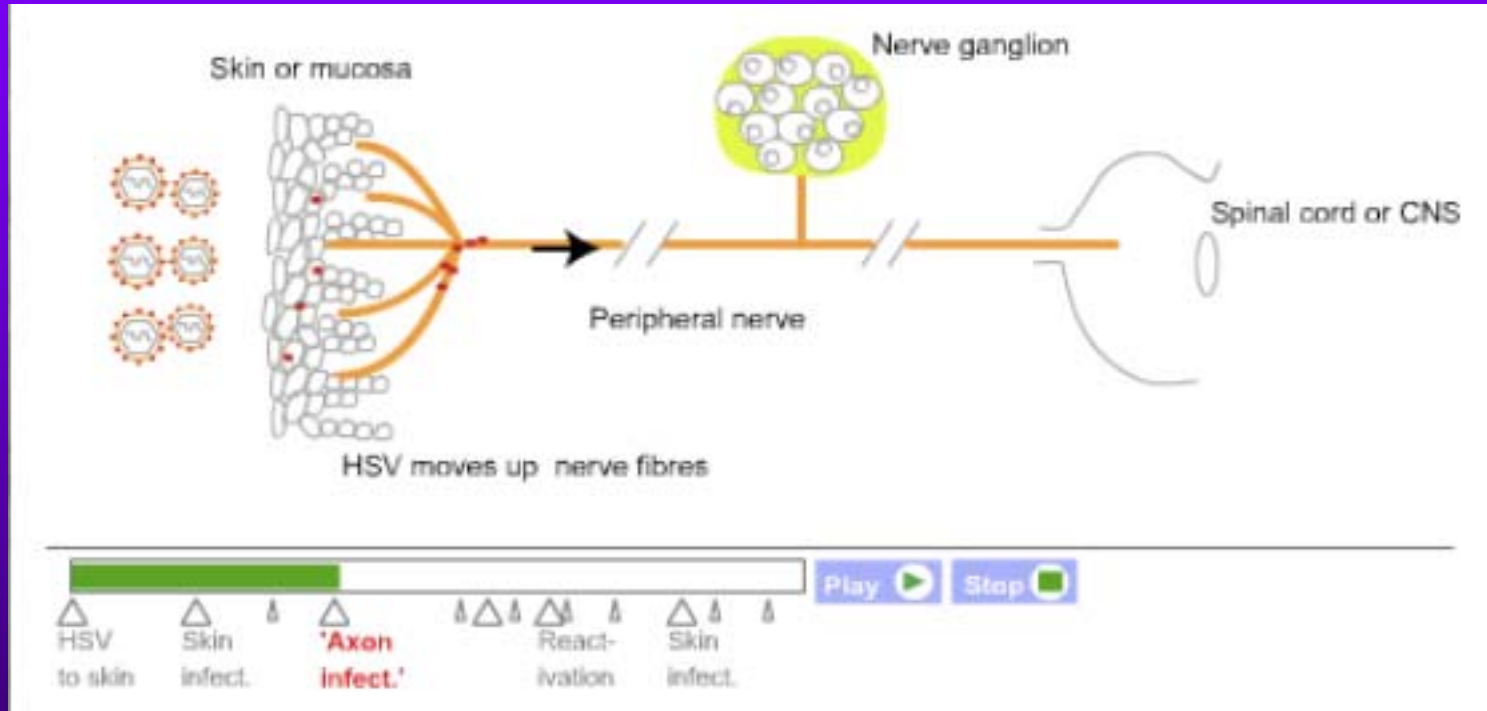


Cold Sores (Orofacial Herpes)

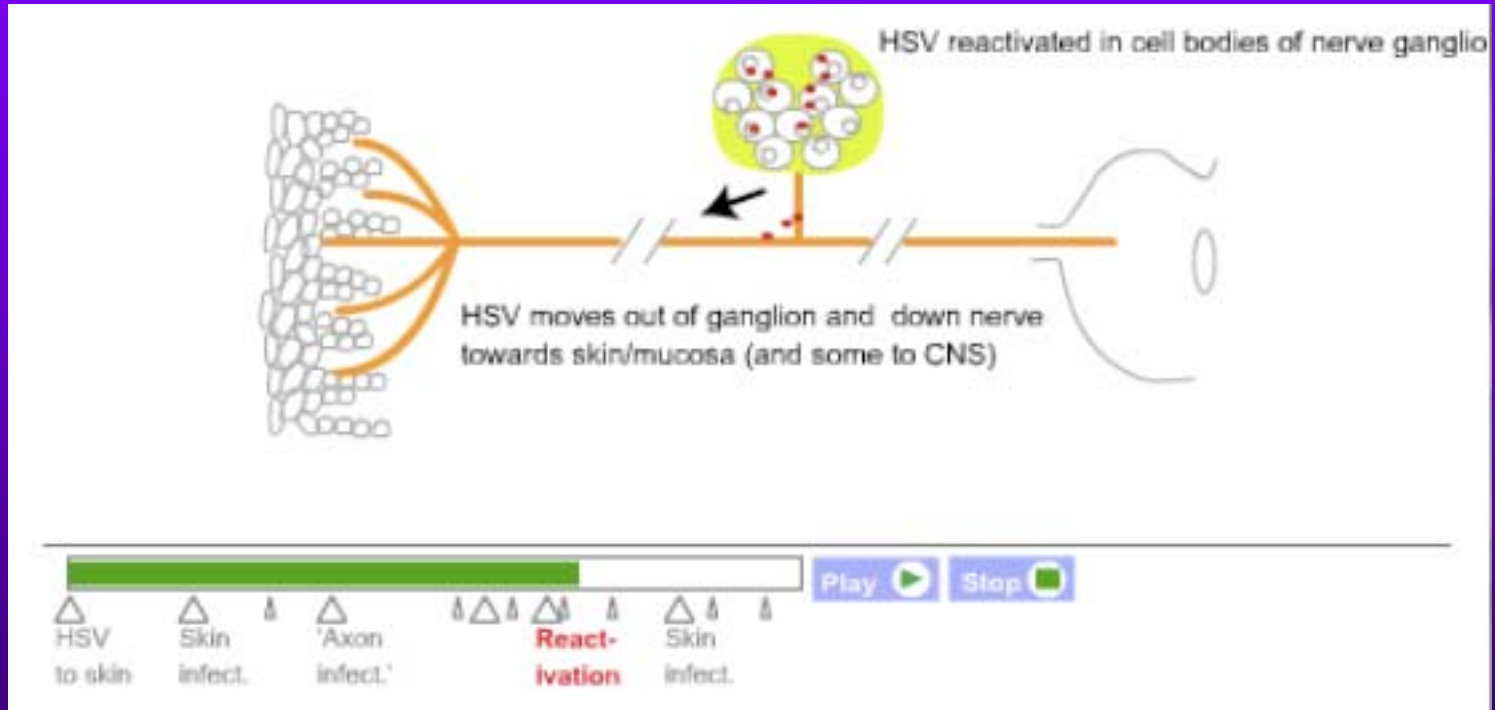


單純疱疹病毒第一型感染

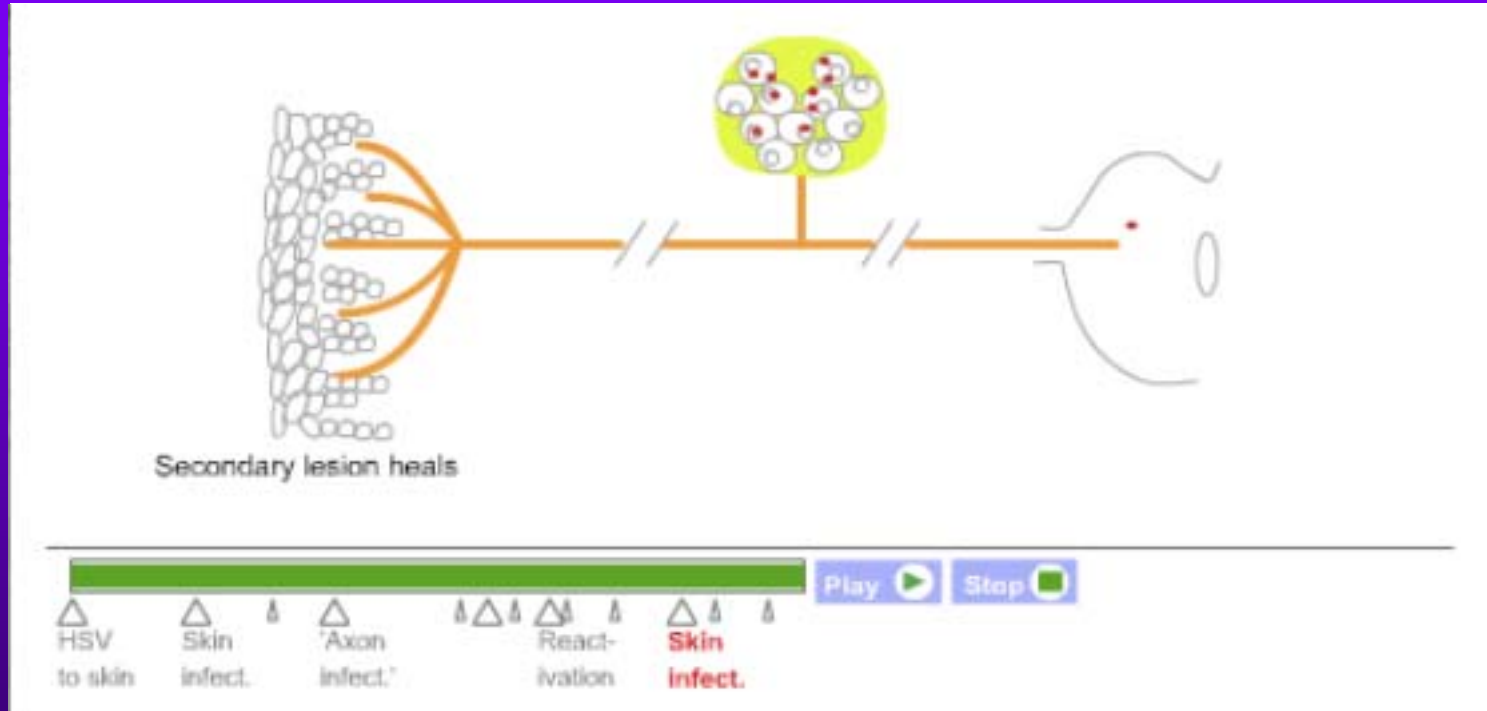
人類單純疱疹病毒的應用



人類單純疱疹病毒的應用



人類單純疱疹病毒的應用



§ 利用人類單純疱疹病毒的外層結構作為載體, 攜帶具有療效的物質, 用以治療神經腫瘤與遺傳性神經缺損之相關疾病.

結論

- Vpr 將 HAX-1 移出粒腺體，造成細胞凋亡：有利於病毒釋出？
- 利用病毒
 - 瞭解人類基因的運作
 - 解開細胞工廠的秘密
 - 當作基因治療的工具（載體）

- 病
- 病
- 最



病毒可以令人長生不老 (immortal) ? NO now
病毒可以讓細胞長生不老 (immortal) ? YES
EB 病毒，SV40 病毒

END



New Technology

致謝：趙妙芬小姐、游勝宏先生