

弹状病毒的分子生物学研究进展

孙 伟 龚 祖 坝

(中国科学院上海生物化学研究所, 上海)

Advances in Molecular Biological Studies of Rhabdoviruses

Sun Wei Gong Zu-xun

(Shanghai Institute of Biochemistry, Academia Sinica, Shanghai)

弹状病毒包含一大批寄主范围不同的病毒成员, 它们可分别侵染哺乳动物、鱼类、昆虫和植物(表1)。除了共同的形态之外, 这些病毒还有很多更重要的共性。弹状病毒

表1 侵染不同寄主的部分弹状病毒
Table 1 Some rhabdoviruses infecting different hosts

哺乳动物 Mammal	鱼类 Fish	昆虫 Insect	物 植 Plant
Vesicular stomatitis	Rhabdovirus of	Isfahan	Lettuce necrotic yellows
Indiana	grass carp	Ohodhiang	Broccoli necrotic yellows
Cocal	Rhabdovirus of eel	Joinjakaka	Wheat rosette stunt
Argentina	Pike fry disease	Kwatta	Sowthistle yellow vein
Brazil	Spring viremia of	Kamese	Strawberry crinkle
New Jersey	carp	Sawgrass	Barley yellow striate
Chandipura	Infectious hematopo-	New Minto	mosaic
Piry	ietic necrosis	S-1643	Maize mosaic
Rabies	Egtved (viral hemor-	BFN-3187	Northern cereal mosaic
Lagos bat	rhagic septicemia)	Kununurra	Potato yellow dwarf
Mokola		Sigma	Rice transitory yellowing
Duvenhage			Russian winter wheat mosaic
Bovine ephemeral			Wheat striate mosaic
fever			Sugar beet leaf curl
Klamath			Atropa belladonna
Kern Canyon			Clover enation
Barur			Eggplant mottled dwarf
Mount Elgon bat			Lucerne enation
Qita 296			Plantain
			Wheat chlorotic streak

本文于1987年10月22日收到。

的基因组是一个分子量约为 $4 \sim 5 \times 10^6$ 的单链 RNA, 通常编码五种蛋白质。早期研究表明, 去除蛋白质的病毒 RNA 是非侵染性的, 所以弹状病毒的基因组是一种负链 RNA (即与 mRNA 互补)。

弹状病毒由功能不同的两个结构单位所组成, 即核衣壳和外膜 (图 1)。以水泡性口膜炎病毒 (VSV) 为例, 1 个 RNA 分子与 1200 个 N 蛋白分子、50 个 L 蛋白分子和 500 个 NS 蛋白分子结合^[1] 构成了病毒的内部结构单位, 即螺旋状核衣壳, 它具有侵染活力。病毒外膜是一个脂双层结构, 其外表面布着 G 蛋白突起, 内表面排列着 M 蛋白。M 蛋白还与核衣壳相作用, 实际上可能起着连接两个结构单位的桥梁作用。

VSV 是典型的弹状病毒, 它能侵染大多数动物。VSV 的两个血清型, 印第安那株和新泽西株的基因组之间仅有 10% 的同源性, 但它们有着明显的共性。VSV 基因组的 98% 以上被转录成五种 mRNA, 然后 95% 的 mRNA 编码顺序被翻译成病毒结构蛋白。VSV 的基因排列顺序是: 3'-前导-N-NS-M-G-L-5'、转录的结果产生前导>N>NS>M>G>L^[2] 的 mRNA 浓度梯度。

一、病毒的附着、侵入和脱外膜

弹状病毒能与寄主细胞受体结合的成份是糖蛋白 G。通过选择性水解去除糖蛋白使病毒侵染活力减少五倍, G 蛋白的抗体则能有效地中和病毒活性。另外含有热不稳定 G 蛋白的温度敏感型 (ts) 病毒突变体在加热后也不能侵染细胞。最近还发现 G 蛋白或含有 G 蛋白的病毒外膜能抑制病毒的侵染^[3]。在某些抗菌素存在下增殖的 VSV G 蛋白是非糖基化的, 但这种病毒的侵染活力并不亚于普通病毒, 因此 G 蛋白上的寡糖链对于病毒的附着是非必需的。

VSV 在 Vero 细胞上存在可饱和结合位点^[4], 它不受蛋白酶处理细胞的影响, 却能被细胞膜的一个普遍成分——磷脂酰丝氨酸所完全抑制^[5]。由于磷脂酰丝氨酸也抑制 VSV 噬斑的形成, 且病毒颗粒可与含有磷脂酰丝氨酸的脂质体结合, 所以磷脂酰丝氨酸很可能就是寄主细胞对 VSV 的受体或受体之一。另一个动物弹状病毒狂犬病毒在神经和肌肉交界处的聚集, 能被可与乙酰胆碱结合的物质抑制, 因此乙酰胆碱被认为是狂犬病毒的受体^[6]。这一结论有助于解释狂犬病毒的亲神经特性, 但由于在体外狂犬病毒也能侵染非神经细胞, 因此它也许还能识别其他细胞受体。

尽管弹状病毒有一个脂质外膜, 但它们并不通过直接融合细胞膜而是藉内噬进入细胞^[7-10]。不象付粘病毒, 弹状病毒不含融合蛋白, 只有在将病毒离心到细胞上或在酸性 pH 条件下才能观察到融合细胞膜。电镜研究表明, 细胞结合的 VSV 在质膜的凹陷区域聚集, 然后出现在由这些区域内噬而形成的细胞质泡囊中。抑制剂研究证实了内噬是继病毒侵染后的一个步骤^[11]。进入细胞的病毒颗粒最终在溶酶体中出现。溶酶体的低 pH 环境诱导了病毒和溶酶体的膜融合, 致使病毒脱外膜和释放核衣壳进入细胞质^[12]。诸如氯化铵和氯奎等亲溶酶体试剂能在溶酶体上聚集并使其 pH 值上升到不发生 VSV 融合膜的水平。在侵染早期加入这些抑制剂, 不影响 VSV 结合和侵入细胞, 但最终回收的病毒的量却大大减少了^[13]。通过测定 RNA 合成来研究另外一些亲溶酶体的胺类时发现, 在病毒侵染的同时加入这些胺类对病毒 RNA 合成的抑制最大, 加入的时间越晚抑

制的程度越低，并且通过洗去抑制剂可以去抑制^[14]。这些抑制剂研究都支持侵染的病毒在合成 RNA 以前通过溶酶体的假说。

二、病毒 RNA 的合成

任何负链 RNA 病毒侵染细胞后首先要进行转录。弹状病毒也是如此，它在宿主细胞内脱去外膜后就利用它自身携带的 RNA 聚合酶开始进行 mRNA 的合成。弹状病毒的转录产物包括五个单顺反子的 mRNA 和一个前导 RNA (图 2)。与真核 mRNA 相似，这些 mRNA 在 5' 端有 7mG 帽子，在 3' 端有 PolyA，后者是以每个基因末端 11 个碱基顺序为信号藉逐个递加的机制合成的。有证据表明 L 蛋白与甲基转移酶并且可能是鸟嘌呤甲基转移酶^[15] 以及 PolyA 聚合酶^[16] 活力有关。五种 mRNA 以后被翻译成五种病毒蛋白质。相反，前导 RNA 仅含 48 个碱基，没有帽子也没有 PolyA，是基因 3' 端转录产物，不被翻译。

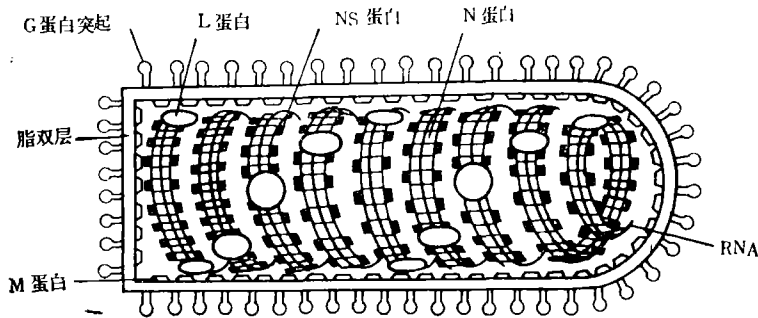


图 1 弹状病毒结构示意图

Fig 1 Structural model of rhabdovirus

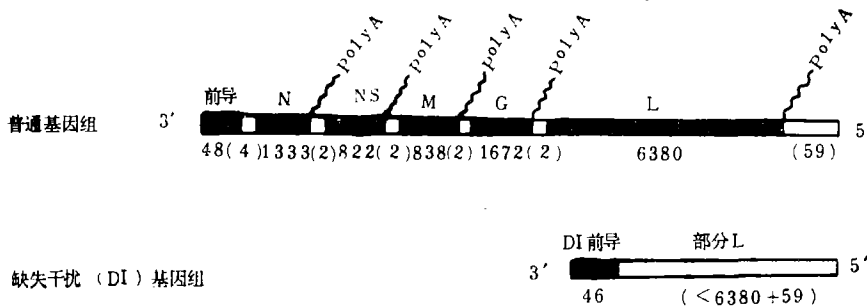


图 2 VSV 的普通和一类缺陷干扰粒子基因组的示意图

Fig 2 Diagram of the genomes of standard and one class of defective interfering particles of VSV.

与 RNA 结合的三个蛋白 L, NS 和 N 对于转录是必需的。早期研究表明，将 L 和 NS 蛋白以及 N-RNA 复合物混合可在体外再现转录过程。转录的模板实际上是由 N 蛋白与基因组紧密结合所形成的螺旋状复合物，去除 N 蛋白后的病毒 RNA 不能成为病毒聚合酶的模板。L 和 NS 蛋白由于两者对于转录都是必需的，因而被认为是构成聚合

酶的不同亚基。纯化的 L 蛋白在体外能单独以 N-RNA 复合物为模板起始一些小分子寡聚核苷酸的合成, 但需要 NS 蛋白去延长这些产物以合成完整 mRNA 分子^[17]。在体内, L 基因的低水平表达足以使一个 L 缺陷型突变体得到恢复; 有趣的是, L 蛋白过量会抑制复制^[18]。

尽管寄主范围截然不同, 植物弹状病毒在 RNA 聚合酶性质和体外转录条件上与 VSV 非常相似。目前已报道的具有 RNA 聚合酶活力的植物弹状病毒还不多, 有莴苣坏死黄化病毒 (LNYV)^[19,20], 硬花球花椰菜坏死黄化病毒 (BNYV)^[21] 和小麦丛矮病毒 (WRSV)^[22] 等。WRSV 是在中国发现的危害多种重要经济作物的病原体, 它的基因组比 VSV 的略大, 约为 4.4×10^6 ^[23]。WRSV 的体外转录需要 L 和 NS 蛋白与 N-RNA 复合物同时共存, 而且去除蛋白的基因组不能代替 N-RNA 复合物作转录的模板^[24]。

VSV 的转录是有顺序和极性的, 每个基因的转录都需要对位于其 3' 端的所有基因的前转录。人们提出了两个转录模型来说明弹状病毒 mRNA 的单顺反子性质和顺序转录的特点。多启动子模型假设, 在基因组中的每一个基因都有各自的启动子和聚合酶进入位点^[25], 其实验根据是, 在体外通过紫外照射或在反应混合物中省略 GTP 和 UTP 来限制转录时, 合成的产物是对应于各种 mRNA 的 5' 末端的寡聚核苷酸, 表明聚合酶确实能在各自基因正确位点上起始 RNA 合成。单启动子模型则认为, 基因组只有位于其 3' 端唯一的聚合酶进入位点^[26,27], 其证据是, 在不完全反应 (-U, G) 条件下重新组合聚合酶和模板时, 只合成对应于基因组第一个转录产物即前导 RNA 的 5' 端的寡聚核苷酸。前一个模型产生单顺反子的 mRNA, 第二个模型则导致顺序转录。对于单启动子模型如何产生单顺反子的 mRNA 又有两种解释, 一是通过核酸酶加工一个全长前体; 一是通过终止/起始机制, 即聚合酶沿着基因组顺序移动并在每个基因的两端起始和终止转录。以三磷酸酯起头的寡聚核苷酸和共价相连的转录产物的发现分别支持两种假说, 究竟谁是谁非? 这个问题与病毒 RNA 的复制机制密切相关, 因而非常重要。

弹状病毒的复制分两个阶段进行 (图 3)。先是以负链核衣壳为模板合成正链 RNA, 后者被新生 N 蛋白包装成核衣壳, 然后正链核衣壳作为模板合成子代负链 RNA。人们运用体外转录和翻译的偶联体系^[28-30] 以及一个 VSV 突变体—(polR)^[31] 对 VSV 的复制进行了研究。核衣壳的结构蛋白 N, NS 和 L 均与复制有关。由于转录和复制使用同一个模板 (N-RNA), 所以这两个过程都需要同样的聚合酶 (L, NS) 也就不足为奇。关键是转录和复制如何截然分开又如何调控。

已经知道翻译总是与转录偶联进行的, 而与转录不同的是, 复制依赖于病毒蛋白合成。那么哪些病毒蛋白的合成对于复制是必要的呢? 一个是缺失了 L 基因的 VSV 突变体 (HRLTI) 在无辅助病毒存在下能进行低水平复制, 因此新生 L 蛋白对复制不是必需的。在体外偶联体系中加入从 cDNA 得到的 N-mRNA 能维持 VSV 的一种缺陷干扰颗粒 (或 DI 颗粒, 病毒复制错误的产物, 缺失了大部分基因以致转录只产生前导 RNA) 的复制^[28], 表明新生 N 蛋白与 RNA 产物的作用足以克服终止或酶加工从而保证 DI 颗粒的复制。

N 蛋白结合 RNA 是有选择性的。尽管 mRNA 含有 96% 以上的正链基因组 RNA 的顺序, 但 N 蛋白只与正负链基因组 RNA 结合。有人认为前导 RNA 顺序决定了 N 蛋

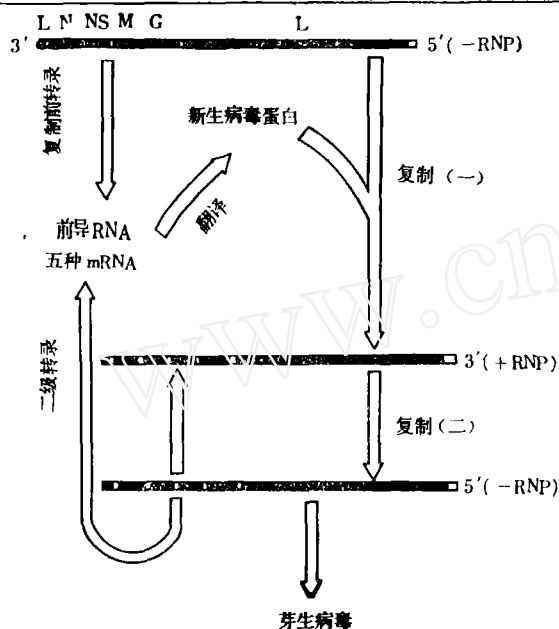


图3 弹状病毒复制周期示意图

Fig 3 Diagram of replication cycle of rhabdovirus.

WRSV 中 N 蛋白酶加工现象的发现^[34]可能对阐明这一调控机制起重要作用。WRSV 经 SDS-梯度 PAGE 产生两条 N 蛋白带, 分别命名为 N1 (46kd) 和 N2 (44kd)。末端氨基酸分析和蛋白质双向指纹图谱研究表明, N1 是 N2 的前体, 它们在 N 末端相差十几个氨基酸, 这一小肽与激素的信号肽大小相当。用纯化的 WRSV 核衣壳制剂处理¹²⁵I 标记的 N1 45 小时后, 发现部分 N1 变为 N2, 可见该专一的蛋白水解酶活力由核衣壳携带。由于胰蛋白酶水解 N1 的产物中不含 N2, 说明从 N1 至 N2 的转变不是没有意义的降解。另外, WRSV 核衣壳制剂中存在着相当多的小圆盘, 其组成是 N2 蛋白和不到 4S 的小分子 RNA, 该小分子 RNA 是否就是前导 RNA 还有待确定, 但可能性是很大的, 因为已知 N 蛋白专一地与前导顺序结合, 而且在 VSV 侵染的细胞质中也发现有与 N 蛋白复合的前导 RNA 存在。如果答案是肯定的, 那么也可以说, 至少在 WRSV 的情况下, N1 的酶加工及其产物 N2 与前导 RNA 的相互作用才是调控转录和复制的关键。

三、病毒蛋白质的合成和成熟

弹状病毒蛋白质合成的调节是在转录水平上进行的, 病毒蛋白质合成的量与相应 mRNA 的量成比例, 因此 N 蛋白的量是最丰富的, L 蛋白是最少的。每一个蛋白在翻译后都要经过一个成熟的过程, 最终转到细胞膜上参与病毒颗粒的装配和成熟。

与 RNA 的复制相协调, 弹状病毒的核衣壳作为一个独立的结构在细胞质中进行装配。核衣壳的主要结构蛋白是 N 蛋白, 新生 N 蛋白在装配以前先在细胞质上形成一个可溶性 N 蛋白库。如果说 N 蛋白在合成后需要加工和成熟, 那么由核衣壳携带的专一蛋白水解酶活力在前体 N1 蛋白的 N 端切除一个小肽产生 N2 蛋白的过程可能就是其中之一。N 蛋白并不覆盖基因组的所有碱基, 因为核衣壳和 RNA 对于诸如硫酸二甲酯的

的选择性包装^[32]。体外竞争实验表明, N 蛋白优先与前导 RNA 结合, 并且结合是从 5' 端开始的。前导顺序的 5' 端 18 个碱基是高度保守的, 其中重复五次的每三个碱基一个腺嘌呤的顺序被认为是 N 蛋白结合的起始信号, mRNA 由于缺少这一起始信号因而不被包装。N 蛋白合成后在细胞质中逐渐聚集成一个蛋白库。有人认为 N 蛋白库的大小可能调节转录和复制^[33], 即当 N 蛋白库大时, N 蛋白与新生前导顺序结合, 避免了终止或酶加工, 从而复制出正链核衣壳; 而当 N 蛋白库小时, 前导 RNA 也许在能被 N 蛋白包装以前已脱离模板, 从而导致前导 RNA 和五种 mRNA 的转录。

甲基化试剂的修饰是同等的底物。N 蛋白参与导致正负链核衣壳在细胞质中的聚集，其中正链核衣壳留在细胞质中作为负链 RNA 合成的模板；新合成的负链核衣壳既可留在细胞质中作为 mRNA 合成（二级转录）或正链 RNA 复制的模板，也可转移到细胞膜上进一步装配病毒颗粒。

NS 蛋白是一个磷酸化蛋白，用双向 PAGE 能解析多达 13 种不同磷酸化的 NS^[36]。NS 在 Ser 和 Thr 残基上进行高度磷酸化，在幼仓鼠肾（BFK）细胞中，NS 分子至少有 21 个不同位点能被不同程度地磷酸化，而不同的磷酸化形式很可能影响 NS 蛋白的功能^[37]。已知高度磷酸化的 NS 能维持体外转录，而含低水平磷酸酯的 NS 则不能^[38]。尽管 NS 蛋白在病毒粒子和核衣壳中只是一个小组分，但它在感染的细胞中却是一个主要病毒蛋白。脉冲标记研究表明，大约 75% 的新生 NS 分子留在细胞质中，剩下的 25% 与 L 蛋白相协调进入复制中的核衣壳。在细胞质中没有发现 L 蛋白库，它在合成后立即进入核衣壳。已经知道，没有 NS 存在就不能发生 L 的结合，而 NS 则可以在没有 L 存在下与核衣壳结合直至饱和。最近发现纯化的 L 蛋白带有蛋白激酶活力，在体外它优先对 NS 的 Ser 残基进行磷酸化^[39]。阻断 NS 的磷酸化将导致 RNA 合成的停止，表明 L 对 NS 的磷酸化直接在转录过程中起作用。

两种血清型 VSV 的 N, M 和 G 蛋白在氨基酸顺序上都是高度保守的，但 NS 蛋白仅有 30% 的同源性^[40]。然而，这两种病毒的 NS 蛋白却具有一些结构上的共性：一个带负电荷的 N 末端区域，18 个分布在该多肽上的保守的潜在磷酸化位点（Ser 或 Thr）^[41]，和处于 C 末端高度保守的 21 个氨基酸。如图 4 所示，占据 NS 蛋白一半的带负电荷的 N 末端（区域 I）也许直接与 N 蛋白作用，以使聚合酶 L 可接近 RNA 模板。此区域的三分之一为磷酸化的 Thr 和 Ser 残基（P）^[42-44]，并且抗磷酸酯酶的处理^[45]。这样，此区域不仅由于含有酸性和磷酸化的氨基酸残基而带高负电荷，而且由于这些磷酸化的残基被埋置在多肽的三级结构中，从而使得此区域的空间构象也被确定了。氨基酸 213 到 247 是 NS 蛋白的第二个功能区域，它与 L 蛋白结合 NS 蛋白有关^[46]。L 结合 NS 后再反过来与 N-RNA 复合物作用从而起始 RNA 合成。区域 II 含有两个 Ser 残基（SS），它们在两种血清型 VSV 之间是保守的，L 蛋白携带的蛋白激酶活力对 SS 或其中之一磷酸化对于转录也许是必需的。NS 蛋白的第三个功能区域是 C 末端保守的 21 个氨基酸。区域 III 对于转录可能没有重要贡献，但它与 N-RNA 复合物紧密结合；或者当需要 NS 与 N 蛋白进行有限相互作用，区域 III 也许起着某种作用，使 N 蛋白能有效地结合新生前导 RNA 链而导致复制的起始。

基于目前对 L 和 NS 蛋白的结构和功能的认识，最近 Banerjee 提出了一个转录过程中病毒蛋白质相互作用的模型（图 5）^[47]。该模型认为，当核衣壳处于非活性状态时，NS 蛋白沿核衣壳链均一地结合，具催化功能的 L 蛋白则被设置在模板的特定位置

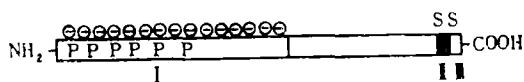


图 4 NS 蛋白的三个功能区域

Fig 4 Three functional domains of NS protein of VSV

上,可能是与一个子系 NS 分子结合,使得被定位的 L 蛋白能够起始各个基因的转录。转

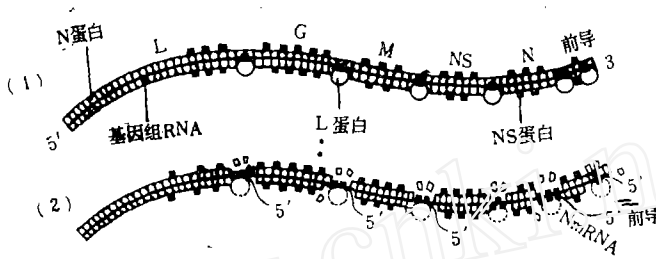


图5 VSV RNP 蛋白质相互作用模型。(1)转录前, (2)转录中
Fig 5 Protein interaction model of VSV nucleocapsid
(1) Before transcription
(2) In the course of transcription

录开始后,随着 L 蛋白移动到各个新的区域,它便与预先连接在那里的 NS 蛋白结合,结果把与 RNA 紧密结合的 N 蛋白置换出来,使得 L 蛋白接近模板并起始转录。L 蛋白对 NS 蛋白区域 II 的磷酸化也许启动了 NS 蛋白与模板的紧密结合,NS 蛋白的高电荷部分则直接与 N 蛋白相作用。NS 分子数量的增加对于从基因组 3' 端开始各个基因的进一步转录是重要的,结果在模板的不同起始位点上形成了一个 NS 蛋白的浓度梯度,其次序为:前导 > N > NS > M > G > L。这样,某个基因转录的减少就反映了为在该基因起始位点上聚集 NS 分子所需时间的增加。

与病毒的另外四种结构蛋白不同,G 蛋白总是膜结合的,并且发现 G 蛋白的 mRNA 存在于膜结合的核糖体中,G 蛋白在合成过程中和合成后要经过一个复杂的加工和成熟过程。包括蛋白水解酶水解新生 N 末端,寡糖链的连接和加工,以及酯肪酸的加成等^[48-51]。G 蛋白成熟后被转移到细胞膜上聚集起来,在那里 G 蛋白的 C 末端伸进细胞质,而大部分多肽链被留在细胞膜的外表面。

M 蛋白的成熟比较简单,尽管它是一个膜蛋白,却在自由的多聚核糖体上翻译。虽然 M 蛋白也与核衣壳作用,但它在合成好后并不在核衣壳上聚集,而是在形成一个小的可溶性细胞质 M 蛋白库后直接参入病毒颗粒的装配。M 蛋白一旦与膜或核衣壳开始作用,此后病毒颗粒的装配步骤便发生得如此之快以致无法进行测定。

四、病毒颗粒的装配

病毒的成熟是一个复杂的过程,它需要膜结合的 G 蛋白,可溶性 M 蛋白以及核衣壳都在膜的不同位点上进行装配。尽管缺少 G 或 N 蛋白的“病毒粒子”都已被鉴定,但还从没发现不含 M 蛋白的病毒颗粒,因此看来 M 蛋白对于病毒颗粒的装配是绝对需要的。对病毒颗粒进行化学交联后发现能产生 G-M 和 N-M 两种二聚体,可见 M 蛋白与 G 和 N 蛋白之间具有亲和力。人们相信, M 蛋白的功能是作为连接病毒外膜和核衣壳的桥梁。另外, M 蛋白能诱导核衣壳从伸展的结构变成压缩的线团或螺旋状结构。对 VSV 突变体的研究表明, M 蛋白可能先与伸进细胞质内的 G 蛋白的羧基末端进行作用,然后与核衣壳相作用导致病毒颗粒的装配。

野生型病毒侵染细胞后, 至少有 75% 结合在细胞膜表面的 G 蛋白在整个侵染周期中是高度流动性的, 只有少数 G 蛋白在某段时间内在病毒颗粒装配的成核位点上聚集^[52]。某些 M 蛋白的 ts 型突变体在许可温度下与野生型相比, 可流动的 G 蛋白大大减少了。因此, 对于野生型病毒的装配, M-G 复合物的形成是一个限速步骤; 而对于上述突变体颗粒的装配, 限制速率的则是一个以后的步骤^[58]。由于这些突变的 M 与核衣壳的相互作用比通常情况下的要弱得多, 因此 M 与核衣壳的相互作用很可能是这些突变体颗粒装配的限速步骤, 并且它一定是继 M-G 相互作用之后发生的^[54]。所以病毒颗粒的装配可能是通过 M 蛋白引起 G 蛋白的局部聚集继而导致核衣壳的迅速结合而完成的。

弹状病毒外膜的脂质组成类似于寄主细胞膜, 但寄主细胞的膜蛋白却被病毒从其外膜中全部排除掉了, 只是还不知道病毒是如何选择寄主脂质和排除寄主膜蛋白的。

一个有趣的问题是, 如何选择正负链核衣壳进行病毒颗粒的装配? 弹状病毒的正链和负链基因组 RNA 是相似的, 并且两者被 N 蛋白包装成核衣壳, 然而只有负链核衣壳才能被装配成完整病毒颗粒。因此看来正负链基因组之间一级结构的不同在病毒颗粒的成熟过程中必定被识别出来。问题是, 哪一个蛋白能够识别这一核苷酸顺序的不同? 按照推理, M 蛋白是唯一合乎逻辑的候选者。

参 考 文 献

- [1] Thomas, D. et al., 1985, *J. Virol.* 54: 598-607.
- [2] Iverson, L. E. and Rose, J. K., 1981, *Cell* 23: 477-484.
- [3] Gaedigk, K. et al., 1986, *J. Gen. Virol.* 67: 2763-2773.
- [4] Schlegel, R. et al., 1982, *J. Virol.* 43: 871-875.
- [5] Schlegel, R. et al., 1983, *Cell* 32: 639-646.
- [6] Lentz, T. L. et al., 1981, *Science* 215: 182-184.
- [7] Superti, F. et al., 1987, *J. Gen. Virol.* 68: 387-399.
- [8] Adam, G. and Gaedigk, K., 1986, *J. Gen. Virol.* 67: 2775-2780.
- [9] Superti, F. et al., 1985, *Drugs and Experimental Clinical Research* 11: 69-74.
- [10] Superti, F. et al., 1984, *J. Gen. Virol.* 65: 781-789.
- [11] Schlegel, R. et al., 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 2291-2295.
- [12] Mifune, K. et al., 1982, *FEBS Lett.* 137: 293-297.
- [13] Matlin, K. S. et al., 1982, *J. Mol. Biol.* 156: 609-631.
- [14] Miller, D. K. and Lenard, J., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 3605-3609.
- [15] Horikami, S. M. and Moyer, S. A., 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 7694-7698.
- [16] Hunt, D. M. et al., 1984, *J. Virol.* 52: 515-521.
- [17] De, B. P. and Banerjee, A. K., 1985, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 126: 40-49.
- [18] Schubert, M. et al., 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 7984-7988.
- [19] Francki, R. I. B. and Randles, J. W., 1972, *Virology* 42: 270-275.
- [20] Toriyama, S. and Peters, D., 1980, *J. Gen. Virol.* 50: 125-134.

- [21] Toriyama, S. and Peters, D., 1981, *J. Gen. Virol.* **56** : 59-66.
- [22] 孙伟, 裘祖坝, 曹天钦, 1987, 中国科学, B辑 第9期 : 940-946
- [23] 孙伟, 彭海, 裘祖坝, 1986, 病毒学报 **2** : 60-64.
- [24] 孙伟, 裘祖坝, 曹天钦, 1988, 中国科学, B辑, 待发表.
- [25] Chanda, P.K. and Banerjee, A.K., 1981, *J. Virol.* **39** : 93-103.
- [26] Emerson, S.U., 1982, *Cell* **31** : 635-642.
- [27] Iverson, L.E. and Rose, J.K., 1982, *J. Virol.* **44** : 366-365.
- [28] Patton, J.T. et al., 1984, *J. Virol.* **49** : 303-309.
- [29] Peluso, R.W. and Moyer, S.A., 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80** : 3198-3202.
- [30] Hill, V.M. and Summers, U.F., 1982, *Virology* **123** : 407-419.
- [31] Perrault, J. et al., 1983, *Cell* **35** : 175-185.
- [32] Blumberg, B.M. et al., 1981, *Cell* **23** : 837-845.
- [33] Emerson, S.U., 1986, In *Fundamental Virology* (B.N. Fields and D.N. Knipe, eds.), Raven Press, New York, pp. 477-490.
- [34] 裘祖坝, 郑巧兮, 1986, 生物化学杂志 **2** : 47-51.
- [35] Lazzarini, R.A. et al., 1981, *Cell* **26** : 145-154.
- [36] Hsu, C.-H. and Kingsbury, D.W., 1982, *J. Virol.* **42** : 342-345.
- [37] Hsu, C.-H. et al., 1982, *J. Virol.* **43** : 104-112.
- [38] Kingsford, L. and Emerson, S.U., 1980, *J. Virol.* **33** : 1097-1105.
- [39] Sánchez, A. et al., 1985, *J. Gen. Virol.* **66** : 1025-1036.
- [40] Gill, D.S. and Banerjee, A.K., 1985, *J. Virol.* **55** : 60-66.
- [41] Rae, B.P. and Elliott, R.M., 1986, *J. Gen. Virol.* **67** : 1351-1360.
- [42] Bell, J.C. and Prevec, L., 1985, *J. Virol.* **54** : 697-702.
- [43] Hsu, C.-H. and Kingsbury, D.W., 1985, *J. Biol. Chem.* **260** : 8990-8995.
- [44] Marnell, L.L. and Summers, D.F., 1984, *J. Biol. Chem.* **259** : 13518-13524.
- [45] Masters, P.S. and Banerjee, A.K., 1986, *Virology* **154** : 259-270.
- [46] Gill, D.S. et al., 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83** : 8873-8877.
- [47] Banerjee, A.K., 1987, *Cell* **48** : 363-364.
- [48] Zilberstein, A. et al., 1981, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **46** : 785-795.
- [49] Bergmann, J.E. et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78** : 1746-1750.
- [50] Capone, J. et al., 1982, *J. Biol. Chem.* **257** : 16-19.
- [51] Schmidt, M.F. and Schlesinger, M.J., 1980, *J. Biol. Chem.* **255** : 3334-3339.
- [52] Johnson, D.C. et al., 1981, *Cell* **23** : 423-431.
- [53] Reidler, J.A. et al., 1981, *Biochemistry* **20** : 1345-1349.
- [54] Wilson, T. and Lenard, J., 1981, *Biochemistry* **20** : 1349-1354.