17(3):289 - 295 August 2002

# 病毒对细胞凋亡的影响及作用机理\*

张小霞,张忠信\*\*

(中国科学院武汉病毒研究所, 湖北武汉 430071)

## Research Advances on the Mechanism of Viruses Affecting Apoptosis

ZHANG Xiao-xia, ZHANG Zhong-xin\*\*

(Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wahan 430071, China)

关键词: 病毒;细胞凋亡;调控

中图分类号: Q939.4 文章标识码: A 文章编号: 1003-5125(2002)03-0289-07

自 Kerr 等 1972 年提出细胞凋亡(apoptosis)概念以来,这一生物学现象的研究已受到广泛重视,细胞凋亡是细胞在一定的生理或病理条件下,遵循自身程序进行自杀的过程,但它与程序化细胞死亡(PCD)不是同一现象[1]。程序化细胞死亡具有严格的基因时控性,一定时间内使某些细胞死亡而让另外一些细胞新生,其调控是非常精确的。细胞凋亡虽也涉及基因调控,但它只是瞬时发生的形态学变化过程,它以细胞皱缩,胞浆致密,染色质浓缩成大小不等的块状,DNA 梯级性降解,细胞膜内陷形成多个凋亡小体等生化和形态学变化为其特征。

细胞凋亡的主要功能是清除那些对整个机体有害的细胞,为抵抗病毒感染和癌症发生提供一种机制。病毒感染细胞通常被病毒专一性 T 淋巴细胞或由某些细胞因子启动的细胞凋亡程序识别并摧毁。一些病毒在感染期间直接诱导细胞凋亡。与此同时,许多病毒为了有利于自身的复制而得到更多的子代,已进化出阻碍细胞凋亡并延长宿主细胞历期的机制。由于病毒是一类分子生物,病毒蛋白以分子形式参与细胞凋亡的调控,利用病毒与细胞相互作用研究细胞凋亡调控的生化途径具有重要意义<sup>[2]</sup>。本文就近年来病毒分子参与细胞凋亡调控的研究进展加以简述,以飧读者。

## 1 细胞凋亡调控的生化途径

细胞调亡调控的生化途径实际上是一个信号传

导系统,对于这一系统的研究已取得了很大进展。 虽然这一系统中许多方面仍不清楚,但 p53 和 Caspases 在细胞凋亡调控中的作用已经确定(图 1)。

p53 又称抑癌蛋白,它是一种分子量为 53kD 的核磷蛋白。人类 p53 蛋白含有 393 个氨基酸残基,从结构和功能上分为四个区,其中 N 端的前 42 个氨基酸残基构成转录活化区,这个区以基本转录机制正调节基因的表达。p53 是一种转录调节因子。它能促进多种基因的表达,进而诱导细胞凋亡。p53 还能通过一些未知途径活化 Caspases,促进细胞凋亡发生。

Caspases 实际上是一组系列化蛋白酶的总称,目前已发现有 13 种以上<sup>[1]</sup>,分别命名为 Caspase - 1、Caspase - 2 等,它们都是 ICE/CED - 3 的同源物。Caspase 中的"C"代表这种蛋白酶具有半胱氨酸(Cysteine)蛋白酶活性,"aspase"表示其在天冬氨酸(asparic acid)后切割蛋白。Caspase 中文译名为半胱氨酸天冬氨酸酶,简称为半胱天冬酶。半胱天冬酶在细胞凋亡调控的生化途径中处于中心位置,它平常以原酶形式存在,一旦活化后形成异源双体,促使细胞凋亡。

值得一提的是, 野生型 p53 促进细胞凋亡, p53 突变体则抑制细胞凋亡。另外并不是所有的细胞凋亡都经 p53 调控,还有许多因子可以不依赖 p53 调控细胞凋亡。

收稿日期:2001-12-04,修回日期:2002-01-16

<sup>\*</sup> 基金项目:国家 863 课题(2001AA246014);中国科学院农办重大课题(NK 十五-B-07-04) 作者简介:张小霞(1974-),女,河南省藉,助研,研究方向为病毒分子生物学。

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:张忠信(1957-), 男, 山西省藉, 副研, 研究方向为昆虫病毒学。Correspondence author.

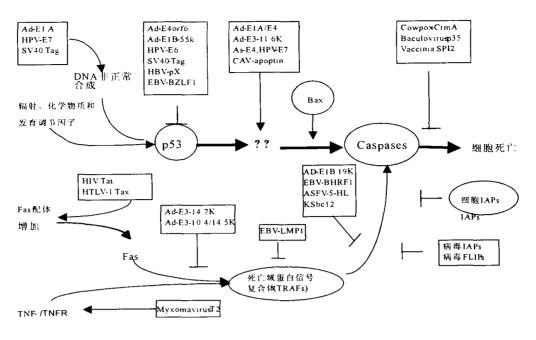


图 1 病毒蛋白对细胞凋亡影响的作用途径

Fig. 1 Viral proteins which affect apoptsis

Ad:腺病毒, HPV:人类乳头瘤病毒, HBV:乙肝病毒, CAV:巨细胞病毒, HIV:人免疫缺陷病病毒

## 2 抑制细胞凋亡的病毒蛋白

目前已发现 24 种以上病毒蛋白能抑制细胞凋亡(表 1),随着研究工作的深入,将会发现更多的病毒蛋白能对细胞凋亡的生化途径进行调控。这些病毒蛋白来源不同,调控机制各异,下面仅以动物病毒为对象,对部分病毒蛋白参与细胞凋亡调控的研究进展作以介绍。

### 2.1 腺病毒科(Adenoviridae)

腺病毒科的人类腺病毒是双链 DNA 病毒,它对增殖期细胞和静止期细胞均有感染能力。其基因组 E1A 区、E1B 区、E3 区和 E4 区编码的蛋白都可能影响受染细胞凋亡的发生。1981 年, Ezoe 等使用能产生 Cyt/Deg 的腺病毒突变体感受感染细胞,伴随着宿主和病毒 DNA 的降解,细胞迅速死亡,这是首次关于病毒调控细胞凋亡的研究报道<sup>[3]</sup>。后来的研究表明,这一突变体病毒表达 E1A 蛋白而缺失E1B19K 蛋白功能。在缺少 E1B19K 的感染细胞中,E1A 诱导细胞凋亡。E1A 对细胞凋亡的诱导通过 p53 介导完成。在一般情况下,p53 极不稳定,在细胞中含量很低,E1A 的表达使 p53 趋于稳定,在细胞中含量很低,E1A 的表达使 p53 趋于稳定,在细胞中大量聚集,由此引发细胞凋亡<sup>[4]</sup>。E1A 蛋白还能与 pRb 和其它细胞蛋白相互作用,刺激宿主细

胞 DNA 合成,促进静止期细胞分裂。

E1A 蛋白经 p53 介导细胞凋亡能被 E1B 区的两个基因产物所抑制。这两种蛋白一个是E1B19K,另一个是 E1B55K。两种蛋白还能共同与E1A 作用而诱导细胞转化<sup>[5]</sup>。E1B55K 蛋白干扰经p53 介导细胞凋亡的途径是直接与 p53 结合使其失活,抑制由 E1A 表达诱导的细胞凋亡,而不是阻止p53 在同源 DNA 上的吸附。

E1B19K 蛋白与 Bcl-2 蛋白在重要氨基酸序列上非常相似,它也是 Bcl-2 的功能性同源物。E1B19K 蛋白能与 Bcl-2 家族的三个细胞凋亡正调控子 Bax、Bak 和 Bik 相互作用,且作用方式与 Bcl-2 类似。

E1B19K 蛋白能抑制肿瘤坏死因子(TNF  $-\alpha$ ) 和 Fas 配体(Fasl)介导的细胞凋亡。由于 TNF  $-\alpha$  和 Fasl 是通过活化 Caspases 诱导细胞凋亡,因而预示 E1B19K 的作用是调控 Caspases。为了支持这一观点,后来的研究证明,E1B19K 和 Bcl -2 都是通过抑制蛋白酶对 Caspases 成份 Poly (ADP - ribose)的切割,从而防止经 E1A 诱导的 Caspases 加工活化[6]。

#### 表 1 抑制细胞凋亡的病毒及病毒蛋白

Table 1 Viruses and viral proteins that inhibit apoptsis

病毒	抑制细胞凋亡蛋白 viral proteins that
viruses	inhibit apoptsis
腺病毒 Adenovirus	E1B 19K, E1B 55K, E3 14.7K
	E3 10.4/14.5K
非洲猪瘟病毒 African swine fever virus	LMW5 - HL
牛乳头瘤病毒 BPVs	E5, E8
杆状病毒 Baculovirus	P35, IAP
牛痘病毒 cowpox virus	CrmA
EB 病毒 EBV	LMP1, BHRF1
乙肝病毒 HBV	pX
丙肝病毒 HCV	核心蛋白
人类巨细胞病毒 HCMV	IE1, IE2
Saimiri 疱疹病毒	ORF16 产物
Herpes virus saimiri	OKF10 / 42
人乳头瘤病毒 HPV	E6
单纯疱疹病毒 HSV	γ34.5 基因产物
γ-疱疹病毒 Gamma Herpesvirus	vFLIPs
KSHV	KSbcl - 2
粘液瘤病毒 Myxomavirus	T2
SV40	大T抗原

腺病毒 E3 区上编码的三个蛋白也能抑制细胞 凋亡,这三个蛋白分别是 E3-14.7K 和 E3-10.4K/14.5K异源双体蛋白,它们能抑制 TNF 及 Fas 诱导的细胞凋亡<sup>[7]</sup>。TNF 诱导细胞凋亡过程 中,磷酸酯酶在质膜上的移位是一个必需步骤,E3 -10.4K/14.5K异源双体蛋白能通过阻止这种移位 而抑制细胞凋亡。异源双体蛋白还能间接地使感染 细胞表面的 Fas 表达失败,抑制由 Fas 诱导的细胞 凋亡。E3-14.7K 蛋白不仅能通过部分阻止细胞 花生四烯酸的释放,间接抑制由 TNF 诱导的细胞凋 亡,而且能直接与 Caspase - 8 /FLICE 相互作用,抑 制由 Fas 引发的细胞凋亡<sup>[8]</sup>。另外, E3-14.7K 蛋 白在细胞上还有一个靶蛋白 FIP2, 它是一种具亮氨 酸链式结构蛋白[9]。它由 TNF -  $\alpha$  诱导细胞产生、 其作用是直接与 14.7K 蛋白作用而使病毒蛋白失 效。

腺病毒 E4 区 ORF - 6 编码的蛋白也能抑制 p53 介导的细胞凋亡。在腺病毒感染的细胞中,防止 p53 累积需要 E4 orf - 6 的参与<sup>[10]</sup>,且 E4 orf - 6 与 E1B55k 形成复合体,这个复合体与 p53 相互作用使其稳定性降低,使感染细胞中的 p53 维持在一个极低水平。

除了人类腺病毒编码抗细胞凋亡蛋白外, 腺病毒科的鸡腺病毒也编码一个 30kD 蛋白, 命名为 GAM<sub>1</sub>, 它能像 Bcl-2 和 E1B19K 蛋白那样, 在悬浮

培养的类上皮细胞中, 抑制由  $TNF - \alpha$  处理或异源 病毒感染引发的细胞凋亡 [11]。虽然  $GAM_I$  与 Bcl - 2 和 E1B19K 没有序列同源性, 但它们功能相似, 都能抑制  $TNF - \alpha$  诱导的 NF - kB 转录因子活化。

#### 2.2 杆状病毒科(Baculoviridae)

杆状病毒科病毒是专一性感染昆虫和其它节肢 动物的 DNA 病毒, 它的模式病毒是苜蓿丫纹夜蛾 核多角体病毒(AcNPV)。AcNPV的一个突变株感 染昆虫细胞时引发细胞凋亡,而且在体内或体外的 感染力均下降。进一步的研究发现,该病毒突变株 基因组在 p35 基因上发生改变, 野生型病毒可互补 突变标缺失的功能,这些结果说明 p35 蛋白具有抑 制细胞凋亡的功能[12]。杆状病毒 p35 蛋白不仅能 抑制线虫和昆虫的发育性细胞凋亡,而且能抑制哺 乳动物细胞中由 Fas 和 TNF-α引发的细胞死亡. 能阻止由生长因子缺失而产生的神经细胞死亡[13]。 p35 蛋白的作用位点是细胞凋亡途径中的 Caspases, 它能与多种活化的 Caspases 结合成稳定的复合体, 通过控制 Caspases 功能而抑制细胞凋亡。当病毒感 染昆虫细胞时, p35 阻止由感染引发的靶 Caspases 的活性。从而抑制感染细胞凋亡的发生。

杆状病毒还编码一组称为 IAP 的抗细胞凋亡蛋白。IAP 首先从 OpNPV 和 CpGV 发现,用这两种杆状病毒 *iap* 基因取代 AcNPV 的 p35 基因,构建的重组病毒感染细胞时同样抑制细胞凋亡的发生<sup>[14]</sup>。

IAP蛋白有一些与 Bcl – 2 类似的结构特征,它的 C – 末端有一个具  $C_3HC_4$  基元的锌指结构 (Ring), N—末端有两个富含半胱氨酸和组氨酸的重复区, 命名为杆状病毒 IAP 重复区(BIR)。早期的研究认为, IAP 的功能需要 BIRs 和 Ring 共同参与, 而近来的研究表明 [15], IAP 的单个 BIR 就有抗细胞凋亡功能。

杆状病毒 IAP 不仅能抑制宿主昆虫细胞的凋亡发生,而且能抑制哺乳动物细胞中由 Caspase 表达而诱发的细胞凋亡。IAP 蛋白的作用位点在 p35 阻止活化 Caspases 位点的上游或相同点<sup>[16]</sup>。

由于 IAP 蛋白不仅在杆状病毒中存在,而且在其它病毒,真菌及昆虫细胞和哺乳动物细胞中都广泛存在,它的结构、功能和分子进化研究已越来越受到重视<sup>[17]</sup>。1997年, Miller等发现杆状病毒 IAP 通过阻止秋粘虫细胞中 Caspases – 1 的活性而抑制细胞凋亡<sup>[18]</sup>,同时, Devercaux 等用一种细胞 IAP 与两

种以上其它 Caspases 相互作用,抑制细胞凋亡发生<sup>[19]</sup>,这说明 IAP 能抑制多种 Caspases 的功能。根据 IAP 含有 Ring 和 BIRs 基元序列的特征, Hay 等从果蝇和哺乳动物细胞中中发现了几种病毒 IAP 的同源物,其中两种同源蛋白能与肿瘤坏死因子受体(TNFR)及其信号成份相互作用<sup>[20]</sup>,因而认为, IAP 的作用位点在 TNF 和 Fas 信号通路的下游, IAP 通过防止 Caspases 活化而抑制细胞凋亡。

## 2.3 疱疹病毒科(Herpesviridae)

疱疹病毒科的 EB 病毒是侵染性单核细胞增多症的致病因子,它也与人类恶性淋巴肿瘤及鼻咽癌肿瘤相关联。EBV 通常在循环系统的 B 淋巴细胞中建立持续性感染。为了维持感染的长期性,EBV一方面感染具有长期记忆的 B 细胞,另一方面通过编码蛋白抑制细胞凋亡,使感染细胞的生命历期延长。

EBV 编码的潜伏性膜蛋白(LMP-I)具有抑制细胞凋亡的功能<sup>[21]</sup>。LMP-1 能使 Bcl-2 的表达提高,还能与 TNF 及 Fas 的信号级联成份相互作用,虽然 LMP-1 能使 p53 表达提高,但从总体上看,它抑制由 p53 介导的细胞凋亡。EBV 感染使一种细胞蛋白  $A_{20}$ 的表达提高<sup>[22]</sup>。 $A_{20}$ 是一种含 Ring结构的蛋白,它通过  $CD_{40}$ 信使的级联,使 B 淋巴细胞中  $A_{20}$ 和  $CD_{40}$ 的表达共同提高,  $CD_{40}$ 对于这些淋巴细胞的存活具有重要意义。LMP-1 和  $CD_{40}$ 都含有能与 TRAFs 作用的 PxQxT/S 基元,但作用的种类不同<sup>[23]</sup>,LMP-1 是同  $TRAF_1/TRAF_2$  异源聚合,形成的复合物调控细胞 IAP 抑制细胞凋亡。

EBV 还编码两个能与 p53 结合的蛋白,一个为 EBNA-5, 另一个是 BILF-1<sup>[24]</sup>。 EBNA-5 与 pRb 相作用, 使细胞周期活性下调, 抑制细胞凋亡。 BILF-1 的作用途径是与 NF-kB 的 65kD 亚单位 结合, 通过调控这个转录因子而促使细胞存活。 NF-kB 是一个多功能转录因子、它能被 TNF 家族中一些成员活化, 然后诱导一些细胞蛋白(如 A<sub>20</sub>等)的表达, 从而抑制细胞凋亡。

单纯疱疹病毒 I 型(HSV-1)是疱疹病毒科的一个重要成员,它编码  $\gamma_1$ 34.5 和  $U_s$ 3 两个抗细胞凋亡蛋白<sup>[25]</sup>。 $\gamma_1$ 34.5 蛋白在组织培养细胞中并非必需,但它能阻止成神经细胞瘤细胞中蛋白质的合成。这种蛋白合成的停止将抑制细胞凋亡。 $U_s$ 3 蛋白是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它抑制由病毒感染引发的细胞凋亡。

疱疹病毒 Saimiri 的 ORF16 编码一个与 Bcl -2 同源蛋白,它能与 Bcl -2、Bax 形成异源双体,抑制由异源病毒感染引发的细胞凋亡<sup>[26]</sup>,但它不含 Bcl -2 的 BH<sub>3</sub> 区,这似乎说明 BH<sub>3</sub> 对 Bcl -2 的抗细胞凋亡活性并非必需。

KSHV 是一种与 kaposi's 病原相关疱疹病毒,它编码一个 Bcl - 2 同源蛋白,称作 KSblc -  $2^{[27]}$ ,该蛋白在人类细胞和酵母细胞中均能防止 Bax 的细胞毒性,并能抑制由异源病毒感染产生的细胞凋亡。 KSbcl - 2 在整个序列上与 Bcl - 2 同源性不高,但它与 Bcl - 2 的 BH<sub>1</sub> 和 BH<sub>2</sub> 有很高的区域同源性。 KSbcl - 2 没有 BH<sub>3</sub> 同源区,这再次说明 BH<sub>3</sub> 对于抗细胞凋亡活性是非必需的。

疱疹病毒中还有一个 vFLIPs 蛋白家族,其成员能抑制 Caspase - 8 和 FLICE(FADD - like ICE,与 caspases 功能类似)的活化,它们含有两个死亡效应子区,这两个区域与 FADD(Fas - associated death domain protein)相互作用,抑制 FLICE 的新增和活化<sup>[28]</sup>。 vFLIPs 在包括 KSHV 在内的人、马及牛的 y 疱疹病毒中都存在,它们的作用是抑制与 Fas 和死亡因子相关的 TRAMPs 及 TRAIL - R 活化所引发的细胞凋亡。

## 2.4 乳多乳病毒科(Papovaviridae)

人类乳头瘤病毒(HPV)是乳多孔病毒科的重要成员,它的一些基因可以在转基因鼠中表达。利用分别表达 HPV 的 E6、E7 和 E6/E7 的转基基因鼠进行研究<sup>[29]</sup>,结果显示,表达 E7 的转基因鼠,其视网膜光受体细胞和眼晶体细胞中发生广泛的细胞凋亡,而表达 E6 和 E6/E7 的转基因鼠中,细胞凋亡的发生受到抑制。

E7 蛋白的功能类似于腺病毒的 E1A,它结合到 pRb 家族成员次磷酸化形式上,引发转录因子 E2F 的释放,促进依赖或独立于 p53 途径的细胞凋亡。由于表达 E7 的转录基因鼠和缺失 pRb 的转基因鼠发生的细胞凋亡类型一致<sup>[30]</sup>,E7 作用的另一条途径可能是促进 pRb 的功能丧失。

E6 蛋白具有抗细胞凋亡功能,它的作用方式是与 p53 结合,并以这一肿瘤抑制因子为靶目标,通过 泛素结合途径促使 p53 降解<sup>[31]</sup>,从而抑制细胞凋亡 发生。

SV<sub>40</sub>是乳多孔病毒科的猴多瘤病毒,它编码的大T抗原(Tag)与腺病毒 E1A 及 HPV E7 具有类似功能,能与 pRb 家族成员的次磷酸化形式结合促进

细胞凋亡,但 Tag 另外能与 p53 结合使其失活,从而抑制细胞凋亡<sup>[32]</sup>。利用转基因动物研究证实, Tag能阻碍依赖 p53 的细胞凋亡,但不能抑制不依赖 P53 途径的细胞调亡。一种 Tag 突变体不能与 p53 结合,但维持与 pRb 作用的能力。在表达野生型 Tag 的转基因动物中,由于 Tag 结合 p53 使其失活而抑制细胞凋亡,肿瘤细胞形成。而在表达突变型 Tag 的转基因动物中,肿瘤细胞的发生要慢的多,并伴随着高度的细胞凋亡指数<sup>[33]</sup>。另外, SV<sub>40</sub>的 Tag 中有一个区域对抑制细胞凋亡作用是必需的,这个区域与 Bcl - 2 家族蛋白中 BH<sub>1</sub> 区域同源性达 60%以上<sup>[36]</sup>,而 BH<sub>1</sub> 对 Bcl - 2 及腺病毒 E1B19K 蛋白抗细胞凋亡活性同样是必不可少。这预示这三种蛋白在作用途径上可能的些相似。

## 2.5 痘病毒科(Poxviridae)

牛痘病毒( $Cowpox\ virus$ )基因组编码的 CrmA 蛋白特异阻止 Capases 活性,因而抑制由 TNF-a、 Fas 信号和细胞毒性 T 淋巴细胞引发的细胞凋亡 [34]。牛痘苗病毒( $Vaccina\ virus$ )编码一个 SP1-2 蛋白,它与 CrmA 序列结构上高度同源,功能和作用方式也相似。

兔痘病毒又称作粘液瘤病毒,它编码的  $T_2$  和  $M_{11}$ L蛋白具有抗细胞凋亡作用[35]。  $T_2$  是一种分泌蛋白,它与 TNF 受体有同源性。作用途径是与结合到细胞上的  $TNF-\alpha$  反应,阻断  $TNF-\alpha$  的诱导,抑制细胞凋亡。 $M_{11}$ L是一种跨膜蛋白,它的作用可能是在体内限制炎症物质进入感染位点细胞。

#### 3 促进细胞凋亡的病毒蛋白

病毒感染宿主细胞后,有机体的反应之一就是通过细胞凋亡清除那些被感染的有害细胞,病毒蛋白引发细胞凋亡是病毒感染过程中的普遍现象。目前已确定多种病毒蛋白能引发细胞凋亡(表 2)。

腺病毒中除 E1A 能诱导细胞凋亡外, E3 区编码一个 11.6K 蛋白, 命名为腺病毒死亡蛋白 (ADP), ADP 在感染晚期表达, 促使感染细胞死亡, 而且是感染细胞裂解有效释放病毒的必需因子<sup>[37]</sup>。 腺病毒 E4 区还编码多个蛋白, 在缺少 p53 时, 这些蛋白与 E1A 复合, 引发不依赖 p53 的细胞凋亡。

乳头瘤病毒中除 E7 外, E2 蛋白也能促进细胞 凋亡, 抑制病毒转化细胞的活性<sup>[38]</sup>, 使感染细胞进入生产性裂解周期。在与 HPV 相关的肿瘤细胞中, 病毒 DNA 整合到宿主基因组中, 但 E2 基因整

合时被破坏。E2 蛋白诱导细胞凋亡的途径可能通过中间物质调控 E6,使被 E6 抑制的 p53 恢复活性,引发细胞凋亡。

表 2 诱发细胞凋亡的病毒和病毒蛋白

Table 2 Viruses and viral proteins that induce apoptsis

病毒	诱导细胞凋亡蛋白
viruses	viral proteins that induce apoptsis
腺病毒 Adenovirus	E1A 12S和 13S蛋白, E3, E4
乳头瘤病毒 Papillomavirus	E2, E7
小鸡贫血病病毒 CAV	Apoptin (VP <sub>3</sub> )
人类免疫缺陷病病毒 HIV-1/SIV	Tat, gp120和 gp41
HTLV-1	Tax
细小病毒 Parvovirus	NSP
SV40	大工抗原

小鸡贫血病病毒(CAV)介导细胞凋亡能够引发严重贫血和免疫缺陷。CAV 基因组是 2.3kb 的环状单链 DNA, 编码  $VP_1$ 、 $VP_2$ 、 $VP_3$  三种蛋白。 $VP_3$  命名为  $Apoptin^{[39]}$ ,在骨肉瘤细胞中诱导不依赖 p53 的细胞凋亡。

人类免疫缺陷病毒(HIV)是一种逆转录病毒,侵入人体导致获得性免疫缺陷症(AIDS)。AIDS 患者的一个重要特征是 T 淋巴细胞中选择性地缺少 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T细胞亚型,这种缺少最后导致免疫缺陷。HIV 编码的 Tat 蛋白诱导 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞凋亡的发生,它能正调节 FasL 的表达, FasL 反过来活性 Fas 受体,最后引发细胞凋亡<sup>[40]</sup>。在病毒感染或正常的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞中,病毒编码的 gp120 和 gp41 在细胞膜上形成复合物<sup>[41]</sup>,与 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 受体相互作用诱发细胞凋亡。

#### 4 结语

病毒感染细胞通过凋亡进行自杀,这种机制有利用病毒扩散,并为宿主提供了一定程序的保护。另外,在强大的选择压力下,病毒也进化出一些抑制细胞凋亡的功能,使其能复制出更多的后代,并维持持续性的感染。

病毒调控细胞凋亡生化途径研究,主要工具是病毒蛋白。在这些病毒蛋白中,那些与细胞相关的病毒分子理应受到更多的重视。如 vFLIPs 抑制凋亡的靶位点是细胞上的同源物; LMP-1 通过细胞CD40 及其信号系统发挥功能; IAPs 不仅在多种病毒中存在,而且有许多细胞成员,它已经成为一个较大的蛋白家族,今后的研究将可能证明它是细胞凋

亡调控中的一个关键因子。

许多病毒性疾病都与一些细胞的不适当凋亡相关联,如 AIDS、神经退行性失常症等。为了开发新方法治疗这些疾病,进一步研究病毒如何调控细胞凋亡的机制具有重要应用价值。例如,我们应用抑制细胞凋亡的病毒蛋白,可使特定细胞的生命周期延长。反过来看,利用诱导或促进细胞凋亡的病毒蛋白,可治疗那些不能适时启动细胞凋亡的疾病(如自动免疫失常、癌症等),使用病毒死亡诱导因子选择性地杀死癌细胞。

## 参考文献

- [1] 彭黎明,王曾礼. 细胞凋亡的基础与临床[M],北京:人民卫生出版社,2000,1-152.
- [2] O'Brien V. Viruses and apoptsis[J]. J Gen Virol, 1998, 79: 1833 - 1845.
- [ 3 ] Ezoe H, Fatt R B L, Mak S. Degradation of intracellular DNA in KB cells infected with cyt mutants of human adenovirus type
   12 [J], J Virol, 1981, 40:20 27.
- [4] Bayley S.T. Mymryk J.S. Adenovirus E1A protein and transformation[J], Inte J. Oncol, 1994, 5;425 ~ 444
- [5] Debbas M, White E. Wild type p53 mediates apoptosis by E1A, which is inhibited by E1B[J]. Genes and Development, 1993, 7:546 554
- [6] Nagata S. Apoptosis by death factor[J], Cell, 1997, 88:355 365.
- [7] Kriajcsi P, Dimitrov T, Hermiston T W, et al. The adenovirus E3-14.7K protein and E3-10.4k/14.5k complex of proteins which independently inhibit TNF induced apoptosis, also independently inhibit TNF induced release of arachidonic acid[J]. J Virol, 1996, 70:4904-4913.
- [8] Chen P, Tian J, Kovesdi I, et al. Interaction of the adenovirus
   14.7kDa protein with FLICE inhibits Fas liand induced apoptosis
   [J]. J Biol Chemistry, 1998, 273: 5815 5820.
- [9] Li Y, Kang J, Horowitz M S. Interaction of an adenovirus E3 14.7K protein with a novel TNF inducible cellular protein containing leucine zipple domains [J]. Mol Cell Biol, 1998, 18: 1601 – 1610
- [10] Querido E, Marcellus R C, Lai A, et al. Regulation of p53 levels by E1B55K protein and E4 orf = 6 in adenovirus = infected cells[J]. J Virol, 1997, 71:3788 = 3798.
- [11] Chiocca S, Baker A, Cotten M. Identification of a novel anti-apoptotic protein, GAM 1, encoded by the CELO adenovirus
   [J]. J Virol, 1997, 71:3168 3177.
- [12] Hershberger P A, Dickson J A, Friesen P D. Site specific mutagenesis of the 35k protein gene encoded by AcNPV: cell line specific effects on the virus replication [J]. J Virol, 1992, 66; 5525 5533.
- [13] Clem R J, Hardwich J M, Miller L K. Anti apoptotic genes of

- baculoviruses[J]. Cell death and Differentiation, 1996, 3:9-16.
- [14] Crook N E, Clem P J, Miller L K. An apoptosis inhibiting baculovirus gene with a zinc finger - like motif [J]. J Virol, 1993, 67:2168-2174.
- [15] Clem R J, Duckett C S. The iap genes: unique arbitrators of cell death[J]. Trends in Cell Biology, 1997;337 - 339.
- [16] Manji G A, Hozak R R, Lacount D J, et al. Baculovirus inhibitor of apoptosis function at or upstream of the apoptotic suppressor p35 to prevent programmed cell death [J]. J Virol, 1997, 71:4509 4516.
- [17] 张小霞,张忠信,丁清泉. 棉铃虫核多角体病毒 iap 基因的克隆和序列分析[J]. 中国病毒学, 2001, 16:301-307.
- [18] Seshagiri S, Miller L K. Baculovirus inhibitors of apoptosis (I-APs) block activation of SF caspase I [J]. Proc Natl Acad Sci, USA, 1997, 94:13606 13611.
- [19] Devereaux Q L, Takahashi R, Hatzivassiliou E, et al. Association of TRAF1, TRAF2, and TRAF3 with an Epstein Barr virus LMP1 domain important for B lymphocyte transformation: role in NF ~ kappaB activation [J]. Mol Cell Biol, 1996, 16: 7098 7108.
- [20] Hay B A, Wassaman D A, Rubin G M. Drosophila homologs of baculovirus inhibitor of apoptosis proteins function to block cell – death[J]. Cell, 1995, 83:1253 – 1262.
- [21] Moslalos G, Birkenbach M, Yalamanchili R, et al. The Epstein
   Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family [J]. Cell,
  1995, 80:389-399.
- [22] Fries K L, Miller W E, Raabtraub N. Epstein Barr virus latent membrane protein I blocks p53 mediated apoptosis through the induction of the A20 gene[J]. J Virol, 1996, 70: 6743 6754.
- [23] Miller W E, Mosialos G, Kieff E, et al. Epstein Barr virus LMP1 induction of the epidermal growth factor receptor is mediated through a TRAF signaling pathway distinct from NF - kappaB activation[J]. J Virol, 1997, 71:586 - 594.
- [24] Daibata M, Enzinger E M, Monroe, J E, et al. Antisense oligodeoxynucleotides against BZLF1 transcript inhibit induction of productive Epstein - Barr virus replication[J]. Antiviral Research, 1996, 29:243-260.
- [25] Leopardi R, Vansand C, Roizaman B. The herpes simplex virus 1 protein kinase Us3 is required for protection from apoptosis induced by the virus[J]. Proc Natl Acad Sci, USA, 1997, 94: 7891-7896.
- [26] Nava V E, Cheng E H Y, Veliuona M, et al. Herpesvius saimiri encodes a functional homolog of the human Bal 2 oncogenen[J]. J Virol, 1997, 71:4118 4122.
- [27] Cheng E H Y, Nicholas J, Bellows D S, et al. A Bcl = 2 homolog encoded by Kaposi sarcoma = associated virus, human herpervirus and inhibits apoptosis but doest heterodimerize with Bax [J]. Proc Natl Acad Sci, USA, 1997, 94:690 = 694.

- [28] Thome M, Schneider P, Hofmann K, et al. Viral FLICE inhibitory proteins(FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors[J]. Nature, 1997, 386:517-521.
- [29] Howes K A, Ransom L N, Papermaster D S, et al. Apoptosis or retinoblastoma – alternative fates of photoreceptors expressing the HPV – 16 E7 gene in the presence or absence of p35[J]. Genes and Development, 1994, 8:1300 – 1310.
- [30] Pan H C, Griep A E. Temporally distinct patterns of p35 dependent and p53 independent apoptosis during mouse lens development[J]. Genes and Development, 1995, 9:2157 2169.
- [31] Scheffner M, Werness B A, Huibregtse H M, et al. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus type 16 and type 18 promotes the degradation of p53[J]. Cell, 1990, 63:1129 1136.
- [32] McCarthy S A, Symonds H S, Van D T. Regulation of apoptosis in transgenic mice by simian virus 40 T antigen mediated inactivation of p53[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91,3979 3983.
- [33] Symonds H, Krall L, Remington L, et al. P53 dependent apoptosis suppresses tumor - growth and progression in vivo[J]. Cell, 1994, 78;703 - 711.
- [34] Talley A K, Dewhurst S, Perry S W, et al. Tumor necrosis factor alpha – induced apoptosis in human neuronal cells: protection by the antioxidant N – acetylcysteine and the genes Bcl – 2 and crmA[J]. Mol Cell Biol, 1995, 15;2359 – 2366.
- [35] Macen J L, Graham K A, Lee S F, et al. Expression of the

- myxoma virus tumor mecrosis factor receptor homologue and M11L genes is required to prevent virus induced apoptosis in infected rabbit T lymphocytes[J]. Virology, 1996, 218;232 237.
- [36] Conzen S D, Snay C A Cole C N. Identification of a novel antiapoptotic functional domain in simian virus 40 large E antigen [J]. J Virol, 1997, 71:4536-4543.
- [37] Tollefson A E, Ryerse J S, Scaria A, et al. The E3-11.6kDa adenovirus death protein (ADP) is required for efficient cell death; characterization of cells infected with ADP mutants[J].
  Virology, 1996, 220:152-162.
- [38] Desaintes C, Demeret C, Goyat S, et al. Expression of the papillomavirus E2 protein in Hela cells leads to apoptosis[J]. EM-BOJ, 1997, 16:504 - 514.
- [39] Danen Van Oorschot A A A M, Fischer D F, Grimbergen JM, et al. Apoptin induces apoptosis in human transformed and malignant cells but not in normal cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94:5843 – 5847.
- [40] Westendrop M O, Frank R, Ochsenbauer C, et al. Sensitization of T cells to CD95 mediated apoptosis by HIV 1 Tat and gp120[J]. Nature, 1995, 375:497 500.
- [41] Finkel T H, Tudorwilliams G, Banda N K, et al. Apoptosis occurs prodominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV infected and SIV infected lymph nodes
  [J]. Nature Medicine, 1995, 129-134.