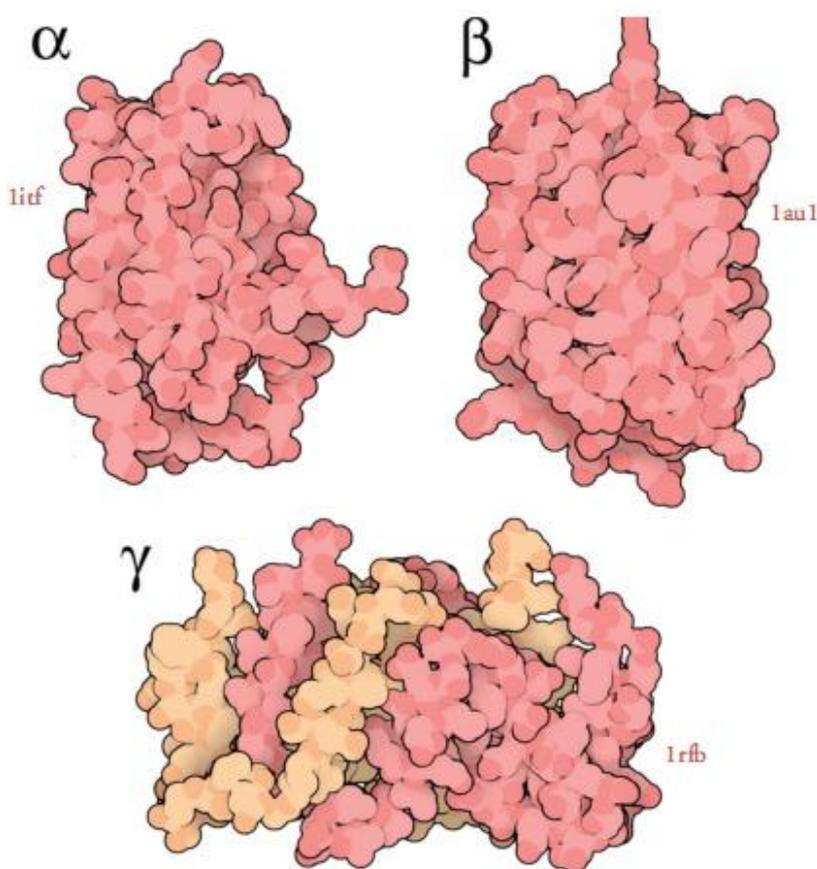


David S. Goodsell  
(RCSB PDB and The Scripps Research Institute)

王靖(麻类所), 杨鑫(生物所) · 译

人类细胞有多种防御机制来抵御病毒的入侵。当细胞被病毒感染时，它们会产生一系列酶来降低蛋白质的合成速度，同时这些酶也能减缓病毒的生长。细胞还会产生能够切除双链 RNA 的酶，而大部分双链 RNA 正是由病毒产生的。被感染的细胞还通过在细胞表面展示病毒碎片，以此向免疫系统报警。在不得已的情况下，被感染的细胞会做出最大的牺牲，通过细胞凋亡的方式自我毁灭。当然，在通常情况下，我们的细胞不会做这些事情——只有当细胞遇到危险时这些机制才会启动。细胞通过分泌干扰素的方式发出转换到抗病毒模式的信号。



### 病毒入侵警报

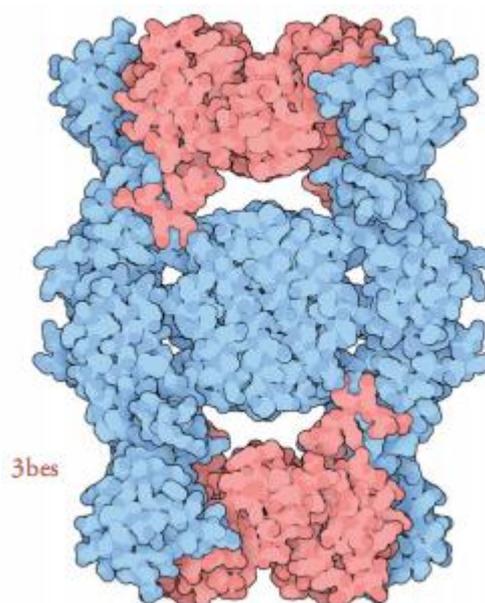
干扰素首先由被感染的细胞分泌，以此告知周围的健康细胞有病毒入侵。信号一旦发出，免疫细胞就会产生更多的干扰素作为他们病毒监控机制的一部分。干扰素是小分子的蛋白质，可以与细胞表面的受体结合。它与受体结合后会向细胞内部送入信号，并诱导细胞产生数百种与抗病毒有关的蛋白质。我们的细胞可产生几种不同类型的干扰素。 $\alpha$ -干扰素和 $\beta$ -干扰素（如 PDB 条目 1iif 和 1au1 所示）是最常见的两种，大多数细胞都可生成，尤其是免疫系统的细胞。 $\alpha$ -干扰素和 $\beta$ -干扰素可发出停止生长、专注防御的基本信号。 $\gamma$ -干扰素（如 PDB 条目 1rfb 所示）主要由 T 细胞分泌，可以发出信号来调节免疫系统的应答。

## 干扰素的临床应用

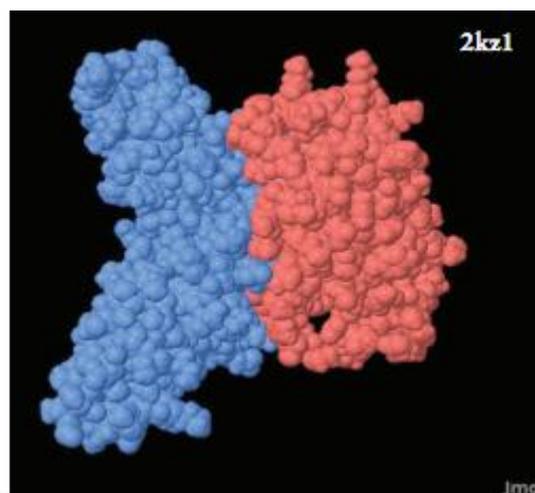
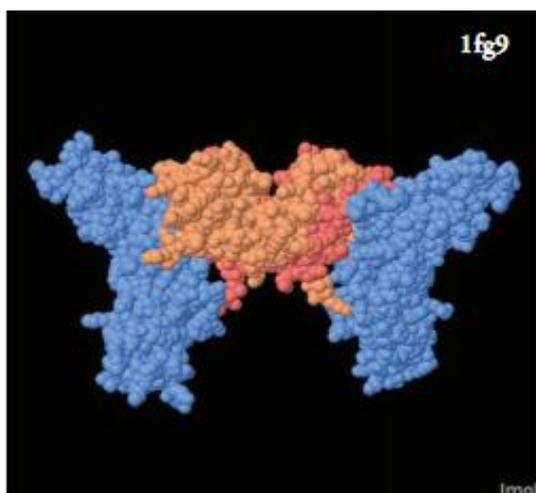
干扰素发现之初被认为是抵御病毒感染的最佳疗法。此外干扰素还具有减缓细胞生长的作用，所以它也可用于控制癌细胞的恶性增长。然而干扰素具有很强的种属特异性，只有来自人类细胞或其他灵长类动物的干扰素才能起到治疗效果。因此直到 19 世纪 80 年代，当基因工程技术发展到可以生产重组干扰素时，干扰素才得到广泛的应用和试验。如今，重组干扰素被用来治疗病毒性肝炎等多种病毒性疾病、多发性硬化症以及少数几种癌症。然而，由于它对细胞有强烈的影响，因此会导致显著的副作用，目前仅用于一些特殊病例中。

## 病毒的反击

病毒是很难对付的，正如你可能猜想的，它们已经进化出了一套方法来对抗干扰素诱发的保护机制。不同种类的病毒可以阻断干扰素发挥效用的不同步骤，贯穿从干扰素与其受体的结合到级联信号最终到达细胞核的整个过程。例如，所示的蛋白（PDB 条目 3bes）是引起小鼠天花类疾病的病毒。它能够捕获干扰素（红色显示的部分）并阻止干扰素结合到相应受体上。



## 结构的探讨



与许多其他的信号蛋白一样，干扰素同时结合一个受体的两个拷贝来启动细胞内部的信号传导。 $\gamma$ -干扰素是一种二聚体蛋白质，它的两侧可以分别结合其受体的两个拷贝，如 PDB 条目 1fg9 所示。相反， $\alpha$ -干扰素是单体蛋白质，该蛋白质的不同部位可以分别结合其受体的两个不同受体链。PDB 条目 2kz1 显示了该蛋白质与一个受体链的相互作用。

### 可进一步探讨的话题

1.  $\gamma$ -干扰素形成一个有可交换域的二聚体。在  $\alpha$ -干扰素和  $\gamma$ -干扰素的结构中，你可以通过比较链的折叠情况看到这个现象。
2. 在 PDB 中还包括其他一些可阻止干扰素发挥作用的病毒蛋白。你能找到它们并确定它们是怎样攻击干扰素作用过程的吗？

### 参考文献:

- S. Bracarda, A. M. M. Eggermont and J. Samuelsson (2010) Redefining the role of interferon in the treatment of malignant diseases. *European Journal of Cancer* 46, 284-297.
- R. M. Friedman (2007) Clinical uses of interferons. *British Journal of Clinical Pharmacology* 65, 158-162.
- Pestka, C. D. Krause and M. R. Walter (2004) Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunological Reviews* 202, 8-32.
- 1ifl**: W. Klaus, B. Gsell, A.M. Labhardt, B. Wipf, H. Senn (1997) The three-dimensional high resolution structure of human interferon alpha-2a determined by heteronuclear NMR spectroscopy in solution. *J.Mol.Biol.* 274, 661-675.
- 1au1**: M. Karpusas, M. Nolte, C.B. Benton, W. Meier, W.N. Lipscomb, S. Goelz (1997) The crystal structure of human interferon beta at 2.2-A resolution. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 94, 11813-11818.
- 1rfb**: C.T. Samudzi, J.R. Rubin (1993) Structure of recombinant bovine interferon-gamma at 3.0 A resolution. *Acta Crystallogr.,Sect.D* 49, 513-521.
- 3bes**: A.A. Nuara, L.J. Walter, N.J. Logsdon, S.I. Yoon, B.C. Jones, J.M. Schriewer, R.M. Buller, M.R. Walter (2008) Structure and mechanism of IFN-gamma antagonism by an orthopoxvirus IFN-gamma-binding protein. *Proc.Natl.Acad.Sci.Usa* 105, 1861-1866.
- 1fg9**: D.J. Thiel, M.H. le Du, R.L. Walter, A. D`Arcy, C. Chene, M. Fountoulakis, G. Garotta, F.K. Winkler, S.E. Ealick (2000) Observation of an unexpected third receptor molecule in the crystal structure of human interferon-gamma receptor complex. *Structure Fold.Des.* 8, 927-936.
- 2kz1**: I. Nudelman, S.R. Akabayov, E. Schnur, Z. Biron, R. Levy, Y. Xu, D. Yang, J. Anglister (2010) Intermolecular interactions in a 44 kDa interferon-receptor complex detected by asymmetric reverse-protonation and two-dimensional NOESY. *Biochemistry* 49, 5117-5133.