

生物病毒与计算机病毒

Biological Virus and Computer Virus

郑文岭

(广州军区总医院医学实验科分子肿瘤学室, 副主任医师 广州 510010)

马文丽

(第一军医大学, 讲师、博士后 广州 510515)

提 要 侵害和围绕人类的生物病毒与计算机病毒在其功能方式上有着类似的特征。其感染和危害系统(宿主)的原理在本质上亦是一致的。将清除计算机病毒的有关原理和技术移植于对生物病毒,特别是对癌病毒、爱滋病毒的防治研究,将可为根治人类恶性肿瘤及其它病毒性疾病提供全新的探索性途径。

十多年前,病毒还是一纯粹的生物学概念。一般认为,病毒是具有一定生物学结构的、最小的生命单位;病毒本身不能复制,但通过感染其它细胞,在相应的细胞内,利用宿主细胞的某些功能实现自身复制和传播。生物病毒在生物界极为常见。从细菌中的噬菌体(细菌的病毒)、以植物细胞为宿主的植物病毒,乃至以人体细胞为宿主的爱滋病毒、癌病毒等,表明生物病毒不仅是一种生物界普遍存在的现象,而且是一种经历久远进化的生命机制。

1983年,美国加州大学年青的计算机科学家弗雷德·科恩(Fred Cohn)博士,在进行一些计算机程序的分析与试验时证明,存在某些特殊的程序,这些程序在进入计算机系统后,可以通过一定的方式“传染”其它正常的程序,即这些程序可将自身的单一或多个拷贝,复制至其它正常程序中,以实现这种自身程序不断复制和扩散传播。由于这种方式十分类似于生物病毒的传播现象,即本身不能复制(与可进行自身复制的生物细菌或细胞不同),必须依赖其它宿主系统才能进行增殖。因此,这类程序被命名为计算机病毒。进一步研究发现,还有一类计算机程序也可以不受控制地反复复制,扩增自身的拷贝数,虽不传染其它正常程序,但由于其复制品持续不断地储存于数据载体上,因此很快计算机磁盘等存储载体上被“原始计算机程序”的复制品所占据,系统内存亦由于这类程序的充斥而出现“容量的溢出”,引起系统的严重超载,最终造成系统的正常功能被迫停止。因而将后面这类程序也

纳入计算机病毒的范畴。

至今,对于现有计算机病毒基本均有相应的解决方法,但人类对大多数生物病毒却仍是一筹莫展,癌症、爱滋病等与病毒相关的疾病对人类的生存构成了严重的威胁。计算机病毒与生物病毒在其生活史方面的类似性,提示人们,二者之间在其原理方面亦应存在本质的共性,其在被清除或被控制方面亦应存在有共同之处。把计算机病毒清除技术原理移植于对生物病毒的防治,将可能为人们最终从机制上控制病毒性疾病的流行提示全新的探索性途径。

一. 病毒的本质:循环程序的 无限重复执行

病毒的最大特点是其传染性,而传染性的原因是其自身程序不断复制的结果,即将程序本身复制至其它程序中或简单地在一系统中不断地复制。计算机病毒则是利用计算机系统使用过程中出现的频频中断(图1),通过修改地址,使病毒指令程序插入中断与正常程序之间。因此,感染计算机病毒后,计算机在每次运行正常程序之前,均先运行一次病毒的程序,将病毒的程序循环往复地读入内存或执行病毒的指令,从而使病毒不断被复制并在系统中得以传播(图2)。

相比之下,生物病毒中序列的重复或循环性更为突出。细菌或细胞中具有病毒性质的小分子环状

DNA 本身就具有循环语句的突出特征。图 3 为一细菌质粒的图谱。不难推测,当质粒基因转入合适的宿主细菌后,一旦质粒上基因程序转录或复制开始,这些过程将会循环往复地进行下去(因为 DNA 序列天然即为环状,因而可导致程序的循环执行),直至系统强行干预才可被停止。

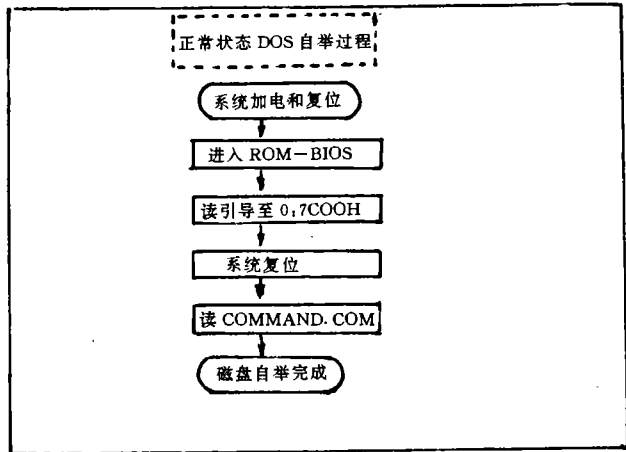


图 1 正常计算机启动时 DOS 的自举过程

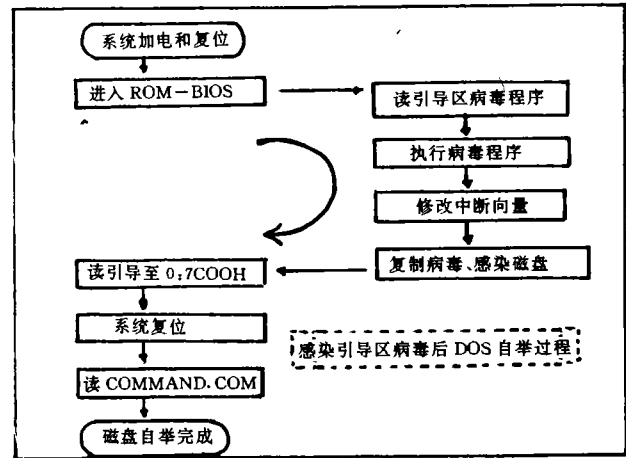


图 2 感染了计算机病毒后 DOS 的自举过程

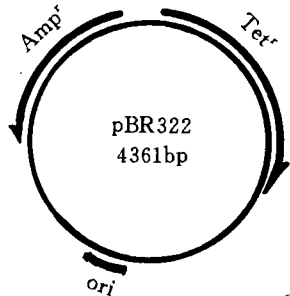


图 3 pBR322 质粒图谱

其它生物病毒的基因组结构更为复杂。与质粒相比,生物病毒则要多出一些损害宿主细胞的功能性程序,但其基本构架中必定具有的是可执行序列循环的某种结构基础。多数的 DNA 病毒,如乙型肝炎病毒、猴肾病毒、乳头瘤病毒等均具有典型的环状 DNA 结构,而另外一类病毒如 λ 噬菌体,逆转录

病毒等在体外虽不具备环状 DNA/RNA 的结构特点,但由于线状 DNA/RNA 的两个末端或具有粘端 (COS) 序列,或具有长末端重复序列 (LRT),上述结构使得线状核酸病毒进入细胞后,通过同源重组而形成环状结构,进而启动一个循环往复的程序执行过程(封二彩图 1)。

二. 病毒的危害性: 系统正常信息过程遭受扰乱

计算机病毒中,有破坏系统正常信息过程的病毒如“耶路撒冷病毒”、“雨点病毒”、“大麻病毒”等,它们执行的破坏功能一般包括:毁坏数据和程序、改变数据、封锁系统、模拟或制造硬件错误等,上述破坏功能一般只破坏计算机的软件,亦有些烈性病毒可以对计算机硬件施加破坏作用。

相比之下,生物病毒对系统的破坏作用常常更为明显。例如, λ 噬菌体当自身被复制至一定程度时,常常会使宿主细胞裂解,而导致病毒对其它细菌的进一步侵袭。高等生物中,花椰菜花病毒 (CaMV),烟草镶嵌病毒 (TMV) 等植物病毒对相应的植物宿主进行感染后,可引起宿主细胞的死亡。乙型脑炎病毒可特异性地引起大脑神经细胞的破坏,而爱滋病毒则主要侵袭人体的免疫功能细胞,使相应细胞的正常功能被中断(系统被封锁),因而机体的抵抗力急剧下降,被感染的个体常因各种并发症不治而亡。生物病毒这种既破坏宿主软件(细胞内正常信息机制),又破坏宿主硬件(细胞结构)的特性,是生物病毒通过长期进化形成的特殊功能,有利于病毒的侵袭性传播。

计算机病毒中,以自我复制方式为主、并不主动感染其它程序的典型例子为“圣诞树病毒”,这种病毒虽然不感染系统正常的程序,但由于病毒自身复制的结果,“圣诞树”图像占用了大量的系统内存,当进一步扩散时,其它程序不得不停止运行,系统的功能很快即处于瘫痪状态。

相对应的生物界也存在以自身复制为主要过程的生物病毒。前述的质粒即为其中一类。质粒转入细菌中后,可以独立于染色质之外进行自身的复制和繁殖。这种自身复制是以关闭大部分细菌自身功能性程序为代价的。与此同时,质粒的复制必然占据细菌的大量正常系统内存。与非生物的计算机不同的是,当系统内存被充斥而无法进一步工作时,通过代偿机制,细菌本身的复制程序将被启动,使细菌细胞发生分裂。细菌分裂后,其中的系统内存及物理存储装置相当于经历一次重新的格式化 (Formating),但由于细胞分裂时,质粒同时也被分配至新形成的两个细胞中,子细胞中的质粒在取得细菌系统的控制权后,将重新启动自身复制的循

环,直至下一个细菌的分裂周期,因而形成了“质粒复制→诱导细菌分裂→质粒重新复制”这一周而复始,循环往复的过程。

高等生物中的癌病毒具有上述诱导宿主细胞复制自身的特征。采用癌病毒基因myc 转染体外培养的小鼠 3T3 细胞后,可以引起细胞发生恶性转化而呈现与恶性肿瘤类似的生长特性(封二彩图 2,A₁与 A₂二鼠比较)。染色体原位杂交发现,转化细胞中的染色体上及染色体外,可见大量以双微体形式复制的 myc 基因(见封面彩图)。由于 myc 基因的自我复制,细胞的内存及物理存储装置—核小体 DNA 复合体(参阅《细胞模型新假说》,《科技导报》,1994 年第 3 期)被病毒程序所充斥,同时由于 myc 基因的扩增,基因组的容量也不断增大。当增大到一定程度时,为使细胞重新行使正常的功能,细胞代偿性地发生分裂,以形成新的子细胞。新形成的子细胞虽相当于重新进行了格式化,但由于病毒序列已以固化的形式(以基因扩增方式形成的病毒 DNA 序列)存在于新形成的子细胞中,因而可很快再次控制系统,重新开始自身的复制,表现出肿瘤细胞不受控制,无限生长的生物学表型。

三．病毒的结构方式:计算机病毒及生物病毒的异同

表 1 列出了计算机病毒与生物病毒间的比较。

表 1. 计算机病毒与生物病毒的比较				
	循环程序	编码方式	破坏机制	结构方式
计算机病毒	有	机器语言,少数高级语言	循环执行破坏系统	指令程序的物理存储
生物病毒	有	核酸编码,少数氨基酸编码	循环执行破坏系统	化学固化存储方式为主

早期的计算机病毒程序多是采用机器语言编写的。随着高级语言的出现与发展,近来,计算机病毒程序亦可用某些计算机高级语言制作。上述编制程序通过一定的感染途径进入计算机后,多以物理(磁)储存的方式,潜伏于计算机的存储介质中(软、硬磁盘)。亦有少量的计算机病毒程序被错误地设计并固化于计算机的逻辑电路中,因而以固化的形式存在于计算机系统中。

相比而言,生物病毒亦有采用高级语言—细胞语言(即细胞外进行信息交流的语言。参阅《细胞语言学》,《科技导报》1994 年第 8 期)编制的,如原病毒,这种病毒中没有核酸成分,病毒序列直接以氨基酸编码的形式输入生物细胞,形成感染。但大多数生物病毒,其感染性程序仍多以细胞的核酸编码即相当于计算机病毒中的“机器语言”的形式构成,

且核酸编码构成的程序可以固化的形式存在,亦可以物理存储的方式存在于细胞的物理储存单元—核小体中。

由以上分析可见,计算机病毒与生物病毒,无论在结构及形式上均十分类似,提示二者的基本原理在本质上亦有可能是一致的。

四．病毒的产生及其效果:反害为利的两点论

生物病毒的产生目前尚不易考证,但通过推理,可以判断这是一个已进化久远的生命现象,并且至今仍在进化之中。

相比之下,计算机病毒的产生虽然目前仍有争论,但多数认为,计算机病毒是由那些被称为计算机流氓(cyber punk)的人们所为。这些计算机流氓有些是为了显示一下自己出众的“才华”,有些则纯粹出于恶作剧。具有代表意义的是,美国康乃尔大学年仅 23 岁的研究生小罗伯特·莫里斯(Robert Morris Jr.)编制的一个被称为莫里斯蠕虫(Tap worm)的计算机病毒程序。这一病毒被偷偷输入计算机网络 Intel Net 后,自 1988 年 11 月某日上午 5 时开始运行,至下午 5 时短短的一天中,由于病毒程序的反复繁殖,占据了计算机网络大量的内存及物理存储空间,因而导致了网络上 6 200 多台各种类型的计算机死机,整个 Intel Net 网络陷于瘫痪状态而被迫关机,直接经济损失高达数百万美元。之后,于 1989 年 11 月 13 日(星期五),“黑色星期五”病毒于长期潜伏后突然暴发,祸及全世界数十万台运行 DOS 的微机。该病毒每运行一次便删除一个文件,最终导致系统功能被迫终止,许多重要的文件丢失,造成了难以估量的损失。

计算机病毒的活动引起了人们的恐慌。虽然目前已有了多种行之有效的方法对付各种现存的计算机病毒,但人们对计算机病毒造成的损失仍然记忆犹新,余悸尚存。类似地,虽然人们已有效地控制了某些病毒的传播,但由于肝炎病毒,爱滋病毒,癌病毒的流行仍在蔓延,人们对生物病毒的畏惧更为严重。

其实,任何事物都是一分为二的,病毒也不例外。并非所有病毒对系统都具有破坏或干扰作用。有些计算机病毒的设计者使病毒进入系统后仅进行有限的复制,然后,不仅不进行任何破坏活动,而且还还可自动执行一些对系统有益的功能,例如有的计算机病毒可将较大的、占据大量磁盘空间的数据进行有效的压缩,使系统的存储空间反而有所增大。

这种现象在生物病毒中亦可见。前述质粒虽然由于自身繁殖占用了细胞系统大量存储空间或信

息资源,但在某些特殊情况下,如在抗菌素存在时,质粒上携带的抗性基因反而对感染了质粒的宿主菌具有重要的保护作用。质粒的这种特点,曾大大促进了分子生物学研究的发展。

高等生物中,一过性地感染了某些对机体无害的病毒,由于不造成细胞的损害,因此有可能不产生任何症状,也不为人们所注意。其实这些病毒,由于其可以来往于不同细胞、不同个体之间,因此极有可能具有携带不同宿主的基因、进行物种间交流的功能,这类穿梭子(或转座子,Transposon),在玉米等植物中已有发现,对物种进化起到了促进作用。

有害的病毒被适当地利用,亦可能对人类产生有利的作用。例如,感染了肿瘤病毒形成的骨髓瘤细胞,由于失控地繁殖,因而危害个体。但将骨髓瘤细胞在体外培养纯化后与可分泌特异抗体的B淋巴细胞进行细胞融合,则形成的杂交细胞中可以筛选到既可无限生长(由于肿瘤病毒作用),又能持续分泌特异抗体的杂交瘤细胞(封二彩图3),后者已经并且仍在为临床的医疗诊断提供大量的抗体试剂,对医学生物学的发展起到了很大的推动作用。

可以进一步预测,当人们掌握了病毒原理及控制病毒的方法后,还可以利用癌病毒可促进宿主细胞自身繁殖(复制)的特性,更多地为人类服务。例如,许多人体细胞在分化成熟后便不易再进行分裂。当这些细胞受到损害后,一般很难补偿。采用肿瘤病毒有控制、有限度地感染部分细胞,使其获得有限繁殖的能力(病毒感染→细胞内存及固有存贮空间溢出→代偿性细胞分裂,生成新的子细胞→重复形成循环往复的细胞分裂过程)。当细胞分裂至一定程度后,再用反病毒方法,将肿瘤病毒灭活,并使新繁殖的细胞发生分化,上述机制可能会为人类提供取之不尽、用之不竭的细胞乃至器官库资源。

五. 计算机病毒的防治: 无限循环程序的中断

严格管理计算机软件,严禁非法复制或来历不明的软件进入系统,可减少计算机病毒侵染的机会。对于生物病毒的预防,讲究卫生,摒弃不良生活习惯,尽量避免外源物质进入体内或血内,将可最大程度地防止生物病毒进入机体、感染机体的细胞。

计算机感染上病毒后,清除病毒的措施主要包括两方面。其一,隔离病毒程序,防止其对系统更为广泛的传染。其二,采用有效的反病毒系统,将病毒程序或可疑的病毒程序从磁盘及内存中删除。以阻断病毒程序的复制、阻滞病毒程序可能发生的破坏。

将病毒从存储介质中完全删除有时不太容易,因为病毒程序经常以十分隐蔽的形式存在,即使比较完善的“杀病毒软件”,有时亦不易检测或完全清除某些隐藏的病毒程序。当这样的病毒发作并完全干扰了系统的正常运行时,最后的措施,只能将系统的存储介质(软、硬磁盘)重新格式化。格式化将抹去磁盘中原来存在的任何信息和程序,包括计算机病毒的程序。

对于生物病毒而言,由于生物病毒程序多以固化形式存在于特殊的DNA/RNA序列之中,因而自然生理的杀病毒机制常常是启动细胞中特殊的化学反应,使侵入的病毒DNA或RNA被降解或破坏掉。例如,一些外源性环状DNA进入功能正常的细胞后,常常很快就会被胞质中的内切酶识别,并被切开而呈开环的线状,从而自然地阻止了导入质粒程序循环往复的不断执行。而一些病毒入侵机体后,首先受到了机体免疫系统的抵御;病毒核酸进入后,细胞中亦有一套天然的防卫机制如溶酶体等,可以将入侵的病毒核酸序列消除。只有当上述防卫机制受到损害后,病毒才有可能繁衍起来。

用于基因工程的质粒,只能转染经历了体外突变的宿主菌,而对野生型相应的细菌则基本没有侵害性。同理,多数病毒也只是感染那些已经发生了突变的、功能不完善的细胞(封二彩图4)。病毒只能感染部分个体、部分细胞的现象明确提示,细胞通过长期的自然进化,本身已具备了完善的抵御病毒侵害的能力。根据对计算机病毒研究已得到的结果,将生物细胞中固有的防御性程序鉴定并分离出来,将有可能破译清除生物病毒的程序。将这些程序以DNA的形式导入功能不健全或被病毒感染的细胞,则可能启动该细胞对病毒的主动杀灭功能。

六. 结 语

计算机病毒与生物病毒在表现上的相似性,使得许多计算机科学家在研究计算机病毒时,情不自禁地引用了大量生物病毒感染宿主的现象、过程、概念与术语。然而,生物学家却很少认识到,就生物病毒而言,其本质上也是一种信息学课题。

与计算机宿主相比较,生物宿主天然进化了抵御生物病毒侵害的多种机制,可以通过机体的免疫系统,以及细胞内的水解酶体系,使入侵的病毒被清除。此外,生物体在遗传进化中不仅把重要的信息,以基因的形式固化于核酸的序列中,而且均具有重复拷贝的等位基因,而且某些重要的基因还有多个重复序列作为备份,以保证遗传信息的安全与精确性。这种生物细胞固有的特性,极大程度地遏制了生物病毒的破坏作用,但这并不意味着人们可以停止对生物病毒作用机制的主动探索。

(下转第25页)

