

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年8月15日 第11卷 第8期

(Volume 11 Number 8)



8/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI® -E, Research Alert®, Current Contents® /Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 8 月 15 日 第 11 卷 第 8 期 (总第 112 期)

述 评

- 1073 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识 成军, 董菁
1081 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗 江学良

病毒性肝炎

- 1083 乙型肝炎病毒中国流行株全基因的克隆与序列分析 成军, 董菁, 洪源, 钟彦伟, 刘妍, 王刚, 王琳
1091 乙型肝炎病毒基因组中前-S 区编码基因的界定 董菁, 成军
1097 乙型肝炎病毒基因组中前-X 编码基因的界定 董菁, 成军
1102 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活基因 1 的克隆化研究 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1107 乙型肝炎病毒 X 蛋白激活基因 1 的克隆化与序列分析 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1114 乙型肝炎病毒前-S2 蛋白结合蛋白基因 S2-29 的克隆化研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 李克, 张健, 邵清, 张玲霞
1118 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒 e 抗原结合蛋白 E-19 的研究 陆荫英, 邵清, 成军, 陈天艳, 王琳, 梁耀东, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1122 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白新基因 C-12 的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 邵清, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1126 乙型肝炎病毒 X 蛋白与去唾液酸糖蛋白受体 2 突变体相互作用的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 邵清, 李克, 张玲霞
1131 羧肽酶 N 调节乙型肝炎病毒核心启动子表达活性的研究 张忠东, 成军, 钟彦伟, 杨倩, 王业东, 董菁, 杨艳杰, 张树林
1135 丙型肝炎病毒 NS5A 基因变异与干扰素疗效的关系 张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽
1139 汉族人 IL-12b 和 IL-10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性 李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国

基础 研 究

- 1144 肝外胆管癌组织 BAG-1 与 BAD 表达与凋亡调控的原位定量研究 闫庆国, 师建国, 黄高昇, 张传山, 李青, 胡沛臻, 王文亮
1148 牛磺酸脱氧胆酸损伤线粒体诱导 HepG2 细胞凋亡 李光明, 谢青, 周霞秋, 俞红, 郭清, 廖丹, 李定国
1152 肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控 陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立
1156 苦参碱对大鼠原位肝移植冷缺血再灌注中肝窦内皮细胞损伤的影响 仇毓东, 朱新华, 史敏科, 丁义涛
1160 犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究 张志友, 张文怡, 钱绍诚
1164 中国人金属基质蛋白酶组织抑制因子-1 基因的克隆与表达 刘双虎, 谭德明, 侯珏, 胡国龄
1168 卡托普利对肝纤维化模型鼠 MMP-2, 3 TIMP-2, 3 表达的影响 李乾, 张桂英, 李新华, 徐美华
1172 垂体后叶素和特利加压素降低门胆汁性肝硬化大鼠门静脉高压对肝组织氧分压的影响 祝建波, 邓利群, 王思元
1175 电泳法检测肝和血清中醇脱氢酶同工酶 宓庆梅, 曹鲁宁, 高春芳
1178 肝细胞生成素核受体的确定及特性 王阁, 陈东风, 胡铭, 王军, 樊丽琳, 张晓荣
1182 PD98059 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增生的影响 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 解方为, 曾维政
1185 雌二醇对肝纤维化大鼠 I, III 型胶原及 TGF β_1 表达的影响 许君望, 龚均, 冯新利, 茆新明, 罗金燕, 董蕾, 贾皓, 徐贵平
1189 大鼠急性酒精性脂肪肝造模方法的改进 冯志强, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 漆楚波, 郭洁, 李海霞
1193 丁酸钠联合穿琥宁对人大肠癌细胞 HCT-8 增生的影响 布立民, 纪欣, 韩英, 陈刚, 王志红, 孙淑红
1197 大肠癌组织胸苷磷酸化酶 / 血小板衍生内皮细胞生长因子的表达及意义 余细球, 邓长生, 朱尤庆, 程芳洲
1200 多粘菌素 B 及其模拟肽体外抗内毒素的实验研究 万志红, 王宇明, 刘国栋
1203 肥大细胞在胃嗜酸性肉芽肿发病中的作用 高振军, 罗和生, 操寄望, 余保平, 宋刘来

临床研究	1207 鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1211 奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作型溃疡性结肠炎随机对照研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1214 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1219 胃癌前病变演变过程中凋亡相关蛋白和PCNA的表达意义 伍银桥, 王孟薇, 吴本俨, 尤纬缔, 祝庆孚 1223 汉防己甲素抑制肝癌细胞增生的作用 荆绪斌, 李涛, 杨绮华, 郭光华, 胡辉, 陈素钻 1227 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕 1230 肝硬化患者血浆胃动素、胆囊收缩素、生长抑素及其胃电的改变 张蓉, 闻勤生, 黄裕新, 赵海峰, 田力 1234 肠易激综合征 402 例发病时间分布及症状特征 许小幸, 李定国, 宋光辉, 周惠清, 刘清华
焦点论坛	1237 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的研究进展 成军 1238 准种是乙型肝炎病毒存在的基本方式 成军, 董菁, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1240 乙型肝炎病毒 X 基因启动子结构及调节研究 邵清, 成军, 白雪帆 1242 乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白的研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮 1245 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的研究 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1248 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活作用的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林 1250 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素 A 的调节研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1255 乙型和丙型肝炎病毒对细胞周期素及细胞周期素依赖性蛋白激酶的调节 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1258 乙型和丙型肝炎病毒对 MAPKK 信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1261 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1264 RNA 干扰与抗肝炎病毒治疗前景的研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚
临床经验	1222 一氧化碳中毒伴筋膜间隙综合征的综合治疗 邹淑杭, 马丽萍, 金镇勋, 贺红, 王一玲, 李冰 1267 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 21 例 樊丽琳, 陈东风
病例报告	1143 成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例 王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生 1147 慢性酒精性肝损伤致 Gilbert 综合征样改变 1 例 张文瑾, 王晓峰, 赵景民 1192 小肠血管结构不良 2 例 冯瑞娥, 赵大春, 陈杰
消 息	1080 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 1090 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 1130 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1155 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1226 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台
封面故事	1138 溃疡性结肠炎的基础和临床研究

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-08-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262

国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营 14010040

50

www.wjgnet.com

乙型肝炎病毒X蛋白反式激活作用的研究

杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林

杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
张树林, 西安交通大学第一医院传染科 陕西省西安市 710061
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室: cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-03-08 接受日期: 2003-04-16

杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林. 乙型肝炎病毒X蛋白反式激活作用的研究. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1248-1250

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1248.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)是引起急、慢性肝炎的主要原因, 部分HBV感染者还可发展为肝硬化、原发性肝癌^[1-3]. HBV是很小的包膜病毒, 病毒基因组结构精密, 约3 200个bp(nt), 含4个开放读码框架, X基因为最小的一个, 位于1 374-1 838 nt, 编码一个M_r为16-17 kD的145-154个氨基酸残基(aa)多肽. HBxAg蛋白在病毒复制、肝细胞癌变方面具有十分重要的作用, 可反式激活病毒和细胞启动子进而调节病毒及细胞的转录, 亦可调节细胞癌基因的表达和改变细胞的生长特性^[4-7]. HBxAg蛋白的奇特之处在于: 结构简单, 但却具有广泛的反式激活作用. 目前对HBxAg蛋白反式激活作用途径研究的较为广泛, 就这方面的研究作一概述.

1 HBxAg蛋白与HBV复制

HBxAg蛋白可反式激活广泛的启动子, 包括HBV基因组, 为比较反式激活效率和了解启动子特异的空间结构是否影响转录活性, Nakatake et al^[8]利用氯霉素乙酰化酶(CAT)报告基因构建了8个载体质粒, 其中4个质粒含有相应的4个单独HBV启动子, 而另外4个质粒, CAT分别被插入HBV基因组4个启动子的下游, 每一个载体质粒与表达质粒pRSV-X共转染人肝癌细胞株HepG2, 发现所有这些启动子均能被X蛋白增强2-3.5倍. X基因框内起始密码子变异分析表明内部翻译的启动导致反式激活产物的产生, X基因终止密码子变异的HBV基因组转染HepG2后, 病毒的复制水平下降; 当与野生型X基因共转染时, 病毒的复制水平将会得到恢复. Renner et al^[9]用含HBV增强子、C区启动子及CAT报告基因的质粒与X基因重组表达质粒共转染肝癌细胞PLC/PRF/5, 同样也发现X基因可反式激活HBV增强子.

2 HBxAg蛋白在细胞中的反式激活作用

HBV是原发性肝癌主要危险相关因素之一, 瞬时转染实验表明HBxAg蛋白具有广泛激活作用, 影响细胞转

录、生长以及细胞凋亡^[10-13]. 虽然不能与DNA结合^[14], 但HBxAg蛋白能激活多种顺式作用元件, 如: AP-1、AP-2、NF- κ B、CRE^[15-17]. 目前认为HBxAg蛋白广泛的激活作用是由于其具有双重作用途径. HBxAg蛋白在细胞内定位于细胞质和核内^[18], 对HBxAg反式激活的途径目前研究认为存在两种方式, 即: 在胞质中通过信号传导途径, 如: Ras-Raf-MAPK级连反应调节基因的表达; 在核内与TATA结合蛋白等相互作用而影响基因的表达. Klein et al^[19]报道HBxAg蛋白能直接激活Src酪氨酸蛋白激酶的活性. 如将Src酪氨酸蛋白激酶抑制因子CSK与HBxAg一起导入细胞内, 则激活作用消失. Src激酶被激活后能刺激Ras-Raf-MAPK传导通路, 促进c-Fos和c-Jun的合成, c-Fos和c-Jun以异二聚体的方式组成了AP-1, AP-1直接结合序列特异的AP-1启动子上游反应元件, 使转录水平上调. Heissmeyer et al^[20]报道HBxAg可以激活转录因子NF- κ B, 主要是通过两种不同的胞质传导方式: 作用于37 kD的I κ B阻止因子和105 kD的NF- κ B前体阻止蛋白. HBxAg诱导I κ B阻止因子磷酸化, 可使其活性下降3-4倍; 同时HBxAg介导NF- κ B前体阻止蛋白水平下降, 释放RelA蛋白, 进而发生NF- κ B的激活. Benn et al^[21]发现HBxAg蛋白可明显升高GTP-Ras水平, 激活并使Raf磷酸化, 使MAPK酪氨酸磷酸化, 阻断Ras, Raf活性时, 由HBxAg蛋白激发的转录因子AP-1的反式激活功能即被阻止. 对NIH 3T3研究发现多重Ras-Raf-MAPK的激活与细胞转变有关^[22]. HBxAg蛋白能够诱导细胞发生转化, 不仅与激活Ras-Raf-MAPK级连反应, 促进细胞进入S期有关, 而且与HBxAg蛋白对JNK途径的激活有关. JNK途径的激活与细胞转化和凋亡均有关^[23]. 为了解HBxAg蛋白激活作用, Tarn et al^[24]建立了两个表达HBxAg蛋白永生化肝细胞系AML12, 即: 高分化的3pX-1和低分化的4pX-1细胞系, 同时证明在3pX-1中HBxAg蛋白可以诱导细胞发生转变, 但在4pX-1细胞却没有同样的现象发生. 即: 发生转变的3pX-1中, HBxAg蛋白可诱导IEGs, ATF3, c-fos的表达, 但在无细胞转化的4pX-1中, 仅有c-fos低度表达. 从HBxAg蛋白在细胞合成开始, 采用动态生化检测评估HBxAg蛋白对促有丝分裂原的激活作用, 发现在HBxAg蛋白表达的最初15 h内, 3pX-1和4pX-1细胞中HBxAg蛋白可产生不同的促有丝分裂原效应. 在3pX-1细胞中, HBxAg蛋白介导持续的ERK1、2激活, 而在4pX-1细胞中HBxAg蛋白只表现出瞬时的ERK1、2激活和持续的JNK激活. 在信号传导通路反式报告检测、动态分析CERB和c-Jun磷酸化作用中, 发现在3pX-1细胞中HBxAg蛋白通过Ras-Raf-MAPK诱导Elk-1和CREB激活, 在4pX-1细胞中, HBxAg蛋白选择性激活JNK通路, 进一步支持了HBxAg蛋白在不同的细胞状态下, 可通过不同的信号传导通路介导基因的表达. 胰岛素样生长因子II(insulin-like growth factor-II, IGF-II)与原发

肝癌的形成关系密切. 临床资料显示, 在 HBV 引起的慢性肝炎、肝纤维化、肝癌中 HBxAg 的表达与 IGF-II 升高相关, IGF-II 基因的 4 个启动子中, 启动子 2、3、4 被激活^[25]. Lee et al^[26]研究发现 HBxAg 蛋白能够提高 IGF-II 基因启动子 3、4 诱导的 IGF-II 的表达, 进一步研究发现 HBxAg 蛋白可以正向调节启动子 4 的转录活性, 其中 Sp1 结合位点与这种转录激活密切相关. GAL4-Sp1 融合蛋白实验证明 HBxAg 蛋白确可以提高体内 IGF-II 的表达水平, HBxAg 蛋白不能与 Sp1 直接结合, 但是 HBxAg 蛋白可以增加磷酸化的 Sp1 对 DNA 的亲合性, 而变异的 HBxAg 蛋白失去这种激活作用. Kang-Park et al^[27]报道由 HBxAg 蛋白介导的 Sp1 诱导的 IGF-II P4 转录激活, 与 PKC 和 p44/p42MAPK 信号传导途径有关, 因为: (1)在 HBxAg 转染的 HepG2 细胞中, PKC 的激活和表达载体都能提高 Sp1 的磷酸化和 P4 的活性, (2)在相同的细胞中, PKC 被 Go6976 阻止后, Sp1 磷酸化和 P4 的活性以及 IGF-II mRNA 水平均下降; (3)MEK 的激活被阻止后也产生同样的结果. Anand et al^[28]发现 HBxAg 蛋白能缩短细胞从 G₀ 期进入 S 期的时间, 促进 G₀/G₁ 和 G₁/M 期之间的转化, 这种作用与提高 CDK2 和 CDC2 蛋白激酶水平有关, 而这两种激酶主要激活细胞周期蛋白 A、E、B. 进一步研究显示 HBxAg 通过激活 ras 和一个未知因子促进细胞增生, 未知因子可进一步激活 JNK.

除了通过信号传导途径影响细胞基因的表达外, 位于核内的 HBxAg 蛋白还可以直接通过蛋白-蛋白相互作用对基因的表达产生反式激活作用. 一些研究发现很多转录因子能够与 HBxAg 蛋白相结合, 如: TATA 结合蛋白(TBP), RNA 聚合酶亚单位 5(RPB5), oct-1, p53^[29]; 体外实验发现 HBxAg 蛋白在细胞提取物中可以激活转录^[30]; 将 HBxAg 与 LexA 或 c/EBP DNA 结合域融合表达时, 顺式表达元件可以被激活^[31]. Fischer et al^[32]利用酵母双杂交技术发现 HBxAg 能够与蛋白酶体 α 亚单位结合, HBxAg 蛋白 128 位的变异将会取消这种结合作用. Lin et al^[33]运用 Western blotting、GST- 树脂结合试验和免疫共沉淀在体内和体外均证实转录因子(transactivation factor, TF)TFIIB、RPB5、HBxAg 可以相互作用. 而且每一个蛋白都有与其他二者结合的区域, 三者之间形成一个三聚体复合物. HBxAg 的转录激活作用需要这种复合物的形成, 当 HBxAg 发生变异时, 对 TFIIB 或 RPB5 结合力下降, HBxAg 蛋白的反式转录激活能力也明显下降. TFIIB 结构较为保守, 与 RNA 聚合酶结合后, TFIIB 能够决定转录起始位点. 激活后的 TFIIB 能够与不同的基因特异性转录调节蛋白相结合, 如: TFIID、TFIIF 等. TFIIB 可能是 HBxAg 作用的靶蛋白. HBxAg 与 TFIIB 两个直接重复区结合, HBxAg 蛋白通过这种结合诱导 TFIIB 空间构象变化调节 TFIIB 的功能. 含锌指结

构的 TFIIB N - 末端是 RPB5 和 RNA 聚合酶(RNAP)结合部位. 因此, Lin et al^[34]认为 HBxAg 反式激活的方式可能存在两种形式. 一种方式是在 TFIID 存在的情况下 TFIID 首先与启动子结合形成 TFIID - 启动子复合物, 该复合物被 TFIIB 识别. TFIIB 作为一个桥梁进而连接 RNAPII/TFIIF, HBxAg 同时与 RPB5 和 TFIIB 结合后可以促进 RNAPII/TFIIF 与启动子的结合, 或使 RNAPII/TFIIB - 启动子结构稳定. 另外一种方式是含有 RNAPII 和激活因子如 TFIIF、TFIIB、TFIIH 的 RNA 聚合酶直接与启动子结合, HBxAg 通过与 TFIIB 和 RPB5 结合促使全酶的结合或使其更加结构稳定.

HBxAg 蛋白细胞同时定位于胞质、胞核及其两种相对独立的反式激活途径, 使其在 HBV 感染、HBV 相关肝癌的发生和发展方面处于十分重要的地位, 对其反式激活途径、方式进行深入的研究, 有助于了解 HCC 发病机制, 并对相应的治疗提供新的方法.

3 参考文献

- 1 成军, 李莉. 清除乙型肝炎病毒的非细胞裂解机制. 世界华人消化杂志 2002;10:73-76
- 2 成军. 肿瘤相关基因. 北京: 第 1 版. 北京医科大学出版社, 2000: 1
- 3 成军, 杨守纯. 现代肝炎病毒分子生物学. 北京: 第 1 版. 人民军医出版社, 1997:20-25
- 4 成军. 慢性病毒性肝炎发病机制的分子生物学研究. 世界华人消化杂志 2002;10:125-128
- 5 成军, 董菁, 刘妍, 李莉, 斯崇文, 王勤环, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒准种研究的临床意义. 世界华人消化杂志 2002;10:209-211
- 6 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 乙型肝炎病毒对细胞信号转导的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:(待发表)
- 7 成军. 乙型肝炎病毒 DNA 整合的机制及后果. 世界华人消化杂志 2003;11:(待发表)
- 8 Nakatake H, Chisaka O, Yamamoto S, Matsubara K, Koshy R. Effect of X protein on transactivation of hepatitis B virus promoters and on viral replication. *Virology* 1993;195:305-314
- 9 Renner M, Haniel A, Burgelt E, Hofschneider PH, Koch W. Transactivating function and expression of the x gene of hepatitis B virus. *J Hepatol* 1995;23:53-65
- 10 董菁, 成军, 王勤环, 刘友昭, 王刚, 施双双, 夏小兵, 邵清, 斯崇文. 慢性乙型肝炎患者体内乙型肝炎病毒准种特点的初步研究. 中华内科杂志 2000;39:838-839
- 11 刘妍, 董菁, 成军, 钟彦伟, 夏小兵, 李克, 王琳, 施双双, 段惠娟. 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活 SV40 病毒早期启动子的研究. 解放军医学杂志 2001;26:404-406
- 12 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 段惠娟, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 基因酵母表达载体构建及表达. 世界华人消化杂志 2002; 10: 15-18
- 13 董菁, 施双双, 皇甫竞坤, 成军, 王勤环, 李莉, 斯崇文. 乙型肝炎病毒 X 基因准种特点的研究. 中国病毒学 2002;17:22-26
- 14 Siddiqui A, Jameel S, Mapoles J. Expression of the hepatitis B virus X gene in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2513-2517
- 15 Avantaggiati ML, Natoli G, Balsano C, Chirillo P, Artini M, De Marzio E, Colleparado D, Levrero M. The hepatitis B virus (HBV) pX transactivates the c-fos promoter through multiple cis-acting elements. *Oncogene* 1993;8:1567-1574
- 16 Weil R, Sirma H, Giannini C, Kremsdorf D, Bessia C, Dargemont C, Brechot C, Israel A. Direct association and nuclear import of the hepatitis B virus X protein with the NF-kappa B inhibitor Ikappa B alpha. *Mol Cell Biol* 1999;19:

6345-6354

- 17 Su F, Theodosios CN, Schneider RJ. Role of NF-kappaB and myc proteins in apoptosis induced by hepatitis B virus HBx protein. *J Virol* 2001;75:215-225
- 18 Henkler F, Hoare J, Waseem N, Goldin RD, McGarvey MJ, Koshy R, King IA. Intracellular localization of the hepatitis B virus HBx protein. *J Gen Virol* 2001;82:871-882
- 19 Klein NP, Schneider RJ. Activation of Src family kinases by hepatitis B virus HBx protein and coupled signaling to Ras. *Mol Cell Biol* 1997;17:6427-6436
- 20 Heissmeyer V, Krappmann D, Wulczyn FG, Scheidereit C. NF-kappaB p105 is a target of Ikappa B kinases and controls signal induction of Bcl-3-p50 complexes. *EMBO J* 1999;18:4766-4778
- 21 Benn J, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein activates Ras-GTP complex formation and establishes a Ras, Raf, MAP kinase signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10350-10354
- 22 Mansour SJ, Matten WT, Hermann AS, Candia JM, Rong S, Fukasawa K, Vande Woude GF, Ahn NG. Transformation of mammalian cells by constitutively active MAP kinase kinase. *Science* 1994;265:966-970
- 23 Guo YL, Baysal K, Kang B, Yang LJ, Williamson JR. Correlation between sustained c-Jun N-terminal protein kinase activation and apoptosis induced by tumor necrosis factor-alpha in rat mesangial cells. *J Biol Chem* 1998;273:4027-4034
- 24 Tarn C, Lee S, Hu Y, Ashendel C, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein differentially activates RAS-RAF-MAPK and JNK pathways in X-transforming versus non-transforming AML12 hepatocytes. *J Biol Chem* 2001;276:34671-34680
- 25 Lee YI, Lee S, Lee Y, Bong YS, Hyun SW, Yoo YD, Kim SJ, Kim YW, Poo HR. The human hepatitis B virus transactivator X gene product regulates Sp1 mediated transcription of an insulin-like growth factor II promoter 4. *Oncogene* 1998;16:2367-2380
- 26 Lee YI, Lee S, Das GC, Park US, Park SM, Lee YI. Activation of the insulin-like growth factor II transcription by aflatoxin B1 induced p53 mutant 249 is caused by activation of transcription complexes implications for a gain-of-function during the formation of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000;19:3717-3726
- 27 Kang-Park S, Lee JH, Shin JH, Lee YI. Activation of the IGF-II gene by HBV-X protein requires PKC and p44/p42 map kinase signalings. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;283:303-307
- 28 Anand M, Khanna RN, Misra D, Sharma HK. Changes in brain acetylcholine of rats after dermal application of fenitrothion (Sumithion). *Indian J Physiol Pharmacol* 1977;21:124-134
- 29 Siddiqui A, Jameel S, Mapoles J. Expression of the hepatitis B virus X gene in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2513-2517
- 30 De-Medina T, Shaul Y. Functional and structural similarity between the X protein of hepatitis B virus and nucleoside diphosphate kinases. *FEBS Lett* 1994;351:423-426
- 31 Seto E, Mitchell PJ, Yen TS. Transactivation by the hepatitis B virus X protein depends on AP-2 and other transcription factors. *Nature* 1990;344:72-74
- 32 Fischer M, Runkel L, Schaller H. HBx protein of hepatitis B virus interacts with the C-terminal portion of a novel human proteasome alpha-subunit. *Virus Genes* 1995;10:99-102
- 33 Lin Y, Nomura T, Cheong J, Dorjsuren D, Iida K, Murakami S. Hepatitis B virus X protein is a transcriptional modulator that communicates with transcription factor IIB and the RNA polymerase II subunit 5. *J Biol Chem* 1997;272:7132-7139
- 34 Lin Y, Tang H, Nomura T, Dorjsuren D, Hayashi N, Wei W, Ohta T, Roeder R, Murakami S. The hepatitis B virus X protein is a co-activator of activated transcription that modulates the transcription machinery and distal binding activators. *J Biol Chem* 1998;273:27097-27103

乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素A的调节研究

成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚

成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039 国家自然科学基金资助项目, No.C39970674, No. C03011402
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-03-08 接受日期: 2003-04-16

成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚. 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素A的调节研究. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1250-1254

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1250.asp>

0 引言

细胞周期(cell cycle)是细胞分裂增生的经典概念, 过去的研究主要集中在细胞周期的形态学描述上. 随着细胞周期素(cyclin)和细胞周期素依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)的发现及其作用机制的研究进展, 使得我们对于细胞周期调节有了分子生物学水平上的深入认识. 细胞周期的分子生物学调节机制的研究, 也促进了肿瘤形成的分子生物学机制的研究, 同时对于肿瘤病毒(oncogenic virus)引起正常细胞的恶性转化机制的研究具有十分重要的促进作用.

从广义上来讲, 乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)都属于肿瘤病毒的范畴, 因为这两种肝炎病毒的感染与肿瘤的发生有着十分密切的关系, 特别是与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展密切相关, 这在分子生物学研究和临床流行病学调查资料中都得到了很好的反映. 目前已经积累的研究资料表明, 这些病毒引起正常肝细胞的恶性转化, 也与细胞周期的异常调节有关. 其中肝炎病毒蛋白对于细胞周期素A(cyclin A)的异常调节是其主要机制.

1 细胞周期素A的发现和生物学作用

目前关于细胞周期素和CDK的认识已经相当深入和系统, 已经发现了众多的细胞周期素和CDK分子类型, 对于他们的作用机制也有了清楚的了解, 大大推动了肿瘤分子生物学的研究. 但是, 关于细胞周期素的发现首先还是从HCC的研究开始的. Wang et al^[1]在研究肝细胞癌时, 发现HBV DNA在肝癌细胞基因组DNA的整合位点, 正好是一个肝细胞的编码基因区, 对于这一基因区的序列进行对比分析, 发现这一段基因序列正好是低等动物细胞周期素A编码基因的同源基因, 从而导致了人细胞周期素A基因的发现. 这一研究以及之后的一系列研究结果表明, HBV DNA整合的位点正是人细胞周期素A的内含子(intron)区, 从而形成了HBV表面抗原基因与细胞周期素A的融合基因, 这种



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

