

- 5 Bonvin C, Guillon A, van Bemmelen MX, Gerwins P, Johnson GL, Widmann C. Role of the amino-terminal domains of MEKKs in the activation of NF kappa B and MAPK pathways and in the regulation of cell proliferation and apoptosis. *Cell Signal* 2002;14:123-131
- 6 Kim JW, Lee JE, Kim MJ, Cho EG, Cho SG, Choi EJ. Glycogen synthase kinase 3 beta is a natural activator of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase 1 (MEKK1). *J Biol Chem* 2003;278:13995-14001
- 7 Huang J, Tu Z, Lee FS. Mutations in protein kinase subdomain X differentially affect MEKK2 and MEKK1 activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:532-540
- 8 Lu Z, Xu S, Joazeiro C, Cobb MH, Hunter T. The PHD domain of MEKK1 acts as an E3 ubiquitin ligase and mediates ubiquitination and degradation of ERK1/2. *Mol Cell* 2002;9:945-956
- 9 Witowsky JA, Johnson GL. Ubiquitylation of MEKK1 inhibits its phosphorylation of MKK1 and MKK4 and activation of the ERK1/2 and JNK pathways. *J Biol Chem* 2003; 278:1403-1406
- 10 Coscoy L, Ganem D. PHD domains and E3 ubiquitin ligases: viruses make the connection. *Trends Cell Biol* 2003;13:7-12
- 11 Christerson LB, Gallagher E, Vanderbilt CA, Whitehurst AW, Wells C, Kazempour R, Sternweis PC, Cobb MH. p115 Rho GTPase activating protein interacts with MEKK1. *J Cell Physiol* 2002;192:200-208
- 12 Gallagher ED, Xu S, Moomaw C, Slaughter CA, Cobb MH. Binding of JNK/SAPK to MEKK1 is regulated by phosphorylation. *J Biol Chem* 2002;277:45785-45792
- 13 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 丙型肝炎病毒与 JAK-STAT 信号转导系统. *世界华人消化杂志* 2003;11:464-466
- 14 Lim CP, Cao X. Regulation of Stat3 activation by MEK kinase 1. *J Biol Chem* 2001;276:21004-21011
- 15 Zhou L, Tan A, Iasovskaia S, Li J, Lin A, Hershenon MB. Ras and mitogen-activated protein kinase kinase-1 coregulate activator protein-1- and nuclear factor- κ B-mediated gene expression in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:762-769
- 16 Purcell NH, Chenfei Yu C, He D, Xiang J, Paran N, DiDonato JA, Yamaoka S, Shaul Y, Lin A. Activation of NF- κ B by hepatitis B virus X protein through an I B kinase-independent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G669-G677
- 17 Boldt S, Weidle UH, Kolch W. The kinase domain of MEKK1 induces apoptosis by dysregulation of MAP kinase pathways. *Exp Cell Res* 2003;283:80-90
- 18 Gibson EM, Henson ES, Villanueva J, Gibson SB. MEK kinase 1 induces mitochondrial permeability transition leading to apoptosis independent of cytochrome c release. *J Biol Chem* 2002;277:10573-10580
- 19 Deak JC, Cross JV, Lewis M, Qian Y, Parrott LA, Distelhorst CW, Templeton DJ. Fas-induced proteolytic activation and intracellular redistribution of the stress-signaling kinase MEKK1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5595-5600
- 20 Su F, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8744-8749
- 21 成军, 李克, 陆荫英, 董菁, 李莉, 王琳, 钟彦伟. 丙型肝炎病毒调节基因区结合蛋白的研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:223-225
- 22 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 洪源, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒蛋白结合蛋白的研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:213-215
- 23 李克, 王琳, 成军, 张玲霞, 段惠娟, 陆荫英, 杨继珍, 刘妍, 洪源, 夏小兵, 王刚, 董菁, 李莉, 钟彦伟, 陈菊梅. 酵母双杂交技术筛选克隆 HCV 核心蛋白结合蛋白基因 1. *世界华人消化杂志* 2001;9:1379-1383
- 24 Erhardt A, Hassan M, Heintges T, Haussinger D. Hepatitis C virus core protein induces cell proliferation and activates ERK, JNK, and p38 MAP kinases together with the MAP kinase phosphatase MKP-1 in a HepG2 Tet-Off cell line. *Virology* 2002;292:272-284
- 25 Giambartolomei S, Covone F, Levrero M, Balsano C. Sustained activation of the Raf/MEK/Erk pathway in response to EGF in stable cell lines expressing the Hepatitis C Virus (HCV) core protein. *Oncogene* 2001;20:2606-2610

乙型和丙型肝炎病毒与转录因子 ATF-2 的调节

王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕

王春花, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 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

郎振为, 首都医科大学佑安医院病理科 北京市 100045

国家自然科学基金项目, No. C39970674, No. C03011402, 军队“九、五”科技攻关项目 No.98D063, 军队回国留学人员启动基金项目, No.98H038 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: 2003-06-24 接受日期: 2003-07-16

王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕. 乙型和丙型肝炎病毒与转录因子 ATF-2 的调节. *世界华人消化杂志* 2004;12(1):165-168

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/165.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)的感染, 不仅引起急、慢性病毒性肝炎, 而且与肝纤维化、肝细胞癌(HCC)的发生密切相关. 虽然 HBV 和 HCV 感染与 HCC 之间的关系已经得到确定, 但是要阐明其具体的分子生物学机制还有许多工作要做. 由于肝炎病毒可以影响细胞信号转导, 引起细胞的病变及恶性转化^[1], 而激活转录因子-2 (activating transcription factor-2, ATF-2) 是重要的细胞信号转导途径中的转录因子, 因此深入研究二者的相互关系对肝炎病毒的发病机制会有进一步的了解.

1 ATF-2 的结构和功能特点

1.1 碱性-亮氨酸拉链 ATF-2 是具有碱性-亮氨酸拉链结构的 ATF/CREB 家族的一种活性转录因子. 碱性-亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP) 家族结构的特点是蛋白质分子的肽链上每隔6个氨基酸就有一个亮氨酸残基, 结果就导致这些亮氨酸残基都在 α 螺旋的同一个方向出现. 两个相同结构的两排亮氨酸残基就能以疏水键结合成二聚体, 该二聚体的另一端的肽段富含碱性氨基酸残基, 借其正电荷与 DNA 双螺旋链上带负电荷的磷酸基团结合. 若不形成二聚体则对 DNA 的亲合和结合力明显降低. 亮氨酸拉链是最简单的二聚作用界面之一. 它能够介导有高度选择性的, 非常重要的蛋白质结合作用. 他最早是作为 C/EBP 和 GCN4 中的序列模体以及许多转录因子相互作用的界面而被鉴定和认识的.

这些蛋白质可以识别两类 DNA 元件: AP-1/TRE 和 ATF/CRE 序列模体. AP-1/TRE 元件有保守的 TGACTCA, 他是一个拟二元对称. 与这个位点结合的蛋白质包括 Fos 和 Jun 家族, 他们可以被促进有丝分裂的、诱导分化的和神经原专一的刺激所诱导. 但是, 来自活

性转录因子(ATF)家族,和来自与cAMP响应元件(CRE)结合的蛋白质(CREB)家族的转录因子虽然也有亮氨酸拉链,却不与DNA中的AP-1结合位点相互作用,而与DNA序列中的ATF/CRE元件结合,其含有TGACGTCA保守序列,他是一个二元对称.与这个位点结合的蛋白质基因的表达与cAMP、钙和病毒所诱导的反应有关.不仅如此,这两个家族之间的成员还可以通过亮氨酸拉链相互作用,形成混合的异源二聚体.可是,这些异源二聚体却又有完全不同的DNA结合专一性.比如,ATF-4与Fos/Jun形成的二聚体优先结合CRE.这可以解释为什么Fos/Jun也有一定的CRE结合活性.所以,由于细胞内各种组分的数量、比例和他们相互作用形成的异源二聚体等的差别,就可以在细胞核内造成非常复杂的基因表达调节格局,并在各种信号转导通路之间形成自由对话的局面.

1.2 ATF家族 ATF是一种参与许多腺病毒E1A和cAMP诱导的启动子转录调节的细胞转录因子,这是一类与DNA结合特异性和免疫交叉反应性相关的蛋白质家族^[2]. Horikoshi et al^[3]发现ATF能通过结合到大量上游启动子和增强子元件而促进腺病毒E4启动子的转录. DNA酶印迹分析表明当ATF和TFIID(哺乳动物TATA相关因子)同时结合到启动子上时能发生协同作用,而促进RNA聚合酶II和普通转录起始因子TFIIB和TFIIE对启动子的识别.并且即使ATF从该完整的前起始复合物上解离后,TFIID和其他的普通转录因子的复合物也是稳定的.该实验表明ATF是TFIID的直接靶目标,这种相互作用有利于完整的转录前起始复合物的组装,并且ATF的作用是瞬时的.

ATF/CREB都可以结合到CRE元件上,区别在于磷酸化激活机制不同. CREB在将细胞外刺激所诱发的细胞内信号传入细胞核的过程中起着重要的作用.细胞外的信号(配体)与细胞表面的信号接受装置-受体相互作用,激活了AMP环化酶,使细胞内cAMP的量大为增加. cAMP与蛋白激酶A(PKA)的调节亚基结合,PKA的催化亚基则将向细胞核移行的CREB蛋白磷酸化.这时,CREB的第133位丝氨酸残基被磷酸化,CREB也因而活化,并促使他的靶基因表达^[4-7].而ATF则还需要其他的胞质蛋白激酶的磷酸化作用.

早在1988年Lin et al^[8]认为ATF在体内可被两种明显不相关的诱导物所诱导:腺病毒E1a蛋白和cAMP. ATF可作为E1a和cAMP信号传导通路中的一个环节而参与许多E1a和cAMP诱导的启动子的转录表达.而后1990年Liu et al^[9]进一步研究了E1a的作用机制,发现E1a蛋白包含转录激活域当结合到启动子上时就能发挥作用,但是E1a不是一种序列特异性DNA结合蛋白,许多病毒早期启动子都有一个或多个ATF家族的结合位点,E1a就是通过特异性ATF蛋白即ATF-2作用而将其激活域定位于病毒启动子上进而调节基因的表达.

1.3 ATF-2的结构和功能 ATF-2分子量为54.5 kD,作

为ATF/CREB家族中的一员,同样具有碱性-亮氨酸拉链结构,以同型二聚体或异源二聚体的形式结合到CRE元件上^[10],所以又称为CRE结合蛋白-1(CRE-binding protein-1, CRE-BP1),在埃希氏大肠杆菌中表达的CRE-BP1不仅可以结合到生长抑素和纤维连接蛋白基因的CRE元件上,还可以结合到腺病毒E4基因的CRE元件上,这也暗示着CRE-BP1与腺病毒的转录因子ATF是不可区分的^[11]. ATF-2在细胞广泛表达但在脑组织中含量最高^[12].

ATF-2包含两个功能结构域,氨基端反式激活域和羧基端DNA结合域. DNA结合域中具有碱性亮氨酸拉链基序;反式激活域又分为两个亚区:氨基端亚区具有与通常存在于DNA结合域中知名的锌指基序相似的结构,包含一个反平行的 β -片层和一个 β -螺旋. 锌原子四周并列着两个半胱氨酸和两个组氨酸残基^[13]. 羧基端亚区呈现高度灵活的无序结构,包含两个能被SAPK(stress-activated protein kinases)磷酸化的苏氨酸位点,当ATF-2特异性结合到靶蛋白上时,其可能会发生构象的改变.

Livingstone et al^[14]在Liu et al^[9]实验的基础上设计了蛋白缺失实验发现ATF-2的氨基端对于ATF-2与E1a之间的相互作用是必不可少的;并且在缺少E1a的情况下,当与异源DNA结合域融合后,ATF-2的氨基端仍能激活转录.在完整蛋白中此激活结合域被遮盖了.激活所必需的氨基端残基对于介导E1a的刺激也是必需的,特别是69和71位的两个苏氨酸残基必不可少,这些残基在体内、外都可被MAPK家族的JNK/SAPK亚家族有效地磷酸化. ATF-2可通过氨基端不同磷酸化位点的结构域结合到UV诱导激酶,这个结合域对于体外JNK/SAPK的磷酸化和体内的转录激活都是必需的. UV的辐射激活了JNK/SAPK信号传导通路,进而促进了氨基端的活性.由此推测尽管ATF-2能结合到E1a蛋白上,但氨基端的激活域对于这种结合是不起作用的,E1a本身具有激活域,其与ATF-2的结合只是借助其DNA结合域定位于启动子上而发挥其激活作用. ATF-2与DNA结合蛋白ATF/CREB家族的其他成员一样,其激活域是通过特定的信号传导途径来调节的.

关于ATF-2参与的特殊的信号传导途径已有陆续的报道. Shuman et al^[15]研究报道ATF可在肝组织中表达并且其特定碱基被MAPK/P38, MAPK/JNK磷酸化后表现出明显增加的DNA结合和转录活性. Sano et al^[16]也报道ATF-2是转化生长因子(TGF)介导的两条信号传导途径的共同靶位;经典的TGF-Smad途径中,Smad3和Smad4形成异源二聚体,此复合物经由Smad蛋白的MH1结构域与ATF-2的亮氨酸拉链区域相结合并激活ATF-2的转录活性.此外还发现TGF通过激活TGF激活激酶-1(TAK-1)(此为MAPKKK家族中的一员)激活MAPK/P38而间接磷酸化ATF-2.认为在TGF介导的Smad和Tak-1两条信号传导途径中ATF-2作为一种共

同的靶目标而发挥重要作用。

MAPK 家族是一种丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶家族, 其通过磷酸化 ATF-2 的特定碱基而激活其转录活性, 作用于靶基因, 引起转录响应。但 ATF-2 在 MAPK 信号调节和细胞增生过程中的作用知之较少, Crowe et al^[17] 在此方面作了深入研究, ATF-2 在人类肝癌细胞系中过量表达, 能抑制细胞周期中 G1/S 期的转换, 降低细胞的增生速率; 减弱的增生与细胞周期有关, 并且不依赖于 MAPK/ERK1 的表达抑制。遗传学和药理学均表明 ERK1 活性抑制足以修复 ATF-2 在细胞周期进程和细胞增生中的作用。该研究发现在肝癌细胞增生中 ATF-2 具有新的功能, 并且暗示存在一种可能的反馈机制调节 MAPK 信号传导途径。

Woo et al^[18] 认为 ATF-2 不仅参与了大量的细胞内信号传导途径, 还猜测作为一种抑癌蛋白发挥作用。他们发现 ATF-2 基因存在于人类 2q32 染色体上, 此区域也是人类肺癌 LOH 共同的定位区域。在成神经细胞瘤和肺癌中, 在 2q 染色体上可以检测到 LOH 表现出高发生率; 并且 ATF-2 基因变异的杂合鼠中肺癌的发生率较高。受此启发猜测 ATF-2 基因可能作为一种候选的 2q 染色体上抑癌基因而在人类致癌机制中发挥作用。经深入研究发现 ATF-2 基因不是 2q 染色体上主要的抑癌基因, 但可能 ATF-2 突变参与了一小亚类肺癌的发生。

2 乙型肝炎病毒与 ATF-2 的关系

乙型肝炎病毒的慢性感染是引发肝细胞癌的主要危险因素, HBV 诱导细胞恶性的发病机制还未完全弄清。HBV 基因组的 X 开放读码框(ORF)编码一条 145-154 个氨基酸残基的蛋白, 分子量 17 kD 左右。乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBxAg) 对于土拨鼠的嗜肝病毒感染和其他哺乳动物嗜肝 DNA 病毒在体内复制是必不可少的。HBxAg 对多种增强子及启动子有反式激活作用。

自从 1987 年 Spandua et al^[19] 报告了 HBxAg 的表达能反式激活劳氏肉瘤病毒(RSV)和 SV40 中的氯霉素乙酰转移酶(CAT)报告基因以来, 很多实验室很快证实了 HBxAg 对多种同源或异源病毒或细胞的基因转录调节区有反式激活作用, 如 HBV 增强子 / 核心启动子、S 基因启动子, SV40 的增强子及早期启动子, 单纯疱疹病毒胸腺嘧啶核苷激酶(HSV-TK)启动子; 人 T 淋巴细胞 I 型病毒(HTLV-1)的长末端重复序列(LTR)、人免疫缺陷病毒 I 型(HIV-1)、RSV 及 β -干扰素等的启动子。HBxAg 也可反式激活聚合酶(pol)I、II、III 启动子^[20, 21], 很多顺式作用元件也随之被报道与 X 蛋白有相互作用, 被定义为 X 应答元件(XRE), 包括 AP-1、AP-2、c/EBP α 、SRF、BP、Ets、ATF1 及 CREB。HBxAg 可以作为转录的反式激活因子, 也可以与其他反式激活因子相互作用而起作用^[22-24]。bZip 家族、Egr1 的反式激活因子都被报道与 HBxAg 有结合作用。

HBxAg 虽然没有对基本转录起作用, 但他能激活

转录; 但其对启动子的选择机制不清楚, pX 不能独立结合到核酸分子上, HBxAg 可能需要一系列的转录激活因子才能发挥其协同转录激活因子的作用。Haviv et al^[25] 提出一种可能的解释, HBxAg 一旦加入转录作用, 就可与一些反式激活因子如 bZip 家族相互作用。

Williams et al^[26] 证实了这种猜测, 通过设计体外重组蛋白和 DNA 结合试验探讨了 CREB/ATF 与 pX 蛋白 - 蛋白相互作用的机制, 报道发现 pX 能与 CREB/ATF 家族的碱性亮氨酸拉链区域相结合, 而非酵母反式激活蛋白 Gal4 的 DNA 结合域, 虽然这种结合不能改变 CREB/ATF 形成二聚体的速率, 但能增加 CREB/ATF 与 CRE 元件的亲合性, 在 pX 转染 PC12 细胞系时, 受叉头蛋白刺激后生长抑素启动子的转录活性增加 15 倍, 这个结果有力支持了 X-CREB/ATF 蛋白 - 蛋白相互作用具有重要意义的观点。

进一步的研究^[27] 发现 pX 不但能增加 ATF 的亲合性还能与细胞内转录因子 CREB 和 ATF-2 形成蛋白 - 蛋白复合物并能改变他们的 DNA 结合特异性。尽管单独的 CREB 和 ATF-2 不能结合到 HBV 增强子上, 但 pX-CREB 或 pX-ATF-2 复合物却能结合到 HBV 增强子元件上。因此, pX 通过与细胞因子相互作用而拓宽了这些调节蛋白的 DNA 结合的特异性, 并且为 pX 提供了一条能参与转录调节的机制, 该结论提供了一种在病毒感染时被转录因子调控了的基因修复策略, 即可通过改变其 DNA 结合的特异性来实现。

pX 与 ATF-2^[28] 相互作用是 pX 在体内许多重要反式作用机制的重要途径之一。例如, 磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶(PEPCK) 基因就受到 pX 经由两个不同的启动子区域而调节其转录水平, 其中之一就是通过 pX 与 C/EBP α 和 ATF-2 相互作用形成复合物而作用于近端启动子的 cAMP 反应元件位点(CRE-1), 从而介导了 PEPCK 基因的反式激活。

3 丙型肝炎病毒与 ATF-2 的关系

丙型肝炎病毒基因组含有单一的开放读码框架, 编码 3 010-3 033 个氨基酸残基的多肽前体, 两侧是 5' - 非翻译区及 3' - 非翻译区。多肽前体至少被加工为十种结构蛋白和非结构蛋白, 其中核心区(1-573 nt)编码的 21 kD HCV 核衣壳蛋白(191 aa)是一种多功能蛋白质, 在 HCV 致病过程中可能起着重要的作用^[29-30], 最近研究发现其与 HCV 感染后脂肪肝的形成有一定关系^[31-33]。

HCV 核衣壳蛋白可以与许多病毒和细胞内的蛋白和启动子相互作用, 其与 ATF-2 作用机制也有相关报道。Erhardt et al^[34] 利用四环素调节系统创建了 HepG2 Tet-off 细胞系来研究全长的(191 aa)和氨基端截短型(160 aa)核衣壳蛋白的表达调节。在该系统中 HCV 核心蛋白的表达激活 MAPK 家族的 3 个亚族 ERK, JNK 和 p38 激酶, 诱导 MAP 激酶磷酸酶(MKP-1)的表达, 促进了细胞的增生。此过程伴随着 c-Jun 和 ATF-2 的激活, 而不是 E1k-1 和 c-Fos。并且全长型和氨基端截短型核衣壳蛋白作用类似。

4 参考文献

- 1 成军. 肿瘤相关基因. 第1版. 北京: 北京医科大学出版社, 1999: 29-60
- 2 Hai TW, Liu F, Allegretto EA, Karin M, Green MR. A family of immunologically related transcription factors that includes multiple forms of ATF and AP-1. *Genes Dev* 1988;2:1216-1226
- 3 Horikoshi M, Hai T, Lin YS, Green MR, Roeder RG. Transcription factor TF interacts with the TATA factor to facilitate establishment of a preinitiation complex. *Cell* 1988;54:1033-1042
- 4 Gonzalez G A, Yamamoto KK, Fisher WH, Karr D, Menzel P, Biggs W, Vale WW, Montminy MR. A cluster of phosphorylation sites on the cyclic AMP-regulated nuclear factor CREB predicted by its sequence. *Nature* 1989;337:749-752
- 5 Hoeffler JP, Meyer TE, Yun Y, Jameson JL, Habener JF. Cyclic AMP-responsive DNA-binding protein: structure based on a cloned placental cDNA. *Science* 1988;242:1430-1433
- 6 Montminy MR, Bilezikjian LM. Binding of a nuclear protein to the cyclic AMP response element of the somatostatin gene. *Nature* 1987;328:175-178
- 7 Yamamoto KK, Gonzalez GA, Biggs WH, Montminy MR. Phosphorylation-induced binding and transcriptional efficiency of nuclear factor CREB. *Nature* 1988;334:494-498
- 8 Lin YS, Green MR. Interaction of a common cellular transcription factor, ATF, with regulatory elements in both E1a and cyclic AMP-inducible promoters. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:3396-3400
- 9 Liu F, Green MR. A specific member of the ATF transcription factor family can mediate transcription activation by the adenovirus E1a protein. *Cell* 1990;61:1217-1224
- 10 Hai T, Liu F, Coukos WJ, Green MR. Transcription factor ATF cDNA clones: an extensive family of leucine zipper proteins able to selectively form DNA-binding heterodimers. *Genes Dev* 1989;3:2083-2090
- 11 Maekawa T, Sakura H, Kanei-Ishii C, Sudo T, Yoshimura T, Fujisawa J, Yoshida M, Ishii S. Leucine zipper structure of the protein CRE-BP1 binding to the cyclic AMP response element in brain. *EMBO J* 1989;8:2083-2090
- 12 Takeda J, Maekawa T, Sudo T, Seino Y, Imura H, Saito N, Tanaka C, Ishii S. Expression of the CRE-BP1 transcriptional regulator binding to the cyclic AMP response element in central nervous system, regenerating liver, and human tumors. *Oncogene* 1991;6:1009-1014
- 13 Nagadoi A, Nakazawa K, Uda H, Okuno K, Maekawa T, Ishii S, Nishimura Y. Solution structure of the transactivation domain of ATF-2 comprising a zincfinger-like subdomain and a flexible subdomain. *J Mol Biol* 1999;287:593-607
- 14 Livingstone C, Patel G, Jones N. ATF-2 contains a phosphorylation-dependent transcriptional activation domain. *EMBO J* 1995;14:1785-97
- 15 Shuman JD, Cheong J, Coligan JE. ATF-2 and C/EBPalpha can form a heterodimeric DNA binding complex in vitro. Functional implications for transcriptional regulation. *J Biol Chem* 1997;272:12793-12800
- 16 Sano Y, Harada J, Tashiro S, Gotoh-Mandeville R, Maekawa T, Ishii S. ATF-2 is a common nuclear target of smad and TAK1 pathways in transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 1999;274:8949-8957
- 17 Crowe DL, Shemirani B. The transcription factor ATF-2 inhibits extracellular signal regulated kinase expression and proliferation of human cancer cells. *Anticancer Res* 2000;20:2945-2949
- 18 Woo IS, Kohno T, Inoue K, Ishii S, Yokota J. Infrequent mutations of the activating transcription factor-2 gene in human lung cancer, neuroblastoma and breast cancer. *Int J Oncol* 2002;20:527-531
- 19 Spandau DF, Lee CH. Transactivation of viral enhancers by the hepatitis B virus X protein. *J Virol* 1988;62:427-434
- 20 Aufiero B, Schneider RJ. The hepatitis B virus X-gene product transactivates both RNA polymerase II and III promoters. *EMBO J* 1990;9:497-504
- 21 Twu JS, Robinson WS. Hepatitis B virus X gene can transactivate heterologous viral sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86: 2046-2052
- 22 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
- 23 Faktor O, Budlovsky S, Ben-Levy R, Shaul Y. A single element within the hepatitis B virus enhancer binds multiple protein and responds to multiple stimuli. *J Virol* 1990;64:1861-1863
- 24 Wang HD, Trixedi A, Johnson DL. Regulation of RNAPolymerase I-dependent promoters by the hepatitis B virus X protein via activated Ras and TATA-binding protein. *Mol Cell Biol* 1998;18: 7086-7094
- 25 Haviv I, Shamay M, Doitsh G, Shaul Y. Hepatitis B virus pX targets TFIIBin transcription coactivation. *Mol Cell Biol* 1998; 18:1562-1569
- 26 Williams JS, Andrisani OM. The hepatitis B virus X protein targets the basic region-leucine zipper domain of CREB. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3819-3823
- 27 Maguire HF, Hoeffler JP, Siddiqui A. HBV X protein alters the DNA binding specificity of CREB and ATF-2 by protein-protein interactions. *Science* 1991;252:842-844
- 28 Kong HJ, Hong SH, Lee MY, Kim HD, Lee JW, Cheong J. Direct binding of hepatitis B virus X protein and retinoid X receptor contributes to phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transactivation. *FEBS Lett* 2000;483:114-118
- 29 成军, 杨守纯. 现代肝炎病毒分子生物学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 1997:37-42
- 30 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
- 31 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健, 洪源, 刘妍, 王刚, 钟彦伟, 段惠娟, 芮莉莉. 丙型肝炎病毒核心蛋白与载脂蛋白 AI 结合的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1018-1021
- 32 成军, 任进余, 李莉, 陆志樑, 李克, 洪源, 陆荫英, 王刚, 刘妍, 张玲霞, 陈菊梅. 丙型肝炎病毒结构基因转基因小鼠引起肝脏脂肪变. 世界华人消化杂志 2002;10:1022-1026
- 33 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健. 丙型肝炎病毒蛋白与脂蛋白之间的相互作用. 世界华人消化杂志 2002;10:1030-1032
- 34 Erhardt A, Hassan M, Heintges T, Haussinger D. Hepatitis C virus core protein induces cell proliferation and activates ERK, JNK, and p38 MAP kinases together with the MAP kinase phosphatase MKP-1 in a HepG2 Tet-Off cell line. *Virology* 2002;292:272-284

乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒与增生细胞核抗原的关系

纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕

纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕. 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

国家自然科学基金项目, No. C39970674, No. C03011402, 军队“九、五”科技攻关项目 No.98D063, 军队回国留学人员启动基金项目, No.98H038 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: 2003-06-24 接受日期: 2003-07-16

纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒与增生细胞核抗原的关系. 世界华人消化杂志 2004;12(1):168-171

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/168.asp>