

- 13 Tsuki-date K, Yamamoto K, Snyder JW, Farber JL. Microtubule antagonists activate programmed cell death (apoptosis) in cultured rat hepatocytes. *Am J Pathol* 1993;143:918-925
- 14 Machida K, Tsukiyama-Kohara K, Seike E, Tone S, Shibasaki F, Shimizu M, Takahashi H, Hayashi Y, Funata N, Taya C, Yonekawa H, Kohara M. Inhibition of cytochrome c release in Fas-mediated signaling pathway in transgenic mice induced to express hepatitis C viral proteins. *J Biol Chem* 2001;276:12140-12146
- 15 Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Yoshida H, Goto T, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus core protein inhibits apoptosis via enhanced Bcl-xL expression. *Virology* 2002;296:84-93
- 16 Hahn CS, Cho YG, Kang BS, Lester IM, Hahn YS. The HCV core protein acts as a positive regulator of fas-mediated apoptosis in a human lymphoblastoid T cell line. *Virology* 2000;276:127-137
- 17 Ghosh AK, Majumder M, Steele R, Meyer K, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus NS5A protein protects against TNF-alpha mediated apoptotic cell death. *Virus Res* 2000;67:173-178
- 18 Goh PY, Tan YJ, Lim SP, Lim SG, Tan YH, Hong WJ. The hepatitis C virus core protein interacts with NS5A and activates its caspase-mediated proteolytic cleavage. *Virology* 2001;290:224-236
- 19 Satoh S, Hirota M, Noguchi T, Hijikata M, Handa H, Shimotohno K. Cleavage of hepatitis C virus nonstructural protein 5A by a caspase-like protease(s) in mammalian cells. *Virology* 2000;270:476-487
- 20 Yano Y, Hayashi Y, Nakaji M, Nagano H, Seo Y, Ninomiya T, Yoon S, Wada A, Hirai M, Kim SR, Yokozaki H, Kasuga M. Different apoptotic regulation of TRAIL-caspase pathway in HBV- and HCV-related hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med* 2003;11:499-504
- 21 Marusawa H, Matsuzawa S, Welsh K, Zou H, Armstrong R, Tamm I, Reed JC. HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression. *EMBO J* 2003;22:2729-2740
- 22 Yeh CT, Shen CH, Tai DI, Chu CM, Liaw YF. Identification and characterization of a prevalent hepatitis B virus X protein mutant in Taiwanese patients with hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000;19:5213-5220
- 23 Kim KH, Seong BL. Pro-apoptotic function of HBV X protein is mediated by interaction with c-FLIP and enhancement of death-inducing signal. *EMBO J* 2003;22:2104-2116

## 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒蛋白对亮氨酸拉链蛋白LZIP的调节

刘妍, 成军

刘妍, 成军, 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. C03011402, No. C30070689, 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, 军队“十五”科技攻关青年基金项目, No.01Q138, 军队“十五”科技攻关面上项目, No.01MB135.

项目负责人: 成军, 10039, 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](mailto:cj@genetherapy.com.cn)

电话: 010-66933391 传真: 010-63801283

收稿日期: 2003-11-13 接受日期: 2003-12-16

刘妍, 成军. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒蛋白对亮氨酸拉链蛋白LZIP的调节. 世界华人消化杂志 2004;12(4):932-935

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/932.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、HCV感染与肝细胞癌之间的关系已经得到确定, 但是具体的分子生物学机制还有许多工作要做. 其中肝炎病毒编码蛋白对于肝细胞基因组表达的反式调节作用, 即肝炎病毒蛋白与肝细胞基因组启动子DNA结合, 对于肝细胞基因表达谱产生影响, 从而调节肝细胞的生长、代谢、凋亡及恶性转化, 在病毒感染致病机制中起着重要作用<sup>[1-5]</sup>. 人碱性亮氨酸拉链蛋白LZIP是碱性亮氨酸拉链蛋白家族重要成员之一, 在肝炎病毒致肝细胞癌发生过程中发挥重要作用.

## 1 LZIP蛋白的基本结构及其功能调节

1.1 碱性亮氨酸拉链蛋白家族 碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP), 即 bZip 结构, 就是在许多细胞调控蛋白中发现的一段富含亮氨酸的序列, 这个区域易形成两亲性 $\alpha$ 螺旋或卷曲构象. 最早发现于CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP), C/EBP家族的羧基端35个氨基酸残基具有能够形成 $\alpha$ 螺旋结构的特点, 每隔6个氨基酸残基即出现一个亮氨酸残基, 这就导致第7个亮氨酸残基都在螺旋的同一个方向出现. 由于这类蛋白质都以二聚体形式与DNA结合, 两个分子 $\alpha$ 螺旋的亮氨酸一侧是形成二聚体的基础, 形同拉链. 然而亮氨酸拉链并非直接结合DNA, 而是以肽链氨基端富含碱性氨基酸的20-30个N-端结构域与DNA结合, 若不形成二聚体则这个碱性区对DNA的亲合力明显降低, 因此这类蛋白质的DNA结合结构域实际是以碱性区和亮氨酸拉链结构的整体作为基础. 与C/EBP氨基酸序列类似, 许多转录调控蛋白质如Jun、Fos和myc蛋白等, 均含有bZip结构, 统称为碱性亮氨酸拉链家族蛋白质, bZIPs蛋白是真核生物最大、最保守的一类转录因子<sup>[6]</sup>.

1.2 LZIP蛋白的基本结构 人LZIP蛋白是碱性亮氨酸拉链家族蛋白质成员之一, 对bZIPs蛋白质家族遗传树分析显示, LZIP蛋白是独立的一个分支, 而不与其他bZIPs蛋白如Jun、Fos、ATF1、ATF6、CREB、CREM等形成同簇. LZIP蛋白由371个氨基酸残基(aa)组成, N-末端(1-151 aa组成)含有宿主细胞因子HCF-1结合基序(host cell factor-binding motifs, HBM), HBM由4个氨基酸残基组成(DHTY), 富含酸性氨基酸, Glu或Asp比例约占20.5%; 位于LZIP蛋白中间的是碱性亮氨酸拉链DNA结合区, 富含赖氨酸和精氨酸(152-171 aa组成), 此区的作用是与DNA结合并可形成 $\alpha$ 螺旋; 178-220 aa组成螺旋了的螺旋功能域(coiled-coil domains), 是LZIP蛋白质同二聚体或异二聚体形成区域; C-末端(221-371 aa组成)富含脯氨酸, Pro比例约占11%. 大量的疏水氨基酸残基(亮氨酸)分散存在于两个末

端序列内, 与许多反式激活功能域类似. 分别将 LZIP 的 N- 末端 1-154 aa 和 C- 末端 244-371 aa 与酵母 GAL4 DNA 结合域融合, 在瞬时转染细胞中通过检测 GAL4 应答报告基因萤虫素酶(Luc)的活性, 对 LZIP 两端是否存在反式激活功能域进行研究, 发现 GAL4-LZIP<sub>N154</sub> 和 GAL4-LZIP<sub>C244-371</sub> 均增强了下游报告基因的表达, 并且 N- 末端的激活活性是 C- 末端的 2.7 倍, 结果提示 LZIP 蛋白含有 2 个潜在的反式激活功能域, N- 末端的反式激活功能更强<sup>[7]</sup>.

全长的 LZIP 蛋白定位于内质网(ER), LZIP 蛋白 229 和 243 aa 的强疏水序列是单次跨膜功能域, 将碱性亮氨酸拉链区与 C- 末端分离. 另一个 bZIPs 家族成员 ATF-6 也是 ER 膜定位的转录因子, 具有单一跨膜结构. DTT 是一种很强的还原剂, 处理细胞后能够诱导 ER 应激(stress)应答, ATF-6 在疏水序列或近疏水序列被裂解, 从而使 N- 末端和 bZIP 功能域易位到细胞核中, 与 ATF-6 基因结构相似性说明 LZIP 蛋白 C- 末端也可能滞留在 ER 腔, 并不参与转录激活. 羧基末端截短的 LZIP(1-280 aa, 含有 LZIP 完整的胞质区、跨膜功能域及 ER 腔的 31 aa)在 DTT 刺激后, 仍定位于 ER 膜而不发生转位. 其他 bZIPs 蛋白如 Jun、Fos、CREB、CREM、ATF1、ATF6 等 4-6 个含有亮氨酸拉链功能域, 而 LZIP 的亮氨酸拉链螺旋区更长, 含有 7 个亮氨酸拉链结构. LZIP 蛋白在真核细胞及组织中广泛存在, 在原核中也有所发现, 正常肝细胞、肝癌细胞 HepG2 以及 HCV 阳性血清患者肝组织中均表达 LZIP 蛋白<sup>[8]</sup>.

LZIP 的碱性区域和亮氨酸拉链部分与 bZIPs 蛋白 ATF-6/CREB 亚家族的其他成员高度同源, 尽管 LZIP 激活细胞的靶基因不是十分清楚, LZIP 能够与经典的 cAMP 应答元件 CRE(cAMP response elements)同源二聚体结合, 激活含有 CRE 的报告基因的转录. cAMP 对基因表达调节的信号传导途径: 胞外配体与其受体结合后, G 蛋白与活化 cAMP 环化酶产生胞内信使 cAMP, cAMP 继而活化 PKA, 使异四聚体的 PKA 解离, 催化亚基从而由细胞质进入细胞核内, 然后使转录因子 cAMP 应答元件结合蛋白 CREB(cAMP response element binding protein, CREB)在 N- 端转录活性区附近的 Ser133 磷酸化活化, 磷酸化的 CREB 即可与 DNA 分子上 cAMP 调节靶基因附近的异端称为 CRE(cAMP response element)的回文序列(TGACGTCA)结合, 从而起调节靶基因的作用. 此外, 磷酸化的 CREB 可被蛋白磷酸酶 PP-1 脱去 Ser133 的磷酸基团, 从而终止 CREB 的活化, 即终止 cAMP 对基因转录调节信号. 受 cAMP 调节的转录因子还有 CREM I 和 II, ATF1、3、4、6 等, 他们都能与 CRE 结合, 都属于具有亮氨酸拉链基本结构的转录因子家族<sup>[9]</sup>.

人 LZIP 蛋白与小鼠 LZIP2 蛋白、果蝇 BBF2/dCREB-A 蛋白以及 CREB-H 蛋白高度同源, 也含有 HCF1 结合基序, 即<sup>D</sup><sub>E</sub>HXY 四肽序列, 提示 LZIP 与 HCF1 之

间的相互作用在物种进化过程中是高度保守的. BBF2/dCREB-A 蛋白能够激活果蝇脂肪体特异性增强子元件及哺乳动物肝特异性增强子元件的转录. 人 LZIP 蛋白可以与 CRE 一致序列及 AP1 应答基序结合, 同时加入 80 倍过剩的未标记 CRE 或 AP1 寡核苷酸后这种结合作用消失, 实验还发现 LZIP 与 SP1、NF- $\kappa$ B、AP2 应答序列不发生结合.

1.3 细胞内 LZIP 的转录活性调节 宿主细胞因子(host cell factor-1, HCF-1)是细胞增生过程中必需的染色质相关蛋白, 是单纯疱疹病毒(HSV)转录激活因子 VP16 的反式激活细胞靶基因, 作用结果是刺激 HSV 病毒立即早期基因转录的一种多蛋白增强子复合物的组装, HCF-1 在所有类型细胞中表达, 是细胞周期通过 G1 期向前进展的必需因子. HCF-1 还可与细胞广泛表达的碱性亮氨酸拉链蛋白 LZIP 相互作用. 研究发现, HSV 的 VP16 蛋白以病毒模拟细胞转录因子 LZIP 的方式与 HCF1 相互作用, 调控细胞周期进展. LZIP 和 VP16 均含有 4 个氨基酸(<sup>D</sup><sub>E</sub>HXY, X 可以为任意氨基酸残基)的 HCF-1 结合基序(HBM), 被 HCF-1 的 N- 末端  $\beta$  螺旋桨结构功能域识别, HBM 对于 LZIP 发挥正常的反式激活功能是必需的. LZIP 蛋白的 N- 末端 1-92 个氨基酸残基含有潜在的转录激活功能域, 该功能域由 3 个功能性元件组成, 即 HCF-1 结合基序 HBM 和 2 个富含亮氨酸的 LxxLL 基序(11-DLLAFLI-17, 52-DLLCSLL-58). 已知 LxxLL 基序是众多转录共激活因子中共有的序列, 在介导蛋白-蛋白相互作用, 尤其是核内激素受体的识别过程中起重要作用. LZIP 是典型的序列特异性的 DNA 结合蛋白, 在其 DNA 激活功能域内含有 LxxLL 基序, 能够刺激基因转录活性. 研究发现, LxxLL 基序突变显著降低 LZIP 的反式激活作用, 但是并不影响 LZIP 与 HCF-1 $\beta$  螺旋桨结构之间相互作用, 表明 LxxLL 基序并不是 LZIP 与 HCF-1 $\beta$  螺旋桨结构相互作用所必需, LxxLL 基序可能通过与 HCF-1 的其他区域相互作用或者募集转录激活必需的另外的细胞辅因子<sup>[10-15]</sup>.

HCLP-1 是新近鉴定的含有 Kelch 重复结构的 HCF 样蛋白, HCLP-1 是细胞遍在表达的核蛋白, 与 HCF-1 不同的是, HCLP-1 并不与 VP16 蛋白作用而是选择性的与 LZIP 相互作用, 这种物理作用的结果是抑制了 LZIP 依赖的基因转录. LZIP 与 HCLP-1 优先定位于细胞核内, 缺失突变分析显示, HCLP-1 蛋白结合 LZIP 蛋白的靶位位于 109-315 aa, 此区含有碱性亮氨酸拉链 DNA 结合功能域. 电泳泳动迁移率实验(EMSA)显示, HCLP-1 蛋白干扰了转录因子 LZIP 与其 DNA 靶点即 CRE 寡核苷酸的结合活性, 并且呈剂量依赖的方式. 可见 HCLP-1 是 LZIP 蛋白特异性的转录抑制因子. HCLP-1 蛋白的分子量比 HCF-1 蛋白小的多, 完整的分子结构由一个 6 片  $\beta$  螺旋结构组成. 在分子结构上, HCLP-1 与 HCF-1 蛋白裂解产物 HCFp50 及其相似, HCFp50 存在于 G0 期细胞的胞质中, 含有完整的  $\beta$  螺

旋结构,保留了与VP16结合的能力.内源性的HCLP-1定位于间期HeLa细胞的胞核中,虽然不能推断在细胞周期的特定时相HCLP-1可能会定位于细胞质,但是从HCLP-1与HCFp50的结构相似性考虑,推测HCLP-1也可能在细胞周期特定时相将LZIP滞留于细胞质中,从而抑制LZIP的转录活性<sup>[16]</sup>.

## 2 LZIP与乙型肝炎病毒X蛋白

长度为3.2 kb的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因组含有4个开放读码框架(ORF),前3个ORF编码病毒结构蛋白,即表面抗原、核心抗原及病毒多聚酶抗原,第4个ORF在所有哺乳动物嗜肝病毒中高度保守,编码16.5 kD的X蛋白,HBV感染过程中X基因产生1 kb的mRNA.X蛋白能够直接或间接地激活各种转录因子和肿瘤基因,是慢性HBV感染导致HCC发生的重要协同因子,X蛋白转基因鼠发生HCC的事实更加支持上述论点.研究发现,X蛋白能与大多数含有bZIP结构的转录因子结合,如CREB/ATF、C/EBP、ATF1/ATF2、NF-IL6结合,增加他们的DNA亲和力,参与细胞转录的调控<sup>[23-27]</sup>.

X蛋白能与CREB/ATF家族的碱性亮氨酸拉链功能域相结合,这种结合增加了CREB/ATF与CRE位点的亲和性,但并不能改变CREB/ATF形成二聚体的速率,甲基化干扰足迹实验证实CREB DNA复合物与CREB-X蛋白复合物之间的差异,表明CREB的碱性亮氨酸拉链结构是X蛋白作用的靶点.X蛋白也能够激活其他的bZIPs家族蛋白质AP1、c-myc等的转录活性,在病毒感染细胞信号转导及致HCC发生过程中具有重要意义.X蛋白是否与人LZIP蛋白相互作用,对内源性LZIP的表达是上调还是下调,对LZIP蛋白的功能影响等还有待深入研究<sup>[28-30]</sup>.

## 3 LZIP与HCV核心蛋白

丙型肝炎病毒是RNA病毒,能够引起肝炎、肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌.约10%的HCV感染患者发生HCC,全球HCV感染者超过1.7亿,也就是说约有1千万HCV感染患者具有发生HCC的风险.因此,阐明该病毒的恶性转化机制对于理解HCV感染强大的致癌潜能具有重要意义.已知,HCV病毒基因组编码一个3 010-3 033 aa的大开放读码框架,多肽前体至少被加工为10种结构蛋白和非结构蛋白,在参与HCV感染相关的HCC发生过程的众多因素中,HCV核心蛋白是最具有推动力的肿瘤蛋白<sup>[17-20]</sup>.目前尚没有直接的证据证明HCV核心蛋白能够与RNA聚合酶II启动子直接相互作用,推测其对基因表达的调控作用间接来自与某些细胞辅助因子的相互作用.应用酵母双杂交实验在人肝cDNA文库中筛选HCV核心蛋白的结合蛋白,研究发现,HCV核心蛋白与LZIP特异性相互结合,而并不与其他bZIPs蛋白如CREB、ATF4、c-Jun、c-Fos

发生相互结合作用.HCV核心蛋白C-末端91-191 aa对于与LZIP结合是必需的,而3个不同截短的突变子(分别含有1-123 aa、1-100 aa、1-75 aa)表现为微弱的甚至完全失去与LZIP结合的活性<sup>[21]</sup>.

细胞LZIP蛋白是HCV核心蛋白结合蛋白,是细胞恶性转化的辅助因子.LZIP是cAMP调节途径中的转录因子,在HCV核心蛋白存在时,LZIP展示细胞肿瘤抑制蛋白的活性,大量实验证实HCV核心蛋白与LZIP相互作用,LZIP是核内的CRE活化因子,其转录活性受HCV核心蛋白抑制,与HCV核心蛋白的特异性相互作用对LZIP的转录活性具有很大影响,首先,HCV核心蛋白抑制核内活化的LZIP同源二聚体的形成;其次,研究显示,在HepG2和HeLa细胞中内源性LZIP蛋白及通过细胞转染外源性过表达的LZIP均优先定位于细胞核内,在表达HCV核心蛋白的细胞中发现,大量的核内LZIP重新定位于细胞质中;此外,反式显性负突变形式的LZIP(transdominant negative form of LZIP, LZIPm2)的表达能够抑制内源性LZIP蛋白依赖的激活,HCV核心蛋白对LZIPm2的增生活性有促进作用,上述实验表明,HCV核心蛋白与LZIP结合后,由于亚细胞定位隔绝而使LZIP的核内转录功能失活,这种内源性LZIP蛋白功能缺失的结果是细胞异常增生效应,表现为NIH3T3细胞集落形成,非锚着依赖性生长.可见,LZIP与已知的2个抑癌蛋白p53和Rb相似,也执行肿瘤抑制蛋白的功能,在HCV核心蛋白致肝细胞发生恶性转化过程中具有至关重要的作用,然而,在HCV核心蛋白不存在的情况下,LZIP是否发挥肿瘤抑制蛋白的功能还有待进一步研究<sup>[21]</sup>.

研究发现,LZIP还与人luman蛋白密切相关,不同的是,LZIP是HCV核心蛋白在细胞内直接作用的靶位,而luman蛋白是单纯疱疹病毒(HSV)VP16蛋白相关的细胞增生因子(VP16-associated cell proliferation factor, HCF)间接作用的靶位,HCF是调控细胞增生的重要细胞因子,推测HCF与LZIP共享同样的信号途径干扰不同病毒感染的宿主细胞生长调节,导致细胞恶性增生.

我们应用基因表达谱芯片技术对HCV核心蛋白表达质粒pcDNA3.1(-)-core转染的HepG2细胞和空载体处理的相同细胞差异表达的mRNA进行检测,研究HCV核心蛋白上调及下调基因的表达,结果显示,HCV核心蛋白能够下调亮氨酸拉链蛋白LZIP的表达,LZIP是推定的抑癌因子,提示这种内源性LZIP表达水平降低,可能会导致LZIP肿瘤抑制功能的缺失,对阐明HCV核心蛋白的致瘤机制提供有力的证据<sup>[22]</sup>.

## 4 参考文献

- 1 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
- 2 刘妍,成军,陆荫英,李克.乙型肝炎病毒蛋白反式激活基因的研究.世界华人消化杂志 2002;10:217-219

- 3 陆荫英, 刘妍, 成军, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 蛋白的功能研究进展. 国外医学病毒学分册 2002;9:33-36
- 4 Waris G. Regulatory mechanisms of viral hepatitis B and C. *J Biosci* 2003;28:311-321
- 5 Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Van Thiel DH. Pathogenesis of hepatitis B and hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepatitis* 1998;5:285-299
- 6 Omori Y, Imai J, Watanabe M, Komatsu T, Suzuki Y, Kataoka K, Watanabe S, Tanigami A, Sugano S. CREB-H: a novel mammalian transcription factor belonging to the CREB/ATF family and functioning via the box-B element with a liver-specific expression. *Nucleic Acids Res* 2001;29:2154-2162
- 7 Luciano RL, Wilson AC. N-terminal transcriptional activation domain of LZIP comprises two LxxLL motifs and the host cell factor-1 binding motif. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10757-10762
- 8 Chen X, Shen J, Prywes R. The luminal domain of ATF6 senses endoplasmic reticulum (ER) stress and causes translocation of ATF6 from the ER to the Golgi. *J Biol Chem* 2002;277:13045-13052
- 9 Andrisani OM. CREB-mediated transcriptional control. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1999;9:19-32
- 10 Luciano RL, Wilson AC. An activation domain in the C-terminal subunit of HCF-1 is important for transactivation by VP16 and LZIP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13403-13408
- 11 Lu R, Yang P, O'Hare P, Misra V. Luman, a new member of the CREB/ATF family, binds to herpes simplex virus VP16-associated host cellular factor. *Mol Cell Biol* 1997;17:5117-5126
- 12 Mahajan SS, Wilson AC. Mutations in host cell factor 1 separate its role in cell proliferation from recruitment of VP16 and LZIP. *Mol Cell Biol* 2000;20:919-928
- 13 Freiman RN, Herr W. Viral mimicry: common mode of association with HCF by VP16 and the cellular protein LZIP. *Genes Dev* 1997;11:3122-3127
- 14 Lu R, Yang P, Padmakumar S, Misra V. The herpesvirus transactivator VP16 mimics a human basic domain leucine zipper protein, luman, in its interaction with HCF. *J Virol* 1998;72:6291-6297
- 15 Raggo C, Rapin N, Stirling J, Gobeil P, Smith-Windsor E, O'Hare P, Misra V. Luman, the cellular counterpart of herpes simplex virus VP16, is processed by regulated intramembrane proteolysis. *Mol Cell Biol* 2002;22:5639-5649
- 16 Zhou HJ, Wong CM, Chen JH, Qiang BQ, Yuan JG, Jin DY. Inhibition of LZIP-mediated transcription through direct interaction with a novel host cell factor-like protein. *J Biol Chem* 2001;276:28933-28938
- 17 Kato N, Yoshida H, Kioko Ono-Nita S, Kato J, Goto T, Otsuka M, Lan K, Matsushima K, Shiratori Y, Omata M. Activation of intracellular signaling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer. *Hepatology* 2000;32:405-412
- 18 Moriya K. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nature Med* 1998;4:1065-1067
- 19 Barba G. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1200-1205
- 20 Chang SC, Yen JH, Kang HY, Jang MH, Chang MF. Nuclear localization signals in the core protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:1284-1290
- 21 Jin DY, Wang HL, Zhou Y, Chun AC, Kibler KV, Hou YD, Kung H, Jeang KT. Hepatitis C virus core protein-induced loss of LZIP function correlates with cellular transformation. *EMBO J* 2000;19:729-740
- 22 刘妍, 成军, 王建军, 陆荫英, 杨倩. 应用基因表达谱芯片筛选丙型肝炎病毒核心蛋白反式调节基因. 解放军医学杂志 2003;28:55-57
- 23 刘妍, 成军, 陆荫英, 王刚, 牟劲松, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因的克隆化研究. 中华肝脏病杂志 2003;11:1
- 24 刘妍, 董菁, 成军, 夏小兵, 李克, 王琳, 施双双, 段惠娟, 杨继珍. 乙肝病毒 X 基因在真核细胞中的表达及反式激活 SV40 病毒早期启动子的研究. 解放军医学杂志 2001;26:404-406
- 25 刘妍, 成军, 王刚, 李克, 段惠娟, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. HCV 核心蛋白与截短型 HBV 表面抗原中蛋白协同反式激活功能的研究. 中华肝脏病杂志 2002;10:354-357
- 26 Mahe Y, Mukaida N, Kuno K, Akiyama M, Ikeda N, Matsushima K, Murakami S. Hepatitis B virus X protein transactivates human interleukin-8 gene through acting on nuclear factor kB and CCAAT/enhancer-binding protein-like cis-elements. *J Biol Chem* 1991;266:13759-13763
- 27 Andrisani OM, Barnabas S. The transcriptional function of the hepatitis B virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. *Int J Oncol* 1999;15:373-379
- 28 Schneider TL, Schepartz A. Hepatitis B virus protein pX enhances the monomer assembly pathway of bZIP-DNA complexes. *Biochemistry* 2001;40:2835-2843
- 29 Pflum MK, Schneider TL, Hall D, Schepartz A. Hepatitis B virus X protein activates transcription by bypassing CREB phosphorylation, not by stabilizing bZIP-DNA complexes. *Biochemistry* 2001;40:693-703
- 30 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

## 乙型和丙型肝炎病毒对c-jun基因表达调节的影响

党晓燕, 成军, 邓红

党晓燕, 成军, 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 北京市 100039  
邓红, 西安交通大学第二医院传染科 陕西省西安市 710004  
国家自然科学基金资助项目, No. C39970674, No. C03011402  
项目负责人: 成军, 10039, 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: 2003-11-13 接受日期: 2003-12-16

党晓燕, 成军, 邓红. 乙型和丙型肝炎病毒对 c-jun 基因表达调节的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(4):935-937

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/935.asp>

### 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)不仅可引起急慢性病毒性肝炎,而且与肝纤维化和肝细胞癌(HCC)的发生及发展密切相关.HCC是严重危害人民健康的疾病之一,在对HCC的致病机制的探索中,原癌基因也成为研究的的重点.研究发现,HBV和HCV均能调节原癌基因c-jun的激活与表达,从而导致肝细胞异常增生、分化,进而引起肝细胞癌变.通过对肝炎病毒和癌基因c-jun之间关系的阐述,有助于我们掌握肝细胞癌变的分子机制.

### 1 c-jun 的结构和功能

c-jun 原癌基因如同其他的癌基因,在正常情况下不表达或只有极少水平的表达.当受到细胞外理化因素或细胞内信号级联刺激后, c-jun 基因可被激活, 激活