中国感染控制杂志 2009, 8(3) 155-159 DOI: ISSN: 1671-9638 CN: 43-1390/R

论著

干扰素 α诱导HepG2 2.2.15细胞APOBEC3G的表达及其机制

王鲁文1，陈辉1，2，褚小刚1，2，严少南1，龚作炯1

1 武汉大学人民医院 武汉大学病毒学国家重点实验室，湖北 武汉430060；2 湖北省疾病预防控制中心，湖北 武汉430079

摘要：

目的探讨干扰素（IFN） α刺激HepG2 2.2.15细胞后，对载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样3G（apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3G，APOBEC3G）表达的影响，以及初步探讨Janus激酶-信号传导和转录激活子（JAK STAT)信号通道是否参与APOBEC3G基因转录调控。方法对HepG2 2.2.15细胞给予不同剂量（0、1、101、102、103、104 U/mL）IFN α刺激8 h时，以及103 U/mL IFN α刺激2、4、6、8、10、12 h时，收集细胞或培养上清液。应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应（RT PCR）及Western blot检测HepG2 2.2.15细胞APOBEC3G、STAT 1 mRNA及蛋白的表达水平。应用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测细胞培养上清液中乙型肝炎表面抗原与e抗原（HBsAg与HBeAg）水平，应用实时荧光定量PCR及RT PCR分别检测上清液中HBV DNA水平以及细胞中HBV mRNA水平。结果无IFN α（0 U/mL）刺激时，HepG2 2.2.15细胞APOBEC3G表达水平很低。随着IFN α浓度的升高，APOBEC3G mRNA及蛋白水平逐步升高，IFN α浓度为104 U/mL时，APOBEC3G表达量最高，并且STAT 1分子mRNA及蛋白的表达量亦逐步升高，与APOBEC3G表达量呈现平行相关。随着IFN α刺激时间的延长，APOBEC3G表达量明显升高，8 h时达到最高，其后逐渐下降。104 U/mL IFN α刺激8 h时，HepG2 2.2.15细胞培养上清液中HBsAg、HBeAg、HBV DNA及细胞中HBV mRNA水平均明显低于无IFN α刺激的HepG2 2.2.15细胞。结论IFN α能诱导HepG2 2.2.15细胞表达APOBEC3G，在一定范围内，APOBEC3G的表达与IFN α的剂量、作用时间呈正相关；IFN α诱导APOBEC3G的表达可能是其发挥抗病毒作用的机制之一；IFN α是否经JAK STAT信号通道刺激APOBEC3G的表达，二者之间的关系及其机制尚待进一步研究。

关键词： 载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样3G 干扰素 &alpha HepG2 2.2.15细胞 STAT 1 肝炎 乙型

Expression of APOBEC3G induced by interferon alpha in HepG2 2.2.15 cells

WANG Lu wen1, CHEN Hui1, 2, CHU Xiao gang1, 2, YAN Shao nan1, GONG Zuo jiong1

1 State Key Laboratory of Virology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2 Disease Prevention and Control Center of Wuhan, Wuhan 430079, China

Abstract:

ObjectiveTo study the effects of interferon alpha (IFN α) on apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3G （APOBEC3G） expression by stimulating HepG2 2.2.15 cells with IFN α, and to preliminarily investigate whether Janus kinase signal transduction and activators of transcription (JAK STAT) signal pathway participates in the regulation of APOBEC3G gene transcription. MethodsHepG2 2.2.15 cells were treated with various concentrations of IFN α (0, 1, 101, 102, 103, 104 U/mL) for 8 hours, or with IFN α of 103 U/mL for 2, 4, 6, 8, 10, 12 hours. In the above mentioned time, cells or cultural supernatants were collected. The mRNA and protein expression levels of APOBEC3G and STAT 1 in HepG2 2.2.15 cells were detected by real time fluorescent quantitation RT PCR and Western blot respectively. The levels of HBsAg and HBeAg in the cultural supernatant of HepG2 2.2.15 cells were detected by ELISA. The levels of HBV DNA in supernatant and HBV mRNA in cells were determined by real time PCR and RT PCR respectively. ResultsThe expression level of APOBEC3G was very low in HepG2 2.2.15 cells untreated with IFN α (0 U/mL). With the rising of IFN α concentration, APOBEC3G mRNA and protein level rose progressively. When IFN α concentration was 104 U/mL, the expression level of APOBEC3G was the highest. Moreover, the expression level of STAT 1 mRNA and protein also rose progressively, which appeared with APOBEC3G expression amount parallelly and relevantly. With the extension of time with IFN α stimulation, APOBEC3G expression level rose obviously, which reached the highest at the 8 hours, and thereafter dropped gradually. When IFN α of 104 U/mL stimulated 8 hours, the level of HBsAg, HBeAg, HBV DNA in cultural supernatant and the level of HBV mRNA in HepG2 2.2.15 cells were obviously lower than the cells untreated with IFN α. ConclusionIFN α can induce HepG2 2.2.15 cells to express APOBEC3G. Within the certain limits, APOBEC3G expression presents positive correlation with IFN α dosage and action time. The expression of APOBEC3G induced by IFN α may be one of antiviral mechanisms of IFN α. Whether JAK STAT signal pathway participates in the expression of APOBEC3G induced by IFN α need further study.

Keywords: APOBEC3G；interferon alpha；HepG2 2.2.15 cell；STAT 1;hepatitis B virus

收稿日期 2008-11-29 修回日期 2009-01-22 网络版发布日期 2009-05-30

DOI:

基金项目:

国家自然科学基金（30671876）

通讯作者: 龚作炯

作者简介: 王鲁文（1975-），男（汉族），湖北省武汉市人，主治医师，主要从事乙型肝炎发病机制及抗病毒治疗研究。
作者Email: zjgong@163.com

参考文献：

［1］ Mangeat B, Turelli P, Caron G, et al. Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts ［J］. Nature, 2003, 424(6944): 99-103.
［2］ Lecossier D, Bouchonnet F, Clavel F, et al. Hypermutation of HIV 1 DNA in the absence of the Vif protein ［J］. Science, 2003, 300(5622): 1112.
［3］ Turelli P, Mangeat B, Jost S, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G ［J］. Science, 2004, 303(5665): 1829.
［4］ Rosler C, Kock J, Malim M H, et al. Comment on “Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G” ［J］. Science, 2004, 305(5689): 1403a.
［5］ Turelli P, Jost S, Mangeat B, et al. Response to comment on inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G ［J］. Science, 2004, 305(5689): 1403b.
［6］ Noguchi C, Hiraga N, Mori N, et al. Dual effect of APOBEC3G on hepatitis B virus ［J］. J Gene virol, 2007, 88(Pt2): 432-440.
［7］ Kovarik P, Sauer I, Schaljo B. Molecular mechanisms of the anti inflammatory functions of interferons ［J］. Immunobiology, 2007, 212(9-10): 895-901.
［8］ Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real time quantitative PCR and the 2 △△Ct method ［J］. Methods, 2001, 25(4): 402-408.
［9］ Tanaka Y, Marusawa H, Seno H, et al. Anti viral protein APOBEC3G is induced by interferon alpha stimulation in human hepatocytes ［J］. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 341(2): 314-319.
［10］ Bonvin M, Achermann F, Greeve I, et al. Interferon inducible expression of APOBEC3 editing enzymes in human hepatocytes and inhibition of hepatitis B virus replication ［J］. Hepatology, 2006, 43(6): 1364-1374.
［11］ Wieland S F, Vega R G, Muller R, et al. Searching for interferon induced genes that inhibit hepatitis B virus replication in transgenic mouse hepatocytes ［J］. J Virol, 2003, 77(2): 1227-1236.
［12］ Wieland S F, Eustaquio A, Whitten Bauer C, et al. Interferon prevents formation of replication competent hepatitis B virus RNA containing nucleocapsids ［J］. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(28): 9913-9917.
［13］ Shang D, Liu Y, Ito N, et al. Defective Jak Stat activation in renal cell carcinoma is associated with interferon alpha resistance ［J］. Cancer Sci, 2007, 98(8): 1259-1264.

本刊中的类似文章

1． 郭皓宇，刘洪波，张成国.肺结核合并慢性乙型肝炎患者T淋巴细胞免疫应答研究 FREE[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(1): 19-21
2．聂青和，张亚飞，程勇前，罗新栋，杨洁，杨艳红.HCV感染实验探讨人胎盘滋养层细胞分子生物性及侵袭力 FREE[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(2): 76-80
3．何纲，丁佩佩.HIV合并HCV和/或HBV感染者的死亡原因分析 FREE[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(3): 179-181
4．白红莲，罗红涛，严海明，陈敬.重症肝病合并医院真菌感染60例临床分析 FREE[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(3): 189-191
5．张久聪,孙利,陈丽萍,聂青和.丙型肝炎中和抗体研究进展 FREE[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(3): 215-218
6．黄燕，谭德明，彭敏源.慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前后外周血CD4+CD25+调节性T细胞的变化 FREE[J]. 中国感染控制杂志, 2009,8(6): 380-383
7．尹伟1，郑煜煌1，何艳1，王敏2，朱章萍3，符政远4，申红连5，刘凤秀6，王为德7，郑力文8.湖南省HIV感染者合并HCV或TB感染分析 FREE[J]. 中国感染控制杂志, 2009,8(6): 384-388
8．叶贤林1，刘晓红2，马兰1，张红1，李活1，曾劲峰1.实时荧光PCR检测HBsAg阴性、抗HBc阳性献血者血液中HBV DNA研究[J]. 中国感染控制杂志, 2009,8(4): 241-244
9．刘悦晖1，范学工1，丁静娟2.132例乙型肝炎病毒感染者基本核心启动子变异分析[J]. 中国感染控制杂志, 2009,8(4): 245-247
10．向瑛1，范学工1，黄振宇2，李宁1.慢性乙型肝炎患者树突状细胞分泌IL 12功能的初步研究[J]. 中国感染控

制杂志, 2010,9(5): 316-319
11. 蒋孝华，李小芬.慢性乙型肝炎患者HBV前C区及BCP区变异与血清细胞因子的关系[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(5): 320-323
12. 王小玲，李晓波 ，甄晓荣 ，吴照 ，付鸿 ，刘建地 ，张晓曙 ，唐宇 ，刘建峰 ，高丽 ，李慧.甘肃省不同乙型肝炎疫苗免疫状况人群HBsAg携带率分析[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(5): 324-326
13. 张建芳,夏姿芳.妊娠期肝内胆汁淤积症合并乙型肝炎病毒感染对围生儿预后的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2009,8(4): 262-264
14. 于四景，李双杰，刘朝宙，张劲松，李清华.更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒肝炎的不良反应观察[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(6): 400-404
15. 李淑波，徐志鑫，耿坤，庞武元，刘建军，莫慧荣，姚媛.北京市昌平区76 654名公共卫生从业人员传染病检出现状[J]. 中国感染控制杂志, 2010,9(6): 405-407
