

文章编号: 1004-0374(2009)01-0043-06

丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS2 的研究进展

龚巧玲^{1,2}, 王建^{1*}, 贺福初¹

(1 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京蛋白质组研究中心, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 102206;
2 清华大学北京协和医学院—清华大学医学部, 北京 100005)

摘要: 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是一种严重危害人类健康的病原体, 全球感染率约3%, 中国普通人群抗HCV阳性率约3.2%。然而, 到目前为止, HCV感染还没有有效的治疗方法。近年的研究发现, HCV非结构蛋白NS2在HCV感染中扮演着重要角色, 具有许多重要功能。NS2可以在HCV病毒的包装过程中发挥其功能, 还可调节宿主细胞的基因表达及凋亡过程。此外, NS2蛋白还可参与NS5A磷酸蛋白的高度磷酸化修饰过程及为感染性HCV病毒粒子产生所必需。本文综述近几年来关于NS2蛋白的研究进展。

关键词: 丙型肝炎病毒; 非结构蛋白NS2; 细胞周期; 细胞凋亡

中图分类号: R373.2+1; R512.6 **文献标识码:** A

Advance in the research of the nonstructural protein NS2 of hepatitis C virus

GONG Qiao-ling^{1,2}, WANG Jian^{1*}, HE Fu-chu¹

(1 State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Proteome Research Center, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 102206, China; 2 Peking Union Medical College, Tsinghua University, Beijing 100005, China)

Abstract: Hepatitis C virus (HCV) is a major etiologic agent of non-A, non-B hepatitis, which seriously impairs human health. Estimate from WHO places the number of HCV-infected individuals at 170 million, representing nearly 3% of the world's population. Anti-HCV positive rate of healthy people in China is 3.2%. However, up to now, there is neither vaccine nor efficient therapy drug available. In recent years, the study of HCV found that non-structural protein NS2 plays an important role in HCV infection. For example, NS2 has a dual function in the HCV replication cycle by acting both as a protease and an essential assembly cofactor, regulate the host cell gene expression and apoptosis, participate in the NS5A protein excessive phosphorylation modification process and is essential for production of infectious virus. This paper reviews on the progress of the study of NS2 protein in the past few years.

Key words: HCV; NS2; cell apoptosis; cell cycle

1989年Choo等^[1]发现丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)为非甲非乙型肝炎的病原体, 从此了解这种病原体的生物学特征成为了一个重要的基础和临床研究热点。WHO估计全球有1.7亿人感染HCV^[2], 约占全世界人口的3%。在我国健康人群中抗HCV阳性率为3.2%^[3]。HCV感染易导致慢性肝炎, 50%—80%的成人急性感染易发展为慢性肝炎, 其中20%—30%将发展成肝硬化。肝硬化患

者中每年有1%—4%发展成肝癌。然而, 到目前为止, HCV感染还没有有效的治疗方法。对HCV的结构和功能进行深入研究, 有望找到解决这一医

收稿日期: 2008-08-29; 修回日期: 2008-12-15

基金项目: “863”计划(2006AA02A310); “973”计划(2006 CB 910802); 国家自然科学基金创新研究群体(30621063)

*通讯作者: wangj@hupo.org.cn

学难题的办法。

HCV 是黄病毒家族成员之一，是单股、正链 RNA 病毒。其基因组约 9.6kb，即包含一个大的开放阅读框，两旁是 5' 和 3' 非翻译区。病毒蛋白质通过位于 5' 非翻译区 (5' non-coding region, 5' NCR) 内核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES) 翻译成为一个多聚蛋白前体。多聚蛋白前体经宿主

细胞蛋白酶和病毒特异性蛋白酶的切割加工后成为 10 种不同功能的结构蛋白和非结构蛋白，依次为 NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH。另外还有一个特殊的蛋白——F (Frameshift) 蛋白，是 C 蛋白的移码产物^[4] (图 1)。

结构蛋白 C、E1 和 E2 被内质网信号肽酶切割后在内质网成熟，成为后来的病毒装配的成分。小

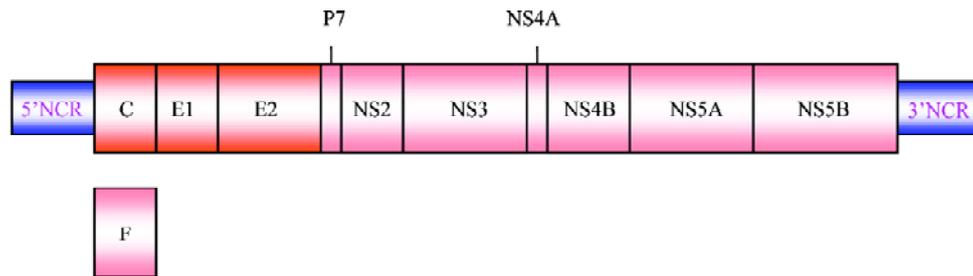


图1 丙型肝炎病毒基因组编码的蛋白示意图

的疏水性的 p7 蛋白是位于结构和非结构蛋白交界处的蛋白，在脂质膜中形成六聚体阳离子通道，最近发现其可能在病毒颗粒的组装及释放过程中起着重要作用^[5]。非结构蛋白 NS2—NS5B 的水解加工是复杂的，需要两种截然不同的病毒蛋白酶。NS2 与 NS3 的氨基末端区域构成 NS2-NS3 蛋白酶，催化 NS2-NS3 的自身之间切割。一旦从 NS2 释放后，NS3 蛋白的氨基末端区域就可作为丝氨酸蛋白酶释放其余的非结构蛋白。NS3 蛋白的羧基末端区域包括一个 RNA 解旋酶。NS4A 是 NS3 丝氨酸蛋白酶的辅助因子，可与 NS3 非共价结合形成 NS3/4A 复合体，加工成熟 HCV 的 NS3-5B 非结构蛋白。NS3 自身即可切割 NS5A 和 NS5B 间的连接，但切割 NS4A/4B，NS4B/5A 前体蛋白必须有 NS4A 辅助因子的存在。疏水膜蛋白 NS4B 与病毒的复制有关。NS5A 是亲水膜蛋白，存在多个磷酸化位点，参与 HCV 的复制、转录等过程^[6-7]，其具体功能尚未完全知晓。NS5B 蛋白是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶，为 HCV 的复制酶，负责以 HCV 基因组 RNA 为模板合成 HCV RNA 负链，然后以此负链为模板再合成子代 HCV RNA 正链^[8]。

HCV 的非结构蛋白 NS2 是蛋白酶 NS2-3 的组成部分。研究表明，NS2 不仅可以在 HCV 病毒颗粒的形态发生早期发挥其功能^[9]，还可以参与调节宿主细胞的基因表达和凋亡^[10-11]。此外，NS2 蛋白还参与 NS5A 的超磷酸化修饰过程及通过蛋白激酶

CK2 磷酸化依赖的方式降解^[12]。本文主要从 NS2 蛋白的结构和功能两方面，对近几年的研究进展进行综述。

1 NS2 蛋白的亚细胞定位和晶体结构

NS2 蛋白由位于丙型肝炎病毒全基因组序列的 2530—3360nt 位点的基因所编码，含有 217 个氨基酸 (810—1026 aa)，其分子量约 23kDa。NS2 的 C 端和 NS3 的 N 端紧密相连，形成一个具有酶活性的复合蛋白。该蛋白可以切割 NS2/NS3 连接位点，其作用方式主要为自身催化。NS2 是一种跨膜蛋白，其 C 端插入内质网腔，而 N 端则位于胞质内。Kim 等^[13]曾经利用绿色荧光蛋白作标记，发现该蛋白分布于细胞核周围。

研究 NS2 蛋白的结构是非常重要的。最近，Lorenz 等^[14]用 X 射线晶体衍射法测定了 NS2 蛋白的部分结构 (分辨率达 2.3Å)。他们发现，NS2 的单体在形成二聚体时，形成一个具有二重对称轴的结构。这个二聚体包含了两个复合的活性中心。每个活性中心，都由其中一个单体中的组氨酸残基 His143、谷氨酸残基 Glu163 和另一个单体中的半胱氨酸残基 Cys184 组成。这项工作为以后深入阐明 NS2 的结构功能、设计抗病毒新药等铺平了道路。根据 HCV NS2 蛋白的结构及其功能特点，可以筛选一些小分子化合物，如化学小分子、多肽片段、小分子抗体等，抑制 NS2 蛋白的生物学活性，从而达到治疗 HCV 感染的目的。

2 NS2 蛋白的降解

NS2 蛋白是一个短寿命的蛋白, 其降解是由蛋白酶体介导的。最近研究发现, NS2 蛋白通过酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)磷酸化的方式降解。Franck等^[12]利用计算序列分析以及筛选NS2基因点突变体, 发现丝氨酸残基168对NS2蛋白的降解至关重要。丝氨酸残基168是CK2的识别位点(S/TXXE), 这段序列高度保守, 在所有丙型肝炎病毒基因型NS2蛋白中均存在。研究者还做了体外激酶实验, 结果表明CK2可以磷酸化NS2。但是, 当CK2基因序列被单点突变后, NS2则不能被降解。研究者还发现, 用活性姜黄素抑制CK2的活性之后, 可以减少NS2的体外磷酸化, 并能稳定HepG2细胞中NS2的表达。此外, 在表达HCV全长蛋白的Huh7.5复制子细胞中, 蛋白酶体也可介导NS2降解, 而CK2抑制剂可以抑制NS2的降解。

3 NS2 蛋白与NS3 的相互作用及其蛋白酶功能

HCV的NS2和NS3之间存在相互作用, 可以在体内形成异二聚体。Kiiver等^[15]用带有标签特异性抗体的免疫荧光分析和免疫共沉淀方法, 检测到了NS2/NS3复合物。此外, 他们在表达NS2和NS3蛋白及NS2-3前体多聚蛋白的Huh7细胞中, 也发现了NS2/NS3复合物。

NS2蛋白的C端位于内质网腔, 其N端位于细胞质中, 可以由HCV多聚蛋白前体经两个蛋白酶水解切割而释放出来。NS2的N端由细胞信号肽酶切割后与E2/P7分离开来; 而其C端, 即NS2-NS3连接处, 可被一种病毒蛋白酶(由NS2蛋白和NS3蛋白N端的整个丝氨酸蛋白酶区所组成)切割而成。Jones等^[9]利用最近开发的感染性J6/JFH的嵌合体确定NS2蛋白对HCV的感染必要性, 结果表明NS2的蛋白酶结构域对病毒感染机体是必需的。

4 NS2 蛋白与细胞凋亡

细胞凋亡是机体抵抗病毒持续感染和感染扩散的重要防御机制, 在肝癌发生中起重要作用。细胞凋亡又称为细胞程序性死亡, 是维持体内细胞数量动态平衡的基本措施。NS2蛋白能够阻止细胞色素C从线粒体上释放(在各种诱导凋亡因子作用下, 死亡信号到达线粒体, 首先引起线粒体膜通透性转换, 内膜中细胞色素C释放入胞质, 并与凋亡蛋白酶激活因子1和procaspase-29形成蛋白复合物, 即凋亡体, 继而激活效应Caspase, 导致线粒体发生许多功能的致命性变化, 最终导致细胞凋亡),

或者与介导细胞凋亡的信号分子相结合, 从而抑制细胞的凋亡, 使HCV病毒可以对机体进行持久稳固的感染, 最后形成肝癌。例如Machida等^[17]发现, 在表达丙型肝炎病毒C、E1、E2和NS2蛋白的转基因小鼠中, C、E1、E2和NS2蛋白可以阻止细胞色素C从线粒体上释放, 从而阻止Caspase-9及Caspase-3/-7的活化, 并且抑制Fas介导的细胞凋亡通路。Fas属于TNFR(tumor necrosis factor receptor, TNFR)家族的跨膜蛋白, Fas具有3个富含半胱氨酸的胞外区和1个称为死亡结构域(death domain, DD)的胞内区。Fas的配体与Fas结合后, Fas三聚化使胞内的DD区构象改变, 然后与接头蛋白FADD(Fas associated protein with death domain)的DD区结合, 而后FADD的N端DED(death effect domain)区就能与Caspase-8(或Caspase-10)前体蛋白结合, 形成DISC(death inducing signaling complex), 引起Caspase-8、-10通过自身剪切激活, 它们启动Caspase的级联反应, 使Caspase-3、-6、-7激活, 这几种Caspase可降解胞内结构蛋白和功能蛋白, 最终导致凋亡介导的细胞凋亡通路激活。此外, Erdtmann等^[11]用酵母双杂交方法筛选人肝cDNA文库, 发现NS2与肝脏特异的促凋亡因子CIDE-B(cell death-inducing DFFA-like effector B)存在相互作用, CIDE-B作为CIDE凋亡诱导因子家族中新的一员, 其C端结构域有很强的细胞凋亡诱导活性。他们还证实CIDE-B诱导的细胞凋亡是以Caspase依赖的方式, 诱导线粒体的细胞色素C释放。NS2可与CIDE-B的凋亡结构域相互作用, 从而抑制CIDE-B诱导的细胞凋亡。

大量研究表明, 很多病毒感染都能通过自身基因的表达或激活宿主细胞的凋亡相关基因, 来引发或抑制宿主细胞凋亡或改变宿主细胞对凋亡的敏感性。因此, 研究NS2蛋白对细胞凋亡的影响, 有利于阐明HCV的发病机理及致癌机理, 能为研究防治HCV感染提供理论基础和新的思路。

5 NS2 蛋白与基因转录调控

慢性感染HCV易导致肝硬化和癌症。不过, 导致病毒持续存在和肝癌发生的机制目前尚未完全了解。NS2在调节基因转录方面的功能将有助于阐明HCV在机体持续存在及肝癌发生的机制。以往的研究表明, HCV NS2蛋白在不同类型的细胞可调节不同类型的启动子, 如NS2蛋白可抑制巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)早期启动子、带有或不带有

NF- κ B结合位点的人类肿瘤坏死因子 α (human tumor necrosis factor α , TNF α)、SV40启动子/增强子和缺失TATA或CAAT盒的亚铁螯合酶基因启动子等。最近研究发现, NS2还可调节白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)及脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)等基因的转录。

Oem等^[18]通过RT-PCR和荧光素酶报告基因实验发现, NS2蛋白通过核转录因子NF- κ B(nuclear factor- κ B)激活IL-8的转录活性。当IL-8启动子的 κ B位点突变或者当NF- κ B活性被NF- κ B抑制剂咖啡苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)抑制时, NS2不能激活IL-8的启动子。通过检测NF- κ B驱动的报告基因的表达以及NF- κ B亚基p65亚细胞定位, 发现NS2蛋白可上调NF- κ B驱动的荧光素酶活性, 并伴有p65的核定位。已有多项研究发现, IL-8在HCV感染者中表达上调, 并往往与患者的临床表现和疾病进展相关^[19-22]。

Oem等^[18]又研究发现, HCV NS2蛋白可以上调转录因子SREBP-1c和FAS的转录。通过SREBP-1c的启动子-荧光素酶报告基因实验发现, NS2在人肝脏Huh7细胞中可激活SREBP-1c的转录。进一步的实验表明, 固醇调节元件(sterol regulatory element, SRE)和SREBP-1c启动子上的肝脏X受体元件(liver X receptor element, LXRE)的活化由NS2蛋白启动。此外, NS2蛋白的表达还可以引起FAS转录的上调。这个过程是SREBP-1c依赖的如果删去FAS启动子的SRE序列, 则将抵消由NS2蛋白引起的FAS转录的上调。临床研究发现, HCV感染往往与肝脏的脂质积累有关, 这种症状被称为脂肪变性, 但是到目前为止, 脂肪变性的分子机制尚未完全明确。由于NS2蛋白可以上调SREBP-1c和FAS的转录, 因此可能促成HCV相关的脂肪变性。关于NS2蛋白的研究, 为阐明HCV感染相关的脂肪变性的分子机制打开了一条新思路。

6 NS2蛋白与细胞周期阻滞

HCV慢性感染导致肝癌的另一机制是诱发细胞周期阻滞。Yang等^[23]研究NS2蛋白对细胞生长和细胞周期的进程影响, 发现稳定表达NS2蛋白的宫颈癌HeLa细胞和非洲绿猴肾细胞Vero细胞, 与对照组相比, 其细胞增殖生长抑制率为40%—50%; 这些NS2基因稳定表达的细胞株的细胞周期在S期

的比例显著地增加, 提示NS2的蛋白诱导细胞周期阻滞在S期。进一步的研究表明, 由NS2蛋白诱导的细胞周期阻滞在S期时伴随着周期素A的水平下降, 但不影响周期蛋白依赖性激酶CDK2、CDK4、cyclinD1或cyclinE的水平。以上研究结果表明, HCV的NS2蛋白通过下调周期素A的表达从而抑制细胞生长和诱导细胞周期阻滞在S期, 这可能有利于HCV复制。

7 NS2蛋白与宿主抗病毒反应

研究发现, HCV编码的几种蛋白质使用不同的策略干扰宿主细胞的抗病毒反应, 如NS3/4A抑制干扰素的合成; 核心蛋白干扰干扰素信号途径; E2和NS5A通过抑制宿主细胞的抗病毒蛋白的抗病毒效应来干扰宿主细胞的抗病毒反应^[24]。Kaukinen等^[10]发现NS2是IFN- β (interferon- β)基因表达潜在的抑制剂。他们通过荧光素酶报告基因实验证实NS2可抑制IFN- β 基因启动子的活性。IFN- β 是由病毒感染细胞产生的, 并具有多种生物学活性的细胞因子。IFN- β 通过与细胞表面的特异性受体IFNAR(interferon- α/β receptor)结合, 在其效应细胞中诱导多条信号通路发挥抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等作用。研究表明, 除了经典的JAK-STAT途径外, IFN- β 还能诱导p38MAPK、IRS和CrkL等信号转导通路, 介导不同的生物学效应。NS2抑制IFN- β 基因启动子的活性从而阻止信号通路发挥抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等作用, 但具体参与的信号通路目前尚不清楚。

8 NS2与NS5A磷酸蛋白的过度磷酸化(hyperphosphorylation)

NS5A磷酸蛋白在HCV感染中非常重要。它主要负责RNA的复制工作, 一旦此蛋白被破坏, HCV就无法正常的组装成病毒体^[25]。目前的研究发现, NS2蛋白参与了NS5A的过度磷酸化过程。Liu等^[26]通过直接突变使NS2-3前体不能自身裂解, 从而导致p58(NS5A一种磷酸化形式)消失; 但是, 正常表达的NS2-3却能以顺式方式恢复p58。这些结果表明, NS2-3以自身裂解方式产生的NS2蛋白参与了NS5A的过度磷酸化, 从而对HCV的复制过程产生影响。

9 NS2在HCV病毒包装中所起的作用

细胞培养体系的建立, 第一次让认识完整的HCV病毒生命周期成为可能。由于NS2不是作为病毒粒子的主要组成部分, 也不是病毒RNA复制所必

需的, Jones等^[9]研究它是否在病毒的生命周期有其他作用。他们利用具有传染性 j6/jfh 的嵌合体以确定 p7 和 NS2 蛋白对丙型肝炎病毒的感染是否是必不可少的。结果发现 NS2 的蛋白酶结构域对病毒的感染是必需的。在 Jones 实验的基础上, Jirasko 等^[27]详细研究了 NS2 的蛋白酶结构域的结构及其功能。他们发现 NS2 的蛋白酶结构域是病毒的传染所需要, 这与 Jones 的结果相一致。他们还发现, 第 168 位的丝氨酸残基对 NS2 在丙型肝炎病毒装配中所起的磷酸化和稳定性方面的作用必不可少。此外, 他们确定了几个氨基酸残基对病毒颗粒的形成至关重要, 其中最重要的就是中央在 TMS (trans-membrane segments, TMS) 第 10 个位置的一个甘氨酸残基。最后, 他们发现突变的 HCV NS2 阻碍 HCV 病毒的包装并且可以由反式互补作用而得到恢复。这为以后设计抗病毒新药提供了新的思路。

10 展望

近年来, 针对 NS2 蛋白结构及功能的研究进展极快。不仅 NS2 蛋白的分子结构已被解析出来, 而且它的许多重要功能被陆续发现。人们发现, NS2 蛋白不仅可以干扰宿主细胞的抗病毒反应, 调控基因转录, 抑制细胞凋亡, 阻滞细胞周期, 还可以参与 NS5A 磷酸蛋白的过度磷酸化。可以看到, NS2 蛋白在 HCV 感染过程中扮演着重要角色。随着研究的深入, 必将有更多的 NS2 结构和功能方面的新发现。

目前为止, 尽管人们对 NS2 蛋白的研究取得了丰硕成果, 但是仍然有许多工作要做。例如, NS2 的解旋机制至今不明, 这就要求我们对 NS2 蛋白酶的各级结构与功能的关系做进一步研究。由于 NS2 蛋白在 HCV 感染中起重要作用, 是研制抗 HCV 药物的一个重要靶标。对 NS2 蛋白结构及功能的深入研究, 可望为设计抗 HCV 药物以及发现 HCV 治疗新方法提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244:359-62
- [2] Braczkowska B, Kowalska M. Epidemiology of HCV infection in Poland and the world. *Wiad Lek*, 2002, 55 Suppl 1:61-8
- [3] 中华医学会肝病学会, 传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. *中华肝脏杂志*, 2004, 12:194-8
- [4] Branch AD, Stump DD, Gutierrez JA, et al. The hepatitis C virus alternate reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternate reading frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others. *Semin Liver Dis*, 2005, 25 (1):105-17
- [5] Steinmann E, Penin F, Kallis S, et al. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog*, 2007, 3 (7):e103
- [6] Lohmann V, Korner F, Koch J, et al. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*, 1999, 285 (5424):110-3
- [7] Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science*, 2000, 290 (5498):1972-4
- [8] Zhong W, Uss AS, Ferrari E, et al. De novo initiation of RNA synthesis by hepatitis C virus nonstructural protein 5B polymerase. *J Virol*, 2000, 74 (4):2017-22
- [9] Jones CT, Murray CL, Eastman DK, et al. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol*, 2007, 81 (16):8374-83
- [10] Kaukinen P, Sillanpaa M, Kotenko S, et al. Hepatitis C virus NS2 and NS3/4A proteins are potent inhibitors of host cell cytokine/chemokine gene expression. *Virology*, 2006, 3:66
- [11] Erdtmann L, Franck N, Lerat H, et al. The hepatitis C virus NS2 protein is an inhibitor of CIDE-B-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2003, 278 (20):18256-64
- [12] Franck N, Le Seyec J, Guguen-Guillouzo C, et al. Hepatitis C virus NS2 protein is phosphorylated by the protein kinase CK2 and targeted for degradation to the proteasome. *J Virol*, 2005, 79 (5):2700-8
- [13] Kim KH, Hong SP, Kim K, et al. HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPAR γ . *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355 (4):883-8
- [14] Lorenz IC, Marcotrigiano J, Dentzer TG, et al. Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease. *Nature*, 2006, 442 (7104):831-5
- [15] Kiiiver K, Merits A, Ustav M, et al. Complex formation between hepatitis C virus NS2 and NS3 proteins. *Virus Res*, 2006, 117 (2):264-72
- [16] Reed KE, Grakoui A, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded NS2-3 protease: cleavage-site mutagenesis and requirements for bimolecular cleavage. *J Virol*, 1995, 69 (7):4127-36
- [17] Machida K, Tsukiyama-Kohara K, Seike E, et al. 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 (15):12140-6
- [18] Oem JK, Jackel-Cram C, Li YP, et al. Hepatitis C virus non-structural protein-2 activates CXCL-8 transcription through NF- κ B. *Arch Virol*, 2008, 153 (2):293-301
- [19] Hoshida Y, Kato N, Yoshida H, et al. Hepatitis C virus core protein and hepatitis activity are associated through transactivation of interleukin-8. *J Infect Dis*, 2005, 192 (2):266-75
- [20] Mahmood S, Sho M, Yasuhara Y, et al. Clinical significance of intrahepatic interleukin-8 in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*, 2002, 24 (4):413-9
- [21] Polyak SJ, Khabar KS, Rezeiq M, et al. Elevated levels of interleukin-8 in serum are associated with hepatitis C virus infection and resistance to interferon therapy. *J Virol*, 2001,

- 75 (13):6209-11
- [22] Tachibana Y, Nakamoto Y, Mukaida N, et al. Intrahepatic interleukin-8 production during disease progression of chronic hepatitis C. *Cancer Lett*, 2007, 251 (1):36-42
- [23] Yang XJ, Liu J, Ye L, et al. HCV NS2 protein inhibits cell proliferation and induces cell cycle arrest in the S-phase in mammalian cells through down-regulation of cyclin A expression. *Virus Res*, 2006, 121 (2):134-43
- [24] Foy E, Li K, Wang C, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*, 2003, 300 (5622):1145-8
- [25] Tellinghuisen TL, Foss KL, Treadaway J. Regulation of hepatitis C virion production via phosphorylation of the NS5A protein. *PLoS Pathog*, 2008, 4 (3):e1000032
- [26] Liu Q, Bhat RA, Prince AM, et al. The hepatitis C virus NS2 protein generated by NS2-3 autocleavage is required for NS5A phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 254 (3):572-7
- [27] Jirasko V, Montserret R, Appel N, et al. Structural and functional characterization of nonstructural protein 2 for its role in hepatitis C virus assembly. *J Biol Chem*, 2008, 283 (42):28546-62

· 简讯 ·

2009 中国疫苗大会

同期召开：2009 中国国际疫苗展览会

通 知

尊敬的先生 / 女士：

中国疫苗大会将于 2009 年 5 月 28 至 30 日在上海市光大酒店举行。本次大会的主题是“以人为本，创新发展”。本次会议设置了 20 多个前沿科技专题论坛，涵盖了免疫和疫苗研究领域中的基础理论研究、临床治疗方面的新进展、新成果展示。此次会议的宗旨是为中国及世界其它地区所有的疫苗研究专家、临床研究学者、成果转化研究者及医药企业提供一个不可错过的机遇，帮助相关业内人士了解、讨论并交流疫苗研究领域内从基础研究、药物研发到临床应用等方方面面的最新科学研究发现和技术成就。

本次大会从 2009 年开始，将作为每年一次的重要的学术交流及新产品展览会活动，将充分体现疫苗研究领域内的最新进展及技术成果，并以其专业性极强的覆盖面为国内外相关疫苗企业提供业内最新动态，帮助企业及时把握市场脉搏，从而为企业带来更多商机。

在为期三天的展览会议中，将有近 10 多个国家的专家学者、医务工作者、科研工作者将围绕免疫和疫苗的基础科学研究、新药研发、新颖临床应用及未来趋势、新技术成果市场动态等议题进行广泛地学术交流。预计与会人员逾 500 人。此次会议将汇聚国内外有所建树的生命科学家于一堂，与国内同行广泛交流，共展未来，打造疫苗研究领域科技盛会，将是一次极具国际影响力的高水平、高层次的学术论坛，必将为中国带来最新的医学信息和生物技术研究成果，把我国的疫苗研究水平及规模推上一个新台阶

2009 中国国际疫苗大会组委会

021-34133262 / 34133238

联系人：林先生

Email: vaccine2009@sina.com

www.shyhexpo.com/cve2009.html