小鼠介白素 15 受體 alpha 次單元基因起動子之分析

Analysis of Mouse Interleukin-15 Receptor Alpha Chain Promoter

中文摘要

介白素-15 (Interleukin-15，IL-15) 在 1994 年被發現，雖然其胺基酸序列與介白素-2 (IL-2) 無顯著的相似性，但在結構上同屬 4 -helix bundle 的細胞激素，與 IL-2 皆能支持淋巴細胞的生長與功能，但在體外實驗中，IL-15 所用需的劑量往往比 IL-2 高。IL-15 與 IL-2 不同的功能也陸續被發現，如對胸腺中 progenitor 細胞分化的影響，及對腸壁表皮細胞間隙的 T 細胞，尤其是 CD8aa+ 亞群的死亡與存活的效應等。這些現像顯示 IL-15 與 IL-2 以不同的機制來影響某些細胞的生理功能。

IL-15 與 IL-2 的受體都是由三個次單元組成，其中 beta 及 gamma 次單元是相同的，而各有自己的 alpha 次單元。研究指出，IL-15 與 IL-2 經由 beta、gamma 次單元的訊息傳遞支持 T 細胞的生長，此功能與 alpha 次單元無關。對於 IL-15 與 IL-2 不同的功能，則顯示此二細胞激素可能經由其受體，傳導不同之訊息而造成。因爲此二受體使用不同的 alpha 次單元，因此 alpha 次單元可能是造成其訊息傳導不同的原因。IL-2 受體的 alpha 次單元（IL-2Ra）並不參與訊息傳遞，因爲其位於細胞內的安基酸鏈太短；IL-15 受體的 alpha 次單元（IL-15Ra）在細胞內雖只有 37 個胺基酸，仍可能具有傳遞訊息的功能。所以我們希望針對 IL-15 Ra 的表達作初步的研究。最終的目的是希望能瞭解 IL-15 Ra 表現的調控，以進一步認識 IL-15 及其受體在細胞生理上所扮演的角色。

本論文針對 IL-15Ra gene ATG 之前的一段約 2.41kb 的 DNA 序列進行分析，利用 Luciferase reporter 在 Ba/F3 細胞上作一系列的 in vivo promoter assay，尋找 IL-15Ra 的啓動子。分析結果顯示在最靠近 ATG 的一段 0.4kb 的序列中可能含有啓動子，在 0.4kb 5 端的 0.7kb 序列中則可能含有抑制子，而 0.7kb 5 端的 1.1kb 則可能與 IL-15Ra 基因在晚期的表現有關。

英文摘要

Interleukin-15 (IL-15) is a T cell growth factor identified in 1994. In spite of lacking sequence homology between IL-15 and IL-2, both cytokine are members of the four-helix bundle cytokine family, which supports lymphocyte growth. Differences in function of IL-15 and IL-2 have also been found. In contrast to IL-2, IL-15 drives the differentiation of thymic progenitors toward NK and gd T cells. IL-15 is also a survival factor for resting and activated CD8aa+ intestinal intra epithelial lymphocyte. These observations suggest that IL-15 and IL-2 use different mechanisms to affect cell physiology.

The receptor of IL-15 and IL-2 consist of three subunits, including the shared b and g

subunits and the unique a subunit. Previous studies on IL-2R clearly demonstrated that b and g subunits mediate signal transduction. The different function between IL-15 and IL-2 may result from the different receptor a subunits. IL-2 receptor a subunit has a very short intracytoplasmic tail, which can not transduces signal. Whereas the IL-15Ra has signal transduction function although its intracellular domain is only 37 a.a. long.

In this study, I analyzed the promoter activity of a 2.41kb fragment immediately 5' of ATG of the IL-15Ra gene. Using luciferase reporter system in BaF3 cells, the most 3' 0.4kb fragment is the candidate promoter region, while the next 5' 0.7kb fragment may contain repressor, and the 5' 1.1kb before 0.7kb may relate to IL-15Ra expression at late stage. The information generated from these studies lead to future study in the control of IL-15Ra expression.