

本文引用:杨帅,刘璐,宋迪,等. 细胞自噬与病毒感染[J]. 新乡医学院学报,2017,34(1):1-3,9. DOI:10.7683/xyxyxb.2017.01.001.

### 【国家自然科学基金专题述评】

## 细胞自噬与病毒感染

杨 帅, 刘 璐, 宋 迪, 王 洁, 杨 波  
(新乡医学院医学检验学院, 河南 新乡 453003)

**摘要:** 自噬是一种高度保守的生理代谢途径,双层膜囊泡将其内容物运送到溶酶体进行降解。因此,自噬是哺乳动物细胞清除胞内病毒等病原体的一种手段。然而,在病毒感染过程中自噬的角色比较复杂,一些病毒已进化出逃逸自噬依赖性降解的方法,甚至利用自噬为自己的复制而服务。本文主要综述了自噬的基本机制和功能、自噬在病毒感染中的角色以及自噬在人类免疫缺陷病毒和 T 细胞白血病病毒 1 型等反转录病毒感染过程中的作用。

**关键词:** 自噬;病毒感染;反转录病毒

中图分类号: R373 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2017)01-0001-04

细胞自噬是存在于真核细胞的一种生命现象,是细胞体内的自我平衡过程和自我保护机制,并且是与细胞凋亡、坏死并存的一种程序性死亡机制。研究发现,自噬有3种途径:大自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬<sup>[1-2]</sup>。本文主要探讨大自噬在病毒感染(尤其是反转录病毒感染)过程中的作用及其可能机制。

## 1 细胞自噬在机体内的机制及作用

自噬以具有双层膜囊泡结构的自噬小体形成以及随后的损坏或过多的细胞组分的溶酶体依赖途径降解为特征,在维持内稳态方面起重要作用<sup>[3-4]</sup>。自噬起始于一段独立的膜(一般来自于内质网),自噬小体的形成依赖于自噬相关蛋白(atophagy-related gene, ATG)家族<sup>[5]</sup>。至今已在酵母中发现约 40 种 ATG,并且在哺乳动物中发现多种同源物<sup>[6]</sup>。但是,仅有约 50% 的家族成员在经典的自噬小体形成中是必要的,包括 ATG1、ATG2、ATG3、ATG4、ATG5、ATG6、ATG7、ATG8、ATG9、ATG10、ATG12、ATG13、ATG14、ATG16、ATG17、ATG18、ATG29 和 ATG31<sup>[7]</sup>。在经典的自噬信号通路中,有 2 种类似泛素的结合系统:ATG12 结合系统和 ATG8 脂化系统。ATG12 和 ATG8 均由同一个 E1 泛素酶类似物 ATG7 所激活<sup>[8]</sup>。在 ATG12 结合系统中,ATG7 帮助 ATG12 结合到 ATG5,形成 ATG12-ATG5 复合物<sup>[9]</sup>。而在

ATG8 脂化系统中,激活的 I 型 ATG8 转移到 ATG3,并最终结合到磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE)<sup>[10]</sup>。ATG8-PE 复合物一般称为 II 型 ATG8,是目前自噬方面最被认可的标志物。另外 1 个比较被认可的自噬标志物是自噬受体 p62,其降解可反映自噬溶酶体的活性<sup>[11]</sup>。

自噬在机体内有重要的生理功能。首先,自噬可抵抗代谢压力,在营养物质被剥夺、生长因子缺乏、缺氧等情况下,自噬可被激活而作为一种适应性催化途径存在。自噬体大量降解释放出自由的、可供机体重新使用的氨基酸和脂肪酸分子<sup>[12]</sup>。其次,自噬可以清除缺陷的蛋白和细胞器,阻止异常蛋白集聚,清除胞内病原体。这些功能使得自噬可以介导机体对衰老、肿瘤、神经退行性疾病及感染的抵抗。虽然这些功能在某些方面与泛素化-蛋白酶体系统重叠,但自噬有其独到之处,其可以降解整个细胞器,比如线粒体、过氧化物酶体以及内质网等<sup>[13]</sup>。再次,自噬可以限制 DNA 损伤和染色体不稳定性,但其具体机制尚不完全清楚<sup>[14]</sup>。另外,自噬也可认为是一种非凋亡的细胞程序性死亡过程<sup>[15]</sup>。

## 2 细胞自噬与病毒感染

自噬可以清除入侵的病原体,该过程称为异体吞噬,事实上,对于多种病毒感染,自噬可将其在体内的滴度维持在较低的水平<sup>[16]</sup>。有研究显示,辛德比斯病毒引发的脑炎可被自噬减弱<sup>[17]</sup>。辛德比斯病毒的衣壳蛋白通过 p62 招募到自噬小体上,针对辛德比斯病毒的衣壳限制性进行全基因组筛选,鉴别出线粒体的 Parkin 依赖性降解途径的多个成员,提示病毒和线粒体通过自噬降解存在明显的相似性<sup>[18]</sup>。该项研究鉴别出泛素连接酶 Smurf1 是辛德

**DOI:**10.7683/xxvxyxb.2017.01.001

收稿日期:2016-10-27

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(编号:31400776)。

作者简介:杨 帅(1995-),女,黑龙江齐齐哈尔人,新乡医学院2014级本科生,研究方向:医学检验学。

通信作者:杨 波(1986-),男,安徽合肥人,博士,讲师,主要从事病毒感染免疫方面的研究;E-mail:yb0904@163.com。

比斯病毒和线粒体自噬性清除中的一个重要组分。Smurf1 泛素化辛德比斯病毒的衣壳蛋白并通过自噬降解。这种 p62 介导的自噬性降解同样发生在切昆贡亚热病毒<sup>[19]</sup>。但是,自噬对切昆贡亚热病毒的限制只发生在小鼠细胞上。在人类细胞中,切昆贡亚热病毒通过 NDP52 与 ATG8 结合,将其复制系统定位在反面高尔基网状结构上,因此,对自噬的抑制反而减弱切昆贡亚热病毒的复制<sup>[20]</sup>。与切昆贡亚热病毒相似,其他病毒也进化出对抗自噬的策略。疱疹病毒经常携带 Bcl-2 同源物,可以阻止 Beclin-1 进行自噬的诱导<sup>[21-22]</sup>。而 A 型流感病毒则可以阻止溶酶体和自噬小体的融合<sup>[23]</sup>。因此,自噬可以抑制一些病毒在细胞内的复制,但是,一些病毒已经进化出针对自噬的逃逸机制。

### 3 自噬与人类免疫缺陷病毒 1 型 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) 感染

HIV-1 是获得性免疫缺陷综合征的病原体,全球 HIV 病毒感染超过 3 000 万人,每年约 300 万 HIV 病毒感染者死亡<sup>[24-25]</sup>。HIV-1 病毒可以感染 CD4<sup>+</sup>T 细胞和巨噬细胞,并可在细胞中复制<sup>[26-27]</sup>。HIV-1 病毒进入细胞后,其复制受到自噬降解和宿主细胞限制因子的挑战,如 APOBEC3G T-2/tetherin、TRIM5 $\alpha$ 、SAMHD1 和 microRNA<sup>[28]</sup>。然而,HIV-1 已进化出多种手段来逃避这些防御机制,从而克服细胞限制。例如,HIV-1 病毒通过辅助蛋白 Vif 来促进降解或排除 APOBEC3G 掺入病毒粒子;Vpu 蛋白可以对抗 BST-2/tetherin 的影响;Tat 蛋白可以调节细胞内 miRNA 的活性。关于自噬,HIV-1 显然逃避了这一细胞防御过程,并使其利于病毒复制。在巨噬细胞中,病毒辅助蛋白 Nef 通过与 Beclin-1 结合来抑制自噬的成熟,从而阻止对病毒的破坏<sup>[29]</sup>。巴弗洛霉素 A1 是自噬小体与溶酶体融合的抑制剂,用巴弗洛霉素 A1 处理细胞可增加 HIV-1 的产生。此外,免疫相关的鸟苷三磷酸酶家族 M 可以与 ATG5 和 ATG10 相互作用,Nef 也可通过它促进自噬体的积累和 HIV-1 的产生<sup>[30]</sup>。研究发现,Nef 缺失的 HIV-1 无法克服自噬性降解,因而复制效率较低<sup>[31]</sup>。总体而言,目前的研究显示,细胞自噬的早期步骤有助于 HIV-1 的复制。与此相一致的是,HIV-1 Gag 蛋白与 ATG8 丰富的自噬小体共定位;用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤处理 Hela 细胞,或用 siRNA 沉默 Beclin-1 或 ATG7 可显著降低 HIV-1 的产生,而自噬诱导剂西罗莫司可增加病毒的产生<sup>[31]</sup>。研究还发现,维生素 D 可以通过启动和促进自噬的

成熟而抑制 HIV-1 复制,通过巴弗洛霉素 A1 处理或沉默 Beclin-1 和 ATG5 可以降低维生素 D 的抑制作用<sup>[32]</sup>,这些结果表明,增加自噬小体与溶酶体融合可能是有效的抗 HIV-1 治疗策略。HIV-1 感染的人急性 T 淋巴母细胞白血病细胞 MOLT-4 及 CD4<sup>+</sup>T 细胞对自噬有抑制作用,ATG8 或 Beclin-1 蛋白表达水平降低<sup>[33]</sup>;这表明在 T 细胞中,自噬过程对 HIV-1 复制可能是负性调控<sup>[34]</sup>。然而,有研究显示,HIV-1 感染 CD4<sup>+</sup>T 细胞可以诱导自噬,表现为 Beclin-1 和 ATG8 蛋白表达水平升高<sup>[35]</sup>。此外,ATG1、ATG4D、ATG5-ATG12 复合物水平在 HIV-1 或 HIV-2 感染后升高,而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤和 Beclin-1 的 siRNA 可以抑制 Jurkat T 细胞中的 HIV-1 复制<sup>[35]</sup>。另外,自噬相关基因 ATG5 和 ATG16 的稳定沉默也可以抑制人 T 淋巴细胞系 SupT1 细胞中 HIV-1 的产生<sup>[36]</sup>。这些结果表明,自噬的活化在 T 细胞中对 HIV-1 是正性调控。事实上,在 T 细胞中 HIV-1 与自噬的关系仍未完全清楚,尚需进一步研究。

### 4 自噬与人类 T 细胞白血病病毒 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1) 感染

HTLV-1 是被发现的第 1 个与人类疾病相关的反转录病毒,其感染所引发的成人 T 细胞白血病 (adult T-cell leukemia, ATL) 和强直性下肢轻瘫目前尚无有效的治疗手段<sup>[36]</sup>。据 2005 年不完全统计,全世界 HTLV-1 病毒携带者有 1 000 万至 2 000 万人<sup>[37]</sup>。

目前有研究表明,HTLV-1 感染可增加自噬小体的积累,并且这种积累可以促进 HTLV-1 的复制<sup>[38]</sup>。HTLV-1 的 Tax 蛋白可以阻止自噬小体与溶酶体融合,减少自噬小体被溶酶体降解,从而增加自噬小体的积累;而胞内自噬小体与溶酶体融合抑制剂巴弗洛霉素 A1 可增加 Tax 蛋白的稳定性,提示胞内部分 Tax 蛋白降解通过自噬完成<sup>[38]</sup>。

T 细胞受体信号会导致核因子- $\kappa$ B 激酶抑制剂 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶 C1 (phosphatidylinositol 3-kinase C1, PI3KC1) 的激活并诱导自噬的发生,这对 T 细胞增殖非常重要,与之相似,Tax 蛋白也可激活 IKK 和 PI3KC1<sup>[39-40]</sup>。HTLV-1 转化的 T 细胞表达 Tax 蛋白,同时伴有高水平的自噬发生,而无 Tax 表达的 ATL 细胞中显示极低水平的自噬发生。Tax 蛋白可与自噬信号中的重要分子 Beclin-1、PI3KC3 及 Bax 蛋白相互作用因子 1 (Bax-interacting factor 1, Bif1) 相互作用,并将自噬分子隔离到脂筏上,该过程依赖于 IKK 复合体。在 HTLV-1 转化的 T 细胞中,敲掉 Bec-

lin-1 会导致自噬降低及细胞存活率降低。这些结果表明,Tax 蛋白将 IKK 复合物和自噬信号通路偶联起来,促进 HTLV-1 转化的 T 细胞的生存和增殖<sup>[41]</sup>。

5 小结

越来越多的研究发现,许多病毒已经进化出克服细胞自噬的防御对策。目前,许多病毒有很多手段来逃避或利用自噬过程。阻断自噬体与溶酶体的融合似乎是多种病毒诱导自噬体膜产生的一个共同机制;这些病毒进化出阻止自噬小体膜与溶酶体融合的方法,从而阻止自噬小体的损坏。许多病毒可以利用自噬体膜高效复制其病毒基因组。随着对病毒与细胞相互作用研究的深入,很可能会出现增强自噬小体与溶酶体融合的药物,并应用于临床。目前,还有很多领域存在争议,如关于参与自噬过程的细胞因子、信号转导过程以及病理生理学意义的研究还有待进一步深入;自噬在体内对病毒免疫应答过程中确切的作用仍需要研究。通过对自噬这把双刃剑的研究,必将为人类对抗和最终解决这些反转录病毒疾病带来新的希望。

参考文献:

[1] GLICK D,BARTH S,MACLEODK F. Autophagy:cellular and molecular mechanisms[J]. *J Pathol*,2010,221(1):3-12.

[2] MIJALJICA D,PRESCOTT M,DEVENISH R J. Microautophagy in mammalian cells:revisiting a 40-year-old conundrum[J]. *Autophagy*,2011,7(7):673-682.

[3] CHOI A M,RYTER S W,LEVINE B. Autophagy in human health and disease[J]. *N Engl J Med*,2013,368(19):1845-1846.

[4] BOYA P,REGGIORI F,CODOGNO P. Emerging regulation and functions of autophagy[J]. *Nat Cell Biol*,2013,15(7):713-720.

[5] LAMB C A,YOSHIMORI T,TOOZE S A. The autophagosome:origins unknown, biogenesis complex [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2013,14(12):759-774.

[6] MUNZ C. Autophagy proteins in antigen processing for presentation on MHC molecules[J]. *Immunol Rev*,2016,272(1):17-27.

[7] MIZUSHIMA N,YOSHIMORI T,OHSUMI Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*,2011,27(1):107-132.

[8] OHSUMI Y. Molecular dissection of autophagy:two ubiquitin-like systems[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2001,2(3):211-216.

[9] MIZUSHIMA N,NODA T,YOSHIMORI T,*et al.* A protein conjugation system essential for autophagy [J]. *Nature*,1998,395(6700):395-398.

[10] ICHIMURA Y,KIRISAKO T,TAKAO T,*et al.* A ubiquitin-like system mediates protein lipidation [J]. *Nature*,2000,408(6811):488-492.

[11] KLIONSKY D J. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy[J]. *Autophagy*,2012,8(4):445-544.

[12] LEVINE B,KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*,2008,132(1):27-42.

[13] MIZUSHIMA N,KLIONSKY D J. Protein turnover via autophagy: implications for metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*,2007,27(1):19-40.

[14] MATHEW R,KARANTZA-WADSWORTH V,WHITE E. Role of autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*,2007,7(12):961-967.

[15] MAIURI M C,ZALCKVAR E,KIMCHI A,*et al.* Self-eating and self-killing:crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2007,8(9):741-752.

[16] PAUL P,MUNZ C. Autophagy and mammalian viruses:roles in immune response, viral replication, and beyond [J]. *Adv Virus Res*,2016,95(1):149-195.

[17] ORVEDAKL A,MACPHERSON S,SUMPTER R J R,*et al.* Autophagy protects against Sindbis virus infection of the central nervous system[J]. *Cell Host Microbe*,2010,7(2):115-127.

[18] ORVEDAHL A SUMPTER R J R,XIAO G,*et al.* Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors [J]. *Nature*,2011,480(7375):113-117.

[19] JOUBERT P E,WERNEKE S W,DE LA CALLE C,*et al.* Chikungunya virus-induced autophagy delays caspase-dependent cell death[J]. *J Exp Med*,2012,209(5):1029-1047.

[20] KREJBICH-TROTOT P,GAY B,LI-PAT-YUEN G,*et al.* Chikungunya triggers an autophagic process which promotes viral replication[J]. *Virol J*,2011,8(1):432.

[21] PATTINGRE S,TASSA A,QU X,*et al.* Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy [J]. *Cell*,2005,122(6):927-939.

[22] E X L,HWANG S,OH S,*et al.* Viral Bcl-2-mediated evasion of autophagy aids chronic infection of gammaherpesvirus 68 [J]. *PLoS Pathog*,2009,5(10):e1000609.

[23] GANNAGE M,DORMANN D,ALBRECHT R,*et al.* Matrix protein 2 of influenza A virus blocks autophagosome fusion with lysosomes[J]. *Cell Host Microbe*,2009,6(4):367-380.

[24] WAINBERG M A,JEANG K T. 25 years of HIV-1 research-progress and perspectives[J]. *BMC Med*,2008,6(1):31-37.

[25] GALLO R C. A reflection on HIV/AIDS research after 25 years [J]. *Retrovirology*,2006,3(1):72.

[26] HERBEIN G,VARIN A. The macrophage in HIV-1 infection: from activation to deactivation[J]. *Retrovirology*,2010,7(1):33.

[27] LE DOUCE V,HERBEIN G,ROHR O,*et al.* Molecular mechanisms of HIV-1 persistence in the monocyte-macrophage lineage [J]. *Retrovirology*,2010,7(1):32-47.

[28] DINKINS C,ARKO-MENSAH J,DERETIC V. Autophagy and HIV [J]. *Semin Cell Dev Biol*,2010,21(7):712-718.

[29] TANG S W,DUCROUX A,JEANG K T,*et al.* Impact of cellular autophagy on viruses:Insights from hepatitis B virus and human retroviruses[J]. *J Biomed Sci*,2012,19(1):92-102.

[30] GREGOIRE I P,RICHETTA C,MEYNIEL-SCHICKLIN L,*et al.* IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network[J]. *PLoS Pathog*,2011,7(12):e1002422.

and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease; a case-crossover study in Taipei [J]. *Int J Environ Res Public Health*,2013,10(11):6015-6026.

[6] ATKINSON R W,KANG S,ANDERSON H R,*et al.* Epidemiological time series studies of PM<sub>2.5</sub> and daily mortality and hospital admissions;a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*,2014,69(7):660-665.

[7] CHO A K,SIOUTAS C,MIGUEL A H,*et al.* Redox activity of airborne particulate matter at different sites in the Los Angeles Basin [J]. *Environ Res*,2005,99(1):40-47.

[8] HOLGUIN F,TÉLLEZ-ROJO M M,LAZO M,*et al.* Cardiac autonomic changes associated with fish oil *vs* soy oil supplementation in the elderly[J]. *Chest*,2005,127(4):1102-1107.

[9] GISSI PREVENZIONE INVESTIGATORS. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction;results of the GISSI-Prevenzione trial[J]. *Lancet*,1999,354(9177):447-455.

[10] CALDER P C. Fatty acids and inflammation;the cutting edge between food and pharma [J]. *Eur J Pharmacol*,2011,668 ( Suppl 1 ):S50-S58.

[11] NOBRE M E,CORREIA A O,BORGES MDE B,*et al.* Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid exert anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents at low doses [J]. *Nutr Res*,2013,33(5):422-433.

[12] SERHAN C N,PETASIS N A. Resolvins and protectins in inflammation resolution[J]. *Chem Rev*,2011,111(10):5922-5943.

[13] CALDER P C. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture; fatty acids and inflammation – from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic[J]. *Clin Nutr*,2010,29(1):5-12.

[14] 曹胜男,杨中智. 大气颗粒物源解析技术研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33 (11): 1007-1010.

[15] 梁芳芳,雷建存,王云云,等. PM<sub>2.5</sub> 浓度与儿童哮喘急性发作相关性的 Meta 分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(9):687-691.

[16] 肖纯凌,李舒音,尚德志,等. PM<sub>2.5</sub> 大气污染物致大鼠呼吸系统病理学变化[J]. 中国公共卫生,2011,27(12):1579-1581.

[17] MORROW P E. Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs[J]. *Fundam Appl Toxicol*,1988,10(3):369-384.

[18] 滕博,王贺彬,汪雅芳,等. 细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)与呼吸系统疾病的关系及机制[J]. 中国实验诊断学,2014,18(2):334-338.

[19] 邱勇,张志红. 大气细颗粒物免疫毒性研究进展[J]. 环境与健康杂志,2011,28(12):1117-1120.

[20] YOUNG K. Omega-6 (n-6) and omega-3 (n-3) fatty acids in tilapia and human health;a review[J]. *Int J Food Sci Nutr*,2009,60( Suppl 5 ):203-211.

[21] LOBO B W P,LIMA C K F,TEIXEIRA M S,*et al.* Fish oil attenuates persistent inflammatory pain in rats through modulation of TNF- $\alpha$  and resolvins[J]. *Life Sci*,2016,152:30-37.

[22] ROMIEU I,GARCIA-ESTEBAN R,SUNYER J,*et al.* The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM<sub>2.5</sub> [J]. *Environ Health Perspect*,2008,116(9):1237-1242.

( 本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超 )

( 上接第 3 页 )

[31] KYEI G B,DINKINS C,DAVIS A S,*et al.* Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages[J]. *J Cell Biol*,2009,186(2):255-268.

[32] CAMPBELL G R,SPECTOR S A. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages through the induction of autophagy[J]. *PLoS Pathog*,2012,8(5):e1002689.

[33] ZHOU D,SPECTOR S A. Human immunodeficiency virus type-1 infection inhibits autophagy[J]. *AIDS*,2008,22(6):695-699.

[34] BOREL S,ESPERT L,BIARD-PIECHACZYK M. Macroautophagy regulation during HIV-1 infection of CD4<sup>+</sup> T cells and macrophages[J]. *Front Immunol*,2012,3(1):97.

[35] WANG X,GAO Y,TAN J,*et al.* HIV-1 and HIV-2 infections induce autophagy in Jurkat and CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *Cell Signal*,2012,24(7):1414-1419.

[36] ISHITSUKA K,TAMURA K. Human T-cell leukaemia virus type 1 and adult T-cell leukaemia-lymphoma[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(11):e517-e526.

[37] DU J,CHEN C,GAO J,*et al.* History and update of HTLV infection in China[J]. *Virus Res*,2014,191(1):134-137.

[38] TANG S W,CHEN C Y,KLASE Z,*et al.* The cellular autophagy pathway modulates human T-cell leukemia virus type 1 replication [J]. *J Virol*,2013,87(3):1699-1707.

[39] HUANG J,REN T,GUAN H,*et al.* HTLV-1 Tax is a critical lipid raft modulator that hijacks I $\kappa$ B kinases to the microdomains for persistent activation of NF- $\kappa$ B[J]. *J Biol Chem*,2009,284(10):6208-6217.

[40] SAITO K,SAITO M,TANIURA N,*et al.* Activation of the PI3K-Akt pathway by human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) oncoprotein Tax increases Bcl-3 expression, which is associated with enhanced growth of HTLV-1-infected T cells[J]. *Virology*,2010,403(2):173-180.

[41] CHENG H,REN T,SUN S C. New insight into the oncogenic mechanism of the retroviral oncoprotein Tax [J]. *Protein Cell*,2012,3(8):581-589.

( 本文编辑:徐自超 )