

丙型肝炎病毒非结构蛋白5A反式激活蛋白9与信号转导通路研究进展

赵静^{1,2}, 韩铭^{1,2}, 成军³ (1.北京大学地坛医院教学医院, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所/新发突发传染病研究北京市重点实验室, 北京 100015; 3.首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

摘要: 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A反式激活蛋白9 (hepatitis C virus nonstructural protein 5A trans-activator 9, NS5A TP9) 参与多条信号转导通路, 其可调控肝纤维化、细胞周期、肿瘤、DNA损伤修复、自噬、软骨形成和造血干细胞发育等生理过程。本文将对NS5A TP9基因的结构、功能以及与信号转导通路的关系进行总结, 为后期对其作用机制和其他功能的深入探究奠定基础。

关键词: 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A反式激活蛋白9; 信号转导通路; 肿瘤

Progress on hepatitis C virus nonstructural protein 5A trans-activator 9 in signal pathways

ZHAO Jing^{1,2}, HAN Ming^{1,2}, CHENG Jun³ (1. Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; 2. Institute of Infectious Diseases/Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 3. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Hepatitis C virus nonstructural protein 5A trans-activator 9 (NS5A TP9) is a new gene found in recent years, which takes part in a number of signal transduction pathways and regulates physiological processes such as liver fibrosis, cell cycle, tumor, DNA damage repair, autophagy, chondrogenesis and hematopoietic stem cells development. This review summarized the structure, function and signal transduction pathways of NS5A TP9 in order to facilitate its further exploration of the mechanism of action and other functions later in life.

Key words: Hepatitis C virus nonstructural protein 5A trans-activator 9; Signal pathways; Tumor

信号转导通路是指当细胞所处环境发生变化时, 特定细胞迅速做出反应并释放信号物质, 信号分子与受体结合、募集和形成细胞内多蛋白信号复合物以激活不同的信号通路, 机体通过信号传递调节细胞的代谢、功能以及各种生理过程。丙型肝炎病毒非结构蛋白5A反式激活蛋白9 (hepatitis C virus nonstructural protein 5A trans-activator 9, NS5A TP9) 对人体许多生理功能的调控就是通过信号转导通路来完成的, 包括Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号转导通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导通路、转化生长因子 β /Smad3 (transforming growth factor/

Smad3, TGF- β /Smad3) 信号转导通路、核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号转导通路和细胞周期蛋白依赖性激酶-视网膜母细胞瘤蛋白-核转录调节因子E2F (cell cycle dependent kinase-Retinoblastoma protein-nuclear transcription regulator E2F, CDK-RB-E2F) 信号转导通路等。因此, 对NS5A TP9及信号转导通路的深入研究可为预防和治疗相关疾病提供新思路。

1 NS5A TP9 基因概述

1.1 NS5A TP9 基因的发现与命名 HCV 基因组为单股正链RNA, 全长约9.4 kb, 其开放读码框架 (open reading frame, ORF) 包括核心蛋白区、包膜蛋白区和非结构蛋白区。非结构蛋白区的非结构蛋白5A (nonstructural protein 5A, NS5A) 区编码依赖RNA的RNA多聚酶, 在病毒复制中具有重要作用。其中非结构蛋白HCV NS5A蛋白由447个氨基酸

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.04.007

基金项目: 北京市医院管理局“登峰”人才培养计划项目 (DFL20151701); 北京市医院管理局重点医学专业发展计划项目 (ZYLX201402)

通讯作者: 成军 Email: chengj0817@sina.cn

残基组成,在HCV复制和病毒颗粒的组装环节至关重要^[1]。HCV NS5A蛋白还可辅助HBV干扰宿主细胞的信号传导,造成干扰素治疗低应答^[2],并与肝纤维化肝癌的发生有关。目前,非干扰素类药物——直接作用于NS5A的抑制剂,在治疗肝炎方面已取得巨大成功,如Harvoni Sovaldi^[3]。

李强等^[4]应用抑制性消减杂交技术(suppression subtractive hybridization, SSH)及生物信息学技术筛选并克隆了NS5A蛋白反式激活作用的新靶基因,即NS5ATP9,并在GenBank注册,注册号为AF529370。NS5ATP9又名KIAA0101、PAF(PCNA-associated factor)、P15^{PAF}、L5或甲状腺未分化癌-1(anaplastic thyroid carcinoma-1, OEACT-1)。Yu等^[5]采用酵母双杂交技术建立人体组织cDNA文库,经筛选发现含有增殖核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)结合基序并编码KIAA0101整个编码区的新基因,命名为KIAA0101、PAF,新基因编码15 kD大小的蛋白质,因此又称P15^{PAF}。Petroziello等^[6]通过抑制性消减技术发现了19个未知基因,其中5个是非小细胞肺癌相关基因,被命名为L5。Mizutani等^[7]通过cDNA微阵列分析了11种甲状腺癌细胞系,发现在OEATC-1过表达的新基因,将其命名为OEATC-1。

1.2 NS5ATP9 基因的定位与结构 NS5ATP9基因定位于人类染色体15q22.1^[6],基因编码序列全长336个核苷酸,编码产物由111个氨基酸残基组成^[4]。NS5ATP9基因ATG上游668 bp核苷酸序列中有多个启动子元件TATA盒存在,且已被证实有启动子活性^[8]。小鼠、大鼠及人的NS5ATP9基因序列高度同源,与人NS5ATP9相比,小鼠和大鼠第36位氨基酸残基(T)缺失^[9]。

1.3 NS5ATP9 基因的功能 巨立中等^[10]利用噬菌体展示技术,通过链亲和素-生物素作用,以DNA为固相支持分子,筛选人肝细胞cDNA文库,经测序分析筛选出与NS5ATP9启动子DNA结合的蛋白包括:补体C3、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、人血清白蛋白、人核糖体蛋白20S及α1微球蛋白,表明NS5ATP9可参与人体多种生理功能。① NS5ATP9在多种人类肿瘤的发生发展中具有重要作用。血清NS5ATP9 mRNA水平可预测肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的临床分期、远处转移、血清碱性磷酸酶及白蛋白水平,敏感性和特异性均高于AFP或癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)^[11]。microRNA-429(miR-429)通过调控NS5ATP9的转录参与转移性纤维肉瘤细胞的

增殖和迁移^[12]。NS5ATP9高表达是人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的独立预后因素^[13]。NS5ATP9高表达与食管癌(esophageal carcinoma, EC)进展、对化学疗法的抗性和患者的低生存率相关^[14]。NS5ATP9的变异体1在HCC中可通过抑制p53活化预防Doxorubicin诱导的细胞凋亡^[15]。在乳腺肿瘤中,PAF可作为肿瘤预后的不利标志物^[16]。NS5ATP9在肾上腺癌(adrenal carcinoma, ACC)中高表达NS5ATP9,并促进其生长和侵袭,是区分良性和恶性肾上腺皮质肿瘤的良好诊断标志物^[17]。消化道肿瘤(gastrointestinal cancer, GC)患者血清NS5ATP9水平升高,同时高NS5ATP9水平患者复发率高、预后差^[18]。除上述肝细胞癌、软组织肿瘤、非小细胞肺癌、食管癌、乳腺癌、肾上腺肿瘤和消化道肿瘤外,NS5ATP9还与卵巢癌^[19]、绒毛膜癌^[20]、结直肠癌^[21]、胰腺肿瘤^[22]及甲状腺癌^[7]等密切相关。②作为细胞周期调节蛋白,NS5ATP9在细胞周期调控方面至关重要^[23]。NS5ATP9作为重组活化蛋白C/C(anaphase-promoting complex/cyclosome, APC/C)-调节蛋白,参与细胞周期进程和DNA损伤过程。NS5ATP9蛋白水平在细胞周期的G₂/M期达到峰值,并以依赖APC/C和KEN的方式在有丝分裂期结束后迅速下降。紫外线照射后,NS5ATP9通过与PCNA的相互作用与H2A组蛋白家族成员X(H2A histone family member X)和γH2AX在DNA损伤部位共定位。最后,NS5ATP9低表达导致同源重组介导的DNA修复增加,并过表达引起对紫外线诱导的DNA损伤的敏感性^[24]。③ NS5ATP9可作为miR-183的直接靶点抑制人类网状小梁细胞中紫外线诱导的DNA损伤修复^[25]。④ NS5ATP9参与自噬过程。NS5ATP9在HCV NS5A诱导的肝细胞自噬中至关重要,在NS5ATP9基因沉默的HepG2细胞中,NS5A促进内源性LC3-I向LC3-II转化作用的丧失^[26]。NS5ATP9介导的自噬可促进肝母细胞瘤细胞的生长^[27]。⑤李强等^[28]应用基因表达谱芯片技术检测NS5ATP9对HepG2细胞基因表达谱的变化,发现表达变化显著的基因涉及细胞信号转导、免疫调节炎症反应及肿瘤的能量代谢等生物过程。⑥ NS5ATP9是乳腺癌细胞维持细胞可塑性的重要调节分子,与干祖细胞的分化发育关系密切^[29]。⑦ NS5ATP9还参与肝纤维化^[30]、软骨形成^[31]和DNA损伤修复^[23,24,31]等生理过程。

2 NS5ATP9 与信号转导通路

李强等^[4]应用酵母双杂交技术发现NS5ATP9与

14-3-3家族蛋白、DNA依赖蛋白激酶催化亚基和烟草有丝分裂原激活蛋白激酶等结合,表明其在细胞信号转导过程中具有十分重要的作用。

2.1 NS5ATP9 与 Wnt/ β -catenin 信号转导通路 静息状态下,细胞质内的降解复合物(Axin-GSK3-APC)结合并磷酸化 β -连环蛋白(β -catenin)。磷酸化的 β -连环蛋白被 β -转导重复相容蛋白(β -transducin repeats-containing proteins, β -TrCP)泛素化,然后被蛋白酶体降解。Wnt信号可诱导降解复合物结合LRP,从而稳定 β -连环蛋白^[32]。Chen等^[19]在卵巢癌的研究中发现,NS5ATP9可通过上调Wnt/ β -catenin信号转导通路调控上皮卵巢癌细胞的转移和抗药性。Jung等^[33]发现NS5ATP9可激活Wnt/ β -catenin信号转导通路,并可募集组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶(histone-lysine N-methyltransferase, EZH2)到 β -连环蛋白转录复合物而上调Wnt/ β -catenin信号转导通路下游基因的转录水平。同时动物实验证实NS5ATP9可通过Wnt/ β -catenin信号转导通路发挥促肿瘤作用。NS5ATP9是PCNA相关因子,Zhang等^[21]进一步研究发现 β -连环蛋白可能与PCNA竞争结合NS5ATP9,从而调节NS5ATP9-PCNA依赖性DNA的复制和修复。NS5ATP9在乳腺癌细胞中高度表达,但乳腺上皮细胞中不表达。NS5ATP9通过p53和Sp1间的相互作用抑制细胞增殖和细胞周期进程,从而抑制乳腺癌的发生发展^[34]。此外,NS5ATP9通过Wnt/ β -catenin信号转导通路诱导乳腺上皮细胞产生自我更新能力和细胞异质性;相反,基因沉默内源性NS5ATP9可诱导乳腺癌细胞丧失干细胞特征。

2.2 NS5ATP9 与 MAPK 信号转导通路 MAPK信号转导通路包括细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulatory protein kinase, ERK)信号转导通路、c-Jun氨基末端激酶信号转导通路、p38信号转导通路和大丝裂素活化蛋白激酶1信号转导通路^[35],其中Ras/Raf/MEK/ERK信号转导通路为经典途径。Ras/Raf/MEK/ERK信号转导通路即Ras/Raf/MEK/ERK逐一依次激活的过程。Wang等^[36]在HepG2细胞系中应用过表达和基因沉默NS5ATP9技术证明NS5ATP9可能是作为抗增殖基因通过MEK/ERK信号转导通路抑制NS5A介导的肝癌细胞增殖。Ras突变诱导的Ras/Raf/MEK/ERK信号转导通路可促进胰腺癌的发生发展,Jun等^[22]在小鼠胰腺癌模型中发现,NS5ATP9可独立于Ras外调控MAPK信号转导通路,促进胰腺癌发生,其机制可能是NS5ATP9通过调节LAMTOR3(MAP2KIP1/

MAPBP/MAPKSP1/MP1)的转录活性来调控MEK和ERK磷酸化实现的。

2.3 NS5ATP9 与 TGF- β /Smad3 信号转导通路 TGF β 超家族包括TGF β 、活化素(activin)和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)^[37]。TGF- β 1信号使胞质内Smad家族蛋白发生磷酸化,转入细胞核后发挥转录调控功能。不同Smad家族成员功能不同,其中Smad2和Smad3转导胞外TGF β 1信号,即TGF- β 1/Smad3信号转导通路^[38];Smad1、Smad5和Smad8转导BMP信号,即BMP/TGF- β 信号转导通路^[39]。Zhang等^[30]采用免疫共沉淀及激光共聚焦技术发现NS5ATP9通过降低基础以及TGF- β 1诱导的Smad3/磷酸化Smad3表达量抑制人肝纤维化细胞的活化,其机制可能是通过NS5ATP9与Smad3直接结合实现的。Sang等^[31]应用微阵列数据基因集、筛选差异表达基因集(differentially expressed genes, DEGs)和蛋白互作网络(protein protein interaction network, PPI network)分析技术分析TGF- β 3/BMP2刺激后的间充质干细胞基因表达谱,发现由TGF- β 3/BMP2诱导的、软骨形成分化后期下调的KIAA0101基因参与了54个相互作用,说明TGF- β 3/BMP2信号转导通路对KIAA0101的调控在软骨形成中至关重要。

2.4 NS5ATP9 与 NF- κ B 信号转导通路 NF- κ B信号转导通路在静息状态下,细胞质中的NF- κ B与 κ B抑制分子结合,掩盖了核因子中的核定位序列,从而阻止NF- κ B移位到细胞核发挥生物功能。外界刺激信号可通过激活 κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)激酶复合物使I κ B磷酸化,磷酸化的I κ B最终被泛素化,NF- κ B转入核内调控基因转录^[40]。Li等^[41]使用噬菌体展示技术筛选NS5ATP9启动子结合蛋白,并运用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)和凝胶迁移或电泳迁移率技术(electrophoretic mobility shift assay, EMSA)等发现NF- κ B可结合NS5ATP9启动子并调控NS5ATP9基因。

2.5 NS5ATP9 与 CDK-RB-E2F 信号转导通路 CDK-RB-E2F信号转导通路处于静息状态时,RBL2、RBL1、DP、E2F及MuvB构成抑制复合物,从而使E2F的转录功能受到抑制,抑制大多数细胞周期蛋白的表达。CDK-RB-E2F信号转导通路被激活时,细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent protein kinases, CDKs)使RB1失活并从抑制复合物中解离出来,E2F在核内发挥转录功能^[42]。Chang等^[43]证实NS5ATP9受Rb/E2F复合物的严格调控。在

G₁/S 转换期缺少 Rb/E2F 将导致 NS5ATP9 上调, 其促进 DNA 合成和 S 期进展。

2.6 NS5ATP9 与 p53-p21 信号转导通路 当 p53-p21 信号转导通路激活时, 活化的抑癌基因 p53 激活下游细胞周期蛋白抑制因子 p21, 进而抑制 CDKs 复合物, 抑制 RB-E2F 信号转导通路, 细胞周期停滞^[44]。Xie 等^[45]用阿霉素或辐照处理细胞技术制备过表达 p53 的人结肠癌细胞 (human colon cancer cells, HCT) HCT116 p53^{+/+} 细胞和缺乏 p53 的 HCT116 p53^{-/-} 细胞, 发现 DNA 损伤修复时, p53 调节 NA5ATP9 的表达, 同时 p53 调节 NA5ATP9 的表达是通过 p21 而不是 p53 直接作用。

3 总结与展望

关于 NA5ATP9 基因定位和结构研究的结果已明确。目前对于 NA5ATP9 的研究多为功能研究, 集中于肝纤维化、细胞周期、肿瘤、DNA 损伤修复、自噬、软骨形成和造血干祖细胞发育等方面, 其中又以肿瘤发生发展机制研究最多。研究表明, NS5ATP9 参与了肝细胞癌、软组织肿瘤、非小细胞肺癌、食管癌、乳腺癌、肾上腺肿瘤、消化道肿瘤、卵巢癌、绒毛膜癌、结肠癌、胰腺肿瘤和甲状腺癌等的进展过程。NS5ATP9 对上述生理功能的调控部分通过信号转导通路来完成, 如 Wnt/ β -catenin 信号转导通路、MAPK 信号转导通路、TGF- β /Smad3 信号转导通路及 NF- κ B 信号转导通路, 但具体机制尚未完全明确。

随着治疗技术的发展, 非干扰素类药物——直接作用于 NS5A 的抑制剂, 在肝炎治疗方面也已取得巨大成功。NS5ATP9 是 HCV 非结构蛋白 5A 反式激活蛋白, 对 NS5ATP9 基因的研究有望在肝炎治疗及延缓其向肝纤维化和肝癌进展方面取得突破。因此全面深入研究 NS5ATP9 的转录、表达调控机制以及在疾病发生发展中的分子作用机制是研究者的当务之急。在此基础上可设计研发针对 NS5ATP9 的靶向分子药物, 服务于临床预防、诊断和治疗。

参考文献

- [1] Lambert SM, Langley DR, Garnett JA, et al. The crystal structure of NS5A domain 1 from genotype 1a reveals new clues to the mechanism of action for dimeric HCV inhibitors[J]. *Protein Sci*, 2014, 23(6):723-734.
- [2] Ghasemi F, Rostami S, Meshkat Z. Progress in the development of vaccines for hepatitis C virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42):11984-12002.
- [3] Sinokrot H, Smerat T, Najjar A, et al. Advanced prodrug strategies in nucleoside and non-nucleoside antiviral agents: a review of the recent five years[J]. *Molecules*, 2017, 22(10). pii:E1736.
- [4] 李强, 梁耀东, 成军, 等. 丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS5A 反式激活基因 NS5ATP9 的克隆化研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2003, 12(3):254-256.
- [5] Yu P, Huang B, Shen M, et al. p15 (PAF), a novel PCNA associated factor with increased expression in tumor tissues[J]. *Oncogene*, 2001, 20(4):484-489.
- [6] Petrosiello J, Yamane A, Westendorf L, et al. Suppression subtractive hybridization and expression profiling identifies a unique set of genes overexpressed in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2004, 23(46):7734-7745.
- [7] Mizutani K, Onda M, Asaka S, et al. Overexpressed in anaplastic thyroid carcinoma-1 (OEATC-1) as a novel gene responsible for anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Cancer*, 2010, 103(9):1785-1790.
- [8] 巨立中, 钟彦伟, 成军, 等. 丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS5A 反式激活基因 NS5A-TP9 启动子序列的确定及转录活性的鉴定[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2003, 13(6):357-359.
- [9] 成军, 杨倩, 刘妍, 等. 小鼠和大鼠 NS5ATP4 同源基因序列的生物信息学分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2004, 12(7):1582-1587.
- [10] 巨立中, 钟彦伟, 成军. 应用噬菌体展示技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS5A 反式激活基因 NS5A-TP9 启动子 DNA 的结合蛋白[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2003, 13(6):363-365.
- [11] Abdelgawad IA, Radwan NH, Hassanein HR. KIAA0101 mRNA expression in the peripheral blood of hep atocellular carcinoma patients: Association with some clinicopathological features[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(10-11):787-791.
- [12] Samantarrai D, Mallick B. miR-429 inhibits metastasis by targeting KIAA0101 in Soft Tissue Sarcoma[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357(1):33-39.
- [13] Kim MJ, Xia B, Suh HN, et al. PAF-myc-controlled cell stemness is required for intestinal regeneration and tumorigenesis[J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5):582-596.
- [14] Cheng Y, Li K, Diao D, et al. Expression of KIAA0101 protein is associated with poor survival of esophageal cancer patients and resistance to cisplatin treatment in vitro[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(12):1276-1287.
- [15] Liu L, Chen X, Xie S, et al. Variant 1 of KIAA0101, overexpressed in hepatocellular carcinoma, prevents doxorubicin - induced apoptosis by inhibiting p53 activation[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5):1760-1769.
- [16] Zhang HF, Alshareef A, Wu C, et al. miR-200b induces cell cycle arrest and represses cell growth in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(9):858-869.
- [17] Jain M, Zhang L, Patterson EE, et al. KIAA0101 is overexpressed, and promotes growth and invasion in adrenal cancer[J]. *Plos One*, 2011, 6(11):e26866.
- [18] Zhu K, Diao D, Dang C, et al. Elevated KIAA0101 expression is a marker of recurrence in human gastric cancer[J]. *Cancer Science*, 2013, 104(3):353-359.
- [19] Chen H, Xia B, Liu T, et al. KIAA0101, a target gene of miR-429, enhances migration and chemoresistance of epithelial ovarian cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2016, 16(1):74-85.
- [20] Novakovic B, Rakyan V, Ng HK, et al. Specific tumour-associated methylation in normal human term placenta and first-trimester cytotrophoblasts[J]. *Mol Hum Reprod*, 2008, 14(9):547-554.
- [21] Zhang X, He X. PAF makes it EZ(H2) for beta-catenin transactivation[J]. *Mol Cell*, 2013, 52(2):157-160.
- [22] Jun S, Lee S, Kim HC, et al. PAF-mediated MAPK signaling

- hyperactivation via LAMTOR3, induces pancreatic tumorigenesis[J]. Cell Rep,2013,5(2):314-322.
- [23] Karg E, Smets M, Ryan J, et al. Ubiquitome analysis reveals PCNA-associated factor 15 (PAF15) as a specific ubiquitination target of UHRF1 in embryonic stem cells[J]. Mol Biol,2017,108(24):3814-3824.
- [24] Emanuele MJ, Ciccio A, Elia AE, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)-associated KIAA0101/PAF15 protein is a cell cycle-regulated anaphase-promoting complex/cyclosome substrate[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2011,108(24):9845-9850.
- [25] Li G, Luna C, Gonzalez P. miR-183 inhibits UV-induced DNA damage repair in human trabecular meshwork cells by targeting of KIAA0101[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2016,57(4):2178-2186.
- [26] Quan M, Liu S, Li G, et al. A functional role for NS5ATP9 in the induction of HCV NS5A-mediated autophagy[J]. J Viral Hepat,2014,21(6):405-415.
- [27] Quan M, Liu S, Wang Q, et al. NS5ATP9 promotes beclin 1-dependent starvation-induced autophagy of hepatoblastoma cells[J]. J Cell Biochem,2015,116(8):1574-1582.
- [28] 李强, 梁耀东, 成军, 等. 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究[J]. 世界华人消化杂志,2004,12(2):323-326.
- [29] Wang X, Jung YS, Jun S, et al. PAF-Wnt signaling-induced cell plasticity is required for maintenance of breast cancer cell stemness[J]. Nat Commun,2016,24(7):10633.
- [30] Zhang M, Zhang J, Liu S, et al. NS5ATP9 suppresses activation of human hepatic stellate cells, possibly via inhibition of smad3/phosphorylated-smad3 expression[J]. Inflammation,2015,38(1):278-289.
- [31] Sang Y, Zang W, Yan Y, et al. Study of differential effects of TGF-beta3/BMP2 on chondrogenesis in MSC cells by gene microarray data analysis[J]. Mol Cell Biochem,2014,385(1-2):191-198.
- [32] Wu DM, Han XR, Wen X, et al. Salidroside protection against oxidative stress injury through the Wnt/beta-catenin signaling pathway in rats with parkinson's disease[J]. Cell Physiol Biochem,2018,46(5):1793-1806.
- [33] Jung HY, Jun S, Lee M, et al. PAF and EZH2 induce Wnt/beta-catenin signaling hyperactivation[J]. Mol Cell,2013,52(2):193-205.
- [34] Lv W, Su B, Li Y, et al. KIAA0101 inhibition suppresses cell proliferation and cell cycle progression by promoting the interaction between p53 and Sp1 in breast cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,503(2):600-606.
- [35] Marchetti P, Trinh A, Khamari R, et al. Melanoma metabolism contributes to the cellular responses to MAPK/ERK pathway inhibitors[J]. Biochimica Biophysica Acta,2018,1862(4):999-1005.
- [36] Wang Q, Wang Y, Li Y, et al. NS5ATP9 contributes to inhibition of cell proliferation by hepatitis C virus (HCV) nonstructural protein 5A (NS5A) via MEK/extracellular signal regulated kinase (ERK) pathway[J]. Int J Mol Sci,2013,14(5):10539-10551.
- [37] Tang J, Gifford CC, Samarakoon R, et al. Deregulation of negative controls on TGF-beta1 signaling in tumor progression[J]. Cancers (Basel),2018,525(10):159-178.
- [38] Meng XM, Tang PM, Li J, et al. TGF-beta/Smad signaling in renal fibrosis[J]. Front Physiol,2015,6:82.
- [39] 姜宇, 徐又佳. BMP-TGF-beta信号通路[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(11):1485-1487.
- [40] 于锦超, 于敏, 莫炜. NF-kappaB信号通路在肿瘤发生和炎症反应中的作用[J]. 药物生物技术,2016,23(1):82-85.
- [41] Li K, Ma Q, Shi L, et al. NS5ATP9 gene regulated by NF-kappaB signal pathway[J]. Arch Biochem Biophys,2008,479(1):15-19.
- [42] 包美荣, 王海波, 顾金萍. RB-E2F信号通路与乳腺癌及其治疗[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2017,33(6):572-578.
- [43] Chang CN, Feng MJ, Chen YL, et al. p15(PAF) is an Rb/E2F-regulated S-phase protein essential for DNA synthesis and cell cycle progression[J]. Plos One,2013,8(4):e61196.
- [44] Wan D, Jiang C, Hua X, et al. Cell cycle arrest and apoptosis induced by aspidin PB through the p53/p21 and mitochondria-dependent pathways in human osteosarcoma cells[J]. Anti-cancer drugs,2015,26(9):931-941.
- [45] Xie C, Yao M, Dong Q. Proliferating cell nuclear antigen-associated factor (PAF15): a novel oncogene[J]. Int J Biochem Cell Biol,2014,50(5):127-131.

收稿日期: 2018-06-11

赵静, 韩铭, 成军. 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A反式激活蛋白9与信号转导通路研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(4):43-47.