

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.20.009

HIV-1 Tat 蛋白通过增加线粒体 ROS 产生诱导人外周血 B 淋巴细胞凋亡*

索晓东¹ 彭海^{2Δ} 党英男³ 赵远⁴ 田登⁵

(1 青海省血液中心业务科 青海 西宁 810000; 2 青海省人民医院检验科 青海 西宁 810007;

3 青海省血液中心检验科 青海 西宁 810000; 4 青海省血液中心成分科 青海 西宁 810000;

5 青海省疾病预防控制中心检验检测中心病毒科 青海 西宁 810007)

摘要 目的:探讨 HIV-1 Tat 蛋白对人外周血 B 淋巴细胞增殖、凋亡的影响及其机制。**方法:**采用流式细胞分选术分离 HIV 阳性患者外周血单核细胞的 B 淋巴细胞,分别转染 pTat 或 pcDNA3.1 各 10 μg(分别为 pTat 组与 pcDNA3.1 组),采用 MTT 实验检测细胞增殖情况,流式细胞术检测凋亡情况,DCHF-DA 测定 ROS 水平,彗星试验检测细胞 DNA 损伤情况。**结果:**pTat 组转染 24h、48h 的细胞增殖抑制率、细胞凋亡率及线粒体 ROS 水平均显著高于 pcDNA3.1 组($P<0.05$)。pcDNA3.1 组细胞的 DNA 大部分呈圆形荧光团,无拖尾现象;pTat 组的细胞 DNA 拖尾现象,呈现典型彗星图像。与 pcDNA3.1 组相比,pTat 组细胞 DNA 尾长、尾部 DNA 比例均显著增加($P<0.05$)。**结论:**HIV-1 Tat 蛋白可能通过增加线粒体 ROS 产生,诱导 DNA 损伤,进而抑制人外周血 B 淋巴细胞增殖并促进其凋亡。

关键词:HIV-1 Tat;线粒体;活性氧;外周血 B 淋巴细胞;DNA 损伤

中图分类号:R-33;R512.91 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)20-3845-04

HIV-1 Tat Protein induces DNA Damage in Human Peripheral Blood B Lymphocytes by Producing Mitochondrial ROS*

SUO Xiao-dong¹, PENG Ha^{2Δ}, DANG Ying-nan³, ZHAO Yuan⁴, TIAN Deng⁵

(1 Business Department, Qinghai blood center, Xining, Qinghai, 810000, China; 2 Clinical laboratory, Qinghai provincial people's

hospital, Xining, Qinghai, 810007, China; 3 Clinical laboratory, Qinghai blood center, Xining, Qinghai 810000, China;

4 Composition Department, Qinghai blood center, Xining, Qinghai, 810000, China; 5 Virus department, Inspection and Testing Center of Qinghai Center for Disease Prevention and Control, Xining, Qinghai, 810007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of HIV-1 Tat protein on the proliferation and apoptosis of human peripheral blood B lymphocytes and its mechanism. **Methods:** B lymphocytes from peripheral blood mononuclear cells of HIV-positive patients were isolated by flow cytometry and transfected with 10 μg of pTat or pcDNA3.1 (pTat and pcDNA3.1, respectively). Cell proliferation was detected by MTT assay, cell apoptosis was detected by flow cytometry, ROS levels was determined by DCHF-DA, and DNA damage was showed by comet assay. **Results:** The cell proliferation inhibition rate, apoptosis rate and mitochondrial ROS level in the pTat group transfected for 24h and 48h were significantly higher than those in the pcDNA3.1 group ($P<0.05$). Most of the DNA in the pcDNA3.1 group showed a circular fluorophore with no tailing; the DNA tailing phenomenon of pTat group showed a typical comet image. Compared with the pcDNA3.1 group, the DNA tail length and tail DNA ratio of pTat group were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** HIV-1 Tat protein may induce DNA damage by increasing mitochondrial ROS production, thereby inhibiting the proliferation of human peripheral blood B lymphocytes and promoting their apoptosis.

Key words: HIV-1 Tat; Mitochondria; Reactive oxygen species; Peripheral blood B lymphocytes; DNA damage

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R512.91 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2018)20-3845-04

前言

艾滋病是一种后天免疫缺陷综合征,非单纯的一种疾病,由艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的反转录病毒感染后,人体免疫系统受到损伤,成为许多病毒等攻击的对

象,导致多种临床症状。HIV 为 RNA 病毒,属于慢病毒属,可以通过血液、性接触及母婴传播,通过易感细胞表面的受体进入细胞,攻击带有 CD4 分子的细胞,破坏了机体的免疫过程,机体对外源感染失去了防御措施。从发现至今,全球统计因 HIV 感染死亡的人约 5000 万,仍是严重威胁公共卫生挑战和社会

* 基金项目:青海省重点科技攻关项目(9632009Y0062)

作者简介:索晓东(1965-),男,本科,副主任技师,主要研究方向:输血,电话:18997201977, E-mail: suoxiaodong_196501@163.com

Δ 通讯作者:彭海(1973-),男,本科,副主任技师,主要研究方向:自身免疫性疾病和感染性疾病的实验室检测,

电话:13007772116, E-mail: suoxiaodong_196501@163.com

(收稿日期:2018-08-07 接受日期:2018-08-31)

问题,也是我国的重大公共卫生面临的问题。当前,年全世界每年约有 200 万人新感染了 HIV,每天大约是 5500 人,我国 HIV 的感染率也呈逐年升高^[1,2]。

研究显示在 HIV-1 表达的蛋白中,反式激活因子(trans-activator of transcription, Tat)是重要的调节蛋白,可参与调节 HIV 病毒的转录和复制,激活其他病毒的复制和蛋白的表达^[3]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)是需氧细胞在代谢过程中产生一系列活性氧簇,有 O_2^- 、 H_2O_2 、 HO_2^- 及 $-OH$ 等。ROS 主要由线粒体产生,病理状态下 ROS 使细胞内脂质、蛋白质和 DNA 过氧化,能使得抗氧化系统调节能力发生紊乱,致使细胞可发生 DNA 损伤^[4]。但在肿瘤细胞中是又会反馈启动一些转录因子,增加抗氧化能力,促进抗氧化蛋白的表达,使肿瘤细胞恢复氧化还原平衡状态^[5]。本研究主要 HIV-1 Tat 蛋白的作用机制,旨在为预防 HIV-1 感染提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究材料

HIV 阳性患者外周血单核细胞来自中国医学科学院血液学研究所,采用流式细胞分选术分离 B 淋巴细胞,用含 10%新生牛血清的 DMEM 培养液在 37℃、5%的 CO_2 条件下培养。

1.2 细胞转染

含 HIV-1 Tatt 基因的重组 pTat 质粒为本室构建,保存在 -80℃ 冰箱。取对数生产期的 B 淋巴细胞,转染效应质粒 pTat 或 pcDNA3.1 各 10 μ g(pTat 组与 pcDNA3.1 组),于转染后 48h 收集细胞,采用 western blot 方法检测转染后 Tat 蛋白相对表达量,以 actin 作为内标。

1.3 MTT 检测细胞增殖抑制率

转染 24h、48h 后收集对数期细胞,调整细胞悬液浓度,接种于 96 孔板,使得待测细胞密度为 2×10^4 孔,每孔加入 20 μ L MTT 溶液,遮光继续培养 4 h。吸去孔内培养液,每孔加入 150 μ L DMSO,振荡 5-10 min,酶标仪测波长 570 nm OD 值,测定细胞增殖抑制率。

1.4 流式细胞仪检测凋亡细胞比例

转染 24h、48h 后收集对数期细胞,用 PBS 洗涤细胞 2 次,收集 5×10^5 细胞。悬浮细胞后加入 5 μ L Annexin V-FITC 混匀后,加入 5 μ L PI 混匀。室温避光反应 5-15 min,上流式细胞仪检测细胞凋亡比例。

1.5 二氯荧光素双醋酸盐(DCFH-DA)测定 ROS 水平

转染 24h、48h 后,制成单细胞悬液,将细胞悬液接种于培养瓶中培养 24 h 后,离心去上清,加入含 250 mmol/L 蔗糖的细胞裂解液,离心取沉淀。用 HEPES 缓冲液重悬沉淀,加入 DCFH-DA,使其终浓度为 2 μ g/mL,于培养箱中继续孵育 20 min, PBS 清洗 2 次,荧光显微镜下观察细胞内 DCF 荧光强度并记录。

1.6 彗星试验检测细胞 DNA 损伤

转染 48h 后的细胞,用胰酶进行消化,离心,加入新培养液,制成单细胞悬液,在荧光显微镜下观察细胞,并且计。单个细胞进行凝胶电泳,用 CASP 彗星图像软件进行分析。

上述实验都重复 3 次。

1.7 统计学分析

选择 SPSS22.00 软件进行统计学分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差表示,两组间对比使用两独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Tat 蛋白过表达对外周血单核细胞增殖的影响

转染 24h、48h 的 pTat 组 Tat 蛋白相对表达量也显著高于 pcDNA3.1 组 (4.20 ± 1.48 vs. 0.77 ± 0.22 , 5.20 ± 1.22 vs. 0.78 ± 0.24) ($P < 0.05$)。pTat 转染 24h、48h 的细胞增殖抑制率高于 pcDNA3.1 组 (21.22 ± 4.39 vs. 2.84 ± 1.48 , 34.20 ± 1.44 vs. 4.09 ± 2.94) ($P < 0.05$)。

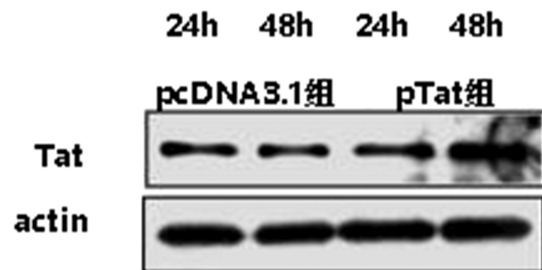


图 1 两组 Tat 蛋白相对表达量对比

Fig. 1 Comparison of relative expression levels of Tat proteins in two groups

2.2 Tat 蛋白过表达对外周血单核细胞凋亡的影响

pTat 组转染 24h、48h 的细胞凋亡率均显著高于 pcDNA3.1 组 (19.48 ± 2.48 vs. 2.11 ± 0.53 , 24.20 ± 3.18 vs. 1.98 ± 0.55) ($P < 0.05$)。

2.3 Tat 蛋白过表达对外周血单核细胞 ROS 水平的影响

pTat 组转染 24h、48h 的线粒体 ROS 水平明显高于 pcDNA3.1 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 Tat 蛋白过表达对外周血单核细胞 DNA 损伤的影响

pcDNA3.1 组细胞的 DNA 大部分呈圆形荧光团,无拖尾现象;pTat 组的细胞 DNA 拖尾现象,呈现典型彗星图像。与 pcDNA3.1 组相比,pTat 组细胞 DNA 尾长、尾部 DNA 比例均显著增加($P < 0.05$)。见表 2 与图 3。

3 讨论

抗逆转录病毒药物可阻止艾滋病病毒在体内繁殖,降低病毒载量,但仍有小部分患者在经过大量抗 HIV 新药治疗后产生了多重耐药性。HIV 为 RNA 病毒,其中 HIV-1 感染容易诱发特殊类型肿瘤。HIV 基因组由两条相同的 RNA 单链组成,包括结构基因和调节基因,两端长末端重复序列,含重要的顺式调控元件、中央编码区编码结构蛋白和至少 6 种非结构蛋白,有编码蛋白的开放阅读框架进行编码蛋白。

HIV-1 病毒一旦感染宿主细胞并产生前病毒 DNA,现有的抗病毒疗法就不能再影响 Tat 蛋白的产生。由于病毒可长时间藏匿于神经胶质细胞和巨噬细胞,因此了解 Tat 蛋白与大脑衰老之间的关系具有重要意义。HIV-1 Tat 蛋白可抑制 80% 的 NEP 活性;将重组 Tat 蛋白直接加入脑培养物,可导致可溶性 A β 增加 125%。Tat 蛋白是一个 HIV 毒力因子,在 HIV-1 的表

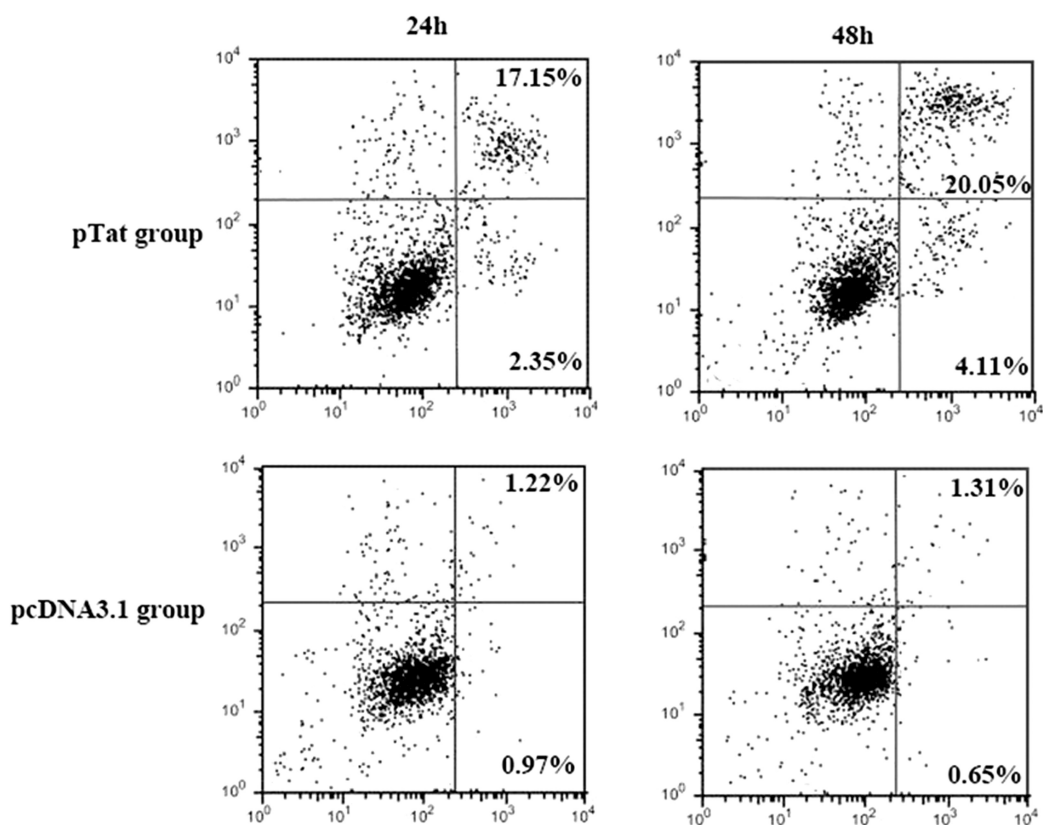


图 2 Tat 蛋白过表达对外周血单核细胞凋亡的影响

Fig. 2 Effect of Tat overexpression on the apoptosis of peripheral blood mononuclear cells

注:右下象限表示早期凋亡;右上象限表示晚期凋亡;凋亡率表示为:早期凋亡+晚期凋亡。

Note: Right lower quadrant indicates early apoptosis; right upper quadrant indicates late apoptosis;

The apoptosis rate was expressed as: early apoptosis + late apoptosis.

表 1 Tat 蛋白过表达对外周血单核细胞 ROS 水平的影响比(均数± 标准差)

Table 1 Effect of Tat overexpression on the mitochondrial ROS levels of peripheral blood mononuclear cells(mean± standard deviation)

Groups	n	24h	48h
pTat group	3	3431.94± 400.10	3019.84± 408.29
pcDNA3.1 group	3	2477.44± 345.82	2538.14± 373.03
t		9.144	6.333
P		0.002	0.013

表 2 不同组别的细胞 DNA 尾长、尾部 DNA 百分含量对比(均数± 标准差)

Table 2 Comparison of the percentage of DNA tail length and tail DNA between different groups (mean± standard deviation)

Groups	n	DNA tail length (nm)	DNA percent content in the tail (%)
pTat group	3	28.49± 4.51	27.10± 3.48
pcDNA3.1 group	3	7.20± 2.14	4.09± 1.11
t		11.832	18.492
P		0.000	0.000

达、转录和传播等中发挥了重要的作用,不但可以通过反式激活效应区(trans-activator response region,TAR)参与病毒基因的复制与表达,还可以在细胞外抑制免疫细胞的作用,促进 HIV 感染与传播,提高效率。如果没有 Tat,病毒转录效率很低。因此,根据 Tat 的作用机理,可以为我们寻找抗艾滋病药物的新

靶点提供思路。

HIV-1 的 Tat 具有上调许多病毒和细胞基因表达的转录因子特性,其可通过诱导 HIV-1 复制提高 HIV-1 的病毒载量从而参与 AIDS 的致病过程^[6]。Tat 蛋白存在两个独立的外显子编码,其第一外显子具有逆转录活性,使其在 HIV-1 病毒在转录

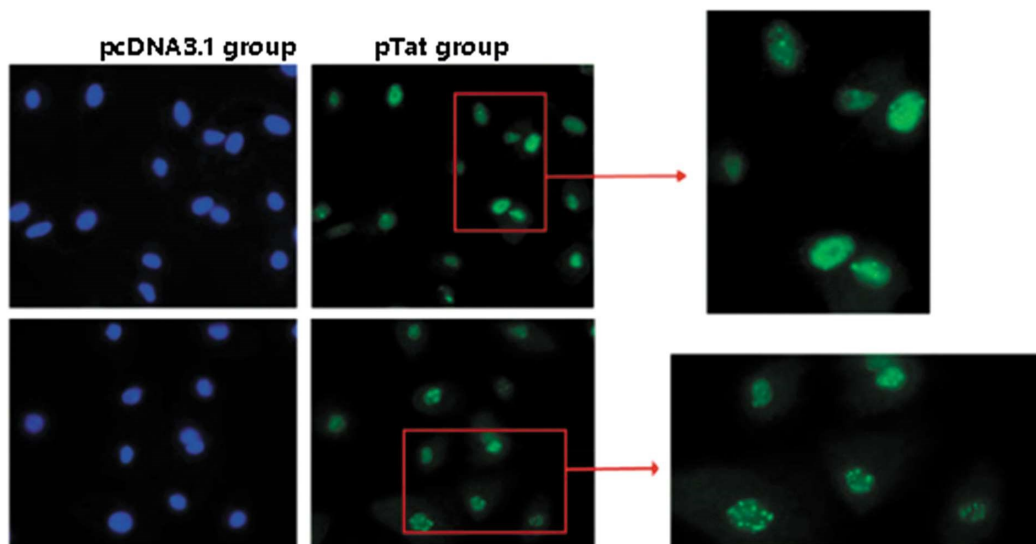


图 3 Tat 蛋白过表达对外周血单核细胞 DNA 损伤的影响

Fig. 3 Effect of Tat protein overexpression on DNA damage in peripheral blood mononuclear cells

过程中上调。Tat 蛋白由 86-102 个氨基酸残基组成,通过与 HIV-1 mRNA 5' 反式激活相结合,上调 HIV-1 RNA 的转录,其也能发挥转录激活作用,发挥促进肿瘤细胞增殖的作用^[7]。

MTT 是一种检测细胞功能的方法,通过酶联免疫检测仪检测各孔的吸光值来反映细胞存活和增殖的程度。流式细胞仪为检测细胞凋亡水平的重要方法,凋亡比例是反映 B 淋巴细胞活性的重要指标。本研究显示 Tat 蛋白过表达的外周血单核细胞增殖抑制率、细胞凋亡比例均显著升高。相关研究表明 Tat 蛋白的过表达可促进 NF- κ B 的活化,参与调控细胞周期等过程,其下游靶基因产物也有促进癌基因表达、促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的作用^[8]。

ROS 可以参与调节细胞内多种分子和信号转导通路的活性。生理状态下,低浓度的 ROS 能激活转录因子及促进细胞增殖和分化的作用,但是高浓度的 ROS 通过细胞氧化应激反应诱导细胞凋亡甚至导致其坏死。而在一些炎症损伤、缺血缺氧等过程中,ROS 的释放量会显著增加,可导致不可逆的氧化损伤,最终导致细胞死亡^[9]。研究显示肿瘤细胞的 ROS 产生较正常细胞明显增多,主要原因是受到肿瘤基因、代谢活动、线粒体功能等多种因素的作用,使得细胞处于一种更高的氧化应激状态^[10]。ROS 可以参与调节细胞内多种分子和信号转导通路的活性,从而参与调节细胞的增殖、分化或死亡,具体的信号通路途径包括 NK MAPK、P38MAPK 等多种信号转导途径^[11]。在 ROS 的检测中,DCHF-DA 进入细胞,被酯酶水解成无荧光的 DCHF,又被 ROS 氧化成有荧光的 -DCF,氧化的速率与活性氧的生成量成正比^[12]。本研究显示 Tat 蛋白过表达的外周血单核细胞线粒体 ROS 水平显著升高。

在 DNA 损伤实验中,尾部 DNA 百分含量反映细胞拖尾中 DNA 碎片的多少,与损伤程度有关^[13];尾长是指 DNA 从细胞中心迁移的距离,也与 DNA 损伤呈线性关系^[14]。本研究显示正常外周血单核细胞的 DNA 大部分呈圆形荧光团,无拖尾现象;Tat 蛋白过表达的外周血单核细胞 DNA 呈拖尾现象,呈现典型彗星图像,其 DNA 尾长、尾部 DNA 百分含量均显著增

加。相关研究表明 Tat 蛋白可不但通过反式激活效应参与 HIV-1 基因的复制和表达,还可以分泌到细胞外,抑制免疫细胞的分化和增殖,诱导其凋亡,从机体造成更加严重的伤害^[15]。但是具体的机制还有待进一步分析。在病毒疫苗的开发制备中,B 淋巴细胞的功能具有重要的研究意义,B 细胞如何选择分化成保护身体免受感染的长寿细胞还不明确,还需要在下一步进行分析。

总之,本研究结果提示 HIV-1 Tat 蛋白可能通过增加线粒体 ROS 产生,诱导 DNA 损伤,进而抑制人外周血 B 淋巴细胞增殖并促进其凋亡。

参考文献(References)

- [1] Wodarski R, Bagdas D, Paris JJ, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density, glial activation, and sensory changes in HIV type-1 Tat-expressing female mice: involvement of Tat during early stages of HIV-associated painful sensory neuropathy [J]. *Pain Rep*, 2018, 3(3): e654-657
- [2] Novokhatska T, Tishkin S, Dosenko V, et al. Correction of vascular hypercontractility in spontaneously hypertensive rats using shRNAs-induced delta protein kinase C gene silencing [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 718(1-3): 401-407
- [3] Chopard C, Tong PBV, T6th P, et al. Cyclophilin A enables specific HIV-1 Tat palmitoylation and accumulation in uninfected cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2251-2253
- [4] Ivanov A, Lin X, Ammosova T, et al. HIV-1 Tat phosphorylation on Ser-16 residue modulates HIV-1 transcription [J]. *Retrovirology*, 2018, 15(1): 39-43
- [5] Xu M, Moresco JJ, Chang M, et al. SHMT2 and the BRCC36/BRISC deubiquitinase regulate HIV-1 Tat K63-ubiquitylation and destruction by autophagy [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(5): e1007071-72
- [6] Yang Y, Li Q, He QH, et al. Heteromerization of μ -opioid receptor and cholecystokinin B receptor through the third transmembrane domain of the μ -opioid receptor contributes to the anti-opioid effects of cholecystokinin octapeptide [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(5): 64

- [14] Baums P M H, Kostuj T, Klinger H M, et al. Rekonstruktion der Rotatorenmanschette: Single-row oder Double-row [J]. Der Orthopäde, 2016, 45(2): 1-7
- [15] Venezia P, Torsello F, Cavalcanti R, et al. Retrospective analysis of 26 complete-arch implant-supported monolithic zirconia prostheses with feldspathic porcelain veneering limited to the facial surface[J]. Journal of Prosthetic Dentistry, 2015, 114(4): 506-512
- [16] Schlichting L H, Resende T H, Reis K R, et al. Simplified treatment of severe dental erosion with ultrathin CAD/CAM composite occlusal veneers and anterior bilaminar veneers [J]. Journal of Prosthetic Dentistry, 2016, 116(4): 474-482
- [17] Wang J, Yin W, He X, et al. Good Biocompatibility and Sintering Properties of Zirconia Nanoparticles Synthesized via Vapor-phase Hydrolysis[J]. Scientific Reports, 2016, 6(5): 35020
- [18] Almoaleem M M, Alhashim N S, Asiri K A, et al. Assessment of porcelain fused to metal crown preparations by general practitioners in Saudi Arabia[J]. Journal of Hospital Infection, 2015, 75(2): 149
- [19] Aktu? SL, Durdu S, Yalçın E, et al. Bioactivity and biocompatibility of hydroxyapatite-based bioceramic coatings on zirconium by plasma electrolytic oxidation [J]. Materials Science & Engineering C, 2017, 71(4): 1020-1027
- [20] Hasselkvist A, Johansson A, Johansson A K. A 4 year prospective longitudinal study of progression of dental erosion associated to lifestyle in 13-14 year-old Swedish adolescents [J]. Journal of Dentistry, 2016, 47: 55-62
- [21] Roques M, Wall R J, Douglass A P, et al. Plasmodium P-Type Cyclin CYC3 Modulates Endomitotic Growth during Oocyst Development in Mosquitoes[J]. Plos Pathogens, 2015, 11(11): e1005273
- [22] Domínguez A, Gómez C, Palma J C. Effects of low-level laser therapy on orthodontics: rate of tooth movement, pain, and release of RANKL and OPG in GCF[J]. Lasers in Medical Science, 2015, 30(2): 915-923
- [23] Wilcko M T, Ferguson D J, Makki L, et al. Keratinized Gingiva Height Increases After Alveolar Corticotomy and Augmentation Bone Grafting[J]. Journal of Periodontology, 2015, 86(10): 1107-1115
- [24] Cosyn J, Pollaris L, Filip V D L, et al. Minimally Invasive Single Implant Treatment (M. I. S. I. T.)based on ridge preservation and contour augmentation in patients with a high aesthetic risk profile: one - year results[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2015, 42(4): 398-405
- [25] Chaudhari J, Prajapati P, Patel J, et al. Comparative evaluation of the amount of gingival displacement produced by three different gingival retraction systems: An in vivo study [J]. Contemp rary Clinical Dentistry, 2015, 6(2): 189-195
- [26] Lopes N I D A, Leandro D A S, Lopes Bueno V T. Mechanical Properties of Nanoceramic Zirconia Coatings on NiTi Orthodontic Wires[J]. Advances in Science & Technology, 2016, 97(8): 147-152
- [27] Nevarez-Rascon A, González-Lopez S, Acosta-Torres L S, et al. Synthesis, biocompatibility and mechanical properties of ZrO₂-Al₂O₃ ceramics composites[J]. Dental Materials Journal, 2016, 35(3): 392
- [28] N. Yu. Koval'ko, M. V. Kalinina, L. V. Morozova, et al. Study of the lyophilic properties and cytotoxicity of nanostructured bioceramics based on the ZrO₂-Y₂O₃-CeO₂, and ZrO₂-Y₂O₃-Al₂O₃, systems[J]. Glass Physics & Chemistry, 2016, 42(6): 609-614
- [29] Roos M, Schatz C, Stawarczyk B. Two Independent Prospectively Planned Blinded Weibull Statistical Analyses of Flexural Strength Data of Zirconia Materials[J]. Materials, 2016, 9(9): 512
- [30] Lieblisch M, Barriuso S, Multigner M, et al. Thermal oxidation of medical Ti6Al4V blasted with ceramic particles: Effects on the microstructure, residual stresses and mechanical properties[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2016, 54(6): 173

(上接第 3848 页)

- [7] Zhang X, Guo L, Collage RD, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK)I α mediates the macrophage inflammatory response to sepsis[J]. J Leukoc Biol, 2017, 90(2): 249-261
- [8] Periyasamy P, Thangaraj A, Guo ML, et al. Epigenetic Promoter DNA Methylation of miR-124 Promotes HIV-1 Tat-Mediated Microglial Activation via MECP2-STAT3 Axis [J]. J Neurosci, 2018, 38(23): 5367-5383
- [9] Guo ML, Periyasamy P, Liao K, et al. Cocaine-mediated downregulation of microglial miR-124 expression involves promoter DNA methylation[J]. Epigenetics, 2018, 11(11): 819-830
- [10] Ophinni Y, Inoue M, Kotaki T, et al. CRISPR/Cas9 system targeting regulatory genes of HIV-1 inhibits viral replication in infected T-cell cultures[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7784
- [11] Wang Q, Liu S, Liu Z, et al. Genome scale screening identification of SaCas9/gRNAs for targeting HIV-1 provirus and suppression of HIV-1 infection[J]. Virus Res, 2018, 250(2): 21-30
- [12] Adeyanju K, Bend JR, Rieder MJ, et al. HIV-1 tat expression and sulphamethoxazole hydroxylamine mediated oxidative stress alter the disulfide proteome in Jurkat T cells[J]. Virol J, 2018, 15(1): 82-87
- [13] Jiang Y, Chai L, Fasae MB, et al. The role of HIV Tat protein in HIV-related cardiovascular diseases [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 121-122
- [14] Cheng H, Tarnok J, Parks WP. Human immunodeficiency virus type 1 genome activation induced by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein is through cooperation of NF-kappaB and Tat[J]. J Virol, 2018, 92(8): 6911-6916
- [15] Muller JR, Siebenlist U. Lymphotoxin beta receptor induces sequential activation of distinct NF-kappa B factors via separate signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2017, 292(5): 2006-2008