



评述与展望

Review and Progress

乙肝病毒 X 蛋白结合蛋白最新研究进展

刘剑平^{1,2}, 申杰², 蓝文贤², 龚福春¹

1 长沙理工大学化学与生物工程学院, 长沙, 410114;

2 中科院上海有机化学研究所生命有机国家重点实验室, 上海, 200032

✉ 通讯作者: gfc139@yahoo.com.cn; ✉ 作者

医学遗传学与疾病研究, 2012 年, 第 1 卷, 第 1 篇 doi: 10.5376/mgdr.cn.2012.01.0001

收稿日期: 2012 年 04 月 02 日

接受日期: 2012 年 05 月 31 日

发表日期: 2012 年 06 月 01 日

本文首次发表在《基因组学与医学生物学》(2012 年第 31 卷第 2 期 192-196 页)上。现依据版权所有人授权的许可协议, 采用 Creative Commons Attribution License 协议对其进行授权, 再次发表与传播。只要对原作有恰当的引用, 版权所有人允许并同意第三方无条件的使用与传播。

建议最佳引用格式:

引用格式(中文):

刘剑平等, 2012, 乙肝病毒 X 蛋白结合蛋白最新研究进展, 医学遗传学与疾病研究(online) Vol.1 No.1 pp.1-5 (doi: 10.5376/mgdr.cn.2012.1.0001)

引用格式(英文):

Liu et al., 2012, Latest Research Progress on the Hepatitis B X-interacting Protein (HBXIP), Yixue Yichuanxue Yu Jibing Yanjiu (online) Vol.1 No.1 pp.1-5 (doi: 10.5376/mgdr.cn.2012.1.0001)

摘要 乙肝病毒 X 蛋白结合蛋白(HBXIP)是肝细胞癌变过程的一个关键因素, 它能在动物肌肉组织和恶性肿瘤组织中过表达。近年来研究显示: HBXIP 能与人体内多种蛋白结合。本文综述了 HBXIP 蛋白参与细胞凋亡与增殖、细胞周期进程、中心体复制、肿瘤细胞迁移等过程, 以期以 HBXIP 蛋白为靶标的新的抗乙肝病毒等药物设计提供基础。

关键词 乙肝病毒; 乙肝病毒 X 蛋白结合蛋白; 肿瘤; 抗乙肝病毒药物

Latest Research Progress on the Hepatitis B X-interacting Protein (HBXIP)

Liu Jianping^{1,2}, Shen Jie², Lan Wenxian², Gong Fuchun¹

1 College of Chemistry and Biochemical Engineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha, 410114;

2 State Key Laboratory of Bioorganic Natural Products and Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, CAS, Shanghai, 200032

✉ Corresponding author: gfc139@yahoo.com.cn; ✉ Authors

Abstract The hepatitis B X-interacting protein (HBXIP) is a key factor in the process of canceration of liver cells, which can overexpress in animal muscle tissue and malignant tumors tissue. In recent years, studies have shown that HBXIP can bind a variety of proteins of the human body. In this review, we summarized the latest advances on the studies about how HBXIP is involved in cell apoptosis and proliferation, cell cycle progression, centrosome replication, and tumor cell migration through interaction with other proteins, in order to rationally design new anti-hepatitis B virus drug using HBXIP as a target in the future.

Keywords Hepatitis B virus; HBXIP; Tumor; Anti-hepatitis B virus dru

乙肝病毒 X 蛋白结合蛋白(hepatitis B X-interacting protein, HBXIP)是一种细胞组成型表达的蛋白, 首次于肝癌细胞株 HepG2 中被发现, 通过酵母双杂交技术筛选作为乙肝病毒编码的蛋白 HBx 的作用因子。HBXIP 基因定位于人染色体 1p13.3, 其开放阅读框基因编码全长 173 个氨基酸, 分子量约为 19 kD (Melegari et al., 1998)。HBXIP 与 HBx 的 C 末端结合后降低 HBx 的活性, 从而改变乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)的复制周期, 同时抑制 HBx 对激活蛋白 1 (activating protein-1, AP-1)和内源性 HBV 启动子或增强子的反式激活作用, 从而影响乙肝病毒(HBV)的复制周期。

对 HBXIP 二级结构预测分析显示, 其存在一个潜在的亮氨酸拉链模序。HBXIP 氨基酸序列的第 93 位和第 117 位的 Thr 能分别被蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)和 II-型酪蛋白激酶(casein kinase II, CK-II)催化磷酸化。Garcia-Saez 等(2011)首次报道了 HBXIP 的 C 末端晶体结构, 显示该结构域有两种二聚体, 即 Roadblock/LC7 和 “face-to-face”。在 Roadblock/LC7 型模式中, 两单体的 Ser26 位于相反方向, 距离为 24.5 Å, 暴露在溶剂中; 而在 “face-to-face” 模式, 两个单体的 Ser26 位于二聚体界面并且与另一单体的 Asp80 使主链相互作用, 其不能磷酸化。进一步研究表明 HBXIP 蛋白残基 Thr36, 连接两个单体的亮氨酸拉链模序上的残基 Leu48、



Leu55 和 Ile62 参与了与 HBx 蛋白的相互作用。

目前研究表明, HBXIP 是一个多功能的调节蛋白, 可通过不同的分子机制发挥不同的调控作用。为了将来更好地开发抗乙肝病毒药物, 本文综述了近年来对 HBXIP 蛋白功能研究的最新进展。

1 HBXIP 与 hSuv3p 的相互作用

NTP 依赖的核酸解旋酶 Suv3p 属于 DExH-box 型 RNA 解旋酶 Ski2 家族, 首次发现于啤酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 细胞中, 定位于线粒体, 并在线粒体 RNA 中发挥监督作用(Stepien et al., 1992)。Suv3p 属于蛋白复合物线粒体降解体 (mitochondrial degradosome or MtEXO) 的一个亚基, 有脱氧核糖核酸外切酶活性(Dziembowski and Stepien, 2001; Dziembowski et al., 2003; Gagliardi et al., 2004)。研究指出, 人源 hSuv3p (human ATP-dependent RNA /DNA helicase protein) 呈现一个核编码的线粒体基因, 这是组成型表达基因的典型特征(Minczuk et al., 2005a)。hSuv3p 有多种底物的解旋酶活性, 且在细胞中具有多种生理作用, 包括维护端粒, DNA 修复和细胞周期关键点控制(Shu et al., 2004)。Minczuk 等(2005b)利用酵母双杂交系统从 HeLa 细胞中筛选了多个截短的 hSuv3p, 发现其 C 端结构域的 136 个氨基酸能够与 HBXIP 结合, 且是主要结合位点, 该结合部位与 hSuv3p 酶线粒体输入和结构稳定性有关, 当两者形成复合物时, 其显示出了核胞质定位的特点。

2 HBXIP 对细胞凋亡和增殖的影响

2.1 HBXIP 通过两个途径抑制细胞凋亡

Survivin 基因于 1997 年被发现并鉴定为一种新的凋亡抑制基因(Ambrosini et al., 1997), 是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis, IAP)家庭中最小的成员。它在胚胎发育时期表达, 与中心体复制和有丝分裂相关(Deveraux and Reed, 1999)。IAP 分子特征性地存在一个或多个有近 70 个氨基酸组成的杆状病毒 IAP 重复结构域(BIR)。BIR 结构域在抗细胞凋亡中起关键性作用(Bourhis et al., 2007), 这种作用主要通过 BIR 功能区和两个 BIR 功能区之间的连接序列直接与 caspase 家族蛋白结合来进行。Survivin 只包含一个 BIR 区域, 处于其 N 端; 另外, 与其他 IAP 家族成员不同, 其 C 端并不存在一个由 7 个半胱氨酸和一个组氨酸残基组成的环指结构, 而代之以长的 α 螺旋无规卷曲(Bourhis et al., 2007)。因此,

survivin 需要一个伴侣蛋白发挥其抑制活性, 这就是 HBXIP。HBXIP 与 survivin 可通过 HBx 相互作用形成复合物, 并与 pro-caspase-9 结合, 阻止它被凋亡酶激活因子 Apaf-1 招募, 抑制线粒体或细胞色素 c 介导的凋亡途径, 从而选择性地抑制 caspase 蛋白酶活性(Marusawa et al., 2003)。HBXIP 在细胞凋亡中发挥桥梁作用, 而单独的 survivin 或 HBXIP 均不能诱发这一效应。

在细胞凋亡的调节机制中, p27 蛋白是一种细胞周期依赖性激酶抑制剂。有相关研究结果表明, p27 蛋白的过表达可能促进某些细胞的凋亡(白斌等, 2000, 西安医科大学学报(中文版), 21 (6): 609-610, 614; Jin et al., 1997)。张晓东等(2005)人采用脂质体法对人肝癌细胞 H7402 进行基因转染, 研究结果表明, 当瞬时转染 HBx 基因可促进肝癌细胞 H7402 发生凋亡, 细胞凋亡发生率明显升高; 而当 pcDNA3-hbxip 质粒与 pCMV-hbx 质粒共同进行瞬时转染时, 细胞凋亡发生率有所下降, p27 的表达水平发生下调。因此, HBXIP 蛋白可抑制 HBx 蛋白介导的凋亡效应。

2.2 HBXIP 通过三个途径促进细胞增殖

细胞的正常生长需要细胞周期中各种调节因子间相互调控的平衡。这些调节因子主要有: 细胞周期蛋白、CDK 抑制蛋白(cyclin dependent kinase inhibitors, CDKIs)和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs), 还有 p27 和 CIP/KIP 家族周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKI)等成员(Wikman and Kettunen, 2006; Gossel and Hinds, 2006)。其中细胞周期蛋白是细胞周期的正调节因子, 其表达的异常是导致肿瘤恶性转变并侵袭生长转移的重要因素(Pines, 1995)。p21 和 p27 属于细胞周期负调控因子(CKIs) KIP1 家族的成员。Wang 等(2007)对乳腺癌 MCF-7 细胞、肝癌 H7402 细胞和正常肝细胞 L-O2 稳定转染 pcDNA3-hbxip 后, 发现 HBXIP 过表达能上调细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E 表达和下调 p21、p27 表达的作用, 进而调控细胞由 G1 期进入 S 期, 从而促进细胞增殖(王凤泽等, 2007a)。

众所周知, 端粒酶激活在原发性肝癌(primary hepatocarcinoma)的发生中与病毒感染有着密切关系, 端粒酶的激活也被认为是促进肿瘤细胞增殖的关键步骤, 其关键亚基-人端粒酶逆转录酶(human



telomerase reverse transcriptase, hTERT)在转录和后转录水平都调节着细胞衰老与凋亡, 且 hTERT 基因的转录激活是 hTERT 功能和端粒酶活性的重要限速步骤。有研究揭示了 HBXIP 能通过调节 hTERT 表达水平来促进细胞增殖(Wang et al., 2008), 主要在三个水平调节 hTERT: 包括提高 hTERT 转录水平及其端粒酶活性, 上调其在人间质干细胞 BMMS-03 中的表达。

核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)是一个具多种调节作用的核转录因子, 能对许多细胞因子、生长因子转录进行调节, 还参与调节细胞增殖和凋亡, 且能通过调控多种基因的表达而参与免疫反应和肿瘤发生等过程, 与肿瘤的发生发展、侵袭转移、凋亡控制密切相关(Wulczyn et al., 1996; Pahl, 1999; Tak et al. and Firestein, 2001; Karin, 2006)。研究发现, 在肝癌细胞系 H7402 细胞过表达 HBXIP 后, NF- κ B 的转录活性明显增强。此外, 提取 H7402 细胞的核蛋白, 经免疫印迹检测, 细胞核中 p65/NF- κ B 的水平明显增加(王凤泽等, 2007b)。当应用 RNA 干扰技术抑制了细胞内源性的 HBXIP 基因表达后, 则出现与上述结果相反的效果。此研究表明, HBXIP 可增加 NF- κ B 亚单位 p65 的表达水平, 进而发挥 NF- κ B 促转录调控作用。因此, HBXIP 可通过调控 NF- κ B 信号途径而促进细胞增殖。

3 HBXIP 调节中心体的复制

在细胞分裂中, 中心体是微管组织形成中心和细胞周期进程的一个调节子, 它的功能失常可能和癌症的发生密切相关。Fujii 等(2006)认为 HBXIP 是中心体复制的调节子, 且是 HeLa 人类癌细胞和初级大鼠胚胎纤维母细胞两极纺锤体形成所必须的。他们通过 RNA 干扰的 knock-down 实验和基因感染过表达的实验表明 HBXIP 在细胞分裂时调节中心体的动力学形成。反义介导的 knock-down HBXIP 表达使体内肝细胞再生严重受损, 导致细胞复制减少和大量的细胞凋亡。

此外, 在细胞分裂的前中期, HBXIP 能和 HBx 的 C 末端特异性地形成复合物, 且两者共同定位于中心体, 最终导致中心体复制过多进而产生三极或多极纺锤体(Fujii et al., 2006); 而在 HBXIP 缺乏的 HeLa 细胞胞质分裂时期, 由于中心体复制受到影响, 大部分细胞未完成分裂, 最终导致细胞凋亡。

4 HBXIP 促进乳腺癌细胞迁移

细胞迁移是肿瘤转移的重要过程, miRNAs 在肿瘤转移中发挥着重要作用。Hu 等(2011)研究发现 miRNA-520b 通过作用于 HBXIP 和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)抑制乳腺癌细胞迁移。对三种不同转移倾向的乳腺癌细胞系中 HBXIP 和 miRNA-520b 的表达水平进行研究, 发现 HBXIP 在不同转移能力乳腺癌细胞系中表达水平有明显差异, 说明 HBXIP 能够促进乳腺癌细胞迁移, 其可能的机制是 HBXIP 在调节乳腺癌细胞的迁移过程中受到了 miRNA-520b 的靶向调节(张建丽, 2011)。最近有文献报道, HBXIP 通过 ERK1/2/NF- κ B 信号上调 CD46、CD55 和 CD59 来保护乳腺癌细胞(Cui et al., 2012)。

5 展望

本文对生物中 HBXIP 的发现、表达及其与各种结合蛋白的相互作用进行了相关叙述, 这些结合蛋白在细胞内都有着不同的功能, 这表明 HBXIP 蛋白功能较多。本文还总结了 HBXIP 蛋白在细胞凋亡、增殖, 中心体复制、线粒体稳定、以及肿瘤细胞迁移等方面发挥的功能, 有助于了解其与乙肝、肝癌等疾病发生的相关性, 从而对以 HBXIP 作为靶点开发新的抗乙肝病毒等药物具有一定的指导意义。

作者贡献

刘剑平负责调阅文献, 论文的框架构建及撰写; 申杰协助调阅文献, 修改文章; 蓝文贤负责文章格式的修正, 并协助解决文献中的难点问题; 龚福春为本文通讯作者。

致谢

感谢中科院上海有机所生命有机国家重点实验室曹春阳课题组成员在本文撰写中的指导与支持, 同时感谢两位匿名同行评审人的评审意见与修改建议。

参考文献

- Ambrosini G, Adida C., and Altieri D.C., 1997, A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma, *Nat. Med.*, 3(8): 917-921 <http://dx.doi.org/10.1038/nm0897-917> PMID:9256286
- Bourhis E., Hymowitz S.G., and Cochran A.G., 2007, The mitotic regulator survivin binds as a monomer to its functional interactor Borealin, *J. Biol. Chem.*, 282(48): 35018-35023 <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M706233200>



- PMid: 17881355
- Cui W., Zhao Y., Shan C., Kong G., Hu N., Zhang Y., Zhang S., Zhang W., Zhang Y., Zhang X., and Ye L., 2012, HBXIP upregulates CD46, CD55 and CD59 through ERK1/2/NF- κ B signaling to protect breast cancer cells from complement attack, *FEBS Lett.*, 586(6): 766-71 <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2012.01.039> PMid: 22293503
- Deveraux Q.L., and Reed J.C., 1999, IAP family proteins: suppressors of apoptosis, *Genes Dev.*, 13(3): 239-252 <http://dx.doi.org/10.1101/gad.13.3.239>
- Dziembowski A., Piwowarski J., Hoser R., Minczuk M., Dmochowska A., Siep M., van der Spek H., Grivell L., and Stepien P.P., 2003, The yeast mitochondrial degradosome. Its composition, interplay between RNA helicase and RNase activities and the role in mitochondrial RNA metabolism, *J. Biol. Chem.*, 278(3): 1603-1611 <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M208287200> PMid: 12426313
- Dziembowski A., and Stepien P.P., 2001, Genetic and biochemical approaches for analysis of mitochondrial degradosome from *Saccharomyces cerevisiae*, *Methods Enzymol.*, 342: 367-378 [http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879\(01\)42559-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0076-6879(01)42559-6)
- Fujii R., Zhu C., Wen Y., Marusawa H., Bailly-Maitre B., Matsuzawa S., Zhang H., Kim Y., Bennett C.F., Jiang W., and Reed J.C., 2006, HBXIP, cellular target of hepatitis B virus oncoprotein is a regulator of centrosome dynamics and cytokinesis, *Cancer Res.*, 66(18): 9099-9107 <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1886> PMid:16982752
- Gagliardi D., Stepien P.P., Temperley R.J., Lightowlers R.N., and Chrzanowska-Lightowlers Z.M., 2004, Messenger RNA stability in mitochondria: Different means to an end, *Trends Genet.*, 20(6): 260-267 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2004.04.006> PMid:15145579
- Garcia-Saez I., Lacroix F.B., Blot D., Gabel F., and Skoufias D.A., 2011, Structural characterization of HBXIP: The protein that interacts with the anti-apoptotic protein survivin and the oncogenic viral protein HBx, *J. Mol. Biol.*, 405(2): 331-340 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2010.10.046> PMid:21059355
- Grossel M.J., and Hinds P.W., 2006, From cell cycle to differentiation: An expanding role for cdk6, *Cell Cycle*, 5(3): 266-270 <http://dx.doi.org/10.4161/cc.5.3.2385> PMid: 16410727
- Hu N., Zhang J., Cui W., Kong G., Zhang S., Yue L., Bai X., Zhang Z., Zhang W., Zhang X., and Ye L., 2011, miR-520b regulates migration of breast cancer cells by targeting hepatitis B X-interacting protein and interleukin-8, *J. Biol. Chem.*, 286(15): 13714-13722 <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.204131> PMid:21343296 PMCID:3075715
- Jin L., Qian X., Kulig E., Sanno N., Scheithauer B.W., Kovacs K., Young W.F. Jr, and Lloyd R.V. 1997, Transforming growth factor2beta receptor II, and p27Kip1 expression in nontumorous and neoplastic human pituitaries, *Am. J. Pathol.*, 151(2): 509-519 PMid:9250163 PMCID:1858020
- Karin M., 2006, Nuclear factor- κ B in cancer development and progression, *Nature*, 441(7092): 431-436 <http://dx.doi.org/10.1038/nature04870> PMid:16724054
- Marusawa H., Matsuzawa S., Welsh K., Zou H., Armstrong R., Tamm I., and Reed J.C., 2003, HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression, *EMBO J.*, 22(11): 2729-2740 <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/cdg263> PMid:12773388 PMCID:156760
- Melegari M., Scaglioni P.P., and Wands J.R., 1998, Cloning and characterization of a novel hepatitis B virus x binding protein that inhibits viral replication, *J. Virol.*, 72(3): 1737-1743 PMid:9499022 PMCID:109461
- Minczuk M., Lilpop J., Boros J., and Stepien P.P., 2005a, The 5' region of the human hSUV3 gene encoding mitochondrial DNA and RNA helicase: Promoter characterization and alternative pre-mRNA splicing, *Biochim. Biophys. Acta*, 1729(2): 81-87
- Minczuk M., Mroczek S., Pawlak S.D., and Stepien P.P., 2005b, Human ATP-dependent RNA/DNA helicase hSuv3p interacts with the cofactor of survivin HBXIP, *FEBS J.*, 272(19): 5008-5019 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04910.x> PMid:16176273
- Pahl H.L., 1999, Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors, *Oncogene*, 18(49): 6853-6866 <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1203239> PMid:10602461
- Pines J., 1995, Cyclins, CDKs and cancer, *Semin. Cancer Biol.*, 6(2): 63-72 <http://dx.doi.org/10.1006/scbi.1995.0009> PMid: 7647308
- Shu Z., Vijayakumar S., Chen C.F., Chen P.L., and Lee W.H., 2004, Purified human SUV3p exhibits multiple-substrate unwinding activity upon conformational change, *Biochemistry*, 43(16): 4781-4790 <http://dx.doi.org/>



- 10.1021/bi0356449 PMid:15096047
- Stepien P.P., Margossian S.P., Landsman D., and Butow R.A., 1992, The yeast nuclear gene *suvs3* affecting mitochondrial post-transcriptional processes encodes a putative ATP-dependent RNA helicase, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 89(15): 6813-6817 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.15.6813>
- Tak P.P., and Firestein G.S., 2001, NF-kappa B: A key role in inflammatory diseases, *J. Clin. Invest.*, 107(1): 7-11 <http://dx.doi.org/10.1172/JCI11830> PMid: 11134171 PMCid: 198552
- Wang F.Z., Sha L., Qiao L., Wu L.Y., Zhang X.D., and Ye L.H., 2007a, Promotion of transcriptional activity of NF- κ B mediated by HBXIP in hepatoma cells, *Shengwuhuaxue Yu Shengwuwuli Jinzhan (Progress in Biochemistry and Biophysics)*, 34(11): 1197-1201 (王凤泽, 沙丽, 乔玲, 吴莲英, 张晓东, 叶丽虹, 2007a, 乙肝病毒 X 蛋白结合蛋白(HBXIP)增强肝癌细胞 NF- κ B 转录活性的实验研究, *生物化学与生物物理进展*, 34(11): 1197-1201)
- Wang F.Z., Sha L., Ye L.H., and Zhang X.D., 2008, Promotion of cell proliferation by HBXIP via upregulation of human telomerase reverse transcriptase in human mesenchymal stem cells, *Acta Pharmacol. Sin.*, 29(1): 83-89 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00729.x> PMid:18158869
- Wang F.Z., Sha L., Zhang W.Y., Wu L.Y., Qiao L., Li N., Zhang X.D., and Ye L.H., 2007, Involvement of hepatitis B X-interacting protein (HBXIP) in proliferation regulation of cells, *Acta Pharmacol. Sin.*, 28(3): 431-438 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00531.x> PMid:17303008
- Wang F.Z., Wu L.Y., Qiao L., Zhang X.D., and Ye L.H., 2007b, Effect of hepatitis B virus X-interacting protein (HBXIP) on cell cycle, *Zhongguo Shengwuhuaxue Yu Fenzishengwu Xuebao (Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biol)*, 23(06): 487-491 (王凤泽, 吴莲英, 乔玲, 张晓东, 叶丽虹, 2007b, 乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白(HBXIP)对细胞周期的影响, *中国生物化学与分子生物学报*, 23(06): 487-491)
- Wikman H., and Kettunen E., 2006, Regulation of the G1/S phase of the cell cycle and alterations in the RB pathway in human lung cancer, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 6(4): 515-530 <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.6.4.515> PMid: 16613540
- Wulczyn F.G., Krappmann D., and Scheidereit C., 1996, The NF- κ B/Rel and I κ B gene families: mediators of immune response and inflammation, *J. Mol. Med.*, 74(12): 749-769 <http://dx.doi.org/10.1007/s001090050078> PMid:8974017
- Zhang J.L., 2011, Mechanism of HBXIP on regulating migration of breast cancer cells and investigate of HBXIP protein purification condition, Thesis for M.S., Nankai University, Supervisor: Ye L.H., pp.33-40 (张建丽, 2011, HBXIP 调节乳腺癌细胞迁移的分子机制及其蛋白纯化条件的探索, 硕士学位论文, 南开大学, 导师: 叶丽虹, pp.33-40)
- Zhang X.D., Ma H.T., Ye L.H., Dong N., Shi Z.W., Sha L., and Wang H.H., 2005, Effect of hepatitis interacting protein on apoptosis induced by hepatitis B virus X protein, *Zhongguo Shengwuhuaxue Yu Fenzishengwu Xuebao (Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biol)*, 21(03): 402-406 (张晓东, 马宏涛, 叶丽虹, 东楠, 史志蔚, 沙丽, 王洪辉, 2005, HBXIP 基因对乙肝病毒 X 蛋白诱导细胞凋亡的影响, *中国生物化学与分子生物学报*, 21(03): 402-406)