

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.11.11

MHC- I 类分子抗原递呈与病毒免疫逃逸

刘莹,王团结,吴思捷,赵俊杰,康凯,万建青,姚文生*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2016-12-29 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 11-0071-07 [中图分类号] S852.65

[摘要] 阐述主要组织相容性复合体(MHC) I 类分子递呈抗原过程,分析病毒干扰 MHC- I 类分子抗原递呈所采取的策略,以期揭示病毒的免疫逃逸机制,为病毒疫苗的研制提供一定的思路。

[关键词] 主要组织相容性复合体 I 类分子;抗原递呈;病毒;免疫逃逸

MHC- I Antigen Presentation and Viral Immune Evasion

LIU Ying, WANG Tuan-jie, WU Si-jie, ZHAO Jun-jie, KANG Kai, WAN Jian-qing, YAO Wen-sheng*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: YAO Wen-sheng, E-mail: 1196314953@qq.com

Abstract: This paper describes the progress of antigen presentation mediated by major histocompatibility complex I (MHC- I) molecule, as well as the countermeasures and specific molecular mechanisms exploited by viruses to evade this type of immunity, which are helpful for understanding the mechanisms associated with viral immune evasion and contribute to the development of viral vaccines.

Key words: major histocompatibility complex I molecule; antigen presentation; virus; immune evasion

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是一个与机体免疫反应密切相关的基因群,最早发现于不同动物间对移植物的排斥反应。MHC- I 类分子是一条由 MHC- I 基因编码的重链(Heavy chain, HC)和一条由非 MHC 基因编码的 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2m)通过二硫键构成的异源二聚体,在机体内所有有核细胞及血小板的表面均有表达,是机体细胞免疫应答过程中最重要的“桥梁”分子,其免疫功能是将内源性抗原递呈给 CD8⁺ T 细胞,从而激活细胞毒性 T 淋巴细

胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)。CTL 是机体细胞免疫中重要的效应细胞,病毒特异性 CTL 可以杀伤病毒感染的靶细胞,但其杀伤效应受 MHC 分子限制。病毒是严格的细胞内寄生微生物,机体在清除细胞内寄生的病毒过程中,细胞免疫发挥着极其重要的作用。而病毒在长期进化中,也获得了很多对抗宿主免疫的手段和机制,以确保其能够持续存活,这种现象通常称为免疫逃逸。抑制感染细胞 MHC- I 类分子对其抗原的递呈,逃避 CTL 的识别和杀伤,是其实现免疫逃逸的一个重要策略。分析 MHC- I

基金项目: 北京市科技计划项目(D151100002515003)

作者简介: 刘莹,硕士,从事兽用生物制品检验与动物实验管理工作。

通讯作者: 姚文生。E-mail: 1196314953@qq.com

类分子抗原递呈与病毒免疫逃逸的关系,有助于揭示病毒的免疫逃逸机制,从而为病毒疫苗的研制提供一定的思路。

1 MHC-I 类分子抗原递呈过程

MHC-I 类分子递呈内源性抗原的过程主要包括三个阶段:抗原肽段的产生、抗原肽段由胞质向内质网的转运、肽段与 MHC-I 类分子的组装(图 1)。

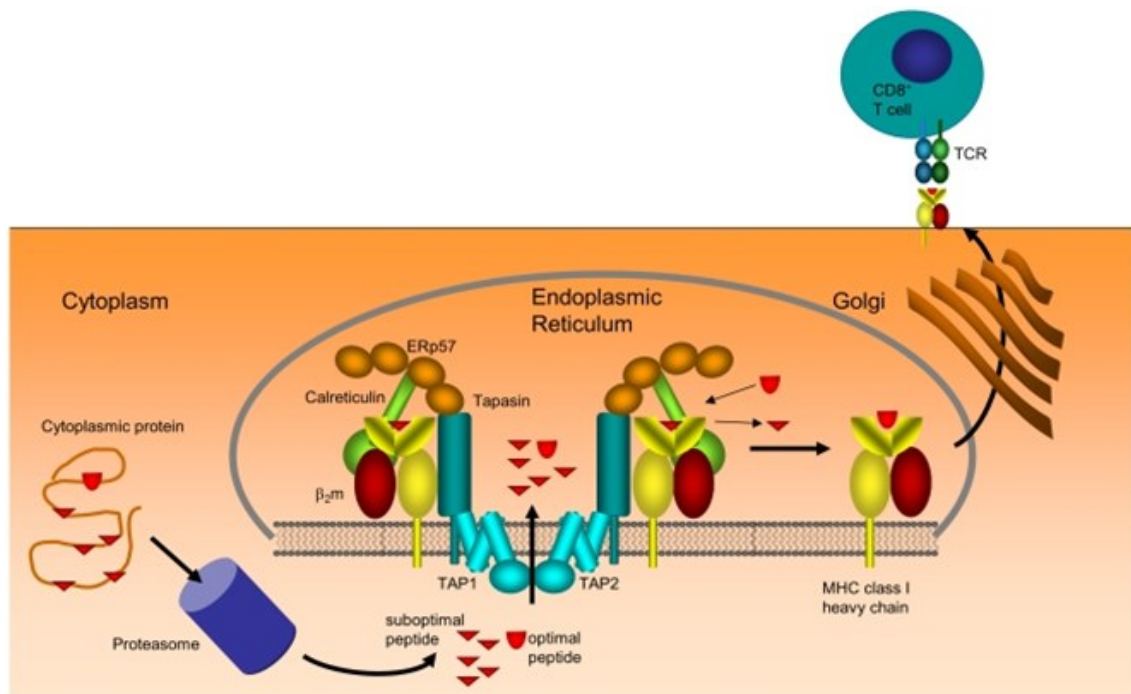


图 1 MHC-I 类分子抗原递呈过程^[1]

Fig 1 The process of MHC class I antigen presentation

1.1 由蛋白酶体水解产生肽段 细胞内一切异常的蛋白,如一些变性的、错误折叠的蛋白质以及肿瘤抗原、病毒感染细胞表达的病毒抗原、胞内寄生虫(虫)表达的抗原、基因工程细胞内表达的抗原都会受到降解。通常有一小分子的泛素(ubiquitin)附着在这些被蛋白水解酶靶定的蛋白质上,通过蛋白酶体降解^[2]。蛋白质靶肽链在蛋白酶体的作用下首先去折叠(unfolding),然后泛素得到释放,通过蛋白酶体中央隧道后的蛋白质被降解成肽段,最终产生大量的小肽(8~10个氨基酸)^[3]。

1.2 肽段由胞质向内质网的转运 胞质中产生的抗原肽转运到内质网的过程中,抗原加工相关转运体(transporter associated with antigen processing, TAP)发挥着主要作用^[4]。TAP是由TAP1和TAP2两种蛋白组成的一种跨膜的异二聚体。TAP专门

转运与MHC-I类分子结合的肽段,因为8~10个氨基酸肽段与TAP的亲性和最高,这一长度的肽也最适宜与MHC-I类分子结合。此外,ERp57和TAP相关蛋白tapasin(TAP-associated protein)等伴侣分子也参与到了抗原肽从胞质转运到内质网的过程中^[5]。

1.3 肽段与MHC-I类分子的组装 MHC-I类分子的HC和 β_2m 在内质网的多聚核糖体上合成后,在伴侣分子的参与下组装成稳定的MHC-I类分子。其中,钙联蛋白(calnexin)是参与MHC-I类分子组装的主要伴侣分子,它是内质网中的一种固有膜蛋白,可以促进多肽链的折叠^[6]。钙联蛋白解离后,MHC-I类分子与伴侣分子钙网蛋白(calreticulin)结合,进行进一步的折叠组装^[7]。当tapasin把TAP转运到MHC-I类分子附近时,

MHC-I 类分子能够捕获 TAP 转运的短肽,而未能被捕获的短肽将被迅速降解^[8]。在内质网中,与抗原肽结合的 MHC-I 类分子通过内质网的特殊通道离开,并经过高尔基体表达达到细胞表面,从而激活 CD8⁺T 细胞(图 1),杀伤被感染细胞。然而,没有与抗原肽结合的 MHC-I 类分子则通过内质网的另一种通道离开,然后被很快降解,或者短暂地表达在细胞表面而通过内化被降解或回收^[9]。

2 病毒干扰 MHC-I 类分子抗原递呈机制

鉴于 MHC-I 类分子抗原递呈是 CTL 识别和杀伤病毒感染细胞的重要前提,许多病毒采用不同的策略来干扰 MHC-I 类分子抗原递呈过程。

2.1 抑制抗原肽的产生 抗原肽的产生需要蛋白酶体的参与,而有的病毒能够产生抵抗蛋白酶体降解的蛋白。例如四型人类疱疹病毒(Epstein-Barr virus,EBV)的 EBNA-1 蛋白 N 端具有 238 个氨基酸长度的甘氨酸和丙氨酸的重复序列(GAr),能够抵抗蛋白酶体的降解作用^[10]。此外,蛋白酶体对抗原肽 C 末端的剪切对于 CTL 的识别起到关键性的作用。Beekman^[11]等人的研究发现,能够识别 Moloney 型鼠白血病病毒(Moloney murine leukemia virus,Mo-MLV)抗原肽 SSWDFITV 表位的 CTL 可以识别 Mo-MLV 诱导的肿瘤细胞,但是这种 CTL 并不能识别 Friend 型鼠白血病病毒(Friend murine leukemia virus,Fr-MLV)诱导的肿瘤细胞。进一步的研究表明,Fr-MLV 的潜在表位与 Mo-MLV 的 SSWDFITV 表位只有一个氨基酸的不同,正是这一个氨基酸的变化,破坏了抗原肽 C 末端的锚定序列,从而不能被蛋白酶体正确地降解成目的抗原肽。Gilbert^[12]等人的研究发现,人巨细胞病毒(Human cytomegalovirus, HCMV)的磷蛋白 65(pp65),具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的活性,能够特异性的磷酸化此病毒的 IE-1 蛋白,从而抵御蛋白酶体的降解。另一方面,HIV 的 Tat 蛋白能够结合蛋白酶体,并抑制蛋白酶体的活性^[13]。

2.2 干扰抗原肽的转运

2.2.1 干扰 TAP 的功能 在细胞质中经过蛋白酶体产生的抗原肽主要是通过 TAP 转运至内质网

中,由于 TAP 的重要作用,许多病毒能够通过影响 TAP 对抗原肽的转运而抑制 MHC-I 类分子抗原递呈过程。已有研究表明,TAP 转运抗原肽主要包括两个步骤。第一步是 TAP 与抗原肽的结合,这一过程不需要消耗 ATP。抗原肽与 TAP 结合后能够缓慢地引起 TAP 构像的变化,从而引起 TAP 与 ATP 的结合,最终在水解 ATP 消耗能量的情况下将抗原肽转运至内质网中。疱疹病毒(Herpes virus, HSV)编码的蛋白 ICP47 能够竞争性地与 TAP 抗原肽结合位点结合,而且 ICP47 的这种结合力比抗原肽的高出 10~1000 倍,因此 ICP47 能够在初始阶段阻碍抗原肽的转运^[14]。进一步的研究发现,ICP47 不仅能够干扰 TAP 与底物的结合,而且 ICP47 形成的长发卡结构能够阻塞 TAP 的转运通道^[15]。人巨细胞病毒(Human cytomegalovirus, HCMV)的 US6 蛋白能够结合 TAP 并影响后者与 ATP 的结合,从而使 TAP 对抗原肽的转运失去能量支持^[16]。与 HSV 和 HCMV 类似,伪狂犬病毒(Pseudorabies virus, PrV)也能够干扰 TAP 的活性,而且负责干扰 TAP 活性的基因与 PrV 的毒力有关^[17]。

2.2.2 干扰 tapasin 分子的功能 转运到内质网中的抗原肽需要在抗原肽结合复合体(peptide loading complex, PLC)中与 MHC-I 类分子结合,在此过程中起主要作用的 PLC 成分是 tapasin 分子^[18]。而 HCMV 的 US3 蛋白^[19]和腺病毒(Adenovirus)的 E3-19K 蛋白^[20]都能通过影响 tapasin 分子的功能抑制抗原肽的递呈。此外, HCMV 能够通过抑制 tapasin 的转录来破坏 PLC 的功能,从而抑制抗原肽的递呈^[21]。

2.3 下调细胞表面 MHC-I 类分子水平 结合抗原肽的 MHC-I 类分子表达达到细胞表面后, MHC-I 类分子 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 区形成的抗原肽结合域与 CD8⁺T 细胞的 TCR 结合, MHC-I 类分子的保守区与 CD8⁺T 细胞表面的糖蛋白 CD8 结合,从而共同激活 CTL, 由 CTL 裂解受感染细胞。因此,病毒抑制 MHC-I 类分子抗原递呈过程最广泛而有效的方式是下调细胞表面 MHC-I 类分子水平。主要有两种较常见的途径,一种是通过增强细胞表面现存 MHC-I

类分子的内化作用,从而降低细胞表面的 MHC-I 类分子水平;另一种是减少到达细胞表面的 MHC-I 类分子数量。

2.3.1 增强细胞表面 MHC-I 类分子的内化作用

Huang 等^[22]的研究表明,马疱疹病毒 1 型(Equine herpesvirus type 1, EHV-1)的 pUL56 蛋白能加速细胞表面 MHC-I 类分子的内化作用并且使内化的 MHC-I 类分子通过溶酶体降解,而这种内化作用是由发动蛋白(dynamin)酪氨酸激酶(tyrosine kinase)参与的。类似现象也出现在卡波西肉瘤相关的疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)和 EBV 感染的细胞中。KSHV 的 K3 和 K5 蛋白具有 E3 泛素连接酶活性,能够通过结合 MHC-I 类分子而使其泛素化,进而引起 MHC-I 类分子的内化并被蛋白酶体降解^[23]。与 K3 和 K5 相比,EBV 的 BDLF3 蛋白虽然没有 E3 泛素连接酶活性,但 BDLF3 也能引起 MHC-I 类分子的泛素化,并通过蛋白酶体降解。作者推测 BDLF3 有能力招募细胞内其他的 E3 泛素连接酶而发挥作用^[24]。此外,HIV 的 Nef 蛋白能够诱导细胞表面 MHC-I 类分子的细胞内吞作用,而这种内吞作用是由 ADP 核糖基化因子 6 (ARF6)介导的^[25]。最近的研究发现,Nef 能够结合 MHC-I 的胞质尾区形成 Nef-MHC-I 复合物,该复合物能够被转运到初级内体、次级内体以及反面高尔基体管网状结构中,从而阻碍 MHC-I 的循环利用^[26]。

2.3.2 减少到达细胞表面的 MHC-I 类分子数量

虽然病毒诱导 MHC-I 类分子的内化能够有效降低细胞表面的 MHC-I 类分子水平,但是为了更高效地逃逸 CTL 的识别和杀伤,病毒往往更加关注新合成的 MHC-I 类分子,降低其到达细胞表面的水平,避免这些新合成的 MHC-I 类分子有效结合病毒抗原肽。

2.3.2.1 引起 MHC-I 类分子在内质网/高尔基体(ER/Golgi)的滞留

为降低新合成 MHC-I 类分子到达细胞表面的水平,牛痘病毒(Cowpox virus)的 CPXV203 蛋白能够与内质网中新合成并组装的 MHC-I 类分子相互作用,并使后者滞留在内质网

中,抑制 MHC-I 类分子往高尔基体的转运,且 C 端的 KTEL 序列对于 CPXV203 蛋白的功能是必须的^[27]。此外,Ziegler 等^[28]的研究发现鼠巨细胞病毒(Murine cytomegalovirus, MCMV)编码的 m152 蛋白能够直接与 MHC-I 类分子相互作用,从而将其滞留于内质网-高尔基体过渡部位(ERGIC)。Abendroth 等^[29]的研究表明,带状疱疹病毒(VZV)能够将 MHC-I 类分子滞留于高尔基体中,从而抑制其表达至细胞表面。

2.3.2.2 引起 HC 或者 MHC-I 类分子的降解

HCMV 的 US2 和 US11 诱导新合成的 HC 经过 Sec61 复合体重新进入细胞质内并且很快被蛋白酶体降解^[30]。进一步的研究发现,在细胞内质网中,US11 主要通过招募 E3 泛素连接酶 TMEM129 来快速降解 MHC-I,而且这种降解速度远大于 MHC-I 的合成速度。然而,US11 的胞质尾区结构能够防止 US11 被 TMEM129 快速降解^[31]。类似的,人类 T 细胞白血病病毒 1 型(Human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1)的 p12(1)蛋白能够结合 HC,从而抑制 HC 与 β_2m 蛋白的组装,进而诱导 HC 被蛋白酶体降解^[32]。相对于上述结合 HC 的病毒蛋白,MCMV 的 m06(gp48)蛋白能够结合载有抗原肽的 MHC-I 类分子,并且使这些分子离开内质网,进入高尔基体后直接进入溶酶体被降解,而不是到达细胞表面^[33]。人疱疹病毒 7 型(Human herpesvirus 7, HHV-7)的 UL21 蛋白能够与刚折叠的未结合抗原肽的 MHC-I 类分子相互作用,进而将 MHC-I 类分子转运至溶酶体中,使之被降解^[34]。最近,Du 等^[35]的研究结果表明,猪繁殖与呼吸综合征病毒(Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)的非结构蛋白 1 α (Nsp1 α)能够与 HC 和 β_2m 相互作用,从而促进 HC 和 β_2m 经泛素-蛋白酶体途径的降解。

2.3.2.3 抑制 MHC-I 类分子 HC 和 β_2m 基因的转录

为了从源头减少到达细胞表面的 MHC-I 类分子的数量,有些病毒能够影响 MHC-I 类分子 HC 和 β_2m 基因的转录。如人类致癌腺病毒 12 (human oncogenic adenovirus 12, Ad12)的 E1A 蛋白

和 HIV-1 的 Tat 蛋白都能抑制 HC 和 β_2m 基因的转录。牛和人乳头瘤病毒的 E5 和 E7 是癌蛋白,早期表达于高尔基体和内质网,能够降低 MHC-I 的 mRNA 水平^[36],而 KSHV 通过病毒 FLICE 抑制蛋白(vFLIP)和病毒 IFN 调控因子 1(vIRF1)调控 MHC-I 转录^[37]。此外,高致病性猪繁殖与呼吸综合征病毒(HP-PRRSV)的非结构蛋白 4(Nsp4)能够结合到 β_2m 基因的启动子上,从而抑制该基因的转录活动^[38]。

3 展 望

许多病毒可在 MHC-I 类分子抗原递呈所涉及的各个方面进行干扰:抑制抗原肽的产生、干扰抗原肽的转运、增强细胞表面 MHC-I 类分子的内化作用、引起 MHC-I 类分子在内质网/高尔基体的滞留、引起 HC 或者 MHC-I 类分子的降解、抑制 MHC-I 类分子 HC 和 β_2m 基因的转录等。虽然不同的病毒采取的干扰策略不同,但最终目的都是通过干扰 MHC-I 类分子抗原递呈,而有效地逃避 CTL 的识别和杀伤,得以在宿主细胞内存活。

深入研究病毒干扰 MHC-I 类分子抗原递呈的分子机制有助于揭示病毒的免疫逃逸机制,为病毒疫苗的研制提供一定的思路。有些病毒蛋白发挥重要干扰作用,可以成为开发新型病毒疫苗的理想靶标。首先,可选择性的敲除某些干扰 MHC-I 类分子抗原递呈的病毒复制非必需蛋白,从而为弱毒疫苗的成功研制提供一定的保障。如敲除 EHV-1 的 pUL56 和 HIV 的 Nef 基因,能够明显降低母源病毒的毒力^[39-40],这说明 pUL56 和 Nef 干扰 MHC-I 类分子抗原递呈的功能可能是影响相应病毒毒力的重要原因,从而为 EHV-1 和 HIV 的弱毒苗以及其他病毒的弱毒苗研制提供了一条重要思路。其次,可以选择性的去除或者突变掉某些病毒蛋白的关键性氨基酸位点,从而在保证该蛋白免疫原性的同时,避免该蛋白对 MHC-I 类分子抗原递呈的干扰。例如,虽然 PRRSV Nsp1(Nsp1 α +Nsp1 β)中含有两处线性表位(54~59aa 和 157~163aa)^[41],但表达 Nsp1(Nsp1 α +Nsp1 β)的重组腺病毒不但不能诱导机体产生良好的免疫应答,反而能够明显抑制

宿主的免疫反应,进而抑制猪瘟疫疫苗的免疫效果^[42]。造成这种现象的原因可能与 Nsp1 α 和 Nsp1 β 抑制宿主的干扰素通路^[43]以及 Nsp1 α 干扰 MHC-I 类分子抗原递呈密切相关^[37]。而 Nsp1 α 锌指结构域的关键四个氨基酸位点的突变(8、10、25、28 位的半胱氨酸突变成丝氨酸)能够使其失去对 MHC-I 类分子抗原递呈的影响^[35]。为此,我们在制备含有 Nsp1 α 的疫苗时,特别是病毒载体疫苗及 DNA 疫苗时,可以选择性地突变上述四个氨基酸位点,从而避免不必要的免疫抑制作用。

近年来,随着我国畜牧业养殖集约化程度的不断提高以及病原微生物的混合感染,使疾病的复杂程度不断加剧,对疾病的控制也越来越难,最终导致养殖业对疫苗的依赖现象越来越严重,进而对疫苗的免疫效果提出了更高的要求。特别是针对能够引起动物机体免疫抑制的病毒,如禽白血病、马立克氏病以及猪的繁殖与呼吸综合征病毒、猪圆环病毒 2 型等,疫苗的研制过程中应该充分考虑到本病疫苗对机体整体免疫和其他疫苗免疫效果的影响。而对病毒干扰 MHC-I 类分子抗原递呈分子机制的研究不仅有助于提高疫苗本身的免疫效果,而且也能够减少对其他疫苗免疫效果的影响。

参考文献:

- [1] Dalchau N, Phillips A, Goldstein L D, *et al.* A peptide filtering relation quantifies MHC class I peptide optimization [J]. *Plos Computational Biology*, 2011, 7(10):1002144.
- [2] Warnatsch A, Bergann T, Krüger E. Oxidation matters: the ubiquitin proteasome system connects innate immune mechanisms with MHC class I antigen presentation [J]. *Molecular Immunology*, 2012, 55(2):106-109.
- [3] 杨汉春. 动物免疫学[M]. 第 2 版.北京:中国农业大学出版社, 2003.
Hunchun Yang. *Animal Immunology* [M]. The second edition. Beijing:China Agricultural University Press, 2003.
- [4] Abele R, Tampé R. Function of the transport complex TAP in cellular immune recognition.[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2000, 1461(2):405-419.
- [5] Garbi N, Hämmerling G, Tanaka S. Interaction of Erp57 and tapasin in the generation of MHC class I-peptide complexes[J].

- Current Opinion in Immunology, 2007, 19(1):99–105.
- [6] Lamriben L, Graham J B, Adams B M, *et al.* N-Glycan-based ER Molecular Chaperone and Protein Quality Control System: The Calnexin Binding Cycle[J]. Traffic, 2016.
 - [7] Wijeyesakere S J, Gagnon J K, Arora K, *et al.* Regulation of calreticulin-major histocompatibility complex (MHC) class I interactions by ATP[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(41): E5608–E5617.
 - [8] Rizvi S M, Raghavan M. Mechanisms of function of tapasin, a critical major histocompatibility complex class I assembly factor[J]. Traffic, 2010, 11(3):332–347.
 - [9] Donaldson J G, Williams D B. Intracellular assembly and trafficking of MHC class I molecules.[J]. Traffic, 2009, 10(12): 1745–1752.
 - [10] Yin Y, Manoury B, Fåhræus R. Self-inhibition of synthesis and antigen presentation by Epstein-Barr virus-encoded EBNA1[J]. Science, 2003, 301(5638): 1371–1374.
 - [11] Beekman N J, van Veelen P A, Van H T, *et al.* Abrogation of CTL epitope processing by single amino acid substitution flanking the C-terminal proteasome cleavage site[J]. Journal of Immunology, 2000, 164(4):1898–905.
 - [12] Gilbert M J, Riddell S R, Plachter B, *et al.* Cytomegalovirus selectively blocks antigen processing and presentation of its immediate-early gene product[J]. Nature, 1996, 383(6602):720–722.
 - [13] Huang X, Seifert U, Salzmann U, *et al.* The RTP site shared by the HIV-1 Tat protein and the 11S regulator subunit alpha is crucial for their effects on proteasome function including antigen processing[J]. Journal of Molecular Biology, 2002, 323(4): 771–782.
 - [14] Ahn K, Meyer T H, Uebel S, *et al.* Molecular mechanism and species specificity of TAP inhibition by herpes simplex virus ICP47[J]. Embo Journal, 1996, 15(13):3247–3255.
 - [15] Oldham M L, Hite R K, Steffen A M, *et al.* A mechanism of viral immune evasion revealed by cryo-EM analysis of the TAP transporter.[J]. Nature, 2016, 529(7587):537.
 - [16] Hewitt E W. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion[J]. Immunology, 2003, 110(2):163–169.
 - [17] Ambagala A P, Hinkley S, Srikumaran S. An early pseudorabies virus protein down-regulates porcine MHC class I expression by inhibition of transporter associated with antigen processing (TAP) [J]. Journal of Immunology, 2000, 164(1):93–99.
 - [18] Praveen P V, Yaneva R, Kalbacher H, *et al.* Tapasin edits peptides on MHC class I molecules by accelerating peptide exchange. [J]. European Journal of Immunology, 2010, 40(1):214–224.
 - [19] Park B, Kim Y, Shin J, *et al.* Human cytomegalovirus inhibits tapasin-dependent peptide loading and optimization of the MHC class I peptide cargo for immune evasion[J]. Immunity, 2004, 20(1):71–85.
 - [20] Ennett E M, Bennink J R, Yewdell J W, *et al.* Cutting edge: adenovirus E19 has two mechanisms for affecting class I MHC expression[J]. Journal of Immunology, 1999, 162(9):5049–5052.
 - [21] Halenius A, Hauka S, Dölken L, *et al.* Human cytomegalovirus disrupts the major histocompatibility complex class I peptide-loading complex and inhibits tapasin gene transcription[J]. Journal of virology, 2011, 85(7): 3473–3485.
 - [22] Huang T, Lehmann M J, Said A, *et al.* Major histocompatibility complex class I downregulation induced by equine herpesvirus type 1 pUL56 is through dynamin-dependent endocytosis[J]. Journal of virology, 2014, 88(21):12802–12815.
 - [23] Duncan L, Piper S, Dodd R, *et al.* Lysine-63-linked ubiquitination is required for endolysosomal degradation of class I molecules[J]. Embo Journal, 2006, 25(8):1635–1645.
 - [24] Quinn L L, Williams L R, White C, *et al.* The Missing Link in Epstein-Barr Virus Immune Evasion: the BDLF3 Gene Induces Ubiquitination and Downregulation of Major Histocompatibility Complex Class I(MHC-I) and MHC-II.[J]. Journal of Virology, 2015, 90(1):356.
 - [25] Blagoveshchenskaya A D, Thomas L, Feliciangeli S F, *et al.* HIV-1 Nef downregulates MHC-I by a PACS-1-and PI3K-regulated ARF6 endocytic pathway[J]. Cell, 2002, 111(6): 853–866.
 - [26] Dirk B S, Pawlak E N, Johnson A L, *et al.* HIV-1 Nef sequesters MHC-I intracellularly by targeting early stages of endocytosis and recycling.[J]. Scientific Reports, 2016, 6:37021.
 - [27] Byun M, Wang X, Pak M, *et al.* Cowpox virus exploits the endoplasmic reticulum retention pathway to inhibit MHC class I transport to the cell surface[J]. Cell Host & Microbe, 2007, 2(5): 306–315.
 - [28] Ziegler H, Thale R, Lucin P, *et al.* A mouse cytomegalovirus glycoprotein retains MHC class I complexes in the ERGIC/cis-Golgi compartments[J]. Immunity, 1997, 6(1):57–66.
 - [29] Abendroth A, Lin I, Slobedman B, *et al.* Varicella-zoster virus retains major histocompatibility complex class I proteins in the Golgi compartment of infected cells[J]. Journal of virology, 2001, 75(10):4878–4888.

- [30] Story C M, Furman M H, Ploegh H L. The cytosolic tail of class I MHC heavy chain is required for its dislocation by the human cytomegalovirus US2 and US11 gene products[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999, 96(15):8516-8521.
- [31] Boomen D J H V D, Timms R T, Grice G L, *et al.* TMEM129 is a Derlin - 1 associated ERAD E3 ligase essential for virus - induced degradation of MHC-I.[J]. Proceedings of the National Academy of Science, 2014, 111(31):11425-11430.
- [32] Johnson J M, Mulloy J C, Ciminale V, *et al.* The MHC class I heavy chain is a common target of the small proteins encoded by the 3' end of HTLV type 1 and HTLV type 2[J]. Aids Research & Human Retroviruses, 2000, 16(16):1777-1781.
- [33] Markus Wagner, Anja Gutermann, Jürgen Podlech, *et al.* Major Histocompatibility Complex Class I Allele - specific Cooperative and Competitive Interactions between Immune Evasion Proteins of Cytomegalovirus[J]. Journal of Experimental Medicine, 2002, 196(6):805-816.
- [34] Wyatt L S, Frenkel N. Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva[J]. Journal of virology, 1992, 66(5):3206-3209.
- [35] Du J, Ge X, Liu Y, *et al.* Targeting swine SLA-I molecules for proteasomal degradation by the nsp1 α replicase protein of the Chinese highly pathogenic PRRSV strain JXwn06[J]. Journal of Virology, 2016, 90:682-693.
- [36] Ashrafi G H, Haghshenas M R, Marchetti B, *et al.* E5 protein of human papillomavirus type 16 selectively downregulates surface HLA class I. [J]. International Journal of Cancer, 2005, 113(2):276-283.
- [37] Lagos D, Trotter M W, Vart R J, *et al.* Kaposi sarcoma herpesvirus-encoded vFLIP and vIRF1 regulate antigen presentation in lymphatic endothelial cells.[J]. Blood, 2007, 109(4):1550-1558.
- [38] Qi P, Liu K, Wei J, *et al.* Non-structural Protein 4 of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Modulates Cell Surface Swine Leukocyte Antigen Class I Expression by Down-regulating β 2-Microglobulin Transcription[J]. Journal of Virology, 2016: JVI. 01755-16.
- [39] Hussey G S. Evaluation of immune responses following infection of ponies with an EHV-1 ORF1/2 deletion mutant[J]. Veterinary Research, 2011, 42(1):1-12.
- [40] Zou W. Nef functions in BLT mice to enhance HIV-1 replication and deplete CD4 + CD8 + thymocytes[J]. Retrovirology, 2012, 9(1):1-15.
- [41] Song Y, Zhou Y, Li Y, *et al.* Identification of B-cell epitopes in the NSP1 protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Veterinary Microbiology, 2012, 155(2/4):220-229.
- [42] Zhou Y F, Cao J, Yu-Feng L I, *et al.* Suppression of immune responses in pigs by highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus NSP1[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2012.
- [43] Fang Y, Snijder E J. The PRRSV replicase: exploring the multifunctionality of an intriguing set of nonstructural proteins.[J]. Virus Research, 2010, 154(1/2):61-76.

(编辑:侯向辉)