

·学科进展与展望·

丙型肝炎病毒感染与细胞异常信号转导

赵兰娟 戚中田

(第二军医大学微生物学教研室,上海 200433)

[摘要] 细胞信号转导异常同人类疾病的关联是目前生命科学研究的热点之一,对揭示疾病发生的本质具有极其重要的作用。一些病毒的致病机制即源于其抗原所致宿主细胞内信号转导的紊乱,病毒抗原通过蛋白质-蛋白质间相互作用而调控细胞内信号分子的生物活性。丙型肝炎病毒是丙型肝炎的致病因子,其感染的明显特征为引起严重肝脏疾病及易于慢性迁延且无满意的治疗药物。迄今关于丙型肝炎发病机制和病毒持续存在的分子基础仍不清楚。病毒蛋白通过干扰宿主细胞内信号转导级联反应而导致异常信号转导很可能为其致病机制,故丙型肝炎病毒各种蛋白对宿主细胞信号转导影响的研究将有助于从一全新角度深入了解其致病机制,从而提出病毒致病的新模式。

[关键词] 丙型肝炎病毒,信号转导,丙型肝炎,致病机制

在长期进化发展和自然选择过程中逐步形成的细胞信号转导系统(signal transduction system)使细胞能够接受、汇集、分析并整理细胞外各类信号,并做出最有利于细胞生存和实现其各种功能的反应。鉴于受体和细胞信号转导在维持生物体的完整统一及协调各种功能中的重要作用,现认为几乎所有疾病都或多或少与信号转导异常有关联。病毒感染常导致宿主细胞的防御反应,而许多病毒编码的蛋白抑制该防御反应。病毒感染后宿主细胞内的种种改变可解释病毒所致包括肿瘤形成的一些人类疾病的发病机制。作为世界上最常见的恶性肿瘤之一,绝大多数肝癌的发生与病毒感染有关,特别是乙型肝炎病毒及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)均明显影响肝细胞的癌变过程。研究发现^[1]:HCV感染后的持续炎症与癌变有关,而癌细胞的异常增生可能基于外界刺激对细胞内信号途径的反常调控。Wnt信号途径关键成分之一的 β -Catenin于20%肝癌中发生变异,提示Wnt途径不仅在肝癌形成过程中起作用,并且变异 β -Catenin激活的Wnt途径是HCV感染所致肝细胞癌变的显著因素^[2]。

1989年正式命名的丙型肝炎病毒是丙型肝炎的致病因子。据统计HCV感染者约占世界总人口

的3%,其中超过50%迁延至慢性肝炎,部分患者可发展为肝硬化或肝细胞癌,且缺乏满意的治疗药物,故极大危害人类健康^[3]。HCV为黄病毒家族成员,基因组长约9.4kb,编码一大约由3000个氨基酸(amino acid, aa)组成的多聚蛋白前体。在病毒及宿主细胞蛋白酶的作用下,该多聚蛋白前体裂解为包括核心蛋白(C)、包膜蛋白-1(E1)、包膜蛋白-2(E2)的结构蛋白和非结构蛋白2、3、4、5(NS2-NS5)。HCV感染是肝脏疾病最重要的病因之一,而致病机制迄今尚未完全阐明,因此对其致病机制的研究一直是HCV感染防治领域亟待解决的重要课题。当前关于HCV的各种蛋白在其致病过程中是否起作用以及怎样起作用还知之甚少。因此,近年已有从细胞信号转导水平进行HCV致病机制的研究,揭示了HCV核心蛋白、E2、NS3及NS5A蛋白所引发细胞异常信号转导。

1 HCV核心蛋白与细胞信号转导

HCV核心蛋白由宿主细胞信号肽酶裂解多聚蛋白前体N端的191位aa所形成,其特性包括:定位于转染细胞核内;调控细胞及非相关病毒的启动子(上调RSV LTR、SV-40早期启动子及AP-1活性,

本文于2001年6月15日收到。

抑制 p53 和 p21 等细胞内启动子);抗凋亡;与淋巴毒素(lymphotoxin, LT)受体、载脂蛋白 II 的细胞浆部分呈物理相关;促进正常细胞表型的转化;编码核心蛋白基因区的突变及截断可能和肝细胞癌变有关。上述特性明显影响宿主细胞的存活、生长及癌变。含编码全长 HCV 核心蛋白的质粒导入哺乳动物细胞后的第 6 天,通过间接免疫荧光及细胞化学染色观察到表达的核心蛋白主要定位于细胞浆中,而公认核心蛋白- β 半乳糖苷酶的融合蛋白定位于转染细胞核内。研究发现:该融合蛋白无核心蛋白 C 端 66 位 aa,故转染后定位于细胞核,因而推测核心蛋白 C 端疏水区可有效阻滞其转核。进一步研究揭示核心蛋白 N 端 1/3 处存在 3 个独立的核定位信号(nuclear localization signals, NLS):N 端的 1-25 位 aa 为 NLS1, NLS2 及 NLS3 则分别位于第 26-56 位 aa 和第 50-100 位 aa,这些区域含高度重复氨基酸(38-PRRG-PR-43、58-PRGRRQPIPKARQP-71)及脯氨酸残基^[4]。HCV 核心蛋白之 NLS 在病毒增殖及致病性方面的意义尚不清楚,其转核的分子机制和生物学意义仍需阐明。

分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,包括 4 个亚家族:MAPK/ERK1、2、JNK/SAPK、ERK5/BMK1 及 p38MAPK。MAPK 于介导细胞对各种细胞外刺激的反应性方面起重要作用,激活不同亚家族产生不同生物效应;MAPK/ERK 途径可被细胞生长因子、细胞因子及促分裂剂激活,主要介导细胞增殖和分化;其余 3 条途径则由应激刺激激活,增强细胞对应激原的抵抗力并可介导细胞凋亡。共转染 HCV 核心及 V-H-ras 基因的细胞失去接触抑制,形态发生改变,呈现非锚着及非依赖血清的生长,即获得了生长优势;若降低核心蛋白的表达则该生长优势消失。无生长刺激时,核心蛋白并不致细胞增殖,但若与表皮生长因子(EGF)及其细胞内下游信号 Ras 共同作用则促进细胞生长。推测核心蛋白通过激活与生长刺激有关的信号途径从而对细胞生长具有促进作用。研究证明^[5]核心蛋白激活 MAPK/ERK 及血清反应元件从而增强生长因子刺激细胞生长的作用。肝炎时,核心蛋白可增强生长因子对肝细胞再生的刺激作用,而肝细胞的不断增生致使其基因发生变异,此可能导致肝细胞癌变。以上发现将有助于揭示 HCV 的致癌机制及形成治疗 HCV 相关肝癌的新策略。

α 1- β 2-LT、 β -LT 受体于外周淋巴器官正常发育

中起作用,并且在一些类型细胞内具毒性及可活化 NF- κ B(nuclear factor- κ B)。体外结合实验表明:核心蛋白 N 端的 40 位 aa 和 β -LT 受体胞内域 C 端的 98 位 aa 结合,且全长 HCV 核心蛋白同 β -LT 受体的结合力较 C 端缺失的核心蛋白为弱;核心蛋白与 β -LT 受体胞内域寡聚体形成复合物为该受体参与下游信号转导的必要条件^[6]。经与 β -LT 受体发生作用进而调控其信号途径,核心蛋白因此增强 β -LT 受体的上述生物学功能包括增强 β -LT 受体的溶细胞活性,导致感染细胞发生病变。另一方面,核心蛋白维系感染细胞内的病毒处于低水平的稳定状态,以确保 HCV 逃逸宿主免疫监督系统,有利于 HCV 感染的持续存在。2'-5'寡腺苷酸合成酶(2'-5'-OAS)一般由病毒感染或干扰素(interferon, IFN)所诱生,其在宿主抗病毒防御反应方面起主要作用:通过激活 RNase L 而裂解病毒 RNA,抑制病毒蛋白的合成。核心蛋白于转录水平特异激活 2'-5'-OAS 基因的启动子,即其通过激活 2'-5'-OAS - RNase L 途径而减少 HCV 数量^[7]。此外,表达 HCV 核心、E1、E2、及 NS2 蛋白的转基因鼠阻止细胞色素 C 自线粒体的释放,导致 Caspase-9 及 Caspase-3/7 的活化被抑制,从而抑制了 Fas 途径介导的细胞死亡^[8]。

一些转录因子经蛋白激酶的磷酸化而被激活,磷酸化可影响转录因子的 DNA 结合能力、转录活性及亚细胞定位。核心蛋白通过特异调控转录因子 NF- κ B 及 AP-1(activating protein-1)的活性而影响与细胞生长有关的信号转导级联反应^[9]。稳定表达 HCV 核心蛋白的细胞抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及炎性因子 PMA、OA、H₂O₂ 诱导 NF- κ B 的活化,该作用通过抑制 NF- κ B 抑制亚单位 I κ B- α 的降解而实现。与之相反,核心蛋白可持续活化 AP-1,继而与调控 AP-1 的 JNK 及 MAPKK 的活化相关,其对 AP-1 转录活性的作用可能是因促进 C-Jun N 端活化域的磷酸化所致。AP-1 活性增加暗示核心蛋白促进细胞增殖是为了维护自身复制及存活。表达 HCV 核心蛋白的细胞内 NF- κ B 抑制及 AP-1 活化的机制仍不清楚,因抗氧化剂亦可活化 AP-1 及抑制 NF- κ B,故推测核心蛋白作为一种抗氧化剂而实现该作用。对表达 HCV 核心蛋白的细胞而言, TNF 所致 NF- κ B 抑制和 AP-1 激活可能为其适宜免疫调控及正常功能的负面效应。但另有研究发现:核心蛋白增强或延长 α -TNF、 α 1- β 2-LT 诱导 NF- κ B 的 DNA 结合活性;在 α -TNF 及其相关细胞因子引发的信号转导过程中,核心蛋白于绝大多数类型细胞内

均增强 NF- κ B 的活化且其调控 NF- κ B 活性部分是因促进或延长 NF- κ B 亚单位 p50 或 p65 的核停留^[10]。虽然 NF- κ B 的活化特别是 I κ B 降解的调控为细胞系及细胞因子特异性,但核心蛋白可调控细胞因子所致 NF- κ B 的活化。核心蛋白上调 NF- κ B 活性的生物学意义在于:传递一类使细胞免于死亡的生存信号,故 HCV 可长期持续存在,因而导致慢性活化的 HCV 感染状态。核心蛋白与调控多种基因的转录因子之间的关系值得进一步探讨。

2 HCV E2 蛋白与细胞信号转导

位于多聚蛋白前体 384-746aa 的 E2 蛋白是病毒表面的一种包膜糖蛋白。E2 是伴 C-端疏水锚着区的完整 I 型跨膜蛋白,通过 N-端糖基化而被高度修饰,经哺乳动物细胞或昆虫细胞表达 E2 的分子量为 58-70kDa。最近有研究表明:E2 可诱导产生保护性的中和抗体,是研制 HCV 亚单位疫苗的重要靶抗原。病毒进入宿主细胞首先需要病毒体结合至靶细胞表面的相应受体,而病毒表面的包膜蛋白在此过程中起决定性作用。虽然 HCV 进入宿主细胞的确切机制现在仍不十分清楚,但认为 E2 与启动病毒和宿主细胞表面相应受体的结合有关,已经证明 HCV 通过 E2 吸附于宿主细胞,其在病毒入侵中起重要作用^[11]。属于 tetraspanin 超家族的 CD81 亦称 TAPA-1 (target of an antiproliferative antibody-1),为四次跨膜 26kDa 的细胞表面非糖基化蛋白,广泛表达于包括人肝细胞和 T、B 淋巴细胞等各种类型细胞表面。作为 HCV E2 之细胞表面特异性受体,CD81 是一类与细胞信号转导相关的分子,涉及极广泛的细胞生物学功能如粘附、迁移、形态、活化、增殖、分化等等^[12]。已知 HCV 感染所致疾病绝大多数为丙型肝炎,另外尚可致少数以 B 淋巴细胞异常增生为特征的疾病如 II 型冷球蛋白血症及非何杰金恶性淋巴瘤等。人肝细胞及淋巴细胞均表达 CD81 分子,都可被 HCV 感染,这与病毒主要嗜性(嗜肝性)及主要致肝脏病变并不一致,其原因尚不清楚。另有研究表明 HCV E2-人 CD81 间作用可调控细胞功能:诱导淋巴细胞聚集及抑制 B 淋巴细胞增殖,对病毒蛋白的加工及细胞内病毒体的形成可能也很重要^[13]。此是否因 HCV E2 蛋白与人 CD81 结合后,不同类型细胞内信号转导途径不同从而产生了不同的生物效应(表现为不同的疾病形式)所致仍有待揭示。因此 HCV E2-人 CD81 相互作用的研究有可能阐明 HCV 组织嗜性与其致病性的关系。

α 干扰素、 α 干扰素-三氮唑核苷的联合是目前治疗 HCV 感染唯一具确切疗效的两类方案,然而单独以 α -IFN 治疗仅 10%—20% 有效,联合方案的有效率也仅为 30%—40%。IFN 通过诱导产生一些效应蛋白如双链 RNA 激活的蛋白激酶(PKR)、Mx、RNase L 及 2'-5'寡腺苷酸合成酶等发挥抗病毒作用,而 HCV 蛋白干扰 IFN 引发的细胞内信号转导,从而抑制抗病毒效应蛋白的产生,推测 HCV 影响 IFN 抗病毒效应的策略在其致病机制中占重要地位。Taylor 等报道^[14]绝大多数 HCV E2 含 12 位 aa 组成的一段序列,该序列同 PKR 自身磷酸化位点及 PKR 的靶-真核转录起始因子 2(eIF2 α)磷酸化位点相似,且在不同基因型的 HCV 中高度保守。E2 作为 PKR 的假底物于内质网中抑制 PKR 激酶活性,从而阻断其对蛋白合成和细胞生长的抑制作用。故 E2 促进细胞生长是因抑制了 IFN 诱导的 PKR 激酶活性而非抑制其合成。Taylor 认为 PKR-eIF2 α 磷酸化同源区(PePHD)纵使并非唯一,但也是 E2 与 PKR 结合的主要序列,推测 E2 极可能通过 PePHD 增强细胞 mRNA 转录而促进细胞生长,此可能是 HCV 相关肝癌的致病机制。同时,HCV NS5A 也可与 PKR 结合并抑制其活性。NS5A-PKR 间作用能解释治疗过程中抗 IFN 的形成,而 E2-PKR 间作用则说明 HCV 基因型 1a,1b 内源性抗 IFN 的产生。因此 HCV NS5A 及 E2 的共同作用可解释绝大多数 HCV 感染慢性化的原因。此外尚有研究发现:表达 HCV 蛋白的细胞显著阻滞 α -IFN 引发的 Jak-STAT 途径,抑制点位于下游 STAT 酪氨酸的磷酸化;通过增强降解或减弱其基因表达而降低细胞内 STAT 浓度以及抑制 STAT 与 DNA 的结合,HCV 蛋白因而抑制了 α -IFN 所致靶基因的上调^[15]。故 HCV 蛋白抑制 α -IFN 引发的 Jak-STAT 途径可能也是 HCV 感染者对 IFN 治疗不敏感,病毒持续存在的原因之一。

3 HCV 非结构蛋白与细胞信号转导

分子量为 110 000 的 CD26 是一种 T 细胞活化抗原,直接与腺苷脱氨酶及 HIV-1 的 Tat 相关。CD26 具二肽基肽酶 IV (DPP IV) 活性,而 DPP IV 参与肝细胞-肝细胞外基质间相互作用。研究证明:表达 HCV 非结构蛋白的肝细胞内 CD26 的表达显著增加,因 CD26 于细胞信号转导中具重要作用,故推测其高表达可能和介导肝细胞内信号转导有关,而与 CD26 上调相关的 HCV 基因组关键序列的研究正在进行中^[16]。HCV NS5A 具抗凋亡及致癌特性。

NS5A 一些富含脯氨酸序列与细胞内信号分子 Src 同源区 3(SH3)的结合位点一致。HCV 所有基因型中 SH3 结合基序(motif)均高度保守。NS5A 同生长因子受体-结合蛋白 2(Grb2)接头蛋白特异性结合,并且 EGF 刺激可促进二者结合。NS5A 通过选择性作用于接头蛋白而干扰 Grb2 参与的信号转导。故稳定表达 NS5A 的细胞可抑制外源性 EGF 诱导 MAPK/ERK 的磷酸化,阻断其信号转导,从而取消 EGF 对细胞生长的促进作用^[17]。NS5A 与 Grb2 的结合可能亦为 HCV 通过下调 IFN 基因表达而诱导或维系 IFN 抗性的机制。

由 2 个催化亚单位及 2 个调节亚单位构成的依赖 cAMP 的蛋白激酶 A(PKA)存在于静息细胞的胞浆中。位于多聚蛋白前体 1 487-1 500aa 的 HCV NS3 区有一段精氨酸富含序列,其与 PKA 热稳定抑制剂的抑制序列、PKA 调节亚单位的自身抑制序列及其底物磷酸化受体的氨基酸保守序列高度相似。由于这些相似,体外试验表明^[18]:HCV 相应序列的合成肽和细菌表达的 1 189-1 525aa NS3 片段抑制 PKA 活性。推测 NS3 或其片段通过非 cAMP 依赖方式抑制及屏蔽 PKA 而阻止激酶作用于其生理靶,因而干扰转染细胞内的信号转导。此外 PKA 催化亚单位持续往返于胞浆-胞核,该穿梭过程可能是特异性磷酸化细胞浆和胞核内靶蛋白的机制之一;1 189-1 525aa 的 HCV NS3 片段与 PKA 催化亚单位结合,抑制其转位至细胞核及催化亚单位的酶活性,此表明 NS3 蛋白可直接同 PKA 相互作用而阻断其催化亚单位的正常功能。有研究进一步揭示上述富含精氨酸的 NS3 区序列为: Arg1 487-Arg-Gly-Arg-Thr-Gly-Arg-Gly-Arg-Arg-Gly-Ile-Tyr-Arg1 500;并认为 1 189-1 525aa 的 HCV 片段通过形成底物-酶-HCV 片段的复合物而抑制 PKA 活性^[19]。

Borowski 等发现^[20]:蛋白激酶 C(PKC)可识别 HCV NS3 的 PKA 结合基序。嵌入前述精氨酸富含区的 NS3 重组片段与 PKC 之催化位点相互作用,并于体内、外抑制该激酶介导的磷酸化反应。PKC 同 NS3 片段的直接结合抑制了 PKC 于细胞浆-颗粒部分间的自由穿梭,而富含精氨酸的 1 487-1 500aa HCV 多肽虽然也是 PKC 的抑制剂但并不影响其穿梭过程,且被十三酰佛波醇乙酸酯活化的易位激酶转移至颗粒部分。以十三酰佛波醇乙酸酯刺激 NS3 诱导的中性粒细胞突发性呼吸代谢作为研究模型表明:NS3 通过抑制 PKC 催化活性而阻断其参与的信号转导。故 HCV NS3 广泛影响细胞内极重要的信

号分子 PKA、PKC 的功能,从而干扰二者参与的信号转导途径。蛋白激酶活性被视为其正、负效应的集中体现,两者间平衡的破坏为大量疾病发病机制的分子基础。

4 展 望

由于迄今仍缺乏有效的 HCV 体外细胞培养系统及合适的动物模型,这在很大程度上阻碍了对 HCV 病毒学包括其吸附、脱壳、生物合成及释放的深入了解,致使很难对病毒体各种天然形式的蛋白进行研究。因此 HCV 各种蛋白对细胞信号转导影响的研究均通过以下两条途径进行:绝大多数研究构建含编码目的蛋白基因的表达载体转化相应细胞,使之稳定表达后细胞内信号转导的改变;另一途径为研究在原核或真核系统中表达的目的蛋白直接导入细胞后,对其信号转导的影响。目前尚不知道通过上述实验模型所观察到各种蛋白对细胞信号转导途径的干扰是否代表了 HCV 自然感染时的情况,推测自然感染状态下宿主细胞中病毒抗原量增至一定水平时可能与体外系统相似。

细胞对细胞外信号的反应由其表面受体及之后的细胞内系列第二信使所介导。作为一类专性细胞内寄生物,HCV 与宿主细胞表面特异性受体的结合为其感染前提。因而,我们认为 HCV E2 蛋白经人 CD81 受体引发的细胞跨膜信号转导异常在 HCV 致病过程中具极重要的作用,其有可能阐明 HCV 感染所致不同疾病的机制。作为复杂网络的细胞信号转导系统同人类疾病的关联受到了越来越多的关注,继续对此领域进行深入研究及探讨将有助于从分子水平揭示 HCV 的致病机制,并有望形成治疗病毒相关疾病的新模式。

参 考 文 献

- [1] Hayashi J, Aoki H, Arakawa Y et al. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *Intervirology*, 1999, **42**(2-3): 205-210.
- [2] Huang H, Fujii H, Sankila A et al. Beta-catenin mutations are frequent in human hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Pathol*, 1999, **155**(6): 1 795-1 801.
- [3] Choo Q L, Kuo G, Weiner A J et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, **244**:359-362.
- [4] Chang S C, Yen J H, Kang H Y et al. Nuclear localization signals in the core protein of hepatitis C virus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, **205**(2):1 284-1 290.
- [5] Tsuchihara K, Hijikata M, Fukuda K et al. Hepatitis C virus core protein regulates cell growth and signal transduction pathway transmitting

- growth stimuli. *Virology*, 1999, **258**(1):100—107.
- [6] Chen C M, You L R, Hwang L H et al. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin-beta receptor modulates the signal pathway of the lymphotoxin-beta receptor. *J. Virol.*, 1997, **71**(12):9 417—9 426.
- [7] Nagatsuma A, Nozaki A, Tanaka T et al. Activation of the interferon-inducible 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene by hepatitis C virus core protein. *J. Virol.*, 2000, **74**(18):8 744—8 750.
- [8] Machida K, Tsukiyama-Kohara K, Seike E et al. Inhibition of cytochrome c release in Fas-mediated signaling pathway in transgenic mice induced to express hepatitis C viral proteins. *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**(15):12 140—12 146.
- [9] Shrivastava A, Manna S K, Ray R et al. Ectopic expression of hepatitis C virus core protein differentially regulates nuclear transcription factors. *J. Virol.*, 1998, **72**(12):9 722—9 728.
- [10] You L R, Chen C M, Lee Y H W. Hepatitis C virus core protein enhances NF-kappaB signal pathway triggering by lymphotoxin-beta receptor ligand and tumor necrosis factor alpha. *J. Virol.*, 1999, **73**(2):1 672—1 681.
- [11] Flint M, Mckeating J A. The role of the hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Rev. Med. Virol.*, 2000, **10**(2):101—117.
- [12] Levy S, Todd S C, Maecker H T. CD81(TAPA-1): a molecule involved in signal transduction and cell adhesion in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.*, 1998, **16**:89—109.
- [13] Flint M, Maidens C, Loomis-price L D et al. Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor CD81. *J. Virol.*, 1999, **73**(8):6 235—6 244.
- [14] Taylor D R, Shi S T, Romano P R et al. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein. *Science*, 1999, **285**(5 424):107—110.
- [15] Heim M H, Moradpour D, Blum H E. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits signal transduction through the Jak-STAT pathway. *J. Virol.*, 1999, **73**(10):8 469—8 475.
- [16] Harada T, Kim D W, Sagawa W et al. Characterization of an established human hepatoma cell line constitutively expressing non-structural protein of hepatitis C virus by transfection of viral cDNA. *J. Gen. Virol.*, 1995, **76**:1 215—1 221.
- [17] Tan S L, Nakao H, He Y et al. NS5A, a nonstructural protein of hepatitis C virus, binds growth factor receptor-bound protein 2 adaptor protein in a Src homology 3 domain/ligand-dependent manner and perturbs mitogenic signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(10):5 533—5 538.
- [18] Borowski P, Heiland M, Oehlmann K et al. Non-structural protein 3 of hepatitis C virus inhibits phosphorylation mediated by cAMP-dependent protein kinase. *Eur. J. Biochem.*, 1996, **237**(3):611—618.
- [19] Borowski P, Oehlmann K, Heiland M et al. Nonstructural protein 3 of hepatitis C virus blocks the distribution of the free catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase. *J. Virol.*, 1997, **71**(4):2 838—2 843.
- [20] Borowski P, Zurwiesch J S, Resch K et al. Protein kinase C recognizes the protein kinase A-binding motif of nonstructural protein 3 of hepatitis C virus. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274**(43):30 722—30 728.

INFECTION OF HEPATITIS C VIRUS AND DISORDER OF INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION

Zhao Lanjuan Qi Zhongtian

(Department of Microbiology, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

Abstract At present, Studies on relationship between the human diseases and cell signal transduction are very popular. The intracellular signal transduction may play an important role in disclosing the nature of disease. The pathogenic effects of a number of viruses result from the disturbance of intracellular signal cascades caused by viral proteins. Hepatitis C virus is a causative agent of hepatitis C. HCV infection results in severe live disorders and chronic state. In addition to unsatisfactory therapies for HCV infection, Molecular mechanisms of HCV persistence and pathogenesis of hepatitis C are poorly understood. The pathogenic effects of HCV result from the disturbance of intracellular signal cascades caused by HCV proteins. Studies on HCV proteins triggered intracellular signal transduction will be fit for further understanding pathogenesis of HCV and opening an approach for new therapies.

Key words hepatitis C virus, signal transduction, hepatitis C, pathogenesis