

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*
55 (8) :983 -990; 4 August 2015
ISSN 0001 - 6209; CN 11 - 1995/Q
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn
doi:10.13343/j.cnki.wsxb.20140556

丙型肝炎病毒与转录辅激活因子 PGC-1 α 关系的研究进展

姚文霞¹, 蔡华¹, 彭涛^{1,2*}

¹广州医科大学基础学院广州霍夫曼免疫研究所, 呼吸疾病国家重点实验室, 广东 广州 510182

²广东华南联合疫苗开发院有限公司, 广东 广州 510663

摘要: 目前全世界约有 1.85 亿人被丙型肝炎病毒感染。除了引发肝脏疾病, 丙型肝炎病毒感染亦可能会导致胰岛素抵抗和 II 型糖尿病。作为转录因子的辅激活子, PGC-1 α 在能量代谢中发挥着至关重要的作用。肝脏中 PGC-1 α 表达异常升高时, 亦可以导致 II 型糖尿病。此外, 近些年研究发现, 丙型肝炎病毒的包装释放和极低密度脂蛋白紧密相关; 另有研究发现, PGC-1 α 可以通过下游因子促进极低密度脂蛋白的释放。基于上述阐述, 我们推测, 一方面 HCV 感染可以上调 PGC-1 α 的表达并进一步导致 II 型糖尿病, 另一方面, PGC-1 α 可能通过调控极低密度脂蛋白进而影响 HCV 病毒颗粒的产生。本文结合 Shlomai 实验室和我们近期的研究成果, 解答了上述推测, 对丙型肝炎病毒与 PGC-1 α 两者的关系以及 HCV 感染调控 PGC-1 α 的具体机制进行了阐述, 希望为广大科研人员提供一定的帮助。

关键词: 丙型肝炎病毒, WT-PGC-1 α , L-PGC-1 α , 内质网应激

中图分类号: R37 **文章编号:** 0001-6209 (2015) 08-0983-08

1989 年 Choo 等^[1] 鉴定了非 A 非 B 型肝炎的病原体核酸, 并将病原体命名为丙型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus, HCV)。据世界卫生组织估计, 目前全世界约有 1.85 亿人被 HCV 感染^[2]。HCV 感染不仅可以引发一系列严重的肝脏疾病, 亦可能会导致肝脏外症状例如胰岛素抵抗和 II 型糖尿病 (尤其是在肝硬化的 HCV 患者中)。目前尚没有针对 HCV 的预防性和治疗性疫苗^[3], 当前的治疗手段也需要进一步优化^[4], 但值得庆幸的是, 2014 年上市的全口服药使丙肝的治愈率高达 95% 以上^[5]。与其它病毒类似, HCV 充分利用宿主细胞内的结构和资源来完成自己的生命周期; 近些年研究发现,

HCV 生命周期的包装释放阶段与极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 紧密相关^[6]。

过氧化物酶体增植物激活受体辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α) 作为转录因子的辅激活子, 参与对细胞能量代谢的调控。肝脏中, 糖代谢方面, PGC-1 α 表达异常升高时会导致胰岛素抵抗和 II 型糖尿病的发生; 脂代谢方面, PGC-1 α 可以通过下游因子 CiDeB 调控 VLDL 的释放^[7]。此外, 研究表明 PGC-1 α 可以介导营养信号通路对乙型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus, HBV) 复制的调控^[8]。

基于以上阐述, HCV 感染后会引发胰岛素抵抗

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31370204); 广东省重大科技专项 (2011A080502006); 广东省自然科学基金博士启动项目 (2014A030310357)

* 通信作者。Tel/Fax: +86-20-81346798; E-mail: pengtao@gzhmu.edu.cn

作者简介: 姚文霞 (1986 -), 女, 山东德州人, 博士后, 病毒与免疫。E-mail: yaowenxia917@126.com

收稿日期: 2014-11-23; **修回日期:** 2015-01-07

和 II 型糖尿病,而 PGC-1 α 表达异常升高时亦可以导致 II 型糖尿病。那么 HCV 感染后是否会上调 PGC-1 α 的表达,并进一步导致 II 型糖尿病的发生呢?另外,鉴于 PGC-1 α 对肝炎病毒 HBV 复制的促进作用,同样作为肝炎病毒的 HCV,它的包装释放依赖于 VLDL 的包装释放,而 PGC-1 α 又可以通过 CiDeB 促进 VLDL 的释放,那么 PGC-1 α 是否对 HCV 也有一个促进作用呢?本文结合 Shlomai 实验室^[9]和我们近期的研究成果^[10],对上述 2 个问题做出了回答,并就目前关于 HCV 与 PGC-1 α 的关系作一综述,亦对未来的研究作一展望。

1 丙型肝炎病毒

1.1 丙型肝炎病毒简介

HCV 是黄病毒科肝炎病毒属的单股正链 RNA 病毒;其基因组全长为 9.6kb,包括中间的开放阅读框和两侧的非编码区,共编码 10 种蛋白,包括 3 个结构蛋白 (core、E1、E2) 和 7 个非结构蛋白 (p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。与其它病毒类似,HCV 的生命周期大致可以分为三个阶段:病毒入侵、RNA 复制以及病毒的包装和释放^[4]。HCV 的包装和释放与 VLDL 的包装和释放相似,VLDL 的包装和释放过程中所需要的 MTP、ApoE 等因子也参与 HCV 的包装和释放过程^[11]。

尽管 HCV 早在 1975 年就被发现^[12]并在 1989 年被正式鉴定^[1],但是由于缺乏合适的实验系统,人们对于 HCV 的了解在很长一段时间内都是欠缺的。1997 年建立了 HCV 的第 1 个功能性 cDNA 克隆^[13],但是该系统只能应用在黑猩猩中。1999 年建立了 HCV 复制子系统^[14],为细胞培养系统的建立奠定了基础;所谓复制子是一段可以在细胞内进行自我复制的 HCV RNA,复制子系统可以用于研究 HCV 生命周期的 RNA 复制阶段。2003 年 Bartosch 实验室^[15]在前人的基础上建立了 HCV 假病毒 (HCV pseudo-particles, HCVpp) 系统,此系统被广泛地用于研究 HCV 生命周期的入侵阶段。直到 2005 年,才建立了真正意义上的 HCV 细胞培养系统^[16-17],即 2a 型 HCV 分离株 JFH-1 在 Huh7 衍生细胞 (Huh7.5 和 Huh7.5.1) 中的体外培养系统,该

系统可以用来研究 HCV 的整个生命周期。

1.2 丙型肝炎病毒与 II 型糖尿病

HCV 感染不仅可以引发一系列严重的肝脏疾病 (肝炎、肝硬化、肝癌),亦可以导致肝脏外症状,例如胰岛素抵抗和 II 型糖尿病。在 HCV 慢性感染病人中,使用药物达到持续性病毒应答 (Sustained Virological Response, SVR) 后,可以抑制 *de novo* 胰岛素抵抗的发生^[18]。另外,与 HBV 相比,HCV 明显增加了患者得 II 型糖尿病的风险^[19]。近期关于 HCV 感染是否导致 II 型糖尿病的发生存在一定的争议^[20-21],但比较确定的是 HCV 和 II 型糖尿病的相关性受到血脂水平和肝硬化等因素的影响^[22-24]。

1.3 丙型肝炎病毒与内质网应激

内质网 (Endoplasmic Reticulum, ER) 是细胞内蛋白质和脂质合成的基地。可导致内质网结构或功能异常的压力,都称之为内质网应激 (ER stress)^[25]。ER stress 会导致分子伴侣蛋白 Bip 与下游 3 个因子的解离,使 Bip 释放到内质网腔中。内质网功能紊乱是细胞致死的,因此细胞进化了强大的自我保护机制 - 非折叠蛋白效应 (Unfolded Protein Response, UPR),最大限度地对抗内外源性的应激。UPR 主要通过 ATF6、PERK 和 IRE1 三个信号通路的激活来完成,其中 IRE1 通路的激活表现为 XBP1 剪切体 [Spliced XBP1, XBP1 (S)] 的出现。

HCV 与内质网、内质网应激有着千丝万缕的联系^[26]。HCV RNA 复制发生在内质网延伸出的膜网结构上;HCV 感染 (特别是 HCV RNA 复制) 被广泛报道可以引起 ER stress。有文章报道,HCV 感染可通过诱导 ER stress 进一步磷酸化 CREB 来实现对宿主因子 PP2A 表达的调控^[27]。

2 转录辅激活因子 PGC-1 α

2.1 PGC-1 α 的功能和调控

PGC-1 α 作为转录辅激活子家族成员,通过结合众多转录因子参与它们对下游靶基因的转录调控。PGC-1 α 在细胞核内以多种蛋白复合体的形式存在,可以与核受体家族成员如 PPAR、HNF4 α 、FXR、LXR、ERR 等形成蛋白复合体,也可以与非核受体

家族成员如 SREBP、MEF2、FoxO1、NRF 等形成蛋白复合体。

在功能方面,作为与能量代谢关系密切的转录辅激活子,PGC-1 α 在能量需求较高或富含线粒体的组织(如心脏、骨骼肌、肾和肝)中高表达,在不同的组织和生物反应过程中与不同的转录因子结合发挥多种生物功能,包括糖异生、线粒体生物合成、适应性产热、骨骼肌纤维细胞类型决定等^[28]。具体到 PGC-1 α 在肝脏中的功能,在糖代谢方面,它可以与转录因子 HNF4 α 和 FoxO1 相互作用调控糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)的转录^[29]。在脂代谢方面,它能够与转录因子 PPARs 和 RXRs 相互作用调控脂肪酸氧化;另外,在调控甘油三酯(Triglyceride, TG)合成和释放方面,PGC-1 α 可以通过下游因子 CideB 促进 TG 释放和 VLDL 的释放^[7]。

鉴于 PGC-1 α 具有重要功能,它自身的表达亦受到严格调控,其中包含有转录水平的表达调控和翻译后水平的修饰调控。在不同组织器官中,PGC-1 α 的转录水平,主要受到 MEF2、FoxO1、ATF2 和 CREB 四种转录因子的调控^[30]。

2.2 PGC-1 α 的异构体

可变剪接或/和转录起始位点的改变是产生蛋白质和功能多样性的重要途径。大多数真核基因能够发生可变剪接,PGC-1 α 在多种组织器官中亦存在广泛的可变剪接或/和转录起始位点的改变^[31]。具体到肝脏中,Felder 实验室在 2011 年底发现了 PGC-1 α 新的异构体(Liver-specific PGC-1 α , L-PGC-1 α)^[32]。L-PGC-1 α 仅在人的肝脏组织中表达,在小鼠、大鼠、狗、猕猴中都不表达^[32],暗示着人肝脏中 L-PGC-1 α 的出现可能是人类为了适应更复杂的信号通路。与野生型全长 WT-PGC-1 α (Wide-type PGC-1 α)相比,L-PGC-1 α 缺失了 N 端的 127 个氨基酸,但仍保留了与重要转录因子相结合的部位,故仍可以行使重要功能,例如它仍可以与转录因子 HNF4 α 相互作用调控糖异生关键酶 PEPCK 的表达^[32]。

2.3 PGC-1 α 与 II 型糖尿病

大量的研究将 PGC-1 α 与胰岛素抵抗和 II 型糖

尿病联系在一起。饥饿状态下诱发的 PGC-1 α 会促进激素诱导的糖异生增多^[33]。在糖尿病小鼠的肝脏中,PGC-1 α 被明显提高,潜在地增加了肝脏中的葡萄糖产生^[34]。

2.4 PGC-1 α 与乙型肝炎病毒

HBV 利用调控肝脏饥饿效应的转录机制来服务于自己的增殖,相应地,HBV 的基因表达和它与宿主的相互作用也处于 PGC-1 α 的调控下^[8]。因此,抑制 PGC-1 α 的活性也成为抗 HBV 的一个新的治疗方向。

3 丙型肝炎病毒与 PGC-1 α

3.1 丙型肝炎病毒感染可以上调 PGC-1 α 的表达

2012 年,Shlomai 实验室发现,HCV 感染可以很高程度上调 WT-PGC-1 α 的 mRNA 水平和蛋白水平,并进一步上调糖异生关键酶 G6Pase 的表达,从而导致肝脏糖异生增强,暗示 WT-PGC-1 α 将 HCV 感染和胰岛素抵抗联系起来^[9]。2014 年,我们实验室利用 HCV 细胞培养系统发现,HCV 感染不仅可以上调 WT-PGC-1 α 的表达,还可以上调 L-PGC-1 α 的表达^[10]。

对于 HCV 感染上调 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的具体机制,我们做了进一步探索。首先从病毒角度出发,发现在 HCV 亚基因组复制子细胞中 HCV RNA 与 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的 mRNA 水平以及 HCV NS3 蛋白与 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的蛋白水平都是呈线性相关的,此外利用 HCV 全长 RNA 转染系统,发现 HCV RNA 大量复制可引起 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 高表达,而 RNA 复制所产生的大量 HCV 蛋白并不能上调 PGC-1 α 的表达,表明是 HCV RNA 复制所引发的其他效应导致 PGC-1 α 高表达^[10]。其次从 PGC-1 α 的调控角度出发,通过构建一系列 PGC-1 α 启动子报告质粒突变体、构建转录因子磷酸化位点突变体及利用上游激酶抑制剂,发现 HCV 感染后主要通过磷酸化 CREB 结合到启动子的 CRE 位点上来上调 WT-PGC-1 α ; 通过磷酸化 CREB 和去磷酸化 FoxO1 分别结合到启动子的 CRE 位点和 FoxO1 位点上来上调 L-PGC-1 α ^[10]。

基于上述结果和背景阐述,我们推测,HCV 感染后其 RNA 大量复制引发的 ER stress 通过磷酸化 CREB 上调 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 。我们的研究结果显示,HCV 感染的确可以引发 ER stress,表现为 ER stress 标志物 Bip 表达的增多以及 IRE1 信号通路中 XBP1 (S) 的出现;在 HCV 未感染的 Huh7.5.1 细胞中加入 ER stress 诱导剂毒胡萝卜素 (Thapsigargin, Tg) 和衣霉素 (Tunicamycin, Tm) 可以导致 CREB 的磷酸化并上调 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的表达;在 HCV 感染的 Huh7.5.1 细胞中加入 ER stress 抑制剂 4-苯基丁酸 (4-Phenyl Butyric Acid, PBA) 可以抑制 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的上调。此外我们发现,在小鼠糖尿病的遗传模型鼠 *Lepr^{db/db}* 小鼠中,ER stress 标志物 Bip 和 PGC-1 α 的 mRNA 水平是呈线性相关的^[10]。上述结果表明,ER stress 的确介导了 HCV 感染对 PGC-1 α 的上调。

3.2 PGC-1 α 可以促进丙型肝炎病毒的产生

HCV 感染细胞后,充分利用宿主因子服务于它的生命周期。我们的研究结果显示,HCV 感染后可以上调 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的表达,WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 反过来又会促进 HCV 病毒的产生:过表达两种形式的 PGC-1 α 可以促进 HCV 胞外病毒的产生,下调表达两种形式的 PGC-1 α 可以抑制 HCV 胞外病毒的产生^[10]。利用 HCVpp 系统发现,我们发现 PGC-1 α 对于 HCV 入侵是没有影响的;在 HCV 亚基因组复制子细胞中,PGC-1 α 对于 HCV 复制有微弱影响;利用 HCV 体外培养系统,通过检测特异感染性滴度和胞内病毒滴度、胞外 HCV RNA 和胞内外 HCV 病毒比例分别评价 HCV 的包装和释放,我们发现 PGC-1 α 调控 HCV 病毒颗粒的包装而对病毒的释放无影响^[10]。综上所述,WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 可以促进 HCV 病毒的产生,这种促进作用发生在 HCV 生命周期的 RNA 复制阶段和病毒颗粒的包装阶段。

4 总结、讨论与展望

总结 Shlomai 实验室^[9]和我们实验室^[10]的研究结果:(1) HCV 感染肝脏细胞后可以上调两种形式的 PGC-1 α ,具体来讲,HCV 感染通过磷酸化 CREB

来上调 WT-PGC-1 α ,通过磷酸化 CREB 和去磷酸化 FoxO1 来上调 L-PGC-1 α ;(2) ER stress 通过磷酸化 CREB 介导了 HCV 感染对两种形式 PGC-1 α 的上调;(3) 上调的 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α ,一方面可以导致 HCV 的致病性,即促进糖异生导致胰岛素抵抗和 II 型糖尿病,另一方面可以促进 HCV 自身病毒的产生,具体是促进 HCV 生命周期的 RNA 复制和病毒颗粒的包装阶段(图 1^[10])。

在寻找 HCV 感染上调 WT-PGC-1 α 的机制时,Shlomai 实验室发现,氧化应激的抑制剂 N-乙酰半胱氨酸 (*N-acetyl-L-cysteine*, NAC) 可以抑制 HCV 感染对 WT-PGC-1 α 的上调,故他们推测,氧化应激介导了 HCV 感染对 WT-PGC-1 α 的上调^[9]。我们的研究阐明,内质网应激介导了 HCV 感染对 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的上调^[10]。实际上,内质网应激和氧化应激是密切相关的,并且在支持 HCV 复制的细胞中,内质网应激会促成氧化应激的发生^[26]。因此,在 HCV 感染的细胞中,有可能是 HCV 诱发的内质网应激进一步导致氧化应激从而上调 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的表达。另外,我们的研究进一步阐明,内质网应激是通过转录因子 CREB 的磷酸化来上调 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 的表达^[10]。当肝脏为了适应糖异生状况时,通常会通过 CREB 来激活 PGC-1 α ^[34];我们的研究结果显示,HCV 感染也是捕获了这个肝脏糖异生常用的通路来上调 PGC-1 α ,并进一步服务于自身病毒的产生。

在人的肝脏中,L-PGC-1 α 和 WT-PGC-1 α 的 mRNA 水平几乎相持平,但是糖异生关键酶 PEPCCK 的 mRNA 水平与 L-PGC-1 α 的 mRNA 水平表现出更高的相关性^[32],结合 HCV 感染可以上调两种形式 PGC-1 α 的表达,我们推测 L-PGC-1 α 在介导 HCV 的胰岛素抵抗致病性方面发挥更重要的作用。另外,在 HCV 感染系统中的结果显示,转录因子 FoxO1 对 L-PGC-1 α 行使重要的调控作用,但该作用却不适用于 WT-PGC-1 α ,对于该差异所具有的生物学定义还是未知的。尽管自 WT-PGC-1 α 在 1998 年^[35] 被发现以来,对于它的研究已获得长足进步,但是对于 L-PGC-1 α 的功能以及调控的了解还是初步的,还需要进一步深入的研究。

HCV 感染可以上调 WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α

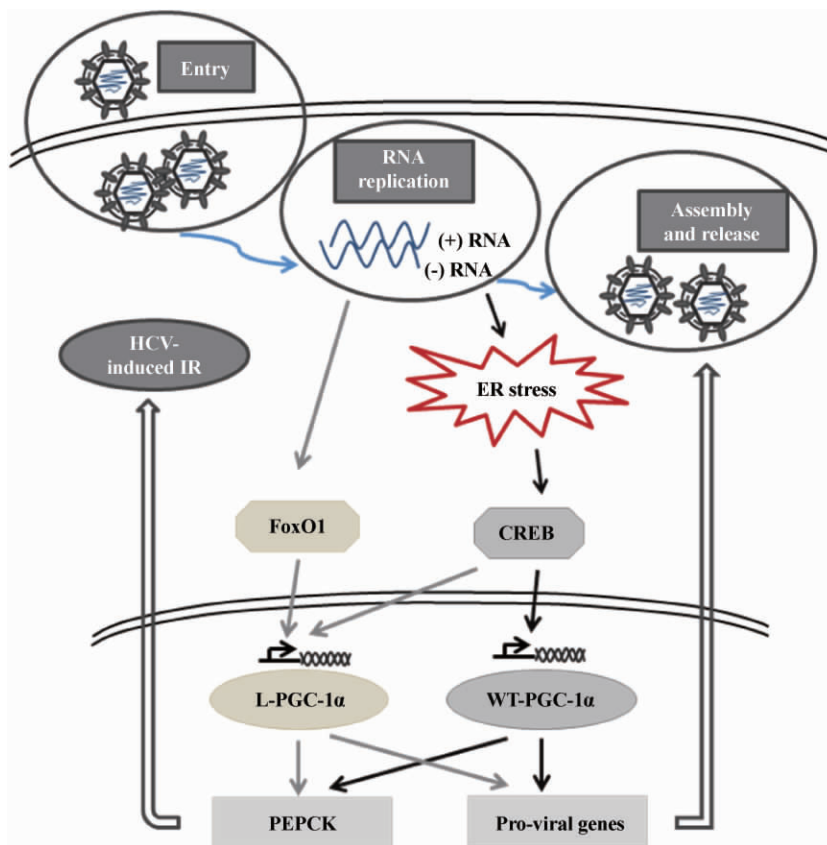


图 1. WT-PGC-1 α 和 L-PGC-1 α 在 HCV 感染性和致病性方面的双重作用及 HCV 上调 PGC-1 α 的机制^[10]

Figure 1. A proposed model of the dual effects of WT-PGC-1 α /L-PGC-1 α in HCV-induced insulin resistance and HCV production, and the mechanism by which HCV upregulates WT-PGC-1 α /L-PGC-1 α ^[10]. Gray and black solid arrows represent the signaling pathways by which HCV upregulates L-PGC-1 α and WT-PGC-1 α , respectively. HCV RNA replication induces ER stress, which further phosphorylates CREB to activate both WT-PGC-1 α and L-PGC-1 α transcription. L-PGC-1 α transcription is also elevated by HCV infection-induced FoxO1 dephosphorylation, which is independent of ER stress. The increased levels of WT-PGC-1 α and L-PGC-1 α promote expression of PEPCK and pro-viral genes. The increased PEPCK expression could account for HCV-induced IR, and the increased pro-viral genes expression promote HCV production.

的表达,上调的 PGC-1 α 一方面可以导致 HCV 的致病性,另一方面可以促进 HCV 病毒的产生,这与宿主因子有效地被 HCV 捕获从而服务于 HCV 的感染复制是一致的。PGC-1 α 可以通过下游因子 CideB 促进 TG 释放和 VLDL 的释放,而 CideB 是 2009 年报道的一个与 MTP 行使类似功能的因子^[36]。CideB 和 MTP 都可以在 VLDL 包装释放过程中使 ApoB 载脂,从而促进 VLDL 的释放。鉴于 HCV 的包装释放与 VLDL 紧密相关,我们推测,PGC-1 α 通过 CideB 促进 HCV 的包装(相关研究,我们实验室正在开展)。

考虑到上调的 PGC-1 α 具有重要作用,可以将 PGC-1 α 作为潜在药物靶标,一方面控制 HCV 感

染所导致的胰岛素抵抗和 II 型糖尿病,另一方面可以直接用来治疗 HCV 感染。当然,作为转录辅激活子,PGC-1 α 缺乏与 DNA 或者与配体相结合的区域,故开发直接针对 PGC-1 α 的药物存在难度^[37];但是,针对 PGC-1 α 的转录表达调控和转录后翻译修饰的药物研究还是取得了一些可喜的成果^[37-38]。鉴于 ER stress 所行使的中间介导作用,亦可以将 ER stress 作为潜在的抗 HCV 药物靶标;并且我们的细胞水平结果已证实,ER stress 抑制剂 PBA 对 HCV 病毒产生有抑制作用^[10],而 PBA 已经被美国 FDA 临床批准使用^[39],故若将 PBA 老药新用为治疗 HCV,其临床转化周期将大大缩短。

参考文献

- [1] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244(4902) : 359-362.
- [2] Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature Medicine*, 2013, 19(7) : 850-858.
- [3] Liang TJ. Current progress in development of hepatitis C virus vaccines. *Nature Medicine*, 2013, 19(7) : 869-878.
- [4] Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*, 2013, 19(7) : 837-849.
- [5] Rice CM, Saeed M. Hepatitis C: Treatment triumphs. *Nature*, 2014, 510(7503) : 43-44.
- [6] Lindenbach BD. Virion assembly and release. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2013, 369: 199-218.
- [7] Chen Z, Norris JY, Finck BN. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) stimulates VLDL assembly through activation of cell death-inducing DFFA-like effector B (CideB). *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(34) : 25996-26004.
- [8] Shlomai A, Paran N, Shaul Y. PGC-1alpha controls hepatitis B virus through nutritional signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(43) : 16003-16008.
- [9] Shlomai A, Rechtman MM, Burdelova EO, Zilberberg A, Hoffman S, Solar I, Fishman S, Halpern Z, Sklan EH. The metabolic regulator PGC-1alpha links hepatitis C virus infection to hepatic insulin resistance. *Journal of Hepatology*, 2012, 57(4) : 867-873.
- [10] Yao W, Cai H, Li X, Li T, Hu L, Peng T. Endoplasmic reticulum stress links hepatitis C virus RNA replication to wild-type PGC-1alpha/liver-specific PGC-1alpha upregulation. *Journal of Virology*, 2014, 88(15) : 8361-8374.
- [11] Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V, Andre P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends in Microbiology*, 2011, 19(2) : 95-103.
- [12] Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *New England Journal of Medicine*, 1975, 292(15) : 767-770.
- [13] Yanagi M, Purcell RH, Emerson SU, Bukh J. Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94(16) : 8738-8743.
- [14] Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science*, 1999, 285(5424) : 110-113.
- [15] Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *Journal of Experimental Medicine*, 2003, 197(5) : 633-642.
- [16] Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, Wolk B, Tellinghuisen TL, Liu CC, Maruyama T, Hynes RO, Burton DR, McKeating JA, Rice CM. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 2005, 309(5734) : 623-626.
- [17] Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Krausslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Medicine*, 2005, 11(7) : 791-796.
- [18] Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrósio R, Orsi E, De Nicola S, Degasperis E, Grancini V, Colombo M. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2012, 56(5) : 1681-1687.
- [19] White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 2008, 49(5) : 831-844.
- [20] Ruhl CE, Menke A, Cowie CC, Everhart JE. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U. S. population. *Hepatology*, 2014, 60(4) : 1139-1149.
- [21] Zhao P, Wei Z, Liu W. Is there a straightforward relationship between hepatitis C virus infection and diabetes? *Hepatology*, 2014, 61(3) : 1097-1098.

- [22] Giordanino C, Ceretto S, Bo S, Smedile A, Ciancio A, Bugianesi E, Pellicano R, Fagoonee S, Versino E, Costa G, Arese D, Sacco M, Rizzetto M, Saracco G. Type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C: which is worse? Results of a long-term retrospective cohort study. *Digestive and Liver Disease*, 2012, 44 (5) : 406-412.
- [23] Liu JL, Chen JY, Chen CT, Wang JH, Lin CY, Chen PF, Hung CH, Kee KM, Lee CM, Tsai LS, Chen SC, Lin SC, Lu SN. Community-based cross-sectional study: the association of lipids with hepatitis C seropositivity and diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, 27 (11) : 1688-1694.
- [24] Memon MS, Arain ZI, Naz F, Zaki M, Kumar S, Burney AA. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in hepatitis C virus infected population: a Southeast Asian study. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 2013 : 539361.
- [25] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*, 2011, 334 (6059) : 1081-1086.
- [26] Tardif KD, Waris G, Siddiqui A. Hepatitis C virus, ER stress, and oxidative stress. *Trends in Microbiology*, 2005, 13 (4) : 159-163.
- [27] Christen V, Treves S, Duong FH, Heim MH. Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis viruses up-regulates protein phosphatase 2A. *Hepatology*, 2007, 46 (2) : 558-565.
- [28] Houten SM, Auwerx J. PGC-1 α : turbocharging mitochondria. *Cell*, 2004, 119 (1) : 5-7.
- [29] Rhee J, Inoue Y, Yoon JC, Puigserver P, Fan M, Gonzalez FJ, Spiegelman BM. Regulation of hepatic fasting response by PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4 α in gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100 (7) : 4012-4017.
- [30] Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2011, 93 (4) : 884S-890.
- [31] Soyak SM, Felder TK, Auer S, Hahne P, Oberkofler H, Witting A, Paulmichl M, Landwehrmeyer GB, Weydt P, Patsch W. A greatly extended PARGC1A genomic locus encodes several new brain-specific isoforms and influences Huntington disease age of onset. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21 (15) : 3461-3473.
- [32] Felder TK, Soyak SM, Oberkofler H, Hahne P, Auer S, Weiss R, Gadermaier G, Miller K, Krempler F, Esterbauer H, Patsch W. Characterization of novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α) isoform in human liver. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286 (50) : 42923-42936.
- [33] Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, Adelman G, Stafford J, Kahn CR, Granner DK, Newgard CB, Spiegelman BM. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*, 2001, 413 (6852) : 131-138.
- [34] Herzig S, Long F, Jhala US, Hedrick S, Quinn R, Bauer A, Rudolph D, Schutz G, Yoon C, Puigserver P, Spiegelman B, Montminy M. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1. *Nature*, 2001, 413 (6852) : 179-183.
- [35] Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 1998, 92 (6) : 829-839.
- [36] Ye J, Li JZ, Liu Y, Li X, Yang T, Ma X, Li Q, Yao Z, Li P. Cideb, an ER- and lipid droplet-associated protein, mediates VLDL lipidation and maturation by interacting with apolipoprotein B. *Cell Metabolism*, 2009, 9 (2) : 177-190.
- [37] Handschin C. The biology of PGC-1 α and its therapeutic potential. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2009, 30 (6) : 322-329.
- [38] Chen LW, Horng LY, Wu CL, Sung HC, Wu RT. Activating mitochondrial regulator PGC-1 α expression by astrocytic NGF is a therapeutic strategy for Huntington's disease. *Neuropharmacology*, 2012, 63 (4) : 719-732.
- [39] Engin F, Hotamisligil GS. Restoring endoplasmic reticulum function by chemical chaperones: an emerging therapeutic approach for metabolic diseases. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2010, 12 (Suppl 2) : 108-115.

Relationship between hepatitis C virus and the transcription coactivator PGC-1 α – A review

Wenxia Yao¹, Hua Cai¹, Tao Peng^{1,2*}

¹State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, College of Basic Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, Guangdong Province, China

²Guangdong Southern China United Vaccine Institute Co. Ltd, Guangzhou 510663, Guangdong Province, China

Abstract: Approximately 185 million people are or have been infected with Hepatitis C virus (HCV) worldwide. HCV causes not only severe liver problems but also extra hepatic manifestations, such as insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 α) is a transcription factor coactivator that plays an essential role in cellular energy metabolism, and cumulative studies link the abnormal high expression of PGC-1 α to IR and T2DM. Besides, HCV hijacks host lipid metabolism for its infection, and the very low density lipoprotein (VLDL) secretory pathway is exploited to facilitate HCV assembly and secretion; coincidentally, PGC-1 α is reportedly important in VLDL assembly through a downstream factor. Therefore, we hypothesize that, on the one hand, HCV infection results in WT-PGC-1 α /L-PGC-1 α high expression which will further lead to T2DM, on the other hand, WT-PGC-1 α and L-PGC-1 α demonstrate proviral functions in HCV production through the regulation of VLDL. Combining previous studies in the literature with our current findings, we elaborate the relationship between HCV and PGC-1 α , and discuss the mechanism how HCV infection upregulates PGC-1 α .

Keywords: hepatitis C virus, WT-PGC-1 α , L-PGC-1 α , endoplasmic reticulum stress

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31370204), by the Major Scientific and Technological Special Project of Guangdong Province (2011A080502006) and by the PhD Start-up Fund of Natural Science Foundation of Guangdong Province (2014A030310357)

* Corresponding author. Tel/Fax: +86-20-81346798; E-mail: pengtao@gzhmu.edu.cn

Received: 23 November 2014/Revised: 7 January 2015