



选择性自噬在病原体感染中的作用研究进展

唐丽, 宋银娟, 许健, 储岳峰*

中国农业科学院兰州兽医研究所, 兰州大学动物医学与生物安全学院, 家畜疫病病原生物学国家重点实验室, 兰州 730000

* 联系人, E-mail: chuyuefeng@caas.cn

2022-08-21 收稿, 2022-10-20 修回, 2022-10-21 接受, 2022-10-26 网络版发表

甘肃省重点人才项目(2021RCXM047)、中国农业科学院基本科研业务费(110231160042024)、国家自然科学基金(32202806)和中国农业科学院青年英才培育项目(20493)资助

摘要 自噬(autophagy)是一种高度保守的物质降解和循环利用的生理过程。该过程以前被定义为饥饿条件下诱导的非选择性过程, 随着自噬相关研究的不断深入和发展, 研究人员发现, 自噬既可以是非选择性过程, 也可以是选择性过程。选择性自噬(selective autophagy)是指哺乳动物细胞选择性靶向降解损伤或多余细胞器、蛋白聚集体以及细胞内入侵病原体的自噬过程, 对维持细胞内稳态和细胞抵御病原体感染至关重要。近年来, 研究发现, 一些病原体可通过多种巧妙的策略操纵宿主细胞选择性自噬过程, 从而调控宿主细胞的免疫应答, 有利于病原体存活和持续性感染。本文对近年来线粒体自噬、内质网自噬和异源自噬等选择性自噬在病原体感染中的作用研究进行综述, 旨在为相关研究提供参考。

关键词 选择性自噬, 线粒体自噬, 内质网自噬, 异源自噬, 感染

自噬(autophagy)是一种高度保守的物质降解和循环利用的生理过程。自噬以前被定义为饥饿条件下诱导的非选择性过程, 但目前已研究清楚, 该过程也可通过溶酶体系统降解多余或受损的细胞器、蛋白聚集体和入侵病原体等^[1,2]。根据降解物质的途径不同, 自噬主要分为3种: 巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣蛋白介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)^[3]。巨自噬是指待降解物质被双膜的自噬小体(autophagosome)包裹并运送至溶酶体进行降解的过程; 微自噬是指溶酶体膜内陷或突出将待降解物质包裹并直接将其降解的过程; 分子伴侣蛋白介导的自噬是指分子伴侣蛋白将细胞内的蛋白质先从折叠状态恢复为未折叠的状态, 再运送至溶酶体进行降解的过程^[3]。随着自噬相关研究的不断深入和发展, 研究人员发现, 自噬既可以是非选择性过程, 也可以是选择性过程。选择性自噬是指细胞靶向降解损

伤或多余细胞器、蛋白聚集体以及入侵病原体的选择性自噬过程。根据降解的对象不同, 选择性自噬分为线粒体自噬(mitophagy)、内质网自噬(ER-phagy)、蛋白酶体自噬(proteaphagy)、核糖体自噬(ribophagy)、过氧化物酶体自噬(pexophagy)、溶酶体自噬(lysophagy)、脂自噬(lipophagy)、核自噬(nucleophagy)和异源自噬(xenophagy)等^[4,5]。目前, 研究最多和最为深入的是线粒体自噬、内质网自噬和异源自噬。

线粒体自噬是选择性靶向降解损伤线粒体的自噬过程, 对线粒体质量控制和维持正常细胞生理状态至关重要。值得注意的是, 近年来, 越来越多的研究表明, 一些病毒或细菌可通过各种直接或间接的策略调控宿主的线粒体自噬过程, 从而削弱先天免疫应答, 促进其感染^[6]。内质网自噬是一种靶向降解损伤内质网片段的选择性自噬过程, 在内质网质量控制和维持细胞稳态方面发挥重要作用。目前关于内质网自噬机制的研究

引用格式: 唐丽, 宋银娟, 许健, 等. 选择性自噬在病原体感染中的作用研究进展. 科学通报, 2023, 68: 886–900

Tang L, Song Y J, Xu J, et al. The role of selective autophagy in pathogen infection (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 886–900, doi: [10.1360/TB-2022-0877](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0877)

相较于线粒体自噬十分有限,但也有研究发现,内质网自噬在病原体的免疫逃逸中扮演着关键作用^[7,8]。异源自噬是指真核细胞通过选择性自噬的方式识别并降解胞内病原体的过程,是宿主防御病原体感染的方式之一,在宿主天然免疫防御中发挥重要作用。然而,有研究报道一些胞内病原体如结核分枝杆菌、沙门氏菌等可通过调控宿主异源自噬过程从而达到胞内存活的目的^[8-11]。综上所述,本文就线粒体自噬、内质网自噬和异源自噬在病原体感染中的作用相关研究进行综述,以期对选择性自噬相关研究提供参考。

1 线粒体自噬在病原体感染中的作用

1.1 哺乳动物细胞的线粒体自噬机制

哺乳动物细胞具有多种线粒体自噬机制,根据其对抗素连接酶的依赖性通常可分为两类:泛素依赖性和非泛素依赖性(也称受体依赖性)的线粒体自噬。

泛素依赖性线粒体自噬一般指PINK1-PRKN介导的线粒体自噬,该过程的启动通常与线粒体膜电位的改变有关。在哺乳动物细胞内,呼吸链抑制剂、线粒体活性氧和蛋白质毒性等均可诱导PINK1-PRKN介导的线粒体自噬^[12,13]。PINK1是一种线粒体丝氨酸/苏氨酸激酶,由细胞核DNA编码后运输至线粒体发挥功能。在生理状态下,PINK1在细胞质内合成后会被运送至线粒体内膜,然后被线粒体内膜中的蛋白酶所剪切,剪切后的PINK1片段又会被反向运输至细胞质内并经蛋白酶体途径降解。线粒体膜电位发生改变后,PINK1进入线粒体内膜受阻,全长PINK1在线粒体外膜上聚集,并将E3泛素连接酶PRKN招募到线粒体表面^[14]。随后,PINK1通过一系列修饰包括PRKN和泛素的磷酸化触发PRKN的E3泛素连接酶活性^[15]。活化的PRKN可使各种线粒体外膜蛋白发生多聚泛素化,包括VDAC1和MFN1/2。多聚泛素化的线粒体外膜蛋白可被多种自噬衔接蛋白识别,包括p62、OPTN、NDP52和NBR1等^[16,17]。这些衔接蛋白均含有LC3相互作用域(LC3-interacting region, LIR),可通过LIR基序与脂化LC3相互作用,促进双膜自噬囊泡对受损线粒体进行包裹形成线粒体自噬体,随后自噬体与溶酶体融合将受损线粒体进行降解。

非泛素依赖性线粒体自噬一般是指受体介导的线粒体自噬,目前哺乳动物细胞中被鉴定的线粒体自噬受体主要有FUNDC1、NIX、BNIP3和FKBP8等,这些

受体蛋白位于线粒体外膜,均含有LIR基序,可与LC3直接作用介导受损线粒体的清除。有趣的是,2019年的一项研究发现,NLRX1是李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*)诱导线粒体自噬的一种新型线粒体自噬受体^[18]。此外,一些线粒体内膜蛋白如抗增殖蛋白2(prohibitin 2, PHB2)和心磷脂(cardiolipin, CL)也被证明在缺氧条件下可以作为线粒体自噬受体启动线粒体自噬^[19]。

值得注意的是,还有一些线粒体自噬受体能够感知线粒体损伤,并通过改变其亚细胞定位或与之相互作用的蛋白质,从而介导或者调节线粒体自噬^[20]。胆碱脱氢酶(choline dehydrogenase, CHDH)在正常情况下位于线粒体内外膜上,当线粒体膜电位损伤时,CHDH于线粒体外膜上积累,并通过其FBI结构域与p62相互作用,形成CHDH-p62-LC3复合物,诱导线粒体自噬发生^[21]。TBC1D15与TBC1D17是线粒体Rab GTPase激活蛋白,在线粒体损伤后,TBC1D15与TBC1D17形成异源二聚体,能够同时结合自噬小体膜上的LC3蛋白与损伤线粒体,通过调控位于线粒体与自噬小体膜中间的Rab7活性,使吞噬泡能够恰如其分地裹住损伤的线粒体,介导线粒体自噬的完成^[22]。

1.2 线粒体自噬在病毒感染中的作用

线粒体自噬对线粒体质量控制和维持正常细胞稳态至关重要。近年来,越来越多的研究表明,线粒体自噬在病毒免疫逃逸中也扮演着关键的作用,一些病毒可通过各种直接或间接的策略操纵宿主的线粒体自噬过程,从而削弱先天免疫应答如I型干扰素反应、细胞凋亡以及炎性小体的活化等,进而促进其自身复制和持续性感染(图1)。

1.2.1 病毒感染引起的线粒体自噬抑制 I 型干扰素反应

病原体感染细胞后,细胞内部的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)可以结合病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),诱发免疫反应^[23]。如病毒的RNA可以被PRRs中RIG-I样受体(RIG-I-like receptor, RLR)感知,随后激活线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS),活化的MAVS可进一步激活STING-TBK1-IRF3信号通路,从而激活I型干扰素反应^[6,24]。此外,病毒的DNA和线粒体损伤后释放进入胞质中的mtDNA可以被cGAS感知,从而激活cGAS-

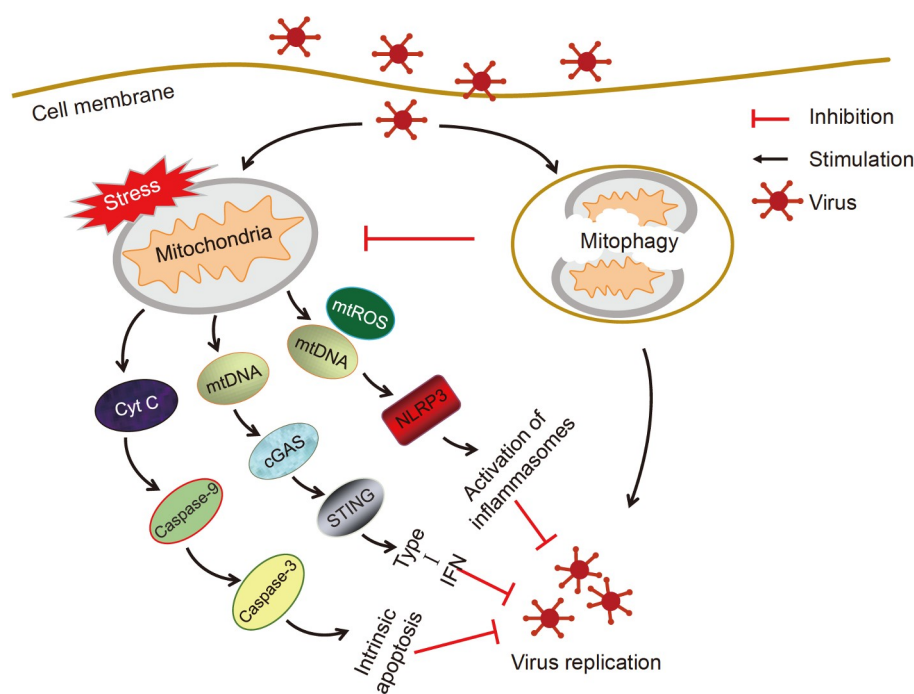


图1 (网络版彩色)病毒劫持宿主线粒体自噬以利于自身复制和持续性感染

Figure 1 (Color online) Virus hijacks host mitophagy to facilitate their replication and persistent infection

STING通路诱导I型干扰素反应^[25]。I型干扰素对宿主抵抗病毒感染非常重要,干扰素可通过多种机制干扰病毒复制周期的多个阶段^[26]。然而,一些病毒可通过激活线粒体自噬来降解损伤线粒体,从而减少线粒体上的MAVS和释放进入胞质的线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),进而抑制I型干扰素反应,有利于自身复制。

病毒可通过调控线粒体动力学变化诱导线粒体自噬来抑制I型干扰素反应。2021年,有研究表明,EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)编码的BHRF1蛋白可通过改变线粒体动力学,促进DNM1L/Drp1介导的线粒体裂变,从而诱导PINK1-PRKN介导的线粒体自噬,继而抑制MAVS或STING通路介导的I型干扰素反应^[27]。值得注意的是,一些病毒蛋白可通过与一些宿主蛋白直接相互作用,从而结合LC3诱导线粒体自噬,继而抑制I型干扰素反应。如人副流感病毒3型(human parainfluenza virus type 3, HPIV3)的基质蛋白M可以易位到线粒体,并与线粒体Tu翻译延长因子(Tu translation elongation factor mitochondrial, TUFM)直接相互作用,激活PINK1-PRKN非依赖性的线粒体自噬,从而抑制I型干扰素反应^[28]。与HPIV3类似,汉坦病毒(Hantaan virus, HTNV)的病毒糖蛋白(Gn)也可通过与

TUFM直接相互作用,招募LC3并诱导线粒体自噬,从而降解MAVS并最终抑制I型干扰素反应^[29]。此外,2021年,研究证明,A型流感病毒(influenza A virus, IAV)的蛋白PB1-F2也可通过与TUFM和LC3相互作用诱导线粒体自噬,并且PB1-F2诱导的线粒体自噬也可通过降解MAVS抑制I型干扰素的产生^[30]。有趣的是,研究发现,一些病毒也可通过操纵线粒体自噬受体来诱导线粒体自噬,从而阻断I型干扰素反应。严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的ORF10通过与线粒体自噬受体NIX相互作用转移至线粒体,并招募LC3,诱导线粒体自噬,从而抑制I型干扰素反应^[31]。综上所述,病毒感染激活的线粒体自噬可抑制宿主I型干扰素反应。由于宿主产生的I型干扰素反应对抗病毒感染很重要,因此,深入理解病毒劫持和调控宿主线粒体自噬的分子机制,对开发针对病毒感染的防控和治疗手段具有重要的理论价值。

1.2.2 病毒感染引起的线粒体自噬抑制细胞凋亡

细胞凋亡是一种进化上保守的程序性细胞死亡形式,对动物的发育和组织稳态至关重要。细胞凋亡途径可分为外源性凋亡与内源性凋亡。外源性凋亡一般是由外界刺激引起的细胞凋亡,由细胞表面膜受体激活

而启动,死亡受体包括肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)、Fas以及TRAILR等,其中TNFR1受体蛋白能够招募TARDD,随后招募FADD和前体caspase-8形成死亡信号复合物(death-inducing signal complex, DISC),Fas直接招募FADD,前体caspase-8形成DISC,接着caspase-8自激活,随后剪切活化caspase-3/7,继而诱导细胞凋亡^[32,33]。内源性凋亡是由细胞自身对损伤的反应启动的,在Caspase-3激活时与外源性凋亡途径交集,也被称为线粒体途径凋亡,因为该途径的启动需要线粒体释放的因子驱动,通常在内源性因素下引起细胞内稳态失衡而触发,首先是促凋亡蛋白Bax与Bak易位至线粒体膜上,引起线粒体膜通透改变,随后线粒体内细胞色素c释放到细胞质中,与APAF-1结合形成二聚体平台,招募前体caspase-9,从而激活caspase-9,caspase-9又剪切激活caspase-3,继而激活细胞凋亡程序^[34],而细胞凋亡大部分情况下不利于病毒增殖。

病毒感染触发的线粒体自噬除抑制宿主I型干扰素外,也有研究表明,线粒体自噬可抑制细胞凋亡。例如2013年, Kim等人^[35]的研究证明,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)可通过破坏线粒体动力学,诱导线粒体分裂和线粒体自噬来减弱内源性凋亡,从而促进持续感染。2014年,他们报道了丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染也可引起线粒体分裂,促进PINK1-PRKN介导的线粒体自噬,进而抑制细胞凋亡,促进病毒持续感染^[36]。除肝炎病毒外,2019年,研究报道人类疱疹病毒8(human herpesvirus 8, HHV-8)编码的病毒干扰素调节因子1(viral interferon regulatory factor 1, vIRF-1)可直接与线粒体自噬受体NIX结合并激活NIX介导的线粒体自噬,促进损伤线粒体的清除,从而抑制细胞凋亡,促进病毒高效复制^[37]。上述研究表明,病毒可通过促进线粒体自噬抑制细胞凋亡,从而有利于自身的复制和持续感染。

1.2.3 病毒感染引起的线粒体自噬抑制炎性小体的活化

炎性小体是一种多蛋白复合体,可快速识别胞内感染的各种病原微生物及其产物,同时还可感知宿主自身代谢性应激刺激和环境刺激因子。目前已报道的炎性小体主要有NLRP1、NLRP3、NLRC4以及AIM2。炎性小体是caspase-1活化所必需的反应平台,通过激活caspase-1来进一步诱导IL-1 β 和IL-18等促炎因子的分泌与细胞焦亡。炎性小体可被多种内源性和外源性

刺激激活,如病原体感染、代谢紊乱和组织损伤等^[38]。此外,线粒体受损后,线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以mtDNA等线粒体损伤相关分子模式释放进入细胞质,也可激活炎性小体^[39-41]。病毒感染会触发细胞内炎性小体的活化,但也有一些病毒会通过一些巧妙的策略如劫持宿主线粒体自噬过程来抑制炎性小体的活化。

2016年,研究表明,当巨噬细胞线粒体自噬由于p62缺失而发生缺陷时会加剧线粒体损伤和过度IL-1 β 分泌病毒能够操纵线粒体自噬通路,抑制了炎症小体的激活^[42]。此外,在A型流感病毒感染过程中,IAV通过磷酸化ULK1以激酶依赖的方式触发受体相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶2(receptor interacting serine/threonine kinase 2, RIPK2)介导的线粒体自噬,从而清除受损的线粒体并抑制NLRP3激活和IL-18的产生^[43]。上述研究表明,一些病毒可通过劫持宿主线粒体自噬过程来抑制炎性小体的活化。

与病毒类似,一些细菌也可利用宿主线粒体自噬来逃避宿主免疫反应。2019年, Zhang等人^[18]报道李斯特菌分泌的毒力因子李斯特菌溶血素O(LLO)可促进NLR家族成员X1(NLR family member X1, NLRX1)(具有线粒体靶向序列的NOD样受体家族成员)聚集于线粒体,促进其LIR与LC3结合,诱导NLRX1介导的线粒体自噬,从而破坏细胞稳态以逃避清除。此外,2022年, Song等人^[44]的研究证明,牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)感染巨噬细胞后也可激活线粒体自噬,并且牛分枝杆菌引起的线粒体自噬可通过竞争性利用磷酸化TBK1抑制宿主的异源自噬(宿主选择性靶向降解胞内病原体的自噬机制),从而有利于细菌在巨噬细胞内的存活和致病。

综上所述,一些病毒或细菌可以诱导宿主线粒体自噬并通过不同策略操纵线粒体自噬过程,从而抑制先天免疫反应,如I型干扰素的产生、细胞凋亡、炎性小体的活化以及宿主的异源自噬,进而促进其持续感染和致病。值得注意的是,2021年,有研究证明,新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)可通过诱导PINK1-PRKN介导的线粒体自噬来降解宿主去乙酰化酶3(SIRT3),使感染细胞的能量代谢发生重新编程,从而促进宿主糖酵解过程以支持病毒复制^[45]。上述研究提示,我们更加深入地了解病原体劫持宿主细胞线粒体自噬的内在分子机制将为开发抗感染和相关疾病的

预防与治疗策略提供理论基础和新思路。

2 异源自噬在病原体感染中的作用

异源自噬(xenophagy)是宿主用于清除细胞内病原体的一种重要自噬机制,在抵御外界病原体感染中发挥着关键的作用。当病原体感染进入哺乳动物细胞后,最初会被限制在吞噬囊泡内,接着病原体或者含有病原体的囊泡会被泛素分子附着而被标记成降解对象,选择性自噬受体(如P62、NDP52、OPTN)很自然地通过其泛素结合结构域(ubiquitin-binding domain, UBD)基序以及LIR基序将泛素化的病原体或者含有病原体的囊泡连接到自噬小体上,自噬小体与溶酶体融合后降解病原体,从而达到清除病原体的目的^[46,47]。近年来,越来越多的研究表明,病原体感染细胞后可通过各种巧妙的策略来调控宿主细胞的异源自噬,从而有利于其胞内存活和致病(图2)。

2.1 细菌调控异源自噬的分子机制

异源自噬是细胞清除病原体的重要手段,对细菌的胞内存活是不利的。研究发现,细菌能够通过抑制自

噬体初始信号通路、伪装成细胞成分来逃避自噬识别、阻断自噬小体的形成或者抑制自噬体和溶酶体的融合等途径来逃避异源自噬,从而达到其胞内存活的目的^[11,48]。霍乱弧菌产生的霍乱毒素(cholera toxin)与炭疽杆菌产生的炭疽毒素水肿因子(anthrax toxin edema factor)可通过增加细胞环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生来抑制异源自噬的激活^[49],但是关于cAMP抑制自噬的具体机制尚不明确。

细菌也可通过利用伪装其表面或者“障眼法”来避免异源自噬机制的识别。李斯特菌分泌的蛋白ActA能够招募宿主细胞骨架蛋白至细菌表面,以此阻断泛素分子对细菌的识别以及自噬靶向^[50]。福氏志贺氏菌(*Shigella flexneri*)在进入细胞后,细菌表面蛋白IcsA可以被自噬相关基因5(autophagy related gene 5, ATG5)识别,触发异源自噬,此时福氏志贺氏菌分泌IcsB, IcsB也可以结合ATG5,抑制ATG5对IcsA的识别,从而阻断ATG5对细菌菌体的识别,逃避宿主的异源自噬^[51]。

此外,细菌可利用各种途径阻断异源自噬过程中自噬小体的形成,达到逃避异源自噬的目的。福氏志贺氏菌可分泌含有GTPase激活蛋白(GTPase-activating

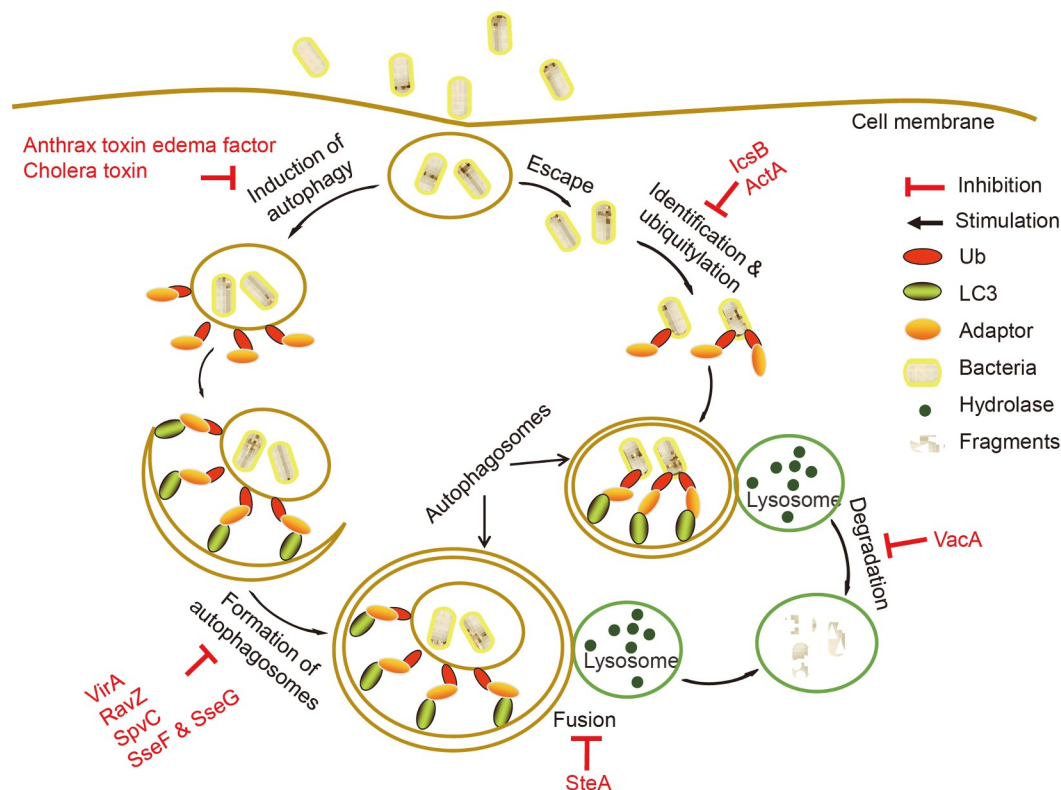


图2 (网络版彩色)细菌调控宿主异源自噬的分子机制

Figure 2 (Color online) Molecular mechanisms of bacterial regulation of host xenophagy

protein, GAP)结构域的VirA蛋白。值得注意的是, VirA能够阻断参与哺乳动物细胞自噬小体形成的RAB GTPases(形成自噬泡的一种重要参与因子)的激活,进而阻止自噬小体的形成,逃避异源自噬^[52,53]。相似的是,嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)可通过其IV型分泌系统分泌毒性效应蛋白RavZ, RavZ可通过切割自噬前体结构中LC3蛋白,阻断自噬小体的形成,并且效率显著,只需少量的RavZ即可阻断整个细胞的自噬^[54]。近年来,关于沙门氏菌(*Salmonella*)逃避异源自噬的机制研究逐渐兴起,研究发现,其效应蛋白SpvC、SseF和SseG均可通过抑制自噬小体的形成来抑制异源自噬的发生,其中SpvC通过激活其丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,抑制自噬小体的形成,而SseF和SseG则通过抑制ULK1的激活来抑制自噬小体的形成,从而抑制异源自噬^[55,56]。

自噬小体与溶酶体融合降解内容物是自噬过程中非常重要的一个环节,然而,细菌也会利用各种策略来抑制这个过程而防止自身被降解。2021年的一项研究指出,沙门氏菌分泌的蛋白SteA能够通过与其磷脂酰肌醇4-磷酸(phosphatidylinositol-4-phosphate, PI4P)结合来抑制自噬体与溶酶体的融合^[57]。长期暴露于幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)产生的毒力因子液泡化细胞毒素(VacA)环境下的胃上皮细胞,诱导具有缺陷的自噬,其诱导的自噬小体虽然能够与溶酶体融合,但是溶酶体内缺乏组织蛋白酶D(一个关键的溶酶体水解酶),溶酶体的溶解作用被阻断^[58]。有趣的是,研究也发现,病原菌通过诱导异源自噬来抑制宿主免疫反应,2019年的一篇报道指出,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)通过诱导异源自噬控制胞内细菌存活数量来限制宿主炎症反应,有利于自身持续性感染^[10]。近年来,也有关于细菌通过调控细胞内脂噬,从而抑制细胞的异源自噬的报道,但是具体机制尚不明确。2021年研究报道类鼻疽伯克氏菌(*Burkholderia pseudomallei*)感染会上调NR1D2(核受体)的表达,导致PNPLA2(参与脂滴降解的重要因子)的表达降低,从而抑制脂噬,导致细胞内脂滴积累,进而抑制异源自噬,促进类鼻疽伯克氏菌的感染^[59]。

综上所述,很多细菌均被发现能够通过各种策略调控宿主细胞的异源自噬过程,但有一些细菌调控异源自噬的具体机制尚不完全清楚。进一步深入研究细菌操纵宿主细胞异源自噬的分子机制可为深入理解病

原体免疫逃逸机制提供科学依据,为相关疾病的治疗提供新途径和新思路。

2.2 病毒自噬

一经病毒感染,宿主细胞会通过异源自噬降解病毒颗粒、病毒成分以及病毒复制所需的宿主因子^[60],是机体抗病毒防御中重要环节,病毒的异源自噬又被称为病毒自噬(virophagy)。病毒自噬是宿主抵御病毒感染的机制之一,但也会被病毒劫持以促进病毒复制与传播。一方面,在细胞水平上,病毒自噬可以选择性地靶向病毒使其降解,并有利于细胞存活。另一方面,一些入侵的病毒已经进化出了逃避、操纵甚至抑制病毒自噬机制的策略,从而有利于病毒的复制^[61,62](图3)。

病毒自噬作为细胞清除入侵病毒的重要手段,在病毒感染期间发挥着重要的作用,细胞内很多自噬相关因子在控制病毒感染过程中都发挥着重要的作用。辛德毕斯病毒(Sindbis virus, SINV)在感染期间,过表达胞质蛋白Beclin1(自噬小体形成的重要参与因子)能够预防SINV诱导的致命性脑炎,抑制病毒的传播以及减少细胞凋亡^[63],这也是首次发现自噬在抵御病毒中的作用。此外,自噬受体p62能够与SINV衣壳蛋白结合,并将病毒衣壳靶向到自噬小体上诱导自噬的发生,而ATG5的缺失会延缓细胞对SINV清除以及p62的积累。上述研究均说明,病毒自噬在控制病毒感染中发挥着重要作用。E3-泛素连接酶SMURF1以及FANCC均能够与SINV衣壳蛋白相互作用,促进病毒自噬的发生,不仅如此,SMURF1与FANCC在单纯疱疹病毒1(herpes simplex virus 1, HSV-1)的研究中也发现了类似的作用^[64-67]。

为了应对病毒自噬的清除作用,病毒会通过各种手段抑制病毒自噬从而达到持续性感染的目的。伪狂犬病毒(pseudorabies virus, PRV)被膜蛋白US3通过直接激活PI3K-AKT通路,抑制自噬初始信号激活来抑制病毒自噬^[68]。单纯疱疹病毒早期产生的神经毒力蛋白ICP34.5直接与Beclin1结合抑制自噬过程而阻断病毒自噬^[69]。此外,单纯疱疹病毒晚期蛋白US11可以抑制自噬,但不与Beclin1相互作用,而是直接与PKR直接作用,抑制自噬小体的形成从而抑制病毒自噬^[70]。卡波济氏肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)的K7蛋白与自噬蛋白Rubicon相互作用,通过阻断Vps34酶活性抑制自噬体成熟而阻断病毒自噬^[71]。有一些病毒则能够利用病毒自噬来进行复制。自

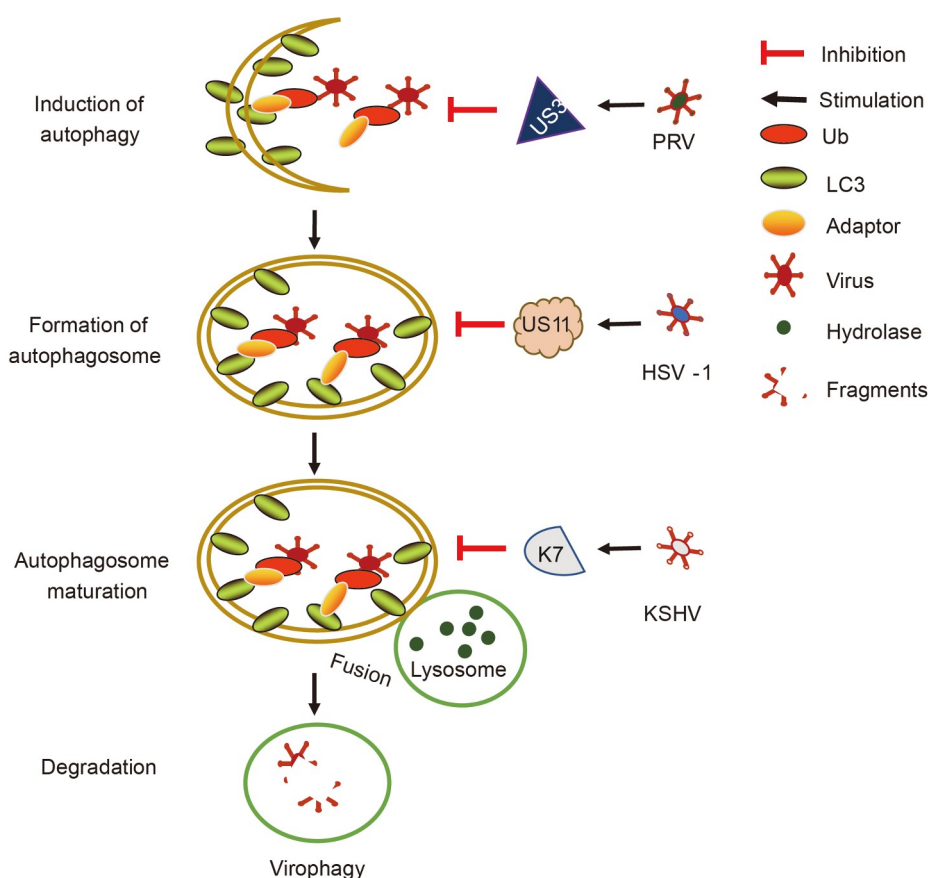


图 3 (网络版彩色)病毒调控病毒自噬的分子机制

Figure 3 (Color online) Molecular mechanisms of virus manipulates virophagy

噬发生过程中形成的双膜自噬小体可以为病毒复制提供一个相对安全的环境, 保护病毒核酸不被先天性免疫传感器检测和降解^[72]。一个典型的例子就是脊髓灰质炎病毒(poliovirus), 使用自噬诱导剂处理细胞可增加脊髓灰质炎病毒的复制, 而降低自噬小体形成关键基因的表达则可抑制其复制, 这说明脊髓灰质炎病毒能够劫持自噬过程来有利于自身复制。研究发现, 脊髓灰质炎病毒蛋白2BC和3A的表达导致LC3脂化和双膜自噬小体的形成, 自噬小体为脊髓灰质炎病毒的复制提供了一个场所^[73]。此外, 登革热病毒(dengue virus, DENV)可通过调节细胞脂质代谢来劫持宿主病毒自噬以增强其复制^[74]。近年来, 很多研究都发现自噬参与了病毒的复制, 如伪狂犬病毒^[68]、A型流感病毒^[75]等。上述研究说明病毒与宿主细胞病毒自噬之间的关系十分复杂。未来需要更多的研究去阐明病毒操纵病毒自噬的策略, 为抗病毒疗法的开发提供新的视角和途径。

3 内质网自噬在病原体感染中的作用

内质网是真核细胞中最大的膜细胞器, 它由封闭的管状或扁平的囊泡和其他封闭的管腔组成, 是蛋白质折叠、加工和运输, 类固醇合成以及离子储存(如 Ga^{2+})的重要场所^[76]。与其他细胞器相似, 内质网也会经过不断的更新, 以保持自身的完整性以及功能的正常运行。当细胞受到缺氧、未折叠或错误折叠蛋白质聚集和能量缺乏等外部或内部因素的刺激时可导致内质网应激, 为缓解内质网应激并恢复平衡, 细胞会激活被称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的自我保护过程, 以上调蛋白质折叠能力、减少蛋白质翻译并加速内质网相关蛋白质的降解。持续的内质网应激和未折叠蛋白反应可激活内质网自噬(ER-phagy)。内质网自噬在维持细胞稳态以及内质网质量控制中发挥着非常重要的作用^[77,78]。内质网自噬可由3种不同的途径介导: (1) 巨内质网自噬(macro-ER-phagy),

指内质网片段被双膜自噬体包裹,并最终与溶酶体/液泡融合降解含有内质网的内部物质;(2)微内质网自噬(micro-ER-phagy),指内质网片段直接被核内体/溶酶体/液泡吞噬并降解;(3)LC3依赖的囊泡运输的内质网自噬(LC3-dependent vesicular transport),指内质网衍生出的带有内质网自噬受体的膜泡直接与溶酶体/液泡融合并被降解^[77]。近年来,研究发现,内质网自噬与病原体的感染也存在着联系,病原体会通过操纵内质网自噬以利于自身的存活和增殖^[8]。

3.1 内质网自噬的分子机制

激活内质网自噬的原因可以分为多向性信号(pleiotropic signals)和内质网中心信号(ER center signals)两种。多向性信号是指饥饿应激以及病理性细胞应激(内质网应激原);内质网中心信号是指以内质网为中心的一些因素,如内质网内错误折叠蛋白质的累积、内质网应激的恢复,以及病原体感染激活内质网部分的选择性清除等^[7],两种信号均可以激活内质网自噬。内质网自噬一旦被激活,镶嵌在内质网膜中的特定受体或者被招募至内质网膜附近的胞质中相关受体将进一步招募胞浆中选择性自噬相关蛋白形成自噬体,随后自噬体包裹需要被清理的内质网部分运送至溶酶体后进行降解,或者内质网片段直接与溶酶体膜融合后被降解,或者溶酶体直接与内质网衍生的囊泡融合^[7,77,79]。

3.1.1 内质网自噬受体

内质网自噬的受体一些是内质网上的蛋白,还有一些是可以被特定信号招募至内质网膜上的胞质蛋白,

内质网自噬的激活主要依赖于内质网自噬受体。到目前为止,一共有10种内质网自噬受体被鉴定(表1)。根据它们所在的位置不同,可以分为内质网膜上的内质网自噬受体以及胞质内质网自噬受体。

(1)内质网膜上内质网自噬受体。目前已经有8种蛋白被鉴定内质网自噬受体,这些蛋白有一个共同的特点是它们都含有LIR基序,能够结合LC3。这8种受体分别是FAM134蛋白家族、SEC62、RTN3L、CCPG1、ATL GTPase、TEX264、TRIM13以及STING^[4,7]。FAM134包含3种蛋白,分别是:FAM134A、FAM134B、FAM134C,这些蛋白也是目前研究得最为深入的蛋白。FAM134A与FAM134C主要集中在片状内质网边缘上,在基础条件下处于未激活态,一旦内质网自噬被激活,FAM134A与FAM134C能够正向调控巨内质网自噬^[80]。而FAM134B主要在片状内质网中,在基础条件下处于激活状态,有意思的是,FAM134B以两种剪切体的形式存在(FAM134B-1与FAM134B-2),FAM134B-2在饥饿状态下能够诱导显著的内质网自噬的发生^[81]。此外,FAM134B含有内质网同源结构域(reticulon-homology domain, RHD)基序,能够引起内质网膜曲率增加以及断裂,有助于囊泡的形成。FAM134蛋白序列上有LIR,能够结合LC3,调节巨内质网自噬途径以及LC3介导的囊泡运输的内质网自噬途径,促进内质网自噬^[80]。前蛋白易位因子SEC62,参与新生和新合成蛋白易位至内质网过程的调节^[82]。此外,SEC62在C端末尾处有一段LIR,能够结合LC3促进内质网自噬,有利于内质网应激期间细胞稳态的恢复^[82,83]。RTN3L位于管状内质网上,其功能独特,能够促进形成膜接触位点的核内体的

表1 内质网自噬受体

Table 1 ER-phagy receptors

内质网自噬受体	信号	位置	内质网自噬途径
FAM134蛋白家族	多向性信号和内质网中心信号	内质网	巨内质网自噬和LC3依赖的囊泡运输
SEC62	多向性信号和内质网中心信号		巨内质网自噬和微内质网自噬
RTN3L	多向性信号和内质网中心信号		巨内质网自噬
CCPG1	多向性信号和内质网中心信号		巨内质网自噬
TEX62	多向性信号		巨内质网自噬
TRIM13	内质网中心信号		巨内质网自噬
ATL3	多向性信号		巨内质网自噬
STING	内质网中心信号		巨内质网自噬
CALCOCO1	多向性信号	细胞质	巨内质网自噬
CDK5RAP3	内质网中心信号		巨内质网自噬

成熟^[84]。RTN3L是目前已知的网格蛋白中唯一被发现与内质网自噬相关的蛋白,一旦内质网自噬激活,RTN3L能够通过位于长氨基端结构域的6个功能LIR基序与LC3相互作用,以此促进内质网膜的裂变并将内质网片段传递到溶酶体^[85]。细胞周期进程基因1(cell-cycle progression gene 1, CCPG1)是一种脊椎动物特异性的单通道跨膜蛋白,在体内,CCPG1可以防止胰腺腺泡细胞内质网腔内不溶性蛋白的过度积累,减轻内质网应激^[86]。其含有一段LIR基序能够与LC3相互作用,介导内质网自噬,但是与其余内质网受体不同的是,CCPG1上也含有一段FIP200交互区域(FIP200-interacting region, FIR),能够与FIP200结合,而CCPG1同时与LC3蛋白和FIP200相互作用是诱导自噬体和溶酶体融合的必要条件^[86,87]。ATL GTPase蛋白家族作为内质网融合因子维持分支的管状内质网网络,包含ATL1、ATL2以及ATL3三种蛋白。有研究发现,ATL的缺失会降低饥饿刺激条件下细胞中内质网自噬水平,这一现象在ATL2缺失的情况最为显著,ATL2并不直接与LC3结合,而是与FAM134B共定位,作用于FAM134B下游发挥作用^[88],但是具体机制尚不明确。与ATL2不同的是,ATL3有一段GABARAP相互作用基序(GABARAP-interacting motif, GIM)能够直接与ATG8蛋白家族中的GABARAP相互作用,在内质网自噬中发挥着重要的作用^[89]。TEX264是一个具有单跨膜结构域和一个保守LIR基序的内质网蛋白,相比其他内质网自噬受体,TEX264与LC3的相互作用更加有效^[90,91]。TRIM13位于内质网膜上,其通过赖氨酸63(lysine 63, K63)连接的泛素链进行自泛素化,招募p62至内质网膜上并结合形成复合物,从而招募自噬泡至内质网膜上引起内质网自噬体^[92,93]。2017年的一项研究发现,STING感知PAMP后引起内质网应激,而后诱导内质网自噬,这也是首次发现STING在内质网自噬中的作用^[94]。有研究发现,STING含有LIR基序,可以直接与LC3相互作用^[95],这也是将STING归类为内质网自噬受体的直接原因。STING在病毒感染诱导的自噬中有着非常重要的作用。研究发现,正常情况下,口蹄疫病毒(foot-and-mouth disease virus, FMDV)感染细胞会诱导自噬,但是在感染STING敲除的细胞后FMDV不会诱导细胞发生自噬,而且STING的敲除会阻断内质网应激通路信号,表明STING在病毒感染中可能通过引起内质网应激而间接诱导内质网自噬^[96],上述研究表明,STING在内质网应激以及内质网自噬中均起着重要的作用。

(2) 胞质内质网自噬受体。目前只有两种可溶性的胞质蛋白被鉴定为内质网自噬受体,它们在内质网自噬激活后被招募至内质网膜附近发挥作用。此前,CALCOCO1的结构与自噬受体NDP52以及TAX1BP1非常类似,含有一个非典型LIR基序,在蛋白质毒性或营养胁迫过程中,CALCOCO1通过其C端FFAT样基序与VAP蛋白(位于内质网)相互作用,结合VAP蛋白的CALCOCO1随后通过LIR和UDS相互作用区(UDS-interacting region, UIR)基序直接与ATG8家族蛋白结合,继而诱导内质网自噬^[97,98]。CDK5RAP3(又称为C53/LZAP)最初被发现为周期蛋白依赖性激酶激活分子的结合蛋白,随后的研究发现,其在调控细胞周期、细胞存活、细胞侵袭等方面均有一定作用^[99]。近来的研究发现,在内质网应激期间,CDK5RAP3通过与内质网相关的泛素连接酶UFL1及其膜接头DDRGL1形成三体复合物被招募至内质网^[100],感知内质网腔内的蛋白毒性应激。CDK5RAP3具有一个非典型的ATG8相互作用基序(ATG8-interacting motif, AIM),通过这个结合位点与ATG8蛋白相互作用,接着诱导自噬机制的发生,导致特定内质网蛋白的降解^[101]。除了这两类受体外,巨自噬的一些受体(NDP52、OPTN、P62等)在内质网自噬的途径中也发挥着重要的作用。内质网自噬受体的很多功能研究得尚不够深入,我们对其作用机制也尚不完全了解,未来的研究可以关注内质网自噬受体作用的具体机制,以帮助我们更好地理解内质网自噬。

3.1.2 内质网自噬途径

正如前面所提到的,内质网自噬途径分为3种:巨内质网自噬途径、微内质网自噬途径以及LC3依赖的囊泡运输途径。在巨内质网自噬中,内质网自噬启动,内质网自噬受体通常通过翻译后修饰被激活,激活的自噬受体招募ATG8蛋白家族成员(LC3或者GABARAP),导致目标内质网片段被隔离成自噬小体,继而自噬小体外层膜与溶酶体膜融合,自噬小体内层以及包含内质网片段的内容物继而降解。

在哺乳动物中,目前关于微内质网自噬的机制研究并不是很明确。2018年的一项研究发现,含有错误折叠的致病性胶原蛋白的内质网出口位点(ER exit sites, ERES)直接通过微内质网自噬直接与溶酶体融合,而后降解目标片段^[102]。2019年的一项研究发现,在内质网应激恢复期间,SEC62修饰的内质网直接通过微内质网自噬,被溶酶体直接吞噬以加快内质网的恢复^[103]。

但是目前关于内质网自噬受体如何直接接触溶酶体引起自噬的机制尚不明确。

内质网自噬受体介导的内质网衍生囊泡运输途径的内质网自噬也是最近才被发现的一种途径。含有错误折叠蛋白质的囊泡从内质网中发芽并与内质网分离,而后直接与溶酶体融合^[77]。 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶Z型突变体($\alpha 1$ -antitrypsin Z variant, ATZ)可通过该途径降解。钙联蛋白将ATZ聚合物运送到内质网亚结构域,并与FAM134B和LC3形成复合物,导致内质网产生断裂,形成囊泡,随后囊泡膜与溶酶体膜融合,将内容物释放进入溶酶体腔内进行清除^[104]。有研究表明,内质网膜上的STX17蛋白与溶酶体膜上的VAMP8蛋白对膜融合非常重要,但是囊泡膜与溶酶体膜融合的具体机制尚不清楚。

3.2 内质网自噬在病原体感染中的作用

内质网作为细胞内一个重要的细胞器,它拥有各种驻留酶、伴侣和受体,以及其扩大的膜结构能够与其他细胞器进行连接^[105],其形态还会随着功能的改变而改变^[106]。研究发现,内质网自噬在抵御病原体的感染中发挥着重要的作用,在病原体感染细胞后,会激发宿主细胞调控内质网自噬以自我保护。在结核分枝杆菌感染期间,细胞中的BCL2关联永生基因2(BCL2 associated athanogene 2, BAG2)被发现能够诱导巨噬细胞的内质网自噬,以消除结核分枝杆菌感染引起的内质网应激对宿主细胞造成的伤害^[107]。STING能够感知革兰氏阳性菌中的环二腺苷,随后引起内质网应激,继而激活内质网自噬以清除发生内质网应激的内质网膜,抑制细胞的死亡。同时,内质网自噬也可通过将STING易位到自噬小体上来干扰I型干扰素反应^[94]。埃博拉病毒感染内质网自噬受体FAM134B敲除的小鼠发现,埃博拉病毒的增殖显著增加^[108]。此外,登革热病毒以及寨卡病毒的研究也发现,siRNA干扰宿主细胞中FAM134B后,两种病毒的复制都出现了显著的增加^[109]。除受体FAM134B外,RTN3被发现在丙型肝炎病毒感染中结合病毒蛋白而抑制HCV的增殖^[110]。值得一提的是,部分内质网自噬受体有利于病原体的增殖。RTN3、ATL3敲除后,登革热以及寨卡病毒的增殖反而被抑制,说明这两种蛋白在病毒复制中发挥着重要的作用^[111,112]。

病原体同时也进化出调控细胞内质网自噬的机制,从而有利于病原体的增殖与扩散。登革热以及寨卡病

毒利用其NS3蛋白酶切割FAM134B的内质网同源结构域,从而阻断其寡聚化和内质网自噬受体功能,并阻止含有内质网和病毒蛋白的自噬小体的形成,以促进病毒的复制^[109]。此外,有研究发现,SARS-CoV-2能够增强内质网自噬来促进病毒的感染,SARS-CoV-2 ORF3a定位于内质网上,能够引起FAM134B介导的内质网自噬以构建细胞敏感凋亡早期模型,继而扩大病毒的感染^[113]。但是具体机制尚不明确。目前关于内质网自噬在病原体感染中作用的研究相对较少,在这个领域还有很多未知的机制需要研究,提示未来的研究或许可以聚焦于此,以更深入地理解内质网自噬在病原体感染中的作用,为相关疾病的防控和治疗提供新靶点和理论依据。

4 总结与展望

选择性自噬是细胞通过清除蛋白聚集物、受损或多余细胞器以及入侵的病原体来维持细胞稳态的一种机制。其中线粒体自噬的机制研究最为深入,虽然线粒体自噬在控制线粒体质量、清除受损的线粒体、维持细胞稳态等方面发挥着重要的作用,但在病原体感染时,部分病原体可劫持宿主线粒体自噬过程来抑制细胞先天免疫反应,从而有利于其增殖和感染。异源自噬是细胞抵御病原体感染最直接和最重要的一道防线,然而,一些胞内病原体在与宿主细胞不断博弈的过程中,也发展出多种巧妙的策略来抑制异源自噬,如分泌毒力蛋白阻断宿主细胞异源自噬的启动或抑制自噬体和溶酶体的融合等。目前,关于内质网自噬机制的研究仍十分有限,暂时处于鉴定内质网自噬受体的阶段,关于内质网自噬如何被激活,内质网自噬受体如何发挥作用等尚不清楚。有趣的是,最新的研究报道内质网自噬在病原体感染中也发挥着重要作用,但相关研究较少,机制研究也尚不清楚。

选择性自噬是一种靶向不同降解目标的自噬过程,共享自噬过程中的一些关键蛋白分子^[114]。如前期对目标货物的泛素化标记、自噬小体与溶酶体融合以及最终在溶酶体内被降解3个过程对一些受体蛋白的需求是相同的。当多种选择性自噬同时发生时,这些选择性自噬过程会竞争性利用一些共用的蛋白分子,这些共同的分子可能相当于共同监管的框架,通过这种途径调节各种自噬的发生^[115]。2022年,有研究发现,牛分枝杆菌通过激活线粒体自噬竞争性利用TBK1分子,从而抑制宿主异源自噬过程,进而逃避宿主细胞的清除,有

利于细菌的胞内存活^[44]。该研究证明了线粒体自噬与异源自噬同为选择性自噬过程,两者之间存在相互调节的关系。此外,研究发现,选择性自噬所共需的一些接头蛋白,如p62、NDP52、OPTN和TAX1BP1等均可被TBK1磷酸化^[116],表明TBK1分子或许可以成为研究选择性自噬相互串扰的关键点^[114]。目前关于选择性自

噬之间相互影响的研究报道很少,需要更多的研究帮助我们深入了解关于选择性自噬之间相互调节的机制。综上所述,进一步阐明线粒体自噬、异源自噬和内质网自噬等选择性自噬发生的分子机制以及其在病原体感染中的作用,可为控制病原体感染和相关疾病的治疗干预开辟新的途径。

参考文献

- 1 Tanida I. Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14: 2201–2214
- 2 Shibutani S T, Saitoh T, Nowag H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat Immunol*, 2015, 16: 1014–1024
- 3 Cao W, Li J, Yang K, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull Cancer*, 2021, 108: 304–322
- 4 Li W, He P, Huang Y, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: Recent research advances. *Theranostics*, 2021, 11: 222–256
- 5 Gatica D, Lahiri V, Klionsky D J. Cargo recognition and degradation by selective autophagy. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 233–242
- 6 Zhang L, Qin Y, Chen M. Viral strategies for triggering and manipulating mitophagy. *Autophagy*, 2018, 14: 1665–1673
- 7 Reggiori F, Molinari M. ER-phagy: Mechanisms, regulation, and diseases connected to the lysosomal clearance of the endoplasmic reticulum. *Physiol Rev*, 2022, 102: 1393–1448
- 8 Reggio A, Buonomo V, Grumati P. Eating the unknown: Xenophagy and ER-phagy are cytoprotective defenses against pathogens. *Exp Cell Res*, 2020, 396: 112276
- 9 Xu Y, Zhou P, Cheng S, et al. A bacterial effector reveals the V-ATPase-ATG16L1 axis that initiates xenophagy. *Cell*, 2019, 178: 552–566.e20
- 10 Chai Q, Wang X, Qiang L, et al. A *Mycobacterium tuberculosis* surface protein recruits ubiquitin to trigger host xenophagy. *Nat Commun*, 2019, 10: 1973
- 11 Kwon D H, Song H K. A structural view of xenophagy, a battle between host and microbes. *Mol Cells*, 2018, 41: 27–34
- 12 Wang Y, Nartiss Y, Steipe B, et al. ROS-induced mitochondrial depolarization initiates PARK2/PARKIN-dependent mitochondrial degradation by autophagy. *Autophagy*, 2012, 8: 1462–1476
- 13 Burman J L, Pickles S, Wang C, et al. Mitochondrial fission facilitates the selective mitophagy of protein aggregates. *J Cell Biol*, 2017, 216: 3231–3247
- 14 Sekine S. PINK1 import regulation at a crossroad of mitochondrial fate: The molecular mechanisms of PINK1 import. *J Biochem*, 2020, 167: 217–224
- 15 Koyano F, Okatsu K, Kosako H, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature*, 2014, 510: 162–166
- 16 Lazarou M. Keeping the immune system in check: A role for mitophagy. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93: 3–10
- 17 Shi J, Fung G, Deng H, et al. NBR1 is dispensable for PARK2-mediated mitophagy regardless of the presence or absence of SQSTM1. *Cell Death Disease*, 2015, 6: e1943
- 18 Zhang Y, Yao Y, Qiu X, et al. *Listeria* hijacks host mitophagy through a novel mitophagy receptor to evade killing. *Nat Immunol*, 2019, 20: 433–446
- 19 Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases. *Autophagy*, 2020, 16: 3–17
- 20 Yoo S M, Jung Y K. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics. *Mol Cells*, 2018, 41: 18–26
- 21 Park S, Choi S G, Yoo S M, et al. Choline dehydrogenase interacts with SQSTM1/p62 to recruit LC3 and stimulate mitophagy. *Autophagy*, 2014, 10: 1906–1920
- 22 Yamano K, Fogel A I, Wang C, et al. Mitochondrial Rab GAPs govern autophagosome biogenesis during mitophagy. *eLife*, 2014, 3: e01612
- 23 Liu Y, Olganier D, Lin R. Host and viral modulation of RIG-I-mediated antiviral immunity. *Front Immunol*, 2016, 7: 662
- 24 West A P, Shadel G S, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 389–402
- 25 Gkikas I, Palikaras K, Tavernarakis N. The role of mitophagy in innate immunity. *Front Immunol*, 2018, 9: 1283
- 26 McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15: 87–103
- 27 Vilmen G, Glon D, Siracusano G, et al. BHRF1, a BCL2 viral homolog, disturbs mitochondrial dynamics and stimulates mitophagy to dampen type I IFN induction. *Autophagy*, 2021, 17: 1296–1315
- 28 Ding B, Zhang L, Li Z, et al. The matrix protein of human parainfluenza virus type 3 induces mitophagy that suppresses interferon responses. *Cell Host Microbe*, 2017, 21: 538–547.e4
- 29 Wang K, Ma H, Liu H, et al. The glycoprotein and nucleocapsid protein of hantaviruses manipulate autophagy flux to restrain host innate immune

- responses. [Cell Rep](#), 2019, 27: 2075–2091.e5
- 30 Wang R, Zhu Y, Ren C, et al. Influenza A virus protein PB1-F2 impairs innate immunity by inducing mitophagy. [Autophagy](#), 2021, 17: 496–511
 - 31 Li X, Hou P, Ma W, et al. SARS-CoV-2 ORF10 suppresses the antiviral innate immune response by degrading MAVS through mitophagy. [Cell Mol Immunol](#), 2022, 19: 67–78
 - 32 Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke E H, et al. Self-consumption: The interplay of autophagy and apoptosis. [Nat Rev Mol Cell Biol](#), 2014, 15: 81–94
 - 33 Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death. [Cell Mol Immunol](#), 2021, 18: 1106–1121
 - 34 Jeong S Y, Seol D W. The role of mitochondria in apoptosis. [BMB Rep](#), 2008, 41: 11–22
 - 35 Kim S J, Khan M, Quan J, et al. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: Induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis. [PLoS Pathog](#), 2013, 9: e1003722
 - 36 Kim S J, Syed G H, Khan M, et al. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote viral persistence. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2014, 111: 6413–6418
 - 37 Vo M T, Smith B J, Nicholas J, et al. Activation of NIX-mediated mitophagy by an interferon regulatory factor homologue of human herpesvirus. [Nat Commun](#), 2019, 10: 3203
 - 38 Man S M, Kanneganti T D. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. [Nat Rev Immunol](#), 2016, 16: 7–21
 - 39 Elliott E I, Sutterwala F S. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. [Immunol Rev](#), 2015, 265: 35–52
 - 40 Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. [Sci Transl Med](#), 2011, 3: 82ra38
 - 41 Jin H S, Suh H W, Kim S J, et al. Mitochondrial control of innate immunity and inflammation. [Immune Netw](#), 2017, 17: 77–88
 - 42 Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria. [Cell](#), 2016, 164: 896–910
 - 43 Lupfer C, Thomas P G, Anand P K, et al. Receptor interacting protein kinase 2-mediated mitophagy regulates inflammasome activation during virus infection. [Nat Immunol](#), 2013, 14: 480–488
 - 44 Song Y, Ge X, Chen Y, et al. *Mycobacterium bovis* induces mitophagy to suppress host xenophagy for its intracellular survival. [Autophagy](#), 2022, 18: 1401–1415
 - 45 Gong Y, Tang N, Liu P, et al. Newcastle disease virus degrades SIRT3 via PINK1-PRKN-dependent mitophagy to reprogram energy metabolism in infected cells. [Autophagy](#), 2022, 18: 1503–1521
 - 46 Boyle K B, Randow F. The role of ‘eat-me’ signals and autophagy cargo receptors in innate immunity. [Curr Opin Microbiol](#), 2013, 16: 339–348
 - 47 Gomes L C, Dikic I. Autophagy in antimicrobial immunity. [Mol Cell](#), 2014, 54: 224–233
 - 48 Huang J, Brumell J H. Bacteria-autophagy interplay: A battle for survival. [Nat Rev Microbiol](#), 2014, 12: 101–114
 - 49 Shahnazari S, Namolovan A, Mogridge J, et al. Bacterial toxins can inhibit host cell autophagy through cAMP generation. [Autophagy](#), 2011, 7: 957–965
 - 50 Yoshikawa Y, Ogawa M, Hain T, et al. *Listeria monocytogenes* ActA-mediated escape from autophagic recognition. [Nat Cell Biol](#), 2009, 11: 1233–1240
 - 51 Ogawa M, Yoshimori T, Suzuki T, et al. Escape of intracellular *Shigella* from autophagy. [Science](#), 2005, 307: 727–731
 - 52 Dong N, Zhu Y, Lu Q, et al. Structurally distinct bacterial TBC-like GAPs link Arf GTPase to Rab1 inactivation to counteract host defenses. [Cell](#), 2012, 150: 1029–1041
 - 53 Huang J, Birmingham C L, Shahnazari S, et al. Antibacterial autophagy occurs at PI(3)P-enriched domains of the endoplasmic reticulum and requires Rab1 GTPase. [Autophagy](#), 2011, 7: 17–26
 - 54 Horenkamp F A, Kauffman K J, Kohler L J, et al. The legionella anti-autophagy effector RavZ targets the autophagosome via PI3P- and curvature-sensing motifs. [Dev Cell](#), 2015, 34: 569–576
 - 55 Feng Z Z, Jiang A J, Mao A W, et al. The *Salmonella* effectors SseF and SseG inhibit Rab1A-mediated autophagy to facilitate intracellular bacterial survival and replication. [J Biol Chem](#), 2018, 293: 9662–9673
 - 56 Zhou L, Li Y, Gao S, et al. *Salmonella* *spvC* gene inhibits autophagy of host cells and suppresses NLRP3 as well as NLRC4. [Front Immunol](#), 2021, 12: 639019
 - 57 Liu K, Kong L, Graham D B, et al. SAC1 regulates autophagosomal phosphatidylinositol-4-phosphate for xenophagy-directed bacterial clearance. [Cell Rep](#), 2021, 36: 109434
 - 58 Raju D, Hussey S, Ang M, et al. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote *Helicobacter pylori* infection in humans. [Gastroenterology](#), 2012, 142: 1160–1171

- 59 Tang M, Hu Z, Rao C, et al. *Burkholderia pseudomallei* interferes with host lipid metabolism via *NR1D2*-mediated *PNPLA2/ATGL* suppression to block autophagy-dependent inhibition of infection. *Autophagy*, 2021, 17: 1918–1933
- 60 Liang S, Wu Y S, Li D Y, et al. Autophagy in viral infection and pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 766142
- 61 Mijaljica D, Klionsky D J. Autophagy/virophagy: A “disposal strategy” to combat COVID-19. *Autophagy*, 2020, 16: 2271–2272
- 62 Sumpter Jr R, Levine B. Selective autophagy and viruses. *Autophagy*, 2011, 7: 260–265
- 63 Liang X H, Kleeman L K, Jiang H H, et al. Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *J Virol*, 1998, 72: 8586–8596
- 64 Orvedahl A, MacPherson S, Sumpter Jr. R, et al. Autophagy protects against Sindbis virus infection of the central nervous system. *Cell Host Microbe*, 2010, 7: 115–127
- 65 Orvedahl A, Rhea Sumpter J, Xiao G, et al. Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors. *Nature*, 2011, 480: 113–117
- 66 Sumpter Jr R, Sirasanagandla S, Fernández Á F, et al. Fanconi anemia proteins function in mitophagy and immunity. *Cell*, 2016, 165: 867–881
- 67 Dinesh K N, Smit J M, Reggiori F. Strategies employed by viruses to manipulate autophagy. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 172: 203–237
- 68 Sun M, Hou L, Tang Y D, et al. Pseudorabies virus infection inhibits autophagy in permissive cells *in vitro*. *Sci Rep*, 2017, 7: 39964
- 69 Orvedahl A, Alexander D, Tallóczy Z, et al. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein. *Cell Host Microbe*, 2007, 1: 23–35
- 70 Lussignol M, Queval C, Bernet-Camard M F, et al. The herpes simplex virus 1 Us11 protein inhibits autophagy through its interaction with the protein kinase PKR. *J Virol*, 2013, 87: 859–871
- 71 Liang Q, Chang B, Brulois K F, et al. Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus K7 modulates rubicon-mediated inhibition of autophagosome maturation. *J Virol*, 2013, 87: 12499–12503
- 72 Choi Y, Bowman J W, Jung J U. Autophagy during viral infection—A double-edged sword. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16: 341–354
- 73 Jackson W T, Giddings T H, Taylor M P, et al. Subversion of cellular autophagosomal machinery by RNA viruses. *PLoS Biol*, 2005, 3: e156
- 74 Heaton N S, Randall G. Dengue virus-induced autophagy regulates lipid metabolism. *Cell Host Microbe*, 2010, 8: 422–432
- 75 Zhang R H, Zhang H L, Li P Y, et al. Autophagy is involved in the replication of H9N2 influenza virus via the regulation of oxidative stress in alveolar epithelial cells. *Virol J*, 2021, 18: 22
- 76 Schwarz D S, Blower M D. The endoplasmic reticulum: Structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 79–94
- 77 Chino H, Mizushima N. ER-phagy: Quality control and turnover of endoplasmic reticulum. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 384–398
- 78 Molinari M. ER-phagy: Eating the factory. *Mol Cell*, 2020, 78: 811–813
- 79 Ferro-Novick S, Reggiori F, Brodsky J L. ER-phagy, ER homeostasis, and ER quality control: Implications for disease. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46: 630–639
- 80 Reggio A, Buonomo V, Berkane R, et al. Role of FAM134 paralogues in endoplasmic reticulum remodeling, ER-phagy, and Collagen quality control. *EMBO Rep*, 2021, 22: e52289
- 81 Kohno S, Shiozaki Y, Keenan A L, et al. An N-terminal-truncated isoform of FAM134B (FAM134B-2) regulates starvation-induced hepatic selective ER-phagy. *Life Sci Alliance*, 2019, 2: e201900340
- 82 Linxweiler M, Schick B, Zimmermann R. Let's talk about Secs: Sec61, Sec62 and Sec63 in signal transduction, oncology and personalized medicine. *Sig Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17002
- 83 Fumagalli F, Noack J, Bergmann T J, et al. Translocon component Sec62 acts in endoplasmic reticulum turnover during stress recovery. *Nat Cell Biol*, 2016, 18: 1173–1184
- 84 Wu H, Voeltz G K. Reticulon-3 promotes endosome maturation at ER membrane contact sites. *Dev Cell*, 2021, 56: 52–66.e7
- 85 Grumati P, Morozzi G, Hölpner S, et al. Full length RTN3 regulates turnover of tubular endoplasmic reticulum via selective autophagy. *eLife*, 2017, 6: e25555
- 86 Smith M D, Wilkinson S. CCPG1, a cargo receptor required for reticulophagy and endoplasmic reticulum proteostasis. *Autophagy*, 2018, 14: 1090–1091
- 87 Smith M D, Harley M E, Kemp A J, et al. CCPG1 is a non-canonical autophagy cargo receptor essential for ER-phagy and pancreatic ER proteostasis. *Dev Cell*, 2018, 44: 217–232.e11
- 88 Liang J R, Lingeman E, Ahmed S, et al. Atlastins remodel the endoplasmic reticulum for selective autophagy. *J Cell Biol*, 2018, 217: 3354–3367
- 89 Chen Q, Xiao Y, Chai P, et al. ATL3 is a tubular ER-phagy receptor for GABARAP-mediated selective autophagy. *Curr Biol*, 2019, 29: 846–855.e6
- 90 Delorme-Axford E, Popelka H, Klionsky D J. TEX264 is a major receptor for mammalian reticulophagy. *Autophagy*, 2019, 15: 1677–1681
- 91 Chino H, Hatta T, Natsume T, et al. Intrinsically disordered protein TEX264 mediates ER-phagy. *Mol Cell*, 2019, 74: 909–921.e6
- 92 Ji C H, Kim H Y, Heo A J, et al. The N-degron pathway mediates ER-phagy. *Mol Cell*, 2019, 75: 1058–1072.e9

- 93 Ji C H, Kim H Y, Heo A J, et al. Regulation of reticulophagy by the N-degron pathway. *Autophagy*, 2020, 16: 373–375
- 94 Moretti J, Roy S, Bozec D, et al. STING senses microbial viability to orchestrate stress-mediated autophagy of the endoplasmic reticulum. *Cell*, 2017, 171: 809–823.e13
- 95 Liu D, Wu H, Wang C, et al. STING directly activates autophagy to tune the innate immune response. *Cell Death Differ*, 2019, 26: 1735–1749
- 96 Zhang R, Qin X, Yang Y, et al. STING1 is essential for an RNA-virus triggered autophagy. *Autophagy*, 2022, 18: 816–828
- 97 Nthiga T M, Shrestha B K, Lamark T, et al. CALCOCO1 is a soluble reticulophagy receptor. *Autophagy*, 2020, 16: 1729–1731
- 98 Stefely J A, Zhang Y, Freiburger E C, et al. Mass spectrometry proteomics reveals a function for mammalian CALCOCO1 in MTOR-regulated selective autophagy. *Autophagy*, 2020, 16: 2219–2237
- 99 Yang R, Wang H, Kang B, et al. *CDK5RAP3*, a UFL1 substrate adaptor, is crucial for liver development. *Development*, 2019, 146: dev169235
- 100 Gerakis Y, Quintero M, Li H, et al. The UFMylation system in proteostasis and beyond. *Trends Cell Biol*, 2019, 29: 974–986
- 101 Stephani M, Picchianti L, Gajic A, et al. A cross-kingdom conserved ER-phagy receptor maintains endoplasmic reticulum homeostasis during stress. *eLife*, 2020, 9: e58396
- 102 Omari S, Makareeva E, Roberts-Pilgrim A, et al. Noncanonical autophagy at ER exit sites regulates procollagen turnover. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E10099–E10108
- 103 Espadas J, Pendin D, Bocanegra R, et al. Dynamic constriction and fission of endoplasmic reticulum membranes by reticulon. *Nat Commun*, 2019, 10: 5327
- 104 Fregno I, Fasana E, Bergmann T J, et al. ER-to-lysosome-associated degradation of proteasome-resistant ATZ polymers occurs via receptor-mediated vesicular transport. *EMBO J*, 2018, 37: e99259
- 105 Bagchi P. Endoplasmic reticulum in viral infection. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 350: 265–284
- 106 Shibata Y, Hu J, Kozlov M M, et al. Mechanisms shaping the membranes of cellular organelles. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25: 329–354
- 107 Liang S, Wang F, Bao C, et al. BAG2 ameliorates endoplasmic reticulum stress-induced cell apoptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages through selective autophagy. *Autophagy*, 2020, 16: 1453–1467
- 108 Chiramel A I, Dougherty J D, Nair V, et al. FAM134B, the selective autophagy receptor for endoplasmic reticulum turnover, inhibits replication of Ebola virus strains Makona and Mayinga. *J Infect Dis*, 2016, 214: S319–S325
- 109 Lennemann N J, Coyne C B. Dengue and Zika viruses subvert reticulophagy by NS2B3-mediated cleavage of FAM134B. *Autophagy*, 2017, 13: 322–332
- 110 Wu M J, Ke P Y, Hsu J T A, et al. Reticulon 3 interacts with NS4B of the hepatitis C virus and negatively regulates viral replication by disrupting NS4B self-interaction. *Cell Microbiol*, 2014, 16: 1603–1618
- 111 Aktepe T E, Liebscher S, Prier J E, et al. The host protein reticulon 3.1A is utilized by flaviviruses to facilitate membrane remodelling. *Cell Rep*, 2017, 21: 1639–1654
- 112 Neufeldt C J, Cortese M, Scaturro P, et al. ER-shaping atlastin proteins act as central hubs to promote flavivirus replication and virion assembly. *Nat Microbiol*, 2019, 4: 2416–2429
- 113 Zhang X, Yang Z, Pan T, et al. SARS-CoV-2 ORF3a induces RETREG1/FAM134B-dependent reticulophagy and triggers sequential ER stress and inflammatory responses during SARS-CoV-2 infection. *Autophagy*, 2022, 18: 2576–2592
- 114 Lamark T, Johansen T. Mechanisms of selective autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2021, 37: 143–169
- 115 Singh A, Kendall S L, Campanella M. Common traits spark the mitophagy/xenophagy interplay. *Front Physiol*, 2018, 9: 1172
- 116 Richter B, Sliter D A, Herhaus L, et al. Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 4039–4044

Summary for “选择性自噬在病原体感染中的作用研究进展”

The role of selective autophagy in pathogen infection

Li Tang, Yinjuan Song, Jian Xu & Yuefeng Chu^{*}

State Key Laboratory of Veterinary Etiological Biology, College of Veterinary Medicine, Lanzhou University, Lanzhou Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730000, China

^{*} Corresponding author, E-mail: chuyuefeng@caas.cn

Autophagy is a highly conserved physiological process of material degradation and recycling. According to the different pathways of degrading cargo, autophagy is classified into three types: Macroautophagy, microautophagy and chaperone-mediated autophagy (CMA). Macroautophagy refers to the process in which cargos to be degraded are wrapped in double-membrane autophagosome and transported to lysosomes for degradation. Microautophagy refers to the process in which lysosomal membrane invagination or protrusion wraps the cargo to be degraded and directly degrades it. Chaperone-mediated autophagy refers to the process in which molecular chaperones restore intracellular proteins from the folded state to the unfolded state, and then transport them to lysosomes for degradation. Autophagy was previously defined as a non-selective process induced under starvation conditions. However, developments in autophagy-related research and in-depth studies have revealed that autophagy can be either a non-selective or selective process. Selective autophagy refers to the selective cellular degradation process that targets and degrades dysfunctional organelles, misfolded proteins, or invading pathogens. According to the different targets of degradation, selective autophagy is divided into mitophagy, endoplasmic reticulum autophagy (ER-phagy), proteasome autophagy (proteaphagy), ribosomal autophagy (ribophagy), lipophagy, nucleophagy, and xenophagy, and so on. Currently, mitophagy, ER-phagy, and xenophagy are hot research topics. Mitophagy is an autophagic process that selectively targets and degrades damaged or redundant mitochondria and is essential for mitochondrial quality control and maintenance of cell homeostasis. In recent years, accumulating studies have shown that some viruses or bacteria regulate the mitophagy process by various direct or indirect strategies, thereby weakening innate immune responses such as type I interferon response, apoptosis, and the activation of inflammasome to facilitate infection. Further, ER-phagy is a selective autophagic process that targets and degrades damaged endoplasmic reticulum fragments and plays essential roles in endoplasmic reticulum quality control and maintenance of cellular homeostasis. The on-going studies on ER-phagy mechanism are limited compared with those on mitophagy mechanism, but studies have reported that ER-phagy plays a vital role in the immune escape of pathogens. Xenophagy refers to the process in which eukaryotic cells recognize and degrade invading pathogens through selective autophagy. However, some studies have reported that some invading pathogens such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella* inhibit xenophagy in host to achieve intracellular survival. Selective autophagy is a process that targets different cargo that is to be degraded and shares some crucial autophagy-related proteins. When multiple selective autophagy processes simultaneously occur, these processes compete for the shared proteins. However, studies on the crosstalk between different selective autophagy processes are limited. In summary, this article reviews the molecular mechanisms of mitophagy, ER-phagy, and xenophagy and their roles in pathogen infection to provide a reference for selective autophagy-related studies.

selective autophagy, mitophagy, ER-phagy, xenophagy, infection

doi: [10.1360/TB-2022-0877](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0877)