

细胞自噬与病毒复制

朱 斐* 王 徵

(浙江农林大学动物科技学院, 临安 311300)

摘要 细胞自噬是真核生物中一种高度保守的细胞内容物降解过程, 在维持细胞的内环境稳定中起着重要作用。同时, 自噬参与固有免疫系统对病原微生物的识别, 以帮助吞噬细胞进行有效的吞噬作用并清除细胞内外的病原体。而病毒, 尤其是RNA病毒, 具有快速进化以应对宿主细胞中的变化的能力, 能通过利用或抑制宿主细胞的自噬作用来为自身的复制服务。因此, 针对自噬途径的药物筛选和治疗策略越来越成为抗病毒研究的热点。

关键词 细胞自噬; 病毒复制; 免疫

Autophagy and Virus Replication

Zhu Fei*, Wang Zhi

(College of Animal Science and Technology, Zhejiang Agriculture and Forestry University, Lin'an 311300, China)

Abstract Autophagy is a highly conserved cellular degradation process in eukaryotes, playing an important role in the maintenance of cellular homeostasis. At the same time, autophagy contributes to the recognition of pathogenic microorganisms by innate immune system, and helps phagocytes to make an effective phagocytosis and clear extracellular or intracellular pathogens. However, the virus, especially the RNA virus, which has the capacity of rapid evolution to respond to the changes in the host cell, can make service for its replication through using or inhibiting autophagy. Therefore, drug screening and treatment strategies based on the autophagy pathway increasingly become a hot spot of antiviral research.

Key words autophagy; virus replication; immunity

细胞自噬是细胞自身通过捕获并消化其胞质成分来调整细胞质的质量、品质及组织构成的过程。自噬过程进行得很快, 被诱导8 min后即可观察到自噬体(autophagosome)的形成, 2 h后自噬溶酶体(autolysosome)基本降解消失, 这一机制有利于细胞快速适应恶劣的环境^[1]。Behrends等^[2]通过蛋白质组学分析出了一个人类细胞的自噬作用网络, 揭示409个候选蛋白之间存在751个蛋白质间的相互作用。

自噬作用作为一种介导病原清除的免疫效应, 是联系先天性免疫系统和适应性免疫系统的桥梁, 包括在胸腺选择功能、抗原提呈、促进淋巴细胞生成和存活以及细胞因子生成的调节等方面的作用^[3]。细胞自噬在真核生物应对外来病原微生物的先天性免疫和适应性免疫中都有重要的作用(表1), 包括应对病毒感染^[4]。但是很多研究表明, 细胞自噬其实是一些病毒利用的对象, 尤其是对病毒的复制具有重要的意义, 而在自噬后期病毒则通过抑制自噬过程来避免被降解^[5]。大多数病毒(尤其是非病原的)在其有机会在宿主细胞内复制之前, 都被宿主的免疫作用清除掉了。但是病原病毒, 尤其是RNA病毒, 具有快速进化以应对宿主细胞中的免疫作用的能力^[6]。很多病毒的复制与细胞内特殊的名为“病毒工厂”的间室相关, 这些隔间被认为是为浓缩病毒性的成分

收稿日期: 2013-12-27 接受日期: 2014-02-11

国家自然科学基金(批准号: 31370050)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88981127, E-mail: zhufei@zju.edu.cn

Received: December 27, 2013 Accepted: February 11, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31370050)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88981127, E-mail: zhufei@zju.edu.cn

网络出版时间: 2014-04-29 16:09

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.05.0433.html>

提供一个物理性的支架,从而提高病毒的复制效率。病毒复制场所中的构成物常会导致细胞膜的重排及细胞骨架的重建,相似的重组现象也出现在细胞内蛋白质聚合的场所,而这些聚集体与自噬体原本是为了让蛋白质聚合更加容易而发生的^[7]。细胞自噬对于抗病毒作用也很重要,在异自噬(xenophagy)过程中,自噬蛋白有靶向病毒组件或病毒粒子以供溶酶体降解的功能,同时它们还扮演着在病毒感染时激发先天性和适应性免疫系统的角色^[8]。此外,浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)通过Toll样受体7(toll-like receptor 7, TLR7)对病毒的识别作用需要自噬进程将细胞内病毒复制的中间体转运到溶酶体中,并且pDCs产生干扰素 α 也需要自噬的帮助^[9]。本文就重要的人病原性病毒复制与细胞自噬的相互作用关系作一综述。

1 流感病毒与细胞自噬

细胞自噬参与病毒的复制,尤其是那些在宿主细胞的细胞质膜表面组装核糖核酸的病毒。然而,对于自噬作用在流感病毒复制中的调节作用却知之甚少。Zhou等^[10]观察到自噬体在A型流感病毒(influenza A virus, IAV)的复制中能够被诱导与识别(图1)。病毒使自噬体标记蛋白即微管相关蛋白LC3-II大量增加并且加强了自噬流。当自噬被药物(3-methyladenine或wortmannin毒素)抑制后,IAV的效价显著地减少。通过RNA干扰耗尽自噬所需的两种不同蛋白质抑制自噬也能使病毒减少。显然,利用抑制细胞自噬的药物能够限制IAV的复制。IAV病毒感染能引发巨自噬的产生,也可以抑制巨自噬,IAV感染引起的自噬体的聚集主要是通过阻断其与溶酶体的融合,而一种病毒蛋白——基质蛋白2,对于抑制自噬体降解具有至关重要的作用。由基质蛋白2引起的巨自噬抑制使流感病毒感染的细胞能够存活,但不影响病毒的复制^[11-12]。IAV及其编码的促凋亡蛋白能够通过诱导细胞凋亡和抑制巨自噬,来决定其宿主细胞的存亡^[13]。

从历史上看,流感大流行源自于禽流感病毒,而禽流感病毒H5N1和H9N2亚型是潜在的流行病毒。人类感染了高致病性禽流感H5N1病毒之后的死亡率超过60%,这主要是由于细胞因子系统的失调所致。自噬可以诱导细胞因子的产生,与H1N1病毒比较,自噬被H9N2诱导在很大程度上与细胞因

子的紧急诱导有关,自噬反应在由流感病毒诱导的CXCL10和干扰素 α 在原代人血巨噬细胞中的表达起重要作用^[14]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是导致H5N1感染者死亡的主要原因。H5N1病毒通过抑制mTOR蛋白的作用促进细胞自噬,而自噬的抑制可显著降低由H5N1病毒引起的细胞死亡^[15]。因此,细胞自噬可能促进H5N1流感患者的急性呼吸窘迫综合征的发展,而抑制自噬有可能成为一种新的治疗H5N1感染的策略。

Dai等^[16]建立了使用双分子荧光互补-荧光共振能量转移(BiFC-FRET)技术,并基于自噬信号通路的药物筛选方法来开发新的抗IAV药物。从83种传统中草药中筛选出的吴茱萸碱,是吴茱萸广藿香的主要活性成分,具有抗IAV活性。研究结果表明,吴茱萸碱可显著抑制IAV的复制,并可显著抑制LC3-II的积累,吴茱萸碱抑制IAV诱导的自噬作用依赖于AMPK/TSC2/mTOR信号通路的作用。

2 乙肝病毒与细胞自噬

自噬是一种细胞对不需要的蛋白和损伤的细胞器的分解代谢过程,还能被细胞用于抵御细胞内的微生物致病体。因此,一些病毒如单纯疱疹病毒为生存进化出了抑制自噬的机制,与之不同的是,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)反而进化出了能够利用这种途径增强自身复制的机制。乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B viral protein X, HBX)是HBV的产物,是一种调节病毒复制和多方面细胞功能的多功能蛋白。最近的研究发现,HBX能诱导自噬,然而具体的机制尚未完全知晓。Sir等^[17]发现,HBV能在培养的细胞、小鼠肝脏和自然感染过程中增强自噬应答,这种自噬应答的增强并不与自噬蛋白降解的增加同步,而是依赖于HBX。HBX能增强三型磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase class III, PI3KC3)的活性,而PI3KC3对自噬的启动非常关键。进一步研究表明,自噬增加了HBV DNA的复制,说明DNA病毒可利用自噬来增加其本身的复制。Sir等^[18]发现,乙型肝炎病毒HBV能够增强自噬并利用它进行病毒DNA的复制,这种增强作用由HBX调节。在慢性感染中,由HBV导致的自噬增强持久而稳定,而这种增强机制很可能在HBV的发病机理中扮演重要的角色。Tian等^[19]的研究指出,在培养的细胞中HBV可能会通过诱导自噬来增强自身的复制。在敲除了

自噬启动的关键基因*Atg5*后, 这种自噬的抑制减少了*HBX*基因的表达并影响到*HBV*核心蛋白的核定位, 同时还降低了血清中超过90%的*HBX*的DNA水平, 使小鼠肝脏中*HBX*的DNA复制中间物降低到几乎无法检测的水平。王娟等^[20]研究发现, *HBV*感染后促进了*LC3*的脂酰化和*P62*的降解, 增加了自噬小体的形成, 增强了细胞的基本自噬, 证实了*HBV*感染增强的细胞基本自噬水平是由*HBX*所引发的, 且C型*HBX*比B型对细胞基本自噬的增强作用更加显著。Zhang等^[21]的研究表明, *HBX*的过表达会诱导自噬, *HBX*诱导的自噬与它去磷酸化/激活死亡相关蛋白激酶(*death-associated protein kinase*, *DAPK*)的能力有关。特异性*siRNA*抑制造成的*DAPK*敲低显著地降低了*HBX*对自噬的调节, 这明确了*DAPK*在该过程中的重要作用。*HBX*还能诱导在*DAPK*介导的自噬途径的下游发挥作用的*Beclin 1*。尽管*HBX*也可以诱导*c-Jun N-terminal kinase*(*JNK*), 但*JNK*的改变不能影响*HBX*诱导的自噬。总之, *HBX*通过一条与*Beclin 1*而不是*JNK*有关的途径来激活*DAPK*, 从而诱导自噬。Lan等^[22]发现, 在*HBV*相关的肝细胞性肝癌病人样品中自噬下调, 并且这种下调与*miR-224*的表达之间存在相反的对立关系, 这一结论在*HBX*转基因小鼠的肝肿瘤中得到确认。此外, 低水平的*Atg5*表达、高水平的*miR-224*表达和低水平的*Smad4*表达与*HBV*感染显著相关, 且造成较低的小鼠存活率。Li等^[23]研究发现, *HBV*在肝癌细胞中能增强自噬过程而不引起经由溶酶体的蛋白质降解的提升。突变分析显示, *HBV*诱导自噬需要表面小分子蛋白(*small HBV surface proteins*, *SHBs*), *SHBs*的过表达可以引发自噬。此外, *SHBs*可以触发未折叠蛋白反应(*unfolded protein response*, *UPR*), *UPR*信号通路的阻断抑制了*SHB*诱导的*LC3*的脂化。自噬体抑制剂和小分子干扰RNA造成的自噬体形成的抑制显著地抑制了*HBV*的生成, 而雷帕霉素或饥饿诱导的细胞自噬非常有利于*HBV*的复制。总之, 宿主的自噬机制在*HBV*感染中被激活以增强*HBV*的复制。

3 人免疫缺陷病毒与细胞自噬

病原病毒在进化过程中发展出对自身有益的方式来改变细胞自噬过程, 以免受到自噬的限制, 进而促进病毒的复制以及控制其宿主细胞的凋亡。人免疫缺陷病毒(*human immunodeficiency virus*, *HIV*)

会使用各种策略以控制*HIV*感染的细胞中的自噬过程, 既为自身的复制服务又避免被降解。Wang等^[24]发现, *HIV-1*感染会显著提高*ULK1*基因(一个自噬起始复合体的组成部分)的转录水平, *Atg12*共轭体系和*LC3*共轭体系控制自噬前体伸长进而形成自噬体, 但是在*HIV*感染后这两个泛素样共轭系统都被激活, 伴随着*Atg12-Atg5*复合体的增加和*LC3*的转录增加, 在感染*HIV-1*的细胞内形成了更多的自噬体, 而抑制自噬会显著降低*HIV-1*的复制。结果表明, *HIV-1*病毒能够在感染病毒的宿主细胞中诱导自噬信号途径, 这可能是*HIV*病毒感染介导的细胞凋亡所必需的。艾滋病的特征是*CD4+* T淋巴细胞的耗竭, 虽然*HIV-1*感染后触发T细胞死亡的机制还不完全清楚, 但是大量研究表明, 未感染的*CD4+* T淋巴细胞的凋亡在其中起着重要的作用。Espert等^[25]发现, 由*HIV*感染引起的渐进性*CD4+* T细胞的耗竭会导致爱滋病的进一步发展。Killian^[26]发现, *HIV-1*病毒蛋白能够调节细胞自噬以实现病毒复制的最大化, *HIV-1*病毒蛋白可能还在未受感染的细胞内破坏细胞自噬, 从而促进*CD4+* T细胞死亡和病毒的发病。*HIV-1*利用自噬进行复制, 因为有效的*HIV-1*感染需要自噬相关蛋白*Atg7*、微管相关蛋白1的*LC3*、*Atg12*和*Atg16L2*的参与, 而抑制基础自噬作用会显著抑制*HIV-1*复制^[27]。Levine等^[28]研究揭示*HIV*包膜糖蛋白在未感染的*CD4+* T细胞内诱导死亡的机制, *HIV*包膜糖蛋白与CXC趋化因子受体4(*CXC chemokine receptor 4*, *CXCR4*)相互作用以激活自噬的溶酶体降解途径, 而这对于凋亡和非凋亡的细胞死亡是必需的。Kyei等^[29]研究发现, *HIV*与自噬途径之间存在双重相互作用, 即利用自噬的早期阶段来增加病毒产量, 同时抑制自噬的后期阶段来保护*HIV*。*HIV*的*Gag*蛋白与自噬因子*LC3*相互作用, 利用自噬促进*Gag*的加工, 当自噬进行到成熟阶段, *HIV*就会被降解。然而, *HIV*的*Nef*蛋白(一种抗自噬成熟因子)通过与自噬调控因子*Beclin 1*的相互作用保护*HIV*不被降解。*HIV-1*能够在*CD4+* T细胞和巨噬细胞中完成感染和复制, 直接的细胞间传播是*HIV-1*传播的重要途径, 这个过程需要表达在被感染细胞的表面上的*HIV-1*包膜糖蛋白(*Env*, 由*gp120*和*gp41*组成)和靶细胞表面的*HIV-1*受体、*CD4*和辅助受体之间的相互作用^[30]。*Env*介导的自噬作用依赖于*gp41*的融合活性, 但是不依赖于直接由*CD4*和*CXCR4*介导的信号

通路。此外,在CD4+ T细胞内抑制自噬过程可以完全抑制Env介导的细胞凋亡,同时在巨噬细胞内触发自噬也是病毒复制所需要的。

Eekels等^[31]研究发现,敲低4个自噬因子PIK3R4、Atg4A、Atg5和Atg16的表达量可以有效地抑制HIV-1的复制,并且对细胞活力没有严重影响。同时敲低两个自噬因子(Atg16和Atg5)比单独敲低其中一个具有更好的抑制HIV-1复制的作用。既然稳定地敲低一些自噬因子可以有效地抑制HIV-1复制并且没有明显的细胞毒性作用,那么针对自噬途径的控制有望成为一个新的抗HIV-1的治疗方法。

4 其他病毒与细胞自噬

4.1 单纯疱疹病毒

Orvedahl等^[32]发现,单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus-1, HSV-1)编码的神经毒力蛋白ICP34.5可以与自噬蛋白Beclin 1结合,从而抑制后者的自噬功能。由ICP34.5介导的对Beclin 1自噬功能的拮抗作用是病毒的神经毒性所必需的,而抗病毒信号分子protein kinase R(PKR)在宿主防御HSV-1的过程中位于Beclin 1的上游。由此可见,抑制自噬是一种病毒逃避先天性免疫进而引起致命疾病的新分子机制。Alexander等^[33]研究发现,在原代鼠胚胎成纤维细胞中,HSV-1感染会诱导自噬,在感染ICP34.5缺陷型病毒后自噬体会急剧增加,而当ICP34.5调节自噬作用时,预防转录受到ICP34.5的抑制成为HSV-1在原代细胞中高效复制的关键因素,甚至比对自噬的控制更重要。HSV-1可以通过其病

毒蛋白ICP34.5介导的机制调节自噬过程,从而诱导GFP-LC3和内源性LC3脂化的大量增加,并触发细胞内自噬成分(主要是自噬体),而不加强在感染后期自噬相关的长寿蛋白质的降解^[34]。而HSV-1感染激活宿主细胞的自噬机制和强烈控制自噬过程,抑制自噬体与溶酶体的融合,这些作用对于由HSV-1感染引起的神经退化过程是非常重要的。Lussignol等^[35]研究发现,US11是HSV-1晚期基因的表达产物,不同于ICP34.5的是,US11不与Beclin 1相互作用,而US11能与依赖双链RNA的蛋白激酶互作并在HeLa细胞和成纤维细胞中抑制自噬和自噬体形成。

4.2 登革热病毒

自噬影响着许多细胞进程,包括抵抗胞内病原体的先天性及适应性免疫。然而,一些病毒,包括登革热病毒(dengue virus, DENV),会利用自噬以增强病毒的复制^[36]。Heaton等^[37]发现,DENV能够改变胞内的脂肪代谢以增强病毒的复制,DENV的感染会导致脂肪滴和甘油三酯释放出游离脂肪酸,而该过程与自噬相关,这导致了细胞内b型氧化作用增加从而生成三磷酸腺苷(ATP),这些过程对于DENV的高效复制是必需的。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种多功能的细胞因子,在炎症和肿瘤发生中起重要作用。MIF作为一种促炎细胞因子,能诱导其他细胞因子如IL-1 β 和TNF- α 的产生,MIF被证明在胁迫条件(如炎症和饥饿)下会通过活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的生成诱导细胞自噬^[38]。Chuang等^[39]研究发现,在DENV感染过程中MIF缺失型小鼠比野生

表1 病毒对自噬的作用

Table 1 The effect of virus on autophagy

病毒对自噬的作用 The effect of virus on autophagy	病毒种类 The kinds of virus	参考文献 The references
Inhibition of autophagy	HPV	[43-45]
	HSV-1	[33-35]
	Human cytomegalovirus (HCMV)	[54-55]
Induction of autophagy	DENV	[36-39]
	Enterovirus 71	[56]
	HBV	[17-23]
	HCV	[47-53]
	IAV	[10-11,14-15]
	Poliovirus	[40-42]
	Reoviridae	[57-58]
First induction and then inhibition of autophagy	HIV-1	[24-30]

型小鼠具有更低的病毒滴度。在Huh-7细胞中抑制或敲低*MIF*可以减少DENV的复制, 并且抑制*MIF*减少了DENV感染引起的ROS。*MIF*会通过ROS的产生和自噬的形成促进DENV复制, 抑制*MIF*不仅可以预防DENV感染过程中的炎症反应, 也可抑制病毒的复制。

4.3 脊髓灰质炎病毒

脊髓灰质炎病毒(Poliovirus)是脊髓灰质炎的病原, 又称小儿麻痹症病毒。脊髓灰质炎病毒的感染改变细胞内膜, 产生大量的双膜细胞质小泡, 而病毒RNA的复制就在膜小泡中进行。脊髓灰质炎病毒诱导产生的囊泡显示许多细胞自噬体的特点, 包括划分包围细胞质内腔的双层膜、获得胞内标记LAMP-1以及聚集宿主蛋白LC3^[40]。自噬导致LC3的共价脂化, 使细胞膜具有与这种微管相关蛋白前体关联的性能, 并为自噬的诱导提供了一种生物化学标记。LC3的修饰作为细胞自噬的早期步骤之一, 能够从含有修饰的LC3的双层膜囊泡的诱导中分离出来, 这个过程需要病毒蛋白2BC和3A的共同参与。脊髓灰质炎病毒引起的小泡具有细胞自噬体的一些特点, 包括与LAMP1和LC3的共定位, 这发生在脊髓灰质炎病毒复制周期的早期阶段以及在表达脊髓灰质炎病毒蛋白2BC和3A的细胞中, 可以诱导形成双膜囊泡^[41]。自噬的刺激增加了脊髓灰质炎病毒的产量, 而抑制自噬体途径则会减少病毒产量。这些双层膜结构为病毒RNA复制提供了膜的支撑, 可使胞质内容(包括子代病毒粒子)从感染的细胞中释放。Heaton等^[42]发现, 降解过程是脊髓灰质炎病毒的复制所不需要的, 而囊泡酸化这一在细胞自噬中将物质输送到溶酶体的程序, 则是正常水平的病毒复制所必需的。阻断自噬体的形成可以抑制病毒RNA的合成和之后的复制步骤, 而抑制囊泡酸化则只会抑制病毒粒子的最终成熟分裂。在脊髓灰质炎病毒复制的后期阶段, 病毒粒子组装、基因组衣壳化和病毒粒子的成熟可能发生在在一个细胞区室内, 而酸性自噬泡很可能就是这个场所。

4.4 乳头状瘤病毒

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种球形DNA病毒, 能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮异常增殖。人乳头瘤病毒16型(HPV16)病毒粒子能在原代人包皮角质形成细胞(human foreskin keratinocytes, HFKs)内显著诱导自噬, 而抑制自噬可以

增强HPV16的感染, 尤其在HFKs细胞中最显著。此外, 抑制自噬可以延迟HPV16衣壳蛋白在病毒运输过程中的降解, 这表明HPV16型病毒粒子诱导的宿主自噬作用通过快速降解病毒衣壳蛋白来抑制病毒对原代角质细胞的感染^[43]。Chen等^[44]研究发现, 在宫颈癌中HPV感染与ATP酶家族中的含AAA域基因(*ATAD3A*)的表达和耐药性的增加相关, 而HPV的持续感染会使*ATAD3A*稳定表达以抑制细胞自噬和凋亡, 从而增加耐药性。癌基因如HPV16的E7癌蛋白的表达, 能促进细胞异常增殖, 在有E7表达的人角质化细胞里会有更高水平的自噬关键基因*LC3-II*表达, 所以即使在正常培养条件下, E7的表达也会触发代谢应激进而导致自噬的发生, 这种自噬牵涉到致癌作用^[45]。HPV16的E6癌蛋白的表达会导致*mTORC1*活性的增加, 这主要是通过增强mTOR的磷酸化以及激活下游信号通路S6K和真核起始因子结合蛋白1(4E-BP1), 增强蛋白质合成并且促进病毒的复制^[46]完成的。总的来说, HPV癌蛋白的表达会促进细胞内病毒的复制。

4.5 丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是有包膜的球形单股正链RNA病毒, 主要通过血液传播途径引起慢性肝脏疾病。自噬在细胞内对应激, 如营养缺乏、细胞器损坏、蛋白质聚集、内质网应激和病原体感染等起着举足轻重的作用。HCV感染经常导致内质网应激和诱导未折叠蛋白质反应(UPR), 而病毒诱导UPR反应可以激活自噬来支持病毒的生命周期^[47]。HCV诱导UPR, 从而激活自噬途径以促进HCV的RNA复制, 在整个自噬过程中自噬体完全成熟可以促进RNA的复制, HCV可利用UPR-自噬途径来逃避先天性免疫反应^[48-49]。Mohl等^[50]研究发现, HCV感染诱导的自噬, 伴随着LC3-II的聚集, 这种变

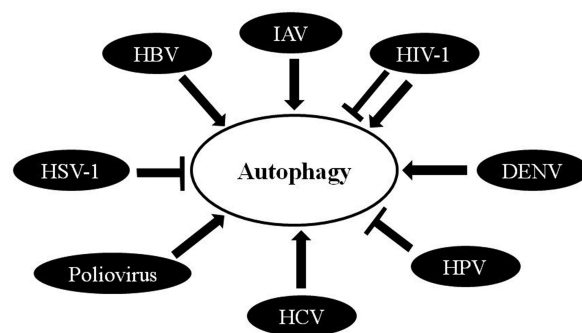


图1 病毒对自噬的作用

Fig.1 The effect of virus on autophagy

化发生在病毒感染前期,而UPR的刺激只发生在病毒感染的后期,也就是病毒包膜糖蛋白高水平表达后。自噬蛋白(如Beclin 1、Atg4b、Atg12、Atg5)是HCV RNA翻译的必需因子,能启动HCV的复制,但是病毒感染之后它们就不再必需了^[51]。Sir等^[52]发现,沉默自噬体的关键蛋白Atg7或LC3的表达会抑制HCV的RNA复制,这说明HCV通过III型不依赖于PI3K的通路来诱导自噬体产生,并利用自噬体的膜作为其RNA复制的位点。Shrivastava等^[53]研究发现,HCV可在其感染的人肝细胞内诱导自噬体的形成,并且利用自噬机制来为病毒在宿主细胞中的生长和存活服务。当自噬相关蛋白Beclin 1或Atg7在永生人肝细胞(imortalized human hepatocytes, IHHs)内被敲除后,HCV的复制受到抑制。

5 小结

自噬是一种对于正常细胞的新陈代谢很重要的蛋白降解途径,并且它还被细胞用来清除入侵的各种病原体。有趣的是,很多病原体尤其是病毒已经学会了颠覆细胞自噬的方法,并且利用自噬为自身的复制服务(图1,表1)。在此,我们回顾了近年来对病毒和宿主细胞关于细胞自噬的相互作用的研究报道,讨论了病毒通过抑制或利用细胞自噬为病毒自身的复制服务的机制。通过深入了解病毒对宿主细胞自噬的作用机制,有助于开发新型有效的抗病毒药物和治疗方法。

参考文献 (References)

- Kuballa P, Nolte WM, Castoreno AB, Xavier RJ. Autophagy and the immune system. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 611-46.
- Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, Harper JW. Network organization of the human autophagy system. *Nature* 2010; 466(7302): 68-77.
- Ma Y, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Autophagy and cellular immune responses. *Immunity* 2013; 39(2): 211-27.
- Kundu M, Thompson CB. Autophagy: Basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 427-55.
- Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469(7330): 323-35.
- Randow F, Münz C. Autophagy in the regulation of pathogen replication and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2012; 33(10): 475-87.
- Wileman T. Aggresomes and autophagy generate sites for virus replication. *Science* 2006; 312(5775): 875-8.
- Kudchodkar SB, Levine B. Viruses and autophagy. *Rev Med Virol* 2009; 19(6): 359-78.
- Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, Mizushima N, Iwasaki A. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science* 2007; 315(5817): 1398-401.
- Zhou Z, Jiang X, Liu D, Fan Z, Hu X, Yan J, *et al.* Autophagy is involved in influenza A virus replication. *Autophagy* 2009; 5(3): 321-8.
- Comber JD, Robinson TM, Siciliano NA, Snook AE, Eisenlohr LC. Functional macroautophagy induction by influenza A virus without a contribution to major histocompatibility complex class II-restricted presentation. *J Virol* 2011; 85(13): 6453-63.
- Gannagé M, Dormann D, Albrecht R, Dengjel J, Torossi T, Rämér PC, *et al.* Matrix protein 2 of influenza A virus blocks autophagosome fusion with lysosomes. *Cell Host Microbe* 2009; 6(4): 367-80.
- Rossman JS, Lamb RA. Autophagy, apoptosis, and the influenza virus M2 protein. *Cell Host Microbe* 2009; 6(4): 299-300.
- Law AH, Lee DC, Yuen KY, Peiris M, Lau AS. Cellular response to influenza virus infection: A potential role for autophagy in CXCL10 and interferon-alpha induction. *Cell Mol Immunol* 2010; 7(4): 263-70.
- Ma J, Sun Q, Mi R, Zhang H. Avian influenza A virus H5N1 causes autophagy-mediated cell death through suppression of mTOR signaling. *J Genet Genomics* 2011; 38(11): 533-7.
- Dai JP, Li WZ, Zhao XF, Wang GF, Yang JC, Zhang L, *et al.* A drug screening method based on the autophagy pathway and studies of the mechanism of evodiamine against influenza A virus. *PLoS One* 2012; 7(8): e42706.
- Sir D, Tian Y, Chen WL, Ann DK, Yen TS, Ou JH. The early autophagic pathway is activated by hepatitis B virus and required for viral DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(9): 4383-8.
- Sir D, Ann DK, Ou JH. Autophagy by hepatitis B virus and for hepatitis B virus. *Autophagy* 2010; 6(4): 548-9.
- Tian Y, Sir D, Kuo CF, Ann DK, Ou JH. Autophagy required for hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 2011; 85(24): 13453-6.
- 王娟, 时迎娣, 杨怀义. 乙肝病毒感染对细胞基本自噬的影响. *微生物学报*(Wang Juan, Shi Yingdi, Yang Huaiyi. Infection with Hepatitis B virus enhances basal autophagy. *Acta Microbiologica Sinica*) 2010; 50(12): 1651-6.
- Zhang HT, Chen GG, Hu BG, Zhang ZY, Yun JP, He ML, *et al.* Hepatitis B virus x protein induces autophagy via activating death-associated protein kinase. *J Viral Hepat* 2013; doi: 10.1111/jvh.12191.
- Lan SH, Wu SY, Zuchini R, XZ Lin, Su IJ, Tsai TF, *et al.* Autophagy suppresses tumorigenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through degradation of miR-224. *Hepatology* 2013; 59(2):505-17.
- Li J, Liu Y, Wang Z, Liu K, Wang Y, Liu J, *et al.* Subversion of cellular autophagy machinery by hepatitis B virus for viral envelopment. *J Virol* 2011; 85(13): 6319-33.
- Wang X, Gao Y, Tan J, Devadas K, Ragupathy V, Takeda K, *et al.* HIV-1 and HIV-2 infections induce autophagy in Jurkat and CD4+ T cells. *Cell Signal* 2012; 24(7): 1414-9.
- Espert L, Biard-Piechaczyk M. Autophagy in HIV-induced T cell death. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 335: 307-21.
- Killian MS. Dual role of autophagy in HIV-1 replication and pathogenesis. *AIDS Res Ther* 2012; 9(1):16.

- 27 Campbell GR, Spector SA. Hormonally active vitamin D3 (1 α -ph α , 25-dihydroxycholecalciferol) triggers autophagy in human macrophages that inhibits HIV-1 infection. *J Biol Chem* 2011; 286(21):18890-902.
- 28 Levine B, Sodora DL. HIV and CXCR4 in a kiss of autophagic death. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2078-80.
- 29 Kyei GB, Dinkins C, Davis AS, Roberts E, Singh SB, Dong CS, *et al.* Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages. *J Cell Biol* 2009; 186(2): 255-68.
- 30 Robert-Hebmann V, Espert L, Varbanov M, Sagnier S, Denizot M, Salasc F, *et al.* Autophagy plays an essential role in HIV-1 infection. *Retrovirology* 2009; 6(Suppl 2): P36.
- 31 Eekels JJ, Sagnier S, Geerts D, Jeeninga RE, Biard-Piechaczyk M, Berkhout B. Inhibition of HIV-1 replication with stable RNAi-mediated knockdown of autophagy factors. *Virology* 2012; 9: 69.
- 32 Orvedahl A, Alexander D, Tallóczy Z, Sun Q, Wei Y, Zhang W, *et al.* HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein. *Cell Host Microbe* 2007; 1(1): 23-35.
- 33 Alexander DE, Ward SL, Mizushima N, Levine B, Leib DA. Analysis of the role of autophagy in replication of herpes simplex virus in cell culture. *J Virol* 2007; 81(22): 12128-34.
- 34 Santana S, Bullido MJ, Recuero M, Valdivieso F, Aldudo J. Herpes simplex virus type I induces an incomplete autophagic response in human neuroblastoma cells. *J Alzheimers Dis* 2012; 30(4): 815-31.
- 35 Lussignol M, Queval C, Bernet-Camard MF, Cotte-Laffitte J, Beau I, Codogno P, *et al.* The herpes simplex virus 1 Us11 protein inhibits autophagy through its interaction with the protein kinase PKR. *J Virol* 2013; 87(2): 859-71.
- 36 Heaton NS, Randall G. Dengue virus and autophagy. *Viruses* 2011; 3(8): 1332-41.
- 37 Heaton NS, Randall G. Dengue virus-induced autophagy regulates lipid metabolism. *Cell Host Microbe* 2010; 8(5): 422-32.
- 38 Chuang YC, Su WH, Lei HY, Lin YS, Liu HS, Chang CP, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor induces autophagy via reactive oxygen species generation. *PLoS One* 2012; 7(5): e37613.
- 39 Chuang YC, Yeh TM. Macrophage migration inhibitory factor enhances dengue virus replication through autophagy formation and ROS generation. Meeting Abstract Supplement 2012, 168.10.
- 40 Taylor MP, Kirkegaard K. Modification of cellular autophagy protein LC3 by poliovirus. *J Virol* 2007; 81(22): 12543-53.
- 41 Jackson WT, Giddings TH Jr, Taylor MP, Mulinyawe S, Rabonovitch M, *et al.* Subversion of cellular autophagosomal machinery by RNA Viruses. *PLoS Biol* 2005; 3(5): e156.
- 42 Richards AL, Jackson WT. Intracellular vesicle acidification promotes maturation of infectious poliovirus particles. *PLoS Pathog* 2012; 8(11): e1003046.
- 43 Griffin LM, Cicchini L, Pyeon D. Human papillomavirus infection is inhibited by host autophagy in primary human keratinocytes. *Virology* 2013; 437(1): 12-9.
- 44 Chen TC, Hung YC, Lin TY, Chang HW, Chiang IP, Chen YY, *et al.* Human papillomavirus infection and expression of ATPase family AAA domain containing 3A, a novel anti-autophagy factor, in uterine cervical cancer. *Int J Mol Med* 2011; 28(5): 689-96.
- 45 Zhou X, Munger K. Expression of the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces an autophagy-related process and sensitizes normal human keratinocytes to cell death in response to growth factor deprivation. *Virology* 2009; 385(1): 192-7.
- 46 Spangle JM, Munger K. The human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein activates mTORC1 signaling and increases protein synthesis. *J Virol* 2010; 84(18): 9398-407.
- 47 Ke PY, Chen SS. Autophagy: A novel guardian of HCV against innate immune response. *Autophagy* 2011; 7(5): 533-5.
- 48 Ke PY, Chen SS. Activation of the unfolded protein response and autophagy after hepatitis C virus infection suppresses innate antiviral immunity *in vitro*. *J Clin Invest* 2011; 121(1): 37-56.
- 49 Estrabaud E, De Mueynck S, Asselah T. Activation of unfolded protein response and autophagy during HCV infection modulates innate immune response. *J Hepatol* 2011; 55(5): 1150-3.
- 50 Mohl BP, Tedbury PR, Griffin S, Harris M. Hepatitis C virus-induced autophagy is independent of the unfolded protein response. *J Virol* 2012; 86(19): 10724-32.
- 51 Dreux M, Gastaminza P, Wieland SF, Chisari FV. The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(33): 14046-51.
- 52 Sir D, Kuo CF, Tian YJ, Liu HM, Huang EJ, Jung JU, *et al.* Replication of hepatitis C virus RNA on autophagosomal membranes. *J Biol Chem* 2012; 287(22): 18036-43.
- 53 Shrivastava S, Raychoudhuri A, Steele R, Ray R, Ray RB. Knockdown of autophagy enhances the innate immune response in hepatitis C virus-infected hepatocytes. *Hepatology* 2011; 53(2): 406-14.
- 54 Chaumorcel M, Souquère S, Pierron G, Codogno P, Esclatine A. Human cytomegalovirus controls a new autophagy-dependent cellular antiviral defense mechanism. *Autophagy* 2008; 4(1): 46-53.
- 55 Chaumorcel M, Lussignol M, Mouna L, Cavnac Y, Fahie K, Cotte-Laffitte J, *et al.* The human cytomegalovirus protein TRS1 inhibits autophagy via its interaction with Beclin 1. *J Virol* 2012; 86(5): 2571-84.
- 56 Huang SC, Chang CL, Wang PS, Tsai Y, Liu HS. Enterovirus 71-induced autophagy detected *in vitro* and *in vivo* promotes viral replication. *J Med Virol* 2009; 81(7): 1241-52.
- 57 Thirukkumaran CM, Shi ZQ, Luider J, Kopciuk K, Gao H, Bahlis N, *et al.* Morris DG. Reovirus modulates autophagy during oncolysis of multiple myeloma. *Autophagy* 2013; 9(3): 413-4.
- 58 Smith JA, Schmechel SC, Raghavan A, Abelson M, Reilly C, Katze MG, *et al.* Reovirus induces and benefits from an integrated cellular stress response. *J Virol* 2006; 80(4): 2019-33.