



丁彬彬, 广州国家实验室, 呼吸疾病全国重点实验室, 研究员、博士生导师。2016年毕业于武汉大学生命科学院/病毒学国家重点实验, 获理学博士学位, 之后分别在美国St. Jude儿童研究医院和得克萨斯大学西南医学中心/自噬研究中心从事博士后研究。2019年回国加入华中科技大学同济医学院基础医学院。2024年加入广州国家实验室; 呼吸疾病全国重点实验室。研究方向主要包括: 病毒感染调控宿主细胞器互作、细胞自噬和细胞应激反应的机制和功能研究。在*Cell Host Microbe*、*EMBO J*、*Cell Rep*、*Cell Discov*、*mBio*等国际权威杂志上发表SCI文章10余篇, 主持和参与包括国家自然科学基金重大研究计划(培育项目)、联合基金重点支持项目、面上项目、新冠专项项目、病毒学国家重点实验室开放研究基金在内的多个科研项目。

病原体与宿主核外细胞器

袁桢¹ 张福海¹ 丁彬彬^{1,2,3*}

(¹华中科技大学基础医学院, 武汉 430030; ²广州国家实验室, 广州 510320; ³呼吸疾病全国重点实验室, 广州 510182)

摘要 多种类型的病原体如细菌、病毒和寄生虫等已经进化出复杂的策略, 通过操控并改造宿主细胞中的各个细胞器, 重塑细胞内部环境, 为它们持续生存和繁殖提供便利条件。该文总结了病原体靶向调控自噬体、溶酶体、内质网、线粒体、高尔基体、脂滴和过氧化物酶体的机制和生理功能, 为更深入地了解病原体的复制特点和致病机理及治疗提供参考。

关键词 病原体; 自噬体; 溶酶体; 内质网; 线粒体; 高尔基体; 脂滴; 过氧化物酶体

Pathogens and Extranuclear Organelles

YUAN Zhen¹, ZHANG Fuhai¹, DING Binbin^{1,2,3*}

(¹School of Basic Medicine, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;

²Guangzhou National Laboratory, Guangzhou 510320, China;

³State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou 510182, China)

Abstract Various types of pathogens, such as bacteria, viruses and parasites, have acquired complex strategies in manipulating and modifying various organelles to provide optimal conditions for their survival and reproduction. This review summarizes the virulence mechanisms and physiological functions of pathogens targeting autophagosomes, lysosome, endoplasmic reticulum, mitochondria, Golgi apparatus, lipid droplets and peroxisome. This review provides the insights for further understanding the pathogenesis and treatment of pathogens.

Keywords pathogen; autophagosomes; lysosome; endoplasmic reticulum; mitochondria; Golgi apparatus; lipid droplets; peroxisome

收稿日期: 2023-11-06 接受日期: 2023-12-20

国家自然科学基金(批准号: 32370809、92054107、U22A20337)资助的课题

*通信作者。Tel: 18627955316, E-mail: dingbinbin1988@163.com

Received: November 6, 2023 Accepted: December 20, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32370809, 92054107, U22A20337)

*Corresponding author. Tel: +86-18627955316, E-mail: dingbinbin1988@163.com

在生命的进化过程中,细胞和病原体之间一直在进行斗争。当病原体如病毒、细菌、寄生虫等侵入细胞时,宿主细胞的各个细胞器如内质网(endoplasmic reticulum)、线粒体、脂滴、高尔基体、自噬体、过氧化物酶体和溶酶体等会积极参与到对抗这些外来侵入者的斗争中。例如自噬体通过吞噬病原体,然后与溶酶体融合,利用溶酶体的酸性环境和水解酶降解病原体;内质网和高尔基体可以分泌多种物质抑制病原体的繁殖;过氧化物酶体、线粒体和脂滴是免疫反应的平台,通过免疫信号的转导,产生干扰素,杀死病原体。然而,为了能够在宿主细胞中更好地生存,病原体也进化出了许多策略,例如利用并改造细胞器,帮助自身复制。例如,有些病原体可以“伪装”自己从而逃避免疫系统的识别;有些病原体可以“劫持”细胞器变成其复制平台;还有些病原体甚至可以改造细胞器,使其为病原体的生存和繁殖提供有利条件。总的来说,病原体感染宿主细胞进行复制是一个复杂而微妙的过程,需要我们深入理解和研究。只有这样,我们才能找到更有效的方法来对抗各种感染性疾病。本文将从各个细胞器与病原体感染复制的互作关系展开讨论。

1 自噬体

细胞自噬是一个多步骤保守的应激反应,它通过在细胞质中形成双层膜的自噬体将细胞质中的物质,包括受损的细胞器和入侵的病原体包裹,与溶酶体融合将包裹的物质降解^[1]。SNARE复合物Stx17-SNAP29-VAMP8在HOPS复合物的帮助下,介导自噬体-溶酶体融合^[2]。自噬可分为选择性自噬和非选择性自噬,非选择性自噬是指自噬体随机包裹细胞质物质进行降解,而选择性自噬是指自噬体在自噬受体的帮助下选择性地包裹特殊的底物,如内质网、线粒体、高尔基体、过氧化物酶体脂滴或病原体等^[1]。选择性自噬受体分为两类:(1)自噬配体,含有泛素结合域和ATG8家族(LC3A、LC3B、LC3C、GABARAP、GABARAP1和GABARAP2)结合域;(2)自噬特异性受体,直接定位在底物上并与ATG8家族结合。细胞中大部分的细胞器可通过选择性自噬降解^[1]。例如,内质网自噬是由内质网定位的受体FAM134B、RTN3L、CCPG1、SEC62、TEX264和ATL3介导^[3]。自噬配体OPTN和NDP52与线粒体表面的泛素信号结合介导线粒体自噬发生^[4]。蛋白聚

集体自噬由伴侣蛋白CCT2通过不依赖于泛素的方式结合聚集蛋白,以非经典的LC3互作域结合ATG8家族介导对聚集蛋白的识别^[5]。

自噬参与细胞中多种生理过程,包括细胞代谢、细胞质量控制、细胞分化等^[6]。自噬体不仅可以降解细胞中的各种成分,还可以通过异源自噬(xenophagy)清除入侵的病原体,并调控病原体感染诱导的先天免疫和后天免疫^[7]。单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus 1, HSV-1)感染增强cGAS与Beclin1的相互作用,促进自噬发生并降解胞质中病毒DNA^[8]。相比较野生型小鼠,Atg5敲除小鼠感染辛德毕斯病毒(Sindbis virus, SINV)后致死率更高。进一步研究发现自噬蛋白p62可以结合并降解SINV的衣壳蛋白,提示自噬通过促进病毒蛋白清除和阻止病毒诱导的细胞死亡来阻止疾病发生^[9]。E3泛素连接酶SMURF1通过泛素化SINV的衣壳蛋白,诱导p62与衣壳蛋白结合,促进病毒衣壳蛋白进入自噬体进行降解^[10]。

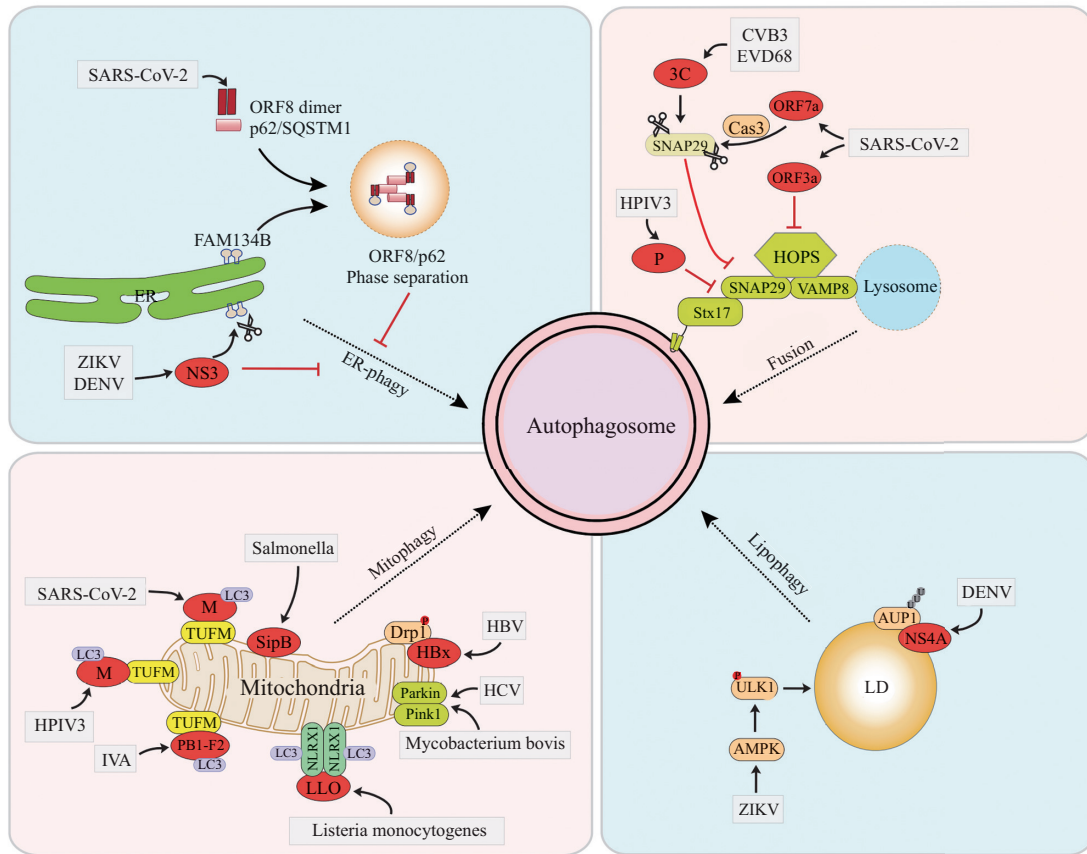
宿主细胞可以通过异源自噬选择性地感知和降解入侵的病原体,但病原体也进化出多种方式抑制宿主细胞的自噬起始和底物识别。XU等^[20]发现沙门氏菌的效应蛋白SopF可以介导V-ATPase亚基ATP6V0C的ADP-核糖基化修饰,阻断V-ATPase与ATG16L1复合体的结合,抑制异源自噬。嗜肺军团菌(*Legionella Pneumophila*)编码的效应蛋白RavZ可以水解Atg8蛋白中羧基末端甘氨酸残基和相邻芳香残基之间的酰胺键,导致Atg8与Atg7和Atg3解偶联,抑制Atg8的酯化^[21]。鼠伤寒沙门氏菌分泌的SseF和SseG可以结合小GTP酶Rab1A,抑制ULK1的招募和激活^[22]。甲类链球菌(group A *Streptococcus*, GAS)编码的SpeB蛋白可以降解自噬配体p62、NDP52和NBR1,抑制自噬体对细菌的识别^[23]。

病毒也进化产生多种策略去阻止或者破坏自噬进程。HSV-1编码的ICP34.5可以竞争性结合自噬起始关键蛋白Beclin1,抑制自噬的发生^[11]。ICP34.5也可以结合TBK1,抑制TBK1对p62和OPTN磷酸化,阻止自噬体成熟^[12]。人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)在感染不同阶段对细胞自噬有不同影响,在感染早期诱导细胞自噬产生;而在感染后期HCMV病毒蛋白TRS1通过与Beclin1相互作用,抑制细胞自噬的发生^[13]。卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV) K7蛋白可以促进Rubicon-Beclin1复合物形成,

并通过抑制Vps34的酶活性抑制自噬体的成熟^[14]。

除了抑制自噬起始外, 病毒也可以激活宿主细胞自噬并利用自噬体进行复制和免疫逃逸。脊髓灰质炎病毒 (poliovirus)、口蹄疫病毒 (foot-and-mouth disease virus, FMDV) 和甲型流感病毒 (Influenza A virus, IAV) 感染诱导自噬发生, 自噬的激活

能够促进病毒的复制^[15]。同时, 病毒感染也可以阻止 SNAP29-Stx17-VAMP8 复合物介导的自噬体-溶酶体融合, 破坏自噬的降解进程, 从而在细胞中积累大量自噬体, 并利用自噬体进行复制和出芽释放 (图1)。比如: 人副流感病毒3型 (human parainfluenza virus type 3, HPIV3) 磷酸蛋白 (phosphoprotein,



SARS-CoV-2 辅助蛋白 ORF8 蛋白劫持 FAM134B 进入 ORF8/P62 形成的相分离中, 从而阻止内质网自噬发生。ZIKV 和 DENV 编码的 NS3 蛋白切割 FAM134B, 抑制内质网自噬发生。HPIV3 表达的 P 蛋白通过与 SNAP29 相互作用, 阻碍 SNAP29-STX17 复合物形成, 抑制自噬溶酶体的形成。SARS-CoV-2 编码的辅助蛋白 ORF3a 通过阻断 HOPS 复合物形成介导的 SNARE 复合体组装, 从而抑制自噬体和溶酶体融合。SARS-CoV-2 的辅助蛋白 ORF7a 通过激活 Cas3 (caspase 3) 切割 SNAP29, 阻止自噬体-溶酶体融合。CVB3 和 EVD68 编码的蛋白酶 3C 直接切割 SNAP29, 阻止自噬体-溶酶体融合。HPIV3 和 SARS-CoV-2 编码的 M 蛋白以及 IVA 编码的 PB1-F2 蛋白通过同时与 TUFM 和 LC3 相互作用, 诱导线粒体自噬发生。HBV 编码的 HBx 蛋白通过磷酸化 Drp1 促进线粒体分裂并诱导线粒体自噬。HCV 和牛结核杆菌激活 Parkin-Pink1 介导的线粒体自噬。李斯特菌分泌的溶酶素促进 NLRX1 多聚介导的线粒体自噬。沙门氏菌分泌的 SipB 通过破坏线粒体形态诱导线粒体自噬。DENV 的 NS4 蛋白通过与 AUP1 相互作用促进脂滴自噬。ZIKV 通过 AMPK-ULK1 途径诱导脂滴自噬。

SARS-CoV-2 accessory protein ORF8 protein hijacks FAM134B into the ORF8/P62 phase separation, thereby preventing ER autophagy. DENV and ZIKV subvert ER-phagy by NS3-mediated cleavage of FAM134B. HPIV3 directly inhibits the interaction between STX17 and SNAP29 by expressing phosphoprotein P, resulting in the accumulation of autophagosomes. ORF3a of SARS-CoV-2 block fusion of autophagosomes with lysosomes by preventing HOPS complex from interacting with SNARE protein STX17. ORF7a of SARS-CoV-2 limits autophagosome-lysosomes fusion via activating Cas 3 (caspase 3) to cleave the SNAP29 protein. Proteinase 3C of CVB3 and EVD68 inhibits autophagic flux via directly cleaving SNAP29 protein. M protein of HPIV3 and SARS-CoV-2 interacts with both TUFM and LC3 to induce mitophagy. IVA PB1-F2 also regulates mitophagy by interacting with both TUFM and LC3. HBx protein of HBV induces mitophagy via stimulating phosphorylation of Drp1. HCV non-structural protein 5A and *Mycobacterium bovis* induce mitophagy depended on Parkin-PINK1. *Listeriolysin* of *Listeria monocytogenes* induces oligomerization of NLRX1 to promote binding to LC3 for induction of mitophagy. *Salmonella* induces mitophagy through the action of SipB. DENV non-structural protein 4A interacts with AUP1 to promote lipophagy. ZIKV infection induces lipophagy through activating AMPK-ULK1 pathway.

图1 病毒操纵细胞自噬

Fig.1 Viruses manipulate autophagy

P)与SNAP29结合,竞争性抑制SNAP29-Stx17相互作用,从而阻止SNARE复合物的形成^[16];肠病毒D68(EVD68)3C蛋白具有蛋白酶活性,可以切割并降解SNAP29以破坏SNARE复合物组装^[17-18];SARS-CoV-2的ORF3a蛋白定位于溶酶体,“劫持”HOPS复合物中的VPS39蛋白抑制HOPS复合物与Stx17的相互作用,从而抑制HOPS复合物与SNARE复合物在自噬体-溶酶体融合过程中的协同作用^[19]。然而,目前关于自噬体如何促进病毒复制和出芽释放的分子机制尚不明确,有待进一步的研究。

与病毒类似,细菌也可以利用自噬体进行复制。库克氏热杆菌分泌的CvpB蛋白定位并“劫持”自噬体作为细菌复制平台^[24]。LIN等^[25]发现埃立克体的复制依赖于自噬的发生,自噬诱导剂雷帕霉素可以促进埃立克体在细胞中增殖。

自噬可以被大部分的病原体利用。通过激活自噬体的起始和阻止自噬体的成熟降解,病原体在细胞中最大限度地积累双层膜自噬体,并利用自噬体作为平台进行复制。研究病毒蛋白和细菌毒力因子如何“劫持”和重塑自噬进程将有助于我们了解病原体-宿主相互作用的机制,制定阻止病原体调控自噬的策略,恢复自噬作为抗感染的功能。

2 溶酶体

溶酶体是真核细胞中具有膜结构的酸性细胞器,含有多种水解酶,如脂肪酶、蛋白酶、糖苷酶、核酸酶和硫酸酶等。这些酶使得溶酶体能够将复杂多样的物质分解,并释放到胞质中为新一轮合成提供原料。溶酶体酸性水解酶通常在内质网中合成,在高尔基体上被甘露-6-磷酸(mannose-6-phosphate, M6P)标记,最后通过内吞系统转运到溶酶体中。长期以来,溶酶体一直被视为是细胞的“垃圾桶”,但近年来的研究发现,溶酶体在细胞代谢、质膜修复、病原体防御等多种细胞过程中发挥了重要作用,并可作为信号的转导平台^[26]。

病原体可以改变溶酶体生物学功能以避免被溶酶体降解。柯萨奇病毒B3(coxsackievirus B3, CVB3)蛋白酶3C可以切割溶酶体生物合成关键因子TFEB,阻止溶酶体合成^[27]。Arl8b蛋白定位在晚期内体/溶酶体上,调控晚期内体/溶酶体向质膜转运。冠状病毒如SARS-CoV-2感染改变溶酶体pH值,抑制水解酶活性,破坏溶酶体介导的抗原提呈;同时组

装好的病毒颗粒会被转运进溶酶体,并利用Arl8b依赖的溶酶体胞吐介导病毒颗粒的释放^[28]。沙门氏菌被细胞吞噬后形成含有沙门氏菌的液泡,最终会与溶酶体融合被降解。为了逃避溶酶体的降解,沙门氏菌分泌SifA蛋白与Rab9形成复合体,阻止水解酶从高尔基体转运到溶酶体,破坏溶酶体的水解功能,从而为细菌在溶酶体中的复制提供优良环境^[29]。鼠伤寒沙门氏菌通过T3SS分泌的GtgE蛋白切割Rab32蛋白以改变囊泡运输途径,避免被运输进溶酶体^[30]。

虽然大部分细胞内病原体进化出的策略是躲避溶酶体,避免被它降解,但也有一些病原体可以利用溶酶体进行自身繁殖或运输。库克氏热杆菌(*Coxiella burnetii*)是一种特殊的细菌,与其他细菌不同,它可以在溶酶体中繁殖。在被细胞吞噬后,库克氏热杆菌可以按照正常途径被运输到溶酶体中,酸性环境增强了其自身代谢水平并重塑溶酶体,促进其自身在溶酶体中的繁殖^[31]。

溶酶体作为抗感染细胞器,可以降解病原体,阻止其在宿主细胞中复制。病原体进化出多种手段破坏和重塑溶酶体,以逃避溶酶体的降解。目前对于病原体与溶酶体互作关系的研究还比较少,调节溶酶体酸性和降解能力有望成为抗感染的新策略和新靶点,亟需更多更深入的研究。

3 内质网

内质网是细胞内分布最广的膜性网状细胞器,由一系列相互连接的管道、囊泡和扁平囊组成,形成一个动态的网络结构。内质网负责蛋白和多种脂质的合成、加工和转运。不同形态的内质网通常具有不同的功能。管状内质网由于具有高曲率,更适用于囊泡运输和细胞器间信号转导,而片状内质网专门用于蛋白质的合成。除此之外,内质网还调节细胞内钙离子水平,并与多种细胞器如线粒体、脂滴、自噬体、过氧化物酶体等互作。

3.1 内质网与病毒复制细胞器互作

内质网是病毒进入细胞后的首选之地。病毒感染重塑内质网,导致其膜发生形变、伸展和收缩等,产生适当的拓扑结构,诱导内质网转化为病毒复制细胞器双膜囊泡(double-membrane vesicles, DMVs)。DMVs为病毒RNA的合成、转运和包装提供安全场所,可有效避免病毒RNA被宿主免疫信号识别和核酸酶降解^[32]。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)

感染细胞后导致宿主细胞广泛的膜重排。临床研究发现, 丙型肝炎患者的肝组织中4-磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 4-phosphate, PI4P)水平升高, HCV非结构蛋白NS5A和NS5B可以与PI4KIIIa结合并激活其酶活性, 诱导内质网产生PI4P^[33]。PI4P可以调控膜曲率, 促进病毒DMVs的形成。同时, HCV表达的NS4B蛋白定位在内质网膜上, 招募脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸磷酸酶相互作用蛋白2(proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2, PSTPIP2)到DMVs形成位点, PSTPIP2含有F-BAR结构域可以改变膜曲率, 重塑内质网膜产生DMVs^[34]。

病毒也可通过诱导内质网膜内陷到腔内的策略来改造内质网。雀麦花叶病毒(brome mosaic virus, BMV)^[35]、登革热病毒(dengue virus, DENV)^[36]和日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)^[37]诱导细胞核附近内质网内陷形成囊泡。这些位于内质网中的囊泡为病毒复制提供了有利的环境, 免于细胞免疫的监视^[36]。

3.2 内质网与线粒体细胞器互作

内质网与线粒体的细胞器互作可以介导钙离子和脂质的运输。目前关于内质网和线粒体互作的分子机制被研究得比较清晰。IP3R1-GRP75-VDAC1复合物介导内质网-线粒体互作, 调控内质网应激和线粒体氧化应激, 在糖尿病心房重构中发挥重要作用^[38]。线粒体分裂蛋白Fis1通过与内质网膜蛋白Bap31相互作用, 促进内质网-线粒体互作, 将凋亡信号从线粒体传递到内质网^[39]。MFN2定位于内质网和线粒体的接触位点, 调控内质网形态。在缺乏MFN2的细胞中, 内质网和线粒体之间的距离增加, 破坏线粒体Ca²⁺摄取^[40]。定位于内质网的VAP-B可以与线粒体外膜蛋白PTPIP51结合, 介导内质网-线粒体互作, 调控Ca²⁺在内质网和线粒体间的交换^[41]。

研究发现HCMV感染可以促进VAP-B-PTPIP51复合体形成, 促进内质网-线粒体互作; 但是内质网-线粒体互作同时也激活了STING介导的抗病毒反应, 反而抑制病毒的复制^[42]。然而, 目前关于病原体调控内质网-线粒体互作的研究较少, 具体的调控机制和生理功能不清晰。

3.3 内质网自噬

自噬体选择性地将内质网包裹, 利用溶酶体将其降解的过程被称为内质网自噬(ER-phagy)。内质网自噬可通过内质网定位受体FAM134B、RTN3L、

CCPG1、SEC62、TEX264和ATL3与自噬标记蛋白LC3结合, 介导自噬体对片状或管状内质网的识别和包裹^[3]。已有的研究表明, 内质网自噬可以抑制埃博拉病毒(EBOV)、登革热病毒(DENV)和寨卡病毒(ZIKVs)的复制^[43]。敲除内质网自噬受体FAM134B可显著促进EBOV、DENV和ZIKV的复制^[44]。但与此同时, 病毒也进化出多种策略对抗内质网自噬。FAM134B蛋白RHD结构域介导的多聚对于其发挥自噬受体功能至关重要^[45]。DENV和ZIKV编码的病毒蛋白NS3具有蛋白酶活性, 可以切割FAM134B的RHD结构域, 阻止FAM134B多聚从而抑制内质网自噬^[46]。自噬蛋白p62在细胞中存在两种状态, 一种是作为自噬配体介导选择性自噬, 另一种是与泛素结合形成相分离^[47-48]。最新研究发现, SARS-CoV-2的辅助蛋白ORF8可以与p62相互作用形成液液相分离; ORF8与内质网自噬受体FAM134B和ATL3相互作用, 将受体“劫持”进ORF8/p62相分离中, 从而阻止受体与LC3的相互作用, 抑制内质网自噬; 内质网自噬可以降解DMVs, ORF8的抑制作用可以确保病毒能重塑内质网形成DMVs^[49]。然而该研究的局限性是过度依赖于过表达ORF8蛋白而非使用重组真病毒去研究p62相分离与内质网自噬的关系。

病毒在细胞内的复制依赖于对内质网的重塑, 而内质网自噬的激活可以降解被病毒利用的内质网, 从而抑制病毒的复制。设计筛选可以促进内质网自噬的小分子化合物, 其有望成为可用于临床抗病毒治疗的药物。

3.4 内质网应激

在病毒感染过程中, 大量新合成的病毒蛋白聚集在内质网上, 引发内质网应激(ER stress)并激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)信号通路, 以此增强内质网的蛋白加工处理能力和激活内质网相关蛋白质降解系统(ER-associated degradation, ERAD), 降解病毒蛋白。DENV在其感染早期导致PERK通路激活, PERK磷酸化eIF2a从而诱导ER stress, ER stress激活的UPR信号通路通过阻止病毒蛋白翻译抑制病毒复制; 与此同时, DENV通过促进GADD34表达抑制eIF2a磷酸化, 使得病毒蛋白可以顺利翻译。在感染中晚期, DENV激活IRE1-XBP1通路, 加速胞内未折叠蛋白降解, 抑制细胞凋亡^[50]。类似地, HCV感染细胞后同样引起内质网应激, 但同时病毒通过抑制eIF2a磷酸化使病毒蛋白正常表达, 从

而确保病毒在细胞中正常增殖^[51]。

总之,病毒对内质网的调控主要是重塑内质网的膜形成病毒复制细胞器,并抑制内质网自噬,避免在内质网膜上形成的病毒复制细胞器被自噬降解;与此同时,病毒感染也会导致内质网与其他细胞器的互作程度增强,激活免疫反应和促进脂质代谢。但是目前对于病毒调控内质网细胞器互作机制和功能的研究较少,亟需进一步的探索。

对于细菌来说,内质网没有抗菌肽和水解酶,是其在细胞内复制的绝佳场地。嗜肺军团菌侵入细胞后重塑细胞膜,建立包含军团杆菌的小泡(*legionella containing vacuole*, LCV)。同时嗜肺军团菌表达多种效应蛋白,通过T4SS转运到细胞质中,结合小GTP酶,将内质网中的物质运送到LCV表面,为细菌的复制提供营养。SidM蛋白是Rab1的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GMP exchange factor, GEF),通过与Rab1的结合招募Rab1到LCV表面,有利于LCV与ER之间的物质运输^[52]。在细胞中过表达SidM可以破坏细胞的分泌途径,并导致高尔基体碎片化。衣原体的IncD和IncV可以定位内质网,通过与内质网驻留蛋白CERT、VAPA和VAPB相互作用调控脂质转运,为病原体的繁殖提供原料^[53]。

4 线粒体

线粒体的主要功能是通过氧化磷酸化反应、三羧酸循环和电子传递产生ATP,为细胞提供能量。除此之外,线粒体还参与细胞自噬、细胞凋亡、免疫应答等过程^[54]。近年来,随着线粒体抗病毒蛋白(*mitochondrial antiviral-signaling protein*, MAVS)被发现,越来越多的研究表明线粒体在天然免疫中发挥重要作用。RNA病毒侵入细胞后,RIG-I和MDA5等RIG-I样受体与RNA结合并诱导MAVS发生二聚,MAVS二聚化会通过下游信号分子相互作用诱导IRF-3和NF- κ B活化并发生核转位,促进I型干扰素产生^[55]。同时线粒体受损导致线粒体通透性改变,线粒体内促凋亡因子细胞色素c释放到胞质中,通过与APAF-1结合,招募并激活caspase 9,剪切caspase 3,激活凋亡程序^[56]。当细胞死亡时,线粒体中的mtDNA被释放,可以被TLR9受体识别,TLR9受体将信号传递给NF- κ B,通过NF- κ B通路激活多种促炎基因表达^[57]。同时,mtDNA也可以激活NLRP3炎性小体诱导细胞死亡^[58]。

线粒体在免疫反应中的核心作用使其成为病原体的主要攻击目标。线粒体自噬(*mitophagy*)是自噬体选择性地将线粒体包裹,利用溶酶体将其降解的一种细胞应激反应。线粒体自噬可分为PINK1-Parkin依赖型和非依赖型。病毒可以诱导线粒体分裂并激活线粒体自噬,降解线粒体,从而抑制线粒体介导的天然免疫反应,同时又可以抑制细胞凋亡,便于病毒在宿主细胞中繁殖(图1)。过表达乙型肝炎病毒(*hepatitis B virus*, HBV)的HBx蛋白导致线粒体在细胞核周围聚集,促进线粒体分裂关键蛋白Drp1转运至线粒体并被磷酸化修饰,诱导线粒体分裂和线粒体自噬的发生。同时,HBV感染促进Parkin介导线粒体融合关键蛋白MFN2的泛素-蛋白酶体降解,从而阻止线粒体融合以确保线粒体自噬发生;而敲低Parkin抑制HBV病毒感染诱导的线粒体自噬,促进细胞凋亡。以上结果表明,HBV通过诱导线粒体自噬及时清除损伤的线粒体,抑制细胞凋亡^[59]。HPIV3感染可诱导病毒蛋白介导的线粒体自噬:病毒膜蛋白M与线粒体蛋白TUFM和自噬蛋白LC3相互作用,其作为受体介导不依赖于PINK1-Parkin的线粒体自噬,最终抑制线粒体介导的天然免疫反应^[60]。甲型流感病毒(*influenza A virus*, IAV)的辅助蛋白PB1-F2和SARS-CoV-2的M蛋白均利用类似的机制诱导病毒感染下特有的线粒体自噬,通过这种方式可以诱导MAVS的降解,通过抑制I型干扰素产生促进自身在宿主细胞中繁衍^[61-62]。

与病毒相似,细菌也可调控线粒体自噬(图1)。牛结核分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)感染巨噬细胞后诱导PINK1-Parkin依赖的线粒体自噬^[63]。致病性大肠杆菌在感染早期可以分泌效应因子EspZ抑制线粒体碎片化和线粒体自噬,而后期分泌效应因子EspH破坏线粒体形态并诱导线粒体自噬^[64]。相似地,沙门氏菌(*Salmonella*)分泌效应因子SipB定位在线粒体,诱导线粒体肿胀和嵴消失,激活线粒体自噬^[65]。李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)释放的李斯特菌溶血素(*Listeriolysin*, LLO)通过与细胞膜结合,促进Ca²⁺流入细胞,导致线粒体碎片化^[66]。同时LLO也可以诱导定位于线粒体上的NLRX1多聚,多聚的NLRX1与LC3结合,促进线粒体自噬^[67]。

鉴于线粒体在抗感染反应中的核心作用,病原体会通过各种策略激活PINK1-Parkin依赖性,或病毒蛋白特异性介导的线粒体自噬,降解线粒体以抑

制免疫反应。然而,线粒体是细胞内产能的主要细胞器,病原体的复制需要大量的能量。那么,病原体在感染早期和晚期如何动态调控线粒体自噬的水平,如何调控线粒体自噬以抑制宿主免疫反应或利用线粒体产生的能量进行复制?目前尚没有答案。

5 高尔基体

高尔基体(Golgi apparatus)是一种具有极性,由许多扁平的囊泡构成的细胞器,主要分布在内质网和细胞膜之间。高尔基体由顺式高尔基网络(cis-Golgi network, CGN)与反式高尔基网络(trans-Golgi network, TGN)组成,主要作用是修饰新合成的蛋白质和脂质,并将它们运输到正确的位置^[68]。来自内质网的蛋白和脂质首先由CGN接收,在高尔基体内加工后,由TGN打包并分泌囊泡将货物运送至细胞膜、胞外或溶酶体。

高尔基体参与固有免疫受体、配体和产物的修饰与加工。NLRP3与接头蛋白ASC定位高尔基体,促进ASC多聚,NLRP3炎性小体的激活可以促进IL-1 β 和IL-18的分泌,诱导细胞焦亡^[69]。环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)识别双链DNA(dsDNA)并激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING);活化的STING被转运至内质网-高尔基体中间区(ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC)和高尔基体上,促进IFN β 和其他炎性因子的产生^[70]。

鉴于高尔基体在天然免疫中发挥着重要作用,病原体进化出多种策略,通过靶向高尔基体或高尔基体相关蛋白对抗或逃逸宿主防御。脊髓灰质炎病毒(Poliovirus)的2B蛋白表达可导致高尔基体碎片化^[71]。Poliovirus的3A蛋白降低高尔基体上维持分泌途径所需要的GTP酶活性,抑制高尔基体的分泌转运活性^[72]。小鼠巨细胞病毒(mouse cytomegalovirus, MCMV)的M152蛋白和HSV-1的 γ_1 34.5蛋白可以通过结合STING并阻止STING从内质网到高尔基体的转运,从而抑制cGAS介导的抗病毒反应^[73]。痘病毒(poxviruses)的F17蛋白可以“劫持”Raptor和Rictor,使mTOR错误定位到高尔基体上,导致cGAS降解^[74]。蓝舌病病毒(bluetongue virus)的NS3蛋白在高尔基体中结合OPTN,抑制OPTN对下游的TBK1的招募,从而阻滞TBK1的激活和下游免疫信号的转导^[75]。

细菌感染也会通过破坏高尔基体的功能,抑

制免疫反应。立氏立克次体(*Rickettsia rickettsii*)的RARP2蛋白具有半胱氨酸蛋白酶活性,介导TGN断裂,导致I类主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex class I, MHC-I)从TGN到质膜运输受损,从而逃逸宿主细胞的先天免疫反应^[76]。嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)分泌的RidL蛋白与Vps29逆转运复合体结合,抑制内体向高尔基体的运输,促进细菌在胞内的复制^[77]。而布鲁氏菌分泌的BspB效应因子则可以与COG(conserved oligomeric golgi)复合物结合,改变高尔基体的囊泡运输路线,将来自高尔基体的囊泡定向运送到BCV中,为细菌的繁殖提供原料^[78]。

高尔基体主要通过形成囊泡负责细胞内物质的转运,病原体可以“劫持”高尔基体形成的囊泡,使其成为病原体出芽释放的“帮凶”,同时又可抑制重要的免疫蛋白的转运激活。有研究表明,自噬可以降解高尔基体,这被称为高尔基体自噬,然而,病原体能否通过调控高尔基体自噬重塑细胞内蛋白的修饰和转运目前还不清楚;高尔基体可与线粒体、溶酶体等发生细胞器互作,病原体是否调控高尔基体的细胞器互作尚不明确。

6 脂滴

脂滴是细胞中储存中性脂质的重要细胞器,保护细胞免受过量游离脂肪酸和固醇对细胞膜组成、信号转导和代谢稳态的影响。脂滴广泛存在于真核细胞和部分原核细胞中,其内部主要由甘油三酯和胆固醇酯等中性脂组成,外部包裹着极性单层磷脂膜,膜上附着多种脂滴定位蛋白。脂滴是形态和数量变化最多的细胞器,一方面,内质网通过将游离脂肪酸合成脂质并储存在脂滴中,以免受过量游离脂肪酸对细胞造成的损伤;另一方面,脂滴又通过自身的降解,将脂质重新分解成脂肪酸,根据细胞的需要用于特定脂类的合成、膜生物发生和信号传递过程。研究表明,脂滴功能紊乱与多种代谢性疾病(包括肥胖、糖尿病和脂肪肝等)有关^[79]。

6.1 脂滴与免疫反应

近年来的研究表明脂滴也是细胞中抗感染的关键细胞器^[80]。当细胞受到病毒感染时,干扰素诱导蛋白Viperin的表达上调,Viperin被招募到脂滴上介导抗病毒反应。Viperin对多种病毒(如HCV病毒、流感病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、登革热病毒

和人巨细胞病毒等)具有抗病毒活性^[81]。Viperin通过N-端的 α 螺旋定位在内质网和脂滴上,删除N-端 α 螺旋的突变体无法定位脂滴,其抗病毒效果显著下降,说明Viperin的脂滴定位对于其发挥抗病毒效应至关重要^[82]。另一类定位脂滴的干扰素诱导蛋白是GTP酶(IRGs),IRGM3是属于IRGs家族的一种重要的免疫蛋白,它能有效地抵抗弓形虫、利什曼原虫、沙眼衣原体和鸚鵡热衣原体等多种病原体的感染^[83]。干扰素 γ 刺激可促进小鼠树突状细胞脂滴合成,并诱导IRGM3定位脂滴;敲除IRGM3破坏干扰素 γ 对脂滴合成的增强作用,表明IRGM3在脂滴生成中发挥了作用^[84]。树突状细胞将吞噬的外源抗原肽呈递给MHC-I,然后再由MHC-I分子将抗原肽传递给CD8阳性T细胞^[85]。树突细胞中脂滴的积累可以增加细胞的抗原交叉呈递能力,而抑制脂滴生成则减弱细胞的抗原提呈能力^[84]。

最新的研究发现,脂滴在抗细菌感染免疫反应中也发挥重要作用:作为分子开关调控抗感染免疫反应和重塑免疫细胞的脂质代谢。LPS处理或细菌感染的细胞中脂滴数目显著增加。而这些脂滴与细菌频繁密切接触在一起,可抑制大肠杆菌的生长繁殖。线粒体是天然免疫的关键细胞器,脂滴接触线粒体可以为线粒体提供脂肪酸,促进线粒体氧化磷酸化。但是在免疫激活的情况下,免疫细胞需要通过促进糖酵解、抑制氧化磷酸化,以此来发挥功能。所以,当免疫反应开始后,负责介导脂滴和线粒体互作的PLIN5蛋白表达下调,导致脂滴与线粒体解耦联,重塑免疫细胞的脂质代谢并创造更有利的细胞内代谢环境。除此之外,研究人员还发现包括抗寄生虫蛋白IGTP、抗病毒蛋白Viperin、GTP酶(GTPase)以及广谱抗菌肽CAMP在内等多个抗感染蛋白都被招募到脂滴上,暗示脂滴可以招募和使用免疫蛋白杀死细胞内病原体^[80]。

6.2 脂滴与病原体复制

很多研究表明:病毒在其复制阶段靶向脂滴,并改变胞内正常脂质流向,为自身所用,以促进病毒复制、组装及出芽(图2)。登革热病毒(dengue virus, DENV)的非结构蛋白NS3与脂滴定位Rab18结合并招募脂肪酸合酶FASN,以促进脂滴的合成^[86]。DENV衣壳蛋白也可靶向脂滴,突变L50和L54两个氨基酸后,衣壳蛋白不再定位在脂滴上,并且严重影响了病毒颗粒形成,说明DENV利用脂滴作为平台

组装病毒颗粒^[87]。

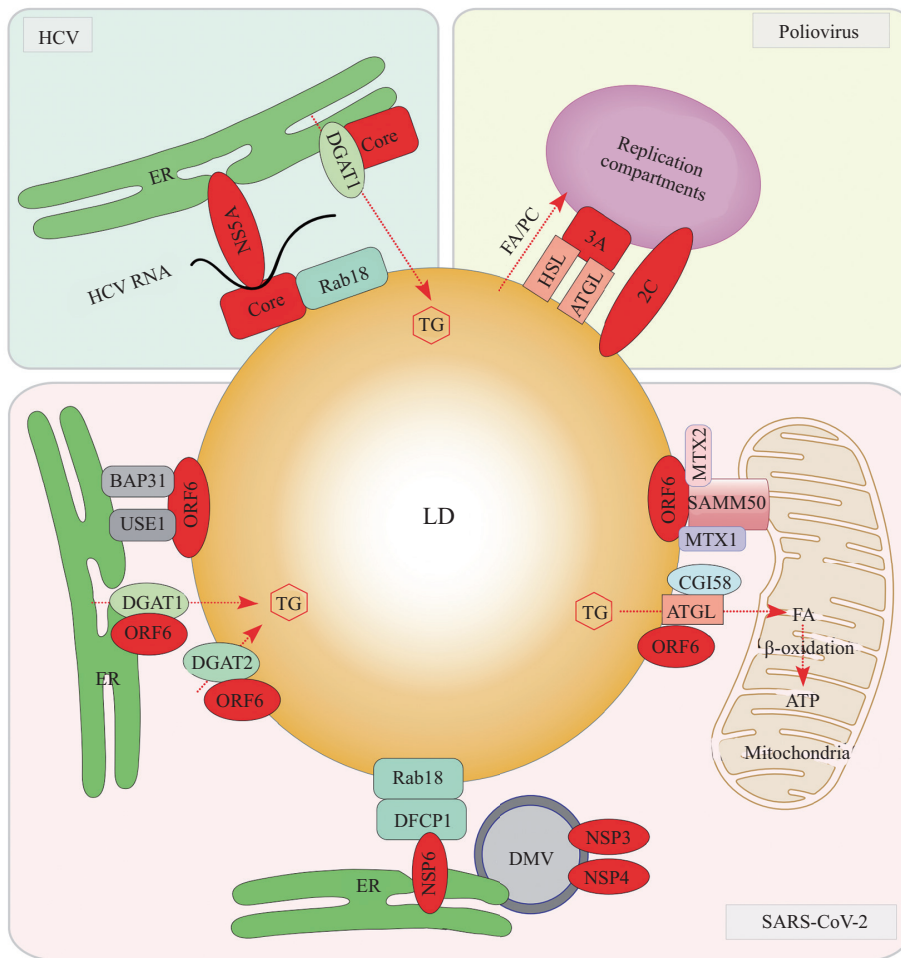
脂滴为HCV的组装提供了良好的平台(图2)。在HCV感染细胞中,核衣壳蛋白Core通过其C-端D2结构域的两个疏水 α 螺旋与脂滴结合,招募病毒的非结构蛋白以及病毒复制复合体到脂滴上,利用脂滴作为病毒复制的原料和平台。破坏Core蛋白脂滴定位导致HCV病毒复制水平显著下降^[88]。脂滴合成对HCV的复制同样重要,HERKER等^[89]研究发现:Core蛋白与甘油二酯酰基转移酶1(diacylglycerol acyltransferase-1, DGAT1)相互作用并激活DGAT1的功能,促进甘油三酯的合成及脂滴形成,促进HCV复制工厂的生物发生;而敲除DGAT1破坏Core蛋白的脂滴定位,并抑制HCV复制。Rab18定位在脂滴,促进脂滴和内质网互作^[90]。研究发现HCV的Core蛋白的脂滴定位依赖Rab18:敲低Rab18破坏Core蛋白的脂滴定位,并显著抑制HCV病毒的复制和组装^[91]。同时,HCV-NS5A招募TBC1D20和Rab1到脂滴表面,加速脂滴代谢,促进病毒复制^[92]。另外,NS5A具有RNA结合特性,还可以将病毒RNA从复制细胞器转运到脂滴上,促进HCV后期的组装及出芽过程^[88]。PLA2G4C可以运输HCV的非结构蛋白从复制位点到脂滴上,促进HCV在脂滴上的组装^[93]。此外,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) HBx蛋白可以诱导肝脏X受体表达,促进过氧化物酶体增殖蛋白激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)和脂肪酸合成酶FASN的表达,从而导致细胞内脂滴的积累^[94]。

肠道病毒是正链RNA病毒,感染数小时后在细胞质中诱导形成许多囊泡,这些囊泡是病毒基因组复制关键区域,被称为复制区室(replication compartments, RCs)。病毒蛋白、RNA,还有宿主因子被招募到这些囊泡中,参与病毒基因组的合成。脊髓灰质炎病毒(poliovirus, PV)蛋白2BC、2B和2C靶向脂滴,通过与宿主脂解关键蛋白ATGL结合,介导RCs与脂滴相互作用,而脂解机制的功能对于从脂滴中调动脂肪酸进行RCs的磷脂合成至关重要(图2)。阻断脂滴与RCs之间的接触或者抑制脂解会破坏病毒在宿主细胞中RCs的形成,从而阻断病毒的繁衍。因此,脂滴可作为脂质分配中心,重塑脂质通量以形成RCs^[95]。以上研究表明,肠道病毒可主动吸收外

界脂肪酸, 并将脂肪酸合成中性脂质暂时储存在脂滴中, 再根据自身需要将甘油三酯分解成游离脂肪酸, 以合成病毒复制所需的脂类。

脂滴在新型冠状病毒感染、复制过程中也扮演重要的作用(图2)。与健康人相比, COVID-19患者的II型肺泡细胞和单核细胞中的脂滴数量明显增加^[96]。已有的研究表明, 冠状病毒如SARS-CoV-2感染促进脂质合成关键酶的表达, 导致脂滴数目的增加; 电子显微镜观察到病毒颗粒定位在脂滴上, 用DGAT1的

抑制剂处理细胞抑制脂滴形成可以显著抑制病毒的复制, 提示脂滴可以作为组装平台^[96]。此外, SARS-CoV-2非结构蛋白NSP6可以调控DFCP1-Rab18复合物形成, 促进脂滴与病毒复制中心的连接^[97]。脂滴和内质网互作, 介导新生脂滴的合成; 脂滴与线粒体互作, 介导脂滴脂解释放的脂肪酸通过互作位点进入线粒体, 进行 β 氧化并产生能量。最新的研究发现, SARS-CoV-2辅助蛋白ORF6蛋白在线粒体-脂滴和内质网-脂滴接触位点富集, 介导脂滴与内质



HCV的Core蛋白通过Rab18定位在脂滴, 同时招募非结构蛋白到脂滴形成病毒复制区。PV编码的2C蛋白定位于脂滴, 并通过3A蛋白与HSL和ATGL相互作用, 促进脂解发生, 为病毒复制区形成提供原料。SARS-CoV-2的NSP6蛋白介导DMV与脂滴的联系。SARS-CoV-2的ORF6蛋白定位于脂滴, 一方面通过与DGAT1/2相互作用促进脂质合成, 并与BAP31和USE1相互作用, 介导内质网-脂滴互作。另一方面, ORF6与ATGL相互作用, 促进脂解; 并与线粒体外膜SAM复合物相互作用, 介导线粒体-脂滴互作。图中红色虚线箭头代表甘油三酯(TG)的合成或分解以及游离脂肪酸(FA)通过 β 氧化产生ATP。

HCV Core protein associates with the LD (lipid droplet) and recruits nonstructural proteins and replication complexes to LD. 2C protein of PV targets to LD and interacts with RCs, PV 3A protein interacts with ATGL and HSL to induce lipolysis. SARS-CoV-2 NSP6 protein acts as an organizer of DMV clusters through acquiring lipids from LD. SARS-CoV-2 ORF6 protein targets LDs. It mediates ER-LDs contact formation via interacting with BAP31 and USE1 and links mitochondria to LDs through binding to the SAM complex. In doing so, ORF6 promotes cellular lipolysis and LD biogenesis. The red dashed arrows in the figure represent the synthesis or hydrolysis of triglycerides. And free fatty acids produce ATP through β oxidation.

图2 病毒“劫持”脂滴

Fig.2 Viruses hijack lipid droplets

网和线粒体的细胞器互作。一方面, ORF6与脂质合成酶DGAT1/2相互作用, 促进脂质合成; 并与内质网定位蛋白BAP31和USE1相互作用, 介导内质网-脂滴互作。另一方面, ORF6与脂解酶ATGL相互作用, 破坏ATGL与其负调控因子UBXD8和Plin2相互作用, 促进脂解; 并与线粒体外膜SAM复合物(MTX1/MTX2/SAMM50)相互作用, 介导线粒体-脂滴互作。ORF6通过促进脂滴合成和降解, 促使更多的脂肪酸进入线粒体进行 β 氧化产生ATP, 为病毒复制提供能量^[98]。

病原体感染触发的炎症信号诱导脂滴在免疫细胞如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞中积累^[99]。脂滴的积累导致巨噬细胞泡沫状, 被称为泡沫细胞。分枝杆菌可以隐藏在泡沫细胞内部的吞噬体中, 与脂滴紧密相连, 将脂滴作为能量来源进入休眠状态^[100]。DANIEL等^[101]发现结核分枝杆菌“劫持”宿主DGAT1摄取宿主脂肪酸, 为自身的脂质积累提供原料。病原体的感染诱导脂滴合成并不局限于巨噬细胞。沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)感染上皮细胞也会导致脂滴积累, 并且脂滴通常在含有病原体的液泡附近, 这些液泡甚至可以通过类似内吞的方式吞入整个脂滴^[102]。而阻止脂滴合成时, 沙眼衣原体的复制被显著抑制, 暗示沙眼衣原体可以利用脂滴进行复制。

6.3 脂滴自噬

脂滴除了可以被脂解酶介导脂解外, 还可以利用自噬溶酶体进行降解。病原体可以通过调控脂滴自噬促进自身繁殖(图2)。DENV通过激活AMPK促进宿主细胞发生脂滴自噬, 为病毒复制提供能量^[103]。DENV的非结构蛋白NS4A与AUP1结合, 促进脂滴自噬的发生, 释放的游离脂肪酸参与 β 氧化, 为病毒复制提供能量^[104]。ZIKV通过促进AMPK-ULK1通路诱导脂滴自噬的发生。这些研究表明, 许多病毒已经进化出与脂滴相互作用的机制, 并破坏其功能, 利用脂滴作为平台帮助病毒组装复制或为病毒复制提供能量^[105]。然而, 目前关于病毒诱导脂滴自噬的分子机制还不是很清楚, 是否存在病毒感染下特定的脂滴自噬受体还有待进一步筛选鉴定。

除了病毒外, 弓形虫感染也可以诱导脂滴自噬以获取脂肪酸, 满足自身的复制。而宿主细胞为了限制弓形虫的复制, 通过促进线粒体融合, 竞争性将脂滴自噬产生的脂肪酸转运至融合后的线粒体中进

行氧化, 以此来抑制弓形虫对脂肪酸的摄取^[106]。

脂滴是免疫信号传递和能量代谢的重要场所, 病原体可以“劫持”脂滴, 一方面促进脂滴的合成和降解, 增强脂质通量产生其复制所需的能量; 另一方面, 病原体激活的脂滴降解可以导致脂滴定位抗感染蛋白水平下降, 抑制免疫反应。脂滴在病原体感染复制中的重要作用近年来才被慢慢发现。那么, 还有哪些病原体通过何种方式“劫持”脂滴? 脂滴相关蛋白和脂质又如何调控病原体复制? 解答这些问题将使我们能够更深入地了解脂滴与病原体的互作关系和鉴定更多的抗感染靶点。

7 过氧化物酶体

除了上述的细胞器外, 细胞中还有其他的细胞器如过氧化物酶体在病原体生命周期中发挥了重要作用。过氧化物酶体是一种单层膜结构细胞器, 存在于几乎所有的真核细胞中, 作为活性氧(reactive oxygen species, ROS)调节及脂质和氨基酸 β 氧化的枢纽^[107]。过氧化物酶体的数量、形状和组成呈现动态变化, 主要受PEX家族调控。PEX家族可以调节过氧化物酶体的成熟、分裂和自噬性降解^[108]。

近些年来, 过氧化物酶体被发现也是重要的免疫信号细胞器。MAVS除了定位线粒体外, 还可以定位在过氧化物酶体上, 过氧化物酶体定位的MAVS激活IRF1介导的IFN γ 的表达^[109]。但同时, 病毒也可以“劫持”并改变过氧化物酶体, 抑制其介导的抗病毒反应。HCMV病毒和HSV-1病毒在感染细胞过程中会诱导过氧化物酶体生物发生和形态改变: 病毒感染显著促进过氧化物酶体相关蛋白表达、促进过氧化物酶体分裂成不规则圆盘状结构^[110]。ZIKV病毒的NS2A蛋白定位在过氧化物酶体上, 通过与PEX19和PEX3结合抑制过氧化物酶体的生成^[111]。DENV病毒和WNV病毒的衣壳蛋白可以与过氧化物酶体生物发生因子PEX19结合, 诱导PEX19的降解, 抑制过氧化物酶体生成, 从而抑制干扰素的产生^[112]。HIV-1病毒的Vpu蛋白可以诱导多种microRNAs表达, 这些microRNAs抑制过氧化物酶体生成基因的表达, 从而导致巨噬细胞中过氧化物酶体数量显著减少^[113]。

目前关于过氧化物酶体在病毒感染和复制中的作用研究的不是很多, 有待进一步深入系统的探索。

8 展望

总的来说, 病原体与宿主细胞之间的互动是一场长期且复杂的战争。宿主细胞内的各个细胞器是病原体的攻击目标, 病原体不仅能逃避细胞器介导的抗感染反应和免疫反应, 并且还能巧妙地改造重塑并利用细胞器, 从简单的“劫持”细胞器以获得复制所需要的材料和能源, 到改造细胞器原有属性, 再到改变囊泡介导的定向运输和融合, 从而产生新的复制区室, 为病原体的持续复制和扩散提供良好的环境。虽然近年来的研究揭示了一些病原体操控细胞器的分子机制, 阐述了操控的共同特点, 鉴定出了一些抗感染靶点。但许多病原体的复制特点和致病机制还不清楚。总之, 我们需要继续深入探寻病原体对各种细胞器的调控作用及具体机制, 从而为靶向治疗提供更精准的线索及潜在靶标。

参考文献 (References)

- [1] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [2] JIANG P, NISHIMURA T, SAKAMAKI Y, et al. The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17 [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(8): 1327-37.
- [3] FERRO-NOVICK S, REGGIORI F, BRODSKY J L. ER-phagy, ER homeostasis, and ER quality control: implications for disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(8): 630-9.
- [4] LAZAROU M, SLITER D A, KANE L A, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy [J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-14.
- [5] MA X, LU C, CHEN Y, et al. CCT2 is an aggregophagy receptor for clearance of solid protein aggregates [J]. *Cell*, 2022, 185(8): 1325-45, e22.
- [6] MORISHITA H, MIZUSHIMA N. Diverse cellular roles of autophagy [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35: 453-75.
- [7] LEI Y, WEN H, YU Y, et al. The mitochondrial proteins NLRX1 and TUFM form a complex that regulates type I interferon and autophagy [J]. *Immunity*, 2012, 36(6): 933-46.
- [8] LIANG Q, SEO G J, CHOI Y J, et al. Crosstalk between the cGAS DNA sensor and Beclin-1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(2): 228-38.
- [9] ORVEDAHL A, MACPHERSON S, SUMPTER R, Jr, et al. Autophagy protects against *Sindbis* virus infection of the central nervous system [J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 7(2): 115-27.
- [10] ORVEDAHL A, SUMPTER R, Jr, XIAO G, et al. Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors [J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 113-7.
- [11] TALLÓCZY Z, JIANG W, VIRGIN H W T, et al. Regulation of starvation- and virus-induced autophagy by the eIF2 α kinase signaling pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(1): 190-5.
- [12] KANAI R, ZAUPA C, SGUBIN D, et al. Effect of γ 34.5 deletions on oncolytic herpes simplex virus activity in brain tumors [J]. *J Virol*, 2012, 86(8): 4420-31.
- [13] CHAUMORCEL M, LUSSIGNOL M, MOUNA L, et al. The human cytomegalovirus protein TRS1 inhibits autophagy via its interaction with Beclin 1 [J]. *J Virol*, 2012, 86(5): 2571-84.
- [14] LIANG Q, CHANG B, BRULOIS K F, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K7 modulates Rubicon-mediated inhibition of autophagosome maturation [J]. *J Virol*, 2013, 87(22): 12499-503.
- [15] CHOI Y, BOWMAN J W, JUNG J U. Autophagy during viral infection: a double-edged sword [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(6): 341-54.
- [16] DING B, ZHANG G, YANG X, et al. Phosphoprotein of human parainfluenza virus type 3 blocks autophagosome-lysosome fusion to increase virus production [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(5): 564-77.
- [17] CORONA A K, SAULSBERY H M, CORONA VELAZQUEZ A F, et al. Enteroviruses remodel autophagic trafficking through regulation of host SNARE proteins to promote virus replication and cell exit [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(12): 3304-14.
- [18] MOHAMUD Y, SHI J, QU J, et al. Enteroviral infection inhibits autophagic flux via disruption of the SNARE complex to enhance viral replication [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(12): 3292-303.
- [19] MIAO G, ZHAO H, LI Y, et al. ORF3a of the COVID-19 virus SARS-CoV-2 blocks HOPS complex-mediated assembly of the SNARE complex required for autolysosome formation [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(4): 427-42, e5.
- [20] XU Y, CHENG S, ZENG H, et al. ARF GTPases activate Salmonella effector SopF to ADP-ribosylate host V-ATPase and inhibit endomembrane damage-induced autophagy [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2022, 29(1): 67-77.
- [21] CHOY A, DANCOURT J, MUGO B, et al. The Legionella effector RavZ inhibits host autophagy through irreversible Atg8 deconjugation [J]. *Science*, 2012, 338(6110): 1072-6.
- [22] 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]. *J Biol Chem*, 2018, 293(25): 9662-73.
- [23] BARNETT T C, LIEBL D, SEYMOUR L M, et al. The globally disseminated MIT1 clone of group A *Streptococcus* evades autophagy for intracellular replication [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(6): 675-82.
- [24] MARTINEZ E, ALLOMBERT J, CANTET F, et al. *Coxiella burnetii* effector CvpB modulates phosphoinositide metabolism for optimal vacuole development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(23): E3260-9.
- [25] LIN M, LIU H, XIONG Q, et al. Ehrlichia secretes Etf-1 to induce autophagy and capture nutrients for its growth through RAB5 and class III phosphatidylinositol 3-kinase [J]. *Autophagy*, 2016, 12(11): 2145-66.
- [26] LAWRENCE R E, ZONCU R. The lysosome as a cellular centre for signalling, metabolism and quality control [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2): 133-42.
- [27] MOHAMUD Y, TANG H, XUE Y C, et al. Coxsackievirus B3 targets TFEB to disrupt lysosomal function [J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 3924-38.

- [28] GHOSH S, DELLIBOVI-RAGHEB T A, KERVIEL A, et al. β -coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway [J]. *Cell*, 2020, 183(6): 1520-35.e14.
- [29] MCGOURTY K, THURSTON T L, MATTHEWS S A, et al. Salmonella inhibits retrograde trafficking of mannose-6-phosphate receptors and lysosome function [J]. *Science*, 2012, 338(6109): 963-7.
- [30] SPANÒ S, GALÁN J E. A Rab32-dependent pathway contributes to Salmonella typhi host restriction [J]. *Science*, 2012, 338(6109): 960-3.
- [31] VOTH D E, HEINZEN R A. Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii* [J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(4): 829-40.
- [32] PAUL D, BARTENSCHLAGER R. Architecture and biogenesis of plus-strand RNA virus replication factories [J]. *World J Virol*, 2013, 2(2): 32-48.
- [33] REISS S, REBHAN I, BACKES P, et al. Recruitment and activation of a lipid kinase by hepatitis C virus NS5A is essential for integrity of the membranous replication compartment [J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 9(1): 32-45.
- [34] CHAO T C, SU W C, HUANG J Y, et al. Proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 2 (PSTPIP2), a host membrane-deforming protein, is critical for membranous web formation in hepatitis C virus replication [J]. *J Virol*, 2012, 86(3): 1739-49.
- [35] SCHWARTZ M, CHEN J, JANDA M, et al. A positive-strand RNA virus replication complex parallels form and function of retrovirus capsids [J]. *Mol Cell*, 2002, 9(3): 505-14.
- [36] WELSCH S, MILLER S, ROMERO-BREY I, et al. Composition and three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites [J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(4): 365-75.
- [37] HASE T, SUMMERS P L, RAY P. Entry and replication of Japanese encephalitis virus in cultured neurogenic cells [J]. *J Virol Methods*, 1990, 30(2): 205-14.
- [38] YUAN M, GONG M, HE J, et al. IP3R1/GRP75/VDAC1 complex mediates endoplasmic reticulum stress-mitochondrial oxidative stress in diabetic atrial remodeling [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102289.
- [39] IWASAWA R, MAHUL-MELLIER A L, DATLER C, et al. Fis1 and Bap31 bridge the mitochondria-ER interface to establish a platform for apoptosis induction [J]. *EMBO J*, 2011, 30(3): 556-68.
- [40] DE BRITO O M, SCORRANO L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria [J]. *Nature*, 2008, 456(7222): 605-10.
- [41] DE VOS K J, MÓROTZ G M, STOICA R, et al. VAPB interacts with the mitochondrial protein PTPIP51 to regulate calcium homeostasis [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(6): 1299-311.
- [42] COOK K C, TSOPURASHVILI E, NEEDHAM J M, et al. Restructured membrane contacts rewire organelles for human cytomegalovirus infection [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4720.
- [43] MONEL B, RAJAH M M, HAFIRASSOU M L, et al. Atlastin endoplasmic reticulum-shaping proteins facilitate zika virus replication [J]. *J Virol*, 2019, 93(23): e01047-19.
- [44] 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]. *J Infect Dis*, 2016, 214(suppl 3): S319-S325.
- [45] JIANG X, WANG X, DING X, et al. FAM134B oligomerization drives endoplasmic reticulum membrane scission for ER-phagy [J]. *EMBO J*, 2020, 39(5): e102608.
- [46] LENNEMANN N J, COYNE C B. Dengue and Zika viruses subvert reticulophagy by NS2B3-mediated cleavage of FAM134B [J]. *Autophagy*, 2017, 13(2): 322-32.
- [47] SUN D, WU R, ZHENG J, et al. Polyubiquitin chain-induced p62 phase separation drives autophagic cargo segregation [J]. *Cell Res*, 2018, 28(4): 405-15.
- [48] AGUDO-CANALEJO J, SCHULTZ S W, CHINO H, et al. Wetting regulates autophagy of phase-separated compartments and the cytosol [J]. *Nature*, 2021, 591(7848): 142-6.
- [49] TAN X, CAI K, LI J, et al. Coronavirus subverts ER-phagy by hijacking FAM134B and ATL3 into p62 condensates to facilitate viral replication [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(4): 112286.
- [50] PEÑA J, HARRIS E. Dengue virus modulates the unfolded protein response in a time-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 14226-36.
- [51] TARDIF K D, MORI K, SIDDIQUI A. Hepatitis C virus subgenomic replicons induce endoplasmic reticulum stress activating an intracellular signaling pathway [J]. *J Virol*, 2002, 76(15): 7453-9.
- [52] MACHNER M P, ISBERG R R. Targeting of host Rab GTPase function by the intravacuolar pathogen *Legionella pneumophila* [J]. *Dev Cell*, 2006, 11(1): 47-56.
- [53] DERRÉ I, SWISS R, AGAISSE H. The lipid transfer protein CERT interacts with the Chlamydia inclusion protein IncD and participates to ER-Chlamydia inclusion membrane contact sites [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(6): e1002092.
- [54] CHEN Y, ZHOU Z, MIN W. Mitochondria, oxidative stress and innate immunity [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1487.
- [55] HOU F, SUN L, ZHENG H, et al. MAVS forms functional prion-like aggregates to activate and propagate antiviral innate immune response [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 448-61.
- [56] JEONG S Y, SEOL D W. The role of mitochondria in apoptosis [J]. *BMB Rep*, 2008, 41(1): 11-22.
- [57] ZHANG J Z, LIU Z, LIU J, et al. Mitochondrial DNA induces inflammation and increases TLR9/NF- κ B expression in lung tissue [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(4): 817-24.
- [58] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-30.
- [59] KIM S J, KHAN M, QUAN J, et al. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(12): e1003722.
- [60] DING B, ZHANG L, LI Z, et al. The matrix protein of Human Parainfluenza Virus Type 3 induces mitophagy that suppresses interferon responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(4): 538-47.e4.
- [61] WANG R, ZHU Y, REN C, et al. Influenza A virus protein PB1-F2 impairs innate immunity by inducing mitophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 496-511.
- [62] HUI X, ZHANG L, CAO L, et al. SARS-CoV-2 promote autophagy to suppress type I interferon response [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 180.

- [63] SONG Y, GE X, CHEN Y, et al. *Mycobacterium bovis* induces mitophagy to suppress host xenophagy for its intracellular survival [J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1401-15.
- [64] ROXAS J L, RAMAMURTHY S, COCCHI K, et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* regulates host-cell mitochondrial morphology [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2143224.
- [65] HERNANDEZ L D, PYPAERT M, FLAVELL R A, et al. A *Salmonella* protein causes macrophage cell death by inducing autophagy [J]. *J Cell Biol*, 2003, 163(5): 1123-31.
- [66] STAVRU F, BOUILLAUD F, SARTORI A, et al. *Listeria monocytogenes* transiently alters mitochondrial dynamics during infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(9): 3612-7.
- [67] ZHANG Y, YAO Y, QIU X, et al. *Listeria* hijacks host mitophagy through a novel mitophagy receptor to evade killing [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(4): 433-46.
- [68] GLICK B S, NAKANO A. Membrane traffic within the Golgi apparatus [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25: 113-32.
- [69] CHEN J, CHEN Z J. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 71-6.
- [70] MOTWANI M, PESIRIDIS S, FITZGERALD K A. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 657-74.
- [71] SANDOVAL I V, CARRASCO L. Poliovirus infection and expression of the poliovirus protein 2B provoke the disassembly of the Golgi complex, the organelle target for the antipoliovirus drug Ro-090179 [J]. *J Virol*, 1997, 71(6): 4679-93.
- [72] TETERINA N L, PINTO Y, WEAVER J D, et al. Analysis of poliovirus protein 3A interactions with viral and cellular proteins in infected cells [J]. *J Virol*, 2011, 85(9): 4284-96.
- [73] PAN S, LIU X, MA Y, et al. Herpes Simplex Virus 1 $\gamma(1)34.5$ protein inhibits STING activation that restricts viral replication [J]. *J Virol*, 2018, 92(20): e01015-18.
- [74] MEADE N, FUREY C, LI H, et al. Poxviruses evade cytosolic sensing through disruption of an mTORC1-mTORC2 regulatory circuit [J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1143-57, e17.
- [75] POURCELOT M, ZEMIRLI N, SILVA DA COSTA L, et al. The Golgi apparatus acts as a platform for TBK1 activation after viral RNA sensing [J]. *BMC Biol*, 2016, 14: 69.
- [76] AISTLEITNER K, CLARK T, DOOLEY C, et al. Selective fragmentation of the trans-Golgi apparatus by *Rickettsia rickettsii* [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(5): e1008582.
- [77] FINSEL I, RAGAZ C, HOFFMANN C, et al. The *Legionella* effector RidL inhibits retrograde trafficking to promote intracellular replication [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(1): 38-50.
- [78] MILLER C N, SMITH E P, CUNDIFF J A, et al. A brucella type IV effector targets the COG tethering complex to remodel host secretory traffic and promote intracellular replication [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(3): 317-29, e7.
- [79] OLZMANN J A, CARVALHO P. Dynamics and functions of lipid droplets [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 137-55.
- [80] BOSCH M, SÁNCHEZ-ÁLVAREZ M, FAJARDO A, et al. Mammalian lipid droplets are innate immune hubs integrating cell metabolism and host defense [J]. *Science*, 2020, 370(6514): eaay8085.
- [81] FITZGERALD K A. The interferon inducible gene: viperin [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(1): 131-5.
- [82] SAITOH T, SATOH T, YAMAMOTO N, et al. Antiviral protein Viperin promotes Toll-like receptor 7- and Toll-like receptor 9-mediated type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells [J]. *Immunity*, 2011, 34(3): 352-63.
- [83] HUNN J P, FENG C G, SHER A, et al. The immunity-related GTPases in mammals: a fast-evolving cell-autonomous resistance system against intracellular pathogens [J]. *Mamm Genome*, 2011, 22(1/2): 43-54.
- [84] BOUGNÈRES L, HELFT J, TIWARI S, et al. A role for lipid bodies in the cross-presentation of phagocytosed antigens by MHC class I in dendritic cells [J]. *Immunity*, 2009, 31(2): 232-44.
- [85] CRESSWELL P, ACKERMAN A L, GIODINI A, et al. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation [J]. *Immunol Rev*, 2005, 207: 145-57.
- [86] TANG W C, LIN R J, LIAO C L, et al. Rab18 facilitates dengue virus infection by targeting fatty acid synthase to sites of viral replication [J]. *J Virol*, 2014, 88(12): 6793-804.
- [87] SAMSA M M, MONDOTTE J A, IGLESIAS N G, et al. Dengue virus capsid protein usurps lipid droplets for viral particle formation [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(10): e1000632.
- [88] MIYANARI Y, ATSUZAWA K, USUDA N, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(9): 1089-97.
- [89] HERKER E, HARRIS C, HERNANDEZ C, et al. Efficient hepatitis C virus particle formation requires diacylglycerol acyltransferase-1 [J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1295-8.
- [90] OZEKI S, CHENG J, TAUCHI-SATO K, et al. Rab18 localizes to lipid droplets and induces their close apposition to the endoplasmic reticulum-derived membrane [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 12): 2601-11.
- [91] DANSAKO H, HIRAMOTO H, IKEDA M, et al. Rab18 is required for viral assembly of hepatitis C virus through trafficking of the core protein to lipid droplets [J]. *Virology*, 2014, 462-463: 166-74.
- [92] NEVO-YASSAF I, YAFFE Y, ASHER M, et al. Role for TBC1D20 and Rab1 in hepatitis C virus replication via interaction with lipid droplet-bound nonstructural protein 5A [J]. *J Virol*, 2012, 86(12): 6491-502.
- [93] XU S, PEI R, GUO M, et al. Cytosolic phospholipase A2 gamma is involved in hepatitis C virus replication and assembly [J]. *J Virol*, 2012, 86(23): 13025-37.
- [94] KIMMEL A R, BRASAEMLE D L, MCANDREWS-HILL M, et al. Adoption of PERILIPIN as a unifying nomenclature for the mammalian PAT-family of intracellular lipid storage droplet proteins [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(3): 468-71.
- [95] LAUFMAN O, PERRINO J, ANDINO R. Viral generated inter-organelle contacts redirect lipid flux for genome replication [J]. *Cell*, 2019, 178(2): 275-89, e16.
- [96] DIAS S S G, SOARES V C, FERREIRA A C, et al. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(12): e1009127.
- [97] RICCIARDI S, GUARINO A M, GIAQUINTO L, et al. The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle [J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 761-8.
- [98] YUE M, HU B, LI J, et al. Coronaviral ORF6 protein mediates inter-organelle contacts and modulates host cell lipid flux for vi-

- rus production [J]. *EMBO J*, 2023, 42(13): e112542.
- [99] MELO R C, D'AVILA H, WAN H C, et al. Lipid bodies in inflammatory cells: structure, function, and current imaging techniques [J]. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59(5): 540-56.
- [100] PEYRON P, VAUBOURGEIX J, POQUET Y, et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence [J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4(11): e1000204.
- [101] DANIEL J, MAAMAR H, DEB C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* uses host triacylglycerol to accumulate lipid droplets and acquires a dormancy-like phenotype in lipid-loaded macrophages [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(6): e1002093.
- [102] COCCHIARO J L, KUMAR Y, FISCHER E R, et al. Cytoplasmic lipid droplets are translocated into the lumen of the *Chlamydia trachomatis* parasitophorous vacuole [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(27): 9379-84.
- [103] JORDAN T X, RANDALL G. Dengue virus activates the AMP kinase-mTOR axis to stimulate a proviral lipophagy [J]. *J Virol*, 2017, 91(11): e02020-16.
- [104] ZHANG J, LAN Y, LI M Y, et al. Flaviviruses exploit the lipid droplet protein AUP1 to trigger lipophagy and drive virus production [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 819-31, e5.
- [105] QIN Z L, YAO Q F, ZHAO P, et al. Zika virus infection triggers lipophagy by stimulating the AMPK-ULK1 signaling in human hepatoma cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 959029.
- [106] PERNAS L, BEAN C, BOOTHROYD J C, et al. Mitochondria restrict growth of the intracellular parasite *Toxoplasma gondii* by limiting its uptake of fatty acids [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 886-97, e4.
- [107] SMITH J J, AITCHISON J D. Peroxisomes take shape [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(12): 803-17.
- [108] COSTELLO J L, SCHRADER M. Unloosing the Gordian knot of peroxisome formation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2018, 50: 50-56.
- [109] ODENDALL C, DIXIT E, STAVRU F, et al. Diverse intracellular pathogens activate type III interferon expression from peroxisomes [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(8): 717-26.
- [110] JEAN BELTRAN P M, COOK K C, HASHIMOTO Y, et al. Infection-induced peroxisome biogenesis is a metabolic strategy for herpesvirus replication [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(4): 526-41, e7.
- [111] COYAUD E, RANADHEERA C, CHENG D, et al. Global interactomics uncovers extensive organellar targeting by Zika virus [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(11): 2242-55.
- [112] YOU J, HOU S, MALIK-SONI N, et al. Flavivirus infection impairs peroxisome biogenesis and early antiviral signaling [J]. *J Virol*, 2015, 89(24): 12349-61.
- [113] XU Z, LODGE R, POWER C, et al. The HIV-1 accessory protein Vpu downregulates peroxisome biogenesis [J]. *mBio*, 2020, 11(2): e03395-19.