

• 综述 •

细胞自噬在病毒感染与免疫调节中的作用机制

王 凯, 郑 洋, 邢雅玲, 陈晓娟, 陈忠斌*

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要 细胞自噬(autophagy)是一种主要由溶酶体介导的降解通路,作为细胞维持内环境稳态的一种保护性机制,不仅通过将长寿命蛋白和衰老细胞器降解为小肽或氨基酸为细胞提供再生资源,而且也可作为防御机制抵抗病原微生物感染和寄生。自噬缺失与许多疾病如癌症、心血管疾病等的发生关系密切,在机体生理、病理过程中发挥重要作用。本文拟就细胞自噬与病毒感染、机体免疫的关系加以综述,以期为研究细胞自噬的发生、参与机体免疫、发挥抗病毒感染作用及其分子机制提供参考,也为进一步研究抗病毒治疗的靶标提供新思路。

关键词 细胞自噬; 天然免疫; 适应性免疫; 病毒感染

中图分类号 Q27

Regulation of Viral Infection and Immune Response by Autophagy

WANG Kai, ZHENG Yang, XING Ya-Ling, CHEN Xiao-Juan, CHEN Zhong-Bin*

(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract As a protective mechanism to sustain cellular homeostatic, cellular autophagy is the degradation pathway mediated by lysosome. Autophagy provides recycle resource for cell by degradating long-live protein and senile cell organelle to small peptide or amino acid. In the mean time, autophagy can repress the pathogenic infection and parasitization. It was demonstrated that the deficiency of the autophagy was related to many diseases including cancer, cardiovascular disease, implying the importance of the autophagy in the physiological and pathological process. In this review, we summarized the relationship between the autophagy and the immunity including the innate and the adaptive immune response, and described the interaction between the autophagy and human virus infection. Further studying the molecular mechanism of autophagy will contribute to understanding the cellular autophagy development and the autophagy pathway involving in regulation of the immunity to initiate the antiviral infection. Also, it can offer the new idea to find the targets of antiviral therapy.

Key words autophagy; innate immune response; adaptive immune response; viral infection

细胞自噬(autophagy)属于Ⅱ型程序性细胞死亡,作为一种广泛存在的细胞程序性死亡机制,是大部分真核细胞一种正常的分解代谢过程,通过溶酶体对细胞内的衰老细胞器、长寿命蛋白以及外源病原微生物的吞噬、降解,达到作为细胞内的再循环系统的一部分,也是机体一种重要的保护和防御机制。细胞可以通过自噬途径来消除和降解衰老损伤细胞器、长寿命蛋白、不溶性蛋白聚集物调控细胞内环境、细胞生存或死亡^[1]。这种机制可促进细胞的代谢、再生、重建,实现细胞内资源的有效利用。另外,自噬也可以影响到机体脂质代谢^[2,3],生理状态下,自噬作为机体的一种防御机制,在机体的感染、免疫过程以及炎症、肿瘤、心血管病的发病机制中发挥十

收稿日期: 2011-09-16; 接受日期: 2011-09-30

国家自然科学基金(No. 30870536, No. 30972761, No. 81172799), 国家科技重大专项(No. 2008ZX10004-015), 北京市自然科学基金(No. 7092075) 和教育部留学回国人员科研启动基金(2009) 资助

* 联系人 Tel: 010-66930297; Fax: 010-88272105;

E-mail: chenzhongbin@yahoo.com or chenzb@bmi.ac.cn

Received: September 16, 2011; Accepted: September 30, 2011

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 30870536, No. 30972761, No. 81172799), National Mega-projects of Science Research (No. 2008ZX10004-015), Beijing Natural Science Foundation (No. 7092075) and Scientific Research Foundation for Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry(2009)

* Corresponding author Tel: 86-40-66930297; Fax: 86-40-88272105;

E-mail: chenzhongbin@yahoo.com or chenzb@bmi.ac.cn

分重要作用。已有证据显示,自噬的功能紊乱与衰老和癌症、神经退行性疾病病变等有关^[4],而且自噬可作为抗癌治疗的靶标^[5,6],暗示着自噬在生理过程以及疾病治疗过程中所起的重要作用。小鼠体内自噬功能的缺失可导致神经退行性病变;而自噬的过度激活会引起自噬性细胞死亡,加重疾病病情发展,进一步损伤机体。自噬通路中相关蛋白也发挥着重要作用,自噬相关蛋白已经被鉴定出来,并在人和酵母中高度保守,其参与到机体免疫中并促进了炎症性疾病的发展^[7]。自噬在免疫和炎症以及抵抗微生物感染中起着至关重要的作用^[8,9]。在肿瘤及病毒感染过程中也发挥着重要作用^[10-13]。在病毒感染过程中,病毒可以影响着自噬通路,许多病毒感染与自噬相关联^[14]。本文拟就细胞自噬及其与病毒感染和机体免疫的最新研究进展进行综述。

1 细胞自噬

自噬是细胞的一种“自食”(self-eating)过程,在真核细胞中高度保守,通过形成的双层膜结构包裹待降解物包括衰老细胞器、入侵的病原微生物等,形成自噬体,随后运送到溶酶体,其外层膜与溶酶体膜融合形成自噬溶酶体,消化降解包裹物成分的过程。自噬与代谢密切相关;生理状态下,自噬活性较低,可做为“垃圾处理站”,降解有毒性或受损的胞质成分,当在饥饿或外界不利因素的刺激过程中,可作为细胞的存活机制。细胞通过自噬获得必要的氨基酸和脂肪酸来维持代谢和 ATP 基本水平,从而在不利条件下维持细胞生存^[15]。目前已报道的自噬形式至少有 3 种,包括大自噬(macroautophagy),分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy)和微自噬(microautophagy)。通常所说的自噬是指大自噬。自噬过程包括自噬的启动、延伸及成熟活化,首先在压力信号(如饥饿、低氧等)诱导下,胞质成分被呈杯状结构双层膜——分离膜(isolation membrane)包裹,随后分离膜延伸导致具有双层膜结构的自噬体的形成;在成熟活化阶段,自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物。哺乳动物中,自噬主要功能相关复合物包括 ULK1/Atg1 蛋白激酶复合物,Atg9-WIPI-1、III 型磷脂酰肌醇 3 激酶 Vps34-beclin1 以及 Atg12、LC3 泛素样系统。正常状态下,ULK1/Atg1 复合物与其靶点雷帕霉素复合物 1(mTORC1)结合,mTORC1 通过磷酸化 ULK1 和 ATG13 抑制自噬启动;而在饥饿情况下,mTORC1 脱离 ULK1 复合物引起自噬体的核化延伸。其中,

Atg1/ULK1-Atg13-FIP200-Atg101 复合体参与到自噬体膜的启动阶段,HVPS34 和自噬相关基因 6(ATG6/BECLIN1)形成的复合体参与到分离膜的核化延伸阶段^[16]。

两个泛素样系统在自噬体的形成过程中也是必不可少的。其一是泛素样蛋白自噬基因 Atg8(又名微管相关蛋白轻链-3,LC3),被自噬相关基因 Atg4 蛋白酶剪切去 C 末端的 5 个氨基酸,暴露出甘氨酸残基,这种暴露出甘氨酸残基的 LC3,可以与分离膜上的磷脂酰乙醇胺(PE)结合,称之为 LC3-II,结合过程中有泛素激活酶 E1-样蛋白酶 Atg7、泛素结合酶 E2-样蛋白酶 Atg3 的参与。在自噬体与溶酶体融合、形成成熟自噬溶酶体的过程中,LC3-II 仍然存在于成熟的自噬溶酶体膜上,因此 LC3-II 通常作为检测自噬的标准分子。另 1 个泛素样系统中,Atg12 可以通过其 C 末端甘氨酸残基与 Atg5 的赖氨酸残基作用,形成 Atg12-Atg5 复合体,复合体形成过程中需要 E1-样 Atg7 和 E2-样酶 Atg10 的参与。Atg12-Atg5 复合体又与 Atg16 相互作用,形成 Atg12-Atg5-Atg16,然后结合到分离膜的外表面上。自噬体一旦形成,Atg12-Atg5-Atg16 复合体就从自噬体外层膜上脱落。但目前自噬形成的具体分子机制、自噬通路中相关分子具体的功能以及自噬过程中分离膜的来源尚不完全明确。

2 细胞自噬与天然免疫

天然免疫(innate immunity)是宿主抵抗病原微生物感染的第一道防线。细胞通过其表面或胞质中的模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR)来识别入侵的病原微生物,从而触发天然免疫消灭或降低病原微生物的入侵。机体清除胞内病毒、细菌等病原微生物,保持细胞内环境稳定等是自噬的基本功能之一。那么自噬是否参与到天然免疫调控中?据报道,自噬可以控制维甲酸诱导基因 I-样受体(RLR)信号,可作为 PRR 信号通路的效应子(effector),在天然免疫中起着重要作用^[17]。TLR 受体在单核/巨噬细胞中可诱导自噬已有报道。自噬相关蛋白 Atg5 和 Beclin1 参与到 TLR7 诱导自噬形成的过程中。另外,脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)可以通过 TLR4 调控细胞的自噬,影响结核杆菌在自噬体中的定位。以上报道显示,自噬可以参与到天然免疫抵抗病原微生物感染的过程中。自噬可以将病原微生物的核酸转运到内体(endosome),被其表面上的 TLR 受体识别引起天然免疫反应,消灭或降

解病原微生物. 在水泡性口炎病毒 (VSV) 和仙台病毒 (Sendai virus, SeV) 感染的类浆细胞树突状细胞 pDCs 中, 发现自噬蛋白参与转运病毒核酸被内体表面的 TLR7 识别, 从而产生 I 型干扰素 IFN- α 、拮抗病毒感染的过程中^[18]. 另外, 自噬还可以保护小鼠抵抗多重细菌内毒素和感染性休克^[19].

在抗病毒天然免疫中, 自噬的缺失可以增强机体对丙型肝炎病毒 (HCV) 的天然免疫应答^[20]. 一些自噬相关蛋白参与天然免疫调控中, 如在 VSV 感染类浆细胞树突状细胞过程中, *ATG* 基因可以正调控天然免疫的 I 型干扰素的产生, 从而发挥抗病毒反应^[18]; 在成纤维细胞 MEF 中, 缺失 *ATG9a* 可以增强 dsDNA 诱导的天然免疫^[21]; 这些研究提示: 自噬的相关蛋白参与天然免疫抗病毒信号通路中.

干扰素 IFN- γ 诱导形成的细胞自噬, 可靶向作用于结核分支杆菌定位的吞噬泡, 促进吞噬泡的降解、消灭或清除了胞内的结核分支杆菌^[22]; 在饥饿状态下, 细胞产生的活性氧簇 ROS, 可作为饥饿激活自噬的信号分子, 是自噬激活所必需的^[23], 活性氧是由 TLR 通路下游 NADPH 氧化酶产生的, 细胞自噬可以通过这种方式参与机体天然免疫反应信号通路中. 可见, 细胞自噬参与机体的天然免疫反应中, 并发挥着重要作用.

在植物抗病毒感染的天然免疫中自噬也发挥着重要作用; 植物的天然免疫包括过敏反应 (hypersensitivity, HR), 其作为植物早期抵抗病原微生物感染的机制, 可引起感染位点的细胞坏死或死亡, 从而限制了病原微生物的向周围扩散生长. 研究表明, 自噬相关基因敲除的植株中, 烟草花叶病毒 (TMV) 感染率明显上升, 诱导细胞自噬能抵抗 TMV 的感染^[24].

3 细胞自噬与适应性免疫

适应性免疫在机体免疫过程中占有重要地位, 由于其作用的特异性又称为特异性免疫, 通过活化 T、B 淋巴细胞产生特异性抗体从而发挥针对病原微生物的免疫应答, 抵抗或清除病原微生物. 细胞自噬作为机体内的一种正常的生理过程, 也与适应性免疫有关联. 入侵的病原微生物的结构成分可被自噬膜包裹, 降解成小肽或小分子, 然后被递呈给 II 型主要组织相容复合物 (MHC II), 激活机体的适应性免疫应答, 从而产生针对病原微生物的特异性抗体, 抵抗病原微生物的感染. 比如, 自噬参与消化降解胞

质中合成的病毒蛋白, 并将其递呈给 MHC II 从而发挥作用. 而且, 自噬可以增强某些抗原的递呈作用^[25-26], 并可被 I 型 T 辅助细胞 (*TH1*) 细胞因子诱导, 而 *TH2* 细胞分泌的白介素-4 (interleukin-4, *IL-4*) 或 *IL-13* 可以抑制细胞自噬^[27]. 已有研究表明, *CD40* 分子可作为自噬相关因子 *BECLIN 1* 的调控因子. *CD40* 的参与可导致自噬过程中重要蛋白因子 *Beclin 1* 的快速表达, 增强自噬, 通过 *CD40-P21-BECLIN* 通路以达到杀灭胞内病原体的目的, 说明适应性免疫可激活自噬^[28]; 在巨噬细胞中, 自噬相关蛋白 *ATG5* 的表达参与干扰素- γ 介导的杀伤寄生虫的过程, 是细胞针对胞内病原体的免疫反应所必需^[29]; 另外, 在免疫系统的发育和内环境稳定中, 自噬促进 T 细胞选择并在免疫耐受中起着决定性作用^[30]. 研究显示, 自噬可以有效地增强 *CD4*⁺ T 细胞对流感病毒基质蛋白 *MP1* 的抗原效应, 提示在疫苗研发过程中自噬可提高流感病毒疫苗的免疫效果^[31]; 此外, 自噬参与清除胞内细菌的过程. 自噬相关因子 *ATG16L1* 和细胞内核苷酸结合寡聚物结构域受体 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) *Nod2* 受体可通过增强 MHC II 的抗原递呈作用, 协同启动适应性免疫来拮抗细菌入侵^[32]. 自噬相关基因 *ATG16* 发生点突变则减弱了细胞自噬清除胞内细菌的能力^[33]. 可见, 自噬可参与到适应性免疫反应中, 起着协同或促进作用.

4 病毒感染与细胞自噬

细胞自噬过程的进化, 不仅是为了维持细胞和组织内环境稳定, 而且可以保护细胞免于病原微生物的侵害. 这种保守的机制是通过将胞质“货物”成分转运到内吞溶酶体系统中, 从而降解胞质货物成分, 协调宿主针对包括病毒在内的不同病原微生物的免疫应答. 自噬可以将胞质中的病毒转运到溶酶体中, 降解病毒, 也可以将病毒核酸转运至胞内感受器上激活天然免疫, 还可以将病毒抗原递呈给 MHC II 类分子激活适应性免疫, 这些都可以发挥抗病毒作用; 此外, 自噬作用可能会被病毒反利用, 为其自身服务. 辛德比斯病毒 (*Sindbis virus*, SV) 感染鼠神经元的过程中, 过表达自噬相关蛋白 *BECLIN1* 可以减少 SV 病毒的复制, 使鼠免受 SV 引起的致死性脑炎. Paludan 等^[26] 研究发现, 基因敲除自噬基因 *ATG12* 可减少 EB 病毒核抗原 EBNA1 引起的特异的 *CD4*⁺ T 细胞反应. 丙型肝炎病毒 HCV 感染的肝细胞诱导自噬的发生抑制了抗病毒天然免疫^[34].

并且基因敲除自噬重要基因 *BCN1*、*ATG7* 后可明显增加干扰素的表达,激活抗病毒的干扰素信号通路,增强了机体对 HCV 感染的免疫应答^[20];自噬可以抑制水泡性口炎病毒 VSV^[35]、TMV^[24]、单纯疱疹病毒 1(herpes simplex virus 1, HSV1)^[36]等在细胞内的复制.虽然自噬可以抑制部分病毒复制,有些病毒在进化过程中适应了自噬的抑制其在宿主内复制的功能,并且可以利用自噬过程为其自身服务.比如柯萨奇病毒 B3(coxsackievirus B3)诱导的自噬体,促进了病毒的复制^[37];Sir 等^[38]最新研究表明,HBV 感染激活的早期自噬是其病毒 DNA 复制所必需的.自噬也可以促进登革热病毒(Dengue virus, DENV)^[39]、脊髓灰质炎病毒(Poliiovirus)^[40]的复制;在甲型流感病毒(Influenza A virus)感染的 A549 细胞系中,自噬可以促进其病毒的复制^[41].另外, HIV-1 抑制自噬增强了 HIV-1 的存活^[42];总之,在病毒感染过程中,自噬可以影响病毒在胞内的存活.

5 冠状病毒感染与自噬

2003 年出现的可引起人类急性呼吸道综合症病毒(SARS CoV)是一种高致病性呼吸道病原,其感染死亡率大约 9%. NL63 是继 SARS 后 2004 年在荷兰首次分离到的又一新型人类冠状病毒;流行病学研究发现, NL63 呈全世界性流行趋势,尤其在儿童、老人中流行,是人类呼吸道感染的新发病原之一. SARS CoV、NL63 等冠状病毒由于其高致病性以及流行性可作为潜在的生物武器;虽然目前无新的感染病例出现,但由于冠状病毒传播的中间宿主(蝙蝠、果子狸、猴、蛇等)的存在,不能排除冠状病毒还会在人类中再次出现的可能,因此阐述其明确的抗病毒机制尤为重要.但目前, SARS-CoV 以及 NL63 抑制宿主抗病毒感染免疫的机制还不完全清楚.细胞自噬作为一种细胞程序性死亡机制,在病毒感染方面发挥着重要作用.病毒可抑制或利用自噬为其所用方便自己复制、扩增、传播.自噬的出现为研究冠状病毒感染以及宿主抗病毒免疫提供了新的思路. Prentice 等^[43]在研究冠状病毒属鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus, MHV)感染过程中发现, MHV 可诱导产生自噬,促进了 MHV 的复制、生长,提示冠状病毒与自噬的关联性.

冠状病毒在复制过程中形成的双层膜结构 DMVs 可作为其核酸复制的场所,而自噬体的形成过程中也形成一种双层膜结构. Reggiori 等^[44]研究

表明, MHV 在复制过程中产生的 DMVs 上被自噬的标准分子 Marker LC3/Atg8 所覆盖而且降低 LC3 表达,使细胞免于 MHV 感染.那么这两种双层膜结构是否具有某种具体的关联性?冠状病毒复制过程中产生的双层膜结构是否就是其感染诱导形成的自噬体膜的起源?冠状病毒在复制过程中是否被自噬膜包裹而躲避了机体免疫监视、利于其在机体内的存活? SARS-CoV、NL63 等冠状病毒感染是否诱导或借助自噬从而抑制人体抗病毒免疫?这些问题目前尚没有确切答案.

本课题组前期研究结果表明:人冠状病毒 SARS-CoV、NL63 的 PLP 蛋白酶具有去泛素化酶活性和干扰素拮抗剂作用^[45-47].针对其去泛素化酶活性,在自噬启动、活化、成熟过程中存在着两种泛素样系统: Atg12-Atg5 以及 LC3 的脂化作用;另外一些自噬基因 Atg7、Atg10、Atg3 等发挥类泛素样酶的活性,调控自噬.但是,不能确定冠状病毒是否利用其去泛素化作用影响到自噬的启动、活化、成熟过程中从而为其自身服务.自噬参与到抗病毒免疫中的研究已有报道,比如 Jounai 等^[48]报道了自噬中的 Atg5-Atg12 复合体通过与 RIG-I 和 IPS-1 的相互作用从而阻断了 RIG-I 将抗病毒免疫信号直接传递到下游的 IPS-1,以这种方式参与到 RIG-I 介导的抗病毒免疫应答.结合我们前期研究结果 NL63 病毒中 PLP2 蛋白酶既可以与 RIG-I 相互作用,又破坏 STING 与 IPS-1 相互作用,从 Jounai 研究中的自噬角度,我们提出如下问题:在感染过程中, NL63 病毒 PLP2 蛋白酶是否发挥类似于自噬复合物 Atg5-Atg12 的作用,阻断 RIG-I 将信号传入到下游的 IPS-1,从而抑制机体的抗病毒免疫?另外,泛素可以结合自噬衔接子比如 P62 被自噬体降解^[49]; NL63 PLP2、PLP2-TM,具有去泛素化作用,是否 PLP2、PLP2-TM 可引起自噬,并引起或协同去泛素化作用?以上问题有待进一步研究解释,以便更好地阐述冠状病毒抗病毒免疫机制.

冠状病毒抗病毒免疫的研究将有助于揭示病毒致病的分子细胞机制,为其它病毒感染的机制研究提供参考,并可能为相关病毒性疾病的防治提供借鉴和帮助.

6 结语与展望

细胞自噬是一种广泛存在于真核生物中的细胞程序性死亡机制,它通过降解受损细胞器和大分子来维持细胞内稳态.而且自噬与机体天然免疫,适

应性免疫有重要关系,可被天然免疫受体刺激激活,也可以参与到适应性免疫中的抗原递呈过程中;另外,自噬功能异常可与神经退行性病变、衰老以及癌症等疾病相关。细胞自噬在机体抵抗胞内感染病原体的防御机制方面发挥着重要作用,可以促进感染细胞对病原体的清除。病原体也可抵抗或利用自噬作用,促进其在胞内的复制、增值。目前发现多种病毒感染细胞后引发或抑制自噬影响病毒感染的后续发展。

由于自噬的多功能性,因此今后可将自噬作为各种疾病的潜在研究对象,运用各种方法来控制、利用自噬,比如在癌症、衰老、抗病毒药物的研发等方面,使其更好的为人类服务。从自噬这一新的角度将为我们治疗疾病提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Mizushima N. Physiological functions of autophagy[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, **335**: 71-84
- [2] Czaja MJ. Autophagy in health and disease. 2. Regulation of lipid metabolism and storage by autophagy: pathophysiological implications[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, **298**(5): C973-978
- [3] Singh R, Kaushik S, Wang Y, *et al.* Autophagy regulates lipid metabolism[J]. *Nature*, 2009, **458**(7242): 1131-1135
- [4] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, **132**(1): 27-42
- [5] Sheen JH, Zoncu R, Kim D, *et al.* Defective regulation of autophagy upon leucine deprivation reveals a targetable liability of human melanoma cells in vitro and in vivo[J]. *Cancer Cell*, 2011, **19**(5): 613-628
- [6] Janku F, McConkey DJ, Hong DS, *et al.* Autophagy as a target for anticancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, **8**(9): 528-539
- [7] Saitoh T, Akira S. Regulation of innate immune responses by autophagy-related proteins[J]. *J Cell Biol*, 2010, **189**(6): 925-935
- [8] Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation[J]. *Nature*, 2011, **469**(7330): 323-335
- [9] Deretic V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes [J]. *Immunol Rev*, 2011, **240**(1): 92-104
- [10] 王晓杜, 沈阳, 马志永. 细胞自噬与机体免疫机制及抗微生物感染的关系[J]. *生命的化学* (Wang Xiao-Du, Shen Yang, Ma Zhi-Yong. Autophagy was association with immunity and anti-microbial infection of host cells[J]. *Chem Life*) 2010, **30**(6): 877-879
- [11] 朱娜, 谭文杰. 细胞自噬对人冠状病毒复制与致病性的影响[J]. *病毒学报* (Zhu N, Tan WJ. Role of autophagy in human coronavirus replication and pathogenesis [J]. *Chin J Virol*), 2010, **26**(6): 496-499
- [12] 王宠, 张萍, 朱为国. 细胞自噬与肿瘤发生的关系[J]. *中国生物化学与分子生物学报* (Wang Chong, Zhang Ping, Zhu Wei-Guo. Relationship between autophagy and tumorigenesis [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2010, **26**(11): 988-997
- [13] 李伟, 张静, 胡徐庞, 等. PHA-767491 抑制多种肿瘤细胞生长[J]. *中国生物化学与分子生物学报* (Li Wei, Zhang Jing, Hu Xu-Pang, *et al.* PHA-767491 inhibits growth of tumor cells in culture [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2010, **26**(5): 455-461
- [14] Sir D, Ou JH. Autophagy in viral replication and pathogenesis [J]. *Mol Cells*, 2010, **29**(1): 1-7
- [15] Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism [J]. *Science*, 2010, **330**(6009): 1344-1348
- [16] Funderburk SF, Wang QJ, Yue Z. The Beclin 1-VPS34 complex—at the crossroads of autophagy and beyond[J]. *Trends Cell Biol*, 2010, **20**(6): 355-362
- [17] Delgado M, Singh S, De Haro S, *et al.* Autophagy and pattern recognition receptors in innate immunity [J]. *Immunol Rev*, 2009, **227**(1): 189-202
- [18] Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, *et al.* Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells [J]. *Science*, 2007, **315**(5817): 1398-1401
- [19] Puneet P, McGrath MA, Tay HK, *et al.* The helminth product ES-62 protects against septic shock via Toll-like receptor 4-dependent autophagosomal degradation of the adaptor MyD88 [J]. *Nat Immunol*, 2011, **12**(4): 344-351
- [20] Shrivastava S, Raychoudhuri A, Steele R, *et al.* Knockdown of autophagy enhances the innate immune response in hepatitis C virus-infected hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2011, **53**(2): 406-414
- [21] Saitoh T, Fujita N, Hayashi T, *et al.* Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(49): 20842-20846
- [22] Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, *et al.* Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages [J]. *Cell*, 2004, **119**(6): 753-766
- [23] Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E, *et al.* Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4[J]. *EMBO J*, 2007, **26**(7): 1749-1760
- [24] Liu Y, Schiff M, Czymmek K, *et al.* Autophagy regulates programmed cell death during the plant innate immune response [J]. *Cell*, 2005, **121**(4): 567-577
- [25] Lee HK, Matthei LM, Steinberg BE, *et al.* In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells[J]. *Immunity*, 2010, **32**(2): 227-239
- [26] Paludan C, Schmid D, Landthaler M, *et al.* Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy[J]. *Science*, 2005, **307**(5709): 593-596
- [27] Harris J, De Haro SA, Master SS, *et al.* T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis [J]. *Immunity*, 2007, **27**(3): 505-517

- [28] Portillo JA , Okenka G , Reed E , *et al.* The CD40-autophagy pathway is needed for host protection despite IFN- γ -dependent immunity and CD40 induces autophagy via control of P21 levels [J]. *PLoS One* , 2010 , **5**(12) : e14472
- [29] Zhao Z , Fux B , Goodwin M , *et al.* Autophagosome independent essential function for the autophagy protein Atg5 in cellular immunity to intracellular pathogens [J]. *Cell Host Microbe* , 2008 , **4**(5) : 458-469
- [30] Nedjic J , Aichinger M , Emmerich J , *et al.* Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance [J]. *Nature* , 2008 , **455**(7211) : 396-400
- [31] Schmid D , Pyaert M , Münz C , *et al.* Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes [J]. *Immunity* , 2007 , **26**(1) : 79-92
- [32] Shaw MH , Kamada N , Warner N , *et al.* The ever-expanding function of NOD2: autophagy , viral recognition , and T cell activation [J]. *Trend Immunol* , 2011 , **32**(2) : 73-79
- [33] Kuballa P , Huett A , Rioux JD , *et al.* Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant [J]. *PLoS One* , 2008 , **3**(10) : e3391
- [34] Ke PY , Chen SS. Activation of the unfolded protein response and autophagy after hepatitis C virus infection suppresses innate antiviral immunity in vitro [J]. *J Clin Invest* , 2011 , **121**(1) : 37-56
- [35] Shelly S , Lukinova N , Bambina S , *et al.* Autophagy is an essential component of *Drosophila* immunity against vesicular stomatitis virus [J]. *Immunity* , 2009 , **30**(4) : 588-598
- [36] Orvedahl A , Alexander D , Tallóczy Z , *et al.* HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein [J]. *Cell Host Microbe* , 2007 , **1**(1) : 23-35
- [37] Wong J , Zhang J , Si X , *et al.* Autophagosome supports coxsackievirus B3 Replication in Host cells [J]. *J Virol* , 2008 , **82**(18) : 9143-9153
- [38] Sir D , Tian Y , Chen WL , *et al.* The early autophagic pathway is activated by hepatitis B virus and required for viral DNA replication [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2010 , **107**(9) : 4383-4388
- [39] Lee YR , Lei HY , Liu MT , *et al.* Autophagic machinery activated by dengue virus enhances virus replication [J]. *Virology* , 2008 , **374**(2) : 240-248
- [40] Taylor MP , Kirkegaard K. Modification of cellular autophagy protein LC3 by poliovirus [J]. *J Virol* , 2007 , **81**(22) : 12543-53
- [41] Zhou Z , Jiang X , Liu D , *et al.* Autophagy is involved in influenza A virus replication [J]. *Autophagy* , 2009 , **5**(3) : 321-328
- [42] Altfeld M , Fadda L , Frleta D , *et al.* DCs and NK cells: critical effectors in the immune response to HIV-1 [J]. *Nat Rev Immunol* , 2011 , **11**(3) : 176-186
- [43] Prentice E , Jerome WG , Yoshimori T , *et al.* Coronavirus replication complex formation utilizes components of cellular autophagy [J]. *J Biol Chem* , 2004 , **279**(11) : 10136-10141
- [44] Reggiori F , Monastyrska I , Verheije MH , *et al.* Coronaviruses Hijack the LC3-1-Positive EDEMosomes , ER-derived vesicles exporting short-lived ERAD regulators , for replication [J]. *Cell Host Microbe* , 2010 , **7**(6) : 500-508
- [45] Chen Z , Wang Y , Ratia K , *et al.* Proteolytic processing and deubiquitinating activity of papain-like proteases of human coronavirus NL63 [J]. *J Virol* , 2007 , **81**(11) : 6007-6018
- [46] Clementz MA , Chen Z , Banach BS , *et al.* Deubiquitinating and interferon antagonism activities of coronavirus papain-like proteases [J]. *J Virol* , 2010 , **84**(9) : 4619-4629
- [47] Barretto N , Jukneliene D , Ratia K , *et al.* The Papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus has deubiquitinating activity [J]. *J Virol* , 2005 , **79**(24) : 15189-15198
- [48] Jounai N , Takeshita F , Kobiyama K , *et al.* The Atg5-Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2007 , **104**(35) : 14050-14055
- [49] Fujita N , Yoshimori T. Ubiquitination-mediated autophagy against invading bacteria [J]. *Curr Opin Cell Biol* , 2011 , **23**(4) : 492-497