

自噬对胞内感染病原菌的清除及促进增殖作用

吕杰^{1,2}, 黄瑞^{1*}

¹苏州大学基础医学与生物科学学院, 苏州 215000

²蚌埠医学院微生物教研室, 蚌埠 233000

摘要: 自噬作为一种新的程序性细胞死亡, 其在病原体感染中的地位日益受到广泛关注。自噬在病原体感染中具有“双刃剑”样作用, 一方面, 机体可利用自噬清除感染入侵的病原体; 另一方面, 自噬可被某些病原体利用、修饰或干扰, 以促进自身在宿主细胞内的存活与增殖。本文拟就近年来自噬与人类疾病关系密切的胞内病原菌感染中的作用及地位进行综述, 同时结合本室研究进行一定深入探讨, 为探索通过调控及合理利用自噬途径预防和控制感染性疾病的发生发展提供理论依据。

关键词: 自噬, 胞内病原菌感染, 双刃剑

中图分类号: R37 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2012)09-1051-08

程序性细胞死亡是机体在漫长进化过程中发展起来的一种细胞自杀机制, 正常状态下有利于机体清除多余或癌变细胞、防御病原体感染、维持内环境稳定, 病理状态下又与多系统疾病的发生发展密切相关。近年来, 一种新的程序性死亡—自噬引起广泛关注。自噬是机体一种正常生理机制, 其异常可导致感染性疾病、神经退行性病变及肿瘤等疾病。自噬在胞内病原菌感染中有重要地位, 一方面, 自噬可作为机体的重要免疫屏障清除感染病原菌; 另一方面, 某些病原菌可利用、修饰或干扰自噬以增强自身毒力, 导致细胞损伤加重、感染恶化等不良感染结局。自噬与胞内病原菌感染关系的研究刚起步, 但已逐渐成为研究热点, 本文拟就近年来自噬在与人类疾病关系密切的相关胞内病原菌感染中的作用及地位的研究进展同时结合本室研究进行必要综述。

1 自噬简介

1.1 自噬发生基本过程

自噬为不同于凋亡的 II 型程序性细胞死亡, 进化高度保守, 形态学表现为胞浆内含有大量待降解物质的双层膜结构以及溶酶体对空泡内物质的降解。自噬具体过程为: 胞浆内出现大量游离的单层膜结构, 称之为前自噬泡 (preautophagosome), 前自噬泡近一步发展形成双层膜的自噬小体 (autophagosome), 其中包裹着待降解的衰老损伤细胞器、部分细胞浆或入侵感染的病原体。自噬小体的膜主要来源于以下几方面: (1) 粗面内质网, (2) 线粒体, (3) 高尔基体, (4) 胞浆膜, (5) 重新合成。自噬小体外膜进一步与溶酶体膜融合成熟为自噬溶

基金项目: 国家自然科学基金 (30972768); 江苏省高校博士研究生创新基金 (CX09B-028Z)

* 通信作者。Tel: +86-512-65880132; E-mail: hruidm@163.com

作者简介: 吕杰 (1979-), 安徽蚌埠人, 讲师, 在职博士研究生, 主要从事感染与免疫。E-mail: lzt-080122@163.com

收稿日期: 2012-03-19; **修回日期:** 2012-05-09

酶体 (autolysosome), 最后依靠溶酶体腔内的酸性水解酶降解包裹物质。此过程有利于细胞对自身组成成分如长寿命半衰期蛋白质或核酸的分解及再利用, 同时清除入侵感染的病原体, 对维持内环境稳定有重要作用^[1]。

1.2 自噬分类

根据底物运送至溶酶体过程的不同, 可将自噬分为 3 类: (1) 细胞内待降解物被自噬小体包裹后, 与溶酶体融合被降解, 此过程称之为大自噬 (macroautophagy); (2) 溶酶体膜变形包裹胞浆内待降解的细胞底物或入侵感染病原体后将之加工降解, 此为微自噬或小自噬 (microautophagy); (3) 细胞内的分子伴侣 Hsc73 与底物结合, 形成分子伴侣-底物复合物, 然后与溶酶体膜的受体 (Lysosome-associated membrane protein 2a, Lamp2a) 结合, 空间结构去折叠化, 最后在溶酶体内的另外一种分子伴侣介导下完成溶酶体膜的转位进入溶酶体腔被降解, 此为分子伴侣介导的自噬 (Chaperone-mediated autophagy)^[2]。

1.3 自噬信号通路及相关参与分子

自噬信号通路纷繁复杂, 尚未完全明了, 目前认为主要有以下几种: (1) mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) 信号通路。TOR 激酶是 ATP、氨基酸和激素的感受器, 为自噬负调控分子, 并起着“门控”样作用。哺乳动物细胞的核糖体蛋白质 S6 (p70S6) 受 mTOR 调节, 抑制自噬, 雷帕霉素 (Rapamycin, RAPA) 通过抑制 mTOR 抑制 p70S6, 进而诱导自噬。(2) GTP 结合的 G 蛋白亚基 G α i3 蛋白。G α i3 蛋白对自噬的影响取决于自身结合的 G 蛋白形式, 若与 GTP 结合, 抑制自噬; 若与 GDP 结合, 则促进自噬。(3) Class I PI3K/PKB 通路。Class I PI3K 通过磷酸化 PtdIns4P 及 PtdIns(4,5)P2, 产生 PtdIns(3,4)P2 和 PtdIns(3,4,5)P3, 然后结合 Akt/PKB 和其活化分子 PDK1, 抑制自噬。此信号通路中, 结节性硬化复合物 1 (TSC1) 和 TSC2 蛋白及 PTEN 磷酸酶均可解除 Class I PI3K/PKB 的自噬抑制作用。(4) 其他因素。氨基酸作为自噬降解蛋白质的终产物, 可负反馈调节自噬。其他一些如胰岛素或胰高血糖素分别抑制或诱导自噬。现已表明 casein 激酶 II、酪氨酸激酶受体、PKA、MAP 激酶、Ca²⁺ 也可在自噬过程中发挥作用, 但具体机制尚未完全清楚^[3]。

自噬作为机体非特异性免疫防御的重要组成部分

分, 活化后可有效清除病原体; 然而自噬并不一定都对机体有利, 某些病原体可利用自噬为自身在宿主细胞内的存活及增殖创造有利条件^[4]。下面将就近年来自噬在与人类疾病关系密切的一些胞内病原菌感染中的地位及发生机制同时结合作者研究情况做一综述, 对通过调控自噬途径防控胞内病原菌感染的新策略有一定指导意义。

2 自噬对胞内感染病原菌的清除与促进增殖作用

2.1 产单核细胞李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, LM) 感染与自噬

LM 感染的野生型小鼠胚胎成纤维细胞 (wild type mouse embryonic fibroblasts, WT-MEFs) 内 LM 数量明显低于自噬基因缺陷的小鼠胚胎成纤维细胞 (autophagy associated gene 5 deficient mouse embryonic fibroblasts, Atg5^{-/-} MEFs), 细胞损伤程度亦较轻^[5], 表明自噬是机体防御 LM 感染的有效屏障。LM 亦可通过多种机制躲避或逃逸自噬杀伤, 其自身可分泌溶血素 O (listeriolysin O, LLO) 破坏自噬体膜结构, 然后逃脱进入胞质, 避免与溶酶体结合被降解; 氯霉素抑制 LLO 合成后, 自噬上调, 胞内 LM 数量下降^[6]。ActA 是 LM 一种表面蛋白, 可介导肌动蛋白聚合及细菌动力。ActA 可募集 Ena/VASP、Arp2/3 复合物及肌动蛋白, 使宿主菌逃避自噬的识别和杀伤; ActA 沉默后, 胞内 LM 泛素化, p62 及 LC3 向泛素化 LM 募集, 可导致细菌被自噬识别降解^[7]。可看出, ActA 主要通过募集各种蛋白向细菌表面集中, 然后以“竞争性抑制”方式阻碍泛素蛋白与细菌结合, 从而逃逸自噬。最新研究表明, LM 自身的一种内在化蛋白 InlK 可发挥类似 ActA 作用逃逸自噬, 其主要通过募集胞质内主要穹窿蛋白 (major vault protein, MVP) 于细菌表面, 防止细菌被自噬识别^[8]。LM 利用 ActA 及 InlK-MVP 逃逸自噬的两条途径相互独立, 但过程相似, 都可通过募集某些蛋白于细菌表面, 以“竞争性抑制”方式防止细菌泛素化被自噬识别, 因此深入探讨 LM 自噬逃逸的分子机制对探索通过调控自噬途径治疗 LM 感染有重要意义。Toll 样受体 2 (Toll-like receptors 2, TLR2) 及 NOD 样受体 2 (nucleotide-binding oligomerization domain2, NOD2) 缺乏的细胞, 在感染

LM 后无法有效启动自噬降低胞内菌负荷, 可导致细胞损伤加重, 进一步研究发现 NF- κ B 及 ERK (Extracellular Signaling-Regulated Kinase) 信号途径可能是 TLR2 及 NOD2 感受 LM 病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 启动自噬的下游信号通路^[9], 这是首次将 ERK 与自噬联系起来, 亦为其他胞内病原菌感染后自噬信号通路的研究提供了新的方向及科研思路。

2.2 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. tuberculosis*) 感染与自噬

巨噬细胞 (macrophage, M Φ) 的 NOX2 NADPH 氧化酶活化产生的 ROS 是自噬标志蛋白-LC3 (Microtubule-associated protein-LC3) 向自噬小体募集不可或缺的, 此过程信号途径可由 TLR 或 Fc γ 受体 (Fc-receptors for immunoglobulin G, Fc γ Rs) 启动; 而在非吞噬细胞中, 上述过程亦需 ROS 介导, 但无 NOX2 NADPH 氧化酶参与, 表明自噬可通过 NOX2 NADPH 氧化及非氧化两条途径清除胞内结核杆菌^[10]。研究显示, 自噬抗感染效应与细胞因子密切相关。IFN- γ 作用 *M. tuberculosis* 感染的 M Φ 后, LC3-II 表达增强, 胞内细菌数量减少, 自噬抑制剂 3 甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3MA) 或渥曼青霉素 (wortmannin, WM) 可拮抗上述作用^[11], 表明 IFN- γ 的抗结核作用与自噬上调密切相关。*M. tuberculosis* 感染树突状细胞 (Dendritic cells, DC) 后, Th1 型细胞因子 IFN- γ 分泌增加, 自噬上调, MHC-II 分子介导的抗原加工递呈及结核菌降解过程加强; 而 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-13 可通过激活 STAT6, 抑制 IFN- γ 的正向自噬调控效应。自噬诱因不同, Th2 型细胞因子抑制自噬的信号通路也发生改变, 如在饥饿诱导自噬情况下, IL-4 及 IL-13 可通过活化 Akt 发挥负向自噬调控作用^[12]。本室在研究自噬与沙门菌感染时亦发现类似现象: 自噬抑制时, 细胞 Th1 型细胞因子 IFN- γ 分泌下降, Th2 型细胞因子 IL-4、IL-13 表达增加, 胞内细菌数量增加, 细胞损伤加重 (结果尚未发表)。最新研究发现, 结核杆菌自身也可产生 Th2 型细胞因子如 IL-6, 降低 atg5-atg12 复合体表达抑制 IFN- γ 的正向自噬调控效应^[13]。RAPA 干预 BCG 免疫的小鼠后, 小鼠 DC 自噬及递呈细菌抗原 Ag85B 能力显著增强^[14], 表明自噬亦参与机体特异性细胞免疫应答, 促进 DC 对胞内菌抗原的加工处理, 但自噬影响 DC 抗原递呈的具体信号通路

及参与分子未见报道, 是一个空白区域, 值得深入挖掘。*M. tuberculosis* 脂蛋白 LpqH 可通过 TLR2/1/CD14-C₂₊-AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) -p38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 途径激活自噬, 在这条通路中, 依赖于 CCAAT/增强子结合蛋白的 25 羟胆固醇-1 α -羟化酶及抗菌肽是关键分子^[15]。有学者发现, 在 *M. tuberculosis* 感染的人 M Φ 中, 胞外 Ca²⁺ 内流对自噬清除胞内结核菌是不可或缺的, 而 1,25-二羟维生素 D3 (1,25D3) 可通过上调细胞抗生素肽 (Hcap-18/LL-37) 表达, 激活自噬关键基因-Beclin-1 及 atg5 诱导自噬^[16-17]。可见 C₂₊ 在自噬清除胞内结核分枝杆菌的过程中具有重要作用。最新研究发现, 将 ESAT-6 及 CFP-10 这两种结核分枝杆菌分泌的毒力蛋白融合后与 RARA 干预的结核杆菌感染 M Φ 在体外共同作用后, ESAT-6/CFP-10 毒力融合蛋白可抑制细胞自噬基因 atg5、atg7、atg8 及 atg12 表达, 胞内细菌数量明显增加^[18], 表明结核杆菌自身也可分泌毒力蛋白抑制自噬的杀伤。

2.3 福氏志贺菌 (*Shigella Flexneri*, *Shigella*) 感染与自噬

IcsB 是 *Shigella* III 型分泌系统 (type III secretion system, T3SS) 分泌的一种效应蛋白。IcsB 突变株感染细胞的自噬强度显著高于野生型感染细胞, 其胞内细菌数量显著下降, 表明 IcsB 可通过抑制自噬促进细菌在细胞内的存活或增殖, 这可能是其毒力机制之一; 进一步研究发现, IcsB 主要通过阻断 VirG 蛋白 (T3SS 分泌的一种外膜蛋白) 与 atg5 结合抑制自噬; 但在 M Φ 中无上述效应^[19], 显示 IcsB 的自噬抑制作用与宿主细胞类型密切相关。类鼻疽伯克霍尔德菌 (*Burkholderia pseudomallei*, *B. pseudomallei*) 可通过自身 T3SS 分泌的 BopA 蛋白介导自噬抑制, 序列比对结果显示, BopA 与 *Shigella* 的 IcsB 蛋白有 23% 的同源序列, 这段序列主要是第 288-351 的胆固醇结合区域^[20-21], 因此, 研究编码此段蛋白序列的基因功能对探索通过调控自噬途径预防和治疗细菌感染有重要意义。*Shigella* 产生的志贺毒素 (Shiga Toxin, Stx) 可在毒素敏感 (THP-1, HK-2 细胞) 与耐受细胞 (人类单核细胞起源的巨噬细胞) 中引发不同的自噬免疫反应, Stx 感染上述 2 种不同类型细胞后, 电镜下虽可观察到典型自噬小

体,但在毒素耐受细胞中,无游离 Beclin-1 及 atg5 蛋白存在,而在毒素敏感细胞中,有上述游离状态的自噬蛋白存在^[22],表明 *Shigella* 感染诱发的自噬反应可因感染细胞类型而有所差别,其原因和感染结局未见有进一步探讨。现已证明,泛素肽是自噬识别胞内病原菌的重要信号分子,NDP52、p62 是连接泛素化细菌和 LC3 的接头蛋白。NDP52 和 p62 可在细胞骨架蛋白如隔蛋白(septin)及肌动蛋白(actin)作用下使 *Shigella* 进入自噬途径被降解;然而,若 *Listeria* 的 ActA 缺乏,NDP52 和 p62 可在不依赖 septin 及 actin 的情况下使细菌进入自噬系统被清除^[23]。可见,NDP52 和 p62 介导自噬识别及清除胞内病原菌具有选择性,其具体途径可因细菌类型或毒力改变发生相应变化。

2.4 沙门菌(*Salmonella*)感染与自噬

沙门菌感染的自噬一般在早期即快速启动以防止破溃 SCV (*Salmonella*-containing vacuole, SCV) 中的沙门菌逃逸到胞质中对细胞造成更大的损害,且胞质中破损的 SCV 比游离沙门菌更易诱导自噬发生^[24],其原因可能与胞质内半乳糖结合凝集素 8 (galectin 8) 感知胞内破损 SCV,然后募集 NDP52 激活自噬有关^[25]。沙门菌毒力岛 1 (pathogenicity island1, SPI-1) 及毒力岛 2 (SPI-2) 都可编码 SCV,有趣的是,自噬主要识别 SPI-1 编码的 SCV,与 SPI-2 编码的 SCV 无关^[26]。沙门菌自噬小体 Rab1 表达增加可促进沙门菌降解^[27],表明 Rab1 活性与自噬抗感染能力密切相关。单一体外细胞模型不能完全模拟和反映体内复杂生物学环境下自噬与沙门菌感染之间的关系,因此,有学者利用秀丽隐杆线虫及盘基网柄菌观察有机体内两者之间的关系,结果发现,自噬基因 atg1、atg6 或 atg7 缺失后,可导致体内沙门菌增殖增强、机体生命周期缩短及非凋亡性死亡等不良感染结局^[28]。本室以往研究亦发现,RAPA 干预鼠伤寒沙门菌感染的小鼠 MΦ 后,细胞自噬程度增强,凋亡明显低于 RAPA 未干预组,提示机体感染沙门菌后可通过自噬减轻自身损伤,因此,适当提高机体自噬水平有利于增强机体抗感染能力^[29]。p62 及 NDP52 在沙门菌感染期间可以相同的动力学向泛素化的 LC3⁺ 沙门菌募集,两者相互独立、互不依赖,沉默编码任何一种蛋白的基因都可导致细胞自噬及细菌清除能力减弱,但两种基因同时沉默,上述效应不发生叠加效应,表明 p62 及 NDP52 是通过同

一条信号通路参与自噬^[30]。NDP52 向胞内泛素化的沙门菌募集后可诱导 TBK1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 与自噬受体蛋白 optineurin (OPTN) 形成复合体,然后 OPTN 第 177 位丝氨酸磷酸化,磷酸化的 OPTN 可进一步修饰自噬蛋白 atg8,使 atg8 与自噬小体膜结合能力或与 LC3 的亲合力增强,导致细胞自噬水平上调,增强机体抗沙门菌感染能力^[31-32],这是首次将 TBK1 与自噬联系起来,这一研究结果对进一步揭示沙门菌感染自噬的信号通路有重要意义。

长期以来一直认为自噬在沙门菌感染中仅发挥拮抗效应,但近来也有学者发现,沙门菌 SPI-1 T3SS 分泌的一种 SipB 蛋白可诱导宿主细胞形成一种独特的多层“洋葱膜”结构,其有线粒体及内质网特征并可募集自噬蛋白,导致细胞缺乏能量供应发生非凋亡性死亡^[33],表明沙门菌可通过自身的分泌蛋白诱导并利用自噬,加重细胞损伤。本文作者研究发现,含有沙门菌质粒毒力基因 (*salmonella* plasmid virulence, spv) 的鼠伤寒沙门菌可抑制自噬、降低机体免疫清除能力,有利于细菌在宿主细胞内的存活,细胞损伤加重,spv 的自噬抑制作用与其序列上的主要毒力片段-spvB 密切相关。含有 spvB 的实验株可通过促进细胞磷脂酶 D1 (phospholipase D1, PLD1) 表达并增强 PLD 活性,降低 Th1 型细胞因子 IFN- γ 表达、促进 Th2 型细胞因子 IL-4 及 IL-13 分泌等途径抑制细胞自噬,而这种抑制作用可被 RAPA 逆转,结合 RAPA 诱导自噬及 PLD1、Th1/Th2 漂移的相关信号通路分析,发现 spvB 影响 PLD1 活性及 Th1/Th2 漂移后抑制自噬的信号通路在 AKT \rightarrow mTOR 处汇集,提示 spvB 可能主要通过 AKT 依赖性方式激活 mTOR 信号通路抑制细胞自噬(本实验结果尚未公开发表)。IFN- γ 及 TLR4/MyD88 两条信号途径可共同作用抵抗胞内病原体感染,推测 TLR4/MyD88 依赖性信号通路与 Th1 型应答可能在机体抗病病原体感染的过程中存在某种联系^[34]。本室研究发现,spvB 可抑制细胞 TLR4 mRNA 表达、降低 IFN- γ 分泌,因此猜想 spvB 的自噬抑制作用是否有可能在 IFN- γ 和 TLR4/MyD88 依赖性两条通路之间具有交联? 我们将在以后工作中围绕 spvB、IFN- γ 及 TLR4/MyD88 三者之间进行深入研究,以期发现更多 spvB 影响自噬的关键靶点和信号分子。

2.5 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染与自噬

RAPA 上调 *H. pylori* 感染 MΦ 的自噬水平后, 自噬小体中的 *H. pylori* 数量增加; 3-MA 抑制自噬后, 细菌数量减少, 表明自噬可促进 *H. pylori* 在细胞内的存活或增殖^[35]。*H. pylori* 可诱导小鼠骨髓来源的 DCs (bone marrow derived-dendritic cells, BMDC) 自噬并“躲”在自噬小体内增殖, 导致 MHC-II 分子抗原递呈能力、细胞因子分泌等特异性免疫应答过程受阻^[36]。空泡毒素 (vacuolating toxin, VacA) 和细胞毒素相关基因 (cytotoxin-associated gene A, CagA) 是 *H. pylori* T4SS 分泌的重要毒力因子, VacA 或 CagA 突变株的胞内增殖力显著下降, 推测这两种毒力因子可能与 *H. pylori* 利用自噬促进胞内增殖相关^[37-38]。Terebiznik 等^[39] 研究发现, VacA 通道形成能力是诱导自噬发生的主要因素; 自噬受抑后可增强 VacA 蛋白稳定性, 同时 VacA 介导的细胞空泡变性也加重, 表明 VacA 介导的自噬具有“双刃剑”作用: 一方面有利于细菌在细胞内的存活或增殖; 另一方面也是机体减轻 VacA 细胞毒性的一种免疫防御机制。

2.6 小结

如上所述, 自噬有利于宿主细胞清除感染病原菌、减轻自身损伤, 是机体免疫防御的重要组成部分。宿主细胞自噬抵抗胞内病原菌感染与以下因素密切相关: (1) TLR。宿主细胞可通过 TLR 感知病原菌 PAMP 启动自噬。TLR 家族中, 目前已知与自噬关系密切的是 TLR2 和 TLR4, TLR2 主要识别革兰阳性菌, TLR4 主要识别革兰阴性菌。(2) 泛素肽。胞内的病原菌泛素化后, 可被自噬系统识别清除, 因此泛素肽可看做是自噬启动的重要信号分子。(3) 细胞因子。Th1/Th2 细胞因子极化或偏移可影响自噬的抗感染效应。(4) 细胞骨架蛋白。细胞可利用隔蛋白 (septin) 将病原菌局限于“隔蛋白样区室 (septin cages)”内以限制感染的扩散, 自噬亦参与上述反应, 但其具体过程有待深入研究, 因此, 全面了解细胞骨架蛋白在自噬中的作用及地位对探索通过调控自噬途径预防和控制胞内病原菌感染有重要指导意义。然而, 自噬并不一定总是对机体有利的, 针对自噬这种进化高度保守的免疫防御机制, 某些胞内病原菌亦“与时俱进”, 通过各种机制利用、修饰或破坏自噬, 促进细菌在宿主细胞内的存活或增殖。一般认为, 病原菌主要通过 T3SS 或 T4SS 分

泌的毒力蛋白或因子干扰或延缓自噬小体与溶酶体融合, 抑制自噬溶酶体成熟从而有利于自身“躲”在未成熟的自噬小体内增殖或免受机体杀伤。可以看出, 自噬小体或与溶酶体融合成为降解病原菌的“刑场”, 或被病原菌利用成为其存活或增殖的“避难场所”。因此, 发现更多病原菌破坏或利用自噬的毒力蛋白或相关分子对利用好自噬这把“双刃剑”的正向作用, 通过调控自噬途径预防和治疗病原菌感染具有重要临床指导意义。

3 问题和展望

综上所述, 自噬在胞内病原菌感染中有“双刃剑”样作用, 一方面有利于机体清除胞内病原菌; 另一方面, 可被某些病原菌利用、修饰或破坏以促进细菌在宿主细胞内的存活或增殖。目前, 自噬与胞内病原菌感染关系的研究尚处于初级阶段, 仍有许多问题亟待解决, 如影响自噬“双刃剑”作用偏移的因素有哪些? 是否可发现更多病原菌利用自噬的毒力因子并阐明其相关信号通路? 自噬参与特异性细胞免疫应答的具体过程及信号途径如何? 自噬在介导特异性及非特异性免疫应答时, 两者之间的相互关系、影响因素及是否存在交叉通路等都值得进一步深入研究。因此深入探讨自噬在胞内病原菌感染中的作用与地位对发现细菌新的致病机制、探索通过调控自噬途径预防和控制感染性疾病的新策略及新药开发、疫苗改进等方面均有重要指导意义。

参考文献

- [1] Martínez-Borra J, López-Laera C. Autophagy and self-defence. *Advances in Experimental Medical and Biology*, 2012, 738: 169-184.
- [2] Glick D, Bath S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of Pathology*, 2010, 221 (1): 3-12.
- [3] He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annual Review of Genetics*, 2009, 43: 67-93.
- [4] Yano T, Kurata S. Intracellular recognition of pathogens and autophagy as innate immunity host defence. *The Journal of Biochemistry*, 2011, 150 (2): 143-149.
- [5] Birmingham CL, Higgins DE, Brumell JH. Avoiding death by autophagy: interactions of *Listeria*

- monocytogenes* with the macrophage autophagy system. *Autophagy*, 2008, 4(3) : 368-371.
- [6] Birmingham CL, Canadien V, Kaniuk NA, Steinberg BE, Higgins DE, Brumell JH. Listeriolysin O allows *Listeria monocytogenes* replication in macrophage vacuoles. *Nature*, 2008, 451(7176) : 350-354.
- [7] Yoahikawa Y, Oqawa M, Hain T, Chakraborty T, Sasakawa C. *Listeria monocytogenes* ActA is a key player in evading autophagic recognition. *Autophagy*, 2009, 5(8) : 1220-1221.
- [8] Dortet L, Mostowy S, Cossart P. *Listeria* and autophagy escape: involvement of InIK, an internalin-like protein. *Autophagy*, 2012, 8(1) : 132-134.
- [9] Anand PK, Tait SW, Lamkanfi M, Amer AO, Nunez G, Pagès G, Pouyssegur J, McGargill MA, Green DR, Kanneganti TD. TLR2 and RIP2 pathways mediate autophagy of *Listeria monocytogenes* via extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(50) : 42981-42991.
- [10] Huang J, Canadien V, Lam GY, Steinberg BE, Dinauer MC, Magalhaes MA, Glogauer M, Grinstein S, Brumell JH. Activation of antibacterial autophagy by NADPH oxidases. *The Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2009, 106(15) : 6226-6231.
- [11] Pyo JO, Jang MH, Kwon YK, Lee HJ, Jun JI, Woo HN, Cho DH, Choi B, Lee H, Kim JH, Mizushima N, Oshumi Y, Jung YK. Essential roles of Atg5 and FADD in autophagic cell death: dissection of autophagy cell death into vacuole formation and cell death. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(21) : 20722-20729.
- [12] Harris J, Master SS, De Haro SA, Delgado M, Roberts EA, Hope JC, Keane J, Deretic V. Th1-Th2 polarisation and autophagy in the control of intracellular *mycobacteria* by macrophages. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2009, 128(1-3) : 37-43.
- [13] Dutta RK, Kathania M, Raje M, Majumdar S. IL-6 inhibits IFN- γ induced autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2012, 44(6) : 942-954.
- [14] Jagannath C, Lindsey DR, Dhandayuthapani S, Xu Y, Hunter RL Jr, Eissa NT. Autophagy enhances the efficacy of BCG vaccine by increasing peptide presentation in mouse dendritic cells. *Nature Medicine*, 2009, 15(3) : 267-276.
- [15] Shin DM, Yuk JM, Lee HM, Lee SH, Son JW, Harding CV, Kim JM, Modlin RL, Jo EK. Mycobacterial lipoprotein activates autophagy via TLR2/1/CD14 and a function vitamin D receptor signaling. *Cell Microbiology*, 2010, 12(11) : 1648-1665.
- [16] Biswas D, Qureshi OS, Lee WY, Croudace JE, Mura M, Lammas DA. ATP-induced autophagy is associated with rapid killing of intracellular mycobacteria within human monocytes/macrophages. *BMC Immunology*, 2008, 9 : 35.
- [17] Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, Lee SH, Kim JM, Jo EK. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*, 2009, 6(3) : 231-243.
- [18] Zhang L, Zhang H, Zhao Y, Mao F, Wu J, Bai B, Xu Z, Jiang Y, Shi C. Effects of *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6/CFP-10 protein on the autophagy function of mouse macrophages. *DNA and Cell Biology*, 2012, 31(2) : 171-179.
- [19] Ogawa M, Sasakawa C. *Shigella* and autophagy. *Autophagy*, 2006, 2(3) : 171-174.
- [20] Kayath CA, Hussey S, El hajjami N, Nagra K, Philpott D, Allaoui A. Escape of intracellular *Shigella* from autophagy requires binding to cholesterol through the type III effector, IcsB. *Microbes and Infection*, 2010, 12(12-13) : 956-966.
- [21] Gong L, Cullinane M, Treerat P, Ramm G, Prescott M, Adler B, Boyce JD, Devenish RJ. The *Burkholderia pseudomallei* type III secretion system and BopA are required for evasion of LC3-associated phagocytosis. *PLoS One*, 2011, 6(3) : e17852.
- [22] Lee MS, Cherla RP, Jenson, MH, Leyva-Illades D, Martinez-Moczygemba M, Tesh VL. Shiga toxins induce autophagy leading to differential signaling pathways in toxin-sensitive and toxin-resistant human cells. *Cellular Microbiology*, 2011, 13(10) : 1479-1496.
- [23] Mostowy S, Sancho-Shimizu V, Hamon MA, Simeone R, Brosch R, Johansen T, Cossart P. P62 and NDP52 proteins target intracytosolic *Shigella* and *Listeria* to different autophagy pathways. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(30) : 26987-26995.
- [24] Birmingham CL, Brumell JH. Autophagy recognizes intracellular *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* in damaged vacuoles. *Autophagy*, 2006, 2(3) : 156-158.
- [25] Thurston TL, Wandel MP, von Muhlinen N, Foeglein A, Randow F. Galectin 8 targets damaged vesicles for autophagy to defend cells against bacterial invasion. *Nature*, 2012, 482(7386) : 414-418.

- [26] Birmingham CL, Smith AC, Bakowski MA, Yoshimori T, Brumell JH. Autophagy controls *Salmonella* infection in response to damage to the *Salmonella*-containing vacuole. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281 (16) : 11374-11383.
- [27] Huang J, Birmingham CL, Shahnazari S, Shiu J, Zheng YT, Smith AC, Campellone KG, Heo WD, Gruenheid S, Meyer T, Welch MD, Ktistakis NT, Kim PK, Klionsky DJ, Brumell JH. Antibacterial autophagy occurs at PI(3)P-enriched domains of the endoplasmic reticulum and requires Rab1 GTPase. *Autophagy*, 2011, 7 (1) : 17-26.
- [28] Jia K, Thomas C, Akbar M, Sun Q, Adams-Huet B, Gilpin C, Levine B. Autophagy genes protect against *Salmonella typhimurium* infection and mediate insulin signaling-regulated pathogen resistance. *The Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2009, 106 (34) : 14564-14569.
- [29] 吴淑燕, 李琼, 储元元, 李嫒渊, 黄瑞, 秦正红. 自噬对鼠伤寒沙门菌所致巨噬细胞凋亡的影响. 微生物学通报 (*Microbiology China*), 2010, 37 (5) : 776-782.
- [30] Cemama M, Kim PK, Brumell JH. The ubiquitin-binding adaptor proteins p62/SQSTM1 and NDP52 are recruited independently to bacteria-associated microdomains to target *Salmonella* to the autophagy pathway. *Autophagy*, 2011, 7 (3) : 22-26.
- [31] Weidberg H, Elazar Z. TBK1 mediates crosstalk between the innate immune response and autophagy. *Science Signaling*, 2011, 4 (187) : pe39.
- [32] Wild P, Farhan H, McEwan DG, Wagner S, Rogov W, Brady NR, Richter B, Korac J, Waidmann O, Choudhary C, Dötsch V, Bumann D, Dikic I. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts *Salmonella* growth. *Science*, 2011, 333 (6039) : 228-233.
- [33] Hernandez LD, Pypaert M, Flavell RA, Galán JE. A *Salmonella* protein causes macrophage cell death by inducing autophagy. *The Journal of Cell Biology*, 2003, 163 (5) : 1123-1131.
- [34] Yang M, Kumar RK, Foster PS. Pathogenesis of steroid-resistant airway hyperresponsiveness: interaction between IFN- γ and TLR4/MyD88 pathways. *The Journal of Immunology*, 2009, 182 (8) : 5107-5115.
- [35] No authors listed. *Helicobacter pylori* can multiply in autophagic vesicles. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, 2009, 234 (2) : 171-180.
- [36] Wang YH, Gorvel JP, Chu YT, Wu JJ, Lei HY. *Helicobacter pylori* impairs murine dendritic cell response to infection. *PloS One*, 2010, 5 (5) : e10844.
- [37] Wang YH, Wu JJ, Lei HY. When *Helicobacter pylori* invades and replicates in the cells. *Autophagy*, 2009, 5 (4) : 540-542.
- [38] Raju D, Hussey S, Ang M, Terebiznik MR, Sibony M, Galindo-Mata E, Gupta V, Blanke SR, Delgado A, Romero-Gallo J, Ramiee MS, Mascarenhas H, Peek RM, Correa P, Streutker C, Hold G, Kunstmann E, Yoshimori T, Silverberg MS, Girardin SE, Philpott SJ, El Omar E, Jones NL. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote *Helicobacter Pylori* infection in humans. *Gastroenterology*, 2012, 142 (5) : 1160-1171.
- [39] Terebiznik MR, Raju D, Vázquez CL, Torbricki K, Kulkarni R, Blanke SR, Yoshimori T, Colombo MI, Jones NL. Effect of *Helicobacter pylori*'s vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells. *Autophagy*, 2009, 5 (3) : 370-379.
- [40] Mostowy S, Cossart P. Autophagy and the cytoskeleton: New links revealed by intracellular pathogens. *Autophagy*, 2011, 7 (7) : 1-3.

Influence of autophagy on elimination and proliferation of intracellular bacteria—A review

Jie Lv^{1,2}, Rui Huang^{1*}

¹ Soochow University, School of Basic Medicine and Biological Science, Suzhou 215000, China

² Bengbu Medical College, Microbiology Department, Bengbu 233000, China

Abstract: Autophagy in intracellular bacterial infection is important. Host cells can use autophagy to eliminate invading pathogens. Meanwhile, autophagy can be exploited, modified or interfered by some pathogens to benefit their survival or proliferation. We reviewed the effect of autophagy on intracellular bacterial infection and discussed our study on the relationship between autophagy and *Salmonella* infection, which can help provide the theoretical basis for controlling pathogenic infection through regulating and exploiting autophagic pathway.

Keywords: Autophagy, Intracellular bacterial infection, Double-edged sword

(本文责编:王晋芳)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30972768) and by the Postgraduate Research Innovation Foundation of Jiangsu University (CX09B-028Z)

* Corresponding author. Tel: +86-512-65880132; E-mail: hruisd@163.com

Received: 19 March 2012/Revised: 9 May 2012

1953 年创刊以来所有文章全文上网

从 2008 年 1 月开始《微生物学报》的所有文章开始全文上网了。欢迎广大读者登陆本刊主页 (<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>) 浏览、查询、免费下载全文! 由于《微生物学报》历史久远, 为方便读者查阅, 将刊期变化作以下统计。

《微生物学报》刊、期统计表

2012 年 9 月统计

时间	刊期	卷号	期号
1953 - 1956	半年刊	1 - 4	1 - 2
1957 - 1958	季刊	5 - 6	1 - 4
1959	季刊	7	1 - 2
1959 - 1962	停刊 3 年		
1962	季刊	8	3 - 4
1963 - 1965	季刊	9 - 11	1 - 4
1966	季刊	12	1 - 2
1966 - 1972	停刊 6 年半		
1973 - 1988	季刊	13 - 28	1 - 4
1989 - 2007	双月刊	29 - 47	1 - 6
2008 - 2011	月刊	48 - 51	1 - 12
2012	月刊	52	9