



线粒体自噬在感染性疾病中的作用机制研究进展

夏瑀培¹ 王诚谱² 毛旭虎¹ 李倩^{*1}

1 陆军军医大学药学与检验医学系临床微生物与免疫学教研室 重庆 400038

2 陆军军医大学基础医学院学员一大队 重庆 400038

摘要: 线粒体自噬作为一种选择性自噬方式是近年研究的热点。细胞通过自噬机制选择性清除受损或不必需的线粒体,从而维持其功能稳态。近年来,越来越多的研究聚焦于病原体通过胁迫线粒体自噬在机体感染过程中调节先天免疫信号通路,从而影响感染性疾病的进程。本文分别从线粒体自噬在病毒、细菌和真菌感染性疾病中的作用机制研究进展进行综述,以期对感染性疾病的防治提供新的指导策略。

关键词: 线粒体自噬, 感染性疾病, 病原体

Mitophagy in infectious diseases: a review

XIA Yupei¹ WANG Chengpu² MAO Xuhu¹ LI Qian^{*1}

1 Department of Clinical Microbiology and Immunology, College of Pharmacy and Medical Laboratory, Army Medical University, Chongqing 400038, China

2 Battalion One of Basic Medical Science, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: As a selective form of autophagy, mitophagy has recently been considered as a research focus. It has been reported that mitophagy has a critical role in eliminating damaged or excessive mitochondria to maintain the cellular homeostasis. In recent years, accumulating studies have focused on mitophagy hijacked by pathogens in regulating innate immune signaling pathways to manipulate the course of infectious diseases. This article reviews the progress of mitophagy in the infectious diseases caused by virus, bacteria and fungi, aiming at providing a new reference for further strategies of prevention and treatment of infectious diseases.

Keywords: mitophagy, infectious diseases, pathogens

随着抗生素和疫苗的研发使用,人类在控制感染性疾病的进程中已经取得了阶段性的成功,但截至目前感染引起的死亡率居高不下,病原菌耐药已经成为全球临床面临的严峻挑战,也成为基础研究

的热点问题^[1]。人类对抗感染性疾病依然任重道远。因此,深入研究和全面揭示感染性疾病发生发展中的机制,可为其诊断和防治提供新的指导策略。近年来,越来越多的研究表明,线粒体自噬

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (31970135, 81971907); Army Medical University Youth Development Foundation (2020XQN06)

***Corresponding authors:** Tel: 86-23-68771668; E-mail: liqianjane@163.com

Received: 28-06-2020; **Accepted:** 03-08-2020; **Published online:** 25-11-2020

基金项目: 国家自然科学基金(31970135, 81971907); 陆军军医大学青年培育项目(2020XQN06)

***通信作者:** Tel: 023-68771668; E-mail: liqianjane@163.com

收稿日期: 2020-06-28; **接受日期:** 2020-08-03; **网络首发日期:** 2020-11-25

(Mitophagy)可能在病原体感染引起的疾病中扮演重要角色,是感染性疾病研究的一个新方向。

线粒体作为真核细胞中重要的细胞器,参与 ATP 合成、铁代谢、 Ca^{2+} 储存以及细胞凋亡等活动^[2]。在生理条件下,线粒体呼吸链产生的副产物活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)可影响蛋白质结构和功能,导致线粒体 DNA 突变;另外,缺氧、饥饿及病原体感染等病理条件也会引起线粒体损伤,受损线粒体蓄积会导致过度炎症反应,因此,及时清除细胞内受损的线粒体对细胞维持功能稳态具有十分重要的作用^[3-4]。现有证据表明,线粒体主要通过几种质量控制机制调节胞内线粒体数量和维持其正常功能,其中通过自噬选择性地清除受损线粒体的过程被称为线粒体自噬^[4]。目前已有研究报道,病原体,尤其是胞内病原体通过胁迫线粒体自噬来辅助其在宿主细胞中的存活。本文概述线粒体自噬机制及其在感染性疾病中的作用机制研究进展。

1 线粒体自噬

1.1 自噬概念

自噬(Autophagy)是真核细胞中一个高度保守的生理过程,指细胞吞噬自身胞质中的蛋白质或细胞器并降解,具有维持细胞稳态的重要生理作用^[5-6]。自噬分为非选择性自噬和选择性自噬,非选择性自噬通常是饥饿引起的应激反应,而选择性自噬能专一地降解蛋白质、细胞器或病原体^[7]。根据底物的不同,选择性自噬可分为线粒体自噬、内质网自噬、过氧化物酶体自噬、核糖体自噬、核自噬和异噬等^[6,8]。

1.2 线粒体自噬

在内外环境的刺激下,受损线粒体发生去极化被自噬小体特异性识别并包裹,最终由溶酶体介导并降解。根据自噬体识别途径的不同又可以将线粒体自噬分为两类(图 1): (1) 与泛素相关的线粒体自噬,由 PINK1 (PTEN Induced Kinase 1)/PRKN (Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase)通路介

导; (2) 与泛素无关的线粒体自噬,由线粒体自噬受体蛋白介导^[3]。

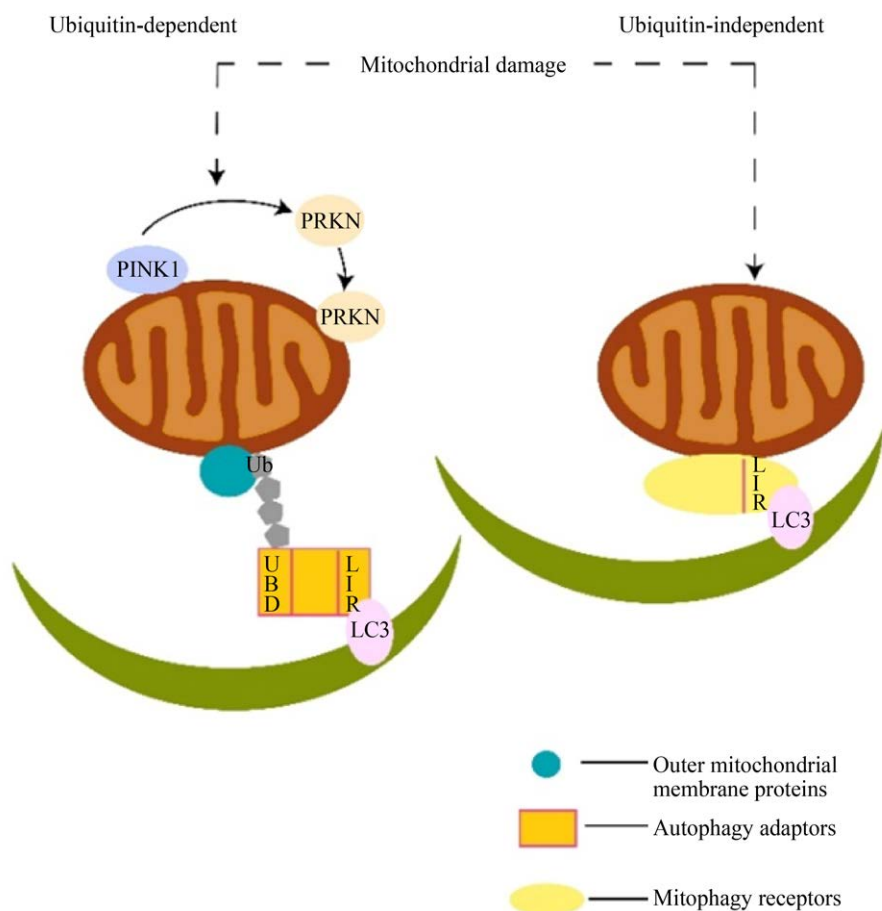
1.3 线粒体自噬途径

1.3.1 PINK1-PRKN 通路

PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬是最经典的通路。PINK1 和 PRKN 的基因突变最初被报道与神经退行性疾病帕金森病有关^[9]。PINK1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在线粒体健康状态下转运至线粒体内膜并被酶解,而当线粒体损伤时, PINK1 易位受阻而稳定存在于线粒体外膜上,招募胞质的 E3 泛素连接酶 PRKN,并磷酸化 PRKN 泛素结构域上的 Ser65 增强其泛素连接酶活性^[10];磷酸化的 PRKN 进而泛素化线粒体外膜蛋白,如电压依赖性阴离子通道 1、线粒体融合蛋白 1、线粒体融合蛋白 2 和 Ras 同源基因家族成员 C1^[11]。此时,自噬受体(Autophagy Adaptors)一端通过泛素结合结构域(Ubiquitin-Binding Domain, UBD)连接泛素化的线粒体外膜蛋白,另一端通过微管相关蛋白轻链 3 (Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3, LC3)相互作用的区域(LC3-Interacting Region, LIR)连接 LC3,从而启动线粒体自噬^[12]。目前研究发现能够调节线粒体自噬的受体蛋白有 Sequestosome-1 (SQSTM1)/p62、NDP52 (Nuclear Dot Protein 52)、OPTN (Optineurin)和 TAX1BP1 (TAX1 Binding Protein 1)等^[4]。近年来,越来越多研究聚焦于小分子蛋白对 PINK-PRKN 通路的调节,如 TBK1 调控 OPTN 招募到受损线粒体,另外还可调节 Rab7a 性,继而影响线粒体自噬体的形成^[13-14]。

1.3.2 线粒体自噬受体介导的通路

线粒体自噬受体(Mitophagy Receptors)多位于线粒体外膜上,通过 LIR 与 LC3 相连介导自噬体识别并包裹线粒体从而启动自噬^[15]。在酵母中发现的第一个线粒体自噬受体是自噬相关蛋白 32 (Autophagic Related Protein 32, Atg32),随后在哺乳动物中也鉴定出了多个线粒体自噬受体,如与缺氧引起的线粒体自噬有关的受体 BNIP3 (Bcl-2 and

图1 线粒体自噬模式图^[4]Figure 1 Mechanistic overview of mitophagy^[4]

Adenovirus E1B 19 kDa-Interacting Protein 3)、BNIP3L (BNIP3-Like Protein)和 FUNDC1 (FUN14 Domain-Containing Protein 1), 以及 2 种线粒体内膜蛋白、与胆汁淤积引起的线粒体自噬有关的受体 PHB2 (Prohibitin 2)和与肿瘤相关的线粒体自噬受体心磷脂(Cardiolipin)^[4,16-18]。但这些受体是如何调控线粒体自噬的具体机制尚未阐明。

2 线粒体自噬与病毒感染

2.1 丙肝病毒

丙肝病毒(Hepatitis C Virus, HCV)常引起人病毒性肝炎,患者可进一步发展为肝硬化和肝癌,在我国 HCV 引起的肝癌造成了每年极大的经济负担和损失,是一种危害性极大的病原体^[19]。现有研

究表明, HCV 可通过多种途径引起线粒体自噬。Kim 等发现 HCV 感染肝细胞诱导依赖 PINK1-PRKN 的线粒体自噬,激活的线粒体自噬可增加病毒复制^[19]。Jassey 等报道 HCV 的非结构蛋白 5A 通过提高 ROS 的产生来激活线粒体自噬^[20]。另外, HCV 还可以通过激活动力学相关蛋白 1 (Dynamic-Related Protein 1, Drp1)依赖的线粒体分裂介导线粒体自噬,减轻宿主细胞的凋亡,实现 HCV 的慢性感染^[21]。上述研究表明线粒体自噬与 HCV 的致病机理密切相关。Kim 等进一步研究还发现人参皂苷 Rg3 可作为抗 HCV 的候选药物,其通过调节 HCV 引起的异常线粒体分裂和线粒体自噬,从而抑制 HCV 的传播^[22]。

2.2 人副流感病毒 3 型

人副流感病毒 3 型(Human Parainfluenza Virus 3, HPIV 3)是导致儿童呼吸道感染的主要病原体之一, 目前尚无有效的抗病毒手段。Ding 等发现 HPIV 3 的基质蛋白(Matrix Protein)通过与线粒体蛋白质翻译延长因子 TUFM 相互作用而转位至线粒体, 并与 LC3 连接, 基质蛋白则进一步介导线粒体自噬来干扰 RLR 模式识别受体信号传导, 抑制宿主抗病毒 IFN 反应, 从而有利于病毒自身复制^[23]。另外, HPIV 3 的磷蛋白通过与突触小体相关蛋白相互作用破坏其与突触融合蛋白结合, 阻止线粒体自噬体与溶酶体的融合, 促进子代病毒的产生^[23](图 2)。这是首次发现病毒蛋白可以充当线粒体自噬受体, 开启了病毒调控宿主免疫的新思路。

2.3 人类免疫缺陷病毒

人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)是获得性免疫缺陷综合征的病原体, 除了攻击人免疫系统外, HIV 还会攻击中枢神经系统, 造成患者认知障碍, 近期研究显示这些神经性改变与 HIV 介导的线粒体自噬有关^[26-28]。HIV1 型单链 RNA (ssRNA)通过激活小胶质细胞中的 NLRP3 炎性小体, 增加 ROS 的产生并且导致线粒体膜去极化, 接着激活经典线粒体自噬途径 PINK1-PRKN 通路以防止炎症过度活化, 这是宿主的早期反应; 但随着小胶质细胞长时间暴露于 ssRNA, 自噬受到抑制, 最终导致宿主慢性炎症状态的产生^[26]。然而在星形胶质细胞中, 线粒体自噬的激活可以抵消 HIV1 型感染引起的线粒体损伤和细胞死亡^[27]。Teodorof-Diedrich 等报道 HIV 蛋白 gp120 和 Tat 虽激活原代神经元线粒体自噬, 但抑制线粒体与溶酶体融合, 引起线粒体损伤和线粒体动力学改变, HIV 通过劫持神经元线粒体自噬, 最终导致神经元变性, 继而引发神经性疾病^[28]。另外, Jin 等研究发现天然免疫限制因子 Tetherin 是 I 型 IFN 诱导产生的 II 型跨膜蛋白, Tetherin 通过

调节线粒体自噬启动从而限制 HIV 复制^[29]。

2.4 其他病毒

除上述提到的几种病毒, Wang 等研究发现汉坦病毒激活线粒体自噬的方式与 HPIV 3 型类似, 汉坦病毒的糖蛋白通过与线粒体相互作用触发线粒体自噬, 抑制 RLR 信号传导, 从而抑制 I 型 IFN 应答, 汉坦病毒的核衣壳蛋白与突触融合蛋白相互作用, 抑制溶酶体与自噬体融合^[30]。猪繁殖与呼吸综合征病毒可通过促进 Drp1 和 PRKN 表达调控宿主线粒体自噬, 减少宿主细胞凋亡^[31]。人疱疹病毒 8 型是一种致癌病毒, 其编码的病毒干扰素调节因子 1 可直接与 BNIP3L 结合, 激活线粒体自噬以增加其在宿主体内的复制^[32]。

3 线粒体自噬与细菌感染

3.1 铜绿假单胞菌

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*)作为重要的条件致病菌, 在人体内分布广泛, 是引起医院感染的主要病原菌之一, 给临床诊治带来了严峻考验。Jabir 等报道 *P. aeruginosa* 通过 III 型分泌系统引起线粒体损伤, 导致 ROS 和线粒体 DNA (mtDNA)释放, 继而触发 NLRC4 炎症反应; 同时线粒体自噬被激活, 通过清除受损线粒体来下调 NLRC4 炎性小体引起的炎症反应^[33-34]。此外, *P. aeruginosa* 铁载体 Pyoverdine 是其重要的毒力因子, 能够破坏宿主细胞的线粒体稳态, 从而激活线粒体自噬, 而活化的线粒体自噬增强了宿主抵御 Pyoverdine 所引起的毒性反应^[35]。

3.2 结核分枝杆菌

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, *M. tuberculosis*)是引起结核病的病原体, 目前仍然是一个全球性公共卫生问题, 每年可导致数百万人死亡, 因此需要更进一步地理解结核分枝杆菌的感染机制。Manzanillo 等报道泛素连接酶 Parkin 多态性与胞内细菌清除密切相关, 进一步研究发现 PRKN 分子通过蛋白酶体与选择性自噬途径介导对 *M. tuberculosis* 的胞内清除作用, 并提示与线粒

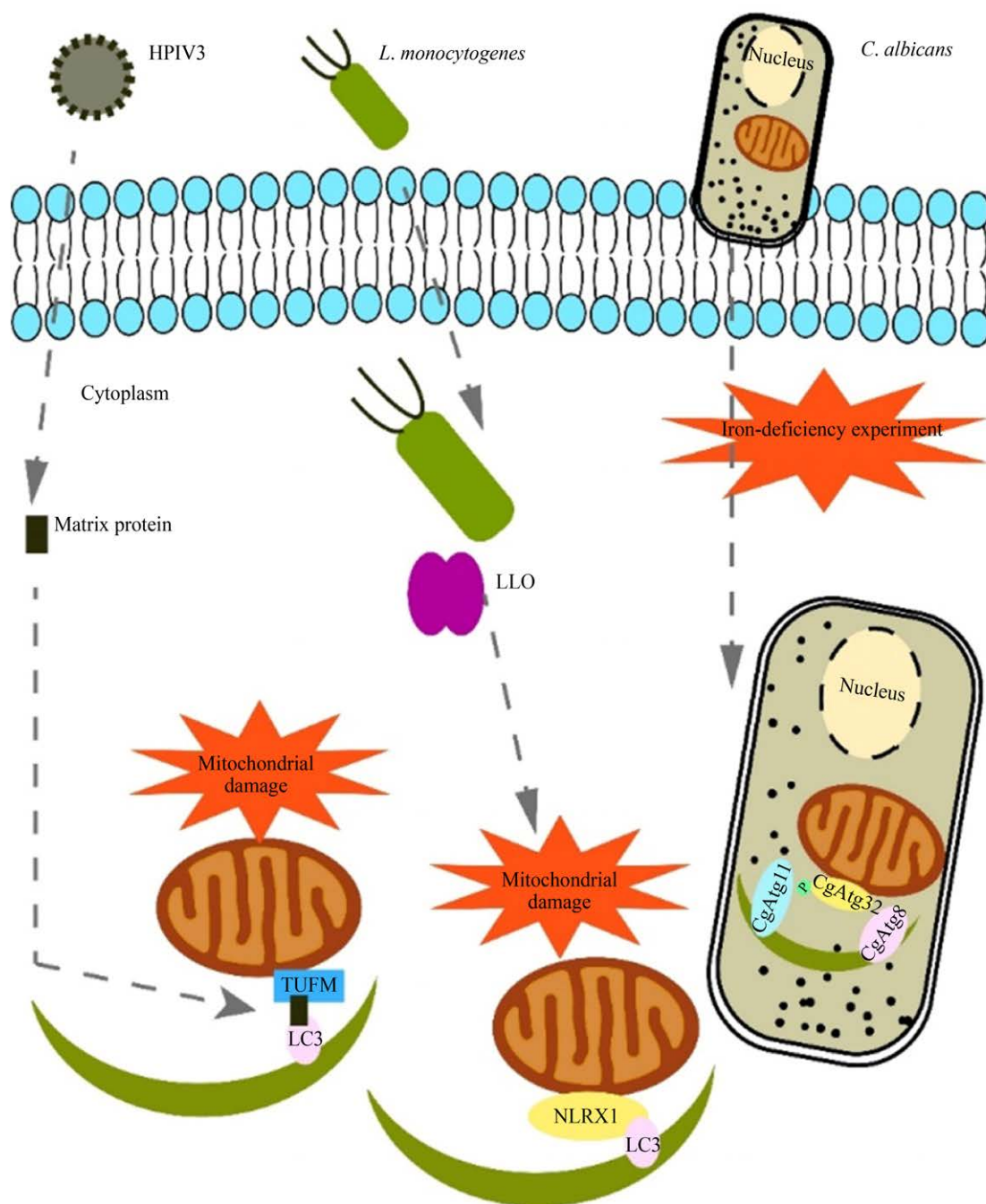


图2 几种病原体介导的线粒体自噬模式图^[23-25]

Figure 2 The model for several pathogen-induced mitophagy^[23-25]

体自噬有关^[36]。Orvedahl 等通过 siRNA 高通量测序技术发现 Smurf1 作为新的识别调控因子在 PRKN 介导的线粒体自噬中可能发挥重要作用^[37]。这一发现在后续的研究中得到了证实：在 *M. tuberculosis* 感染巨噬细胞模型中，Smurf1 作为桥联分子连接

自噬受体 NBR1 和 LC3，介导选择性自噬的发生，帮助宿主抵抗 *M. tuberculosis* 感染^[38]。

3.3 李斯特菌

李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*) 是一种人畜共患的胞内病原体，常引起食源性感

染。*L. monocytogenes* 感染机体早期可引起线粒体早期动态活动——线粒体分裂, 研究发现这一变化与常见调节分裂蛋白 Drp1 无关, 而由 Mic10 蛋白介导^[39]。随着感染的继续, *L. monocytogenes* 可引起线粒体自噬, Zhang 等研究发现 *L. monocytogenes* 侵入宿主细胞后释放溶血素 (Listeriolysin O, LLO), 可导致线粒体自噬激活; 研究结果显示 *L. monocytogenes* 引起的线粒体自噬并非由经典的线粒体自噬通路或已报道的线粒体自噬受体介导, 而是由一种新型的线粒体自噬受体 NLRX1 介导^[24]。NLRX1 是目前 NLR 家族中唯一定位在线粒体膜上的成员, 其通过 LIR 结构域与 LC3 相连启动线粒体自噬; 激活的线粒体自噬通过清除受损的线粒体从而减少 ROS 的产生, 同时也减少了宿主对 *L. monocytogenes* 的杀伤作用, 有利于该菌的复制^[24] (图 2)。

4 线粒体自噬与真菌感染

目前, 关于线粒体自噬在真菌感染中的作用机制研究很少, 以真菌中较常见的光滑念珠菌 (*Candida glabrata*, *C. albicans*) 为代表。光滑念珠菌是一种条件致病菌, 当宿主免疫缺陷或抵抗力下降时可引起宿主局部或全身感染^[25]。Nagi 等发现 *C. albicans* 通过激活线粒体自噬补充氨基酸来补偿缺铁环境下引起的毒性减弱, 从而有利于 *C. albicans* 的持续性感染^[25]。进一步研究显示 *C. albicans* 的线粒体自噬与几种 Atg 蛋白有关, 包括 Atg32 同源物 (CgAtg32)、Atg8 同源物 (CgAtg8) 和 Atg11 同源物 (CgAtg11), 其中 CgAtg32 的磷酸化是 *C. albicans* 激活线粒体自噬的关键环节, 并且 *C. albicans* 通过激活线粒体自噬清除 ROS 以延长自身寿命, 而谷胱甘肽则通过抑制线粒体自噬来调节 *C. albicans* 的存活^[25] (图 2)。这一研究对于探索线粒体自噬对真核单细胞生物的作用具有重要意义。

5 总结

线粒体自噬作为近年来选择性自噬研究的代

表, 在感染性疾病中的作用机制是当下研究的热点。据现有研究表明, 线粒体自噬在病原体感染过程中的作用十分重要, 通过多方面、多途径影响感染的进程。近年来, 国内外的研究热点是探索线粒体自噬的新的调控通路, 研究发现部分因子不仅调控线粒体自噬, 而且在先天免疫中也具有重要作用, 这与线粒体自噬和炎症的关系有关。线粒体损伤后释放 mtDNA 会引起过度的炎症反应, 而线粒体自噬可以防止受损线粒体的积累从而减轻炎症反应, 因此病原体已进化出多种机制胁迫线粒体自噬调控宿主免疫, 以利于其复制。另外, 随着研究的深入, 越来越多的证据表明许多因子既是线粒体自噬的调控蛋白, 同时也参与异噬的调节, 而异噬是机体清除病原体的重要机制。但目前关于病原体如何调控二者的信号关联通路还有待进一步阐明, 这可能是未来研究的重点方向。因此, 深入研究线粒体自噬在感染性疾病致病过程中的作用机制, 有望为将来开发新的抗感染防治策略提供重要的理论基础。

REFERENCES

- [1] Waldman AJ, Balskus EP. The human microbiota, infectious disease, and global health: challenges and opportunities[J]. ACS Infectious Diseases, 2018, 4(1): 14-26
- [2] Dimmer KS, Scorrano L. (De)constructing mitochondria: what for?[J]. Physiology, 2006, 21(4): 233-241
- [3] Pickles S, Vigié P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance[J]. Current Biology, 2018, 28(4): R170-R185
- [4] Cho DH, Kim JK, Jo EK. Mitophagy and innate immunity in infection[J]. Molecules and Cells, 2020, 43(1): 10-22
- [5] Li Q, Fang Y, Zhu P, Ren CY, Chen H, Gu J, Jia YP, Wang K, Tong WD, Zhang WJ, et al. *Burkholderia pseudomallei* survival in lung epithelial cells benefits from miRNA-mediated suppression of ATG10[J]. Autophagy, 2015, 11(8): 1293-1307
- [6] Stolz A, Ernst A, Dikic I. Cargo recognition and trafficking in selective autophagy[J]. Nature Cell Biology, 2014, 16(6): 495-501
- [7] Kim BW, Kwon DH, Song HK. Structure biology of selective autophagy receptors[J]. BMB Reports, 2016, 49(2): 73-80
- [8] Gustafsson ÅB, Dorn II GW. Evolving and expanding the

- roles of mitophagy as a homeostatic and pathogenic process[J]. *Physiological Reviews*, 2019, 99(1): 853-892
- [9] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2008, 183(5): 795-803
- [10] Harper JW, Ordureau A, Heo JM. Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(2): 93-108
- [11] McLelland GL, Fon EA. MFN₂ retrotranslocation boosts mitophagy by uncoupling mitochondria from the ER[J]. *Autophagy*, 2018, 14(9): 1658-1660
- [12] Heo JM, Ordureau A, Paulo JA, Rinehart J, Harper JW. The PINK1-PARKIN mitochondrial ubiquitylation pathway drives a program of OPTN/NDP52 recruitment and TBK1 activation to promote mitophagy[J]. *Molecular Cell*, 2015, 60(1): 7-20
- [13] Moore AS, Holzbaur ELF. Dynamic recruitment and activation of ALS-associated TBK1 with its target optineurin are required for efficient mitophagy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(24): E3349-3358
- [14] Tan EHN, Tang BL. Rab7a and mitophagosome formation[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 224
- [15] Yamaguchi O, Murakawa T, Nishida K, Otsu K. Receptor-mediated mitophagy[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2016, 95: 50-56
- [16] Xiao YT, Zhou Y, Lu Y, Zhou KJ, Cai W. PHB2 interacts with LC3 and SQSTM1 is required for bile acids-induced mitophagy in cholestatic liver[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(2): 160
- [17] Kanki T, Wang K, Cao Y, Baba M, Klionsky DJ. Atg32 is a mitochondrial protein that confers selectivity during mitophagy[J]. *Developmental Cell*, 2009, 17(1): 98-109
- [18] Praharaj PP, Naik PP, Panigrahi DP, Bhol CS, Mahapatra KK, Patra S, Sethi G, Bhutia SK. Intricate role of mitochondrial lipid in mitophagy and mitochondrial apoptosis: its implication in cancer therapeutics[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, 76(9): 1641-1652
- [19] Kim SJ, Syed GH, Siddiqui A. Hepatitis C virus induces the mitochondrial translocation of Parkin and subsequent mitophagy[J]. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(3): e1003285
- [20] Jassey A, Liu CH, Changou CA, Richardson CD, Hsu HY, Lin LT. Hepatitis C virus non-structural protein 5A (NS5A) disrupts mitochondrial dynamics and induces mitophagy[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 290
- [21] Kim SJ, Syed GH, Khan M, Chiu WW, Sohail MA, Gish RG, Siddiqui A. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote viral persistence[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(17): 6413-6418
- [22] Kim SJ, Jang JY, Kim EJ, Cho EK, Ahn DG, Kim C, Park HS, Jeong SW, Lee SH, Kim SG, et al. Ginsenoside Rg3 restores hepatitis C virus-induced aberrant mitochondrial dynamics and inhibits virus propagation[J]. *Hepatology*, 2017, 66(3): 758-771
- [23] Ding BB, Zhang LL, Li ZF, Zhong Y, Tang QP, Qin YL, Chen MZ. The matrix protein of human parainfluenza virus type 3 induces mitophagy that suppresses interferon responses[J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 21(4): 538-547.e4
- [24] Zhang YF, Yao YK, Qiu XX, Wang GD, Hu Z, Chen SY, Wu ZX, Yuan N, Gao HC, Wang JR, et al. *Listeria* hijacks host mitophagy through a novel mitophagy receptor to evade killing[J]. *Nature Immunology*, 2019, 20(4): 433-446
- [25] Nagi M, Tanabe K, Nakayama H, Ueno K, Yamagoe S, Umeyama T, Ohno H, Miyazaki Y. Iron-depletion promotes mitophagy to maintain mitochondrial integrity in pathogenic yeast *Candida glabrata*[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1259-1271
- [26] Rawat P, Teodorof-Diedrich C, Spector SA. Human immunodeficiency virus Type-1 single-stranded RNA activates the NLRP3 inflammasome and impairs autophagic clearance of damaged mitochondria in human microglia[J]. *Glia*, 2019, 67(5): 802-824
- [27] Ojeda DS, Grasso D, Urquiza J, Till A, Vaccaro MI, Quarleri J. Cell death is counteracted by mitophagy in HIV-productively infected astrocytes but is promoted by inflammasome activation among non-productively infected cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2633
- [28] Teodorof-Diedrich C, Spector SA. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 and tat induce mitochondrial fragmentation and incomplete mitophagy in human neurons[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(22): e00993-18
- [29] Jin SH, Tian S, Luo M, Xie WH, Liu T, Duan TH, Wu YX, Cui J. Tetherin suppresses type I interferon signaling by targeting MAVS for NDP52-mediated selective autophagic degradation in human cells[J]. *Molecular Cell*, 2017, 68(2): 308-322.e4
- [30] Wang KR, Ma HW, Liu H, Ye W, Li Z, Cheng LF, Zhang L, Lei YF, Shen LX, Zhang FL. The glycoprotein and nucleocapsid protein of hantaviruses manipulate autophagy flux to restrain host innate immune responses[J]. *Cell Reports*, 2019, 27(7): 2075-2091.e5
- [31] Li SF, Wang JX, Zhou A, Khan FA, Hu L, Zhang SJ. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus triggers mitochondrial fission and mitophagy to attenuate apoptosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56002-56012
- [32] Vo MT, Smith BJ, Nicholas J, Choi YB. Activation of NIX-mediated mitophagy by an interferon regulatory factor homologue of human herpesvirus[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3203
- [33] Jabir MS, Hopkins L, Ritchie ND, Ullah I, Bayes HK, Li D,

- Tourlomousis P, Lupton A, Puleston D, Simon AK, et al. Mitochondrial damage contributes to *Pseudomonas aeruginosa* activation of the inflammasome and is downregulated by autophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11(1): 166-182
- [34] Jabir MS, Ritchie ND, Li D, Bayes HK, Tourlomousis P, Puleston D, Lupton A, Hopkins L, Simon AK, Bryant C, et al. Caspase-1 cleavage of the TLR adaptor TRIF inhibits autophagy and β -interferon production during *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(2): 214-227
- [35] Kirienko NV, Ausubel FM, Ruvkun G. Mitophagy confers resistance to siderophore-mediated killing by *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(6): 1821-1826
- [36] Manzanillo PS, Ayres JS, Watson RO, Collins AC, Souza G, Rae CS, Schneider DS, Nakamura K, Shiloh MU, Cox JS. The ubiquitin ligase parkin mediates resistance to intracellular pathogens[J]. *Nature*, 2013, 501(7468): 512-516
- [37] Orvedahl A, Sumpter Jr R, Xiao GH, Ng A, Zou ZJ, Tang Y, Narimatsu M, Gilpin C, Sun QH, Roth M, et al. Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors[J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 113-117
- [38] Franco LH, Nair VR, Scharn CR, Xavier RJ, Torrealba JR, Shiloh MU, Levine B. The ubiquitin ligase smurf1 functions in selective autophagy of *Mycobacterium tuberculosis* and anti-tuberculous host defense[J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 21(1): 59-72
- [39] Carvalho F, Spier A, Chaze T, Matondo M, Cossart P, Stavru F. *Listeria monocytogenes* exploits mitochondrial contact site and cristae organizing system complex subunit Mic10 to promote mitochondrial fragmentation and cellular infection[J]. *mBio*, 2020, 11(1): e03171-19