

DOI: 10.13376/j.cblls/2025014

文章编号: 1004-0374(2025)02-0118-12

病毒感染调控线粒体自噬的研究进展

兰文静, 段续接, 刘 芮, 刘淑英*

(内蒙古农业大学兽医学院, 农业农村部动物临床诊疗技术重点实验室,
内蒙古自治区基础兽医学重点实验室, 呼和浩特 010018)

摘要: 线粒体是真核细胞中重要的功能性细胞器, 维持其正常形态和功能是保证细胞各种生理活动的必要过程。线粒体自噬能够清除多余或受损的线粒体, 参与机体的许多生理和病理过程, 在控制线粒体质量和抵御病毒感染方面发挥重要的作用。然而, 近年来, 在线粒体自噬相关领域的研究中发现, 一些病毒在与宿主持续共进化的过程中已经发展出不同的策略来操纵宿主细胞的线粒体自噬过程, 从而实现免疫逃逸和自身复制, 以维持病毒的持续性感染, 进而影响相关疾病的发生发展。本文分别从线粒体自噬的激活途径、病毒感染介导线粒体自噬以及病毒调控线粒体自噬促进自身复制的机制等方面进行综述, 旨在阐述病毒介导线粒体自噬的机制及为抗病毒感染提供理论指导。

关键词: 线粒体自噬; 病毒感染; 病毒复制

中图分类号: Q25; Q939.5 **文献标志码:** A

Advances in the mechanism of viral infection-regulated mitophagy

LAN Wen-Jing, DUAN Xu-Jie, LIU Rui, LIU Shu-Ying*

(Key Laboratory of Basic Veterinary Medicine Inner Mongolia Autonomous Region, Key Laboratory of Animal Clinical Diagnosis and Treatment Technology Ministry of Agriculture and Rural Affairs, College of Veterinary Medicine, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China)

Abstract: Mitochondria are important functional organelles in eukaryotic cells, and the maintenance of their normal morphology and function is a necessary process to ensure that the cells carry out various physiological activities. Mitochondrial autophagy removes excess or damaged mitochondria and participates in many physiological and pathological processes in the organism, playing an important role in controlling mitochondrial quality and resisting viral infections. However, in recent years, studies have revealed that some viruses have developed different strategies to manipulate the mitochondrial autophagy process of host cells for immune escape and self-replication in the course of their continuous co-evolution with the host, thus maintaining the persistence of viral infection and in turn affecting the development of related diseases. In this paper, we review the activation pathways of mitochondrial autophagy, virus infection-mediated mitochondrial autophagy, and viral regulation of mitochondrial autophagy to promote self-replication, aiming to elaborate the mechanism of virus-mediated mitochondrial autophagy and provide theoretical guidance for the fight against viral infections.

Key words: mitochondrial autophagy; viral infection; virus replication

收稿日期: 2024-08-05; 修回日期: 2024-10-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(32072819, 32360863); 内蒙古科技重大专项计划(2021ZD0010); 内蒙古草原英才创新团队项目(20151031); 牛羊疫病防控与发育工程创新团队项目(BR22-13-08); 兽医基础与牛羊疫病防控技术研发创新团队项目(NMGIRT2412); 研究生科研创新项目(B20231072Z); 内蒙古自治区教育厅一流学科科研专项项目(YLXKZX-NND-012)

*通信作者: E-mail: liushuying_imau@126.com

自噬 (autophagy) 是一种广泛存在于真核细胞中, 通过分解代谢错误折叠蛋白质、受损细胞器、病原体等物质, 并将其降解来维持细胞内稳态的过程。该概念由比利时科学家 Duve 于 1963 年首次提出^[1]。自噬作为细胞内物质降解及循环利用的生理过程是高度保守的, 将需要被清除的物质包裹到自噬体内, 随后在自噬相关基因的调控下, 与溶酶体结合, 在溶酶体水解酶的作用下被消化降解产生氨基酸、脂肪酸、核苷酸等分解产物, 重新进入机体能量和物质循环^[2-3]。根据自噬底物被运送至溶酶体的途径, 自噬主要分为 3 种类型: 巨自噬 (macroautophagy)、微自噬 (microautophagy) 和分子伴侣蛋白介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)^[4-6]。随着自噬相关研究的深入, 根据待降解底物是否具有特异性, 自噬又可分为选择性自噬和非选择性自噬^[7-8]。根据降解底物类型的不同, 选择性自噬又可分为线粒体自噬 (mitophagy)、内质网自噬 (erphagy)、蛋白酶体自噬 (proteaphagy)、核糖体自噬 (ribophagy)、过氧化物酶体自噬 (pexophagy)、溶酶体自噬 (lysophagy)、脂噬 (lipophagy)、核自噬 (nucleophagy) 和异源自噬 (xenophagy) 等^[9-11]。其中线粒体自噬属于当下研究热点, 也因线粒体在机体中的重要生理功能, 线粒体自噬不仅在维持机体生理活动过程中发挥重要作用, 还参与机体的许多病理过程。

作为决定细胞命运的关键细胞器, 线粒体不仅在活性氧 (ROS) 产生、脂质代谢和钙稳态以及膜电位 ($\Delta\Psi_m$) 维持中起着重要作用^[12-14], 还是能量代谢的主要场所, 参与 ATP 的合成, 以维持细胞的基本生命活动, 因此也被称为细胞的“动力工厂”^[15]。此外, 线粒体在细胞凋亡、宿主先天免疫信号转导和疾病发生等方面也发挥重要作用^[16]。因此, 维持线粒体的标准形态和功能是保证细胞正常进行各种生理活动的必要前提。一旦线粒体发生损伤或功能障碍, 除了会影响机体能量代谢外, 还释放大量的 ROS 自由基或毒性物质, 严重时甚至会导致细胞死亡^[17]。因此, 及时清除细胞内受损或过量的线粒体对控制线粒体质量和维持细胞功能具有重要的作用。目前, 线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 主要通过蛋白质平衡、线粒体自噬、线粒体动力学和线粒体生物发生等方式来维持细胞内线粒体数量及其正常功能的完整性^[18-19]。其中, 机体对受损或功能紊乱的线粒体以自噬的方式选择性清除的自我应答过程被称为线粒体自噬。

2005 年, Lemasters^[20] 观察到线粒体膜电位降低和线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放能诱发自噬, 从而首次提出线粒体自噬。机体在营养匮乏、缺氧、细胞老化、mtDNA 突变积累、钙超载、蛋白质折叠错误、线粒体 ROS 大量累积、炎症过度化和病原微生物入侵时都可以发生线粒体自噬^[21]。一方面, 线粒体自噬可以维持线粒体网络的稳定和细胞在营养缺乏、缺氧、DNA 损伤和病原体入侵等状态下正常的能量代谢, 从而保证细胞的更新修复以及正常功能; 另一方面, 线粒体自噬在细胞凋亡、先天免疫、炎症反应、细胞分化、信号转导和代谢等过程中也发挥关键作用^[22]。

病毒入侵感染机体后会与线粒体发生一系列复杂的相互作用, 引起宿主细胞生理及病理过程的变化。线粒体自噬作为目前细胞生物学和医学领域研究的热点课题, 越来越多的研究聚焦于病毒感染介导的宿主细胞线粒体自噬在机体中扮演的重要角色。作为机体的一种免疫保护机制, 线粒体自噬在抗病毒感染等方面发挥重要作用, 然而, 一些病毒已经发展到可以通过各种直接或间接的策略来操纵宿主细胞线粒体自噬过程^[23], 从而逃避宿主细胞的先天免疫并从中获益。本文将重点阐述线粒体自噬机制及病毒感染介导的线粒体自噬在机体中的作用。

1 线粒体自噬的机制

当线粒体受到内外环境刺激时, 线粒体膜电位降低发生去极化, 损伤后被自噬小体特异性识别并包裹, 最终与溶酶体融合形成线粒体自噬溶酶体, 发生降解。自线粒体自噬被提出以来, 其机制研究受到广泛关注。目前研究发现的线粒体自噬机制通常可分为两类: 泛素依赖性线粒体自噬途径和非泛素依赖性线粒体自噬途径 (图 1)。泛素依赖途径包括 PTEN 诱导的蛋白激酶 1 (PINK1)-Parkin 介导的线粒体自噬和 Parkin 非依赖性线粒体自噬, 非泛素依赖途径包括自噬受体介导的线粒体自噬和线粒体动力学介导的线粒体自噬。

1.1 PINK1-Parkin 介导的泛素依赖性途径

PINK1-Parkin 依赖性线粒体自噬通常被认为是线粒体自噬最经典的途径。PINK1 是一种位于线粒体内膜上的丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 由细胞核 DNA 编码^[24]。PINK1 N 端结构域是线粒体靶信号 (mitochondrial targeting signal, MTS), 其后是疏水跨膜结构域 (transmembrane, TM)^[25]。在生理状态下, PINK1 在 N 端 MTS 和 $\Delta\Psi_m$ 的作用下, 经线粒体

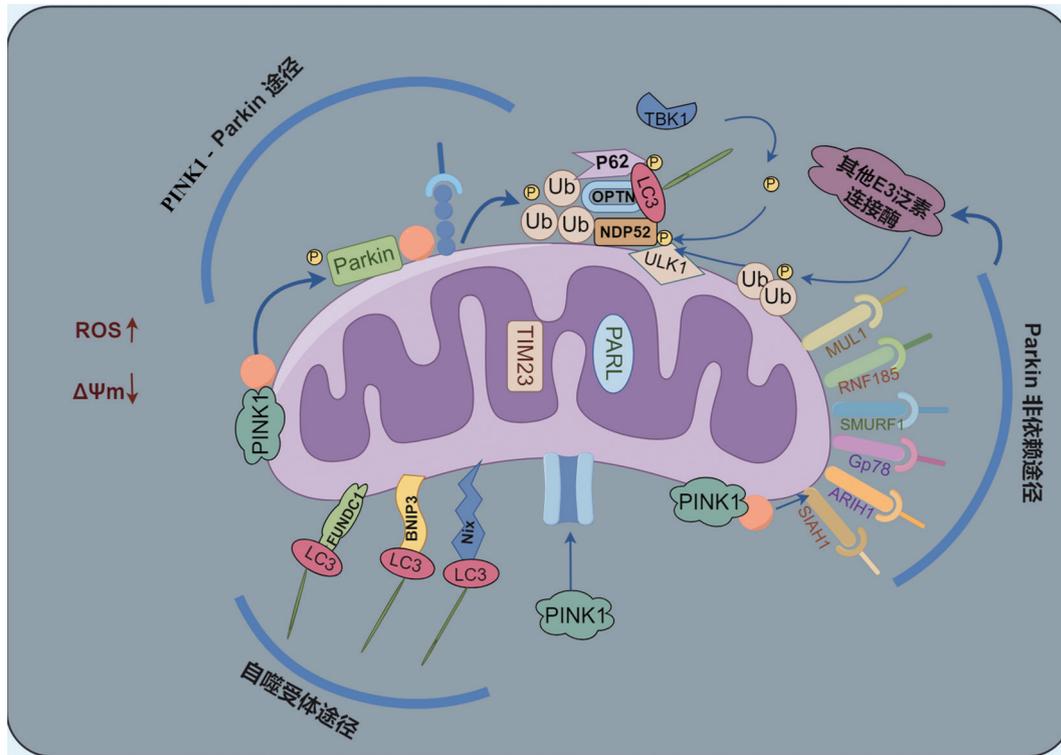


图1 线粒体自噬机制图(本图由Figdraw绘制)

外膜转位酶 (translocase of outer mitochondrial membrane, TOM) 复合体和线粒体内膜转位酶 (translocase of inner mitochondrial membrane, TIM) 复合体被运送至健康的线粒体内膜上, 然后 MTS 被线粒体加工肽酶 (mitochondrial processing peptidase, MPP) 切割的同时到达基质。TM 内的疏水性跨膜螺旋被 PINK1/PGAM5 相关菱形样蛋白酶 (presenilin-associated rhomboid-like protease, PARL) 切割, 剪切后的 PINK1 片段又会被反向释放至细胞质内, 随后被泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 迅速降解^[26-27]。当线粒体受损或去极化时, 首先发生由动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 介导的线粒体分裂, 使受损部分和功能部分分离。受损部分线粒体无法维持正常的跨膜电位, 线粒体膜去极化以及膜电位降低, 导致 PINK1 转运通道受损, 易位被阻断, 最终在线粒体外膜上聚集形成二聚体^[28]。PINK1 二聚体通过磷酸化 Ser228 和 Ser402 位点被激活后又磷酸化其泛素样结构域 (ubiquitin-like domain, UBL) 上的 Ser65 位点^[29]。Parkin 具有环指蛋白 (ringfinger protein, RING) 结构域, 该结构域与 PINK1 Ser65 位点磷酸化的泛素相互作用使 Parkin 构象发生改变, 从而导致 Parkin N 末端 UBL 结构域从其核心结构中释放出来^[30]; 随后,

PINK1 在 UBL 结构域 Ser65 位点磷酸化 Parkin 同时增强其 E3 泛素连接酶活性^[31]。磷酸化的 Parkin 泛素化线粒体外膜蛋白, 如电压依赖性阴离子通道 1 (voltage-dependent anion channel 1, VDAC1)、线粒体融合蛋白 1 (mitofusin-1, Mfn1)、Mfn2, 以及 Ras 同源基因家族成员 C1 (Ras homolog gene family, member C1, RhoC1)^[32]。自噬受体 P62 (sequestosome-1, 又名 SQSTM1/p62)、核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52, NDP52)、视神经蛋白 (optineurin, OPTN)、TAX1 结合蛋白 1 (TAX1 binding protein 1, TAX1BP1) 和 BRCA1 旁基因 1 蛋白 (neighbor of BRCA1 gene protein, NBR1) 等分子具有 LC3 接头蛋白泛素结合结构域 (ubiquitin-binding domain, UBD) 和与 LC3 相互作用的 LIR (LC3-interacting region, LIR) 区, 它们是受损或去极化的线粒体和自噬体之间的桥梁^[33]。自噬受体在自噬开始时一端通过 UBD 连接泛素化的线粒体外膜蛋白, 另一端通过 LIR 区域连接 LC3, 使泛素化的线粒体外膜蛋白与自噬体连接起来, 促使受损或去极化的线粒体被双膜自噬囊泡包裹形成线粒体自噬体, 随后自噬体与溶酶体融合将受损线粒体降解^[34](图 2)。

1.2 Parkin非依赖的泛素依赖性途径

虽然 PINK1-Parkin 轴常在线粒体自噬中发挥核心作用, 但越来越多的证据表明, 该通路中的

Parkin 并不唯一, 在 Parkin 缺失的情况下, 线粒体自噬仍可发挥作用, 这表明存在除了 Parkin 以外的其他 E3 泛素连接酶, 如线粒体 E3 泛素蛋白连接酶 1 (mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1, MUL1)、糖蛋白 78 (glycoprotein 78, Gp78)、SMAD 特异性 E3 泛素蛋白连接酶 1 (SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1, SMURF1)、Ariadne RBR E3 泛素蛋白连接酶 1 (Ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1, ARIH1)、Siah E3 泛素蛋白连接酶 1 (Siah E3 ubiquitin protein ligase 1, SIAH1) 和环指蛋白 185 (ring finger protein 185, RNF185) 等几种清除受损线粒体的关键因子均属于 E3 泛素连接酶, 可定位于受损的线粒体, 并对线粒体外膜蛋白进行泛素化修饰, 触发自噬接头蛋白 OPTN、NDP52 和 P62 等的募集^[35-36]。这些自噬接头蛋白可与泛素化的线粒体外膜蛋白结合, 以非 Parkin 依赖的方式诱导线粒体自噬^[37]。PINK1 将 NDP52、OPTN 招募到线粒体, 它们一旦被募集到线粒体, 会将自噬启动因子类 Unc-51 激酶 1 (Unc-51-like kinase 1, ULK1)、双 FYVE 结构域蛋白

1 (double FYVE-containing protein 1, DFCP1) 和 WD 重复结构域磷酸肌醇结合蛋白 1 (WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 1, WIPI1) 招募到受损线粒体处, 以此来介导自噬泡的生物合成和自噬体膜的扩张与延伸^[33]。随后, 自噬接头分子 OPTN、NDP52 和 P62 等直接通过 LIR 区域与 LC3 相互作用, 将泛素标记的受损线粒体锚定到自噬体中将其降解。E3 泛素连接酶 ARIH1 与 Parkin 属于同一个 RBR (RING-in-between-RING) 家族, 在癌细胞中, ARIH1 通过不依赖于 Parkin 的机制诱导 PINK1 依赖的线粒体自噬^[38]。核突触蛋白相互作用蛋白 1 (Synphilin-1) 可与 PINK1 相互作用并被募集至线粒体中, 触发 Parkin 非依赖性线粒体自噬^[39]。此外, Synphilin-1 被证实可以募集 SIAH-1, 通过 PINK1-Synphilin-1-SIAH-1 轴进一步泛素化线粒体外膜蛋白, 导致 LC3 向线粒体募集, 诱导其自噬。同时, Parkin 的低表达对 Synphilin-1 的募集和 PINK1-Synphilin-1-SIAH-1 介导的线粒体自噬没有影响^[39]。另一项研究在 HeLa 细胞中发现, 复合物

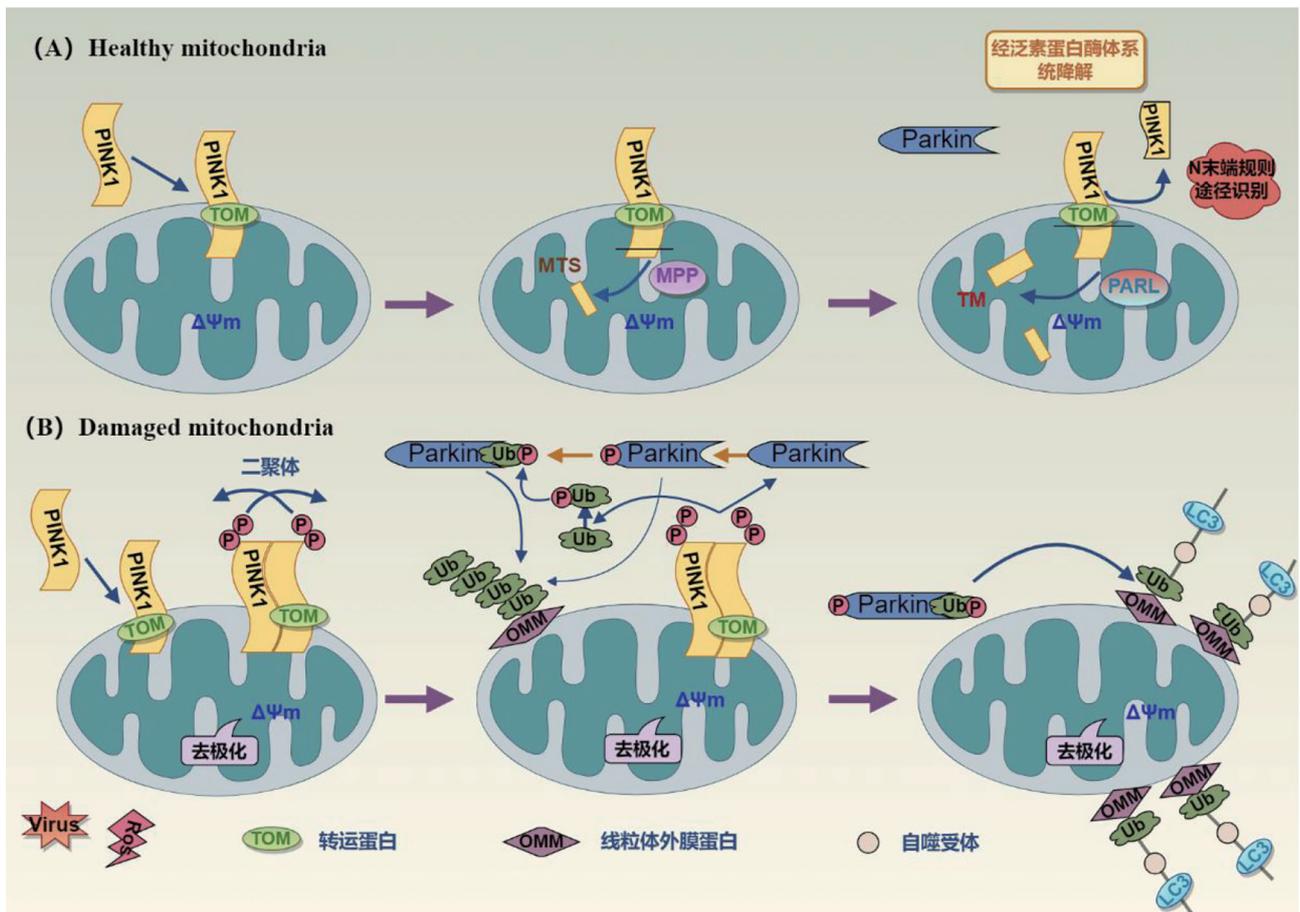


图2 健康和受损的线粒体中PINK1和Parkin介导的线粒体自噬图(本图由Figdraw绘制)

MUL1-UbE2E3 通过 MUL1 的 RING 结构域中包含的 LIR 区与 LC3 蛋白家族结合, 诱导线粒体自噬^[40]。Tu 翻译延伸因子 (Tu translation elongation factor mitochondrial, TUFM) 是一种存在于细胞质和线粒体中的蛋白质, 塞内卡病毒 A 型 (Senecavirus A, SVA) 的 2C 蛋白通过与 TUFM 直接相互作用介导线粒体自噬。TUFM 在被 p62 识别之前需要经过泛素化修饰, E3 泛素连接酶 RNF185 通过其跨膜结构域 1 和 TUFM 相互作用, 催化 TUFM 泛素化, 以启动 SVA 诱导的线粒体自噬。泛素化的 TUFM 被 p62 识别并与其结合, p62 反过来与 MAP1LC3/LC3 相互作用, 从而将 2C 蛋白锚定的线粒体与自噬囊泡连接起来, 以隔离到线粒体中, 最终与溶酶体融合以实现完全的线粒体自噬^[41]。

1.3 自噬受体介导的线粒体自噬

自噬受体分为两类: 一类含有泛素结合结构域, 如 p62、OPTN 和 NDP52; 另一类不含泛素结合结构域, 如靶向活性 Casitas B 细胞淋巴瘤 (Casitas B-lineage lymphoma, c-Cbl)、核受体辅助激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)、BCL2 相互作用蛋白 3 样蛋白 (BCL2 interacting protein 3 like, BNIP3L)、BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2 interacting protein 3, BNIP3)、FUN14 结构域相关蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)、淀粉结合结构域相关蛋白 1 (starch-binding domain-containing protein 1, STBD1) 和抗增殖蛋白 2 (prohibitin 2, PHB2) 等^[42-43]。其中, BNIP3 和 NIX 最初被报道可促进细胞凋亡和坏死, 但随后的研究又揭示它们也是缺氧诱导线粒体自噬的重要介质。与 PINK1-Parkin 介导的泛素依赖性线粒体自噬不同, BNIP3 含有 LIR 区域, 可以直接锚定在线粒体外膜上以不依赖泛素化的方式与 LC3 结合, 启动线粒体自噬, BNIP3 与 LC3 的相互作用需要其残基 Ser17 和 Ser24 的磷酸化^[44]。在氧化磷酸化解偶联剂 CCCP (carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone) 诱导的细胞中, NIX 通过促进线粒体外膜上 GABA A 型受体相关蛋白样 1 (GABA type A receptor associated protein like 1, GABARAP-L1) 的募集以及后者与其 LIR 基序的结合来介导线粒体自噬。ROS 的产生诱导一种小 GTP 酶 Rheb 易位到线粒体, 导致 NIX/LC3 复合物形成, 从而促进线粒体自噬^[45]。FUNDC1 是缺氧诱导的另一种线粒体自噬受体, 其 LIR 结构域附近残基 Tyr18 和 Ser13 的磷酸化可以负向调节 FUNDC1-LC3B 相互作用。在生理状态下, FUNDC1 分别通

过 Src 酪氨酸激酶 (Src tyrosine kinase) 和酪蛋白激酶 2 (casein kinase 2, CK2) 磷酸化 Tyr18 和 Ser13 残基而失活。缺氧条件使 Src 失活, 导致 Tyr18 磷酸化减少, 使得 FUNDC1 与 LC3B 结合, 诱导线粒体自噬^[43]。

1.4 线粒体动力学介导的线粒体自噬

线粒体通过分裂和融合来维持线粒体质量稳态, 且其分裂和融合处于动态平衡, 被称为线粒体动力学。线粒体融合由位于线粒体外膜上的 Mfn1、Mfn2 以及位于线粒体内膜上的视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 调控, 线粒体分裂由 Drp1 调控^[46]。当线粒体动力学被破坏时, 受损线粒体通过自噬实现对自身的清除。正常情况下, 线粒体呈管状, 受损时 Drp1 被募集到线粒体外膜, 并组装成寡聚结构, 驱动线粒体膜收缩和破裂, 导致受损线粒体以分裂的方式从健康的线粒体网络中释放出来, 永久性去极化和不可逆损伤的线粒体通过自噬被清除^[47]。健康的线粒体则通过融合重新回到线粒体网络中, 一些暂时去极化或损伤不严重的线粒体也会被整合到线粒体网络中进行修复, 通过线粒体融合形成一个单一的管状线粒体, 以维持线粒体功能和细胞生物能量的需求^[48]。大多数受损的线粒体直接被线粒体自噬清除后经溶酶体降解, 但一些体积较大的线粒体不能被自噬体包裹, 需要被分裂成小颗粒才能被吞噬和降解。以上整个过程被称为线粒体动力学介导的线粒体自噬。

2 病毒感染介导线粒体自噬的机制

病毒因无细胞结构通过寄生在宿主细胞中维持生命活动, 在其生命周期中调控宿主细胞活动过程及细胞抗病毒防御功能^[49]。线粒体自噬是病毒感染过程中一种重要的细胞反应, 它是机体对病原体的先天防御。然而, 近年来的研究发现, 持续的宿主-病原体共进化导致线粒体自噬呈现双面性。根据病毒、细胞类型或病原体感染的发展阶段不同, 线粒体自噬同时发挥抗病毒和促病毒的双重作用, 这意味着病毒在线粒体自噬抗病毒作用下被清除的同时也利用不同的策略来调控线粒体自噬从而促进自身复制。例如, 一些病毒进化出抑制线粒体自噬的能力, 以逃避降解和免疫反应; 而另一些病毒会诱导线粒体自噬, 但随后它们劫持自噬体作为复制位点, 或操纵线粒体自噬以利用其降解所释放的能量和物质促进病毒颗粒的成熟和分泌, 从而提高其复制和传播效率, 为自身谋取利益。

2.1 病毒抑制线粒体自噬

研究发现, 一些病毒可以通过多种方式抑制线粒体自噬, 从而达到复制和持续感染的目的, 这与病毒类型和感染阶段有关。甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 的基质蛋白 2 (matrix protein 2, M2) 是首个被报道参与调节自噬的病毒蛋白。在 M2 蛋白诱导的线粒体自噬中发现, M2 蛋白离子通道激活后可以阻止自噬体的成熟及向自噬溶酶体的转变, 从而抑制线粒体自噬^[50]。人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 单链 RNA (ssRNA) 及其组分 gp120 和 Tat 虽然可以激活原代神经元线粒体自噬, 但抑制线粒体与溶酶体融合, 从而影响线粒体自噬通量。此外, HIV 产生的病毒辅助 Nef 蛋白也可通过与 BECN1 结合抑制自噬体的成熟及其向自噬溶酶体的转变^[51]。丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 刺激 PINK1 和 Parkin 的表达并触发 Parkin 易位到线粒体外膜上, 诱导线粒体自噬。然而, 有研究报道, HCV 核心蛋白与 Parkin 存在物理相互作用, 通过与 Parkin 结合来阻止 Parkin 向线粒体的易位, 并以此抑制 HCV 诱导的线粒体自噬^[52]。B 组柯萨奇病毒 (coxsackievirus B group, CVB) 这种无包膜病毒可导致含有病毒成分的可溶性外泌微囊泡 (extracellular microvesicles, EMV) 释放。CVB 入侵机体后会造成线粒体损伤, 激活 PINK1-Parkin 泛素依赖途径, 形成的线粒体自噬小体将病毒成分包裹其中, 但自噬小体与溶酶体融合及发生降解的阶段却受到抑制, 反而以 EMV 的形式逸出细胞, 使病毒得以进一步扩散^[53]。人副流感病毒 3 型 (human parainfluenza virus 3, HPIV3) 的磷蛋白 (P) 通过与突触小体相关蛋白 29 (synaptosome associated protein 29, SNAP29) 相互作用抑制其与突触融合蛋白 17 (syntaxin 17, STX17) 结合, 从而阻止这两种宿主蛋白介导的线粒体自噬小体与溶酶体的融合, 促进病毒的自身复制^[54]。汉坦病毒 (Hantavirus, HTNV) 的核衣壳蛋白 (nucleocapsid protein, NP) 和糖蛋白 (glycoprotein, Gn) 会竞争性与 LC3 结合, 结合的 LC3 抑制 Gn 介导的线粒体自噬小体的形成, 并与 SNAP29 相互作用, 抑制自噬小体与溶酶体融合^[55]。在上述这些研究中, 病毒都是在与宿主细胞不断博弈的过程中通过各种巧妙的手段抑制线粒体自噬, 从而逃避宿主细胞的清除来促进自身复制。

2.2 病毒诱导线粒体自噬

因病毒类型及其所处宿主环境的复杂性, 一些病毒可以通过不同的机制诱导线粒体自噬; 除此之

外, 同一病毒也可以通过操纵线粒体自噬的不同阶段来诱导线粒体自噬。

2.2.1 病毒通过 PINK1-Parkin 途径诱导线粒体自噬

许多病毒通过激活 PINK1-Parkin 信号通路启动线粒体自噬。HCV 通过刺激 Drp1 (Ser616) 的磷酸化, 促进 Drp1 和线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF) 基因表达, 同时促进 Drp1 募集到线粒体, 导致线粒体分裂水平上调, PINK1 和 Parkin 表达量上调, 同时 Parkin 易位至线粒体外膜, 诱导 PINK1/Parkin 线粒体自噬^[56]。同样, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 也以类似的途径激活 PINK1-Parkin 诱导的线粒体自噬, 首先 HBV 诱导线粒体核周聚集, 并通过刺激其 Ser616 位点的磷酸化触发 Drp1 诱导的线粒体易位, 导致线粒体裂变, 刺激 Parkin、PINK1 和 LC3 的表达, 使 Parkin 募集到线粒体外膜诱导线粒体自噬^[56]。委内瑞拉马脑炎病毒 (Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) 通过 PINK1-Parkin 途径诱导线粒体自噬, 在其感染的人类星形细胞瘤细胞 (U87MG) 和非洲绿猴肾细胞 (Marc145) 中发现 Drp1、PINK1 和 Parkin 在线粒体分裂片段中大量富集^[57]。在登革病毒 (Dengue virus, DENV) 感染的肝细胞系中, DENV 的非结构蛋白 4B (NS4B) 通过使 Drp1 失活来诱导线粒体的伸长, 从而改变线粒体膜的动态变化, 随后启动 PINK1-Parkin 线粒体自噬, 以促进病毒感染^[58]。猪传染性肠胃炎病毒 (transmissible gastroenteritis virus, TGEV) 通过上调一个编码家族性帕金森病的致病基因 (PARK7/DJ-1) 诱导线粒体自噬, 促进病毒复制^[59]。猪瘟病毒 (classical swine fever virus, CSFV) 感染下调 Mfn2 基因表达, 通过刺激 PINK1/Parkin 的表达和线粒体易位, 激活 PINK1-Parkin 通路^[60]。新城疫病毒 (Newcastle disease virus, NDV) 以时间依赖性的方式将线粒体动力学的平衡从融合转变为裂变, 随后, PINK1-Parkin 依赖性线粒体自噬被激活^[61]。除此之外, IAV、CVB、猪繁殖与呼吸综合征病毒 (porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)、爱泼斯坦-巴尔病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 等均可通过 PINK1-Parkin 诱导线粒体自噬^[53, 62-64]。

2.2.2 病毒蛋白直接诱导线粒体自噬

除了利用宿主触发 PINK1-Parkin 信号通路介导线粒体自噬外, 一些病毒还可以通过自身的病毒蛋白直接诱导线粒体自噬。这类病毒通常利用其编码的蛋白作为线粒体自噬适配器, 与自噬受体和

LC3 结合, 启动线粒体自噬^[65]。HPIV3 的基质蛋白 M 可以易位到线粒体, 并与线粒体 TUFM 直接相互作用, 招募 LC3 形成自噬体, 激活线粒体自噬以促进病毒复制^[53]。人类疱疹病毒 8 型 (human herpes virus 8, HHV-8) 编码的 vIRF-1 蛋白直接与 NIX 和 LC3 结合, 激活线粒体自噬^[66]。HCV 的非结构蛋白 5A (NS5A) 在机体感染后触发 Parkin 转位至线粒体外膜, 诱导线粒体自噬。IAV 的 M2 蛋白在 HCT116 和 A549 细胞中通过 LIR 结构域与 LC3 相互作用招募 LC3 形成自噬体, 随后其 PB1-F2 蛋白 (polymerase basic protein 1-frame 2) 与 TUFM 相互作用诱导线粒体自噬^[67]。此外, HTNV 的 Gn 易位到线粒体并与 TUFM 相互作用, 募集 LC3 激活 Parkin 非依赖性的线粒体自噬^[55]。DENV NS4B 通过失活 DRP1 促进线粒体伸长, 进而诱导线粒体自噬, 刺激 DENV 感染。严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (SARS-CoV-2) 的病毒蛋白编码开放阅读框 -9b (ORF-9b) 可以定位于线粒体, 引起线粒体的延长并与 LC3 相互作用引发线粒体自噬, 加速其复制^[68]。因此, 一些病毒在感染机体的过程中已经进化出不同的策略来抵御宿主的抗病毒性, 且病毒介导的线粒体自噬在病毒复制中也发挥重要作用, 其病毒成分可能成为抗病毒治疗的关键靶点。

3 病毒诱导线粒体自噬调控自身复制的机制

通常在病毒感染早期, 机体通过线粒体自噬清除受损线粒体, 维持细胞代谢, 同时降解病毒颗粒, 以避免病毒持续感染和细胞凋亡。如在猪流行性腹泻病毒 (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV) 感染早期, 可以通过线粒体自噬抑制猪空肠上皮细胞中的 PEDV 感染^[69]。在星形胶质细胞中, 线粒体自噬的激活通过抑制病毒复制来抵消 HIV1 型感染引起的线粒体损伤和细胞死亡^[70]。然而, 在病毒感染后期, 病毒诱导的线粒体自噬增强, 过度的线粒体自噬反而成为诱导细胞凋亡并促进病毒复制的一种手段。

3.1 病毒诱导的线粒体自噬通过抑制 I 型干扰素反应促进病毒复制

先天免疫是宿主抵御病原体入侵机体的第一道防线, 是机体为识别和消灭病原体做出的快速反应。病毒感染机体时, 宿主细胞通过一系列天然免疫系统的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 激活下游免疫相关信号

通路。这些受体通常分布在细胞膜上或细胞质中, 包括 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、视黄酸诱导基因 I 样受体 (retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors, RLRs) 和 NOD 样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs)^[71]。在病毒感染过程中, 病毒的 PAMPs 被 PRRs 识别, 然后与位于线粒体外膜上的线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 结合并将其激活, 随后募集并触发 TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6)、TBK1 和 TAK1 结合蛋白诱导的 I 型干扰素 (type I interferon, IFN-1) 分泌^[72]。

IFN-1 是机体受到病毒或其他干扰素诱导剂刺激后产生的一种糖蛋白, 其是抗病毒的核心步骤, 在病毒感染过程中对宿主细胞的存活至关重要。相应地, 一些病毒发展出了多种策略来拮抗 IFN-1 的产生, 其诱导的线粒体自噬促进 MAVS 降解, 低水平的 MAVS 通过阻断其下游信号通路抑制 IFN-1 的分泌, 进而抑制抗病毒蛋白的产生, 促进病毒复制, 整个过程中不同的病毒利用不同的机制诱导线粒体自噬以抑制 IFN-1 的产生^[65]。麻疹病毒 (measles virus, MEV) 感染诱导 P62 介导的线粒体自噬降解 MAVS, 从而减弱 RLR 信号通路, 促进病毒复制, 沉默 P62 表达可抑制线粒体自噬, 恢复 MAVS 表达^[73]。在 CVB3 感染诱导的线粒体自噬中, MAVS 被 CVB3 2A 非依赖的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) 切割, 并且这种切割能抑制 RLR 信号, 促进病毒复制^[73]。HBV 诱导 Parkin 依赖的线粒体自噬, 募集线性泛素组装复合物 (linear ubiquitin assembly complex, LUBAC) 到线粒体并破坏 MAVS 信号小体, 从而抑制 IFN-1 合成, 促进自身复制。此外, 病毒蛋白在诱导线粒体自噬以抑制 IFN-1 方面也发挥重要作用。例如, IAV 的基质蛋白 PB1-F2 通过与线粒体自噬受体 TUFM 和 LC3 相互作用诱导线粒体自噬, 进而抑制 IFN-1 分泌, 使得病毒得以增殖^[67]。HPIV3 基质蛋白 M 转移到线粒体, 通过与 TUFM 相互作用诱导线粒体自噬, 干扰 RIG-I 信号通路, 从而抑制线粒体自噬依赖的 I 型干扰素反应以实现自身复制^[54]。CSFV 非结构蛋白 (NS3) 可与乳酸脱氢酶 B (lactate dehydrogenase-B, LDHB) 相互作用, Fan 等^[74]发现抑制 CSFV 感染的猪肾上皮细胞 (PK-15) 和猪肺泡巨噬细胞 (3D4/2) 中的 LDHB 可促进 Mfn2 蛋白的泛素化, 从而诱导线粒体自噬,

而 LDHB 诱导的线粒体自噬会抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 使细胞因子 IFN- α 、IFN- β 和 TNF 的释放减少, 从而促进 CSFV 的复制。HHV-8 的 vIRF-1 蛋白和 SARS-CoV-2 的 ORF10 蛋白通过与线粒体上的自噬受体 NIX 结合, 激活线粒体自噬, 导致 MAVS 降解, 进而抑制 I 型干扰素分泌, 促进病毒复制^[75]。

cGAS-STING DNA 信号通路是先天免疫系统的组成部分, 生理条件下, 线粒体应激或 Bcl-2 相关 X 蛋白 (BAX) 和 Bcl-2 同源拮抗剂 / 杀伤剂 BAK 的激活可导致 mtDNA 释放, 一旦进入细胞质, mtDNA 就与 DNA 感应蛋白环状 GMP-AMP 合酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS) 结合, 该蛋白催化 ATP 和 GTP 产生二级信使 2'3' 环状 GMP-AMP (2'3'-cGAMP), cGAMP 招募内质网上的接头分子 STING 并与其结合导致 TBK1 激酶的激活, 活化的 TBK1 磷酸化转录因子干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF-3) 诱导 IFN-1 反应^[76]。一些病毒通过激活线粒体自噬来降解损伤线粒体, 从而使线粒体上的 MAVS 和释放进入胞质的 mtDNA 减少, 进而抑制 IFN-1 反应, 促进自身复制。例如, 在 DNA 病毒中, EBV 编码的一种含锌指结构域和环指结构域 1 泛素样蛋白 (ubiquitin like with PHD and ring finger domains 1, BHRF1) 的过表达可以诱导 HeLa 细胞线粒体自噬, 并阻断由活性 STING 和 MAVS 触发的 IFN-1 生成, 从而促进病毒复制^[77]。单纯疱疹病毒 1 型 (Herpes simplex virus type 1, HSV-1) 可以通过其编码的保守核酸酶 UL12.5 迅速降解宿主细胞的 mtDNA, 诱导线粒体自噬, 使 mtDNA 不与 cGAS 结合激活下游 STING 信号通路, 从而抑制 IFN-1 反应, 促进自身复制^[78]。此外, DENV、流感病毒 (influenza virus)、寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV) 等 RNA 病毒也可以通过 cGAS-STING DNA 信号通路诱导线粒体自噬, 进而抑制 IFN-1 的产生, 促进自身复制^[79]。

3.2 病毒诱导的线粒体自噬通过抑制细胞凋亡促进病毒复制

细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种, 是宿主抵抗病毒感染的另一个重要过程, 可分为外源性细胞凋亡和内源性细胞凋亡。外源性细胞凋亡通过肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 家族的死亡受体触发; 内源性细胞凋亡由氧化应激、DNA 损伤、细胞因子剥夺、细胞色素 C (cytochrome C, CYCS)

释放、线粒体跨膜电位损伤等激活。这些凋亡信号汇聚在一起会触发线粒体外膜通透化 (mitochondrial outer membrane permeabilisation, MOMP)。MOMP 主要由促凋亡蛋白 Bcl-2 家族控制, 被激活后可促进 CYCS 和其他线粒体因子释放到胞质中, 最终导致效应半胱天冬酶的产生和随后的细胞死亡^[80]。多项研究揭示病毒触发线粒体自噬以阻止细胞凋亡, 从而促进病毒感染和疾病的传播。MEV 疫苗株感染诱导线粒体自噬, 导致细胞质中 CYCS 的释放减少, 阻断非小细胞肺癌细胞的促凋亡级联反应, 从而维持 MEV 在非小细胞肺癌细胞中的复制^[81]。TGEV 诱导的线粒体自噬可以清除 ROS, 减轻细胞凋亡, 从而增强 TGEV 对猪上皮细胞的感染, 促进其复制^[59]。HHV-8 编码的 vIRF-1 可直接与线粒体自噬受体 NIX 结合并激活 NIX 介导的线粒体自噬, 促进损伤线粒体的清除, 从而抑制细胞凋亡, 促进病毒高效复制^[66]。CSFV 通过诱导线粒体分裂和线粒体自噬来抑制宿主细胞凋亡, 保证病毒持续性感染^[60]。同样, PRRSV 感染增加 ROS 水平, 刺激线粒体分裂和线粒体自噬, 导致 Marc145 细胞凋亡减少, 促进 PRRSV 复制^[63]。此外, 在 HBV、HCV、VEEV、NDV 和 HSV-1 等中也有类似的报道, 病毒感染时通过不同机制诱导线粒体自噬以减轻细胞凋亡, 促进病毒感染。

3.3 病毒诱导的线粒体自噬通过调控炎症小体促进病毒复制

炎症性先天免疫反应对于宿主防御病原体至关重要。炎症性先天免疫途径的激活涉及炎症小体。炎症小体是一种多蛋白复合物, 迄今为止, 已经鉴定了多种可以形成炎症小体的受体, 包括含 NLR 家族 Pyrin 结构域蛋白 1 (NLR family pyrin domain containing 1, NLRP1)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)、含 NLR 家族 CARD 结构域 4 (NLR family CARD domain containing 4, NLRC4) 和黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 等^[82]。其中, 研究最多的是 NLRP3 炎症小体, 该炎症小体由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和 caspase-1 组成, 可对 PAMP 和 DAMP 及危险信号做出反应, 并诱导 IL-1 β 和 IL-18 的分泌, 启动促炎细胞的死亡, 在先天免疫和维持稳态方面具有重要作用^[83]。越来越多的证据表明, 线粒体自噬在 NLRP3 炎症小体激活中发挥重要作用。一些病毒通

过诱导线粒体自噬来抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而帮助其逃避宿主的抗病毒免疫防御以实现自身的持续复制。例如,在人单核细胞白血病 THP-1 (Tohoku hospital pediatrics-1) 细胞中,MEV 非结构 V 蛋白通过线粒体自噬降低 NLRP3 的活性和 IL-1 β 的分泌促进自身复制^[84]。IAV 感染使线粒体自噬诱导因子 ULK1 磷酸化,触发受体相互作用蛋白激酶 2 (receptor-interacting protein kinase 2, RIPK2) 介导的线粒体自噬,负调控 NLRP3 信号通路,最终降低抗病毒免疫反应,达到复制目的^[74]。大多数病毒通过诱导线粒体自噬,使得线粒体自噬通量异常来调控炎症反应,从而实现机体的持续感染。但也有一些病毒通过抑制线粒体自噬使炎症相关信号通路被异常激活,进而调节炎症反应以促进其复制。例如,在 HIV 感染宿主细胞时, HIV1 型 ssRNA 激活小胶质细胞中的 NLRP3 炎症小体,诱导线粒体自噬以防止宿主炎症过度化,但在小胶质细胞与 ssRNA 的长期作用下,线粒体自噬受到抑制,最终导致宿主产生慢性炎症反应,从而持续感染^[85]。ZIKV 抑制线粒体自噬,使细胞中受损的线粒体数目积聚,放大炎症信号级联反应,通过拮抗线粒体自噬使特异性趋化因子扩增,从而增强 DAMP 信号,促进病毒向组织的传播^[74]。

4 线粒体自噬的抗病毒药物研发及其在抗病毒策略中的应用

尽管人们目前对线粒体自噬在病毒感染中的作用的认知还处于起步阶段,但显然它已经成为了一种新兴的治疗发展途径。在病毒性疾病方面,由于线粒体自噬的这种宿主机制受到多种病毒的干扰或调控,因此也为开发广谱抗病毒药物提供了极好的靶点。一些具有代谢活性的药物和天然化合物已在线粒体自噬相关研究中进行了测试,它们可以抑制来自相同或不同病毒科的多种病毒的感染。据报道,褪黑素通过调节线粒体自噬和动力学来抑制朊病毒 (Prion) 诱导的神经元损伤。在 Prion 感染时,褪黑素可以降低 Drp1 的表达,减少 Drp1 与线粒体膜蛋白 Tom20 的共定位,抑制 Drp1 介导的线粒体分裂,通过阻止线粒体通透性转换孔开放和 PINK1-Parkin 激活,抑制线粒体自噬介导的细胞死亡^[86]。SARS-CoV-2 感染时,褪黑素通过阻止 MPTP 的开放和激活 PINK1-Parkin 通路来抑制线粒体介导的细胞死亡,从而减轻 SARS-CoV-2 引起的炎症及病毒进一步扩散^[87]。瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成

员 1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1) 可以触发线粒体裂变。CVB 依靠 TRPV1 介导线粒体裂变,激活线粒体自噬来促进病毒分泌。瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8, TRPM8) 被称为初级 TRP 通道,与 TRPV1 呈负相关,可被薄荷醇激活,用薄荷醇处理细胞可抑制 CVB 感染^[88]。人参皂苷 Rg3 (ginsenoside Rg3, G-Rg3) 是 HCV 传播的强抑制剂,其通过抑制 Drp1 的激活来恢复 HCV 诱导的异常线粒体裂变和线粒体自噬,抑制 HCV 的增殖^[89]。黄连素 (berberine, BE) 可增强呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 感染的人喉表皮样癌细胞 HEp-2 中线粒体自噬水平,减轻 RSV 诱导的细胞损伤及病毒感染^[90]。在另一项研究中, BE 可通过诱导线粒体自噬,降低线粒体 ROS 的产生,进而抑制流感病毒引发的巨噬细胞 NLRP3 炎症小体活化,减轻细胞炎症反应^[91]。此外,犀角地黄汤合银翘散被证实也以类似的途径减轻流感病毒诱导的炎症反应,表现出抗病毒特性^[92]。痰热清注射液能够通过促进 IAV 感染诱导的线粒体自噬,减少 mtROS 的产生,从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活,减少下游促炎因子 IL-1 β 的释放,从而减轻炎症反应^[93]。考虑到线粒体自噬与病毒复制之间的密切关系,针对其抗病毒干预仍处于非常早期的阶段,如何有效调节线粒体自噬,仍然是一个长期挑战。

5 总结与展望

线粒体是具有多种功能的动态细胞器,它们参与细胞坏死和程序性凋亡,对细胞代谢和存活至关重要。线粒体自噬作为细胞进化过程中非常保守的一种防御机制,是清除功能失调的线粒体所必需的,在保持线粒体功能和限制破坏性 ROS 的产生及线粒体质量控制方面发挥着重要的作用。同时,线粒体自噬作为当下研究热点话题,在病毒感染方面正处于一个快速发展的阶段。一方面,宿主细胞在病毒感染时迅速启动线粒体自噬以降解病毒颗粒或病毒成分,同时与抗病毒干扰素反应合作以抑制病毒复制。另一方面,部分病毒利用线粒体自噬通过减弱炎症小体活化、干扰线粒体动力学、阻碍细胞凋亡和调节先天性免疫信号通路等促进自身复制,实现持续性感染。近年来,在了解线粒体自噬激活途径方面取得了里程碑式进展,线粒体自噬在抗病毒免疫中的一些作用也已得到充分证明,基于线粒体

自噬的天然化合物的应用也可能为病毒及肿瘤的治疗提供新策略。然而, 尽管该领域取得了许多进展, 但仍有许多问题尚未阐明, 有待探索。未来的研究应集中在病毒感染与线粒体自噬之间更多的联系上, 病毒入侵时线粒体自噬因子在体内的作用、线粒体自噬在不同生理和病理条件下的调控以及不同线粒体自噬途径之间的复杂相互作用也有待系统研究。充分揭示宿主细胞线粒体自噬在病毒感染过程中的作用机制, 发现相应的抗病毒、抗肿瘤靶点, 将为病毒和肿瘤的治疗和预防提供新的关键见解。

[参 考 文 献]

- [1] Harnett MM, Pineda AM, Laté DLP, et al. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: more to autophagy than just dining at home. *Biomed J*, 2017, 40: 9-22
- [2] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*, 2004, 6: 463-77
- [3] Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Levine B, et al. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 487-511
- [4] Noda NN, Inagaki F. Mechanisms of autophagy. *Annu Rev Biophys*, 2015, 44: 101-22
- [5] Li WW, Li J, Bao JK. Microautophagy: lesser-known self-eating. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69: 1125-36
- [6] Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, et al. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy*, 2021, 17: 1077-95
- [7] Liu J, Wu Y, Meng S, et al. Selective autophagy in cancer: mechanisms, therapeutic implications, and future perspectives. *Mol Cancer*, 2024, 23: 22
- [8] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24: 167-85
- [9] Rubio-Tomás T, Sotiriou A, Tavernarakis N. The interplay between selective types of (macro)autophagy: mitophagy and xenophagy. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2023, 374: 129-57
- [10] Faruk MO, Ichimura Y, Komatsu M. Selective autophagy. *Cancer Sci*, 2021, 112: 3972-8
- [11] 夏瑀培, 王诚谱, 毛旭虎, 等. 线粒体自噬在感染性疾病中的作用机制研究进展. *微生物学通报*, 2021, 48: 1340-7
- [12] Hu C, Zhao L, Peng C, et al. Regulation of the mitochondrial reactive oxygen species: Strategies to control mesenchymal stem cell fates *ex vivo* and *in vivo*. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 5196-207
- [13] Sandhir R, Halder A, Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863:1090-7
- [14] Wang L, Guo X, Guo X, et al. Decitabine promotes apoptosis in mesenchymal stromal cells isolated from patients with myelodysplastic syndromes by inducing reactive oxygen species generation. *Eur J Pharmacol*, 2019, 863: 172676
- [15] Yan W, Diao S, Fan Z. The role and mechanism of mitochondrial functions and energy metabolism in the function regulation of the mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 140
- [16] Brokatzky D, Häcker G. Mitochondria: intracellular sentinels of infections. *Med Microbiol Immunol*, 2022, 211: 161-72
- [17] 梁浚哲, 段续接, 杜晓悦, 等. 自然感染绵羊肺腺瘤病毒羊肺组织线粒体自噬分子表达分析. *中国农业大学学报*, 2024, 29: 147-56
- [18] Jadiya P, Tomar D. Mitochondrial protein quality control mechanisms. *Genes (Basel)*, 2020, 11: 563
- [19] Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion. *Dev Cell*, 2021, 56: 881-905
- [20] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res*, 2005, 8: 3-5
- [21] Sekine S. PINK1 import regulation at a crossroad of mitochondrial fate: the molecular mechanisms of PINK1 import. *J Biochem*, 2020, 167: 217-24
- [22] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J*, 2021, 40: e104705
- [23] Vescovo T, Pagni B, Piacentini M, et al. Regulation of autophagy in cells infected with oncogenic human viruses and its impact on cancer development. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 47
- [24] Quinn PMJ, Moreira PI, Ambrósio AF, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8: 189
- [25] Deas E, Plun-Favreau H, Gandhi S, et al. PINK1 cleavage at position A103 by the mitochondrial protease PARL. *Hum Mol Genet*, 2011, 20: 867-79
- [26] Lei L, Yang S, Lu X, et al. Research progress on the mechanism of mitochondrial autophagy in cerebral stroke. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 698601
- [27] Matsuda N, Sato S, Shiba K, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol*, 2010, 189: 211-21
- [28] Li Y, Wu K, Zeng S, et al. The role of mitophagy in viral infection. *Cells*, 2022, 11: 711
- [29] Gladkova C, Maslen SL, Skehel JM, et al. Mechanism of parkin activation by PINK1. *Nature*, 2018, 559: 410-4
- [30] Tang MY, Vranas M, Krahn AI, et al. Structure-guided mutagenesis reveals a hierarchical mechanism of Parkin activation. *Nat Commun*, 2017, 8: 14697
- [31] Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 444
- [32] Koyano F, Okatsu K, Kosako H, et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature*, 2014, 510: 162-6
- [33] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce

- mitophagy. *Nature*, 2015, 524: 309-14
- [34] Yin Z, Popelka H, Lei Y, et al. The roles of ubiquitin in mediating autophagy. *Cells*, 2020, 9: 2025
- [35] Mukherjee R, Chakrabarti O. Ubiquitin-mediated regulation of the E3 ligase GP78 by MGRN1 in trans affects mitochondrial homeostasis. *J Cell Sci*, 2016, 129: 757-73
- [36] Zhang J, Wang B, Gao X, et al. RNF185 regulates proteostasis in Ebolavirus infection by crosstalk between the calnexin cycle, ERAD, and reticulophagy. *Nat Commun*, 2022, 13: 6007
- [37] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation. *Theranostics*, 2023, 13: 736-66
- [38] Wang P, Dai X, Jiang W, et al. RBR E3 ubiquitin ligases in tumorigenesis. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67: 131-44
- [39] Szargel R, Shani V, Abd Elghani F, et al. The PINK1, synphilin-1 and SIAH-1 complex constitutes a novel mitophagy pathway. *Hum Mol Genet*, 2016, 25: 3476-90
- [40] Denison SR, Wang F, Becker NA, et al. Alterations in the common fragile site gene Parkin in ovarian and other cancers. *Oncogene*, 2003, 22: 8370-8
- [41] Chen M, Zhang X, Kong F, et al. Senecavirus A induces mitophagy to promote self-replication through direct interaction of 2C protein with K27-linked ubiquitinated TUFM catalyzed by RNF185. *Autophagy*, 2024, 20: 1286-313
- [42] Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol*, 2009, 29: 2570-81
- [43] Liu L, Feng D, Chen G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells. *Nat Cell Biol*, 2012, 14: 177-85
- [44] Denisenko TV, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitophagy in carcinogenesis and cancer treatment. *Discov Oncol*, 2021, 12: 58
- [45] Iorio R, Celenza G, Petricca S. Mitophagy: molecular mechanisms, new concepts on Parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis. *Cells*, 2021, 11: 30
- [46] Xiao F, Zhang R, Wang L. Inhibitors of mitochondrial dynamics mediated by dynamin-related protein 1 in pulmonary arterial hypertension. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 913904
- [47] Lacombe A, Scorrano L. The interplay between mitochondrial dynamics and autophagy: from a key homeostatic mechanism to a driver of pathology. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 161-162: 1-19
- [48] Shirihai OS, Song M, Dorn GW 2nd. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy. *Circ Res*, 2015, 116: 1835-49
- [49] Khan M, Syed GH, Kim SJ, et al. Mitochondrial dynamics and viral infections: a close nexus. *Biochim Biophys Acta*. 2015, 1853: 2822-33
- [50] Wang R, Zhu Y, Lin X, et al. Influenza M2 protein regulates MAVS-mediated signaling pathway through interacting with MAVS and increasing ROS production. *Autophagy*, 2019, 15: 1163-81
- [51] Teodorof-Diedrich C, Spector SA. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 and Tat induce mitochondrial fragmentation and incomplete mitophagy in human neurons. *J Virol*, 2018, 92: e00993-18
- [52] Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, et al. Hepatitis C virus core protein suppresses mitophagy by interacting with parkin in the context of mitochondrial depolarization. *Am J Pathol*, 2014, 184: 3026-39
- [53] Sin J, McIntyre L, Stotland A, et al. Coxsackievirus B escapes the infected cell in ejected mitophagosomes. *J Virol*, 2017, 91: e01347-17
- [54] Ding B, Zhang L, Li Z, et al. The matrix protein of human parainfluenza virus type 3 induces mitophagy that suppresses interferon responses. *Cell Host Microbe*, 2017, 21: 538-47
- [55] Wang K, Ma H, Liu H, et al. The glycoprotein and nucleocapsid protein of hantaviruses manipulate autophagy flux to restrain host innate immune responses. *Cell Rep*, 2019, 27: 2075-91
- [56] Kim SJ, Syed GH, Khan M, et al. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote viral persistence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 6413-8
- [57] Keck F, Brooks-Faulconer T, Lark T, et al. Altered mitochondrial dynamics as a consequence of Venezuelan Equine encephalitis virus infection. *Virulence*, 2017, 8: 1849-66
- [58] Barbier V, Lang D, Valois S, et al. Dengue virus induces mitochondrial elongation through impairment of Drp1-triggered mitochondrial fission. *Virology*, 2017, 500: 149-60
- [59] Zhu L, Mou C, Yang X, et al. Mitophagy in TGEV infection counteracts oxidative stress and apoptosis. *Oncotarget*, 2016, 7: 27122-41
- [60] Gou H, Zhao M, Xu H, et al. CSFV induced mitochondrial fission and mitophagy to inhibit apoptosis. *Oncotarget*, 2017, 8: 39382-400
- [61] Gong Y, Tang N, Liu P, et al. Newcastle disease virus degrades SIRT3 via PINK1-PRKN-dependent mitophagy to reprogram energy metabolism in infected cells. *Autophagy*, 2022, 18: 1503-21
- [62] Wang R, Zhu Y, Ren C, et al. Influenza A virus protein PB1-F2 impairs innate immunity by inducing mitophagy. *Autophagy*, 2021, 17: 496-511
- [63] Li S, Wang J, Zhou A, Khan FA, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus triggers mitochondrial fission and mitophagy to attenuate apoptosis. *Oncotarget*, 2016, 7: 56002-12
- [64] Vilmen G, Glon D, Siracusano G, et al. BHRF1, a BCL2 viral homolog, disturbs mitochondrial dynamics and stimulates mitophagy to dampen type I IFN induction. *Autophagy*, 2021, 17: 1296-315
- [65] Fu C, Cao N, Liu W, et al. Crosstalk between mitophagy and innate immunity in viral infection. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1064045
- [66] Vo MT, Smith BJ, Nicholas J, et al. Activation of NIX-

- mediated mitophagy by an interferon regulatory factor homologue of human herpesvirus. *Nat Commun*, 2019, 10: 3203
- [67] Wang H, Zheng Y, Huang J, et al. Mitophagy in antiviral immunity. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 723108
- [68] Shi CS, Qi HY, Boularan C, et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol*, 2014, 193: 3080-9
- [69] Ko S, Gu MJ, Kim CG, et al. Rapamycin-induced autophagy restricts porcine epidemic diarrhea virus infectivity in porcine intestinal epithelial cells. *Antiviral Res*, 2017, 146: 86-95
- [70] Ojeda DS, Grasso D, Urquiza J, et al. Cell death is counteracted by mitophagy in HIV-productively infected astrocytes but is promoted by inflammasome activation among non-productively infected cells. *Front Immunol*, 2018, 9: 2633
- [71] Akar-Ghibril N. Defects of the innate immune system and related immune deficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 63: 36-54
- [72] Huang S, Li Z, Wu Z, et al. DDAH2 suppresses RLR-MAVS-mediated innate antiviral immunity by stimulating nitric oxide-activated, Drp1-induced mitochondrial fission. *Sci Signal*, 2021, 14: eabc7931
- [73] Xia M, Gonzalez P, Li C, et al. Mitophagy enhances oncolytic measles virus replication by mitigating DDX58/RIG-I-like receptor signaling. *J Virol*, 2014, 88: 5152-64
- [74] Fan S, Wu K, Zhao M, et al. LDHB inhibition induces mitophagy and facilitates the progression of CSFV infection. *Autophagy*, 2021, 17: 2305-24
- [75] Madeddu E, Maniga B, Zaffanello M, et al. The SARS-CoV2 and mitochondria: the impact on cell fate. *Acta Biomed*, 2022, 93: e2022199
- [76] Gong J, Gao X, Ge S, et al. The role of cGAS-STING signalling in metabolic diseases: from signalling networks to targeted intervention. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 152-74
- [77] 唐丽, 宋银娟, 许健, 等. 选择性自噬在病原体感染中的作用研究进展. *科学通报*, 2023, 68: 886-900
- [78] Duguay BA, Smiley JR. Mitochondrial nucleases ENDOG and EXOG participate in mitochondrial DNA depletion initiated by herpes simplex virus 1 UL12.5. *J Virol*, 2013, 87: 11787-97
- [79] Sun B, Sundström KB, Chew JJ, et al. Dengue virus activates cGAS through the release of mitochondrial DNA. *Sci Rep*, 2017, 7: 3594
- [80] Zhou X, Jiang W, Liu Z, et al. Virus infection and death receptor-mediated apoptosis. *Viruses*, 2017, 9: 316
- [81] Xia M, Meng G, Jiang A, et al. Mitophagy switches cell death from apoptosis to necrosis in NSCLC cells treated with oncolytic measles virus. *Oncotarget*, 2014, 5: 3907-18
- [82] Man SM, Kanneganti TD. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 7-21
- [83] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 2114-27
- [84] Zhang L, Qin Y, Chen M. Viral strategies for triggering and manipulating mitophagy. *Autophagy*, 2018, 14: 1665-73
- [85] 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. *Glia*, 2019, 67: 802-24
- [86] Mehrzadi S, Karimi MY, Fatemi A, et al. SARS-CoV-2 and other coronaviruses negatively influence mitochondrial quality control: beneficial effects of melatonin. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107825
- [87] Su WL, Wu CC, Wu SV, et al. A review of the potential effects of melatonin in compromised mitochondrial redox activities in elderly patients with COVID-19. *Front Nutr*, 2022, 9: 865321
- [88] Taylor DJR, Hamid SM, Andres AM, et al. Antiviral effects of menthol on Coxsackievirus B. *Viruses*, 2020, 12: 373
- [89] Wang C, Wang Y. The role and mechanism of action of mitophagy in various liver diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38: 529-49
- [90] 崔玉娟, 赵辉, 苏东霞, 等. 黄连素通过诱导线粒体自噬干预呼吸道合胞病毒感染HEp-2细胞的作用机制. *中国药理学通报*, 2024, 40: 308-16
- [91] Liu H, You L, Wu J, et al. Berberine suppresses influenza virus-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by inducing mitophagy and decreasing mitochondrial ROS. *J Leukoc Biol*, 2020, 108: 253-66
- [92] Deng D, Zhao M, Liu H, et al. Xijiao Dihuang decoction combined with Yinqiao powder promotes autophagy-dependent ROS decrease to inhibit ROS/NLRP3/pyroptosis regulation axis in influenza virus infection. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155446
- [93] Liu TY, Hao Y, Mao Q, et al. Tanreqing injection inhibits activation of NLRP3 inflammasome in macrophages infected with influenza A virus by promoting mitophagy. *Chin J Integr Med*, 2025, 31: 19-27