


[重要通知](#)
[更多 »](#)

## 论文推荐

当前位置: [论文推荐](#)

### 自噬对胞内感染病原体的双重作用

被浏览了 次, 发表时间: 2009-06-22 02:18:28, 来自: 中华医学会感染病学分会

复旦大学免疫生物学研究所李宝华 上海医学院免疫学系 熊思东

**摘要** 胞内感染的病原体必须要抵抗宿主强烈的应答反应才能够在细胞内复制。自噬可以被认为是宿主对胞内感染病原体的一种免疫应答反应。自噬有助于机体清除胞内病原体, 但同时也有利于一些胞内病原体的存活。了解自噬在病原体感染中的作用, 有助于更好地防治病原体感染, 并且可以更深入地阐明自噬本身的分子机制。 **关键词** 自噬, 自噬体, 自噬溶酶体, 病毒, 细菌

复旦大学免疫生物学研究所李宝华 上海医学院免疫学系 熊思东

自噬 (autophagy) 是细胞维持稳态的一种机制。在自噬发生过程中, 来源不明的单层膜凹陷形成杯状双层膜的结构, 包裹细胞质和细胞器部分, 形成有双层膜的自噬体 (autophagosome)。自噬体随之与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 其中的细胞物质被溶酶体酶降解, 降解后产生的氨基酸可以被细胞重新利用, 参与物质的再循环。

吞噬 (phagocytize) 是指外来的有害物质被吞入细胞后, 即形成由膜包裹的吞噬体 (phagosome), 初级溶酶体很快同吞噬体融合形成次级溶酶体, 此时溶酶体中的底物是从细胞外摄取的, 故为异噬性溶酶体, 在异噬性溶酶体中吞噬物被酶水解; 水解后, 那些可溶性小分子可通过溶酶体膜进入胞质溶胶, 为细胞再利用或成为废物被排出。所以溶酶体的吞噬作用可保护细胞免受细菌与病毒等的侵袭, 是细胞的防御功能所必需的。

而自噬, 在正常情况下, 只消化长寿命的胞浆大分子物质, 例如稳定的蛋白质, 用于细胞合成代谢的需要和维持在饥饿环境下的存活。自噬通过促进蛋白更新, 清除损伤或多余的细胞器, 如过多的过氧化物酶体, 甚至整个细胞核来维持细胞的稳态。在大多数组织中, 自噬处于低水平。当氨基酸、血清、生长因子水平下降时, 会明显促进自噬。

但是, 自噬既可以保护细胞, 也可以破坏细胞。近年来的研究表明其与人类的许多疾病相关, 如肿瘤、神经退行性病变、肌病、人类的衰老以及病原体感染。在病原体感染中, 宿主可以

## 学术活动

[法规指南](#)
[更多 »](#)

- 慢性乙型肝炎防治指南2010年更...
- 孕产期妇女甲型H1N1流感防治指...
- 关于孕产妇接种甲型H1N1流感疫...
- 甲流诊疗方案 (第三版)
- 甲流监测方案 (第二版)
- 2009AASLD指南
- 2009 EASL 指南
- 卫生部发布《手足口病预防控制指南...

[联系我们](#)
[更多 »](#)

· Email: [infectcma@126.com](mailto:infectcma@126.com)

通过自噬清除胞内寄生的病原体。但也有一些病原体可以诱导自噬，促进自身的复制。

## 1 自噬促进胞内感染病原体清除

自噬不仅可抵抗病毒感染[5]，同时在细菌胞内感染中也扮演着重要角色。自噬蛋白Beclin (Atg6) 是第一个被报道的在Sindbis病毒诱导的脑炎中具有保护性作用的因子。近年来，越来越多的研究表明，自噬在抗胞内细菌和病毒感染中发挥着天然免疫应答的作用：一方面自噬促进机体对胞内感染病原体的清除；另一方面，胞内感染病原体通过某些机制逃避机体的自噬。

**1.1 细菌感染** 通常情况下，入侵的细菌被宿主细胞内吞后，从内吞小泡中出来进入胞浆，自噬体马上将其包裹，并运送到溶酶体中降解。但有些细菌通过干扰自噬体向自噬溶酶体的成熟而避免被降解。例如产单核细胞李斯特杆菌 (*Listeria monocytogenes*)，通过释放溶血素破坏自噬体的膜结构，进入到胞浆中进行复制。当用氯霉素抑制细菌蛋白(溶血素)的合成，细菌就被包裹在自噬体中，最终被降解[7]。在营养缺乏时，这种清除细菌的能力会增强；而当用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤或者渥曼青霉素 (wortmannin) 时，清除产单核细胞李斯特杆菌的能力会被抑制。

结核分枝杆菌通过干扰自噬体与溶酶体的融合，抑制自噬途径而定居在巨噬细胞的自噬体中不被降解。Colombo等研究组发现，在用饥饿或雷帕霉素 (Rapamycin) 诱导自噬时，结核杆菌会被转运到溶酶体中降解。同时还发现具有抗结核菌作用的IFN-g 能够在巨噬细胞中诱导自噬，于是他们提出自噬的上调可能部分地解释了IFN-g 的抗结核作用。

志贺杆菌 (*Shigella*) 可以通过III型分泌系统分泌IcsB逃避自噬。缺失了IcsB的突变菌在宿主细胞中复制时则会受到抑制。IcsB并不直接抑制自噬，而是志贺杆菌的一种与细胞运动有关的蛋白VirC和自噬蛋白Atg5的结合作用抑制了自噬。

**1.2 病毒感染** Tallozcy等发现双链RNA活化的蛋白激酶受体 (PKR) 激活的下游事件之一是自噬的激活。通过磷酸化真核细胞翻译起始因子 (eIF2) 而抑制或下调病毒复制，同时诱导自噬。用野生型的1型单纯疱疹病毒感染鼠的胚胎成纤维细胞 (MEFs)，并没有发现长寿命蛋白降解数量上的明显增加或者是自噬体总体积的明显增大。但是，用缺陷ICP34.5基因的病毒同样感染细胞，则发现上述自噬指标的增加。已知ICP34.5可以通过一种磷酸酶使eIF2去磷酸化而拮抗PKR的作用，从而抑制自噬，有利于病毒自身的复制。

Münz实验室证明了自噬参与了生理情况下对病毒抗原的处理。Epstein-Barr病毒核抗原1 (EBNA1) 具有甘氨酸-丙氨酸 (Gly-Ala) 重复序列，可以抑制蛋白酶体对病毒的处理，从而逃脱CD8+T细胞的识别，但是却可以被CD4+T细胞识别。Paludan等证明，在自噬过程中，EBNA1抗原被处理，与溶酶体中的MHC II 分子结合，被呈递到CD4+T细胞表面，激活机体的抗病毒应答。这种自噬途径不仅能够递呈病毒抗原，而且也可以递呈自身免疫疾病中的自身抗原和肿瘤抗原。

## 2 自噬有助于病原体的存活

近年来发现，自噬并不都是促进宿主细胞对胞内病原体的清除。在有些情况下，自噬反而有利于胞内病原体的生存，抑制自噬就抑制了病原体的存活。

**2.1 细菌感染** 一些细菌，例如牙龈卟啉单胞菌（*Porphyromonas gingivalis*）和嗜肺军团杆菌（*Legionella pneumophila*），可以在自噬体样的囊泡中复制。它们被内吞后，并不进入溶酶体，而是停留在自噬体样的囊泡中。Dot（defects in organelle trafficking）或者icm（intracellular multiplication）基因是这些细菌在人的巨噬细胞中复制所必需的。Dot/icm编码IV型分泌系统蛋白，可以延缓自噬体样结构向自噬溶酶体的成熟。这个延缓给细菌足够的时间复制，以抵抗自噬溶酶体内的环境，防止被降解。用自噬抑制剂处理被牙龈卟啉单胞菌或嗜肺军团杆菌感染的细胞，将促使细菌从自噬体样结构中转运到溶酶体内，从而被降解。

沙门菌（*Salmonella*）和军团菌都可以利用III型分泌系统在感染的巨噬细胞中诱导自噬[16]。其分泌的蛋白同样可以促进自噬体样结构的形成，或者干扰自噬体的成熟，促进自身的存活。实验表明，包裹军团菌的囊泡和由其分泌蛋白刺激所形成的囊泡都比正常细胞内的自噬体成熟得慢。

细菌不仅利用以上途径避免被宿主细胞降解，而且通过消化宿主的胞浆蛋白，给自己提供能量来源，促进生长。

**2.2 病毒感染** 研究发现，一些RNA病毒感染时，在其诱导形成的自噬体样结构的膜表面存在着病毒复制复合体。鼠的肝炎病毒（MHV）感染鼠胚胎干细胞后，其病毒复制复合体出现在标记有GFP-LC3的自噬体的膜结构上。而当同样感染Atg5<sup>-/-</sup>的鼠胚胎干细胞时，病毒的数量下降了将近1000倍。

无包膜病毒，如脊髓灰质炎病毒，可以利用自噬途径以非溶解的形式释放病毒颗粒。在病毒感染的晚期，胞浆中将会出现大量包含病毒颗粒的双层膜结构的囊泡。这些囊泡通过与细胞膜的融合被释放到胞外。激活自噬可以增加脊髓灰质炎病毒的数量，而用3-甲基腺嘌呤或者通过RNA干扰技术下调自噬途径中必需的蛋白来抑制自噬，将会减少病毒数量。

以上都表明：在某些情况下，自噬并不是清除病毒颗粒，而是有助于病毒的复制。

### 3 问题及展望

自噬在哺乳动物细胞中的研究始于二十世纪60年代，但直到近十年来，由于酵母遗传学的应用人类才对自噬的分子学机制有了进一步了解。但对于自噬体双层膜的来源、形成的机制以及它对机体起保护性的作用还是有害的作用等这些基本问题仍不清楚。对于自噬的研究仍处于早期阶段。《Science》认为自噬是2005年科技领域六个研究热点之一，2005年一份全新的国际性杂志《Autophagy》诞生，同年4月在意大利举行了第一次国际性的自噬领域的会议。自噬已经成为研究的热点。

自噬不仅仅是一个降解过程，而且与人类的疾病密切相关。通过对自噬的起源，信号转导，对细胞生存的影响，以及在病原体感染中的作用等方面的进一步研究，我们可以通过调控细胞的自噬水平，控制疾病的发生发展，延缓衰老，提高生存质量。

[首页](#) | [联系我们](#) | [关于学会](#) | [友情建议](#) | [\[登录管理\]](#)

© 2011 中华医学会感染病学会分会 Email: [infectcma@126.com](mailto:infectcma@126.com)

本网站由 [江苏正大天晴药业有限公司](#) 提供赞助 [上海市英符信息科技有限公司](#) 技术维护

沪ICP备06003978号