

本文引用:于莉莉.模式识别受体与自噬[J].新乡医学院学报,2016,33(4):249-253.
DOI:10.7683/xxyxyxb.2016.04.001.

【国家自然科学基金专题述评】

模式识别受体与自噬

于莉莉^{1,2}

(1.新乡医学院分子诊断与医学检验技术河南省协同创新中心,河南 新乡 453003;2.新乡医学院基础医学院免疫学教研室,河南 新乡 453003)

摘要: 模式识别受体识别微生物病原体是天然免疫反应起始的一个重要因素。这些受体可以识别病原微生物共享的保守的分子结构,并诱导下游的信号通路,调节免疫反应。自噬是一个特殊的生物过程,通过隔离并降解细胞大分子、细胞器和病原微生物及其产物,维持细胞的稳态,是调节细胞内代谢反应的重要机制,同时也在天然免疫反应中起到了关键作用。不同的模式识别受体(包括 Toll 样受体、核酸低聚结构域蛋白样受体、视黄酸诱导基因 I 样受体和 DNA 感受器)与自噬在天然免疫反应过程中相互调节,模式识别受体参与了自噬的诱导与成熟,自噬也调节了模式识别受体启动的天然免疫反应。本文就模式识别受体与自噬的相互调节领域的研究内容进行综述。

关键词: 自噬;Toll 样受体;视黄酸诱导基因 I 样受体;核酸低聚结构域蛋白样受体;DNA 感受器

中图分类号: R392.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)04-0249-05

自噬最初被认为是清除细胞中衰老的或者损伤的细胞器,从而调节细胞代谢与稳态的一个机制^[1]。近来发现,自噬还能够选择性地降解细胞内感染的微生物,成为独立的天然防御机制^[2-3]。最近的研究揭示,模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)能够激活自噬而提高免疫反应,从而对抗病原微生物,相对的自噬也可以调节 PRRs 介导的天然免疫信号通路,在调节免疫反应中行使重要功能^[4-5]。本文就不同的 PRRs 与自噬在天然免疫反应中的相互调节加以综述。

1 PRRs

天然免疫信号通路起始于 PRRs 识别病原微生物的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)。PRRs 基于其在细胞中的不同定位(包括质膜、内体和细胞质)和分子结构,主要包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、视黄酸诱导基因 I 样受体(retinoic acid inducible gene I like receptors, RLRs)、核酸低聚结构域蛋白样受体(nucleotide oligomerization domain like receptors, NLRs)和 DNA 感受器(DNA sensors)^[6-7]。

1.1 TLRs TLRs 是最早发现的 PRRs,在人类中包括至少 10 个成员,在小鼠中包括 13 个成员^[8]。识别 PAMPs 后,TLRs 通过髓样分化因子 88(my-

loid differentiation primary response gene 88, Myd88)或者接头蛋白干扰素诱导的 TIR 结构域含有蛋白(TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon, TRIF)起始下游信号,最终激活转录因子核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、激活蛋白 1(activator protein 1, AP-1)和干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)。激活的 NF- κ B 和 AP-1 导致大量的炎性因子产生,而激活的 IRF3 则导致 I 型干扰素的产生^[9]。

1.2 NLRs NLRs 也是细胞内 PRRs 的家族成员,20 多个 NLRs 在哺乳动物中被鉴定出来。核酸低聚结构域蛋白 1(nucleotide oligomerization domain protein 1, NOD1)和 NOD2 是最早被鉴定出来的 NLRs,可以识别细胞内的细菌壁组分,最终激活 NF- κ B,诱导炎性因子产生^[10]。另外,炎症小体也属于 NLRs 家族中的一员,其形成的星形结构蛋白复合物可参与天然免疫反应,激活炎症小体相关的下游半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白水解酶(cysteiny l aspartate specific proteinase, caspase),促进前白细胞介素(pro-interleukin, pro-IL)-1 β 和 pro-IL-18 的加工成熟^[11]。

1.3 RLRs RLRs 包括视黄酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关蛋白 5(melanoma differentiation associated protein 5, MDA5)和遗传生理实验室蛋白 2(laboratory of genetics and physiology 2, LGP2),含有 caspase 激活和募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD),属于 RNA 螺旋酶,可以识别双链 RNA 后通过启动子刺激基因 1(IFN- β promoter stimulator 1, IPS1)最终激活 IRF3 和 NF- κ B,诱导炎性因

DOI:10.7683/xxyxyxb.2016.04.001

收稿日期:2016-01-04

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81500675)。

作者简介:于莉莉(1985-),女,山东昌邑人,博士,讲师,研究方向:模式识别受体与自噬在脂肪细胞天然抗病毒免疫反应中的相互作用。

子和 I 型干扰素产生^[12]。

1.4 DNA 感受器 细胞内的 DNA 感受器识别微生物 DNA, 细胞内多个分子具有 DNA 感受器功能, 而干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 是 DNA 感受器的重要接头分子, 激活下游 IRF3 并诱导 I 型干扰素的产生^[13]。

2 自噬

2.1 自噬分类 自噬是在真核细胞中通过隔离并降解细胞大分子、细胞器和微生物病原体及其产物来维持细胞稳态的特殊过程^[14]。细胞内含有至少 3 种形式的自噬: 微自噬、分子伴侣介导的自噬和宏自噬。微自噬是指溶酶体主动、直接吞噬细胞质成分的一种方式。在分子伴侣介导的自噬中, 蛋白中含有“KFERQ”基序被运输进入溶酶体腔, 通过溶酶体相关膜蛋白 2a 进行自噬。在这个过程中, 细胞内的分子伴侣如热休克蛋白识别“KFERQ”基序, 并促进底物进入溶酶体^[15]。宏自噬是最主要的降解过程, 可以形成双层膜囊泡结构的自噬体, 在这个过程中, 被降解的组分最先通过延伸的膜结构形成自噬体, 成熟后与溶酶体融合降解内化物^[16]。

2.2 自噬过程 参与自噬降解的过程包括 3 个不同的阶段: 起始、延伸与成熟。参与自噬过程的蛋白为自噬相关蛋白 (autophagy specific protein, ATG)。膜结构的形成起始需要复合物自噬相关基因 6 (也称 Beclin1) 和 III 型磷脂酰肌醇激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 的相互作用。自噬体膜结构的延伸和终止通过至少 2 个泛素样分子: ATG12 和微管相关蛋白 1 轻链 3 (light chain 3, LC3, 酵母 ATG8 的同源物)。自噬相关基因 ATG12 被泛素结合酶 (enzyme, E) 1 及 E2 样酶 ATG7 和 ATG10 相继激活后结合于 ATG5, 然后 ATG16 结合于 ATG5 和 ATG12 复合物, 促进膜的延伸, 并催化 LC3 的结合。LC3 的 C 端氨基酸被 ATG4 剪切后通过 E1 和 E2 样酶 ATG7 和 ATG3 被运输到磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 形成膜结构^[17]。自噬体结构形成后, LC3 依然存在于自噬体腔中 (可以作为一个自噬体的标志物), 然后 ATG12-ATG5-ATG16 复合物从自噬体膜上解离。自噬体与溶酶体融合, 将水解酶释放到自噬体, 以降解靶点及内层膜, 形成自噬溶酶体, 这一阶段称为自噬体成熟^[18]。

3 PRRs 与自噬

3.1 TLRs 与自噬 TLRs 是研究最多的 PRRs, TLR1、TLR2、TLR4、TLR5 和 TLR6 主要定位于细胞表面, 并识别细菌组分; 而 TLR3、TLR7、TLR8 和

TLR9 主要定位于内体部分识别病毒产物。研究指出, 当使用相应配体激活 TLRs 后, 可以激活自噬而直接清除细胞内病原体, 是细胞的一个抵御机制^[19]。自噬对于抗微生物感染是一个直接的效应机制^[20]。

3.1.1 TLRs 诱导自噬起始 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激 TLR4 可以在人巨噬细胞和小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 中诱导自噬体的形成, 并提高细胞吞噬和清除分枝杆菌的能力。LPS 诱导自噬体的形成依赖于 TLR4 介导的 TRIF 途径调节, 而不是 Myd88 途径^[21]。另外, 除了 LPS 诱导的自噬, TLR7 的配体单链 RNA 和咪喹莫特也可以诱导自噬体的形成, 这个过程发生则是通过 Myd88 途径, 而且也可以导致细胞内分枝杆菌的清除, 尽管分枝杆菌通常与 TLR7 信号无关^[20]。有研究表明, 当人类免疫缺陷病毒感染人 HeLa 细胞后, 通过 TLR7 诱导 LC3 激活自噬, TLR7 活化后首先来诱导自噬, 进而促进 TLR7 信号通路中干扰素的表达^[22]。还有研究表明, 各种病原体激活 TLR2 可以诱导自噬^[23]。在李斯特菌感染缺失 TLR2 和 NOD 受体相互作用蛋白 2 (receptor interacting protein 2, RIP2) 的巨噬细胞后, 细胞表现出自噬缺陷, 因而不能形成自噬体包裹细菌, 自噬在这个过程的诱导依赖于细胞外的信号调节激酶^[23]。另有研究表明, 葡萄球菌感染 RAW264.7 后通过 TLR2 诱导自噬, TLR2 的激活可以调节自噬诱导, 并促进入侵微生物的清除^[24]。其他研究也表明, 不同 TLRs (包括 TLR1、TLR3、TLR5 和 TLR6) 被其配体激活后通过 Myd88 或 TRIF 促进自噬诱导, 并且可以与 Beclin1 相互作用^[25]。Beclin1 与 TLR 信号通路接头分子作用, 抑制了 Beclin1 结合 B 淋巴细胞瘤-2 (B cell lymphoma 2, Bcl2) 基因, 促进了自噬的起始^[25]。以上这些研究均表明自噬与 TLR 信号是高度相关的。

3.1.2 TLRs 调节自噬体的成熟 除了在自噬起始的诱导作用外, TLRs 还可以与 ATG 蛋白相互作用而调节自噬体的成熟。真菌细胞壁组分酵母聚糖募集 TLR2/TLR6, 促进 LC3 到吞噬小体, 加速自噬体与溶酶体的融合^[26]。在 RAW264.7 细胞中, TLR1/2 的配体也促进 LC3 结合到吞噬体, 促进自噬体成熟, 此过程依赖于 TLR2, 而不是依赖于 Myd88, 同时, 此过程需要 ATG5 和 ATG7 参与。这些结果表明 TLRs 激活后可以通过自噬机制进行吞噬作用。有研究表明, DNA 免疫复合物通过 TLR9 介导非经典的自噬过程^[27], TLR9 激活后识别双链 DNA, 促进炎症因子和 I 型干扰素的产生, 并促进非经典的自噬, 被称为 LC3 相关的吞噬过程。该研究

揭示了TLRs在调节非经典自噬途径中的功能。

3.1.3 自噬调节TLRs信号 TLRs激活后可以诱导自噬,直接促进病原微生物的清除,提高宿主的保护作用^[28]。反之,自噬也可以调节TLRs,通过促进细胞内病毒的PAMPs到运送内体TLRs中,提高细胞抗病毒的防御功能。疱疹性口腔炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染浆细胞样树突状细胞(plasma dendritic cells, pDC)后,病毒核酸被TLR7和TLR9识别之后通过NF- κ B和IRF7信号诱导产生炎症因子和I型干扰素。自噬在此过程中促进了细胞PAMPs到溶酶体中,激活了内体TLR7识别细胞质中病毒复制的中间产物^[29]。所以,VSV感染后,当pDC缺少ATG5后影响了自噬的发生,细胞则不能分泌炎症因子和I型干扰素。在体实验也表明,ATG5缺陷小鼠易感系统性VSV。pDC感染单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV-1)后,可以被TLR9识别,而ATG5缺陷的细胞不能产生I型干扰素,而炎症因子IL-12的反应并不受影响。因此,通过自噬调节TLRs介导的炎症因子和I型干扰素信号通路的精确机制需要进一步研究^[30]。

3.2 NLRs与自噬 NLRs含有3个不同的结构域:(1)C-末端,调节自身抑制并识别配体;(2)中间NOD结构域,用于核酸结合和自身寡聚化;(3)N-末端效应结构域,调节蛋白与蛋白相互作用起始下游信号通路^[31]。NLRs识别细菌细胞壁的组分例如肽聚糖,在自噬诱导中起着重要作用^[10]。研究已经表明,NOD1和NOD2激活自噬抵御细菌的入侵^[32-33]。在小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryo fibroblast, MEF)中,NOD2在细菌入侵部位募集自噬相关蛋白ATG16L1进入质膜,促进细菌进入自噬体并与溶酶体进行融合,促进细菌清除并将抗原递呈给主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)。在人树突状细胞(dendritic cells, DCs)中,用胞壁酰二肽激活NOD2并诱导自噬体形成,最终提高了MHC-II相关抗原的递呈。在这个过程中,自噬蛋白如ATG5、ATG7、ATG16L1和RIP2也参与其中^[32]。细胞内的NOD1和NOD2与自噬通过ATG16L1调节,由此提高细菌的清除和免疫保护功能。然而,ATG16L1在NOD介导的炎症反应中的作用机制仍不清楚^[34]。研究表明,ATG16L1是通过自噬非依赖的途径抑制NOD诱导的炎症反应^[35]。ATG16L1通过减少RIP2多聚泛素化水平抑制RIP2的激活,并减少RIP2进入NOD2信号复合物,该过程表现出对于ATG16L1的特异性,因为当敲掉ATG5和ATG9a后并不影响NOD的反应。总之,上述研究表明,NOD调节了自噬体的形成,且自噬相

关蛋白ATG16L1也调节了NOD诱导的炎症反应。

炎症小体是一类蛋白复合物,属于NLRs,通过激活pro-caspase-1促进pro-IL-1 β 和pro-IL-18成熟,调节天然免疫反应。自噬可以调节炎症小体介导的炎症反应,反过来炎症小体也可以调节自噬的发生。自噬抑制炎症小体介导的炎症最早被报道是当使用LPS刺激ATG16L1缺陷的巨噬细胞后,导致IL-1 β 和IL-18的增多^[36]。由于ATG16L1可以与ATG5-ATG12形成复合物,促进LC3与PE的连接,是自噬体最重要的组分,因此,ATG16L1缺陷的巨噬细胞影响了自噬的形成,但是,当自噬损伤后,LPS刺激后却可以导致过量的IL-1 β 产生。尽管上述研究表明,炎症小体反应可以被自噬所调节,但是自噬抑制炎症的机制并不清楚。研究表明,线粒体在调节NLRP3介导的天然免疫中非常重要^[37]。当阻碍自噬后,尤其是线粒体自噬,导致ROS增加,损伤线粒体,激活NLRP3炎症小体^[38]。另有研究也表明,自噬蛋白LC3B和Beclin1蛋白缺失后,导致线粒体自噬损伤,促进NLRP3炎症小体介导的炎症因子的表达^[37]。这些研究表明,自噬调节NLRP3诱导的炎症过程依赖于线粒体的完整性。还有研究表明,炎症信号诱导的自噬可以作用于泛素化的炎症小体,通过破坏炎症小体抑制炎症反应,在自噬过程中,通过含有泛素相关结构域和LC3的相互作用来识别泛素分子后,使炎症小体进入自噬途径^[39]。炎症小体的激活诱导了自噬,最终抑制炎症小体的活性,通过自噬防止过度炎症,并维持细胞的稳态。

相反,NLRs也能够负调节自噬。NLRC4、NLRP3、NLRP4和NLRP10均可以与Beclin1相互作用,尤其NLRP4和Beclin1紧密结合抑制自噬。在感染链球菌后,NLRP4募集了含有链球菌的吞噬体,并且与Beclin1短暂解离,促使自噬的起始^[40]。这些研究表明,通过自噬和NLRs的相互调节来维持细胞的稳态。

3.3 RLRs与自噬 在大多数细胞中,病毒RNA识别是通过细胞内的感受器如RIG-I和MDA5,这2个受体均属于RLRs,通过IPS1激活下游信号通路^[41]。研究表明,RLRs信号通路可能参与了自噬^[42]。在ATG5和ATG7缺陷小鼠的MEFs中,缺少了ATG5-ATG12复合体,VSV感染后,I型干扰素则过量表达。相反,过量表达ATG5和ATG12抑制了干扰素表达。ATG5-ATG12复合物直接与RIG-I和IPS-1的CARD结构域作用,抑制接下来的RLRs信号^[43]。这些研究表明,自噬相关蛋白可以作为一个负调节因子来调节RLR介导的抗病毒反应。然而,目前,尚不清楚这一过程是否与自噬有关,也可

能是 ATG5/12 不依赖自噬的作用^[42]。

3.4 DNA 感受器与自噬 细胞 DNA 感受器的接头蛋白 STING 与自噬相关。在分枝杆菌清除机制的研究中,泛素介导自噬证明可以被 STING 依赖的细胞内信号激活^[44]。DNA 的释放可以被 STING 依赖的细胞内信号通路识别,细菌被泛素化后最终通过选择自噬途径而降解。其他关于 dsDNA 病毒如 HSV-1 或者巨细胞病毒的研究也揭示了 STING 在自噬的诱导中起重要作用^[45-46]。相反,自噬也能负调节 STING 依赖的干扰素反应。在 dsDNA 刺激后,ATG9a 与 STING 共定位于高尔基体,抑制了 STING 的组装。当 ATG9a 缺失后,促进了 STING 的转运,并与 TANK 结合激酶 1 进行组装,诱导了 I 型干扰素的产生^[47]。这些研究表明,自噬与 STING 依赖的细胞内通路相互调节。

环鸟氨酸单磷酸-腺苷酸单磷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是细胞内 DNA 感受器。cGAS 产生环鸟氨酸单磷酸-腺苷酸单磷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP),能够结合接头分子 STING,最终诱导 I 型干扰素的产生^[48]。研究表明,dsDNA 刺激或者 HSV-1 感染后,cGAS 可以与 Beclin1 相互作用,并抑制 cGAMP 的合成,减弱 I 型干扰素的产生^[49]。同时,cGAS 与 Beclin1 的相互作用释放了自噬的抑制蛋白 Rubicon,激活 PI3K 而诱导自噬,提高自噬介导的对病原 DNA 的降解^[49]。还有研究表明,通过 cGAMP 激活了 STING 依赖的 I 型干扰素的反应后,还可以通过磷酸化 STING 抑制接下来的炎症反应^[50]。以上研究表明,自噬与细胞内 DNA 感受器相互调节,控制了过量和持续的炎症免疫反应。

4 结语

当病原微生物侵入到宿主后,PRRs 不仅参与自噬的诱导,而且在 ATG 蛋白介导自噬体的成熟中也起到了关键作用。反之,PRRs 也能通过与 ATG 蛋白相结合而负调节自噬。同时,自噬也调节 PRRs 启动的天然免疫反应。自噬能够提高细胞清除病原物的能力或抑制 PRRs 介导的免疫反应。不同的 PRRs 与自噬在天然免疫反应中相互作用,但是,目前对细胞的免疫反应与自噬间相互关系的认识还很少,将来的研究应更多关注于天然免疫中自噬与 PRRs 信号通路的相互关系。

参考文献:

[1] KLIONSKY D J, EMR S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-1721.

[2] LAHIRI A, HEDL M, ABRAHAM C. MTMR3 risk allele enhances innate receptor-induced signaling and cytokines by decreasing autophagy and increasing caspase-1 activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(33): 10461-10466.

[3] 韩静贤, 牛志国, 王辉. 人 T 细胞白血病 1 型病毒 Tax 蛋白、高迁移率组蛋白 1 及自噬[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(6): 487-490.

[4] MURDOCH T B, XU W, STEMPAK J M, et al. Pattern recognition receptor and autophagy gene variants are associated with development of antimicrobial antibodies in Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(9): 1743-1748.

[5] NETEA-MAIER R T, PLANTINGA T S, VAN DE VEERDONK F L, et al. Modulation of inflammation by autophagy: consequences for human disease[J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 245-260.

[6] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820.

[7] KUGELBERG E. Pattern recognition receptors: curbing gut inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(9): 583.

[8] UEMATSU S, AKIRA S. Toll-like receptors and innate immunity[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2006, 84(9): 712-725.

[9] OGAWA S, LOZACH J, BENNER C, et al. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and Toll-like receptors[J]. *Cell*, 2005, 122(5): 707-721.

[10] SHAW P J, LAMKANFI M, KANNEGANTI T D. NOD-like receptor(NLR) signaling beyond the inflammasome[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 624-627.

[11] OKUMURA C, HARAICAWA K, SUEHIRO S, et al. The inflammasome[J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(8): 1497-1504.

[12] BRUNS A M, HORVATH C M. Activation of RIG-I-like receptor signal transduction[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2012, 47(2): 194-206.

[13] HARTLOVA A, ERTTMANN S F, RAFFI F A, et al. DNA damage primes the type I interferon system via the cytosolic DNA sensor STING to promote anti-microbial innate immunity[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 332-343.

[14] LEVINE B. Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense[J]. *Cell*, 2005, 120(2): 159-162.

[15] CUERVO A M, WONG E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging[J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 92-104.

[16] BURMAN C, KTISTAKIS N T. Autophagosome formation in mammalian cells[J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32(4): 397-413.

[17] OHSUMI Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(3): 211-216.

[18] LEVINE B, DERETIC V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(10): 767-777.

[19] DELGADO M A, DERETIC V. Toll-like receptors in control of immunological autophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7): 976-983.

[20] DELGADO M A, ELMAOUE R A, DAVIS A S, et al. Toll-like receptors control autophagy[J]. *EMBO J*, 2008, 27(7): 1110-1121.

[21] XU Y, JAGANNATH C, LIU X D, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity[J]. *Immunity*

- nity, 2007, 27(1):135-144.
- [22] ZHOU D, KANG K H, SPECTOR S A. Production of interferon alpha by human immunodeficiency virus type 1 in human plasmacytoid dendritic cells is dependent on induction of autophagy[J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(8):1258-1267.
- [23] ANAND P K, TAIT S W, LAMKANFI M, et al. TLR2 and RIP2 pathways mediate autophagy of *Listeria monocytogenes* via extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50):42981-42991.
- [24] FANG L, WU H M, DING P S, et al. TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated RAW264. 7 cells [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(4):806-814.
- [25] SHI C S, KEHRL J H. Myd88 and Trif target Beclin 1 to trigger autophagy in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48):33175-33182.
- [26] SANJUAN M A, DILLON C P, TAIT S W, et al. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis [J]. *Nature*, 2007, 450(7173):1253-1257.
- [27] HENAULT J, MARTINEZ J, RIGGS J M, et al. Noncanonical autophagy is required for type I interferon secretion in response to DNA-immune complexes [J]. *Immunity*, 2012, 37(6):986-997.
- [28] SHI M, ZHANG Y, LIU L, et al. MAP1S protein regulates the phagocytosis of bacteria and TLR signaling [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(3):1243-1250.
- [29] LEE H K, LUND J M, RAMANATHAN B, et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells [J]. *Science*, 2007, 315(5817):1398-1401.
- [30] TAL M C, IWASAKI A. Autophagy and innate recognition systems [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, 335:107-121.
- [31] KIM Y K, SHIN J S, NAHM M H. NOD-like receptors in infection, immunity, and diseases [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(1):5-14.
- [32] COONEY R, BAKER J, BRAIN O, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation [J]. *Nat Med*, 2010, 16(1):90-97.
- [33] TRAVASSOS L H, CARNEIRO L A, RAMJEET M, et al. NOD1 and NOD2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1):55-62.
- [34] NABATOV A A. The vesicle-associated function of NOD2 as a link between Crohn's disease and mycobacterial infection [J]. *Gut Pathog*, 2015, 7(1):1.
- [35] SORBARA M T, ELLISON L K, RAMJEET M, et al. The protein ATG16L1 suppresses inflammatory cytokines induced by the intracellular sensors NOD1 and NOD2 in an autophagy-independent manner [J]. *Immunity*, 2013, 39(5):858-873.
- [36] SAITOH T, FUJITA N, JANG M H, et al. Loss of the autophagy protein ATG16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production [J]. *Nature*, 2008, 456(7219):264-268.
- [37] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3):222-230.
- [38] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329):221-225.
- [39] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1beta production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3):255-263.
- [40] JOUNAI N, KOBIYAMA K, SHIINA M, et al. NLRP4 negatively regulates autophagic processes through an association with Beclin-1 [J]. *J Immunol*, 2011, 186(3):1646-1655.
- [41] CHAN Y K, GACK M U. RIG-I-like receptor regulation in virus infection and immunity [J]. *Curr Opin Virol*, 2015, 12:7-14.
- [42] TAL M C, SASAI M, LEE H K, et al. Absence of autophagy results in reactive oxygen species-dependent amplification of RLR signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(8):2770-2775.
- [43] 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.
- [44] WATSON R O, MANZANILLO P S, COX J S. Extracellular *M. tuberculosis* DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway [J]. *Cell*, 2012, 150(4):803-815.
- [45] MCFARLANE S, AITKEN J, SUTHERLAND J S, et al. Early induction of autophagy in human fibroblasts after infection with human cytomegalovirus or herpes simplex virus 1 [J]. *J Virol*, 2011, 85(9):4212-4221.
- [46] RASMUSSEN S B, HORAN K A, HOLM C K, et al. Activation of autophagy by alpha-herpesviruses in myeloid cells is mediated by cytoplasmic viral DNA through a mechanism dependent on stimulator of IFN genes [J]. *J Immunol*, 2011, 187(10):5268-5276.
- [47] 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.
- [48] SUN L, WU J, DU F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [J]. *Science*, 2013, 339(6121):786-791.
- [49] LIANG Q, SEO G J, CHOI Y J, et al. Crosstalk between the cGAS DNA sensor and Beclin1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(2):228-238.
- [50] KONNO H, KONNO K, BARBER G N. Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling [J]. *Cell*, 2013, 155(3):688-698.

(本文编辑:李胜利)