



昆虫/植物的细胞自噬调控病毒 侵染的研究进展*

万文强** 魏太云 陈倩***

(福建农林大学植物保护学院, 农林生物安全全国重点实验室, 福州 350002)

摘要 在农业生态系统中, 植物病毒病流行的生物因素包括病毒、介体、寄主植物。介体昆虫、病毒、寄主植物在漫长的进化中形成复杂的互作关系。明确昆虫-病毒-植物互作的分子机制, 有助于制定精准、高效的虫传病毒病控制策略。在昆虫的天然免疫和植物的防御反应过程中, 自噬可降解病毒粒体, 或清除被病毒侵染的细胞器, 抑制病毒的侵染。为对抗来自寄主或介体昆虫的免疫攻击, 有些病毒进化出操纵自噬的反防御策略, 从而促进自身的侵染。本文围绕昆虫介体/植物寄主与病毒的关系, 阐述昆虫/植物的细胞自噬调控病毒侵染的机制, 论述自噬参与的免疫稳态在病毒侵染昆虫介体过程中的作用, 为昆虫、病毒、植物三者关系提供重要的理论基础, 昆虫/植物的自噬途径也可能成为控制病害传播和侵染策略的潜在靶标。

关键词 细胞自噬; 病毒; 昆虫; 植物; 细胞凋亡

Progress in research on how insect-plant autophagy regulates viral infection

WAN Wen-Qiang** WEI Tai-Yun CHEN Qian***

(College of Plant Protection, State Key Laboratory of Agricultural and Forestry Biosecurity
Crops, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002)

Abstract The key elements of plant viral disease epidemics are viruses, vectors and plant hosts. The long coevolution between insect vectors, viruses and plant hosts has resulted in complex interactions between them. Understanding the molecular mechanisms that regulate the interactions between insect, plants and viruses is important for developing more accurate and efficient strategies for controlling insect-borne viral diseases. In the evolution of insect immunity to viruses and plant defensive responses, autophagy can degrade virions or cleave virus-infected organelles to inhibit viral infection. To overcome the immunity of hosts and insect vectors, some viruses have developed a counter strategy of manipulating autophagy to promote infection. This review focuses on the relationship between insect vectors, plant hosts and viruses, describes the mechanisms by which insect-plant autophagy regulates viral infection, and discusses the function of the immunity homeostasis of which autophagy is a part during the viral infection of insect vectors. The insect-plant autophagy pathway may also be a potential target for new methods of controlling disease transmission and infection.

Key words autophagy; virus; insect; plant; apoptosis

在农业生态系统中, 植物病毒病的流行至少取决于四个因素: 病毒、寄主植物、介体及环境,

各因素间相互影响、相互制约。目前研究最多的应属病毒、介体、植物的生物因素。病毒是严格

*资助项目 Supported projects: 国家自然科学基金 (32470139, U21A20221)

**第一作者 First author, E-mail: wanwenqiang0204@163.com

***通讯作者 Corresponding author, E-mail: chenqian@fafu.edu.cn

收稿日期 Received: 2024-01-01; 接受日期 Accepted: 2024-09-30

的细胞内寄生病原物，病毒的复制、运动等过程高度依赖于寄主/介体细胞。昆虫是植物病毒传播的重要介体，自然界中昆虫传播约有 80% 的植物病毒。在长期的进化演变中，介体昆虫、病毒、寄主植物间在核酸、蛋白质、细胞和组织水平都存在着复杂的互作关系。

持久性传播的植物病毒可在介体昆虫内复制增殖，昆虫蜕皮后不脱毒。这类病毒要利用介体增殖并传播，需突破昆虫的天然免疫屏障，如 RNA 沉默（RNAi）、Toll 途径、Imd 途径、JAK/STAT 途径、细胞自噬和细胞凋亡等，采取不同策略对抗免疫反应，才能够得以存活和侵染，保证在植物间传播流行。植物在长期面对病毒进攻中也进化出多种免疫反应及适应性防御策略，如 RNAi、激素通路、细胞自噬等，这些免疫信号形成复杂的调控网络，平衡了防御与生长发育的关系。病毒也进化出“反防御”机制对抗植物的防御反应。昆虫/植物-病毒双方的“进攻-防御-反防御”关系引起了病毒病的发生（Hogenhout *et al.*, 2008; Alazem and Lin, 2015）。

尽管昆虫和植物具有不同的防御机制，但细胞自噬在两者的免疫反应中都发挥了重要作用。自噬可降解病毒粒体，或清除被病毒侵染的细胞器，抑制病毒的侵染。为对抗来自寄主或介体昆虫的自噬，有些病毒进化出操纵自噬的反防御策略，从而促进自身的侵染（Elena and Rodrigo, 2012; Wang, 2015）。

关于昆虫/植物的自噬调控持久性传播的植物病毒侵染机制是近年研究的热点，但对该类研

究的专题论述略有不足。本文围绕昆虫介体/植物寄主与持久性传播的植物病毒的关系，阐述细胞自噬在病毒-昆虫、病毒-植物互作过程中发挥的功能，以及自噬参与的免疫稳态维持病毒与昆虫介体博弈的研究进展。

1 细胞自噬

细胞自噬（Autophagy）是真核细胞中普遍存在的“自食”现象，是细胞加速新陈代谢的重要途径，也是抵抗和清除病原物的重要方式。其大致过程是自噬体包裹受损的细胞器、蛋白质聚集体或病原物等细胞内容物，和溶酶体融合后将内容物降解为可利用的小分子（如葡萄糖、氨基酸、脂类等），供细胞重新利用，以维持细胞环境内稳态（Kaur and Debnath, 2015; Denton and Kumar, 2019）。在正常生长状态下，大多数细胞不会发生或只发生低水平的细胞自噬。但在病原物入侵或非生物逆境胁迫的情况下，细胞器结构受损或功能不全，自噬反应就会被激活（Wang *et al.*, 2023b）。

自噬的发生过程依赖自噬相关基因（Autophagy-related gene, ATG）家族蛋白的参与。它们在酵母中和哺乳动物中高度保守，功能见表 1。

细胞自噬分为三类：巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬（Ohsumi, 2001; Mizushima *et al.*, 2008; Boya *et al.*, 2013）。巨自噬是经典的细胞自噬，其过程最复杂，在狭义上被称为细胞

表 1 ATG 家族及其功能
Table 1 ATG family and functions

阶段 Stage	ATG 成员 ATG members	形成的复合体 The formed complex	ATG 蛋白功能及作用位点 The function and acting site of ATG proteins	参考文献 References
自噬起始及 成核过程 Initiation and nucleation	自噬相关蛋白 1 Autophagy-related protein1, ATG1	ATG1-ATG13-ATG101 复合体 ATG1-ATG13- ATG101 complex	通过磷酸化过程启动自噬；被 AMP 依赖 的蛋白激酶（AMPK）或者雷帕霉素靶 蛋白（mTORC1）磷酸化 Initiated through the phosphorylation; Phosphorylated by AMP-dependent protein kinase (AMPK) or rapamycin target protein (mTORC1)	Noda and Fujioka, 2015

续表 1 (Table 1 continued)

阶段 Stage	ATG 成员 ATG members	形成的复合体 The formed complex	ATG 蛋白功能及作用位点 The function and acting site of ATG proteins	参考文献 References
自噬起始及 成核过程 Initiation and nucleation	自噬相关蛋白 13 Autophagy-related protein 13, ATG13		作为接头蛋白介导 ATG1 和黏着斑蛋白 激酶家族蛋白 (FIP200) 的互作、增强 ATG1 激酶的活性及被 mTORC1 磷酸化 Acting as an adaptor mediating the interaction between ATG1 and the adhesion spot kinase family interacting protein (FIP200), enhancing the activity of ATG1 kinase and being phosphorylated by mTORC1	Papinski and Kraft, 2016
	自噬相关蛋白 17 Autophagy-related protein17, ATG17		自噬体形成所需的支架 (ATG1/2 和 ATG13) Scaffolds required for autophagosome formation (ATG1/2 and ATG13)	Mao <i>et al.</i> , 2013
	自噬相关蛋白 101 Autophagy-related protein 101, ATG101		ATG1-ATG13-ATG101 复合物的组成部 分, 招募下游的 ATG 蛋白、自噬体形成 所需支架 (自噬体形成位点, PAS) Component of ATG1-ATG13-ATG101 complex, recruiting downstream ATG proteins and scaffolds required for autophagosome formation (autophagosome formation sites, PAS)	Hosokawa <i>et al.</i> , 2009
	自噬相关蛋白 6 Autophagy-related protein 6, ATG6	PI3KC3 复合体 PI3KC3 complex	ATG6 促进磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 3 型 (PI3KC3-C) 复合体的形成、与脂质 激酶互作, 促进自噬前体膜的起始形成、 ATG1 或 AMPK 磷酸化位点 ATG6 promotes the formation of phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3 (PI3KC3-C) complex, interacts with lipid kinases, and promotes the formation of phagophore, phosphorylation sites of ATG1 or AMPK	Cao and Klionsky, 2007
	自噬相关蛋白 14 Autophagy-related protein 14, ATG14		使 PI3KC3-C 靶向自噬体形成位点 (PAS)、有助于前膜体的扩张 Enabling PI3KC3-C to target the autophagosome formation site (PAS), facilitating the expansion of phagophore	Obara <i>et al.</i> , 2006
	自噬相关蛋白 9 Autophagy-related protein 9, ATG9		将膜组分输送到前膜体 Transport the membrane components to phagophore	Matoba <i>et al.</i> , 2020
前体膜延伸 Phagophore elongation	自噬相关蛋白 8 Autophagy-related protein 8, ATG8		以 ATG8-I 和 ATG8-II 两种形式存在、参 与自噬体膜的形成, 与自噬体膜表面的 膜磷脂酰乙醇胺 (PE) 结合, 可作为自 噬体的标志物 Existing in two forms of ATG8-I and ATG8-II, participating in the formation of autophagosome membranes, binding to the membrane phosphatidylethanolamine (PE) on the surface of autophagosome membranes, and serving as a biomarker of autophagosomes	Nakatogawa <i>et al.</i> , 2007

续表 1 (Table 1 continued)

阶段 Stage	ATG 成员 ATG members	形成的复合体 The formed complex	ATG 蛋白功能及作用位点 The function and acting site of ATG proteins	参考文献 References
前体膜延伸 Phagophore elongation	自噬相关蛋白 3 Autophagy-related protein 3, ATG3		E2 样蛋白酶、作为衔接蛋白，有助于 ATG8s 与 PE 的结合 E2-like protease, an adaptor protein, facilitating ATG8s-PE binding	Li <i>et al.</i> , 2017
	自噬相关蛋白 4 Autophagy-related protein 4, ATG4		半胱氨酸蛋白酶、加工 ATG8s 前体、水 解脂质化的 ATG8s Cysteine protease, processing ATG8s precursors, hydrolyzing lipidated ATG8s	Lahiri and Klionsky, 2021
	自噬相关蛋白 7 Autophagy-related protein 7, ATG7		E1 样蛋白酶、促进 ATGs 与 PE 的结合 E1-like protease, promoting ATG8s-PE binding	Bansal <i>et al.</i> , 2018
	自噬相关蛋白 5 Autophagy-related protein 5, ATG5	AT5-ATG12-ATG16 复 合体 The AT5-ATG12-ATG16 complex	ATG5 直接结合膜, 这种膜结合受 ATG12 的负调控, 但被 ATG16 激活 ATG5 directly binds to the membrane, which is negatively regulated by ATG12 but activated by ATG16	Bansal <i>et al.</i> , 2018
	自噬相关蛋白 12 Autophagy-related protein 12 ATG12			
	自噬相关蛋白 16 Autophagy-related protein 16 ATG16			

自噬, 过程可分为 5 个阶段: ①自噬起始: 在胁迫条件下, ATG1 和 ATG13 磷酸化水平降低, 形成 ATG1-ATG13-ATG101 复合物, 启动自噬 (Ichimura *et al.*, 2000; Jung *et al.*, 2009; Ren *et al.*, 2012; Shimobayashi and Hall, 2014)。②成核过程: VPS34 (PIK3C3)、Beclin1 (ATG6)、VPS15 (PIK3R4 或 P150) 和 ATG14 组成 Ptdins3P 复合物, 起始吞噬膜成核 (Miller *et al.*, 2010; McKnight and Yue, 2013; Yang *et al.*, 2018)。③自噬体前体膜扩张: 前体膜两端延伸直至闭合, 最终完全包裹内容物。在此过程中, 两个泛素样蛋白 (Ubiquitin-like proteins, UBL 修饰系统——ATG5-ATG12 泛素样复合物和 ATG8/LC3 系统发挥关键作用。ATG12 在 ATG7 和 ATG10 的作用下结合 ATG5, 生成 ATG12-ATG5 泛素样复合物, 随后又与 ATG16 结合形成 ATG12-ATG5-ATG16 复合物, 该复合物具有类 E3 泛素连接酶活性 (Kuma *et al.*, 2002; Mizushima *et al.*, 2003; Zhuang *et al.*, 2017)。ATG8/LC3 作为泛

素样蛋白, 首先被 ATG4 切割成可溶性的 ATG8-I, 然后被 ATG7 激活, 在 ATG3 和 ATG12-ATG5-ATG16 复合物的作用下, 与膜磷脂酰乙醇胺 (Phosphatidyl ethanolamine, PE) 共价结合, 形成脂溶性的 ATG8-II, 参与自噬体的延伸 (Hanada *et al.*, 2007; Fujita *et al.*, 2008)。④自噬体与溶酶体融合: 自噬体形成后会逐渐清除自噬体外膜上的 ATGs 蛋白, 并与溶酶体融合蛋白, 形成自噬溶酶体。⑤自噬体内膜解体, 溶酶体降解内容物: 自噬体内膜和内容物被溶酶体内的脂酶和蛋白酶降解为小分子, 随后被细胞重新利用 (Li *et al.*, 2020) (图 1)。

根据降解底物的不同, 自噬被分为非选择性自噬和选择性自噬。非选择性自噬降解的底物相对无选择性, 如雷帕霉素处理、氮源饥饿诱导和血清饥饿诱导的自噬等。而选择性自噬是指由选择性自噬受体与 ATG8 直接结合, 将特定的降解底物定向运送到自噬体中进行降解, 如线粒体自噬、过氧化物酶体自噬和内质网自噬等。线粒体

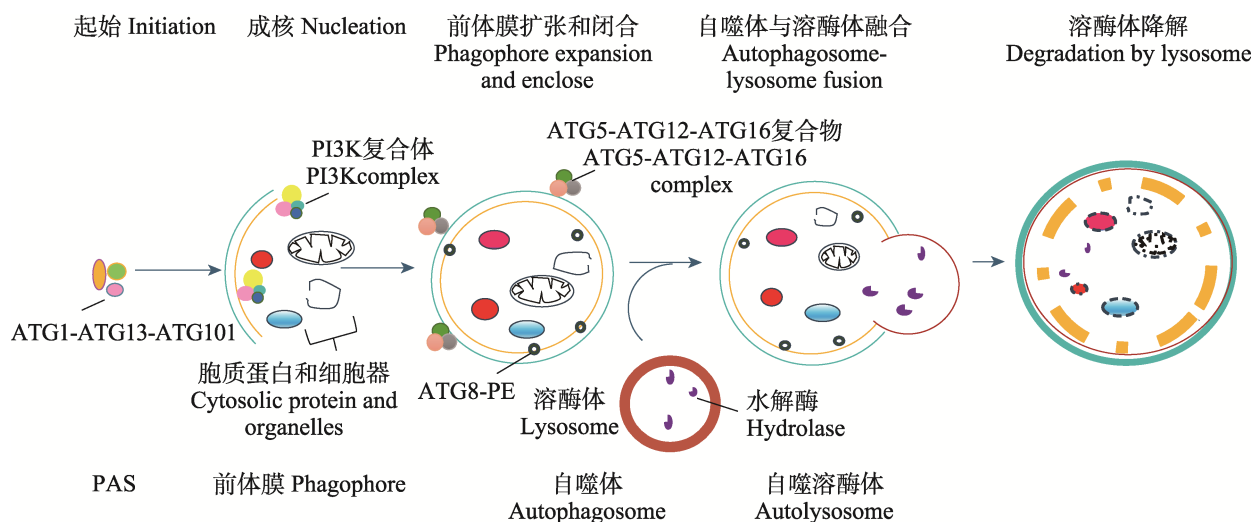


图 1 巨自噬的发生过程

Fig. 1 The process of macroautophagy

自噬 (Mitophagy) 通常被认为是线粒体质量控制的主要方式。线粒体自噬的发生可依赖 PINK1/Parkin、BNIP3L/NIX 或 FUNDC1 途径, 其中 PINK1/Parkin 通路最为经典 (Okatsu *et al.*, 2012; Ashrafi and Schwarz, 2013)。

2 昆虫的细胞自噬调控病毒侵染

在昆虫与持久性病毒协同进化过程中, 自噬就像一把“双刃剑”, 调控病毒在昆虫体内的侵染。病毒侵染昆虫细胞, 会诱导自噬信号的产生, 从而促使细胞自噬的发生 (Shelly *et al.*, 2009; Nakamoto *et al.*, 2012)。昆虫的自噬可靶向并降解外源侵染的病毒颗粒或病毒其它组分, 从而清除病毒。病毒也会为了自身的侵染, 劫持自噬相关因子、干扰自噬体的形成, 或抑制自噬体与溶酶体的融合, 破坏自噬反应。有的病毒甚至会利用自噬促进自身的复制和扩散 (Choi *et al.*, 2018)。昆虫的细胞自噬在部分病毒侵染过程中的作用见表 2。

2.1 细胞自噬抑制病毒侵染

自噬通常被认为是昆虫重要的抗病毒机制。病毒侵染昆虫时, 首先通过激活自噬相关蛋白的活性诱导自噬反应, 随后病毒颗粒或病毒蛋白组分被转运到自噬体内, 最终被降解, 从而实现自噬抵御病毒侵染 (Lennemann and Coyne, 2015)。

Hao 等 (2023) 利用 293T 培养细胞发现, 黄病毒科的登革热病毒 (Dengue virus, DENV) 侵染 293T 细胞系刺激会强烈诱导“核苷酸结合结构域受体家族含 CARD 结构域-5 (NLR family CARD domain containing 5, NLRC5)”的表达。NLRC5 招募 E3 泛素连接酶 Cullin 2 来催化病毒蛋白 NS3 蛋白酶结构域的 K48 连接的泛素化。随后, NLRC5 利用选择性自噬受体 TOLLIP 诱导依赖泛素的选择性自噬, 降解 NS3, 从而限制 DENV 侵染。

关于昆虫自噬的抗病毒功能更多报道见于昆虫病毒侵染的昆虫宿主中。饥饿处理诱发的自噬可抑制昆虫杆状病毒在宿主鳞翅目昆虫内的侵染, 并延缓幼虫死亡 (Kang *et al.*, 2011)。家蚕二分浓核病毒 (Bombyx mori bidensovirus, BmBDV) 能够上调自噬标志基因 ATG8、ATG2、ATG6 和自噬体-溶酶体融合的关键基因表达水平。被诱导的自噬发挥抗病毒免疫功能, 降低了 BmBDV 的增殖水平 (Sun *et al.*, 2020)。家蚕核型多角体病毒 (Bombyx mori nucleopolyhedrovirus, BmNPV) 侵染家蚕 *Bombyx mori* 细胞后, 病毒的多角体蛋白 Polyhedrin 大量聚集形成活性构象, 并与 ATG8 特异性互作, 共定位于自噬体膜上并被转运至溶酶体中降解, 最终自噬抑制病毒侵染 (Guo *et al.*, 2015)。

2.2 病毒诱导介体昆虫的细胞自噬

研究诱导介体昆虫细胞自噬机理相对较多的是持久性传播的病毒,因为这类病毒可进入昆虫体内循环侵染,并可诱导介体昆虫各种免疫反应,包括自噬。番茄黄化曲叶病毒(Tomato yellow leaf curl virus, TYLCV)可上调 *ATG3* 和 *ATG9* 等自噬关键基因的表达水平,激活烟粉虱 *Bemisia tabaci* 的自噬反应,导致病毒外壳蛋白 CP 和基因组 DNA 降解,最终病毒的侵染被抑制(Wang *et al.*, 2016)。DENV 能够诱导伊蚊 *Aedes* 细胞系的自噬水平上升,促进病毒复制,而抑制 DENV 诱导的自噬,病毒的复制水平降低(Lee *et al.*, 2008; McLean *et al.*, 2011; Datan *et al.*, 2016)。在寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)和

DENV 感染伊蚊细胞时,会上调 *ATG8* 和 *ATG9* 等自噬关键蛋白的表达水平,激活自噬,并以自噬体为病毒粒体装配和成熟的场所(Abernathy *et al.*, 2019)。

多种虫传病毒还以介体昆虫的溶酶体为主要作用位点,阻断自噬体-溶酶体融合,逃逸自噬降解,劫持这些无法融合的自噬体进行组装和扩散,促进自身的侵染。南方水稻黑条矮缩病毒(Southern rice black-streaked dwarf virus, SRBSDV)侵染介体白背飞虱 *Sogatella furcifera* 后,利用外壳蛋白 P10 与质膜整合素 β -3(Integrin β -3)互作,激活 c-Jun 氨基末端激酶 JNK(c-Jun N-terminal kinase)信号通路,进而激活自噬。病毒还通过外壳蛋白 P10 与溶酶体膜蛋白 LAMP1 互作,阻断自噬体和溶酶体之间的融合,

表 2 昆虫的细胞自噬在病毒侵染过程中的作用
Table 2 Role of insect autophagy playing in viral infection

自噬与病毒的关系 Relationship between autophagy and viruses	病毒 Viruses	分子机制 Molecular mechanism	参考文献 References
自噬抵御病毒 Antiviral autophagy	DENV	NLRC5 促进病毒蛋白 NS3 被依赖泛素化的自噬降解 NLRC5 promotes the degradation of viral protein NS3 via ubiquitin-dependent autophagy	Hao <i>et al.</i> , 2023
	BmBDV	病毒上调 <i>ATG8</i> 、 <i>ATG2</i> 、 <i>ATG6</i> 和自噬体-溶酶体融合的关键基因表达 Virus upregulates of the expression of <i>ATG8</i> , <i>ATG2</i> , <i>ATG6</i> and genes related to autophagosome-lysosomal fusion	Sun <i>et al.</i> , 2020
	BmNPV	病毒的多角体蛋白 Polyhedrin 大量聚集形成活性构象,并与 <i>ATG8</i> 特异性互作,诱导自噬 Polyhedrin protein of virus aggregates to form active conformations and interacts with <i>ATG8</i> , inducing autophagy	Guo <i>et al.</i> , 2015
	TYLCV	病毒上调 <i>ATG3</i> 和 <i>ATG9</i> 等自噬关键基因的表达水平,激活自噬 Virus up-regulates the expression of <i>ATG3</i> and <i>ATG9</i> , and activates autophagy	Wang <i>et al.</i> , 2016
自噬有利于病毒 Proviral autophagy	SRBSDV	外壳蛋白 P10 与溶酶体膜蛋白 LAMP1 互作,阻断自噬体-溶酶体融合,逃避溶酶体降解 Capsid protein P10 interacts with the lysosomal membrane protein LAMP1, blocking the fusion of autophagosomes and lysosomes and evading lysosomal degradation	Zhang <i>et al.</i> , 2023
	RBSDV	外壳蛋白 P10 与 PtdIns(3, 5)P2 的特异性互作抑制自噬 Interaction between capsid protein P10 and PtdIns(3, 5)P2 inhibits autophagy	Wang <i>et al.</i> , 2023a
	RGDV	外壳蛋白 P2 与 GAPDH、 <i>ATG4B</i> 互作,或 Pns11 直接靶向溶酶体膜上 LAMP1 并降低其 N-糖基化,抑制溶酶体-自噬体融合 Capsid protein P2 interacts with GAPDH and <i>ATG4B</i> , or Pns11 directly targets LAMP1 on the lysosomal membrane and reduces its N-glycosylation, inhibiting lysosome-autophagosome fusion	Chen <i>et al.</i> , 2023; Jia <i>et al.</i> , 2023

从而逃避溶酶体的降解机制。病毒还会劫持这些未融合的自噬体作为自身的组装和积累的场所 (Zhang *et al.*, 2023)。水稻黑条矮缩病毒 (RBSDV) 利用外壳蛋白 P10 与介体昆虫灰飞虱 *Laodelphax striatellus* 3, 5 二磷酸肌醇 (PtdIns(3, 5)P₂) 的特异性互作抑制自噬, 以逃逸自噬途径的降解, 促进病毒在灰飞虱中侵染 (Wang *et al.*, 2023a)。水稻瘤矮病毒 (Rice gall dwarf virus, RGDV) 可诱导介体电光叶蝉 *Recilia dorsalis* 发生有利于病毒持久性感染的自噬反应。研究发现 RGDV 的外壳蛋白 P2 通过与叶蝉甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、自噬起始蛋白 ATG4B 特异性互作形成复合物, 诱导并形成包裹病毒的自噬体, 协助病毒扩散。在 RGDV 的诱导下 GAPDH 与 SNARE 复合物成员 SNAP29 竞争结合介导 ATG14, 导致本该由 ATG14-SNARE 复合物介导的自噬体-溶酶体融合过程无法正常完成, 使这些被病毒改造的自噬体逃逸了与溶酶体融合的降解机制, 并协助病毒进行高效侵染 (Chen *et al.*, 2023)。RGDV 的非结构蛋白 Pns11 也可通过与 ATG5 的互作, 招募起始自噬体膜生成的 ATG5-ATG12 泛素化复合物, 并嵌入前体膜, 诱导介体电光叶蝉形成包裹病毒粒体的自噬体。进而, Pns11 通过降低溶酶体膜上 LAMP1 的 N-糖基化, 抑制溶酶体与自噬体融合, 从而帮助病毒逃逸溶酶体的降解, 促进病毒侵染 (Jia *et al.*, 2023)。病毒诱导有利于自身感染的自噬反应解释了病毒在特定的介体昆虫中持久侵染并通过其高效传播的原因。

自噬还可以介导 RGDV 和水稻条纹花叶病毒 (Rice stripe mosaic virus, RSMV) 在共同的介体电光叶蝉体内协生。当 RSMV 单独侵染介体电光叶蝉时, 自噬反应被激活抑制 RSMV 的侵染。而当 RGDV 和 RSMV 共侵染电光叶蝉时, 由 RGDV 诱导形成的包裹 RGDV 粒体的自噬体周围粘附大量未包膜的 RSMV 粒体, 使 RSMV 逐步进入自噬体, 装配形成有包膜的 RSMV 粒体。其机理在于 RSMV N 蛋白通过与 RGDV Pns11 的特异性互作, 进入 Pns11 诱导形成的自

噬体完成病毒粒体的包膜装配。因此自噬反应在复合侵染的电光叶蝉中是有利于 RSMV 增殖, 而非抗病毒 (Jia *et al.*, 2023)。该研究从自噬角度解释了新发的 RSMV 借助与 RGDV 在介体电光叶蝉体内的协生关系而实现高效传播, 进而导致两种病毒在田间协同暴发流行的机理。

3 植物的细胞自噬调控病毒侵染

与介体昆虫类似, 当植物寄主受到病毒侵染后, 细胞自噬可抑制病毒, 也可以被病毒操纵, 这一过程受寄主植物、病毒类型等多方面因素影响。自噬在部分植物病毒侵染中的具体作用见表 3。

3.1 植物的自噬

早在 20 世纪 70 年代就已经发现植物自噬现象, 只是当时植物自噬的分子机制研究相对滞后。得益于酵母细胞自噬的研究中发现了 30 多个自噬相关基因, 植物中也存在其同源基因, 这也为研究植物自噬基因奠定了基础 (Liu and Bassham, 2012)。

许多研究认为植物细胞自噬途径包括以下几个部分: ①自噬起始; ②成核; ③自噬体前体膜扩张; ④自噬体的形成; ⑤自噬体与液泡融合; ⑥自噬体外膜解体, 内容物释放到液泡中降解 (Liu and Bassham, 2012; Zientara-Rytter and Sirko, 2016)。

3.2 植物利用自噬抵抗病毒侵染

植物自噬可以直接降解病毒粒体、病毒重要组分或寄主因子。本氏烟的 ATG8 可通过与木尔坦棉花曲叶病毒 (Cotton leaf curl Multan virus, CLCuMuV) 的卫星蛋白 β C1 互作, 在液泡中降解 β C1 这一关键毒力因子。沉默烟草 ATG5 和 ATG7 基因表达可降低自噬反应, 从而促进 CLCuMuV 的 DNA 积累, 并诱导植物产生更严重的叶片卷曲症状。两种双生病毒番茄黄化曲叶病毒 TYLCV 和中国番茄黄化曲叶病毒 (Tomato yellow leaf curl China virus, TYLCCNV) 在植物体内诱导具有抗病毒作用的自噬反应 (Haxim *et al.*,

表 3 植物的细胞自噬在病毒侵染中的作用

Table 3 Role of plant autophagy playing in viral infection

自噬与病毒的关系 Relationship between autophagy and viruses	病毒 Viruses	分子机制 Molecular mechanism	参考文献 References
自噬抵御病毒 Antiviral autophagy	CLCuMuV	本氏烟 ATG8 与卫星蛋白 β C1 互作, 诱导自噬, 在液泡中降解 β C1 ATG8 interacts with the satellite protein β C1, inducing autophagy and β C1 is degraded in the vacuoles	Haxim <i>et al.</i> , 2017
	CaMV	NBR1 介导的选择性自噬降解 CaMV 的外壳蛋白 P4 和组装后病毒颗粒 NBR1-mediated selective autophagy degrades the capsid protein P4 of CaMV and the assembled viral particles	Hafrén <i>et al.</i> , 2018
	TuMV	NBR1 诱导选择性自噬降解 RNA 沉默抑制子 HC-Pro NBR1 induces selective autophagy to degrade the RNA silencing suppressor HC-Pro	Hafrén <i>et al.</i> , 2018
	PVY	ATG6 与 RdRp 互作, 诱导自噬降解病毒的 RdRp ATG6 interacts with RdRp and induces autophagy to degrade the RdRp	Li <i>et al.</i> , 2018
	TLCYnV	病毒核蛋白 C1 与番茄 ATG8 互作诱导细胞自噬 Viral nuclear protein C1 interacts with ATG8 and induces autophagy	Li <i>et al.</i> , 2020
	RSV	ATG8 和病毒沉默抑制子 P3 特异性互作, 诱导自噬降解 P3 ATG8 interacts with the viral silencing suppressor P3, inducing autophagy to degrade P3	Jiang <i>et al.</i> , 2021
	RSMV	SnRK1B 与病毒 G 蛋白互作, 促进 SnRK1B 对 PI3K 重要成分 ATG6b 的磷酸化, 从而激活细胞自噬 SnRK1B interacts with viral G protein, promoting the phosphorylation of ATG6b of PI3K, thereby activating autophagy in cells	Huang <i>et al.</i> , 2024
	PLRV	F-box P0 蛋白利用自噬降解 AGO1, 抑制植物对病毒防御反应 F-box P0 protein degrades AGO1 via autophagy, inhibiting the plant defense against viruses	Derrien <i>et al.</i> , 2012
自噬有利于病毒 Proviral autophagy	PVY	沉默抑制子 VPg 直接与基因沉默蛋白 SGS3 互作并通过自噬途径介导 SGS3 和 RDR6 降解, 从而抑制寄主植物的 RNA 沉默 Silencing suppressor VPg directly interacts with the gene silencing protein SGS3 and mediates the degradation of SGS3 and RDR6 via the autophagy, thereby inhibiting RNA silencing in host plants	Cheng and Wang, 2016
	BSMV	病毒 γ b 蛋白与 ATG7 互作, 破坏 ATG7 和 ATG8 之间的互作, 以抑制自噬介导的抗病毒防御 Viral γ b protein interacts with ATG7, disrupting the interaction between ATG7 and ATG8 to inhibit the antiviral defense mediated by autophagy	Ruck <i>et al.</i> , 2011; Yang <i>et al.</i> , 2018
	CaMV	病毒 P6 蛋白干扰 NBR1 与病毒外壳蛋白 P4 的互作, 抑制自噬降解途径 Viral P6 protein disrupts the interaction of NBR1 with capsid protein P4 of CaMV, inhibiting autophagic degradation	Hafrén <i>et al.</i> , 2018
	TuMV	病毒 VPg 和 6K2 蛋白拮抗依赖 NBR1 自噬的抗病毒作用 Viral VPg and 6K2 proteins antagonize NBR1-dependent antiviral autophagy	Hafrén <i>et al.</i> , 2018

2017)。本氏烟 ATG6 可与马铃薯 Y 病毒(Potato virus Y, PVY)的 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)互作,抑制和降解 RdRp,从而降低病毒的侵染水平,且 ATG6 与其它 RNA 病毒的 RdRp 互作具有广谱性(Li *et al.*, 2018)。番茄的 ATG8 能够与云南番茄曲叶病毒(Tomato leaf curl Yunnan virus, TLCYnV)的核蛋白 C1(病毒复制关键蛋白)互作诱导细胞自噬,从而限制病毒侵染(Li *et al.*, 2020)。RSMV 侵染能激活水稻的细胞自噬,且病毒编码的糖蛋白(Glycoprotein, G)可诱导水稻细胞自噬。G 蛋白的 C 端 33 个氨基酸与水稻 Snf1 相关蛋白激酶 SnRK1B 互作,促进 SnRK1B 对 PI3K 重要成分 ATG6b 的磷酸化,从而激活细胞自噬。水稻 ATG6b 又能与 G 蛋白的 N 端互作,作为桥梁将 G 蛋白与自噬体膜上的自噬相关蛋白 ATG8 相连,将 G 蛋白和病毒颗粒招募至自噬体中降解。接种病毒的 ATG7 水稻突变体和自噬诱导剂处理均证实了细胞自噬是水稻抵御 RSMV 侵染的重要防御途径(Huang *et al.*, 2024)。

选择性自噬受体诱导的选择性自噬在抑制病毒侵染中也起到重要作用。拟南芥可利用选择性自噬受体 NBR1 诱导自噬反应,降解花椰菜花叶病毒(Cauliflower mosaic virus, CaMV)的主要外壳蛋白 P4,从而限制 CaMV 的侵染。在 ATG5 和 ATG7 缺失的拟南芥突变体中, CaMV 的侵染会加重叶片衰老和组织坏死的症状。而过表达 NBR1 会造成 P4 蛋白积累量和病毒滴度下降。本氏烟的 NBR1 诱导选择性自噬,降解芜菁花叶病毒(Turnip mosaic virus, TuMV)的 RNA 沉默抑制子 HC-Pro,抑制病毒的侵染(Hafrén *et al.*, 2018)。Jiang 等(2021)发现新型选择性自噬受体 P3IP 可与水稻条纹病毒(Rice stripe virus, RSV)沉默抑制子 P3 互作,诱导自噬降解 P3,抑制 RSV 侵染。

3.3 植物病毒操控细胞自噬,促进侵染

在病毒与寄主植物的长久协同进化中,病毒也进化出操纵自噬、逃逸自噬的手段(Leary *et al.*, 2018)。病毒的蛋白以各种方式操纵自噬,大麦

条纹花叶病毒(Barley stripe mosaic virus, BSMV)的 γ b 蛋白可与寄主植物的 ATG7 互作,影响 ATG12-ATG5 和 ATG7-ATG3 复合物两个泛素样系统,以抑制自噬介导的抗病毒防御,促进病毒的侵染(Ruck *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2018)。尽管寄主植物的 NBR1 可以与 CaMV 的外壳蛋白 P4 互作降解病毒颗粒,但病毒的 P6 蛋白可能会破坏这一过程,从而保护病毒组装过程中免受自噬降解。且 TuMV 的 VPg 和 6K2 蛋白也可以拮抗 NBR1 依赖性自噬的抗病毒能力(Hafrén *et al.*, 2018)。

病毒还可以利用自噬攻击植物抵抗病毒侵染的重要机制——RNAi。马铃薯卷叶病毒(Potato leafroll virus, PLRV)的 F-box P0 蛋白,利用自噬途径降解关键 RNAi 机制的关键组分 ARGONAUTE1(AGO1),抑制植物的防御反应以促进自身的侵染(Derrien *et al.*, 2012)。马铃薯 Y 病毒 PVY 的沉默抑制子 VPg 可与基因沉默蛋白 SGS3 互作,并诱导自噬途径降解 SGS3 和 RDR6,从而抑制寄主植物的 RNAi,促进病毒的侵染(Cheng and Wang, 2016)。

3.4 N 基因激活自噬触发寄主细胞凋亡

植物的 N 基因可诱导自噬反应以抵抗植物病毒的侵染。沉默 PI3K 复合体相关基因、ATG3 和 ATG7 等,会影响由 N 基因诱导的细胞凋亡,促进烟草花叶病毒(Tobacco mosaic virus, TMV)侵染。这表明自噬调控植物侵染点细胞的病毒水平以及细胞凋亡(Liu *et al.*, 2005)。Han 等(2015)报道本氏烟的 GAPDH 可与 ATG3 互作以抑制自噬反应,沉默 GAPDH 可增强 N 基因诱导的细胞凋亡。Xu 等(2017)发现本氏烟的细胞死亡调节因子 Bax inhibitor-1(BI-1)可与 ATG6 互作正向调节细胞凋亡,过表达 BI-1 可以增强自噬水平,从而增强抵抗 TMV 水平,而沉默 BI-1 可增强烟草的细胞凋亡。

4 自噬与细胞凋亡的交互作用调控病毒侵染

细胞凋亡的分子机制最早于秀丽线虫

Caenorhabditis elegans 中发现并被深入研究, 随后秀丽线虫便成为研究凋亡的最流行模式系统之一。在这种简单的线虫中, 较早发现的 3 种蛋白质 (CED-3、CED-4 和 CED-9) 及后来鉴定的 EGL-1 均直接参与凋亡 (Yuan and Horvitz, 2004)。较早发现的 3 种秀丽线虫基因的同源物随后在所有脊椎动物和果蝇中均被鉴定 (Richardson and Kumar, 2002)。哺乳动物中细胞凋亡网络错综复杂, 而昆虫细胞中凋亡网络相对简单。随着昆虫细胞培养技术的不断发展, 关于昆虫细胞凋亡途径的研究更加深入, 目前发现主要有两种: ①依赖细胞色素 C 释放和半胱氨酸蛋白酶 Caspase 活化途径, 又叫线粒体途径, 与哺乳动物凋亡途径类似; ②不依赖细胞色素 C 释放途径, 与线虫途径类似; ③不依赖 Caspase 活化途径。目前研究较多的是线粒体途径的细胞凋亡 (Muñoz-Pinedo *et al.*, 2006; Nasu *et al.*, 2011)。

自噬与凋亡之间存在着复杂的交互调控, 二者能被同种刺激源同时激活, 共享多个调节分子, 甚至相互转化。

4.1 自噬激活细胞凋亡

在一些特殊情况下, 诱导自噬会激活细胞凋亡。研究发现, 抑制自噬的早期阶段会使 Caspase8 和 Caspase3 活性下降, 抑制细胞凋亡发生。而抑制自噬后期阶段则会促进细胞凋亡, 表明自噬体的早期形成有可能促进 Caspase 的激活 (Young *et al.*, 2012)。

4.2 自噬与细胞凋亡达成的免疫稳态

自噬与细胞凋亡都是重要的细胞免疫反应, 但免疫系统的不当或过激反应会导致机体的自我伤害。维持和调节细胞免疫稳态是避免机体自我伤害的关键。TYLCV 的介体烟粉虱的磷脂酰乙醇胺结合蛋白 (Phosphatidylethanolamine-binding protein 4, PEBP4) 是调节带毒虫体内免疫稳态的关键分子。TYLCV 外壳蛋白 CP 在烟粉虱中肠和唾液腺细胞的质膜上通过劫持 PEBP4, 同步激活自噬与细胞凋亡作用, 两者相互拮抗形成免疫平衡, 提高烟粉虱与 TYLCV 长期共存的

免疫耐受, 形成高效传毒的免疫基础 (Wang *et al.*, 2022b)。

自噬与凋亡的枢纽中心通常位于线粒体。线粒体受到严重损伤或功能失调时, 促凋亡的 Bcl-2 家族成员 Bax 和 Bak 可加速线粒体外膜的通透性, 导致线粒体膜电位降低, 使线粒体内的凋亡诱导因子 AIF 等代谢水解酶和细胞色素 C 等半胱氨酸酶激活剂释放至细胞核或细胞质, 激活 Caspase3 和 Caspase7 的功能, 从而引起线粒体途径的细胞凋亡, 以清除受损细胞 (Galluzzi *et al.*, 2012)。线粒体膜电位降低, 也会激活胞内自噬激活因子, 启动线粒体自噬, 降解受损的线粒体, 以维持线粒体的数量和质量, 保持细胞内环境的稳定, 也防止细胞的凋亡。除了用线粒体自噬抑制细胞凋亡, 自噬还可通过减少细胞质中促凋亡蛋白的丰度来抑制细胞凋亡, 比如选择性清除活化的 Caspase8, 从而抑制肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 诱导的细胞凋亡。敲除 ATG7 抑制自噬后, Caspase8 活性增加 (Huo *et al.*, 2010)。

能诱导介体昆虫线粒体途径的细胞凋亡和线粒体自噬的植物病毒典型代表是 RGDV。RGDV 侵染介体电光叶蝉会导致消化道上皮细胞的线粒体衰退, 诱导线粒体途径的细胞凋亡。其原因在于 RGDV 的 Pns11 蛋白可形成丝状结构, 通过与线粒体外膜上控制细胞凋亡信号分子释放的电压依赖性阴离子通道 1 (Voltage-dependent anion channel, VDAC1) 互作, 围绕线粒体, 诱导其衰退和线粒体膜电位下降, 从而引发依赖 Caspase 的线粒体途径的细胞凋亡, 促进病毒侵染 (Chen *et al.*, 2019)。而 VDAC1 也与 ATG8、Pns11 的互作被招募至 Pns11 诱导的前体膜, 损伤的线粒体被自噬体吞噬, 起始线粒体自噬。且 Pns11 诱导的线粒体自噬是依赖 PINK1-Parkin 通路, 促进病毒的侵染。在带毒叶蝉中, Pns11、VDAC1 又可封堵 VDAC1 通道抑制细胞凋亡的 Gelsolin 两两互作, 降低 VDAC1 表达, 提高 Gelsolin 的表达, 从而抑制过度的细胞凋亡反应。因此, 病毒诱导的线粒体自噬也可有效地抑制过度的细胞凋亡反应, 以减少凋亡导致的昆虫不适

应性 (Chen *et al.*, 2023)。

5 展望

自第一个酵母 *ATG* 基因被发现以来, 有关自噬发生的生物学过程及其功能的研究取得了快速进展。对自噬相关蛋白在自噬过程中功能和分子机制的报道也层出不穷。发展正盛的蛋白质组学和基因组学可为自噬研究领域提供新的视角, 生物信息学、表观遗传学等学科也有助于揭示自噬的信号调控网络。

细胞自噬在维持细胞内环境稳态、调节植物和昆虫的生长发育、抗病毒方面发挥重要作用。因此, 可以应用基因工程等技术手段, 在植物中表达 *ATG* 等自噬相关的基因, 提高植物的自噬水平, 从而提升抗病毒能力。还可筛选具有高自噬活性的植物种质资源, 进行杂交和选育, 培育出对病毒具有更强抗性的新品种。基于虫媒自噬机制方面的研究, 可深入挖掘介体昆虫自噬途径的关键靶点, 设计开发靶向这些潜在靶点的新型杀虫剂。例如, 抑制介体昆虫自噬相关的酶或蛋白的活性, 破坏自噬系统, 从而降低昆虫的生存能力和传播病毒的能力。

参考文献 (References)

- Abernathy E, Mateo R, Majzoub K, van Buuren N, Bird SW, Carette JE, Kirkegaard K, 2019. Differential and convergent utilization of autophagy components by positive-strand RNA viruses. *PLoS Biology*, 17(1): e2006926.
- Alazem M, Lin NS, 2015. Roles of plant hormones in the regulation of host-virus interactions. *Molecular Plant Pathology*, 16(5): 529–540.
- Ashrafi G, Schwarz TL, 2013. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death and Differentiation*, 20(1): 31–42.
- Bansal M, Moharir SC, Sailasree SP, Sirohi K, Sudhakar C, Sarathi DP, Lakshmi BJ, Buono M, Kumar S, Swarup G, 2018. Optineurin promotes autophagosome formation by recruiting the autophagy-related Atg12-5-16L1 complex to phagophores containing the Wip1 protein. *Journal of Medicinal Chemistry*, 293(1): 132–147.
- Boya P, Reggiori F, Codogno P, 2013. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nature Cell Biology*, 15(7): 713–720.
- Cao Y, Klionsky DJ, 2007. Physiological functions of Atg6/Beclin 1: A unique autophagy-related protein. *Cell Research*, 17(10): 839–849.
- Chen Q, Zheng L, Mao Q, Liu J, Wang H, Jia D, Chen H, Wu W, Wei T, 2019. Fibrillar structures induced by a plant reovirus target mitochondria to activate typical apoptotic response and promote viral infection in insect vectors. *PLoS Pathogens*, 15(1): e1007510.
- Chen Q, Zhang YL, Yang HS, Wang X, Ren JP, Jia DS, Chen HY, Wei TY, 2023. GAPDH mediates plant reovirus-induced incomplete autophagy for persistent viral infection in leafhopper vector. *Autophagy*, 19(4): 1100–1113.
- Cheng XF, Wang AM, 2016. The potyvirus silencing suppressor protein VPg mediates degradation of SGS3 via ubiquitination and autophagy pathways. *Journal of Virology*, 91(1): e01478–e01416.
- Choi Y, Bowman JW, Jung JU, 2018. Autophagy during viral infection: A double-edged sword. *Nature Reviews Microbiology*, 16(6): 341–354.
- Datan E, Roy SG, Germain G, Zali N, McLean JE, Golshan G, Harbajan S, Lockshin RA, Zakeri Z, 2016. Dengue-induced autophagy, virus replication and protection from cell death require ER stress (PERK) pathway activation. *Cell Death & Disease*, 7(3): e2127.
- Denton D, Kumar S, 2019. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death and Differentiation*, 26(4): 605–616.
- Derrien B, Baumberg N, Schepetilnikov M, Viotti C, De Cillia J, Ziegler-Graff V, Isono E, Schumacher K, Genschik P, 2012. Degradation of the antiviral component ARGONAUTE1 by the autophagy pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(39): 15942–15946.
- Elena SF, Rodrigo G, 2012. Towards an integrated molecular model of plant-virus interactions. *Current Opinion in Virology*, 2(6): 719–724.
- Fujita N, Itoh T, Omori H, Fukuda M, Noda T, Yoshimori T, 2008. The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy. *Molecular Biology of the Cell*, 19(5): 2092–2100.
- Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G, 2012. Mitochondria: Master regulators of danger signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(12): 780–788.
- Guo ZJ, Tao LX, Dong XY, Yu MH, Tian T, Tang XD, 2015. Characterization of aggregate/aggreosome structures formed by polyhedrin of *Bombyx mori* nucleopolyhedrovirus. *Scientific*

- Reports*, 5: 14601.
- Hafrén A, Üstün S, Hochmuth A, Svenning S, Johansen T, Hofius D, 2018. Turnip mosaic virus counteracts selective autophagy of the viral silencing suppressor HCpro. *Plant Physiology*, 176(1): 649–662.
- Han SJ, Wang Y, Zheng XY, Jia Q, Zhao JP, Bai F, Hong YG, Liu YL, 2015. Cytoplasmic glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenases interact with ATG3 to negatively regulate autophagy and immunity in *Nicotiana benthamiana*. *Plant Cell*, 27(4): 1316–1331.
- Hanada T, Noda NN, Satomi Y, Ichimura Y, Fujioka Y, Takao T, Inagaki F, Ohsumi Y, 2007. The Atg12-Atg5 conjugate has a novel E3-like activity for protein lipidation in autophagy. *Journal of Biological Chemistry*, 282(52): 37298–37302.
- Hao JW, Li JQ, Zhang ZZ, Yang Y, Zhou Q, Wu TT, Chen TL, Wu ZD, Zhang P, Cui J, Li YP, 2023. NLRC5 restricts dengue virus infection by promoting the autophagic degradation of viral NS3 through E3 ligase CUL2 (cullin 2). *Autophagy*, 19(4): 1332–1347.
- Haxim Y, Ismayil A, Jia Q, Wang Y, Zheng XY, Chen TY, Qian LC, Liu N, Wang YJ, Han SJ, Cheng JX, Qi YJ, Hong YG, Liu YL, 2017. Autophagy functions as an antiviral mechanism against geminiviruses in plants. *eLife*, 6: e23897.
- Hogenhout SA, Ammar ED, Whitfield AE, Redinbaugh MG, 2008. Insect vector interactions with persistently transmitted viruses. *Annual Review of Phytopathology*, 46: 327–359.
- Hosokawa N, Sasaki T, Iemura SI, Natsume T, Hara T, Mizushima N, 2009. Atg101, a novel mammalian autophagy protein interacting with Atg13. *Autophagy*, 5(7): 973–979.
- Hou W, Han J, Lu CS, Goldstein LA, Rabinowich H, 2010. Autophagic degradation of active caspase-8: A crosstalk mechanism between autophagy and apoptosis. *Autophagy*, 6(7): 891–900.
- Huang XQ, Wang JK, Chen SP, Liu SY, Li ZB, Wang ZY, Chen B, Zhang C, Zhang YF, Wu JH, Yang XR, Xie QJ, Li FQ, An H, Huang JL, Li HL, Liu CH, Wu XX, Liu DX, Yang X, Zhou GH, Zhang T, 2024. Rhabdovirus encoded glycoprotein induces and harnesses host antiviral autophagy for maintaining its compatible infection. *Autophagy*, 20(2): 275–294.
- Ichimura Y, Kirisako T, Takao T, Satomi Y, Shimonishi Y, Ishihara N, Mizushima N, Tanida I, Kominami E, Ohsumi M, Noda T, Ohsumi Y, 2000. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408(6811): 488–492.
- Jia DS, Liang QF, Chen HY, Liu H, Li GJ, Zhang XF, Chen Q, Wang AM, Wei TY, 2023. Autophagy mediates a direct synergistic interaction during co-transmission of two distinct arboviruses by insect vectors. *Science China Life Sciences*, 66(7): 1665–1681.
- Jiang LL, Lu YW, Zheng XY, Yang X, Chen Y, Zhang TH, Zhao X, Wang S, Zhao X, Song XJ, Zhang XX, Peng JJ, Zheng HY, Lin L, MacFarlane S, Liu YL, Chen JP, Yan F, 2021. The plant protein NbP3IP directs degradation of Rice stripe virus p3 silencing suppressor protein to limit virus infection through interaction with the autophagy-related protein NbATG8. *New Phytologist*, 229(2): 1036–1051.
- Jung CH, Jun CB, Ro SH, Kim YM, Otto NM, Cao J, Kundu M, Kim DH, 2009. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Molecular Biology of the Cell*, 20(7): 1992–2003.
- Kang KD, Kamita SG, Suzuki K, Seong SI, 2011. Effect of starvation upon baculovirus replication in larval *Bombyx mori* and *Heliothis virescens*. *Journal of Invertebrate Pathology*, 106(2): 205–210.
- Kaur J, Debnath J, 2015. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(8): 461–472.
- Kuma A, Mizushima N, Ishihara N, Ohsumi Y, 2002. Formation of the approximately 350-kDa Apg12-Apg5-Apg16 multimeric complex, mediated by Apg16 oligomerization, is essential for autophagy in yeast. *Journal of Biological Chemistry*, 277(21): 18619–18625.
- Lahiri V, Klionsky DJ, 2021. ATG4-family proteins drive phagophore growth independently of the LC3/GABARAP lipidation system. *Autophagy*, 17(6): 1293–1295.
- Leary AY, Sanguankiatichai N, Duggan C, Tumtas Y, Pandey P, Segretin ME, Salguero Linares J, Savage ZD, Yow RJ, Bozkurt TO, 2018. Modulation of plant autophagy during pathogen attack. *Journal of Experimental Botany*, 69(6): 1325–1333.
- Lee YR, Lei HY, Liu MT, Wang JR, Chen SH, Jiang-Shieh YF, Lin YS, Yeh TM, Liu CC, Liu HS, 2008. Autophagic machinery activated by dengue virus enhances virus replication. *Virology*, 374(2): 240–248.
- Lennemann NJ, Coyne CB, 2015. Catch me if you can: The link between autophagy and viruses. *PLoS Pathogens*, 11(3): e1004685.
- Li FF, Zhang CW, Li YZ, Wu GW, Hou XL, Zhou XP, Wang AM, 2018. Beclin1 restricts RNA virus infection in plants through suppression and degradation of the viral polymerase. *Nature Communications*, 9(1): 1268.
- Li FF, Zhang MZ, Zhang CW, Zhou XP, 2020. Nuclear autophagy degrades a geminivirus nuclear protein to restrict viral infection

- in solanaceous plants. *New Phytologist*, 225(4): 1746–1761.
- Li Y, Cheng XF, Li M, Wang YL, Fu T, Zhou ZX, Wang YR, Gong XY, Xu XL, Liu JP, Pan LF, 2020. Decoding three distinct states of the Syntaxin17 SNARE motif in mediating autophagosome-lysosome fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(35): 21391–21402.
- Li YT, Yi C, Chen CC, Lan H, Pan M, Zhang SJ, Huang YC, Guan CJ, Li YM, Yu L, Liu L, 2017. A semisynthetic Atg3 reveals that acetylation promotes Atg3 membrane binding and Atg8 lipidation. *Nature Communications*, 8: 14846.
- Liu YM, Bassham DC, 2012. Autophagy: Pathways for self-eating in plant cells. *Annual Review of Plant Biology*, 63: 215–237.
- Mao K, Chew LH, Inoue-Aono Y, Cheong H, Nair U, Popelka H, Yip CK, Klionsky DJ, 2013. Atg29 phosphorylation regulates coordination of the Atg17-Atg31-Atg29 complex with the Atg11 scaffold during autophagy initiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(31): E2875–E2884.
- Matoba K, Kotani T, Tsutsumi A, Tsuji T, Mori T, Noshiro D, Sugita Y, Nomura N, Iwata S, Ohsumi Y, Fujimoto T, Nakatogawa H, Kikkawa M, Noda NN, 2020. Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion. *Nature Structural and Molecular Biology*, 27(12): 1185–1193.
- McKnight NC, Yue ZY, 2013. Beclin 1, an essential component and master regulator of PI3K-III in health and disease. *Current Pathobiology Reports*, 1(4): 231–238.
- McLean JE, Wudzinska A, Datan E, Quaglino D, Zakeri Z, 2011. Flavivirus NS4A-induced autophagy protects cells against death and enhances virus replication. *Journal of Biological Chemistry*, 286(25): 22147–22159.
- Miller S, Tavshanjian B, Oleksy A, Perisic O, Houseman BT, Shokat KM, Williams RL, 2010. Shaping development of autophagy inhibitors with the structure of the lipid kinase Vps34. *Science*, 327(5973): 1638–1642.
- Mizushima N, Kuma A, Kobayashi Y, Yamamoto A, Matsubae M, Takao T, Natsume T, Ohsumi Y, Yoshimori T, 2003. Mouse Apg16L, a novel WD-repeat protein, targets to the autophagic isolation membrane with the Apg12-Apg5 conjugate. *Journal of Cell Science*, 116(Pt 9): 1679–1688.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ, 2008. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 451(7182): 1069–1075.
- Muñoz-Pinedo C, Guío-Carrión A, Goldstein JC, Fitzgerald P, Newmeyer DD, Green DR, 2006. Different mitochondrial intermembrane space proteins are released during apoptosis in a manner that is coordinately initiated but can vary in duration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(31): 11573–11578.
- Nakamoto M, Moy RH, Xu J, Bambina S, Yasunaga A, Shelly SS, Gold B, Cherry S, 2012. Virus recognition by Toll-7 activates antiviral autophagy in *Drosophila*. *Immunity*, 36(4): 658–667.
- Nakatogawa H, Ichimura Y, Ohsumi Y, 2007. Atg8, a ubiquitin-like protein required for autophagosome formation, mediates membrane tethering and hemifusion. *Cell*, 130(1): 165–178.
- Nasu KE, Nishida M, Kawano Y, Tsuno A, Abe W, Yuge A, Takai N, Narahara H, 2011. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: A possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reproductive Sciences*, 18(3): 206–218.
- Noda NN, Fujioka Y, 2015. Atg1 family kinases in autophagy initiation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(16): 3083–3096.
- Obara K, Sekito T, Ohsumi Y, 2006. Assortment of phosphatidylinositol 3-kinase complexes: Atg14p directs association of complex I to the pre-autophagosomal structure in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Biology of the Cell*, 17(4): 1527–1539.
- Ohsumi Y, 2001. Molecular dissection of autophagy: Two ubiquitin-like systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(3): 211–216.
- Okatsu K, Oka T, Iguchi M, Imamura K, Kosako H, Tani N, Kimura M, Go E, Koyano F, Funayama M, Shiba-Fukushima K, Sato S, Shimizu H, Fukunaga Y, Taniguchi H, Komatsu M, Hattori N, Mihara K, Tanaka K, Matsuda N, 2012. PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria. *Nature Communications*, 3: 1016.
- Papinski D, Kraft C, 2016. Regulation of autophagy by signaling through the Atg1/ULK1 complex. *Journal of Molecular Biology*, 428(9 Pt A): 1725–1741.
- Ren MZ, Venglat P, Qiu SQ, Feng L, Cao YG, Wang E, Xiang DQ, Wang JH, Alexander D, Chalivendra S, Logan D, Mattoo A, Selvaraj G, Datla R, 2012. Target of rapamycin signaling regulates metabolism, growth, and life span in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 24(12): 4850–4874.
- Richardson H, Kumar S, 2002. Death to flies: *Drosophila* as a model system to study programmed cell death. *Journal of Immunological Methods*, 265(1/2): 21–38.
- Ruck A, Attonito J, Garces KT, Núñez L, Palmisano NJ, Rubel Z, Bai ZY, Nguyen KCQ, Sun L, Grant BD, Hall DH, Meléndez A, 2011. The Atg6/Vps30/Beclin 1 ortholog BEC-1 mediates

- endocytic retrograde transport in addition to autophagy in *C. elegans*. *Autophagy*, 7(4): 386–400.
- Shelly S, Lukinova N, Bambina S, Berman A, Cherry S, 2009. Autophagy is an essential component of *Drosophila* immunity against vesicular stomatitis virus. *Immunity*, 30(4): 588–598.
- Shimobayashi M, Hall MN, 2014. Making new contacts: The mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(3): 155–162.
- Sun Q, Guo HZ, Xia QY, Jiang L, Zhao P, 2020. Transcriptome analysis of the immune response of silkworm at the early stage of *Bombyx mori* bidensovirus infection. *Developmental and Comparative Immunology*, 106: 103601.
- Wang AM, 2015. Dissecting the molecular network of virus-plant interactions: The complex roles of host factors. *Annual Review of Phytopathology*, 53: 45–66.
- Wang HT, Zhang JH, Liu HQ, Wang M, Dong Y, Zhou YJ, Wong SM, Xu K, Xu QF, 2023a. A plant virus hijacks phosphatidylinositol-3, 5-bisphosphate to escape autophagic degradation in its insect vector. *Autophagy*, 19(4): 1128–1143.
- Wang LL, Wang XR, Wei XM, Huang H, Wu JX, Chen XX, Liu SS, Wang XW, 2016. The autophagy pathway participates in resistance to tomato yellow leaf curl virus infection in whiteflies. *Autophagy*, 12(9): 1560–1574.
- Wang LM, Klionsky DJ, Shen HM, 2023b. The emerging mechanisms and functions of microautophagy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(3): 186–203.
- Wang SF, Guo HJ, Zhu-Salzman K, Ge F, Sun YC, 2022. PEBP balances apoptosis and autophagy in whitefly upon arbovirus infection. *Nature Communications*, 13(1): 846.
- Xu GY, Wang SS, Han SJ, Xie K, Wang Y, Li JL, Liu YL, 2017. Plant Bax Inhibitor-1 interacts with ATG6 to regulate autophagy and programmed cell death. *Autophagy*, 13(7): 1161–1175.
- Yang M, Zhang YL, Xie XL, Yue N, Li JL, Wang XB, Han CG, Yu JL, Liu YL, Li DW, 2018. Barley stripe mosaic virus γ b protein subverts autophagy to promote viral infection by disrupting the ATG7-ATG8 interaction. *Plant Cell*, 30(7): 1582–1595.
- Young MM, Takahashi Y, Khan O, Park S, Hori T, Yun J, Sharma AK, Amin ST, Hu CD, Zhang JK, Kester M, Wang HG, 2012. Autophagosomal membrane serves as platform for intracellular death-inducing signaling complex (iDISC)-mediated caspase-8 activation and apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 287(15): 12455–12468.
- Yuan JY, Horvitz HR, 2004. A first insight into the molecular mechanisms of apoptosis. *Cell*, 116(2 Suppl): S53–S56, 1pfollowingS59.
- Zhang L, Liu WW, Wu N, Wang H, Zhang ZK, Liu YL, Wang XF, 2023. Southern rice black-streaked dwarf virus induces incomplete autophagy for persistence in gut epithelial cells of its vector insect. *PLoS Pathogens*, 19(1): e1011134.
- Zhuang XH, Chung KP, Cui Y, Lin WL, Gao CJ, Kang BH, Jiang LW, 2017. ATG9 regulates autophagosome progression from the endoplasmic reticulum in *Arabidopsis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(3): E426–E435.
- Zientara-Rytter K, Sirko A, 2016. To deliver or to degrade-an interplay of the ubiquitin-proteasome system, autophagy and vesicular transport in plants. *FEBS Journal*, 283(19): 3534–3555.