

# 干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白 16 调控天然免疫及病毒感染的研究进展

李向茸<sup>1,2,3</sup>, 董平安<sup>1,3,4</sup>, 莫荣纤<sup>1,3,4</sup>, 冯若飞<sup>1,2,3\*</sup>

- 1 西北民族大学, 生物医学研究中心, 细胞基质疫苗关键技术与产业化教育部工程研究中心, 甘肃 兰州
- 2 西北民族大学, 生物医学研究中心, 甘肃省动物细胞技术创新中心, 甘肃 兰州
- 3 西北民族大学, 生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室, 甘肃 兰州
- 4 西北民族大学 生命科学与工程学院, 甘肃 兰州

李向茸, 董平安, 莫荣纤, 冯若飞. 干扰素- $\gamma$  诱导蛋白 16 调控天然免疫及病毒感染的研究进展[J]. 微生物学报, 2026, 66(2): 481-494.

LI Xiangrong, DONG Ping'an, MO Rongqian, FENG Ruofei. Research progress on the regulation of innate immunity and viral infection by IFN- $\gamma$  inducible protein 16[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(2): 481-494.

**摘要:** 干扰素- $\gamma$  诱导蛋白 16 (interferon gamma-inducible protein 16, IFI16) 是含 pyrin 和造血表达、干扰素诱导特性和核定位 (hematopoietic expression, interferon-inducible nature, and nuclear localization, HIN) 结构域的蛋白质 (pyrin and HIN domain-containing protein, PYHIN) 家族的重要成员, 其独特的分子结构使其能够识别细胞内的多种核酸分子。作为一种关键的免疫调节因子, IFI16 可通过多种途径参与天然免疫信号转导, 在宿主抗病毒防御中发挥重要作用。本文综述了 IFI16 的分子特征及其在天然免疫和病毒感染中的调控机制, 为抗病毒感染的治疗靶点及药物开发提供理论依据。

**关键词:** 干扰素- $\gamma$  诱导蛋白 16; DNA 传感器; 天然免疫; 病毒感染

资助项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(31920240125-01, 31920250002); 甘肃省自然科学基金(25JRRA048); 甘肃省高校教师创新基金(2025B-033); 国家自然科学基金(32260037)

This work was supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (31920240125-01, 31920250002), the Natural Science Foundation of Gansu Province (25JRRA048), the Innovation Fund for University Teachers in Gansu Province (2025B-033), and the National Natural Science Foundation of China (32260037).

\*Corresponding author. E-mail: fengruofei@xbmu.edu.cn

ORCID: FENG Ruofei (0000-0001-9647-2827)

Received: 2025-05-06; Accepted: 2025-11-28; Published online: 2025-12-08

## Research progress on the regulation of innate immunity and viral infection by IFN- $\gamma$ inducible protein 16

LI Xiangrong<sup>1,2,3</sup>, DONG Ping'an<sup>1,3,4</sup>, MO Rongqian<sup>1,3,4</sup>, FENG Ruofei<sup>1,2,3\*</sup>

1 Engineering Research Center of Key Technology and Industrialization of Cell-based Vaccine, Ministry of Education, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

2 Gansu Tech Innovation Center of Animal Cell, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

3 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

4 School of Life Sciences and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu, China

**Abstract:** Interferon gamma-inducible protein 16 (IFI16), a pivotal member of the pyrin and hematopoietic expression, interferon-inducible nature, and nuclear localization (HIN) domain-containing protein (PYHIN) family, possesses a unique molecular structure that enables it to recognize diverse nucleic acid molecules within cells. As a key immunoregulatory factor, IFI16 participates in the transduction of innate immune signaling through multiple pathways and plays a significant role in host antiviral defense. This review systematically summarized the molecular characteristics of IFI16 and its regulatory mechanisms in innate immunity and viral infection, aiming to provide a theoretical basis for the development of therapeutic targets and antiviral drugs.

**Keywords:** interferon gamma-inducible protein 16; DNA sensor; innate immunity; viral infection

先天免疫系统首先利用模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别保守的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs), 如肽聚糖、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和核酸等<sup>[1]</sup>, 进而启动免疫级联反应, 抵御病原体的入侵。现有研究已鉴定出多种 PRRs, 包括视黄酸诱导基因 I (retinoic acid inducible gene I, RIG-I) 样受体 (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors, RLR)、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、环鸟苷酸-单磷酸腺苷合成酶家族(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)以及含 pyrin 和造血表达、干扰素诱导特性和核定位(hematopoietic expression, interferon-inducible nature, and nuclear localization, HIN)结

构域的蛋白质(pyrin and HIN domain-containing protein, PYHIN)家族(也称为 HIN-200 蛋白家族或干扰素诱导 p200 蛋白家族)等<sup>[2]</sup>。PYHIN 家族是由病原体感染和应激条件(如 DNA 断裂)激活的 DNA 传感器之一, 因其在启动先天免疫应答中的重要作用, 近年来备受研究人员关注。在人类中, PYHIN 家族成员包括黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、干扰素- $\gamma$  诱导蛋白 16 (interferon gamma-inducible protein 16, IFI16)、骨髓细胞核分化抗原(myeloid cell nuclear differentiation antigen, MNDA)和干扰素诱导蛋白 X (interferon-inducible protein X, IFIX)<sup>[3]</sup>。

近年来, 科研人员围绕 PYHIN 家族成员在宿主免疫调控中的作用机制展开了系统性研究, 尤其在天然免疫信号转导与抗病毒感染领域取得了显著进展。IFI16 作为 PYHIN 家族的核心

成员, 是一种独特的 DNA 传感器, 它不仅能感知细胞质中的 DNA, 还能感知细胞核中的 DNA, 进而触发不同的先天免疫反应<sup>[4]</sup>。Erttmann 等<sup>[5]</sup>研究发现, IFI16 能够激活干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)依赖性 I 型干扰素(type I interferon, IFN-I)的产生, 促进凋亡相关颗粒样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)介导的炎症小体形成以及白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的成熟。此外, IFI16 还能感知多种病毒的双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA), 如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)<sup>[6]</sup>、单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus-1, HSV-1)<sup>[7]</sup>、爱泼斯坦-巴尔病毒(epstein-barr virus, EBV)等<sup>[8]</sup>。Fu 等<sup>[7]</sup>研究证实, IFI16 检测到病毒 DNA 或 RNA 后, 会通过激活 STING 依赖性的信号转导, 进而诱导 IFN-I、促炎细胞因子及趋化因子的产生以发挥抗病毒作用。然而, 部分病毒已进化出独特机制来拮抗 IFI16 的功能, 如通过诱导 IFI16 的降解或使其错误定位、进行表观遗传修饰, 或是干扰其与其他宿主因子结合等方式, 从而为自身的复制与传播创造有利条件。本文综述了 IFI16 的分子特征及其在天然免疫及病毒感染中的调控作用, 旨在为抗病毒感染治疗靶点的开发及药物设计提供理论依据。

## 1 IFI16 的分子特征

1992 年, Choubey 等<sup>[9]</sup>首次在淋巴样细胞中

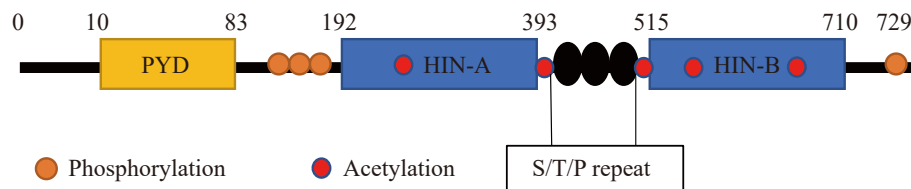


图1 IFI16蛋白结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of the structure of IFI16 protein. Acetylation: Acetylation site; HIN: Hematopoietic expression, interferon-inducible nature, and nuclear localization domain; PYD: Pyrin domain; Phosphorylation: Phosphorylation site; S/T/P repeat: Serine/tyrosine/proline-rich area.

鉴定出 IFI16 蛋白, 后续研究进一步证实 IFI16 与髓系细胞的活化和分化密切相关, 如今它已被明确划归为 PYHIN 蛋白家族, 其独特的分子结构和功能特征使其在多种生理和病理过程中发挥着重要作用。

### 1.1 IFI16 的基本结构

在结构上, IFI16 的 N 末端存在 pyrin 结构域(pyrin domain, PYD), 该结构域参与同型蛋白-蛋白相互作用, 是细胞凋亡、炎症和先天性免疫信号通路所必需的结构元件; 而与其他 PYHIN 蛋白家族成员不同的是, IFI16 的 C 末端有 2 个 HIN 结构域<sup>[10]</sup>, 分别称为 HIN-A 和 HIN-B, 这些结构域可能与蛋白质或非自身 DNA 结合有关<sup>[11]</sup>; 此外, 在 2 个 HIN 中间还存在一个丝氨酸/酪氨酸/脯氨酸 (serine/tyrosine/proline, S/T/P)重复结构, 该结构的长度受限制性 mRNA 剪接酶的调控, 从而产生了 3 种亚型的 IFI16 (A - C)<sup>[12]</sup>。其具体结构如图 1 所示。

### 1.2 IFI16 的亚细胞定位

IFI16 因分子结构中包含核定位信号(nuclear localization signal, NLS), 最初被报道为一种核蛋白<sup>[13]</sup>。与其他 PYHIN 家族成员专属细胞核或细胞质的定位模式不同, IFI16 蛋白已在多种类型细胞的细胞核(核仁和核质)、细胞质和这 2 个区室中被检测到<sup>[14]</sup>。此外, 研究还发现 IFI16 可以在细胞质和细胞核之间穿梭<sup>[15-17]</sup>。尽管如此, 目前关于调控 IFI16 蛋白在细胞核与细胞质之间再分配的分子机制尚未完全阐明, 可能涉及 IFI16

基因多态性、蛋白-蛋白相互作用、激素调控以及翻译后修饰等多重因素的协同作用。

### 1.3 IFI16 识别的核酸分子

PYHIN 家族的大部分成员通过其 HIN 结构域以非序列特异性的方式与 dsDNA 结合,且这种结合能力较强<sup>[18]</sup>。然而,IFI16 的 HIN-B 表现出较弱的 dsDNA 结合能力。尽管 IFI16 结合的核酸分子主要为 dsDNA,但研究发现在特定情况下,IFI16 也能与超螺旋或十字形 DNA 等其他形式的核苷酸结构相结合<sup>[19]</sup>。此外,IFI16 还可以与单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA) 的碱基配对,这种现象与发生在逆转录中的病毒 cDNA 识别机制类似<sup>[20]</sup>。例如,IFI16 能够与人类免疫缺陷病毒 1 型(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)的逆转录中间体结合<sup>[21]</sup>。目前关于 IFI16 是否能够识别 RNA-DNA 杂交体尚不明确。Jiang 等<sup>[22]</sup>研究发现,小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 能同时结合 IFI16 和 RIG-I,进而形成 IFI16-RIG-I-siRNA 三元复合物,最终诱导 III 型 IFN 的表达。然而,在 dsDNA 存在的情况下,IFI16 会从 IFI16-RIG-I-siRNA 复合物中解离,转而与 dsDNA 结合形成 IFI16-dsDNA 复合物。尽管 IFI16 与 siRNA 的结合能力显著弱于其与 dsDNA 的结合能力,但这些研究结果证实,IFI16 作为一种关键的 DNA 传感器,不仅能够识别多种形式的 DNA,还具备识别 RNA 分子的能力。

### 1.4 IFI16 的表达调控

IFI16 的表达调控受多种因素影响,包括转录水平、翻译后修饰、细胞周期、病毒感染以及 DNA 损伤等。在转录调控方面,干扰素(如 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ )、IL-6 及肿瘤坏死因子分别通过转录因子-1、信号转导与转录激活子 3 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 依赖的方式诱导 IFI16 的 mRNA 表达<sup>[23]</sup>;同时,其 mRNA 稳定性受转录后 m<sup>6</sup>A 修饰调控,该修饰由甲基转移酶复合物结构稳定剂——Wilms 肿瘤因子 1 相

关蛋白 (Wilms' tumor 1-associating protein, WTAP) 介导<sup>[24]</sup>。在翻译后修饰方面,IFI16 多个位点可发生乙酰化、磷酸化、泛素化和类泛素化(sumoylation, SUMO)修饰<sup>[25-26]</sup>。其中,IFI16 的乙酰化由乙酰转移酶催化,通过将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到赖氨酸(Lys, K)残基上实现,目前已经鉴定的乙酰化位点包括 K45、K99 和 K128 等,IFI16 的乙酰化对其胞质转移和下游信号转导至关重要<sup>[25-26]</sup>。Wang 等<sup>[26]</sup>研究证实,沉默信息调节因子 1 与 IFI16 结合,通过降低 IFI16 的乙酰化水平抑制 IFI16 向细胞质转移来负向调控细胞抗病毒反应,从而削弱针对 DNA 病毒的先天免疫防御。IFI16 的磷酸化具有位点特异性和信号依赖性,主要由丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 或 DNA 损伤反应激酶家族催化,多位于丝氨酸/苏氨酸残基上,不同位点的修饰对应着不同的功能效应<sup>[25]</sup>。IFI16 的泛素化修饰是 IFI16 蛋白稳定性及功能调控的重要开关,由泛素分子与 IFI16 特定赖氨酸残基共价连接实现。Gao 等<sup>[27]</sup>研究发现,E3 泛素连接酶 TRIM21 可介导 IFI16 的泛素化降解,而泛素特异性蛋白酶 12 通过其去泛素化酶活性抑制 IFI16 的蛋白酶体依赖性降解,从而维持其稳定性<sup>[7]</sup>。SUMO 化修饰是 IFI16 功能调控的另一关键翻译后修饰方式,通过 SUMO 分子与 IFI16 特定赖氨酸残基共价结合实现,目前已经鉴定的 SUMO 化位点包括 K116、K128、K561 和 K683<sup>[25]</sup>,可能通过调控 IFI16 的核内稳定性及与染色质/病毒 DNA 的结合,或是抑制其泛素-蛋白酶体降解而发挥作用。此外,IFI16 的表达与细胞类型及细胞周期相关。病毒感染以及细胞内的 DNA 损伤反应均能激活 IFI16 的表达,进而增强宿主细胞的抗病毒免疫反应,或参与 DNA 损伤修复与细胞周期调控过程<sup>[28-29]</sup>。这些因素相互协作使 IFI16 的表达得到精准调控,既能充分发挥其生物学功能,又能有效规避因过度激活而可能引发的潜在风险。

## 2 IFI16 在天然免疫中的调控作用

IFI16 作为天然免疫中的关键 DNA 感应器, 在宿主防御病原体入侵和维持细胞稳态中发挥着重要作用。IFI16 能与几种经典的干扰素信号通路和炎症因子信号通路上的某些关键蛋白分子结合, 影响整个信号转导过程, 从而对天然免疫信号通路发挥重要的调控作用(图 2)。

### 2.1 IFI16 对 cGAS-STING 信号通路的调控作用

研究已证实, DNA 诱导 IFN 的产生主要依赖于 cGAS-STING-TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)-干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3)轴。cGAS 作为一种先天性 DNA 传感器, 能够识别并结合非自身的 DNA, 并催化生成第二信使-2',3'-环鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸(2',3'-cyclic GMP-AMP, 2',3'-cGAMP)。2',3'-

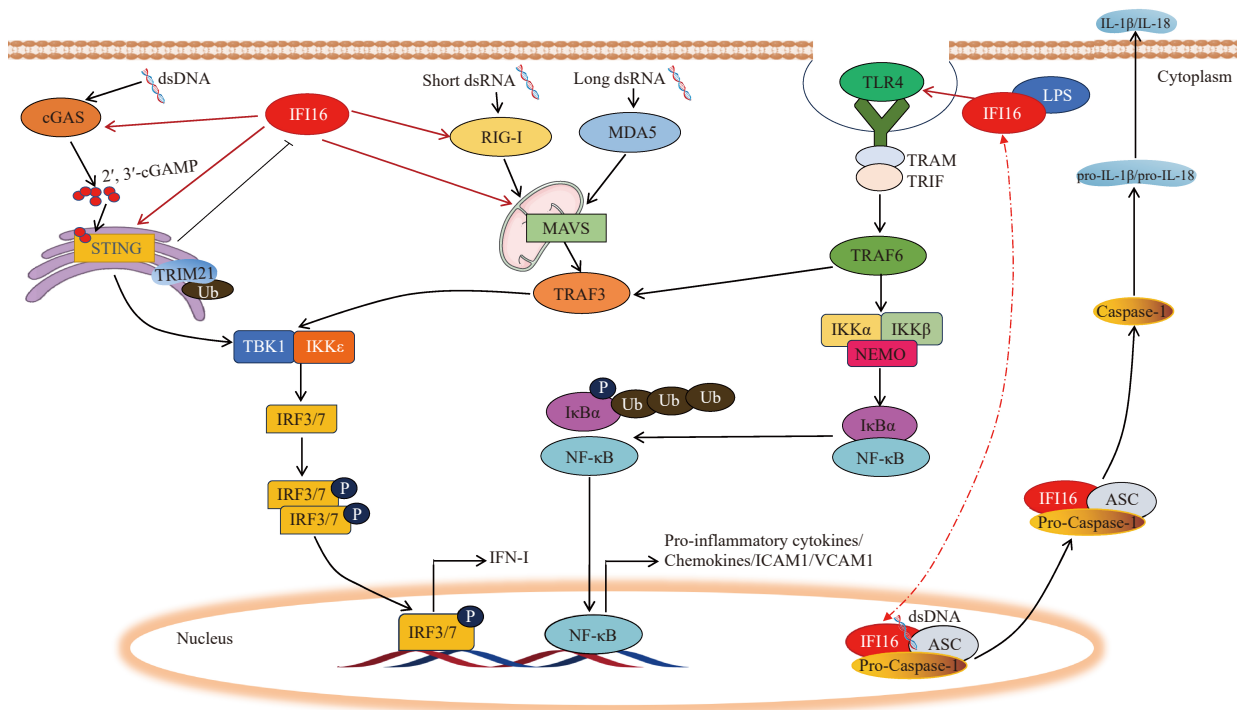


图2 IFI16对天然免疫信号通路的调控作用

Figure 2 The regulatory effect of IFI16 on the innate immune signaling pathway. AIM2: Absent in melanoma 2; ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; cGAS: Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase; IFI16: Interferon gamma-inducible protein 16; IKK $\alpha/\beta/\epsilon$ : Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase  $\alpha/\beta/\epsilon$ ; IL-1 $\beta$ : Interleukin-1 $\beta$ ; IL-18: Interleukin-18; IRF3/7: Interferon-regulatory factor 3/7; I $\kappa$ B $\alpha$ : Nuclear factor kappa B inhibitor alpha; LPS: Lipopolysaccharide; MAVS: Mitochondrial antiviral signaling protein; MDA5: Melanoma differentiation-associated gene 5; NEMO: Nuclear factor kappa B essential modulator; NF- $\kappa$ B: Nuclear factor kappa B; RIG-I: Retinoic-acid-inducible gene I; STING: Stimulator of interferon gene; TBK1: TANK-binding kinase 1; TLR4: Toll-like receptor 4; TRAF3/6: Tumor necrosis factor receptor-interacting factor 3/6; TRAM: Translocation associated membrane protein; TRIF: Toll-interleukin-1 receptor domain containing adaptor molecule 1; TRIM21: Tripartite motif-containing protein 21; 2',3'-cGAMP: 2',3'-cyclic GMP-AMP.

cGAMP 与 STING 结合后诱导其构象改变, 从而激活后者, 使 STING 能够招募 TBK1, 进而催化 IRF3 的磷酸化和核易位, 最终诱导 IFN-I 的转录<sup>[30]</sup>。作为细胞内 DNA 识别受体之一, IFI16 在该通路上也发挥重要作用, 已发现 IFI16 能增强 cGAS 介导的 IFN 的表达<sup>[31]</sup>; 胞质中的 IFI16 对于 DNA 诱导的 IRF3 和 NF- $\kappa$ B 的核易位以及 IFN- $\beta$  的表达必不可少。此外, IFI16 还能够直接与 STING 相互作用, 促使 STING 招募 TBK1<sup>[32]</sup>。然而, STING 又通过招募 E3 连接酶 TRIM21, 经泛素-蛋白酶体途径促进 IFI16 的降解<sup>[33]</sup>, 从而避免抗病毒免疫过程中 IFN-I 的过量产生, 防止自身免疫性疾病的发生。

## 2.2 IFI16 对 RLRs 信号通路的调控作用

RLRs 信号通路是固有免疫中清除 RNA 病毒的关键通路, RIG-I、黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)、遗传学和生理学实验室蛋白 2 (laboratory of genetics and physiology 2, LPG2)、线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 被认为是该通路上的关键分子。Jiang 等<sup>[22]</sup>研究揭示, IFI16 不仅能直接与 RNA 聚合酶 II 结合并将其招募至 RIG-I 启动子上, 以此上调 RIG-I 的转录, 还能通过其 PYD 结构域与 RIG-I 蛋白结合, 从而促进 RIG-I 的激活, 是甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染过程中 RIG-I 信号的正向调节因子。在猪繁殖与呼吸障碍综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)感染 MARC-145 细胞时 IFI16 可以与 MAVS 相互作用, 并以 MAVS 依赖性的方式促进 IFN-I 的产生<sup>[34]</sup>。此外, IFI16 还能以不依赖于 STING 的方式调控 RIG-I、MAVS 的表达, 从而影响 IFN-I 的产生<sup>[35]</sup>。这些研究表明, IFI16 通过多种机制增强 RIG-I/MAVS 介导的 IFN-I 产生, 为抗病毒治疗提供了潜在的靶点。

## 2.3 IFI16 对 TLR 信号通路的调控作用

Bawadekar 等<sup>[36]</sup>研究表明, IFI16 能够激活 p38 MAPK、p44/42 MAPK 以及 NF- $\kappa$ B, 从而导致趋化因子(IL-6、IL-8、CCL2、CCL5 和 CCL20)、细胞间黏附分子(ICAM-1 和 VCAM-1)以及 TLR4 的表达增多, 这揭示了 IFI16 作为一种 DAMPs, 可通过髓性分化因子 88 依赖性 TLR 途径传递炎症信号。此外, IFI16 已被证实是 TLR4 的一种特异性配体, 当 IFI16 与 LPS 组成复合物时能够迅速刺激 TLR4 介导的炎症反应<sup>[37]</sup>。这些发现揭示了 IFI16 在炎症信号传导中的重要作用, 以及其在调节免疫反应中的潜在机制。

## 2.4 IFI16 对炎症小体的调控作用

炎症小体作为天然免疫系统的关键组成部分, 能够识别 PAMPs 和 DAMPs, 招募并激活半胱天冬酶-1 (caspase-1), 促使促炎细胞因子的释放或诱导细胞焦亡, 并在宿主防御病原体感染中发挥关键调节作用<sup>[38]</sup>。当 IFI16 蛋白在细胞核内识别到病毒基因组后可以与衔接分子 ASC 和效应蛋白 pro-caspase-1 在细胞核内组装成多蛋白炎症复合体<sup>[39-40]</sup>。携带炎症复合体的 IFI16 也会从细胞核转移至细胞质, 激活 caspase-1, 最终促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟与分泌<sup>[39]</sup>, 这一过程对于宿主的抗病毒免疫反应至关重要。Monroe 等<sup>[41]</sup>研究发现, IFI16 在 CD4<sup>+</sup> T 细胞中是 HIV 感染介导的细胞焦亡所必需的, 通过激活 caspase-1 来促进炎症因子的成熟和分泌。Ansari 等<sup>[15]</sup>研究发现, IFI16 能识别细胞核内的疱疹病毒基因组, 从而形成 IFI16-ASC-Caspase-1 炎性小体复合物并产生 IL-1 $\beta$ , 而且 IFI16 在细胞核内识别 HSV-1 基因组还会导致细胞质中 STING 的激活以及 IFN- $\beta$  的产生。Jiang 等<sup>[42]</sup>研究发现, IFI16 的乙酰化修饰是其炎性小体激活和 IFN- $\beta$  产生的先天反应所必需的。此外, Wang 等<sup>[43]</sup>发现, IFI16 的转录异构体 IFI16- $\beta$  不仅可通过与 AIM2 相互作用阻碍 AIM2-ASC 复

合体的形成, 还能将细胞质中 dsDNA 隔离, 使其无法被 AIM2 感应, 从而对 AIM2 炎性小体的激活发挥抑制作用。总之, IFI16 与炎症小体的关系密切相关, 它们可以相互作用从而调节炎症和免疫应答。

### 3 IFI16 在病毒感染中的调控作用

IFI16 作为一种多功能的 DNA 感受器, 在宿主防御 DNA 病毒和 RNA 病毒感染中发挥着关键作用。然而, 病毒在长期进化过程中也发展出多种策略以拮抗 IFI16 介导的宿主抗病毒免疫反应。

#### 3.1 IFI16 对 DNA 病毒的调控作用

研究表明, IFI16 是 HSV-1、EBV、卡波氏肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)等疱疹病毒的重要限制因子, 主要通过激活炎性小体、触发干扰素反应以及通过表观遗传修饰沉默疱疹病毒的裂解基因进而阻止病毒的复制和传播<sup>[8,44]</sup>。Xu 等<sup>[8]</sup>研究发现, IFI16 可通过与组成型异染色质(heterochromatin machinery, HCM)结合来限制 EBV 裂解激活, 并证实 IFI16 与 HCM 的核心成分之间存在相互作用。在人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染原代人包皮成纤维细胞时, IFI16 还可通过与碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate-response element-binding protein, ChREBP)互作下调葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4)的转录激活, 减少 HCMV 诱导的造脂酶的转录, 导致脂质合成减少, 从而限制囊膜化病毒粒子的从头合成, 揭示了其在 HCMV 复制中调控葡萄糖和脂质代谢的新作用及抗病毒治疗潜力<sup>[45]</sup>。Li 等<sup>[16]</sup>研究发现, IFI16 的同源异构体 2 (isoform 2 of IFI16, IFI16-iso2)具有核-质穿梭能力, 能够显著清除入侵的 HSV-1 和痘病毒(vaccinia virus, VACV), 并且还证明具有细胞质和核定位的 IFI16 亚型在对抗

DNA 病毒介导的先天免疫中发挥着不同的作用。Ghosh 等<sup>[46]</sup>研究发现, IFI16 能够招募组蛋白脱乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1)和 HDAC2, 对 KSHV 的潜伏相关核抗原(latency-associated nuclear antigen, LANA)进行去乙酰化修饰, 从而促进 KSHV 的潜伏感染, 这一发现揭示了 IFI16 在 KSHV 潜伏调控中的新机制。Sutter 等<sup>[47]</sup>研究表明, IFI16 通过干扰野生型腺相关病毒 2 型(adeno-associated virus type 2, AAV2)和 AAV2 载体启动子的 Sp1 依赖性的转录激活作用, 从而以一种独立于免疫调节的方式限制 AAV2 的转导。Cigno 等<sup>[48]</sup>研究证明, IFI16 可通过促进异染色质 DNA 的组装抑制 HPV18 早期和晚期启动子的活性, 从而降低人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 18 型在 NIKS 和 U2OS 细胞中的转录及复制, 揭示了 IFI16 参与 HPV 基因表达和复制的表观遗传调控。此外, Yang 等<sup>[49]</sup>研究证实, IFI16 可通过靶向识别和结合 HBV 共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)中的干扰素刺激反应元件抑制 cccDNA 的转录, 从而限制 HBV 的体外复制, 提示其可能作为抗 HBV 感染的新型治疗靶标。综上所述, IFI16 作为多功能抗病毒因子在 DNA 病毒生命周期的多个关键环节中发挥精准调控作用(表 1)。

#### 3.2 IFI16 对 RNA 病毒的调控作用

尽管 DNA 病毒和 RNA 病毒被不同类别的 PRRs 识别, 但 DNA 病毒和 RNA 病毒感知机制之间可能存在部分重叠<sup>[18]</sup>。Kim 等<sup>[50]</sup>研究发现, IFI16 可直接结合基孔肯雅病毒(chikungunya virus, CHIKV)基因组 RNA, 以不依赖干扰素信号或 DNA 结合转录活性的方式限制病毒复制和成熟, 提示 IFI16 可能在 RNA 病毒感染中发挥调控作用。Wichit 等<sup>[51]</sup>研究进一步表明, CHIKV 感染 HFF1 和人胚胎肾细胞后 IFI16 表达上调, IFI16 的外源表达抑制了 CHIKV 的体外感染, 而内源性沉默 IFI16 显著增加了病毒复制。副黏病毒科的尼帕病毒(Nipah virus, NiV)与

表1 IFI16对病毒的调控作用

Table 1 The regulatory role of IFI16 in viral infection

病毒 Viruses	功能 Function
单纯疱疹病毒 1 Herpes simplex virus-1 (HSV-1)	非特异性结合并降低 HSV-1 基因组可及性以抑制感染 <sup>[57]</sup> ; 通过液-液相分离机制启动先天免疫信号并抑制 HSV-1 转录 <sup>[58]</sup> ; 与 DNA-PK 形成抗病毒信号轴, 调控先天免疫应答 <sup>[59]</sup> Indiscriminately binds to and diminishes accessibility of the HSV-1 genome to suppress infection <sup>[57]</sup> ; initiates innate immune signaling through liquid-liquid phase separation and suppresses viral transcription <sup>[58]</sup> ; IFI16 and DNA-PK form an antiviral signaling axis that governs innate immunity to HSV-1 infection <sup>[59]</sup>
爱泼斯坦-巴尔 病毒 Epstein-barr virus (EBV)	与 HCM 核心组分协同作用, 沉默 EBV 关键裂解开关蛋白, 从而确保病毒在 B 淋巴细胞中持续处于潜伏状态 <sup>[8]</sup> Partners with core components of the HCM to silence the key EBV lytic switch protein, ensuring continued viral latency in B lymphocytes <sup>[8]</sup>
人巨细胞病毒 Human cytomegalovirus (HCMV)	与 ChREBP 协同作用下调 GLUT4 的转录激活, 减少 HCMV 诱导的脂肪合成酶转录, 导致脂质合成减少, 抑制病毒颗粒的从头形成 <sup>[45]</sup> Cooperates with ChREBP to downregulate GLUT4 transcriptional activation, reduces HCMV-induced transcription of lipogenic enzymes, leading to diminished lipid synthesis, and curbs the formation of viral particles <sup>[45]</sup>
卡波氏肉瘤相 关疱疹病毒 Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus (KSHV)	PAN RNA 协助 NAT10 招募 IFI16 mRNA, 从而提高 IFI16 的翻译效率并诱导炎症小体的激活 <sup>[44]</sup> ; 招募 HDAC1 和 HDAC2 去乙酰化 KSHV 的 LANA, 维持病毒潜伏 <sup>[46]</sup> PAN RNA assists in NAT10 recruitment to IFI16 mRNA, resulting in increased IFI16 translation efficiency and inflammasome induction <sup>[44]</sup> ; recruits HDAC1 and HDAC2 to deacetylate LANA of KSHV, facilitating its latency <sup>[46]</sup>
痘病毒 Vaccinia virus (VACV)	IFI16-iso1 优先与细胞质复制的 VACV 共定位, 诱导干扰素刺激基因的转录, 激活抗病毒免疫反应; IFI16-iso2 可清除入侵 VACV <sup>[16]</sup> IFI16-iso1 preferentially colocalizes with cytoplasm-replicating VACV, induces the transcription of IFN-stimulated genes, and elicits the antiviral immune response; IFI16-iso2 can clear invaded VACV <sup>[16]</sup>
腺相关病毒 2 型 Adeno- associated virus type 2 (AAV2)	通过干扰 Sp1 介导的病毒启动子的反式激活, 以一种与免疫调节无关的方式限制 AAV2 转导 <sup>[47]</sup> Restricts AAV2 transduction in an immune-modulatory independent way by interfering with SP1-mediated transactivation of the viral promoters <sup>[47]</sup>
人乳头瘤病毒 Human papillomavirus (HPV)	通过促进 HPV DNA 异染色质化, 抑制 HPV18 早期和晚期启动子活性, 进而限制 HPV 的复制和基因表达 <sup>[48]</sup> Restricts HPV replication and gene expression by promoting the assembly of heterochromatin on HPV DNA and repressing the activities of both early and late HPV18 promoters <sup>[48]</sup>
乙型肝炎病毒 Hepatitis B virus (HBV)	通过靶向 cccDNA 的 ISRE, 整合先天免疫激活与表观遗传调控, 阻断 HBV cccDNA 的功能 <sup>[49]</sup> Inhibits the function of HBV cccDNA by integrating innate immune activation and epigenetic regulation by targeting the ISRE of cccDNA <sup>[49]</sup>
基孔肯雅病毒 Chikungunya virus (CHIKV)	通过与 CHIKV 基因组结合, 以不依赖于干扰素信号或 DNA 结合转录活性的方式抑制 CHIKV 复制 <sup>[50]</sup> Restricts CHIKV replication independent of interferon-signaling or DNA-binding transcriptional activity by binding to CHIKV genomes <sup>[50]</sup>
尼帕病毒 Nipah virus (NiV)	识别泄漏至胞质中的线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA), 并主要通过激活 STING/NF- $\kappa$ B 信号及炎症因子反应, 以控制 NiV 感染 <sup>[31]</sup> Recognizes mtDNA that leaks into the cytoplasm and primarily activates STING/NF- $\kappa$ B and inflammatory cytokines response to control NiV infection <sup>[31]</sup>

(待续)

(续表1)

病毒	功能
Viruses	Function
猪繁殖与呼吸障碍综合征病毒 Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)	促进 PRRSV 诱导的 IFN- $\beta$ 的产生, 与 MAVS 相互作用, 并以 MAVS 依赖的方式发挥抗 PRRSV 的作用 <sup>[34]</sup> ; 在细胞核内感知 PRRSV 的线性 RNA, 激活 caspase-1 和 IL-1 $\beta$ 的成熟以抑制 PRRSV 感染 <sup>[52]</sup> Facilitates the PRRSV-mediated induction of IFN- $\beta$ , interacts with MAVS and exerts anti-PRRSV effects in a MAVS-dependent manner <sup>[34]</sup> ; senses the linear RNA of PRRSV within the nucleus, activates caspase-1 and the maturation of IL-1 $\beta$ to inhibit PRRSV infection <sup>[52]</sup>
甲型流感病毒 Influenza A virus (IAV)	通过 HIN-A 结构域结合病毒 RNA, 还可通过结合并招募 RNA 聚合酶 II 至 RIG-I 启动子, 增强 RIG-I 转录激活以限制 IAV 感染 <sup>[22]</sup> Binds to viral RNA <i>via</i> its HIN-A domain and enhances RIG-I transcription through direct binding to and recruitment of RNA polymerase II to the RIG-I promoter to restrict IAV infection <sup>[22]</sup>
禽呼肠孤病毒 Avian reovirus (ARV)	通过其 HIN-A 与 HIN-B 结构域结合 ARV p17 蛋白的第 61 - 119 位氨基酸, 抑制 ARV 复制并促进 ARV 感染诱导的炎症因子表达 <sup>[54]</sup> Binds to the amino acid of p17 <sub>61-119</sub> <i>via</i> its HIN-A and HIN-B domains, suppresses ARV replication and promotes the expression level of inflammatory factors induced by ARV infection <sup>[54]</sup>
脑心肌炎病毒 Encephalomyocarditis virus (EMCV)	与病毒蛋白 VP2 相互作用, 并通过增强 EMCV 诱导的 IFN-I 信号通路, 在体外抑制 EMCV 增殖 <sup>[55]</sup> Interacts with viral protein VP2, and inhibits EMCV proliferation <i>in vitro</i> by enhancing EMCV-induced type I IFN signaling <sup>[55]</sup>
人类免疫缺陷病毒 1 型 Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)	通过结合并抑制宿主转录因子 Sp1 的表达, 以不依赖免疫感知的方式抑制 HIV-1 的转录与潜伏再激活 <sup>[56]</sup> Suppresses HIV-1 transcription and latency reactivation independently of immune sensing by binding and inhibiting the host transcription factor Sp1 <sup>[56]</sup>

cccDNA: Covalently closed circular DNA; ChREBP: Carbohydrate-response element-binding protein; DNA-PK: DNA-dependent protein kinase; GLUT4: Glucose transporter 4; HCM: Heterochromatin machinery; HDAC1: Histone deacetylase 1; HDAC2: Histone deacetylase 2; IFI16-iso1: Isoform 1 of IFI16; IFI16-iso2: Isoform 2 of IFI16; ISRE: Interferon-stimulated response element; LANA: Latency-associated nuclear antigen; MAVS: Mitochondrial antiviral signaling protein; mtDNA: Mitochondrial DNA; NAT10: N-acetyltransferase 10; NF- $\kappa$ B: Nuclear factor kappa B; PAN: Polyadenylated nuclear RNA; RIG-I: Retinoic acid-inducible gene I; STING: Stimulator of interferon gene.

麻疹病毒(measles virus, MeV)感染诱导的合胞体可引发线粒体损伤, 导致线粒体 DNA 泄漏至胞质, 并被细胞内的 cGAS 和 IFI16 等 DNA 传感器检测到; 其中 IFI16 主要激活 STING/NF- $\kappa$ B 和炎症细胞因子反应, 从而对 NiV 和 MeV 感染发挥抗病毒作用<sup>[31]</sup>。Chang 等<sup>[34]</sup>研究发现, IFI16 可以促进 PRRSV 诱导的 IFN- $\beta$  的产生, 与 MAVS 在细胞内直接互作, 并以 MAVS 依赖的方式发挥抗 PRRSV 的作用。此外, IFI16 还可以在细胞核内感知 PRRSV 的线性 RNA, 激活 caspase-1 和 IL-1 $\beta$  的成熟以抑制 PRRSV 感染<sup>[52]</sup>。Jiang 等<sup>[22]</sup>研究发现, IAV 感染在体外和

体内均可以显著诱导 IFI16 蛋白在细胞核与细胞质中的表达; 而 IFI16 不仅能直接结合 IAV 基因组 RNA, 还可通过正向调控 RIG-I 介导的信号通路激活增强 IFN-I 产生及下游抗病毒免疫反应, 进而抑制 IAV 的体外复制。Mishra 等<sup>[53]</sup>研究揭示, IFI16 还可通过结合 IAV 基因组 RNA 分别经由 STING-TBK1 及 pro-caspase-1 信号轴诱导 IFN-I、IFN-III 和促炎细胞因子的产生, 从而促进感染细胞发生凋亡与焦亡, 表明该蛋白在 IAV 感染细胞中对程序性死亡通路的激活至关重要。IFI16 在禽呼肠孤病毒(avian reovirus, ARV)诱导的细胞免疫抑制过程中也发挥着关键作

用,它通过其 HIN-A 与 HIN-B 结构域结合 ARV p17 蛋白的第 61 - 119 位氨基酸抑制 ARV 的体外复制<sup>[54]</sup>。同样地,本课题组前期研究发现,IFI16 能够与脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)的衣壳蛋白 VP2 相互作用,并通过增强 EMCV 诱导的 IFN-I 信号通路在体外抑制 EMCV 的增殖<sup>[55]</sup>。此外,Hotter 等<sup>[56]</sup>研究还发现,IFI16 可以通过结合并干扰驱动病毒基因表达的宿主转录因子 Sp1 的表达,以不依赖免疫感知的方式抑制 HIV-1 的转录和潜伏病毒的活化。如表 1 所示,宿主 DNA 传感器 IFI16 不仅在 DNA 病毒感染中发挥抗病毒作用,而且对多种 RNA 病毒复制也具有负调控作用。

### 3.3 病毒对 IFI16 的拮抗机制

近年来研究表明,许多病毒已演化出各自独特的对抗宿主抗病毒因子 IFI16 的策略,例如通过诱导其蛋白降解、干扰亚细胞定位、进行表观遗传修饰或阻断与其他宿主因子的结合等机制,从而逃避宿主免疫监视体系,促进自身复制和传播。例如,HSV-1 的即刻早期蛋白 ICP0 以蛋白酶体依赖的方式诱导 IFI16 降解,有利于 HSV-1 复制<sup>[60]</sup>;HCMV 的病毒蛋白 UL97 和 pUL83 可使 IFI16 从细胞核错误定位到细胞质中<sup>[61]</sup>;而 HCMV 和 HSV-1 感染还能诱导 IFI16 的第 90 位赖氨酸发生乳酸化修饰,抑制抗病毒细胞因子(如 IFN- $\beta$ 、CXCL10)的表达,进而促进病毒逃逸宿主免疫系统的监测<sup>[62]</sup>;HPV E7 蛋白通过招募 E3 泛素连接酶 TRIM21 来泛素化并降解 IFI16 炎性小体,从而抑制细胞焦亡,逃避免疫系统的识别<sup>[33]</sup>;HIV-1 C 亚型的长末端重复序列启动子中存在一个额外的 NF- $\kappa$ B 结合位点,使其能够逃避核 PYHIN 蛋白的限制作用<sup>[63]</sup>。此外,本课题组研究发现 EMCV 的 VP2 蛋白通过其 N 端结构域与 IFI16 结合,并借助 C 端结构域激活 caspase-3 依赖性凋亡途径,诱导 IFI16 蛋白降解;同时,VP2 蛋白将 IFI16 阻滞于细胞核内,削弱其胞浆分布,双重抑制 IFI16-STING 介导的 IFN- $\beta$  活化,减弱由

IFI16 介导的抗病毒反应,从而促进病毒自身增殖<sup>[55]</sup>。这一发现揭示了 EMCV 逃逸宿主先天免疫的一种新机制,为靶向 VP2-IFI16 互作设计抗病毒药物提供了重要理论依据。Prelli Bozzo 等<sup>[64]</sup>利用 CRISPR/Cas9 筛选技术探究 HIV-1 中的抗病毒关键因子,发现 IFI16 是 HIV-1 辅助蛋白 Nef 的靶点,IFI16 的抗病毒作用能够被 Nef 抵消。这些策略均体现了病毒对 IFI16 功能的精准破坏,为病毒的感染和传播创造了有利条件。

## 4 总结与展望

IFI16 作为一种关键的细胞传感器,除参与细胞增殖、分化、衰老等多种细胞进程外,还能够增强 cGAS-STING、RIG-I-MAVS、TLR4 等介导的天然免疫信号通路的激活,诱导炎性小体的形成,促进 p53 依赖的细胞凋亡和能量依赖性的细胞自噬,并在多种病毒感染中发挥抗病毒作用。IFI16 发挥作用具有细胞特异性差异,它对巨噬细胞在 DNA 刺激下的有效感知和信号传导至关重要,从而能更迅速地启动干扰素和抗病毒免疫反应<sup>[65]</sup>。除此之外,IFI16 不同的亚细胞定位也可能对其发挥作用产生一定影响。在病毒感染或 DNA 转染时可调节 IFI16 在细胞质中的亚细胞定位,影响 IFN 的生成<sup>[34,51]</sup>。此外,Huérffano 等<sup>[66]</sup>研究表明,紫外线处理上皮细胞后,IFI16 从细胞核重新定位至细胞质,这可能与乳腺癌 1 号基因和受损 DNA 的监视与修复有关。IFI16 蛋白的重新分布也与细胞凋亡有关。然而,目前关于调控 IFI16 蛋白在细胞核和细胞质间再分配的分子机制尚不清楚,可能受 IFI16 基因多态性、蛋白-蛋白相互作用和翻译后修饰等多种因素调控。

IFI16 是一种独特的细胞传感器,不仅能识别各种形式的 DNA,如 dsDNA、ssDNA、HIV 逆转录的中间体、超螺旋和十字型 DNA 等,还能与 RIG-I、siRNA 形成复合物。IFI16 对于 DNA、RNA 的感知和基因组调控之间应存在更

深层次的机制, 这些问题仍有待进一步研究予以阐明。鉴于 IFI16 是先天免疫反应中参与 DNA 感知和基因调控的蛋白质之一, 且可作为多种 DNA 病毒和 RNA 病毒的限制因子, 因此有望成为治疗病毒感染的靶标分子。通过调节 IFI16 的表达水平或其介导的信号转导途径, 可增强机体的免疫应答能力和清除外界病原体的能力, 进而实现抗病毒感染的目标。然而, IFI16 的异常表达与多种免疫相关疾病密切相关, 其高表达状态与自身免疫性疾病、炎症相关疾病的发生发展存在一定相关性。因此, 深入解析 IFI16 的结构与功能特点有助于阐明免疫相关疾病的发生机制, 并为相关疾病的治疗提供新思路和新方法。

### 作者贡献声明

李向茸: 文献检索、论文构思和设计、初稿撰写及修改、基金资助; 董平安: 核心内容的修订及补充; 莫荣纤: 图表绘制、论文修改及讨论; 冯若飞: 对论文学术规范性、逻辑严谨性及全面性的审阅与修订、基金资助。

### 作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

### 参考文献

- [1] BRIARD B, PLACE DE, KANNEGANTI TD. DNA sensing in the innate immune response[J]. *Physiology*, 2020, 35(2): 112-124.
- [2] BOSSO M, PRELLI BOZZO C, HOTTER D, VOLCIC M, STÜRZEL CM, RAMMELT A, NI Y, URBAN S, BECKER M, SCHELHAAS M, WITTMANN S, CHRISTENSEN MH, SCHMIDT FI, GRAMBERG T, SPARRER KMJ, SAUTER D, KIRCHHOFF F. Nuclear PYHIN proteins target the host transcription factor Sp1 thereby restricting HIV-1 in human macrophages and CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(8): e1008752.
- [3] ANTIOCHOS B, TREJO-ZAMBRANO D, FENAROLI P, ROSENBERG A, BAER AL, GARG A, SOHN J, LI J, PETRI M, GOLDMAN DW, MECOLI C, CASCIOLAROSSEN L, ROSEN A. The DNA sensors AIM2 and IFI16 are SLE autoantigens that bind neutrophil extracellular traps[J]. *eLife*, 2022, 11: e72103.
- [4] JAHUN AS, SORGELOOS F, CHAUDHRY Y, ARTHUR SE, HOSMILLO M, GEORGANA I, IZUAGBE R, GOODFELLOW IG. Leaked genomic and mitochondrial DNA contribute to the host response to noroviruses in a STING-dependent manner[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(3): 112179.
- [5] ERTTMANN SF, SWACHA P, AUNG KM, BRINDEFALK B, JIANG H, HÄRTLOVA A, UHLIN BE, WAI SN, GEKARA NO. The gut microbiota prime systemic antiviral immunity *via* the cGAS-STING-IFN-I axis[J]. *Immunity*, 2022, 55(5): 847-861.e10.
- [6] CHEN HT, HE GR, CHEN Y, ZHANG XY. Hepatitis B virus might be sensed by STING-dependent DNA sensors and attenuates the response of STING-dependent DNA sensing pathway in humans with acute and chronic hepatitis B virus infection[J]. *Viral Immunology*, 2020, 33(10): 642-651.
- [7] FU YL, ZHAN XX, YOU XL, NIE DN, MAI HY, CHEN YT, HE ST, SHENG JL, ZENG ZJ, LI HW, LI JL, HU SF. USP12 promotes antiviral responses by deubiquitinating and stabilizing IFI16[J]. *PLoS Pathogens*, 2023, 19(7): e1011480.
- [8] XU HZ, LI XF, ROUSSEAU BA, AKINYEMI IA, FREY TR, ZHOU K, DROSKE LE, MITCHELL JA, McINTOSH MT, BHADURI-MCINTOSH S. IFI16 partners with KAP1 to maintain Epstein-Barr virus latency[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(17): e0102822.
- [9] CHOUBEY D, LENGYEL P. Interferon action: nucleolar and nucleoplasmic localization of the interferon-inducible 72-kD protein that is encoded by the Ifi 204 gene from the gene 200 cluster[J]. *Journal of Cell Biology*, 1992, 116(6): 1333-1341.
- [10] FAN XJ, JIANG JS, ZHAO D, CHEN F, MA H, SMITH P, UNTERHOLZNER L, XIAO TS, JIN TC. Structural mechanism of DNA recognition by the p204 HIN domain[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021, 49(5): 2959-2972.
- [11] CHOUBEY D. Cytosolic DNA sensor IFI16 proteins: potential molecular integrators of interactions among the aging hallmarks[J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 82: 101765.
- [12] ZAHID A, ISMAIL H, LI BF, JIN TC. Molecular and structural basis of DNA sensors in antiviral innate immunity[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 613039.
- [13] BRIGGS LJ, JOHNSTONE RW, ELLIOT RM, XIAO CY, DAWSON M, TRAPANI JA, JANS DA. Novel properties of the protein kinase CK2-site-regulated nuclear-localization sequence of the interferon-induced nuclear factor IFI 16[J]. *Biochemical Journal*, 2001, 353(Pt 1): 69-77.
- [14] VEERANKI S, CHOUBEY D. Interferon-inducible p200-family protein IFI16, an innate immune sensor for cytosolic and nuclear double-stranded DNA: regulation of subcellular localization[J]. *Molecular Immunology*, 2012, 49(4): 567-571.
- [15] ANSARI MA, DUTTA S, VEETIL MV, DUTTA D, IQBAL J, KUMAR B, ROY A, CHIKOTI L, SINGH VV, CHANDRAN B. Herpesvirus genome recognition induced acetylation of nuclear IFI16 is essential for its cytoplasmic translocation, inflammasome and IFN- $\beta$

- responses[J]. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(7): e1005019.
- [16] LI DP, XIE LF, QIAO ZG, ZHU JF, YAO HP, QIN YH, YAN YD, CHEN ZR, MA F. IFI16 isoforms with cytoplasmic and nuclear locations play differential roles in recognizing invaded DNA viruses[J]. *The Journal of Immunology*, 2021, 207(11): 2699-2709.
- [17] LI T, DINER BA, CHEN J, CRISTEA IM. Acetylation modulates cellular distribution and DNA sensing ability of interferon-inducible protein IFI16[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(26): 10558-10563.
- [18] ANWAR S, UL ISLAM K, AZMI MI, IQBAL J. cGAS-STING-mediated sensing pathways in DNA and RNA virus infections: crosstalk with other sensing pathways[J]. *Archives of Virology*, 2021, 166(12): 3255-3268.
- [19] FAN XJ, JIAO LY, JIN TC. Activation and immune regulation mechanisms of PYHIN family during microbial infection[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 12: 809412.
- [20] HOEL H, DAHL TB, YANG K, SKEIE LG, MICHELSEN AE, UELAND T, DAMÁS JK, DYRHOLRIISE AM, FEVANG B, YNDESTAD A, AUKRUST P, TRØSEID M, SANDANGER Ø. Chronic HIV infection increases monocyte NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  release[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(13): 7141.
- [21] EKABE CJ, CLINTON NA, KEHBILA J, FRANCK NC. The role of inflammasome activation in early HIV infection[J]. *Journal of Immunology Research*, 2021, 2021: 1487287.
- [22] JIANG ZM, WEI FH, ZHANG YY, WANG T, GAO WH, YU SF, SUN HL, PU J, SUN YP, WANG MY, TONG Q, GAO CJ, CHANG KC, LIU JH. IFI16 directly senses viral RNA and enhances RIG-I transcription and activation to restrict influenza virus infection[J]. *Nature Microbiology*, 2021, 6(7): 932-945.
- [23] 石新丽, 田小超, 佟雪, 王泽明, 李圣豪, 陈小如, 吕金梦. DNA感受器IFI 16亚细胞定位对天然免疫应答的调控作用[J]. *白求恩医学杂志*, 2016, 14(5): 635-637.
- [24] RAO RJ, YANG JM, JIANG SY, EL-KHOURY W, HAFEEZ N, OKAWA S, TAI YY, TANG Y, AARAJ YA, SEMBRAT JC, CHAN SY. Post-transcriptional regulation of IFI16 promotes inflammatory endothelial pathophenotypes observed in pulmonary arterial hypertension[J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2025, 328(1): L148-L158.
- [25] SONG BK, LIU DW, GRECO TM, CRISTEA IM. Post-translational modification control of viral DNA sensors and innate immune signaling[J]. *Advances in Virus Research*, 2021, 109: 163-199.
- [26] WANG J, QIN X, HUANG YL, ZHANG G, LIU Y, CUI YH, WANG Y, PEI JY, MA SJ, SONG ZS, ZHU XF, WANG H, YANG B. Sirt1 negatively regulates cellular antiviral responses by preventing the cytoplasmic translocation of interferon-inducible protein 16 in human cells[J]. *Journal of Virology*, 2023, 97(2): e0197522.
- [27] GAO ZJ, XU JY, FAN Y, ZHANG ZP, WANG HZ, QIAN MY, ZHANG P, DENG L, SHEN J, XUE H, ZHAO RR, ZHOU T, GUO X, LI G. ARPC1B promotes mesenchymal phenotype maintenance and radiotherapy resistance by blocking TRIM21-mediated degradation of IFI16 and HuR in glioma stem cells[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2022, 41(1): 323.
- [28] CHOUBEY D, PANCHANATHAN R. IFI16, an amplifier of DNA-damage response: role in cellular senescence and aging-associated inflammatory diseases[J]. *Ageing Research Reviews*, 2016, 28: 27-36.
- [29] 崔京, 李逸雯, 刘艳飞, 刘玥. 干扰素诱导蛋白16的生物学机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(2): 219-224.
- CUI J, LI YW, LIU YF, LIU Y. Research progress on biological mechanism of interferon-inducible protein 16[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2024, 40(2): 219-224 (in Chinese).
- [30] de FALCO F, CUTARELLI A, CATOI AF, UBERTI BD, CUCCARO B, ROPERTO S. Bovine delta papillomavirus E5 oncoprotein negatively regulates the cGAS-STING signaling pathway in cattle in a spontaneous model of viral disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 937736.
- [31] AMURRI L, DUMONT C, PELISSIER R, REYNARD O, MATHIEU C, SPANIER J, PÁLYI B, DÉRI D, KARKOWSKI L, GONZALEZ C, SKERRA J, KIS Z, KALINKE U, HORVAT B, IAMPIETRO M. Multifaceted activation of STING axis upon Nipah and measles virus-induced syncytia formation[J]. *PLoS Pathogens*, 2024, 20(9): e1012569.
- [32] CAI HN, YAN L, LIU N, XU M, CAI HB. IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING-TBK1-NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 123: 109790.
- [33] SONG YJ, WU X, XU YH, ZHU J, LI JY, ZOU ZQ, CHEN LX, ZHANG BY, HUA CT, RUI H, ZHENG QL, ZHOU Q, WANG QQ, CHENG H. HPV E7 inhibits cell pyroptosis by promoting TRIM21-mediated degradation and ubiquitination of the IFI16 inflammasome[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(15): 2924-2937.
- [34] CHANG XB, SHI XB, ZHANG XZ, WANG L, LI XW, WANG AP, DENG RG, ZHOU EM, ZHANG GP. IFI16 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus 2 replication in a MAVS-dependent manner in MARC-145 cells[J]. *Viruses*, 2019, 11(12): 1160.
- [35] SHI XB, WEI ML, FENG YW, YANG YH, ZHANG XZ, CHEN H, XING YQ, WANG KQ, WANG WS, WANG L, WANG AP, ZHANG GP. IFI16 positively regulates RIG-I-mediated type I interferon production in a STING-independent manner[J]. *DNA and Cell Biology*, 2024, 43(4): 197-205.
- [36] BAWADEKAR M, de ANDREA M, CIGNO IL, BALDANZI G, CANEPARO V, GRAZIANI A, LANDOLFO S, GARIGLIO M. The extracellular IFI16 protein propagates inflammation in endothelial cells via p38 MAPK and NF- $\kappa$ B p65 activation[J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2015, 35(6): 441-453.

- [37] IANNUCCI A, CANEPARO V, RAVIOLA S, DEBERNARDI I, COLANGELO D, MIGGIANO R, GRIFFANTE G, LANDOLFO S, GARIGLIO M, de ANDREA M. Toll-like receptor 4-mediated inflammation triggered by extracellular IFI16 is enhanced by lipopolysaccharide binding[J]. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(9): e1008811.
- [38] REN D, YE XO, CHEN RM, JIA XZ, HE XH, TAO JH, JIN TC, WU SQ, ZHANG HL. Activation and evasion of inflammasomes during viral and microbial infection[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2025, 82(1): 56.
- [39] KERUR N, VEETIL MV, SHARMA-WALIA N, BOTTERO V, SADAGOPAN S, OTAGERI P, CHANDRAN B. IFI16 acts as a nuclear pathogen sensor to induce the inflammasome in response to kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection[J]. *Cell Host & Microbe*, 2011, 9(5): 363-375.
- [40] HU AK, SUN L, LIN H, LIAO YH, YANG H, MAO Y. Harnessing innate immune pathways for therapeutic advancement in cancer[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9: 68.
- [41] MONROE KM, YANG ZY, JOHNSON JR, GENG X, DOITSH G, KROGAN NJ, GREENE WC. IFI16 DNA sensor is required for death of lymphoid CD4 T cells abortively infected with HIV[J]. *Science*, 2014, 343(6169): 428-432.
- [42] JIANG Y, SUN SQ, QUAN Y, WANG X, YOU YL, ZHANG X, ZHANG Y, LIU Y, WANG BJ, XU HN, CAO XT. Author correction: nuclear RPSA senses viral nucleic acids to promote the innate inflammatory response[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 855.
- [43] WANG PH, YE ZW, DENG JJ, SIU KL, GAO WW, CHAUDHARY V, CHENG Y, FUNG SY, YUEN KS, HO TH, CHAN CP, ZHANG Y, KOK KH, YANG WL, CHAN CP, JIN DY. Inhibition of AIM2 inflammasome activation by a novel transcript isoform of IFI16[J]. *EMBO Reports*, 2018, 19(10): e45737.
- [44] YAN Q, ZHOU J, WANG ZY, DING XY, MA XY, LI W, JIA XM, GAO SJ, LU C. NAT10-dependent N<sup>4</sup>-acetylcytidine modification mediates PAN RNA stability, KSHV reactivation, and IFI16-related inflammasome activation[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 6327.
- [45] GRIFFANTE G, HEWELT-BELKA W, ALBANO C, GUGLIESI F, PASQUERO S, CASTILLO PACHECO SF, BAJETTO G, PORPORATO PE, MINA E, VALLINO M, KRAPP C, JAKOBSEN MR, PURDY J, von EINEM J, LANDOLFO S, Dell'OSTE V, BIOLATTI M. IFI16 impacts metabolic reprogramming during human cytomegalovirus infection[J]. *mBio*, 2022, 13(3): e0043522.
- [46] GHOSH A, BRITTO J, CHANDRAN B, ROY A. IFI16 recruits HDAC1 and HDAC2 to deacetylate the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) latency-associated nuclear antigen (LANA), facilitating latency[J]. *Journal of Virology*, 2025, 99(3): e0154924.
- [47] SUTTER SO, TOBLER K, SEYFFERT M, LKHARRAZI A, ZÖLLIG J, SCHRANER EM, VOGT B, BÜNING H, FRAEFEL C. Interferon- $\gamma$  inducible factor 16 (IFI16) restricts adeno-associated virus type 2 (AAV2) transduction in an immune-modulatory independent way[J]. *Journal of Virology*, 2024, 98(7): e0011024.
- [48] CIGNO IL, de ANDREA M, BORGOGNA C, ALBERTINI S, LANDINI MM, PERETTI A, JOHNSON KE, CHANDRAN B, LANDOLFO S, GARIGLIO M. The nuclear DNA sensor IFI16 acts as a restriction factor for human papillomavirus replication through epigenetic modifications of the viral promoters[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(15): 7506-7520.
- [49] YANG YY, ZHAO XZ, WANG ZY, SHU WQ, LI LJ, LI YQ, GUO ZW, GAO B, XIONG SD. Nuclear sensor interferon-inducible protein 16 inhibits the function of hepatitis B virus covalently closed circular DNA by integrating innate immune activation and epigenetic suppression[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1154-1169.
- [50] KIM B, ARCOS S, ROTHAMEL K, JIAN J, ROSE KL, McDONALD WH, BIAN YQ, REASONER S, BARROWS NJ, BRADRICK S, GARCIA-BLANCO MA, ASCANO M. Discovery of widespread host protein interactions with the pre-replicated genome of CHIKV using VIR-CLASP[J]. *Molecular Cell*, 2020, 78(4): 624-640.e7.
- [51] WICHIT S, HAMEL R, YAINOY S, GUMPANGSETH N, PANICH S, PHUADRAKSA T, SAETEAR P, MONTEIL A, MORALES VARGAS R, MISSÉ D. Interferon-inducible protein (IFI) 16 regulates Chikungunya and Zika virus infection in human skin fibroblasts[J]. *EXCLI Journal*, 2019, 18: 467-476.
- [52] ZHANG MX, LU CN, SU LZ, LONG FX, YANG X, GUO XF, SONG GP, AN TQ, CHEN WS, CHEN JX. Toosendanin activates caspase-1 and induces maturation of IL-1 $\beta$  to inhibit type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication via an IFI16-dependent pathway[J]. *Veterinary Research*, 2022, 53(1): 61.
- [53] MISHRA S, RAJ AS, KUMAR A, RAJEEVAN A, KUMARI P, KUMAR H. Innate immune sensing of influenza A viral RNA through IFI16 promotes pyroptotic cell death[J]. *iScience*, 2022, 25(1): 103714.
- [54] ZHANG CC, ZHANG QQ, HU XM, LI W, ZHANG XR, WU YT. IFI16 plays a critical role in avian reovirus induced cellular immunosuppression and suppresses virus replication[J]. *Poultry Science*, 2024, 103(4): 103506.
- [55] FENG RF, LI DY, YAN ZF, LI XR, XIE JY. EMCV VP2 degrades IFI16 through Caspase-dependent apoptosis to evade IFI16-STING pathway[J]. *Virology Journal*, 2024, 21(1): 296.
- [56] HOTTER D, BOSSO M, JØNSSON KL, KRAPP C, STÜRZEL CM, DAS A, LITTWITZ-SALOMON E, BERKHOUT B, RUSS A, WITTMANN S, GRAMBERG T, ZHENG Y, MARTINS LJ, PLANELLES V, JAKOBSEN MR, HAHN BH, DITTMER U, SAUTER D, KIRCHHOFF F. IFI16 targets the transcription factor Sp1 to suppress HIV-1 transcription and latency reactivation[J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 25(6): 858-872.e13.
- [57] HOWARD TR, LUM KK, KENNEDY MA, CRISTEA IM. The nuclear DNA sensor IFI16 indiscriminately

- binds to and diminishes accessibility of the HSV-1 genome to suppress infection[J]. *mSystems*, 2022, 7(3): e0019822.
- [58] LIU DW, LUM KK, TREEN N, NÚÑEZ CT, YANG JH, HOWARD TR, LEVINE M, CRISTEA IM. IFI16 phase separation *via* multi-phosphorylation drives innate immune signaling[J]. *Nucleic Acids Research*, 2023, 51(13): 6819-6840.
- [59] JUSTICE JL, KENNEDY MA, HUTTON JE, LIU DW, SONG BK, PHELAN B, CRISTEA IM. Systematic profiling of protein complex dynamics reveals DNA-PK phosphorylation of IFI16 en route to herpesvirus immunity[J]. *Science Advances*, 2021, 7(25): eabg6680.
- [60] JOHNSON KE, CHIKOTI L, CHANDRAN B. Herpes simplex virus 1 infection induces activation and subsequent inhibition of the IFI16 and NLRP3 inflammasomes[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(9): 5005-5018.
- [61] LANDOLFO S, de ANDREA M, Dell'OSTE V, GUGLIESI F. Intrinsic host restriction factors of human cytomegalovirus replication and mechanisms of viral escape[J]. *World Journal of Virology*, 2016, 5(3): 87-96.
- [62] TYL MD, MERENGWA VU, CRISTEA IM. Infection-induced lysine lactylation enables herpesvirus immune evasion[J]. *Science Advances*, 2025, 11(2): eads6215.
- [63] BOSSO M, STÜRZEL CM, KMIEC D, BADARINARAYAN SS, BRAUN E, ITO J, SATO K, HAHN BH, SPARRER KMJ, SAUTER D, KIRCHHOFF F. An additional NF- $\kappa$ B site allows HIV-1 subtype C to evade restriction by nuclear PYHIN proteins[J]. *Cell Reports*, 2021, 36(12): 109735.
- [64] PRELLI BOZZO C, LALIBERTÉ A, de LUNA A, PASTORIO C, REGENSBURGER K, KREBS S, GRAF A, BLUM H, VOLCIC M, SPARRER KMJ, KIRCHHOFF F. Replication competent HIV-guided CRISPR screen identifies antiviral factors including targets of the accessory protein Nef[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 3813.
- [65] JØNSSON KL, LAUSTSEN A, KRAPP C, SKIPPER KA, THAVACHELVAM K, HOTTER D, EGEDAL JH, KJOLBY M, MOHAMMADI P, PRABAKARAN T, SØRENSEN LK, SUN C, JENSEN SB, HOLM CK, LEBBINK RJ, JOHANNSEN M, NYEGAARD M, MIKKELSEN JG, KIRCHHOFF F, PALUDAN SR, JAKOBSEN MR. IFI16 is required for DNA sensing in human macrophages by promoting production and function of cGAMP[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14391.
- [66] HUÉRFANO S, ŠROLLER V, BRUŠTÍKOVÁ K, HORNÍKOVÁ L, FORSTOVÁ J. The interplay between viruses and host DNA sensors[J]. *Viruses*, 2022, 14(4): 666.