



cGAS-STING 信号通路：免疫监视的重要机制

周萍萍，王涛，孙元，仇华吉*

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所，兽医生物技术国家重点实验室，黑龙江 哈尔滨 150069

摘要：免疫系统识别病原微生物的主要机制之一是识别其核酸。环磷酸鸟苷-腺苷合成酶(cGAS)是一种胞质 DNA 感受器，感知病原 DNA 后激活 cGAS-STING 通路。该通路不仅介导天然免疫应答以抵抗多种含 DNA 的病原微生物感染，还能感知肿瘤来源的 DNA 而产生抗肿瘤免疫应答。然而，自体 DNA 对 cGAS-STING 通路的异常激活也会导致自身免疫性和炎症性疾病。本文综述了 cGAS-STING 信号通路及其在抗病毒天然免疫中的调控作用与功能，阐述了 cGAS-STING 通路在抗病毒感染和疾病中发挥的作用。

关键词：cGAS，STING，先天免疫，调控，功能

先天免疫系统作为第一道防线，利用模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别细胞外或细胞内病原微生物相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。对于细胞外病原微生物,包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)和 C 型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR)在内的跨膜受体是主要的感受器^[1], 这些受体的信号域位于细胞质, 与配体结合后启动信号级联反应, 产生一系列与免疫和炎症反应有关的基因产物。当病原微生物进入细胞并在细胞内复制时, 激活不同信号通路的细胞质感受器。例如, 核苷酸结合寡聚域(NOD)样受体(nucleotide-

binding oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs)的感受器可以激活炎性小体, 通过识别各种微生物分子、毒素和损伤的细胞触发下游信号通路, 诱导炎症反应以及白细胞介素 1 β (IL-1 β)和白细胞介素 18 (IL-18)的分泌^[2]; 胞质 RIG-I 样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)通过识别细胞质中的病毒双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA)触发信号级联, 导致 I 型干扰素和炎症细胞因子的产生^[3]。环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)是一种细胞 DNA 感受器, 主要识别双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA)激活先天性

基金项目：国家自然科学基金(32072854, 32072855)

*通信作者。Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: qiuhuaaji@caas.cn

收稿日期：2020-08-13; 修回日期：2020-11-10; 网络出版日期：2021-02-03

免疫应答, 包括诱导干扰素的表达等^[4]。

众所周知, DNA 携带从病毒到人类等生物体的遗传信息。在证实 DNA 承载遗传信息以前, 人们发现它可以刺激免疫应答, 例如吞噬细胞的招募^[5]。免疫系统对微生物 DNA 的识别为检测各种各样的病原微生物提供了一个通用的机制, 因为除了 RNA 病毒外, 所有的微生物在其生命周期中都包含并需要 DNA。在真核细胞中, DNA 存在于细胞核和线粒体中, 细胞质中基本不存在自体 DNA。微生物感染细胞后将 DNA 运输到细胞质, 进而激活先天免疫系统, 在一定的病理条件下, 自体 DNA 在细胞质中积累, 导致自身组织的自身免疫性攻击。一般来说, 免疫系统不能识别自体 DNA, 但吞噬细胞吞噬死的肿瘤细胞后可以检测到肿瘤源 DNA, 这为肿瘤的先天免疫和抗肿瘤免疫的激活提供了一种机制。本文将讨论 cGAS-STING 通路在免疫防御含 DNA 病原微生物中的调控作用与功能, 在自身免疫性疾病中的应答转归以及病原微生物逃逸 cGAS-STING 信号通路的策略。

1 cGAS-STING 信号通路

cGAS 包含一个核苷酸转移酶结构域和两个主要的 DNA 结合结构域^[6], 在无 DNA 的情况下, cGAS 处于自抑制状态^[7-11], 当 cGAS 与 DNA 结合时, cGAS 与 DNA 结合形成一个 2:2 的二聚体^[7-8], 诱导活性位点的改变, 并催化三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 合成环鸟苷酸腺苷酸 (cyclic guanosine monophosphate adenosine monophosphate, cGAMP)。cGAMP 功能是作为第二信使结合内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 膜蛋白干扰素刺激因子 (stimulator of interferon

genes, STING), 并诱导构象改变激活 STING^[12-13]。然后, 活化的 STING 从 ER 到高尔基体中间室和高尔基体间进行转运^[14-15], 在此过程中, STING 的羧基末端招募并激活 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1), 使干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 磷酸化, 磷酸化的 IRF3 二聚化并进入细胞核^[16-18]。STING 也激活激酶 I κ B, 使核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的抑制剂 I κ B 家族磷酸化, 磷酸化的 I κ B 蛋白通过泛素-蛋白酶体途径被降解^[19], 此时 NF- κ B 进入细胞核, 与 IRF3 等干扰素调节因子共同作用 (图 1), 诱导干扰素和炎性细胞因子如 TNF、IL-1 β 和 IL-6 的表达。

1.1 cGAS 的活化

cGAS 被 dsDNA 激活不依赖于 DNA 序列^[6]。cGAS-dsDNA 复合物的晶体结构表明, cGAS 与 dsDNA 的糖-磷酸骨架结合而不与任何碱基结合, 说明 cGAS 的激活与 DNA 序列无关^[7-8,10-11]。DNA 碱基的损伤, 如紫外线照射引起的氧化, 并不损害或增强 DNA 激活 cGAS 的能力, 但氧化后的 DNA 对细胞核酸酶的抗性更强, 从而诱导更强的干扰素表达。dsRNA 可以与 cGAS 结合, 但不能激活 cGAS^[20]。建模研究表明, B 型 dsDNA 与 cGAS 的活化环结合并调控活化环, 导致活化位点的重新排列, 相比之下, A 型 dsRNA 无法调控 cGAS 的活化环, 这可能是 RNA 无法活化 cGAS 的原因^[7]。短的 dsDNA (长度约为 15 bp) 足以在体外结合并激活 cGAS, 但较长的 DNA 需要激活细胞内的 cGAS 通路, 可能是因为细胞内存在核酸酶和其他调节因子。

1.2 翻译后修饰对 cGAS 活化的调节

虽然 cGAS 活化的主要机制是通过其与 dsDNA

的结合,但还存在其他机制来调节 cGAS 通路。为了调节对外来物的强烈而敏感的应答并确保有机体对自身 DNA 无应答, cGAS 通过翻译后修饰对其酶活性进行调控。小鼠 cGAS 被 Akt 激酶磷酸化后抑制了 cGAS 的活性,表明 cGAS 通路和其他调控 Akt 的通路之间可能存在相互作用^[21]。微管蛋白聚谷酶 TLL4 和 TLL6 使

cGAS 发生谷氨酰胺化抑制 cGAS 的活性,羧基肽酶 CCP5 和 CCP6 逆转这种修饰后激活 cGAS 活性^[22]。在这两种情况下,只有部分 cGAS 蛋白被磷酸化或谷氨酰胺化修饰所抑制,在此提出这样一个问题:这种修饰是如何影响未被修饰的 cGAS 活性的?目前相关研究不清楚,有待进一步挖掘。

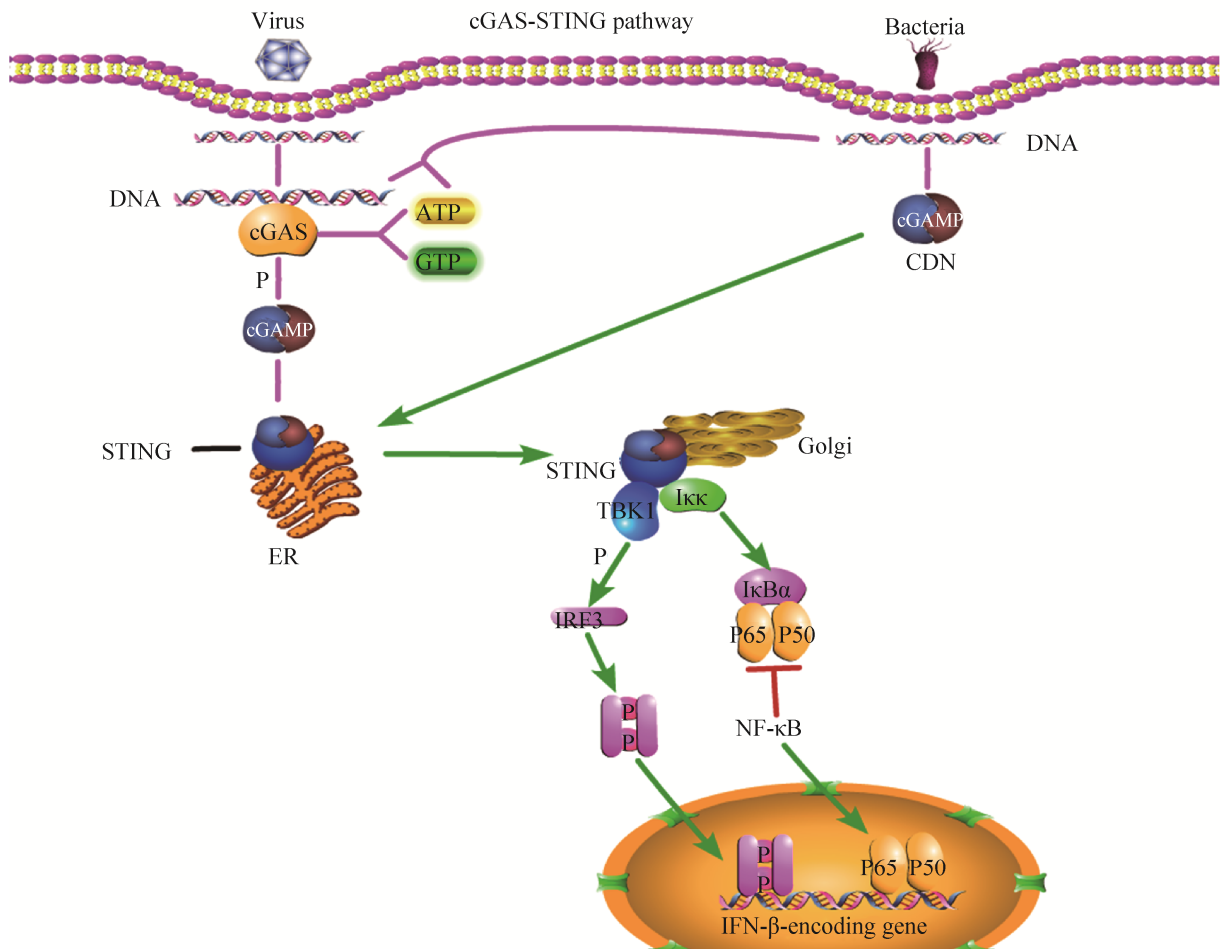


图 1. cGAS-STING 信号通路示意图

Figure 1. Schematic diagram of cGAS-STING signal pathway. Viruses and bacteria are dangerous pattern of molecules. Cytoplasmic DNA binds and activates cGAS to catalyze ATP and GTP synthetic 2',3'-cGAMP, which combines with the ligand STING of ER, transports to the Golgi apparatus, then IKK and TBK1 are activated. TBK1 is phosphorylated by activation of STING, and IRF3 is then phosphorylated by TBK1. Phosphorylated IRF3 forms a dimer and enters the nucleus, which along with NF-κB activates the expression of type I interferon and other immune regulatory molecules.

1.3 cGAS 的转录和表观遗传调控

编码 cGAS 的基因是由干扰素诱导的, 这为 cGAS 通路的激活放大提供了一种正反馈机制^[23-24]。许多肿瘤细胞系已经失去了 cGAS 的表达, 因此在 DNA 刺激或 DNA 病毒感染时产生干扰素和细胞因子方面存在缺陷。在这些细胞中, cGAS 表达的抑制可以通过 DNA 甲基化抑制剂逆转, 这表明, 编码 cGAS 的基因表达是通过表观遗传机制沉默的^[25]。

1.4 STING 的活化

STING 在氨基末端有 4 个跨膜结构域, 将蛋白锚定在 ER 膜上, 大的羧基结构域位于细胞质中。无论是否存在配体, STING 都会在 ER 膜上形成二聚体, 一个 cGAMP 分子通过疏水作用和氢键作用与一个 STING 二聚体的中心缝隙结合, 导致 STING 构象发生变化^[13,26], 释放一个羧基末端尾部(carboxyl-terminal tail, CTT), 招募和激活 TBK1, 但在 STING 晶体结构中看不到 STING 的 CTT。通过分子建模和功能分析, 有人提出, cGAMP 结合 STING 形成的盖子结构提供了一个与 STING 羧基末端结合的锚定位点, 这导致 CTT 形成类似于 TBK1 底物的结构, 从而使 TBK1 磷酸化 STING 的 CTT, 而这对 IRF3 的激活非常重要^[27]。

cGAMP 结合 STING 后不久, STING 激活 I κ B 和 TBK1, 继而分别激活 NF- κ B 和 IRF3。TBK1 通过丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化 STING, 包括第 366 位的丝氨酸。这种 STING 的磷酸化对随后 TBK1 磷酸化 IRF3 至关重要^[28]。磷酸化的 STING 结合到 IRF3 的一个带正电的区域, 通过 TBK1 招募 IRF3 进行磷酸化。一旦 IRF3 被磷酸化, 它会形成一个同型二聚体进入细胞核, 诱导干扰素的表达。值得注意的是, 包括 MAVS、TRIF 和 STING

在内的几个先天免疫的接头分子都具有一个高度保守的基序(P-p-Leu-X-Ile-Ser , 其中 P-表示磷酸基团, X 表示任何氨基酸), 且在受到同源配体的刺激时发生磷酸化。这些接头分子的磷酸化为 TBK1 磷酸化 IRF3 提供了一种许可机制, 这一机制确保了在所有能够激活 TBK1 的因子中, 只有少数, 如病毒感染会导致 IRF3 的激活和干扰素的表达, 这也是防止产生过量的干扰素、避免自身免疫性疾病的一个重要机制。也有人提出 STING 的第 366 位丝氨酸磷酸化会导致 STING 的降解和 cGAS-STING 信号通路的失活^[29]。然而, 将 STING 的第 366 位丝氨酸突变为丙氨酸后, 在 DNA 或 cGAMP 的刺激下仍然会发生降解, 说明第 366 位丝氨酸并非关键位点。多项研究表明, STING 也受泛素化调控, 至少有 3 种不同的已证实 E3 泛素连接酶对 STING 的活化起正调控作用, E3 泛素连接酶 TRIM32 和 TRIM56 可以促进 STING 的第 63 位赖氨酸(K63)发生多聚泛素化, 从而增强其下游通路的激活^[30-31], 定位在 ER 由 AMFR-GP78 和 INSIG1 组成的 E3 泛素连接酶复合物促进 STING 的 K27 多聚泛素化、TBK1 的募集和干扰素的诱导^[32]。相比之下, E3 泛素连接酶 RNF5 和 TRIM30a 促进了 STING 的 K48 多聚泛素化, 使其被蛋白酶体降解, 最终导致 DNA 信号级联反应的抑制^[33]。总之, 泛素化在 STING 活化或失活中的作用较为复杂, 需要进一步研究不同类型泛素化和 E3 泛素连接酶在体内对 STING 通路的作用。

1.5 STING 转运和降解的调节

STING 与 cGAMP 结合后迅速从 ER 转运至核周区, 形成大的点状结构^[18]。ARF GTPase 抑制剂布雷菲德菌素 A 抑制 STING 的转运进而阻断下游

通路的激活^[29],说明 STING 的转运对信号通路激活起重要作用。志贺氏菌的效应蛋白 IpaJ 使 GTPase 的 ARF 家族失活,从而阻止 STING 从 ER-高尔基体中间区到高尔基体的转运,因此抑制 STING 诱导的干扰素产生。STING 的第 88 和 91 位半胱氨酸在高尔基体被棕榈酰化,通过使用化学抑制剂或突变两个半胱氨酸残基来抑制 STING 的棕榈酰化,从而阻止了 STING 的活化^[34]。STING 完成其信号功能后,可能通过自噬作用迅速降解^[25],据报道,自噬激酶 ULK1-ATG1 可能参与了 STING 的降解,但 STING 靶向自噬途径的机制尚不清楚。

1.6 其他调节因子

在发现 cGAS 作为激活干扰素通路的胞质 DNA 感受器之前,一些其他的蛋白质被提出作为 DNA 感受器,包括 DNA 结合蛋白 (DNA-dependent activator of IRFs, DAI)、DDX41 (DEAD-box helicase 41)、干扰素诱导蛋白 16 (IFN- γ -inducible protein 16, IFI16/P204)等^[35]。然而,这些蛋白在感知胞质 DNA 通路中的作用是有争议的,部分原因是没有一个基因被研究证实与此有关。DAI 缺陷的小鼠可以对 DNA 刺激或 DNA 病毒感染产生正常的干扰素应答^[36]。同样,通过 CRISPR/Cas9 技术缺失 IFI16 的人细胞对胞质 DNA 刺激会诱导正常的干扰素^[37]。与这些假定的 DNA 感受器结果相反,cGAS 的遗传缺失对转染 DNA 或感染含有 DNA 的病原微生物(包括 DNA 病毒、逆转录病毒和细菌),完全抑制了干扰素的产生。因此,cGAS 在感知胞质 DNA 通路中诱导干扰素的产生具有非冗余的作用。

cGAS 还可以与自噬调节因子 beclin-1 结合,这种相互作用通过与 STING 非依赖型的机制诱导自噬^[38],cGAS 与 beclin-1 的结合使 beclin-1 复合

物释放自噬的负调节因子 RUBICON,从而诱导自噬促进胞质中 DNA 的清除。

2 cGAS-STING 信号通路的功能

通过 cGAS 缺陷小鼠的遗传学方法表明 cGAS 是一种可以检测包含 DNA 的大量病原微生物的感受器,几乎能识别所有 dsDNA 并产生免疫应答。cGAS-STING 信号通路在病毒、细菌、逆转录病毒感染中以及自身免疫性和炎症疾病中均发挥重要功能。

2.1 cGAS-STING 信号通路在 DNA 病毒感染中的作用

DNA 病毒入侵机体后,dsDNA 能够诱导机体产生免疫应答,诱导干扰素和其他炎症因子等的产生。cGAS 识别入侵的病毒 DNA,通过 STING-TBK1 信号通路启动针对多数 DNA 病毒(如单纯疱疹病毒(herpes simplex virus 1, HSV-1)、牛痘病毒(vaccinia virus, VACV)、腺病毒(adenovirus, Ad)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)和卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)等的免疫应答反应,且依赖 cGAS 和 STING 诱导干扰素的产生^[39-45]。机体感染 HCMV 后,激活间质细胞的 cGAS-STING 信号通路进而诱导产生 I 型干扰素,从而发挥抗病毒作用^[39]。KSHV 感染能够激活 cGAS-STING 信号通路,敲除 cGAS 和 STING 后抑制了 KSHV 感染的内皮细胞中 IFN- β 的活化,IRF3 和 TBK1 的磷酸化水平也降低,使得从潜伏期激活的病毒数量增多。Cavlar 等发现,敲除 STING 的细胞降低了 IFN- β 的产生;缺乏 cGAS 或 STING 的小鼠在受到 HSV-1、小鼠 γ 疱疹病毒

68 或 VACV 感染时不产生 IFN- β , 且体内病毒滴度升高。cGAS 和 STING 缺陷型小鼠对 RNA 病毒感染也更敏感^[46], 尽管缺少 cGAS 或 STING 的细胞在感染 RNA 病毒时会分泌正常的干扰素, 可能是由于 cGAS 通路在稳态下产生少量干扰素, 而这些干扰素对于抵抗 DNA 或 RNA 病毒的体内感染很重要。另外, 体内感染 RNA 病毒可能导致细胞损伤和细胞死亡, 导致细胞 DNA 暴露于细胞质中, 从而激活 cGAS 通路, 有助于防御 RNA 病毒感染。病毒粒子的膜融合也被认为可以激活 cGAS 通路, 也有助于对 RNA 病毒的免疫防御^[47]。Anghelina 等发现, 在 cGAS 和 STING 基因缺失的小鼠中, TBK1、IRF3 的磷酸化水平显著降低, 进而诱导的 IFN- β 、促炎症细胞因子减少, 肝组织中抗病毒转录水平同样下降。这些研究表明, 病毒感染后 cGAS-STING 通路作为主要的病毒 DNA 感受通路, 诱导干扰素表达, 引起细胞的免疫应答, 发挥抗病毒作用, 表明 cGAS-STING 信号通路在抗 DNA 病毒反应中至关重要。

2.2 cGAS-STING 信号通路在 RNA 病毒感染中的作用

cGAS 是逆转录病毒(包括 HIV-1 和 HIV-2)的关键感受器^[48-50]。HIV 的病毒衣壳进入巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)后, 病毒衣壳内的逆转录酶将病毒 RNA 转化为 cDNA, cDNA 被直接转移至细胞核并整合到宿主基因组中, 因此, 逆转录病毒通常不会引起强烈的先天性免疫反应。然而, 如果病毒衣壳的完整性受到损害或如果阻止细胞质 DNA 积累的一些宿主因素(如 SAMHD1、TREX1 和 CPSF6)失去功能, 即 cGAS 可以识别细胞质中短的碱基配对 DNA 片段发挥

免疫调节, 从而触发干扰素和其他细胞因子的诱导表达^[42]。除此之外, HIV 病毒 DNA 也能被细胞多聚谷氨酰胺结合蛋白(polyglutamine-binding protein 1, PGBP1)识别。PGBP1 的羧基端结构域与 HIV 病毒 DNA 结合, 其氨基端 WW 结构域与 cGAS 相互作用, 激活 cGAS-STING 信号通路。敲除 PGBP1 可大大降低 HIV 诱导 DCs 的免疫反应, 同样, PGBP1 突变的 DCs 对 HIV 的免疫应答能力降低。cGAS 在检测逆转录 cDNA 中的作用已经扩展到内源性逆转录病毒和逆转录元件, 缺乏 cGAS 或 STING 的小鼠不能对多价抗原(如细菌荚膜多糖)产生 T 细胞非依赖型的 B 细胞应答, 这种抗原的免疫导致内源性逆转录病毒 RNA 在抗原特异性 B 细胞中上调^[51]。RNA 通过 RNA 解旋酶 RIG-I 和 MAVS 的途径被检测到, 也被逆转录成 cDNA, 然后通过 cGAS-STING 途径被检测到, 与单独敲除 MAVS 和 cGAS 相比, 敲除 MAVS 和 cGAS 会导致 B 细胞反应中更严重的缺陷。因此, MAVS 和 cGAS 对内源性逆转录病毒的检测具有重要意义, 可促进 B 细胞产生抗体。综上所述, cGAS 在逆转录病毒感染中发挥重要作用。

2.3 cGAS-STING 信号通路在细菌感染中的作用

细菌含有丰富的 DNA, 许多细菌可以侵入哺乳动物细胞, 并在宿主细胞内复制^[46]。细菌利用它们的分泌装置将效应分子传递到细胞质中, 虽然尚不清楚细菌 DNA 是如何进入细胞质的, 但许多细胞内的细菌通过 cGAS-STING 途径诱导干扰素产生。机体被细菌感染后, 细胞内 cGAS 表达水平上调, 识别并结合进入胞质的 dsDNA, 激活 STING, 引起下游细胞因子的产生, 同时, cGAS 还与胞质的其他 DNA 感受器发挥协同作用, 共同调节干扰素和细胞因子的产生。在细菌(如结核分

枝杆菌、单核李斯特氏菌、沙门氏菌等)感染 cGAS 或 STING 缺陷的小鼠骨髓源巨噬细胞中, IFN- β 和细胞因子的产生急剧下降^[52-54]。另外, 有些细菌可以产生 STING 激动剂如环状二核苷酸(cyclic dinucleotides, CDNs), 直接激活 STING 并诱导产生下游细胞因子。目前, 经鉴定的可激活 cGAS 通路的细菌不断增加, 包括分枝杆菌、李斯特氏菌、志贺氏菌、弗朗西斯氏菌、沙门氏菌、生脓链球菌、嗜肺军团菌、衣原体、奈瑟氏菌和 B 组链球菌^[52-58], 除了单核增生李斯特菌以一种依赖 STING 而不是 cGAS 的方式诱导小鼠巨噬细胞中干扰素产生外, 在没有 cGAS 的情况下, 大多数细菌对干扰素的诱导作用基本消失。虽然 I 型干扰素在病毒感染过程中能发挥稳定的病毒清除作用, 但其在细菌感染过程中发挥的作用机制尚不明确, 在某些情况下, 甚至表现出对机体有害的一面, 所以 cGAS 信号通路在细菌感染及清除过程中的作用有待进一步研究。

2.4 cGAS-STING 通路在自身免疫性和炎症疾病中的作用

虽然 cGAS-STING 信号通路已经演变为检测微生物感染的主要防御机制, 但 cGAS 也同样受到自身激活的 DNA 触发自身免疫的威胁。任何从细胞核和线粒体释放或泄漏到细胞质的 DNA 都可能触发 cGAS 通路, cGAS 通路自身免疫性疾病之间的联系已经在 Aicardi-Goutières 综合征 (Aicardi-Goutières syndrome, AGS) 中得到证实。AGS 是一组单基因自身免疫性疾病, 主要特征是诱导 I 型干扰素的基因表达升高^[59], 通过对该综合征患者的遗传研究表明, 其原因是几个关键基因的突变, 包括 TREX1、RNase H2、SAMHD1、腺苷脱氨酶 ADAR1 和细胞受体 MDA5, 这些疾

病由于在缺乏 TREX1 或 RNaseH2 功能的小鼠中 cGAS-STING 通路被激活而导致^[60-64]。TREX1 是一种可降解有裂痕的 dsDNA 和单链 DNA 的外切酶^[65], TREX1 缺陷的小鼠, 在出生后几个月内死于多器官炎症, 尤其是心肌炎; 而在缺乏 TREX1 的小鼠中, 仅敲除编码 cGAS 或 STING 的基因的一个等位基因, 在很大程度上使它们免于致命的自身免疫表型^[60-62]。RNase H2 能降解 RNA-DNA 杂交中的 RNA, 并去除在 DNA 复制过程中错误整合到 dsDNA 中的核糖。一个表达催化不活跃的 RNase H2A 突变体的敲除小鼠株, 在围产期死亡, 来自这些小鼠胚胎的原代细胞表现出干扰素刺激基因的表达升高, 但这种表达通过 cGAS 或 STING 的缺失而被消除^[63], 删除 STING 可降低这些小鼠的围产期致死率。DNase II 是在溶酶体中消化 DNA 的主要酶, 它的缺失会导致小鼠胚胎死亡, 因为胚胎中过多的 I 型干扰素会杀死红细胞, 干扰素受体(interferon receptor, IFNAR)的缺失降低了小鼠胚胎的致死率, 但删除了 TLR9 或配体 MyD88 却不能。有趣的是, 缺乏 DNase II 和 IFNAR 的小鼠会继发关节炎, 这可能是由于持续产生炎症细胞因子所导致, 在 DNase-II 缺陷小鼠中, cGAS 或 STING 的缺失可以完全拯救它们从胚胎致死率、自身免疫和炎症中的表型^[59]。总之, 这些遗传学研究为 cGAS 通路的激活引起人自身免疫与炎症疾病提供了证据, 为靶向 cGAS-STING 途径治疗某些人类自身免疫性和炎症性疾病提供了参考。

3 病原微生物逃逸 cGAS-STING 信号通路的策略

3.1 DNA 病毒逃逸 cGAS-STING 信号通路的策略

DNA 杂合体和 DNA 病毒在介导宿主先天性

免疫反应中发挥重要作用^[61]。cGAS 识别并结合病毒或异常定位的 DNA 后, 催化产生的第二信使 2',3'-cGAMP 与 STING 结合, 活化的 STING 二聚体从 ER 转移至高尔基体, 随后招募 TBK1 和 IRF3, 促进 IRF3 的激活和同源二聚体形成, 然后活化的 IRF3 易位到细胞核中并诱导 I 型 IFN 的表达。在转移到高尔基体之前, 活化的 STING 激活 NF- κ B, 诱导促炎性细胞因子的表达。在病原微生物和宿主之间持续的博弈斗争中, 大多数微生物已经进化出成功躲避其易感宿主免疫系统攻击的方法, 多种病毒进化出多种机制逃逸 cGAS-STING 信号通路介导的先天免疫, 表 1 归纳总结了不同 DNA 病毒蛋白针对 cGAS-STING 信号通路中

以 cGAS、STING 为靶蛋白, 发挥免疫逃逸作用的机制。

3.2 RNA 病毒逃逸 cGAS-STING 信号通路的策略

尽管 cGAS-STING 通路在识别 DNA 病毒中的作用比 RNA 病毒阐述得更清晰, 但很多研究也证实, RNA 病毒的复制与 cGAS 或者 STING 介导的抗病毒天然免疫反应具有密切的联系。RNA 病毒编码的蛋白也能阻断 cGAS-STING 通路的激活。表 2 归纳总结了不同 RNA 病毒蛋白针对 cGAS-STING 信号通路中以 cGAS、STING 为靶蛋白, 发挥免疫逃逸作用的机制。主要包括黄病毒(yellow fever virus, YFV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、登革热病毒(Dengue fever virus, DENV)、人冠状病

表 1. 通过靶向 cGAS/STING 抑制 cGAS-STING 信号通路的 DNA 病毒蛋白

Table 1. DNA viral proteins that inhibit the cGAS-STING signaling pathway by targeting cGAS/STING

DNA virus	Protein	Evasion of mechanism	Reference
KSHV	LANA	Interacting with cGAS to inhibit cGAS activity	[41]
	ORF52	Blocking the binding of DNA to cGAS directly to inhibit cGAS activity	[42]
	vIRF1	Binding to STING to prevent its binding to TBK1	[43]
HSV-1	VP22	Interacting with cGAS to inhibit cGAS activity	[51]
	UL37	Making cGAS of human and mouse deamidation	[52]
	UL41	Reducing the protein level of cGAS by degrading the mRNA level of cGAS	[53]
	VP11/12	Interacting with cGAS to promote the degradation of STING	[54]
	VP1-2	After deleting VP1-2 to induce STING signaling pathway	[55]
	ICP27	Interacting with STING and TBK1 to inhibit IRF3 phosphorylated TBK1	[66]
HCMV	IE2	Promoting degradation of STING by the proteasome pathway	[47]
	UL82	Blocking the translocation of STING complex to inhibit the downstream pathway of STING	[48]
	UL48	Inhibiting ubiquitination of STING, and then completely blocking its activation	[49]
	M48	Interacting with STING to prevent its interaction with TBK1	[50]
	UL31	Dissociating DNA from cGAS to inhibit the activation of cGAS	[56]
	UL83	Inhibiting the activation of cGAS	[57]
	US9	Interacting with STING to inhibit its dimerization and activation	[58]
MHV68	ORF64	Inhibiting the activation of STING	[50]
MCMV	m152	Delaying translocation of STING to inhibit the activation of antiviral signaling pathway	[50]
	M48	Interacting with STING to prevent its interaction with TBK1	[59]
HBV	Pol	Binding to STING and reducing the activity and function of its K63 polyubiquitin ligase	[60]
Adenovirus	E1A	Binding to STING by the LXCXE motif to inhibit its signal pathway	[67]
HPV	E7	Binding STING by the LXCXE motif to inhibit its signal pathway	[67]

表 2. 通过靶向 cGAS-STING 抑制 cGAS-STING 信号通路的 RNA 病毒蛋白

Table 2. RNA viral proteins that inhibit the cGAS-STING signaling pathway by targeting cGAS/STING

RNA virus	Protein	Evasion of mechanism	Reference
YFV	NS4B	Interacting with STING to inhibit the activation of STING-mediated signaling pathway	[61]
HCV	NS4B	Interacting with STING to destroy the formation of STING complex	[62]
DENV	NS2B/3	Binding and cracking of STING	[63]
HCoV-NL63	PLP2-TM	Interacting with STING to inhibit the formation of STING dimer and block the interaction of STING and TBK1	[64]
PEDV	PLP	Binding STING to inhibit its ubiquitination	[65]
SARS-CoV	PLP	Inhibiting STING activity and negatively regulating its dimerization and ubiquitination	[68]

毒(human coronavirus, HCoV)、猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)、非典型肺炎冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)。

3.3 其他病原微生物逃逸 cGAS-STING 信号通路的策略

对于病原微生物, 避免触发 cGAS 途径的最常见和最有效的方法是将它们的 DNA 从细胞质中隐藏起来。对于 HIV-1, 细胞质中的病毒衣壳进一步招募宿主因子 CPSF6 和环亲蛋白。这些宿主因子有助于协调逆转录、衣壳脱衣和病毒整合前复合物进入细胞核, 这样病毒 DNA 就不会暴露在细胞质中。CPSF6 的缺失导致感染野生型 HIV-1 的巨噬细胞产生干扰素, 同样, DNase Trex1 的缺失导致 HIV-1 DNA 在细胞质中积累, 从而通过 cGAS 诱导干扰素的产生^[47]。细胞因子 SAMHD1 通过负调控干扰素表达, 以限制 DCs 和巨噬细胞中 HIV-1 的感染^[44-45]。然而, HIV-2 编码 Vpx 通过 CRL4-DCAF1 复合物介导 SAMHD1 降解, 导致 DCs 和巨噬细胞中 HIV-2 的复制^[44-45]。HIV-1 编码的衣壳保护其病毒 cDNA 免受 DCs 中 cGAS 的识别。这些结果表明, HIV-1 与 HIV-2 协同选择宿主蛋白或编码逃逸蛋白以减少病毒 DNA 在细胞质中的暴露和积累, 从而拮抗 cGAS-STING 通路的触发。

Andrade 等研究发现, 一些 GBS 菌株能够合成一种环二核苷酸磷酸二酯酶(cyclic dinucleotide phosphodiesterase, CdnP), 从而抑制细菌感染后 STING 及下游通路的激活^[52]。而志贺氏菌利用效应物 IpaJ 抑制 ARF GTP 酶活性, 从而阻止 STING 的转运和激活^[55]。

综上所述, 病原微生物编码的蛋白可以靶向 cGAS-STING 通路中的不同因子, 从而阻断信号的传递以及 IFN 的产生, 最终逃脱宿主的抗病毒作用。

4 cGAS-STING 信号通路研究的方向

由于现阶段对天然免疫系统的认识有限, cGAS-STING 通路是至今发现的为数不多的几条能够完整描绘诱导产生 I 型 IFN 过程的通路, 其中仍有很多细节有待深入探索, 在微生物感染和自身免疫性疾病的背景下, 直接激活细胞质中 cGAS 的 DNA 的性质仍在很大程度上未知, 控制 cGAS 活性、cGAMP 稳定性以及 STING 的转运和降解的其他调控因子仍有待发现。还需要进一步的工作来了解 STING 是如何激活下游激酶和转录因子的, 以及 STING 蛋白二聚的具体机制, 激活 STING 蛋白的关键位点和机制等等。另一个有趣的研究领域是探索 cGAS-STING 通路与其他先天

免疫系统通路之间的潜在相互调控作用。最后, 关于 IFI16 和 DDX41 等其他 DNA 感受器在 cGAS-cGAMP 信号通路中的作用也是急需解决的问题。目前还不清楚 cGAS 是否在不同的细胞类型中起作用, 或者这些不同的感受器是否在不同的细胞类型或组织环境中起作用。此外, IFI16 或 DDX41 等感受器是否在 cGAS-cGAMP 系统发挥协同作用或直接参与诱导干扰素, 仍有待进一步研究。虽然 cGAS-STING 通路的激活是复杂的, 也没有得到很好的研究, 但是在 cGAS-STING 通路激活的过程中, 针对不同的接头分子或者配体可以开发调节剂, 包括配体结合、移位和棕榈酰化等等, 这些均为 cGAS-STING 信号通路的研究提供了借鉴与参考。

5 总结和展望

遗传学和微生物学研究已经证实 cGAS-STING 通路在免疫防御多种 DNA 病毒、逆转录病毒和细菌方面的重要作用。本文主要介绍了 cGAS-STING 信号通路, 及其在抗病毒天然免疫中主要的调控作用与功能, 并对病原微生物逃逸此通路的策略进行了分析, 将为相关研究与抗病毒药物的研发提供新的思路。

cGAS-STING 通路在抗病原微生物感染中发挥重要作用, 由于研究的不断探索与发现, 推测 cGAS 感知的病原微生物范围会继续扩大, 有可能涉及到真菌和寄生虫, 因为它们也含有丰富的 DNA。由于所有的细胞和组织中都含有 DNA, 这些 DNA 有可能成为引发炎症的潜在分子, 所以 cGAS 通路的激活可能与许多重要器官的炎症性疾病有关。因此, cGAS 通路可能在许多涉及炎症的常见疾病中发挥作用, 所以开发针对

cGAS-STING 通路的有效且特异的抑制剂, 这不仅是一种非常有用的研究工具, 也是一种潜在的治疗手段。

cGAS-STING 信号转导包含细胞内和细胞外的生物学过程, 且具有异质性, 影响 cGAS-STING 信号通路活化因素众多。例如, 激活感受器的性质、强度和持续时间均可能影响着免疫应答。尽管这些过程复杂, 但 cGAS-STING 信号通路的分子机制及其调节因子仍然是开发针对多种疾病的具有希望的靶点。

病毒在与宿主的“军备竞赛”中进化出多种策略, 拮抗宿主的天然免疫反应, 以利于自身的感染和复制。解析病毒免疫逃逸蛋白拮抗免疫反应的机制对于开发有效和持久的疫苗和抗病毒药物等领域至关重要; 同时, 挖掘病毒及其免疫逃避蛋白相互作用的宿主细胞, 有望开发基于细胞的药物靶点。虽然关于受感染细胞内 cGAS 和 STING 的功能仍有许多未被研究的地方, 但 RNA 和 DNA 病毒使用许多不同的免疫逃避策略都表明了这一途径对于检测病毒病原微生物非常重要。一些 RNA 和 DNA 病毒采用相似的机制来抑制 STING 的功能, 包括 STING 的降解。但病毒也存在免疫调节的功能, 且病毒难以控制, 所以我们对病毒感染和宿主先天性免疫反应之间的联系了解得越多, 就越有可能开发出成功且有效的治疗方法。总之, 更好地了解病毒与人类宿主之间的“战斗”将有利于病毒性疾病的预防和治疗。

参考文献

- [1] Pandey S, Kawai T, Akira S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2014, 7(1): a016246.

- [2] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(7): 407–420.
- [3] Yoneyama M, Onomoto K, Jogi M, Akaboshi T, Fujita T. Viral RNA detection by RIG-I-like receptors. *Current Opinion in Immunology*, 2015(32): 48–53.
- [4] Cai X, Chiu YH, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Molecular Cell*, 2014, 54(2): 289–296.
- [5] Knight M, Braverman J, Asfaha K, Gronert K, Stanley S. Lipid droplet formation in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages requires IFN- γ /HIF-1 α signaling and supports host defense. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(1): e1006874.
- [6] Sun LJ, Wu JX, Du FH, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*, 2013, 339(6121): 786–791.
- [7] Zhang X, Wu JX, Du FH, Xu H, Sun LJ, Chen Z, Brautigam CA, Zhang XW, Chen ZJ. The cytosolic DNA sensor cGAS forms an oligomeric complex with DNA and undergoes switch-like conformational changes in the activation loop. *Cell Reports*, 2014, 6(3): 421–430.
- [8] Li X, Shu C, Yi GH, Chaton CT, Shelton CL, Diao JS, Zuo XB, Kao CC, Herr AB, Li PW. Cyclic GMP-AMP synthase is activated by double-stranded DNA-induced oligomerization. *Immunity*, 2013, 39(6): 1019–1031.
- [9] Kranzusch PJ, Lee ASY, Berger JM, Doudna JA. Structure of human cGAS reveals a conserved family of second-messenger enzymes in innate immunity. *Cell Reports*, 2013, 3(5): 1362–1368.
- [10] Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 2019, 20(11): 657–674.
- [11] Civril F, Deimling T, de Oliveira Mann CC, Ablasser A, Moldt M, Witte G, Hornung V, Hopfner KP. Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS. *Nature*, 2013, 498(7454): 332–337.
- [12] Wu JX, Sun LJ, Chen X, Du FH, Shi HP, Chen C, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*, 2013, 339(6121): 826–830.
- [13] Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 2019, 20(11): 657–674.
- [14] Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*, 2009, 461(7265): 788–792.
- [15] Dobbs N, Burnaevskiy N, Chen DD, Gonugunta VK, Alto NM, Yan N. STING activation by translocation from the ER is associated with infection and autoinflammatory disease. *Cell Host & Microbe*, 2015, 18(2): 157–168.
- [16] Tanaka Y, Chen ZJ. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway. *Science Signaling*, 2012, 5(214): ra20.
- [17] Fitzgerald KA, McWhirter SM, Faia KL, Rowe DC, Latz E, Golenbock DT, Coyle AJ, Liao SM, Maniatis T. IKK ϵ and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway. *Nature Immunology*, 2003, 4(5): 491–496.
- [18] Sharma S, tenOever BR, Grandvaux N, Zhou GP, Lin RT, Hiscott J. Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway. *Science*, 2003, 300(5622): 1148–1151.
- [19] Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, 2008, 455(7213): 674–678.
- [20] Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, Wenzel J, Bald T, Zahn S, Tütting T, Hartmann G, Barchet W. Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing. *Immunity*, 2013, 39(3): 482–495.
- [21] Seo GJ, Yang A, Tan B, Kim S, Liang QM, Choi Y, Yuan WM, Feng PH, Park HS, Jung JU. Akt kinase-mediated checkpoint of cGAS DNA sensing pathway. *Cell Reports*, 2015, 13(2): 440–449.
- [22] Xia PY, Ye BQ, Wang S, Zhu XX, Du Y, Xiong Z, Tian Y, Fan ZS. Glutamylation of the DNA sensor cGAS regulates its binding and synthase activity in antiviral immunity. *Nature Immunology*, 2016, 17(4): 369–378.
- [23] Schoggins JW, Wilson SJ, Panis M, Murphy MY, Jones CT, Bieniasz P, Rice CM. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature*, 2011, 472(7344): 481–485.
- [24] Ma F, Li B, Liu SY, Iyer SS, Yu YX, Wu AP, Cheng GH. Positive feedback regulation of type I IFN production by the IFN-inducible DNA sensor cGAS. *The Journal of Immunology*, 2015, 194(4): 1545–1554.
- [25] Xia TL, Konno H, Ahn J, Barber GN. Deregulation of STING signaling in colorectal carcinoma constrains DNA damage responses and correlates with tumorigenesis. *Cell Reports*, 2016, 14(2): 282–297.

- [26] Feng X, Liu DY, Li ZY, Bian JL. Bioactive modulators targeting STING adaptor in cGAS-STING pathway. *Drug Discovery Today*, 2020, 25(1): 230–237.
- [27] Tsuchiya Y, Jounai N, Takeshita F, Ishii KJ, Mizuguchi K. Ligand-induced ordering of the C-terminal tail primes STING for phosphorylation by TBK1. *EBioMedicine*, 2016(9): 87–96.
- [28] Liu SQ, Cai X, Wu JX, Cong Q, Chen X, Li T, Du FH, Ren JY, Wu YT, Grishin NV, Chen ZJ. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science*, 2015, 347(6227): aaa2630.
- [29] Konno H, Konno K, Barber GN. Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling. *Cell*, 2013, 155(3): 688–698.
- [30] Zhang J, Hu MM, Wang YY, Shu HB. TRIM32 protein modulates type I interferon induction and cellular antiviral response by targeting MITA/STING protein for K63-linked ubiquitination. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(34): 28646–28655.
- [31] Tsuchida T, Zou J, Saitoh T, Kumar H, Abe T, Matsuura Y, Kawai T, Akira S. The ubiquitin ligase TRIM56 regulates innate immune responses to intracellular double-stranded DNA. *Immunity*, 2010, 33(5): 765–776.
- [32] Zhong B, Zhang L, Lei CQ, Li Y, Mao AP, Yang Y, Wang YY, Zhang XL, Shu HB. The ubiquitin ligase RNF5 regulates antiviral responses by mediating degradation of the adaptor protein MITA. *Immunity*, 2009, 30(3): 397–407.
- [33] Wang YM, Lian QS, Yang B, Yan SS, Zhou HY, He L, Lin GM, Lian ZX, Jiang ZF, Sun B. TRIM30 α is a negative-feedback regulator of the intracellular DNA and DNA virus-triggered response by targeting STING. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(6): e1005012.
- [34] Mukai K, Konno H, Akiba T, Uemura T, Waguri S, Kobayashi T, Barber GN, Arai H, Taguchi T. Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nature Communications*, 2016(7): 11932.
- [35] Paludan SR, Bowie AG. Immune sensing of DNA. *Immunity*, 2013, 38(5): 870–880.
- [36] Ishii KJ, Kawagoe T, Koyama S, Matsui K, Kumar H, Kawai T, Uematsu S, Takeuchi O, Takeshita F, Coban C, Akira S. TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature*, 2008, 451(7179): 725–729.
- [37] Gray EE, Winship D, Snyder JM, Child SJ, Geballe AP, Stetson DB. The AIM2-like receptors are dispensable for the interferon response to intracellular DNA. *Immunity*, 2016, 45(2): 255–266.
- [38] Liang QM, Seo GJ, Choi YJ, Kwak MJ, Ge JN, Rodgers MA, Shi MD, Leslie BJ, Hopfner KP, Ha T, Oh BH, Jung JU. Crosstalk between the cGAS DNA sensor and Beclin-1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(2): 228–238.
- [39] Paijo J, Döring M, Spanier J, Grabski E, Nooruzzaman M, Schmidt T, Witte G, Messerle M, Hornung V, Kaefer V, Kalinke U. cGAS senses human cytomegalovirus and induces type I interferon responses in human monocyte-derived cells. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(4): e1005546.
- [40] Lio CWJ, McDonald B, Takahashi M, Dhanwani R, Sharma N, Huang J, Pham E, Benedict CA, Sharma S. cGAS-STING signaling regulates initial innate control of cytomegalovirus infection. *Journal of Virology*, 2016, 90(17): 7789–7797.
- [41] Zhang GG, Chan BC, Samarina N, Abere B, Weidner-Glunde M, Buch A, Pich A, Brinkmann MM, Schulz TF. Cytoplasmic isoforms of Kaposi sarcoma herpesvirus LANA recruit and antagonize the innate immune DNA sensor cGAS. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(8): E1034–E1043.
- [42] Wu JJ, Li WW, Shao YM, Avey D, Fu BS, Gillen J, Hand T, Ma SM, Liu X, Miley W, Konrad A, Neipel F, Stürzl M, Whitby D, Li H, Zhu FX. Inhibition of cGAS DNA sensing by a herpesvirus virion protein. *Cell Host & Microbe*, 2015, 18(3): 333–344.
- [43] Ma Z, Jacobs SR, West JA, Stopford C, Zhang ZG, Davis Z, Barber GN, Glaunsinger BA, Dittmer DP, Damania B. Modulation of the cGAS-STING DNA sensing pathway by γ -herpesviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(31): E4306–E4315.
- [44] Li XD, Wu JX, Gao DX, Wang H, Sun LJ, Chen ZJ. Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. *Science*, 2013, 341(6152): 1390–1394.
- [45] Schoggins JW, MacDuff DA, Imanaka N, Gainey MD, Shrestha B, Eitson JL, Mar KB, Richardson RB, Ratushny AV, Litvak V, Dabelic R, Manicassamy B, Aitchison JD, Aderem A, Elliott RM, García-Sastre A, Racaniello V, Snijder EJ, Yokoyama WM, Diamond MS, Virgin HW, Rice CM. Pan-viral specificity of IFN-induced genes reveals new

- roles for cGAS in innate immunity. *Nature*, 2014, 505(7485): 691–695.
- [46] Portnoy DA, Auerbuch V, Glomski IJ. The cell biology of *Listeria monocytogenes* infection: the intersection of bacterial pathogenesis and cell-mediated immunity. *Journal of Cell Biology*, 2002, 158(3): 409–414.
- [47] Holm CK, Jensen SB, Jakobsen MR, Cheshenko N, Horan KA, Moeller HB, Gonzalez-Dosal R, Rasmussen SB, Christensen MH, Yarovinsky TO, Rixon FJ, Herold BC, Fitzgerald KA, Paludan SR. Virus-cell fusion as a trigger of innate immunity dependent on the adaptor STING. *Nature Immunology*, 2012, 13(8): 737–743.
- [48] Rasaiyaah J, Tan CP, Fletcher AJ, Price AJ, Blondeau C, Hilditch L, Jacques DA, Selwood DL, James LC, Noursadeghi M, Towers GJ. HIV-1 evades innate immune recognition through specific cofactor recruitment. *Nature*, 2013, 503(7476): 402–405.
- [49] Lahaye X, Satoh T, Gentili M, Cerboni S, Conrad C, Hurbain I, El Marjou A, Lacabaratz C, Lelièvre JD, Manel N. The capsids of HIV-1 and HIV-2 determine immune detection of the viral cDNA by the innate sensor cGAS in dendritic cells. *Immunity*, 2013, 39(6): 1132–1142.
- [50] Gao DX, Wu JX, Wu YT, Du FH, Aroh C, Yan N, Sun LJ, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. *Science*, 2013, 341(6148): 903–906.
- [51] Sun CL, Schattgen SA, Pisitkun P, Jorgensen JP, Hilterbrand AT, Wang LJ, West JA, Hansen K, Horan KA, Jakobsen MR, O'Hare P, Adler H, Sun R, Ploegh HL, Damania B, Upton JW, Fitzgerald KA, Paludan SR. Evasion of innate cytosolic DNA sensing by a gammaherpesvirus facilitates establishment of latent infection. *The Journal of Immunology*, 2015, 194(4): 1819–1831.
- [52] Watson RO, Bell SL, MacDuff DA, Kimmey JM, Diner EJ, Olivas J, Vance RE, Stallings CL, Virgin HW, Cox JS. The cytosolic sensor cGAS detects *Mycobacterium tuberculosis* DNA to induce type I interferons and activate autophagy. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(6): 811–819.
- [53] Wassermann R, Gulen MF, Sala C, Perin SG, Lou Y, Rybniker J, Schmid-Burgk JL, Schmidt T, Hornung V, Cole ST, Ablasser A. *Mycobacterium tuberculosis* differentially activates cGAS- and inflammasome-dependent intracellular immune responses through ESX-1. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(6): 799–810.
- [54] Collins AC, Cai HC, Li T, Franco LH, Li XD, Nair VR, Scharn CR, Stamm CE, Levine B, Chen ZJ, Shiloh MU. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune DNA sensor for *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(6): 820–828.
- [55] Hansen K, Prabakaran T, Laustsen A, Jørgensen SE, Rahbæk SH, Jensen SB, Nielsen R, Leber JH, Decker T, Horan KA, Jakobsen MR, Paludan SR. *Listeria monocytogenes* induces IFN β expression through an IFI16⁻, cGAS- and STING-dependent pathway. *The EMBO Journal*, 2014, 33(15): 1654–1666.
- [56] Storek KM, Gertsvoelf NA, Ohlson MB, Monack DM. cGAS and Ifi204 cooperate to produce type I IFNs in response to *Francisella* infection. *The Journal of Immunology*, 2015, 194(7): 3236–3245.
- [57] Zhang YG, Yeruva L, Marinov A, Prantner D, Wyrick PB, Lupashin V, Nagarajan UM. The DNA sensor, cyclic GMP-AMP synthase, is essential for induction of IFN- β during *Chlamydia trachomatis* infection. *The Journal of Immunology*, 2014, 193(5): 2394–2404.
- [58] Andrade WA, Agarwal S, Mo SY, Shaffer SA, Dillard JP, Schmidt T, Hornung V, Fitzgerald KA, Kurt-Jones EA, Golenbock DT. Type I interferon induction by *Neisseria gonorrhoeae*: dual requirement of cyclic GMP-AMP synthase and Toll-like receptor 4. *Cell Reports*, 2016, 15(11): 2438–2448.
- [59] Stempel M, Chan BC, Juranić Lisnić V, Krmpotić A, Hartung J, Paludan SR, Füllbrunn N, Lemmermann NA, Brinkmann MM. The herpesviral antagonist m152 reveals differential activation of STING-dependent IRF and NF- κ B signaling and STING's dual role during MCMV infection. *The EMBO Journal*, 2019, 38(5): e100983.
- [60] Liu YH, Li JH, Chen JL, Li YM, Wang WX, Du XT, Song WH, Zhang W, Lin L, Yuan ZH. Hepatitis B virus polymerase disrupts K63-linked ubiquitination of STING to block innate cytosolic DNA-sensing pathways. *Journal of Virology*, 2015, 89(4): 2287–2300.
- [61] Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*, 2009, 461(7265): 788–792.
- [62] Nitta S, Sakamoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Mishima K, Kusano-Kitazume A, Kiyohashi K, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Tasaka-Fujita M, Asahina Y, Yoneyama M, Fujita T, Watanabe M. Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology*, 2013,

- 57(1): 46–58.
- [63] Aguirre S, Maestre AM, Pagni S, Patel JR, Savage T, Gutman D, Maringer K, Bernal-Rubio D, Shabman RS, Simon V, Rodriguez-Madoz JR, Mulder LCF, Barber GN, Fernandez-Sesma A. DENV inhibits type I IFN production in infected cells by cleaving human STING. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(10): e1002934.
- [64] Sun L, Xing YL, Chen XJ, Zheng Y, Yang YD, Nichols DB, Clementz MA, Banach BS, Li K, Baker SC, Chen ZB. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS ONE*, 2012, 7(2): e30802.
- [65] Xing YL, Chen JF, Tu J, Zhang BL, Chen XJ, Shi HY, Baker SC, Feng L, Chen ZB. The papain-like protease of porcine epidemic diarrhea virus negatively regulates type I interferon pathway by acting as a viral deubiquitinase. *Journal of General Virology*, 2013, 94(Pt 7): 1554–1567.
- [66] Christensen MH, Jensen SB, Miettinen JJ, Luecke S, Prabakaran T, Reinert LS, Mettenleiter T, Chen ZJ, Knipe DM, Sandri-Goldin RM, Enquist LW, Hartmann R, Mogensen TH, Rice SA, Nyman TA, Matikainen S, Paludan SR. HSV-1 ICP27 targets the TBK1-activated STING signaling to inhibit virus-induced type I IFN expression. *The EMBO Journal*, 2016, 35(13): 1385–1399.
- [67] Lau L, Gray EE, Brunette RL, Stetson DB. DNA tumor virus oncogenes antagonize the cGAS-STING DNA-sensing pathway. *Science*, 2015, 350(6260): 568–571.
- [68] Clementz MA, Chen ZB, Banach BS, Wang YH, Sun L, Ratia K, Baez-Santos YM, Wang J, Takayama J, Ghosh AK, Li K, Mesecar AD, Baker SC. Deubiquitinating and interferon antagonism activities of coronavirus papain-like proteases. *Journal of Virology*, 2010, 84(9): 4619–4629.

cGAS-STING signaling pathway: important mechanisms of immune surveillance

Pingping Zhou, Tao Wang, Yuan Sun, Hua-Ji Qiu*

State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, Heilongjiang Province, China

Abstract: The recognition of microbial nucleic acids is a major mechanism by which the immune system detects pathogenic microorganisms. Cyclic guanosine phosphate adenosine synthase is a cytoplasmic DNA sensor that activates the CGAS-STING pathway after sensing pathogenic DNA. The cGAS-STING pathway not only mediates innate immune response against infections by a large variety of DNA-containing pathogens, but also senses tumor-derived DNA to generate intrinsic antitumor immunity. However, aberrant activation of the cGAS-STING pathway by autologous DNA can also lead to autoimmune and inflammatory diseases. The paper reviews the cGAS-STING signaling pathway and its regulation and functions in antiviral innate immunity, and expounds the role of the cGAS-STING signaling pathway in defending viral infections and diseases.

Keywords: cGAS, STING, innate immunity, regulation, functions

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (32072854, 32072855)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: qiuhuaji@caas.cn

Received: 13 August 2020; Revised: 10 November 2020; Published online: 3 February 2021