



抗 DNA 病毒信号通路 cGAS-STING 的研究进展

欧阳婷, 刘晓慧, 任林柱*

(吉林大学动物科学学院, 长春 130062)

【摘要】 病毒感染后,宿主的固有免疫系统快速地识别病毒并作出应答反应,但免疫系统识别和清除病毒的机制尚未完全阐明。研究表明,细胞识别和检测病毒主要通过受体完成,而环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是一种新发现的 DNA 识别受体,它将信号传递给下游的干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)蛋白,诱导产生 I 型干扰素(type I interferon, IFN-I),从而启动细胞抗病毒免疫反应。本文综述了 cGAS-STING 信号通路的作用机制及抗病毒相关研究,以为抗病毒药物的研发提供理论依据。

【关键词】 抗病毒;干扰素刺激基因;环鸟苷酸-腺苷酸合成酶;固有免疫

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 03-0103-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 03. 020

Research progress of cGAS-STING signaling pathway in anti-DNA virus immunity

OUYANG Ting, LIU Xiaohui, REN Linzhu*

(College of Animal Science, Jilin University, Changchun 130062, China)

【Abstract】 Innate immune system rapidly detects and responds to viruses at the early stage of viral infection. However, the mechanisms by which the immune system recognizes and eliminates them have not been fully clarified so far. Studies have shown that receptors are the primary tool for cell recognition and detection of viruses, and cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) is one of the newly found DNA recognition receptors. cGAS transmits the signal to the downstream protein called STING (stimulator of interferon genes) and mediates the production of type I interferon (IFN-I), thereby to initiates the antiviral immunity of cells. This review briefly introduces the mechanism of the cGAS-STING signaling pathway, in order to provide a theoretical basis for the research and development of new antiviral drugs.

【Key words】 antiviral; stimulator of interferon genes, STING; cyclic GMP-AMP synthase, cGAS; innate immunity

固有免疫系统通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)检测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),并触发 I 型干扰素和促炎细胞因子的相关信号通路^[1]。研究发现,细胞检测病毒

PAMPs 的 PRRs 可以分为两类:一类是识别病毒 RNA 的 PRRs,包括胞内 Toll 样受体家族(Toll-like receptors, TLRs)中的 TLR3、TLR7、TLR8,以及胞质 RIG-I 样受体(RIG-I like receptors, RLRs)和黑色素瘤分化相关基因 5 蛋白(melanoma differentiation-associated gene-5, MDA5)等;另一类是识别病毒

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(编号:31772747);国家重点研发计划(编号:2017YFD0500103)。

【作者简介】 欧阳婷(1995—),女,硕士研究生,研究方向:生物化学与分子生物学。E-mail: ouyt17@mails.jlu.edu.cn

【通信作者】 任林柱(1978—),男,副教授,博士,研究方向:病毒分子生物学、宿主与病毒相互作用。E-mail: renlz@jlu.edu.cn

DNA 的 PRRs, 常见的有 TLR9、AIM2 (absent in melanoma 2)、DNA 结合蛋白 (DNA-dependent activator of IRFs, DAI)、RNA 聚合酶 III (RNA pol III)、干扰素诱导蛋白 16 (IFN- γ -inducible protein 16, IFI16/p204)、DDX41 (DEAD-box helicase 41) 等^[2-3]。研究证实, 在特定的细胞和老鼠模型中 TLR9、AIM2、DAI、RNA 聚合酶 III、IFI16、DDX41 以及 LSm14 A (mRNA processing body assembly factor) 能够用于识别病毒 DNA, 但这些受体蛋白并不广泛适用于所有类型的细胞和体内的病毒 DNA 识别^[4]。

2013 年 Gao 等^[5] 在哺乳动物中发现了一种广泛存在于各种细胞的胞质 DNA 识别受体 cyclic adenosine-adenosine synthase (cGAS), 该受体能够在识别病毒 DNA 后催化合成内源性第二信使分子——环化二核苷酸 cGAMP (2'-3' cyclic AMP-GMP), 随后激活靶定在内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 上的干扰素刺激基因 (stimulator of interferon genes, STING; 也称为 MITA、TMEM173) 蛋白, 进而触发 I 型干扰素的抗病毒反应^[6]。STING 是 DNA 识别信号通路中的重要接头蛋白, 有研究表明, 目前所发现的胞内双链 DNA 识别受体均可以通过 STING 蛋白介导激活 I 型干扰素通路^[7], 对于固有免疫和适应性免疫反应具有重大的意义^[8]。Lio 等^[9] 发现 CMV 能激发 cGAS-STING 通路, 同时发现 STING 缺失细胞中感染 RNA 病毒后, IFN 的表达水平下降, 表明了 cGAS-STING 通路在抗病毒免疫反应中占据重要地位。鉴于此, 本文综述了 cGAS-STING 通路在抗病毒免疫反应中的作用。

1 cGAS 识别 DNA

cGAS 是核酸转移酶家族中的一员, 其晶体结构与 2'-5'-寡腺苷酸合成酶 (2'-5'-oligoadenylate synthase 1, OAS1) 高度相似^[10]。OAS1 能特异性识别双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA), 而 cGAS 主要识别双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA)^[11]。cGAS 包含一个核酸转移酶区域和两个主要的 DNA 结合位点^[10, 12-13]。两个 DNA 结合位点对复合体的形成发挥作用, 其中, 位点一在 cGAS 活化构象改变中发挥作用, 而位点二在 cGAS 二聚体形成过程中起辅助作用^[8, 10, 12]。静息状态下, cGAS 结合 DNA 形成 2:2 的复合体, 引起 cGAS 构象的改变从而转变为活化状态, 并催化 ATP 和 GTP 生成环化二聚核苷酸化合物 cGAMP^[10]。晶体学研究表明, cGAS 的 C 端存在一个高度保守的锌指结构, 该锌指结构和 cGAS 表面的正电荷有助于

cGAS 结合 DNA, 并借助 Mg²⁺ 和 Mn²⁺ 的作用使 cGAS 构象改变, 进而催化形成 cGAMP^[14]。此外 cGAS 与 DNA 的结合主要发生在 DNA 的核糖-磷酸骨架上, 因此 cGAS 与 DNA 的结合不需要依赖序列的特异性^[10]。Li 等在研究 dsDNA 长度与 cGAS 活化之间的作用时发现, 当 dsDNA 的长度为 12 bp 时不能有效地活化 cGAS, 而当长度为 18 bp 时 cGAS 的活性达到了 90%, 这是因为 dsDNA 的长度大于 16 bp 才能与 cGAS 二聚体的两个 DNA 识别位点结合, 促使构象改变从而活化 cGAS^[10, 14]。

近期研究发现, cGAS 也能与单链 DNA (single-stranded DNA, ssDNA) 结合形成二聚体结构从而激活 cGAS, 其中, 一些由 ssDNAs 形成的 Y 型结构中包含一个双链体和含鸟嘌呤残基的单链突出端, 该鸟嘌呤残基对活化 cGAS 起作用, 但 Y 型结构对活化 cGAS 的相关作用需要进一步的验证^[15]。此外, dsRNA 也能与 cGAS 结合, 但并不能激活 cGAS。建模研究表明, B 型 DNA 结合并推动 cGAS 的活化环, 使 cGAS 的活化位点发生重排进而活化。相比之下, A 型的 dsRNA 不能使活化位点发生重排, 因此 dsRNA 不能激活 cGAS^[15]。

2 cGAMP 激动 STING 蛋白诱导产生 I 型干扰素

2008 年, 两个研究组分别从人或鼠的 cDNA 表达文库中筛选出可激活干扰素调节因子 3 (IFN regulatory factor 3, IRF3) 的基因, 其编码蛋白分别命名为 STING 和 MITA (mediator of IRF3 activation), 随后的研究证实 STING 和 MITA 为同一个蛋白^[16]。

STING 蛋白是诱导产生 I 型干扰素过程中重要的接头蛋白, 主要位于内质网和线粒体上。STING 在多种免疫组织细胞, 如胸腺、心脏、脾、胎盘、肺以及外周血白细胞等, 中高水平表达; 而在脑部、骨骼肌、结肠、小肠、肝及肾等组织器官中表达量较低; 同时, 该基因在个别改造过的细胞系中的表达水平也较高, 如 HEK293 肾胚胎细胞、A549 肺癌细胞、THP-1 单核细胞、U937 淋巴瘤细胞等^[17]。

序列比对发现, 人源 STING 基因编码 379 个氨基酸, 与鼠源 STING 基因的相似度高达 81%^[17]。STING 蛋白的 C 端结构域 CTD (C-terminal helicase domain) 位于细胞质中, N 端含有多个跨膜 (transmembrane, TM) 结构域^[16, 18]。多位研究者都认为 STING 含有 4 个 TM 结构域; Zhong 等发现 STING 的第 3 个 TM 将 STING 定位于线粒体^[19-20]; Jin 等^[21] 发现少量的 TM 结构域也可定位于质膜上; Sun 等^[22] 发现 STING 蛋白定位于内质网上, 蛋

白中间存在两个内质网滞留序列(分别为 R76Y77R78 和 R178I179R180);而 Ishikawa 等^[23]认为 STING 有 5 个 TM 结构域,静息状态下 STING 主要定位于内质网上,且在内质网和线粒体相邻的区域 MAMs (mitochondria-associated membranes) 上也有分布。晶体结构研究发现,人源 STING 的 CTD 由 138 ~ 379 位氨基酸组成,分别为由 152 ~ 173 位氨基酸组成的二聚结构域(dimerization domain, DD)和 C 端结构(C-terminal tail, CTT),其中 DD 区域为高度保守的疏水结构域^[11],无配体的情况下 STING 蛋白多为二聚体的形式存在,且蛋白在 DD 区域发生聚合,STING 蛋白二聚化是产生干扰素的关键因素^[17]。

目前,对于 STING 蛋白的活化有两种说法:一种是 STING 蛋白二聚体处于自我抑制的状态,cGAMP 或其它二核糖核酸类化合物通过疏水作用和氢键结合到 STING 蛋白二聚体的裂缝中,导致 STING 蛋白构象改变、活化并释放出 CTT 结构域,活化后的 STING 蛋白招募和激活 TANK-结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)^[15],然而,CTT 结构域在 STING 的晶体结构中并不是显而易见的。分子模型和功能实验分析发现,STING 与 cGAMP 结合形成一个帽子结构,并提供了一个与 STING 的羧基末端结合的锚定位点,这使得 CTT 形成一个类似于 TBK1 底物的结构,而被 TBK1 磷酸化,进而引起 IRF3 的活化^[15]。另一种说法是,STING 感应胞质中的 dsDNA 后,促使其二聚化,并出现胞质离散灶的重新定位,这种重定位有助于招募和激活 TBK1,进而磷酸化 IRF3^[17]。研究表明,活化的 STING 可定位于核外周并形成点状结构,而未活化的则定位于内质网与线粒体上^[22]。活化的 STING 与招募来的 TBK1 和 IRF3 一起靠近核外周,同时激活 IKK (inhibitor of NF- κ B kinase)、促进 NF- κ B (nuclear factor κ B) 磷酸化^[24]。磷酸化的 IRF3 在此过程中聚合形成二聚体并和 NF- κ B 一起转移至细胞核中激活干扰素基因和其它细胞因子的转录,从而产生免疫应答,发挥抗病毒作用^[12]。

此外,研究证实,STING 能够通过其 CTD 结构域直接识别胞质中 c-di-GMP 和 c-di-AMP^[25]。Paludan 等^[25]认为 CTD 结构域有助于促进 STING 二聚化,环二核苷酸结合主要发生在 STING 二聚体中的裂缝中,并有利于缓解 STING 的自我抑制状态,从而暴露 CTT 结构域,稳定 STING 复合物的结构,但并不引起 STING 复合物构象变化。随后,Abe 等^[26]的研究证实,STING 能够直接识别胞质中的

dsDNA,主要是 STING 中的第 242 ~ 341 位氨基酸结构域起作用,但是其对 dsDNA 的亲合力较低。另外,STING 具有活化自噬通路以及 STAT6 转录因子的作用^[17]。

cGAS-STING 的免疫信号通路为:cGAS 通过与 dsDNA 结合发生构象改变,cGAS 活化从而促进 ATP 和 GTP 合成第二信使分子 cGAMP,cGAMP 与位于内质网上的 STING 蛋白二聚体结合,促使 STING 蛋白构象改变而激活,并与 TRIM32 和 TRIM56 合成泛素链来活化 NEMO-IKK α/β 进而招募活化 TBK1/IKK ϵ 以及诱导 IRF3/7 和 NF- κ B 的磷酸化,磷酸化的 IRF3/7 和 NF- κ B 转移进细胞核中激活 *IFN* 基因的表达,并合成分泌 IFN 到细胞质中启动免疫应答。

3 cGAS-STING 通路在抗病毒感染中的作用

病毒 dsDNA 能够诱导机体产生免疫反应,生成干扰素和其它炎症因子等。cGAS 能识别病毒 DNA 的入侵,并通过 STING-TBK1-IRF3 信号通路启动针对大多数 DNA 病毒,如 I 型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus-1, HSV-1)、人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV)、牛痘病毒 (vaccinia virus, VACV) 和杆状病毒等的免疫应答^[8]。同时,研究证实人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、鼠白血病病毒和猿猴免疫缺陷病毒等逆转录病毒在反转录酶作用下复制合成 dsDNA 激活 cGAS-STING 通路介导的干扰素通路^[12]。Cavlar 等发现 STING 缺失的细胞对细菌和病毒来源的 DNA 免疫反应所产生的 IFN- β 减少^[27];Anghelina 等^[28]发现在 cGAS 和 STING 缺失的老鼠中, TBK1、IRF3 和 STAT1 的磷酸化水平降低,IFN- β 分泌量降低,促炎症细胞因子减少,肝组织中抗病毒转录水平下降。从上述的研究可以看出,cGAS-STING 通路在抗病毒反应中至关重要。

巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染细胞能引发细胞的多个抗病毒免疫通路,而细胞主要是通过诱导 I 型干扰素的产生来限制病毒的复制。体内感染 CMV 后,间质细胞中的 cGAS-STING 通路诱导产生 I 型干扰素,从而发挥抗病毒作用^[9]。通过 CRISPR-Cas9 方法敲除 *STING* 发现,IRF3 核转移能力和 *IFN- β* 基因表达受到抑制^[9]。另外,在某些 DNA 病毒免疫中,cGAS-STING 是细胞质中主要感受通路,如牛痘病毒 (VACV)、I 型单纯疱疹病毒 (HSV-1)、腺病毒 (adenovirus, Ad) 等^[9]。

卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒 (Kaposi's s

sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 是 DNA 病毒的一种,与人类几种恶性肿瘤相关^[29]。KSHV 感染能够激活 cGAS-STING 通路,而 cGAS 和 STING 对 KSHV 从潜伏期复活的过程具有调控作用^[29]。Ma 等^[29]敲除 cGAS 和 STING 后发现,缺失 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,病毒从潜伏期复活的数目增多;其次,KSHV 编码的多种蛋白(如病毒干扰素调节因子 vIRF1)可以抑制 cGAS-STING 通路,并阻断 IFN- β 的活化。2013 年, Li 等^[12]用 cGAS 双敲除的小鼠模型研究 cGAS-STING 通路抗病毒特性时发现, cGAS^{-/-} 小鼠的初级纤维母细胞和骨髓衍生的巨噬细胞不能正常对 DNA 病毒,如 HSV-1 和 VACV 进行应答,但可以对 RNA 病毒,如仙台病毒正常应答。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,引起细胞免疫应答,发挥抗病毒作用。

4 调控 cGAS-STING 通路的分子

cGAS-STING 通路在病毒感染中诱导细胞产生固有免疫、发挥抗病毒作用,是主要的抗 DNA 病毒的胞质感受通路,但如果免疫系统被过度激发也会诱发自身免疫病。因此,宿主为了预防自身免疫病的出现,会采取负调控干扰素的策略。目前发现,参与 STING 介导的干扰素通路的负调控因子主要有自噬相关蛋白 9 A (autophagy related 9 A, Atg9a)、3' 修复外切核酸酶 (Trex1)、E3 泛素-蛋白连接酶 (E3 ubiquitin-protein ligase) RNF5、活性氧以及 NS4B。此外,一些病毒编码的蛋白也能抑制 cGAS-STING 通路。Ma 等^[29]研究发现 KSHV 病毒 vIRF1 蛋白通过与 STING 结合,阻断 STING 与 TBK1 的相互作用,从而抑制 STING 的磷酸化和活化。Chen 等^[30]发现 SARS 冠状病毒木瓜样蛋白酶与 STING-TRAF3-TBK1 复合体相互作用,进而抑制 IRF3 的活化,负调控 IFN- β 信号通路。

目前已知的可激活 cGAS-STING 通路的分子比较少。Zhou 等^[3]用 ZDHHC1 双敲除的小鼠模型研究发现,内质网上的 ZDHHC1 蛋白对 DNA 病毒激发的依赖 STING 的免疫通路起正调控的作用。由于该通路在抗 DNA 病毒中发挥重要的作用,因此寻找调控 cGAS-STING 通路分子对抗病毒药物的研究意义重大。

5 cGAS-STING 在病毒免疫逃逸中的作用

为了应对细胞的抗病毒机制,病毒也演变出各

种靶向于 DNA 识别受体、接头蛋白、转录因子的逃逸策略。例如, Christensen 等^[31]研究疱疹病毒在 STING 通路中的逃脱机制时发现, PUL83 蛋白通过抑制活化的 IFI16 的寡聚化反应,从而阻断 IFI16 将信号传递给 STING,进而降低了 IFN 的表达。KSHV 的 ORF52 位于核外周的细胞质中,该蛋白能够抑制 cGAS 的酶活性,也能够与 DNA 结合减少 DNA 的积累,但不能有效抑制 IFN-I 的表达,这是因为 ORF52 与 DNA 结合的亲和力远低于 cGAS 结合 DNA 的亲和力^[32]。在 HEK293T 细胞中, KSHV 的 ORF45 蛋白能与非磷酸化的 IRF7 相互作用,且与 IRF7 相比, ORF45 是 TBK1 的优选底物,因此抑制 IRF7 活化,从而抑制 IFN-I 的表达水平^[31]。另外, HSV-1 中的 ICP34.5 蛋白和 MHV88 (murine hepatitis virus 88) 中的 ORF11 蛋白能够与 TBK1 结合,降低 IRF3 的活性与 IFN-I 的表达水平^[31]。Ma 等^[29]研究发现病毒 vIRF1 蛋白通过与 STING 结合,阻断 STING 与 TBK1 的相互作用,从而抑制 STING 的磷酸化和活化。

综上所述,病毒蛋白可以靶向 cGAS-STING 通路中的不同因子,从而阻断信号的传递以及干扰素的产生,最终逃脱宿主对其的免疫作用。

6 总结

宿主对病毒发挥的固有免疫已逐渐被重视,特别是免疫系统针对 DNA 病毒感染时的识别和信号传递的分子机制。cGAS-STING 通路是至今发现的为数不多能够完整描绘诱导产生 IFN-I 过程的通路,是宿主固有免疫中抗病毒的重要途径之一。但通路中许多细节仍需深入研究,如激活通路的位点和机制、STING 蛋白二聚化的机制、通路调节因子、病毒逃逸的机制等。立足于固有免疫系统探究 cGAS-STING 通路启动宿主或细胞抗病毒反应的作用,将为抗病毒药物的研发提供新的思路。

参考文献:

- [1] Kato K, Ishii R, Goto E, et al. Structural and functional analyses of DNA-sensing and immune activation by human cGAS [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76983.
- [2] Stein SC, Lam E, Falck-Pedersen E. Cell-specific regulation of nucleic acid sensor cascades: a controlling interest in the antiviral response [J]. J Virol, 2012, 86 (24): 13303 - 13312.
- [3] Zhou Q, Lin H, Wang S, et al. The ER-associated protein ZDHHC1 is a positive regulator of DNA virus-triggered, MTA/STING-dependent innate immune signaling [J]. Cell Host

- Microbe, 2014, 16(4): 450–461.
- [4] Luo WW, Li S, Li C, et al. iRhom2 is essential for innate immunity to DNA viruses by mediating trafficking and stability of the adaptor STING [J]. Nat Immunol, 2016, 17(9): 1057–1066.
- [5] Gao D, Wu J, Wu YT, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses [J]. Science, 2013, 341(6148): 903–906.
- [6] Hu MM, Yang Q, Xie XQ, et al. Sumoylation promotes the stability of the DNA sensor cGAS and the adaptor STING to regulate the kinetics of response to DNA virus [J]. Immunity, 2016, 45(3): 555–569.
- [7] Jin L, Hill KK, Filak H, et al. MPYS is required for IFN response factor 3 activation and type I IFN production in the response of cultured phagocytes to bacterial second messengers cyclic-di-AMP and cyclic-di-GMP [J]. J Immunol, 2011, 187(5): 2595–2601.
- [8] 丁亮, 泥艳红, 胡勤刚, 等. 新型胞质 DNA 感受通路: cGAS-STING 的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(9): 830–838.
- [9] Lio CW, McDonald B, Takahashi M, et al. cGAS-STING signaling regulates initial innate control of cytomegalovirus infection [J]. J Virol, 2016, 90(17): 7789–7797.
- [10] Li X, Shu C, Yi G, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is activated by double-stranded DNA-induced oligomerization [J]. Immunity, 2013, 39(6): 1019–1031.
- [11] 谢欣, 王孝伟, 刘俊义. 免疫途径抗 HIV 信号通路: cGAS-STING 研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(5): 528–532.
- [12] 原慧, 陶佳丽, 张亮, 等. cGAS——一种胞质 DNA 感应器的研究进展 [J]. 免疫学杂志, 2016, 32(11): 997–1000.
- [13] Xiao TS, Fitzgerald KA. The cGAS-STING pathway for DNA sensing [J]. Mol Cell, 2013, 51(2): 135–139.
- [14] Shu C, Li X, Li P. The mechanism of double-stranded DNA sensing through the cGAS-STING pathway [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25(6): 641–648.
- [15] Chen Q, Sun L, Chen ZJ. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing [J]. Nat Immunol, 2016, 17(10): 1142–1149.
- [16] 郑洋, 邢雅玲, 陈晓娟, 等. STING 在宿主天然免疫信号通路中的调节作用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 10(1): 5–14.
- [17] Burdette DL, Vance RE. STING and the innate immune response to nucleic acids in the cytosol [J]. Nat Immunol, 2013, 14(1): 19–26.
- [18] Konno H, Barber GN. The STING controlled cytosolic-DNA activated innate immune pathway and microbial disease [J]. Microbes Infect, 2014, 16(12): 998–1001.
- [19] Zhong B, Yang Y, Li S, et al. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation [J]. Immunity, 2008, 29(4): 538–550.
- [20] Zhong B, Zhang L, Lei C, et al. The ubiquitin ligase RNF5 regulates antiviral responses by mediating degradation of the adaptor protein MITA [J]. Immunity, 2009, 30(3): 397–407.
- [21] Jin L, Waterman PM, Jonscher KR, et al. MPYS, a novel membrane tetraspanner, is associated with major histocompatibility complex class II and mediates transduction of apoptotic signals [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(16): 5014–5026.
- [22] Sun W, Li Y, Chen L, et al. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(21): 8653–8658.
- [23] Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling [J]. Nature, 2008, 455(7213): 674–678.
- [24] Barber GN. Cytoplasmic DNA innate immune pathways [J]. Immunol Rev, 2011, 243(1): 99–108.
- [25] Paludan SR, Bowie AG. Immune sensing of DNA [J]. Immunity, 2013, 38(5): 870–880.
- [26] Abe T, Harashima A, Xia T, et al. STING recognition of cytoplasmic DNA instigates cellular defense [J]. Mol Cell, 2013, 50(1): 5–15.
- [27] Cavlar T, Ablasser A, Hornung V. Induction of type I IFNs by intracellular DNA-sensing pathways [J]. Immunol Cell Biol, 2012, 90(5): 474–482.
- [28] Anghelina D, Lam E, Falck-Pedersen E. Diminished innate antiviral response to adenovirus vectors in cGAS/STING-deficient mice minimally impacts adaptive immunity [J]. J Virol, 2016, 90(13): 5915–5927.
- [29] Ma Z, Jacobs SR, West JA, et al. Modulation of the cGAS-STING DNA sensing pathway by gammaherpesviruses [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(31): E4306–E4315.
- [30] Chen X, Yang X, Zheng Y, et al. SARS coronavirus papain-like protease inhibits the type I interferon signaling pathway through interaction with the STING-TRAF3-TBK1 complex [J]. Protein Cell, 2014, 5(5): 369–381.
- [31] Christensen MH, Paludan SR. Viral evasion of DNA-stimulated innate immune responses [J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(1): 4–13.
- [32] Chan YK, Gack MU. Viral evasion of intracellular DNA and RNA sensing [J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(6): 360–373.