

cGAS-STING 通路在抗感染免疫的研究进展

王 熙, 秦志强*

(中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所 世界卫生组织热带病合作中心 科技部国家级热带病国际联合研究中心
国家卫生健康委寄生虫病原与媒介生物学重点实验室 国家热带病研究中心, 中国上海 200025)

摘要: cGAS-STING 通路是近年来受到广泛关注的一种天然免疫机制。环鸟苷酸腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)识别胞质 DNA 后催化 ATP、GTP 合成环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP), cGAMP 进而结合并激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING), 诱发 I 型干扰素产生等先天免疫反应。越来越多的研究表明, cGAS-STING 通路在感染性疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤免疫等发挥重要作用。本文就 cGAS-STING 通路的激活及其在抗病毒、细菌和寄生虫等病原微生物感染中的免疫反应和作用机制展开综述, 以期对感染性疾病治疗靶点的发掘提供新的线索。

关键词: 环鸟苷酸腺苷酸合成酶(cGAS); 干扰素基因刺激因子(STING); 感染免疫; 信号通路

中图分类号: R373, R392

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2022)02-0145-06

Research Progress of cGAS-STING Pathway in Anti-infection Immunity

WANG Xi, QIN Zhi-qiang*

(National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; WHO Collaborating Centre for Tropical Diseases; National Center for International Research on Tropical Diseases, Ministry of Science and Technology; Key Laboratory of Parasite and Vector Biology, National Health and Family Planning Commission, Shanghai 200025, China)

Abstract: The cGAS-STING pathway is an innate immune mechanism that has been received extensive attention in recent years. Cytoplasmic DNA is recognized by cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) and then cGAS catalyzes ATP and GTP to synthesize cyclic GMP-AMP (cGAMP). Subsequently, cGAMP binds to and activates stimulator of interferon genes (STING), which induces a series of innate immune responses including production of type I interferons. More and more studies have shown that cGAS-STING pathway plays an important role in infectious diseases, autoimmune diseases and tumor immunology. This review summarizes activation of cGAS-STING pathway and its immune response and mechanism in the defense against viruses, bacteria and parasites, hoping to find new targets for treatment of infectious diseases.

Key words: cyclic GMP-AMP synthase (cGAS); stimulator of interferon genes (STING); infection immunity; signaling pathway

(Life Science Research, 2022, 26(2): 145~150)

先天免疫是机体防御各种病原微生物入侵的第一道防线, 宿主通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)与病原体表面的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)相互识别和作用, 触发信号级联反应, 并通

过释放促炎细胞因子、趋化因子和 I 型干扰素(type I interferon, IFN- α)等响应病原体的感染^[1-2]。病原微生物的核酸(DNA 或 RNA)可以激活人体内多种天然免疫识别受体^[3]。近年来系列研究表明, 细胞质中 DNA 触发宿主产生免疫反应^[4-5]。环鸟

收稿日期: 2021-11-10; 修回日期: 2021-12-27; 网络首发日期: 2022-02-10

基金项目: 科技部重大专项“一带一路”重要传染病协同防控关键技术研究-东盟地区疟疾、血吸虫病防控技术推广(2018ZX10101002-004-001)

作者简介: 王熙(1999—), 女, 重庆人, 硕士研究生, 主要从事寄生虫感染免疫机理研究; *通信作者: 秦志强(1972—), 男, 湖南益阳人, 博士, 研究员, 主要从事感染免疫学与分子诊断研究, Tel: 021-54650863, E-mail: qinzq@nipc.chinaacdc.cn.

苷酸腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)作为一种胞质 DNA 传感器^[6],其介导的cGAS-STING 感受通路可诱导 I 型干扰素产生,从而抵御病原微生物感染,这表明 cGAS 在抗感染免疫中具有重要作用。cGAS 通路的发现将众多重大疾病与天然免疫联系在一起,开启了研究人类疾病机制的新大门,引起了国际学术界的广泛关注。

1 cGAS-STING 通路的免疫机制

cGAS 是一种模式识别受体,也是一种位于细胞质中的 DNA 传感器,可以识别胞质 DNA 以启动先天免疫反应^[7]。人类 cGAS 由 1 个 N 端结构域(氨基酸 1~160)和 1 个 C 端结构域(氨基酸 161~522)构成^[8-9],其中 C 端 NTase 和 Mab21 结构域高度保守,而 N 端氨基酸的一级序列在进化上非高度保守,研究表明删除 N 端 160 个残基并不影响 cGAS 对细胞因子的诱导,相反,NTase 和 Mab21 域对 cGAS 活性却极为重要^[5]。cGAS 与 DNA 结合后发生构象变化,催化 GTP 和 ATP 合成环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP)^[6]。DNA 与 cGAS 的结合受到某些因素影响,比如:DNA 长度越长,激活能力就越强^[5]。Song 等^[8]将赖氨酸乙酰转移酶 5 (lysine acetyltransferase 5, KAT5)鉴定为 cGAS-STING 通路的正向调节因子,它可以促进 cGAS 的 DNA 结合能力和自身活化。cGAMP 在 cGAS-STING 通路中充当内源性第二信使,作为干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)的激活剂结合并激活内质网蛋白质 STING^[6, 10]。STING 由 5 个跨膜区域组成,主要位于内质网^[11]。STING 对环状二核苷酸的识别具有特异性,这种特异性主要依赖于 STING 的分子结构,研究表明 STING 是一种具有 V 形结构的二聚体,两个 STING 分子共同结合一个 c-di-GMP 分子,STING 与 c-di-GMP 的结合位点位于其 V 形二聚体界面的底部,两者通过氢键连接,因此环状二核苷酸也被称为是 STING 的最佳配体^[12-13]。STING 通过其 C 端结构域募集 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)和干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3),TBK1 和 IRF3 的相互接近促进 IRF3 磷酸化,使其二聚化并易位到细胞核,以激活 *IFN- β* (*interferon-beta*)基因的转录,最终导致 I 型干扰素的产生^[13]。I 型干扰素的诱导也受 STING 表达水平的影响,STING 的过表达可以有效地诱导 IRF3 的二聚化增加以及

IFN 启动子的高表达^[11],它在响应各种 DNA 病原体的感染中起着至关重要的作用^[14]。总的来说,cGAS-STING 通路的激活触发了包括 I 型干扰素在内的先天免疫反应,从而诱导有效的抗病原体感染免疫。

2 cGAS-STING 通路在抗感染免疫中的作用

2.1 抗病毒感染

病毒是一类仅由遗传物质和蛋白质外壳组成的非细胞微生物,由于其特殊的生理结构,机体通过模式识别受体检测细胞质中的病毒核酸(DNA 或 RNA)是诱导产生免疫反应的重要机制^[1]。因此,在机体受到 DNA 病毒入侵时,病毒 DNA 就作为主要的 PAMP 与 cGAS 相互识别和作用,从而激活 cGAS-STING 通路,并导致 I 型干扰素的产生和随后的一系列抗病毒反应^[15]。迄今为止,国际上对于 DNA 病毒感染与 cGAS-STING 通路的报道已有许多,cGAS-STING 途径在病毒感染后的早期免疫反应中起着主导作用。现有研究表明,cGAS 可以识别疱疹病毒(herpes virus)、痘病毒(poxvirus)、腺病毒(adenovirus)以及人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)等常见的 DNA 病毒,且上述 DNA 病毒均可以通过 cGAS-STING 途径被 I 型干扰素抑制^[16]。

作为人群中最流行的 DNA 病毒之一,疱疹病毒已被证实其 DNA 的识别依赖于胞质 DNA 传感器 cGAS。然而,相关研究报道,单纯疱疹病毒 1 (herpes simplex virus type 1, HSV-1)拥有多种免疫逃避策略^[17]。Su 等^[18]首次证明,HSV-1 膜蛋白 UL41 (病毒体宿主关闭蛋白)通过降解 cGAS 和异位表达,减少 cGAS 的积累,并抑制 cGAS 和 STING 介导的 *IFN- β* 启动子激活,从而逃避 cGAS-STING 通路的监测,消除宿主对病毒的识别。HSV-2 则通过激活该通路诱导附睾上皮细胞的先天抗病毒反应^[19]。另外,人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV) DNA 对 IRF3-IFN- β 轴的激活同样依赖于 3 种关键分子,即 cGAS、STING 和 TBK1^[20],类似的还有鼠痘病毒(ectromelia virus, ECTV)^[21]。Ma 等^[15]报道卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)感染时会激活 cGAS-STING 通路,并且首次发现人类 DNA 病毒编码的多种蛋白质能够抑制该通路的激活,例如:病毒干扰素调节因子 1 (viral inter-

feron regulatory factor 1, vIRF1)通过破坏 STING与 TBK1 之间的相互作用,从而阻断 DNA 传感通路。在树突细胞中,裸露的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA 具有强烈的免疫刺激潜力,通过 cGAS 感知和 STING 介导引发先天免疫反应^[22]。基于 cGAS-STING 通路原理,有研究者认为,在治疗 HBV 感染方面,利用小分子靶向作用 STING 可能是一种新的思路和方法^[23]。

此外,为进一步研究 cGAS 在诱导先天抗病毒反应中的作用,众多研究团队利用 cGAS 缺陷型(*cGas*^{-/-})或 STING 缺陷型(*Sting*^{-/-})小鼠与野生型(WT)小鼠进行对照实验,证实了 cGAS 在 DNA 识别依赖性信号通路中的重要作用。例如, Sun 等^[21]研究发现, cGAS 的缺乏在很大程度上消除了 HSV-1 感染时所产生的 cGAMP 活性,并且抑制了 IRF3 二聚化,表明在 HSV-1 感染过程中, cGAS 对于 cGAMP 的产生和 IRF3 的激活是必不可少的。另有研究表明,对于 cGAS 缺陷小鼠的细胞(包括成纤维细胞、巨噬细胞和树突细胞),在 DNA 转染或 DNA 病毒感染时,其未能产生 I 型干扰素和其他细胞因子,甚至还促进了病毒的复制,宿主细胞中表现出较高水平的病毒载量^[24]。Cheng 等^[21]的实验结果显示, *cGas*^{-/-}或 *Sting*^{-/-}小鼠感染 ECTV 后表现出较高的病毒载量,并且该类型小鼠对 ECTV 的易感性明显增强。另外,体外感染实验结果显示,在 cGAS 和 STING 缺失的情况下,小鼠小胶质细胞感染 HSV-1 后, I 型干扰素表达水平明显受损^[25]。显然, cGAS 或 STING 表达的中断导致了 I 型干扰素生成减少,宿主抗病毒反应减弱,从而相应地就促进了病毒在宿主内的复制。有意思的是,在感染腺病毒时,虽然早期的抗病毒免疫反应受损, IFN- β 和相应抗病毒转录产物降低,但 cGAS-STING 通路的缺失并不会影响宿主内病毒的清除,表明 cGAS-STING 通路的缺失并不影响腺病毒清除^[26]。

除 DNA 病毒外, cGAS 也被认为系某些逆转录病毒的先天免疫传感器。内源性逆转录病毒 RNA 一方面可以通过线粒体抗病毒信号蛋白(mi-tochondrial antiviral signaling protein, MAVS)依赖的 RNA 识别途径被感知,另一方面也可经逆转录被 cGAS-cGAMP-STING 途径检测到,例如 HIV RNA 逆转录合成的 DNA^[27-30]。其他 RNA 病毒,例如尼帕病毒和麻疹病毒,与 DNA 病毒类似,宿主细胞在被其感染后的一段时间内也可检测到

STING 的活化,并且实验发现,在 cGAS-STING 通路受损的细胞中, IFN- α 和 IFN- β 的 mRNA 显著减少,宿主抗病毒反应减弱^[31]。最新针对严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)的相关研究同样发现, SARS-CoV-2 感染后 cGAS-STING 通路被激活,而病毒蛋白质 SARS-CoV-2 ORF9b^[32]和 SARS-CoV-2 ORF3a^[33]对 cGAS-STING 通路起着抑制作用。

2.2 抗寄生虫感染

cGAS-STING 通路介导的先天免疫反应对于控制寄生虫感染也有着良好的效应^[34]。宿主受到寄生虫感染时, I 型干扰素是一类重要的效应产物,研究表明 I 型干扰素同样可以被诱导以响应寄生虫感染^[35]。寄生虫 DNA 可以进入宿主细胞的细胞质中,来自寄生虫的基因组 DNA 同样会触发 cGAS-STING 通路。近年来,国内外关于 cGAS-STING 通路在寄生虫感染免疫的研究也越来越多,引起了较大关注。

疟原虫是引起人类疟疾的病原体,其常见的类型有 4 种,包括恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫和三日疟原虫。Gallego-Marín 等^[36]通过实验证实, cGAS 对恶性疟原虫基因组 DNA (Pf gDNA) 有重要的识别作用, cGAS-STING 通路在恶性疟原虫感染中参与诱导 I 型干扰素的产生。恶性疟原虫首先分泌一种含有非编码 RNA 和基因组 DNA 的细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV), EV-DNA 被释放到宿主细胞质中,然后激活依赖 STING 的细胞质 DNA 传感途径^[37]。在恶性疟原虫感染的红细胞中, IFN- β mRNA 水平和转染 Pf gDNA 诱导的 IFN- β 水平都显著升高,而未感染恶性疟原虫的红细胞没有诱导 IFN- β mRNA 的表达,表明疟原虫 DNA 在感染过程中作为一种有效的 PAMP 启动宿主免疫应答反应^[36]。另有研究显示,疟原虫感染的 STING 信号突变小鼠与 *cGas*^{-/-}小鼠类似,随着感染的进行,体内表现出比野生型(WT)小鼠更高的寄生虫负荷和更高的寄生虫血症^[34]。针对弓形虫的研究也有类似的现象, Wang 等^[38]利用小鼠模型发现,抗弓形虫免疫反应的激活需要 cGAS,缺乏 cGAS 和 STING 的小鼠呈现出更严重的表型且更容易被感染。在弓形虫感染期间,来自刚地弓形虫的致密颗粒蛋白 GRA15 分泌并定位于宿主细胞胞质中,促进 STING 的寡聚化和活化,有助于增强 cGAS-STING 信号和先天免疫反应。因此, cGAS 和 STING 在抵抗寄生虫

感染中起着重要的免疫作用。

相反,另有一些研究发现,体内 cGAS-STING 信号通路缺失或未被激活的小鼠反而对某些寄生虫病原体感染更具免疫抵抗力。Souza 等^[39]报道,曼氏血吸虫 DNA 可以被 cGAS 识别并激活 STING,曼氏血吸虫 DNA 转染野生型小鼠胚胎成纤维细胞后产生高水平的 IFN- β mRNA,但是该通路的缺失却使小鼠更能够抵抗曼氏血吸虫的感染。另外,用致命性约氏疟原虫 YM 虫种感染小鼠后, *cGas*^{-/-}缺陷小鼠体内反而表现出更高水平的 IFN- α 和 IFN- β ,且感染症状减轻,该研究最终发现 cGAS 和 STING 缺陷小鼠对 YM 感染具有更强的抵抗力^[40]。需要指出的是,上述 *cGas*^{-/-}小鼠感染恶性疟原虫后其症状反而加重,因此 cGAS-STING 通路在抗疟原虫感染中的作用可能是复杂多样的。

2.3 抗细菌感染

cGAS-STING 信号通路的激活诱导宿主产生 I 型干扰素,通常情况下, I 型干扰素的产生被认为是针对病毒入侵的免疫应答反应,但实际上,大多数细菌感染也会导致 I 型干扰素产生^[41-44]。细菌对 I 型干扰素的诱导有多种途径,其中较为常见的是 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)依赖途径^[42],而当缺少 TLR9 的细胞感染单核细胞增生李斯特菌时,其仍然能够产生 I 型干扰素^[4],这正是由于细胞质中 cGAS 的存在。研究表明, THP-1 细胞(人急性单核细胞白血病细胞)感染单核细胞增生李斯特菌后,依赖 cGAS 和 STING 来诱导 IFN- β 的产生,证明 cGAS 可以检测胞质中的细菌 DNA 以激活 cGAS-STING 通路产生免疫反应^[45]。因此, cGAS 除了能检测到病毒 DNA 和寄生虫 DNA 外,也可以检测细胞中的细菌 DNA,包括革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌^[16]。Li 等^[24]通过逆转录定量 PCR 分析进一步证实, cGAS 对于细菌 DNA 诱导 IFN- β 产生是必不可少的。此后, Zhang 等^[46]也首次证明,胞质的沙眼衣原体 DNA 是感染过程中诱导 IFN- β 产生的触发器,而 cGAS 作为 DNA 传感器,在感知该 DNA 方面发挥了不可或缺的作用。此外, cGAS 也可作为结核分枝杆菌感染的先天免疫传感器,研究显示,在人类或小鼠巨噬细胞中,结核分枝杆菌 DNA 激活 cGAS 以产生 cGAMP,而敲除 cGAS 会阻止相关因子的产生和自噬的诱导, cGAS 的缺乏导致感染结核分枝杆菌的致死率增加^[45]。对于肺炎链球菌而言,宿主可通过 cGAS-STING 通路识别胞质中的细菌 DNA 以产生 I 型

干扰素和促炎细胞因子,但小鼠实验显示, cGAS-STING 通路在对抗肺炎链球菌感染中不占主要地位^[47]。自然情况下,人类 STING 还存在着某些突变体,例如 STING^{R231A} 和 STING^{R232H},它们通常对 cGAMP 的反应能力较弱,但实验发现, R232H 在介导肺炎链球菌感染的免疫应答中仍然发挥作用,且人类或小鼠 cGAS 能促使 STING^{REF} 和 STING^{R231A} 被激活,这是由于 STING 突变体可以响应 DNA 和 cGAS,因此,在 cGAS 与 STING 突变体之间或许还存在着某些不为人知的物理作用^[47-48]。

尽管 I 型干扰素可以干扰病毒复制并具有一定的抗菌作用,但有研究发现 I 型干扰素对于细菌的作用有利有弊。例如,单核细胞增生李斯特菌通过 cGAS-STING 通路刺激 I 型干扰素产生,但 I 型干扰素可能会对宿主的抗菌反应产生不利影响^[43]。在牛分枝杆菌感染过程中,产生过多的 I 型干扰素会削弱宿主对感染的抵抗力,因此,最新研究发现宿主往往通过产生 caspase-1 蛋白抑制 cGAS-STING 信号通路,从而降低体内 I 型干扰素的产生水平^[49]。这些研究都表明,在某些种类的细菌感染中, I 型干扰素可能对宿主产生不利的作用;宿主通过 cGAS-STING 通路激活产生 I 型干扰素对于自身而言究竟是增强抗菌能力还是削弱其抵抗力,尚有待进一步探索。

3 总结与展望

cGAS-STING 通路作为一种有效的 DNA 识别途径,是宿主防御外来病原体感染的重要机制,在宿主抵抗病原微生物感染的天然免疫过程中扮演着极其重要的角色。在病原体侵入宿主细胞后,绝大多数病原体的遗传物质 DNA 被释放到宿主细胞质中,作为抗原物质被胞质 DNA 传感器 cGAS 识别并结合,进而激活 cGAS-STING 通路,启动免疫应答,释放 I 型干扰素。

目前,国内外关于 cGAS-STING 通路在抗感染免疫方面的作用,均已经有较多的见解和认识^[16, 34, 50],但是仍然有许多问题待进一步探索和解决。比如,研究对象尚存在着一定局限性。虽然关于该领域的报道较多,但大部分研究仅仅聚焦于 DNA 病毒和细菌,而针对 RNA 病毒和寄生虫感染免疫的研究却比较少。尽管部分研究显示, cGAS-STING 通路参与抗 RNA 病毒感染,但 RNA 病毒与 cGAS-STING 通路之间的作用机制尚未完全阐明, cGAS 对病毒 RNA 是否同样存在识别作

用以及胞质 RNA 激活 cGAS-STING 通路的具体机制和效应也是未来的一个重要研究方向。另外需要注意的是, cGAS-STING 通路虽然起着免疫防御作用, 但同时也可能诱发严重感染。虽然已知 cGAS 识别细胞质中的病原体 DNA 后会通过 cGAS-STING 途径诱导 I 型干扰素的产生, 但 I 型干扰素水平的上调在不同种类寄生虫感染中表现出不同的作用, 既有保护作用又存在不利的影响。比如, 在某些感染情况下, I 型干扰素的高水平表达促进了严重炎症反应, 导致宿主存活率降低, 这可能与宿主体内 I 型干扰素的表达时间或表达量存在一定关系。因此, cGAS-STING 通路的长时间持续性激活是否亦会对宿主产生不利影响, 尚需要更多的研究论证。

对于寄生虫感染而言, 抵抗再感染、增强宿主免疫保护作用是一直以来值得关注和解决的重要科学问题。某些寄生虫感染后, cGAS-STING 通路所诱导的高水平 IFN- β 促使了 IL-10 表达, IL-10 防止免疫反应加剧和炎症反应恶化, 从而提高宿主抗再感染能力。而曼氏血吸虫和约氏疟原虫则相反, 宿主缺失 cGAS-STING 通路时其抗感染能力反而增强。因此, 如何通过相关激活剂或抑制剂作用于 cGAS-STING 通路, 以改善宿主保护防御效能, 还有待更多的研究去发现和挖掘。总之, 深入剖析 cGAS-STING 通路与寄生虫 DNA 之间的作用机制与效应, 有助于发现抗寄生虫感染的诊疗新靶点, 从而为发展寄生虫病防治新方法打下基础, 也可丰富 cGAS-STING 通路在抗病原微生物感染免疫中的研究领域。

参考文献(References):

- [1] GÜRTLER C, BOWIE A G. Innate immune detection of microbial nucleic acids[J]. Trends in Microbiology, 2013, 21(8): 413-420.
- [2] KAWAI T, AKIRA S. Antiviral signaling through pattern recognition receptors[J]. Journal of Biochemistry, 2007, 141(2): 137-145.
- [3] TAN X J, SUN L J, CHEN J Q, *et al.* Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids[J]. Annual Review of Microbiology, 2018, 72: 447-478.
- [4] ISHIKAWA H, BARBER G N. The STING pathway and regulation of innate immune signaling in response to DNA pathogens[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2011, 68(7): 1157-1165.
- [5] SUN L J, WU J X, DU F H, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway[J]. Science, 2013, 339(6121): 786-791.
- [6] XIA P Y, WANG S, GAO P, *et al.* DNA sensor cGAS-mediated immune recognition[J]. Protein & Cell, 2016, 7(11): 777-791.
- [7] HOLLEUFER A, HARTMANN R. A highly sensitive anion exchange chromatography method for measuring cGAS activity *in vitro*[J]. Bio-Protocol, 2018, 8(20): e3055.
- [8] SONG Z M, LIN H, YI X M, *et al.* KAT5 acetylates cGAS to promote innate immune response to DNA virus[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2020, 117(35): 21568-21575.
- [9] TAO J L, ZHANG X W, JIN J S, *et al.* Nonspecific DNA binding of cGAS N terminus promotes cGAS activation[J]. The Journal of Immunology, 2017, 198(9): 3627-3636.
- [10] WU J X, SUN L J, CHEN X, *et al.* Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA[J]. Science, 2013, 339(6121): 826-830.
- [11] ISHIKAWA H, BARBER G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. Nature, 2008, 455(7213): 674-678.
- [12] YIN Q, TIAN Y, KABALEESWARAN V, *et al.* Cyclic di-GMP sensing via the innate immune signaling protein STING[J]. Molecular Cell, 2012, 46(6): 735-745.
- [13] SHU C, YI G H, WATTS T, *et al.* Structure of STING bound to cyclic di-GMP reveals the mechanism of cyclic dinucleotide recognition by the immune system[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2012, 19(7): 722-724.
- [14] BARBER G N. Cytoplasmic DNA innate immune pathways[J]. Immunological Reviews, 2011, 243(1): 99-108.
- [15] MA Z, JACOBS S R, WEST J A, *et al.* Modulation of the cGAS-STING DNA sensing pathway by gammaherpesviruses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2015, 112(31): E4306-E4315.
- [16] ZAHID A, ISMAIL H, LI B F, *et al.* Molecular and structural basis of DNA sensors in antiviral innate immunity[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 613039.
- [17] STEMPEL M, CHAN B C, BRINKMANN M M. Coevolution pays off: herpesviruses have the license to escape the DNA sensing pathway[J]. Medical Microbiology and Immunology, 2019, 208(3/4): 495-512.
- [18] SU C H, ZHENG C F. Herpes simplex virus 1 abrogates the cGAS/STING-mediated cytosolic DNA-sensing pathway via its virion host shutoff protein, UL41[J]. Journal of Virology, 2017, 91(6): e02414-16.
- [19] 程丽静. 模式识别受体介导的小鼠附睾天然免疫反应[D]. 北京: 北京协和医学院(CHENG Li-jing. Pattern Recognition Receptor-initiated Innate Immune Responses in the Mouse Epididymis[D]. Beijing: Peking Union Medical College), 2016.
- [20] LIO C W J, MCDONALD B, TAKAHASHI M, *et al.* cGAS-STING signaling regulates initial innate control of cytomegalovirus infection[J]. Journal of Virology, 2016, 90(17): 7789-7797.
- [21] CHENG W Y, HE X B, JIA H J, *et al.* The cGAS-STING signaling pathway is required for the innate immune response against ectromelia virus[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1297.
- [22] LAUTERBACH-RIVIÈRE L, BERGEZ M, MÖNCH S, *et al.* Hepatitis B virus DNA is a substrate for the cGAS/STING pathway but is not sensed in infected hepatocytes[J]. Viruses, 2020, 12(6): 592.

- [23] SABNIS R W. Novel compounds as STING modulators for treating hepatitis B virus infections[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2020, 11(12): 2372–2373.
- [24] LI X D, WU J X, GAO D X, *et al.* Pivotal roles of cGAS–cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects[J]. Science, 2013, 341(6152): 1390–1394.
- [25] REINERT L S, LOPUŠNÁ K, WINTHER H, *et al.* Sensing of HSV-1 by the cGAS–STING pathway in microglia orchestrates antiviral defence in the CNS[J]. Nature Communications, 2016, 7: 13348.
- [26] ANGHELINA D, LAM E, FALCK–PEDERSEN E. Diminished innate antiviral response to adenovirus vectors in cGAS/STING-deficient mice minimally impacts adaptive immunity[J]. Journal of Virology, 2016, 90(13): 5915–5927.
- [27] SUMNER R P, HARRISON L, TOUIZER E, *et al.* Disrupting HIV-1 capsid formation causes cGAS sensing of viral DNA[J]. The EMBO Journal, 2020, 39(20): e103958.
- [28] GAO D X, WU J X, WU Y T, *et al.* Cyclic GMP–AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses[J]. Science, 2013, 341(6148): 903–906.
- [29] LAHAYE X, SATOH T, GENTILI M, *et al.* The capsids of HIV-1 and HIV-2 determine immune detection of the viral cDNA by the innate sensor cGAS in dendritic cells[J]. Immunity, 2013, 39(6): 1132–1142.
- [30] ZENG M, HU Z P, SHI X L, *et al.* MAVS, cGAS, and endogenous retroviruses in T-independent B cell responses[J]. Science, 2014, 346(6216): 1486–1492.
- [31] IAMPINETRO M, DUMONT C, MATHIEU C, *et al.* Activation of cGAS/STING pathway upon paramyxovirus infection[J]. iScience, 2021, 24(6): 102519.
- [32] HAN L L, ZHUANG M W, DENG J, *et al.* SARS-CoV-2 ORF9b antagonizes type I and III interferons by targeting multiple components of the RIG-I/MDA-5–MAVS, TLR3–TRIF, and cGAS–STING signaling pathways[J]. Journal of Medical Virology, 2021, 93(9): 5376–5389.
- [33] RUI Y J, SU J M, SHEN S, *et al.* Unique and complementary suppression of cGAS–STING and RNA sensing-triggered innate immune responses by SARS-CoV-2 proteins[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 123.
- [34] HAHN W O, BUTLER N S, LINDNER S E, *et al.* cGAS-mediated control of blood-stage malaria promotes plasmodium-specific germinal center responses[J]. JCI Insight, 2018, 3(2): e94142.
- [35] BEITING D P. Protozoan parasites and type I interferons: a cold case reopened[J]. Trends in Parasitology, 2014, 30(10): 491–498.
- [36] GALLEGO–MARIN C, SCHRUM J E, ANDRADE W A, *et al.* Cyclic GMP–AMP synthase is the cytosolic sensor of *Plasmodium falciparum* genomic DNA and activates type I IFN in malaria[J]. The Journal of Immunology, 2018, 200(2): 768–774.
- [37] SISQUELLA X, OFIR–BIRIN Y, PIMENTEL M A, *et al.* Malaria parasite DNA–harbouring vesicles activate cytosolic immune sensors[J]. Nature Communications, 2017, 8: 1985.
- [38] WANG P Y, LI S J, ZHAO Y C, *et al.* The GRA15 protein from *Toxoplasma gondii* enhances host defense responses by activating the interferon stimulator STING[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(45): 16494–16508.
- [39] SOUZA C, SANCHEZ R C O, ASSIS N R G, *et al.* The role of the adaptor molecule STING during *Schistosoma mansoni* infection[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 7901.
- [40] YU X, CAI B W, WANG M J, *et al.* Cross-regulation of two type I interferon signaling pathways in plasmacytoid dendritic cells controls anti-malaria immunity and host mortality[J]. Immunity, 2016, 45(5): 1093–1107.
- [41] HANSEN K, PRABAKARAN T, LAUSTSEN A, *et al.* *Listeria monocytogenes* induces IFN- β expression through an IFI16-, cGAS- and STING-dependent pathway[J]. The EMBO Journal, 2014, 33(15): 1654–1666.
- [42] MONROE K M, MCWHIRTER S M, VANCE R E. Induction of type I interferons by bacteria[J]. Cellular Microbiology, 2010, 12(7): 881–890.
- [43] PIETRAS E M, SAHA S K, CHENG G H. The interferon response to bacterial and viral infections[J]. Journal of Endotoxin Research, 2006, 12(4): 246–250.
- [44] SMITH P L, LOMBARDI G, FOSTER G R. Type I interferons and the innate immune response—more than just antiviral cytokines[J]. Molecular Immunology, 2005, 42(8): 869–877.
- [45] COLLINS A C, CAI H C, LI T, *et al.* Cyclic GMP–AMP synthase is an innate immune DNA sensor for *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Cell Host & Microbe, 2015, 17(6): 820–828.
- [46] ZHANG Y G, YERUVA L, MARINOV A, *et al.* The DNA sensor, cyclic GMP–AMP synthase, is essential for induction of IFN- β during *Chlamydia trachomatis* infection[J]. The Journal of Immunology, 2014, 193(5): 2394–2404.
- [47] RUIZ–MORENO J S, HAMANN L, JIN L, *et al.* The cGAS/STING pathway detects *Streptococcus pneumoniae* but appears dispensable for antipneumococcal defense in mice and humans[J]. Infection & Immunity, 2018, 86(3): e00849–17.
- [48] DINER E J, BURDETTE D L, WILSON S C, *et al.* The innate immune DNA sensor cGAS produces a noncanonical cyclic dinucleotide that activates human STING[J]. Cell Reports, 2013, 3(5): 1355–1361.
- [49] LIAO Y, LIU C F, WANG J, *et al.* Caspase-1 inhibits IFN- β production via cleavage of cGAS during *M. bovis* infection[J]. Veterinary Microbiology, 2021, 258: 109126.
- [50] 张思桐, 杜和康, 陈骐. TREX1 介导的免疫调控在疾病中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报(ZHANG Si-tong, DU He-kang, CHEN Qi. A role of TREX1 in immune regulation and human diseases[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology), 2021, 37(11): 1415–1422.