

cGAS-STING 信号通路在畜禽疾病中的研究进展

何慧芬^{1,2}, 张璐^{1,2}, 秦爱建^{1,2,3}, 钱琨^{*1,2,3}

1 扬州大学教育部禽类预防医学重点实验室, 江苏 扬州 225009

2 扬州大学江苏省动物预防医学重点实验室, 江苏 扬州 225009

3 江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏 扬州 225009

何慧芬, 张璐, 秦爱建, 钱琨. cGAS-STING 信号通路在畜禽疾病中的研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(12): 5331-5341
He Huifen, Zhang Lu, Qin Aijian, Qian Kun. Role of cGAS-STING signaling pathway in livestock and poultry diseases: a review[J]. Microbiology China, 2022, 49(12): 5331-5341

摘要: cGAS-STING 信号通路是一种细胞内 DNA 感受器, 可以识别自身病变或外部进入细胞质中的双链 DNA。其不仅与肿瘤、病毒和细菌感染及自身免疫系统疾病密切相关, 而且在非特异性免疫系统中发挥重要作用。截至目前, 国内外对于 cGAS-STING 信号通路的研究主要集中在哺乳动物肿瘤相关性疾病及与先天性免疫系统相关的疾病中, 而通路对畜禽疾病调控的影响机制非常重要。本文以 cGAS-STING 信号通路在宿主受到病原感染中发挥的作用为切入点, 对其在不同畜禽病原感染中的调控作用进行综合论述, 以期为畜禽疾病的防控提供理论依据和参考。

关键词: cGAS-STING 信号通路; 畜禽疾病; 天然免疫; 调控作用

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFD1800100); 国家自然科学基金项目(32272970, 32072839); 江苏高校“青蓝工程”资助项目; 江苏省优势学科项目; 高等学校学科创新引智计划(111)

Supported by: National Key Research and Development Program (2021YFD1800100); National Natural Science Foundation of China (32272970, 32072839); Cultivate Middle-aged and Young Science Leaders of Colleges and Universities of Jiangsu Province; the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions; the 111 Project D18007

*Corresponding author: E-mail: qiankun@yzu.edu.cn

Received: 2022-09-06; Accepted: 2022-11-01; Published online: 2022-11-15

Role of cGAS-STING signaling pathway in livestock and poultry diseases: a review

HE Huifen^{1,2}, ZHANG Lu^{1,2}, QIN Aijian^{1,2,3}, QIAN Kun^{*1,2,3}

1 Key Laboratory for Avian Preventive Medicine, Ministry of Education, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

2 Key Laboratory of Jiangsu Preventive Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

3 Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

Abstract: The cGAS-STING signaling pathway is an intracellular DNA sensor that recognizes self-lesioned or externally entered double-stranded DNA in the cytoplasm. It not only is associated with tumors, viral and bacterial infections, and autoimmune diseases but also plays a role in the nonspecific immune system. The available studies of cGAS-STING signaling pathway mainly focus on mammalian tumor-related diseases and the diseases related to the innate immune system. Considering the significant regulatory role of CGAS-STING signaling pathway, we comprehensively expound the role of this pathway in pathogen infection of livestock and poultry, with an view to provide a theoretical basis for the prevention and control of livestock and poultry diseases.

Keywords: cGAS-STING signaling pathway; livestock and poultry diseases; innate immunity; regulation

1 cGAS-STING 信号通路概述

早在 1963 年, 研究发现 DNA 不仅是遗传物质, 而且能够作为信号分子刺激免疫系统识别并清除抗原, 但直到近几年才将 DNA 如何参与细胞质传感并激活免疫应答的机制研究清楚^[1]。2013 年, Sun 等确认了环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)为环鸟苷酸-腺苷酸(cyclin GMP-AMP, cGAMP)上游的关键合成酶, 并发现 cGAMP 存在于哺乳动物细胞中^[2]。cGAS 是细胞必需的一种核苷酸转移酶, 广泛存在于多种细胞中, 作为胞质 DNA 感受器识别胞内多种 DNA, 从而诱导抗病毒天然免疫, 是目前发现的胞内最主要的 DNA 模式识别受体^[3-4], 在免疫组织中表达较高^[2]。cGAS 能识别并结合胞质中的外源性和内源性双链 DNA (dsDNA), 使得自身酶活性激活, 形成二聚体催化三磷酸鸟苷(GTP)和三磷酸腺苷(ATP)

合成 cGAMP^[3-6], cGAMP 为细胞质 DNA 在非特异性免疫信号传导过程中的第二信使, 与下游干扰素基因刺激蛋白(stimulator of IFN genes, STING)特异性结合并使之发生构象变化^[3,7-8], 活化后的 STING 从内质网膜转移到高尔基体, 在此过程中招募并磷酸化 TANK-结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1), 磷酸化的 TBK1 与干扰素调节因子 3 (IFN regulatory factor 3, IRF3)相互作用, 使其磷酸化和二聚化, 从而诱导 I 型 IFN (干扰素, interferon)的表达^[9-11]。干扰素的高表达具有免疫调节作用从而抵抗病原体的入侵^[9], 进一步维护机体健康。目前已知的细胞内 cGAS-STING 信号通路的全过程见图 1。

2 cGAS-STING 信号通路的构成

2.1 DNA 受体 cGAS 及第二信使 cGAMP

微生物 DNA 入侵动物细胞质的信号将会通过胞质传感器传导, 从而触发先天性免疫反

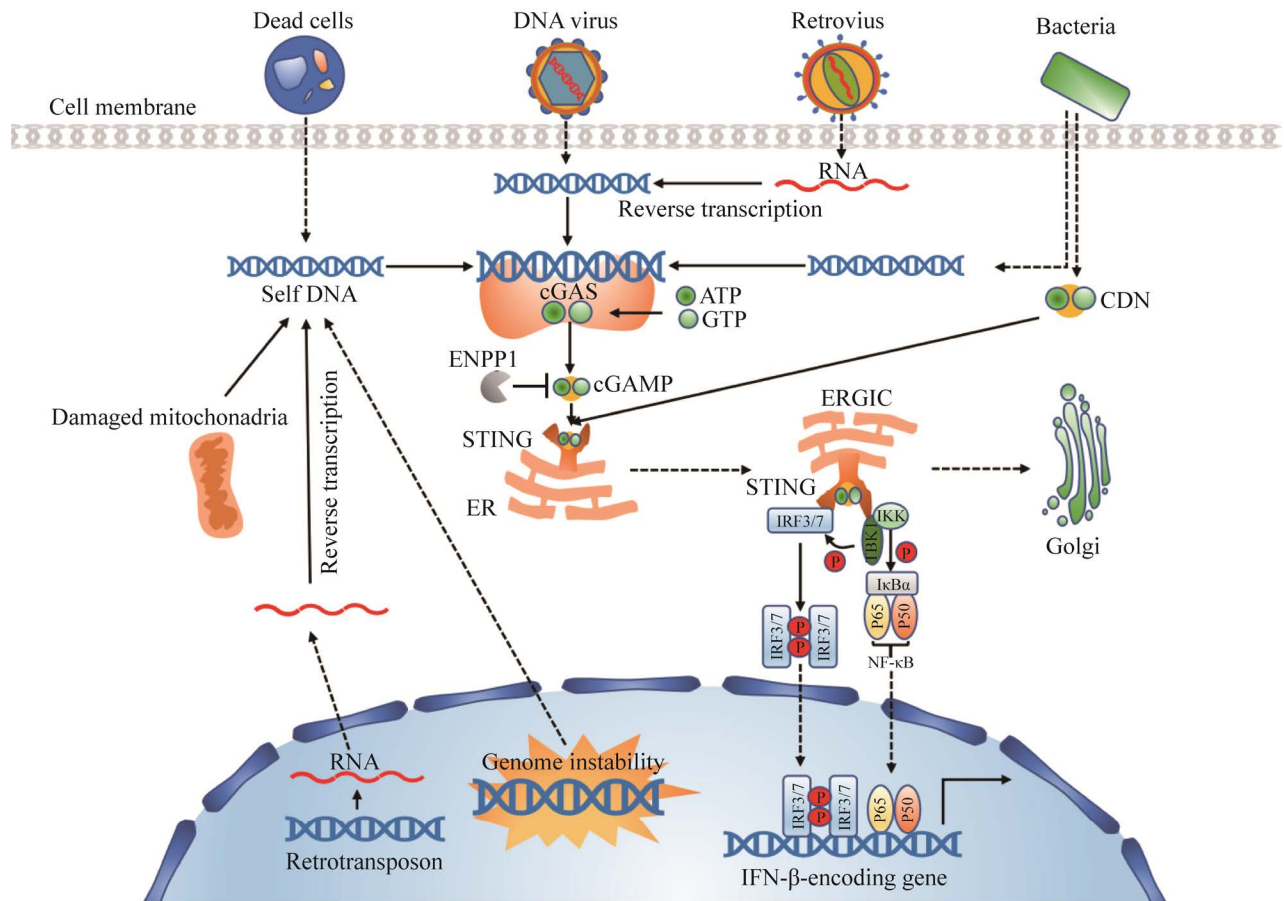


图 1 cGAS-STING 信号通路

Figure 1 cGAS-STING signaling pathway.

应, 激活与 I 型干扰素表达相关的信号通路, 帮助宿主清除感染, 保护机体健康^[3-6]。2013 年在细胞质中发现 cGAS, 并确定其为细胞质重要的 DNA 感受器^[2]。cGAS 属于核苷酸转移酶超家族, 负责将磷酸基团从三磷酸核苷上转移至其他核酸或蛋白质上, 生成单磷酸核苷^[12]。cGAS 是分子质量为 60 kDa 的蛋白质, 大约由 520 个氨基酸构成, 结构上包含与 DNA 结合的氨基端, 具有催化性的核苷酸转移酶结构域, 以及包含 Mab21 结构域高度保守的羧基末端, 因而又被称为 Mab-21 domain-containing protein 1 (MB21D1), 属于 Mab-21 家族^[2]。由于氨基端具有的一个或多个结合位点, cGAS 能检测出各

种来源的双链 DNA (包括病毒和细菌的 DNA、线粒体 DNA 以及细胞核 DNA) 并与其结合, 使得 cGAS 构象发生改变后激活, 由单体形式的自我抑制状态变为具备催化活性的复合体, 诱导 ATP 和 GTP 环化后产生 cGAMP^[6,11,13-15]。cGAMP 作为触发下游联级信号的第二信使, 是多细胞动物中发现的第 1 个环状二核苷酸^[7]。有研究表明, 在被病毒侵袭的细胞中, cGAS 催化合成的 cGAMP 搭载于病毒粒子及细胞外囊泡中, 并被病毒粒子递送至靶细胞激活先天性免疫系统来抵抗病毒入侵^[16]。cGAMP 可以借助旁分泌途径靶向邻近细胞, 以达到迅速活化细胞中 STING 蛋白的目的, 最终上调干扰素的表达,

激活免疫应答^[5]。

2.2 DNA 识别通路的关键蛋白 STING

干扰素基因刺激蛋白 STING (又称为 MPYS、MITA 或 ERIS)的发现早于 cGAS, 在 2008 年研究诱导抗病基因开放阅读框时便发现其存在, 它由 TMEM173 基因编码, 作为多种 DNA 识别受体的下游接头分子, 已被鉴定为 DNA 识别过程中的中心干扰素介质^[17-18]。人源 STING 由 379 个氨基酸构成, 主要包含羧基末端结构域(carboxyl-terminal domain, CTD)和 N 端区域(1-154 位残基, 包含 4 个跨膜结构域) 2 个结构部分, 通过跨膜结构域嵌于内质网膜上的衔接蛋白 STING 处于静息状态, 此时羧基末端(carboxy-terminal tail, CTT)与 c-di-GMP 结合结构域(c-di-GMP binding domain, CBD)特异性结合, 同时有大量的 TBK1 分子与 STING 二聚体结合形成 STING-TBK1 无活性复合物^[19-20]。DNA 识别受体 cGAS 感知病毒、催化产生 cGAMP 与 STING-TBK1 复合物结合后, 破坏 CTT 与 CBD 的结合, STING 二聚体经历构象变化并触发转录因子磷酸化, STING 便从内质网经过高尔基体移动至核外周小体上, 在这过程募集并激活 TBK1 和 IKK 激酶, 进而激活下游细胞因子, 上调 I 型干扰素表达水平, 在细胞防御 DNA 病毒感染过程中发挥重要作用^[21-23]。除了接受 cGAMP 的直接刺激外, 有研究表明胞质中部分 dsDNA 及 ssDNA 能够被 STING 识别, 并激活下游信号通路^[24]。此外, STING 还能激活诱导炎症因子表达的 NF- κ B 信号通路打开, 提升抗病毒的能力^[17]。与此同时, STING 还可以启动自噬, 并在过氧化氢处理后的细胞中发现其仍可以通过维持正常的自噬活性来使细胞存活, 但对于 STING 是如何诱导细胞自噬的机制尚未可知^[25-26]。

2.3 免疫识别关键激酶 TBK1

TANK1 因其具有激活 NF- κ B 的能力, 也称 NF- κ B 活化激酶^[27] (NF- κ B-activating kinase, NAK), 属于非经典 I κ B 激酶家族成员, 参与多种信号通路的信号转导, 包括免疫反应、炎症、自噬、胰岛素信号和细胞增殖, 是 RLRs 和 DNA 识别受体介导抗病毒信号通路关键的磷酸化蛋白, 在先天性免疫中发挥重要作用^[28-29]。作为宿主调节 IFN-I 产生的中心因子, 其磷酸化后可激活 IRF3 和 NF- κ B, 从而介导 I 型干扰素和促炎细胞因子的大量分泌, 以响应急性病毒感染, 防范病原微生物的入侵^[9,30]。当 DNA 病毒刺激时, 细胞质 DNA 传感器 cGAS 识别双链 DNA 并通过膜相关接头蛋白 STING 启动一系列信号级联反应, 再通过 TBK1 来促进 IRF7 或 IRF3 的磷酸化, 使其进入细胞核启动 IFN 的表达, 促进天然免疫发挥抗病毒作用^[11]。

2.4 免疫应答相关转录因子 IRF3, NF- κ B

当 cGAS 识别 dsDNA 形成 cGAMP 后, STING 蛋白能够激活下游 IFN 和核因子 NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)的表达^[9-10,31]。IFN 活化后介导数百个干扰素刺激基因(IFN-stimulated gene, ISG)的上调, 随即促进多种促炎细胞因子分泌, 而 NF- κ B 作为一种转录因子, 可以驱动包括细胞因子和趋化因子在内的促炎基因大量表达, 以此达到限制病毒复制和诱导细胞凋亡的目的^[32-34]。同时, 被磷酸化 TBK1 激活的 IRF3 与 BCL-2 相关 X 蛋白结合形成复合物, 将会直接诱导细胞凋亡^[35]。

3 畜禽疾病中的 cGAS-STING 信号通路

3.1 cGAS-STING 信号通路与家禽疾病

虽然禽类模式识别受体大体上与哺乳动物

相同,但一些关键的细胞因子仍然具有差异性。例如,作为 TBK1 下游因子的 IRF3 虽然在鸡体内并不表达,但通过基因组比较分析发现,鸡 IRF7 的功能与其具有很高的重合性^[36-37]。鸡 STING 基因(chicken stimulator of interferon genes, chSTING)的序列与哺乳动物的相似性高,并且在多种组织中能够广泛地表达,尤其在免疫组织中表达最丰富,已报道的研究表明家禽 cGAS-STING 信号通路也发挥与哺乳动物类似的功能与作用^[38]。目前 cGAS-STING 信号通路在哺乳动物的研究中得到了较为完整的阐述,而在鸡体内该通路 cGAS 和 STING 的功能直到最近才被确定^[39-40]。

3.1.1 cGAS-STING 信号通路与鸡马立克氏病

家禽马立克氏病病毒(Marek's disease virus, MDV)是双链 DNA 疱疹病毒,能引起鸡的免疫抑制并产生肿瘤。MDV 与家禽抗病毒先天性免疫的相互作用还知之甚少。研究者发现 MDV 可以通过破坏 cGAS-STING 通路的信号转导,从而阻碍通路介导抗病毒天然免疫的应答,并在此基础上,成功鉴定出多个对通路具有抑制作用的病毒编码蛋白(Meq、RLORF4、US3、UL46、VP23),其中 Meq 作为与 MDV 毒力相关的病毒编码蛋白,可以直接作用于接头蛋白 STING,通过阻碍 STING-TBK1-IRF7 复合物的生成来遏制 TBK1 磷酸化 IRF7,并使 IFN- β 启动子活性抑制,帮助病毒逃逸宿主天然免疫^[41-42]。冯春进一步将 Meq 分段表达并与 cGAS、STING 共转染 DF-1 细胞,结果表明,Meq 发挥抑制 IFN- β 的最短氨基酸序列位于 271-281 aa,这一结果进一步验证了 Meq 的免疫抑制作用,并为 MDV 新型疫苗的研发提供新的靶点^[43]。此外,高立发现 MDV VP23 蛋白通过抑制 cGAS-STING 信号通路免疫应答相关转录因子 IRF7 的磷酸二聚化入核,从而使得病

毒侵袭过程中 IFN 的表达受到抑制,因此促进了病毒复制^[42]。

3.1.2 cGAS-STING 信号通路与鸡新城疫

鸡新城疫病毒(Newcastle diseases virus, NDV)属于 RNA 囊膜病毒,具有高度接触传染性,强毒株感染可引起家禽高死亡率,严重威胁全球养禽业^[44]。目前,研究发现通过 STING-TBK1-IRF7-IFN- β 信号轴激活 IFN- β 后,NDV 在 DF-1 细胞中的复制受到抑制^[45]。此外,研究发现新城疫病毒感染后的 SPF 鸡,其 STING 基因在脾脏、胸腺和法氏囊这些免疫器官中的表达水平均显示大幅上调,这提示 STING 在免疫器官中可能发挥抗病毒作用,这与鸡马立克氏病病毒编码的致瘤相关蛋白 Meq 对通路的作用靶点相似,均靶向 STING 接头蛋白^[43]。研究表明,相较于中等毒力的 Mukteswar 毒株,作为 NDV 强毒株的 F48E9 可以介导维持时间更长、程度更高的免疫应答反应,在攻毒的鸡胚成纤维细胞中检测 STING 基因及其下游的 I 型干扰素(如 IRF7、IFN- α 和 IFN- β)的表达量,结果表明随着感染时间的延长,这些基因的表达水平总体上表现为上调的趋势,而 IFN- α 的表达量则呈现先升后降的趋势;随着病毒滴度的提高,STING 连同下游基因的表达量呈现上调,表明 STING 参与细胞抗 DNA 和 RNA 病毒反应,其应答机制有浓度与时间依赖性^[38]。

3.1.3 cGAS-STING 信号通路与禽痘病毒

作为重要的经济动物,鸡会感染包括禽痘病毒(fowlpox virus, FWPV)在内的多种病毒,该病毒可引起皮肤损伤和呼吸道感染,并可靶向包括巨噬细胞在内的多种细胞类型,为了逃避宿主机体的免疫监测,FWPV 可编码多种蛋白进行免疫调节,这些蛋白靶向模式受体相关的信号通路,阻止被感染细胞产生 IFN,从而有助于病毒的增殖^[46]。有研究发现,鸡巨噬细

胞中的 cGAS-STING 通路可以感知 FWPV 感染, 并且通过该通路上调干扰素相关因子的表达, 可以使宿主有效防御 FWPV 感染^[47]。

3.1.4 cGAS-STING 信号通路与禽白血病病毒

禽白血病病毒(avian leukosis virus, ALV) 是一种免疫抑制病毒, 引起鸡群生产性能下降, 对养禽业危害严重。截至目前, 对于 ALV 的免疫抑制机理知之甚少。本课题组深入研究了 ALV 对 cGAS-STING 信号通路的抑制效应, 并发现病毒通过其编码的 P15 蛋白发挥对 cGAS-STING 信号通路的抑制效果, 从而有利于病毒的复制和持续感染^[48]。

3.2 cGAS-STING 信号通路与猪病

3.2.1 cGAS-STING 信号通路与猪圆环病毒病

猪圆环病毒 II 型(porcine circovirus II, PCV2) 以其诱导猪免疫抑制的能力而出名, 在不引起细胞病变死亡的前提下, 长期潜伏感染免疫细胞, 并在其中不断复制繁殖, 产生强烈的免疫抑制, 降低宿主免疫防御力的同时致使其死亡。作为 DNA 病毒, PCV2 进入细胞后能够被 DNA 感受器 cGAS 识别, 并通过激活下游 STING 分子启动宿主的抗病毒天然免疫应答^[49]。PCV2 不仅能激活免疫通路, 还能反向抑制 cGAS-STING 信号通路, PCV2 感染后免疫通路 IRF3 的磷酸化水平大大降低, 同样的情况出现在非洲猪瘟病毒编码的 DP96R 蛋白对通路的作用过程中^[50], 这可能是 PCV2 免疫逃逸的原因之一^[49]。同时, PCV2 感染可以通过 gC1qR 介导的 PI3K/AKT 信号磷酸化 cGAS 而使 cGAS 的催化活性被抑制, 同时激活 PKC δ 信号以促进组蛋白脱乙酰酶 6 (HDAC6) 的激活, 随后, 磷酸化的 cGAS 促进 cGAS 泛素化, 泛素化的 cGAS 蛋白被激活的 HDAC6 募集并转运至自溶酶体, 从而最终导致受感染细胞中 PCV2-cGAS 的自噬降解^[51]。

3.2.2 cGAS-STING 信号通路与非洲猪瘟

非洲猪瘟病毒(African swine fever virus, ASFV) 可以引起各种猪的高度接触性出血性传染病, 具有高死亡率的特征, 目前尚无安全有效的非洲猪瘟疫苗或临床药物。ASFV 是具有囊膜的双链 DNA 病毒, 基因组长度为 170–193 kb, 主要在巨噬细胞中完成复制增殖^[52–54]。研究发现, ASFV 部分多基因家族(multigene family, MGF)蛋白通过下调 I 型干扰素表达来帮助病毒粒子从宿主天然免疫应答中逃逸^[55]。目前的研究显示, ASFV 编码的 DP96R 和 MGF360-12L 蛋白通过抑制 cGAS-STING 信号通路介导 IFN- β 的表达, 有助于病毒在免疫细胞中的复制增殖, 而且 MGF360-12L 能够调低 IRF9 总蛋白水平, 使得需要 IFN- β 介导的 JAK-STAT 信号通路激活被抑制^[56]。ASFV 编码的毒力基因 DP96R 不仅能通过抑制 cGAS-STING、TBK1、IKK β 诱导的 NF- κ B 启动子的活化来逃逸抗病毒免疫, 而且在与 cGAS-STING 共表达刺激前提下, 抑制内源性和外源性 TBK1 蛋白水平的表达并降低 IRF3 磷酸化水平, 从而抑制 TBK1 过表达后所能产生的抗病毒免疫应答^[57]。另外有研究显示, ASFV 编码的 pS273R 通过其酶活性靶向 IKK ϵ 作为 cGAS-STING 通路的明显负调节因子, 这显示了 ASFV 的一种新的免疫逃避机制^[57]。ASFV 编码的 MGF-505-7R 与 STING 相互作用通过自噬降解 ASFV 感染细胞中的 STING 或使得 STING 表达降低, 抑制 cGAS-STING 信号通路的激活, 在禽病的研究进展中新城疫病毒与马立克氏病病毒均能通过类似靶点对通路产生作用^[38,43], 在 MGF-505-7R 缺失型 ASFV 感染细胞中, STING 的表达显著上调^[58]。此外, 由 D117L 基因编码的 p17 也可以通过与 STING 的相互作用抑制 cGAS-STING 信号通路, 表现出对 TBK1 和 IRF3 磷酸化、下游启动

子活性、细胞 mRNA 转录及 ISG56 诱导抗病毒反应的抑制作用^[59]。

3.2.3 cGAS-STING 信号通路及猪伪狂犬病

伪狂犬病病毒(pseudorabies virus, PRV)是一种 DNA 病毒,给养猪业造成巨大经济损失。其大约编码 70 种蛋白质,其中包括一些与逃避宿主免疫有关的蛋白质^[60]。通过双荧光素酶报告基因检测系统,发现 PRV 编码蛋白 UL24 在转染细胞后不仅能够显著抑制 cGAS-STING 信号通路的激活;同时, TNF- α 所介导的 NF- κ B 信号通路也被抑制,表明该蛋白可以通过多条信号通路途径参与病毒逃逸宿主抗病毒作用^[60]。UL24 缺失的猪伪狂犬病病毒菌株显著上调了 I 型 IFN 的转录水平;此外, PK15 细胞中 UL24 过表达抑制了由 poly (dA:dT)诱导或由 cGAS-STING 刺激的 IFN- β 活化,免疫共沉淀分析表明, UL24 可以通过蛋白酶体途径以剂量依赖性方式与 IRF7 相互作用并降解 P65 蛋白^[60]。总之,这些结果表明 PRV UL24 通过蛋白酶体途径与 IRF7 相互作用,阻止 IRF7 磷酸化入核,并拮抗 cGAS-STING 通路介导的 IFN- β 启动子激活,最终完成宿主天然免疫逃逸^[60]。

4 总结与展望

近年来,研究者深度探索了 cGAS-STING 通路的识别机制,早期对 cGAS-STING 通路的了解并不全面,相关研究也多集中于将病毒性疾病、癌症和自身免疫性疾病与 cGAS-STING 通路联系起来。随着对 cGAS-STING 通路研究的进一步深入,研究人员更倾向于研究 cGAS-STING 通路与慢性疾病的相互关系,希望能借此进一步了解疾病的发生发展,并应用于临床预防治疗中,但目前仍有许多问题需要继续深入研究解决。

STING 作为免疫系统中一种具有多效性的新型分子,与自噬的介导有关,同时可以诱导多种促凋亡分子的表达,但对于其诱导自噬的机制尚未明确。对于信号通路之间的联级响应而言, cGAS 除了作为细胞质中 DNA 的感受器外,是否能与其他通路之间相互协调或是具有其他的识别功能仍然需要继续探索。对于信号通路的功能而言,目前除了集中于通路诱导干扰素产生的抗病毒或治疗疾病的作用,也有研究人员开始研究不同器官中 cGAS-STING 通路所产生的作用,虽然 cGAS-STING 通路可以通过上调炎症因子等细胞因子来影响疾病过程,但通路免疫细胞相关的各个方面及其机制尚未完全阐明。

cGAS-STING 信号通路在畜禽疾病中的研究进展多集中于禽病和猪病。在与禽病的相互关系研究中发现通路常通过 STING 发挥作用,如马立克氏病病毒和新城疫病毒均能作用于通路的 STING 接头蛋白,从而抑制 cGAS-STING 信号通路的转导^[38,41-42]。禽白血病病毒及其编码的 P15 蛋白均能抑制通路的激活,禽痘病毒的感染能使得鸡巨噬细胞中的 cGAS-STING 信号通路被激活,其机制均尚未明晰^[48]。在与猪病的相互关系研究中发现病毒可以通过多种方式抑制通路,从关键因子 STING 到 TBK1 及 IRF 等均能被病毒所调控。例如,猪圆环病毒 II 型可降低 IRF3 的磷酸化水平^[50],非洲猪瘟病毒的多种编码蛋白通过靶向 IRF9、TBK1、IRF3 和 STING 等因子对 cGAS-STING 信号通路产生抑制作用^[54-59],猪伪狂犬病 UL24 蛋白阻止 IRF7 磷酸化入核,拮抗 cGAS-STING 通路介导的 IFN- β 启动子激活,最终完成宿主天然免疫逃逸^[61]。总而言之, cGAS-STING 信号通路在猪病中的研究比禽病更加深入,禽病中的研究进展多停留

在全病毒对通路的影响上,对于病毒蛋白的作用机制进展较为缓慢。

在疾病治疗方面,已有研究表明 cGAS-STING 通路的一些肿瘤的转移有关^[60],提示通路调节疾病具有复杂性,谨慎合理地应用 cGAS-STING 通路相关药物治疗疾病十分必要。因此,对于 cGAS-STING 通路需要更加深入的探究,同时选择合理的方式才能有效地将其应用于畜禽疾病的预防与治疗。

REFERENCES

- [1] Dempsey A, Bowie AG. Innate immune recognition of DNA: a recent history[J]. *Virology*, 2015, 479/480: 146-152
- [2] 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[J]. *Science*, 2013, 339(6121): 786-791
- [3] Zhang X, Shi HP, Wu JX, Zhang XW, Sun LJ, Chen C, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP containing mixed phosphodiester linkages is an endogenous high-affinity ligand for STING[J]. *Molecular Cell*, 2013, 51(2): 226-235
- [4] Diner EJ, Burdette DL, Wilson SC, Monroe KM, Kellenberger CA, Hyodo M, Hayakawa Y, Hammond MC, Vance RE. The innate immune DNA sensor cGAS produces a noncanonical cyclic dinucleotide that activates human STING[J]. *Cell Reports*, 2013, 3(5): 1355-1361
- [5] Ablasser A, Goldeck M, Cavlar T, Deimling T, Witte G, Röhl I, Hopfner KP, Ludwig J, Hornung V. cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING[J]. *Nature*, 2013, 498(7454): 380-384
- [6] Gao P, Ascano M, Wu Y, Barchet W, Gaffney BL, Zillinger T, Serganov AA, Liu YZ, Jones RA, Hartmann G, et al. Cyclic [G(2', 5')pA(3', 5')p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase[J]. *Cell*, 2013, 153(5): 1094-1107
- [7] 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[J]. *Science*, 2013, 339(6121): 826-830
- [8] Barber GN. Cytoplasmic DNA innate immune pathways[J]. *Immunological Reviews*, 2011, 243(1): 99-108
- [9] Tanaka Y, Chen ZJ. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway[J]. *Science Signaling*, 2012, 5(214): ra20
- [10] Liu SQ, Cai X, Wu JX, Cong Q, Chen X, Li T, Du FH, Ren JY, Wu YT, Grishin NV, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation[J]. *Science*, 2015, 347(6227): aaa2630
- [11] Chen Q, Sun LJ, Chen ZJ. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(10): 1142-1149
- [12] Aravind L, Koonin EV. DNA polymerase β -like nucleotidyltransferase superfamily: identification of three new families, classification and evolutionary history[J]. *Nucleic Acids Research*, 1999, 27(7): 1609-1618
- [13] 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[J]. *Nature*, 2013, 498(7454): 332-337
- [14] 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[J]. *Cell Reports*, 2014, 6(3): 421-430
- [15] 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[J]. *Immunity*, 2013, 39(6): 1019-1031
- [16] Gentili M, Kowal J, Tkach M, Satoh T, Lahaye X, Conrad C, Boyron M, Lombard B, Durand S, Kroemer G, et al. Transmission of innate immune signaling by packaging of cGAMP in viral particles[J]. *Science*, 2015, 349(6253): 1232-1236
- [17] Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. *Nature*, 2008, 455(7213): 674-678
- [18] Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao FC, Lei CQ, He X, Zhang L, Po TE, et al. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation[J]. *Immunity*, 2008,

- 29(4): 538-550
- [19] Shang GJ, Zhang CG, Chen ZJ, Bai XC, Zhang XW. Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP[J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 389-393
- [20] Zhang CG, Shang GJ, Gui X, Zhang XW, Bai XC, Chen ZJ. Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1[J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 394-398
- [21] Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Akira S, Fujita T. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses[J]. *Nature Immunology*, 2004, 5(7): 730-737
- [22] Andrejeva J, Childs KS, Young DF, Carlos TS, Stock N, Goodbourn S, Randall RE. The V proteins of paramyxoviruses bind the IFN-inducible RNA helicase, mda-5, and inhibit its activation of the IFN-beta promoter[J]. *PNAS*, 2004, 101(49): 17264-17269
- [23] Wu JX, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids[J]. *Annual Review of Immunology*, 2014, 32: 461-488
- [24] Abe T, Harashima A, Xia TL, Konno H, Konno K, Morales A, Ahn J, Gutman D, Barber GN. STING recognition of cytoplasmic DNA instigates cellular defense[J]. *Molecular Cell*, 2013, 50(1): 5-15
- [25] Watson RO, Manzanillo PS, Cox JS. Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway[J]. *Cell*, 2012, 150(4): 803-815
- [26] Liu FP, Liu YD, Zhuang ZQ, Ma JP, Xu XH, Zhang WJ, Peng H, Yang LF, Zhang W, Pei ZH, et al. Beclin1 haploinsufficiency accentuates second-hand smoke exposure-induced myocardial remodeling and contractile dysfunction through a STING-mediated mechanism[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2020, 148: 78-88
- [27] Tojima Y, Fujimoto A, Delhase M, Chen Y, Hatakeyama S, Nakayama KI, Kaneko Y, Nimura Y, Motoyama N, Ikeda K, et al. NAK is an I κ B kinase-activating kinase[J]. *Nature*, 2000, 404(6779): 778-782
- [28] Tabtieng T, Degtrev A, Gaglia MM. Caspase-dependent suppression of type I interferon signaling promotes Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic replication[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(10): e00078-e00018
- [29] Helgason E, Phung QT, Dueber EC. Recent insights into the complexity of tank-binding kinase 1 signaling networks: the emerging role of cellular localization in the activation and substrate specificity of TBK1[J]. *FEBS Letters*, 2013, 587(8): 1230-1237
- [30] Abe T, Barber GN. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- κ B activation through TBK1[J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(10): 5328-5341
- [31] De Oliveira Mann CC, Orzalli MH, King DS, Kagan JC, Lee ASY, Kranzusch PJ. Modular architecture of the STING C-terminal tail allows interferon and NF- κ B signaling adaptation[J]. *Cell Reports*, 2019, 27(4): 1165-1175.e5
- [32] González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2012, 12(2): 125-135
- [33] Andrienas KK, Ramlall V, Kurland J, Leung B, Harbaugh AG, Siggers T. DNA-binding landscape of IRF3, IRF5 and IRF7 dimers: implications for dimer-specific gene regulation[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(5): 2509-2520
- [34] 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[J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 481-485
- [35] Chen DS, Tong JS, Yang LH, Wei L, Stolz DB, Yu J, Zhang JK, Zhang L. PUMA amplifies necroptosis signaling by activating cytosolic DNA sensors[J]. *PNAS*, 2018, 115(15): 3930-3935
- [36] Cormican P, Lloyd AT, Downing T, Connell SJ, Bradley D, O'Farrelly C. The avian toll-like receptor pathway: subtle differences amidst general conformity[J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2009, 33(9): 967-973
- [37] Huang B, Qi ZT, Xu Z, Nie P. Global characterization of interferon regulatory factor (IRF) genes in vertebrates: glimpse of the diversification in evolution[J]. *BMC Immunology*, 2010, 11: 22
- [38] 金洁. 鸡 STING 基因的克隆、表达及其抗病毒功能的研究[D]. 雅安: 四川农业大学硕士学位论文, 2017
- Jin J. Molecular characterization, expression and functional analysis of chicken STING[D]. Yaan: Master's Thesis of Sichuan Agricultural University, 2017 (in Chinese)
- [39] Vitak N, Hume DA, Chappell KJ, Sester DP, Stacey KJ.

- Induction of interferon and cell death in response to cytosolic DNA in chicken macrophages[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2016, 59: 145-152
- [40] Gao L, Li K, Zhang Y, Liu Y, Liu C, Zhang Y, Gao Y, Qi X, Cui H, Wang Y, et al. Inhibition of DNA-sensing pathway by Marek's disease virus VP23 protein through suppression of interferon regulatory factor 7 activation[J]. *J Virol*, 2019, 93(4): e01934-e01918
- [41] 刘永振. 鸡马立克氏病病毒调控 DNA 受体信号通路逃避宿主天然免疫反应的分子机制[D]. 北京: 中国农业科学院博士学位论文, 2019
- Liu YZ. Avian Marek's disease virus mediates the DNA-sensing pathway to escape host innate immune response[D]. Beijing: Doctoral Dissertation of Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2019 (in Chinese)
- [42] 高立. 鸡马立克氏病病毒 VP23 蛋白调控 DNA 受体信号通路拮抗 IFN- β 产生的机制研究[D]. 北京: 中国农业科学院博士学位论文, 2018
- Gao L. Inhibition of IFN- β production by Marek's disease virus VP23 protein through modulation of DNA sensing signaling pathway[D]. Beijing: Doctoral Dissertation of Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2018 (in Chinese)
- [43] 冯春. cGAS-STING 信号通路与马立克氏病病毒复制关系的研究[D]. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2020
- Feng C. The study on relationship between cGAS-STING signaling pathway and MDV replication[D]. Yangzhou: Master's Thesis of Yangzhou University, 2020 (in Chinese)
- [44] Boroomand Z, Jafari RA, Mayahi M. Molecular characterization and phylogenetic study of the fusion genes of Newcastle disease virus from the recent outbreaks in Ahvaz, Iran[J]. *Virus Disease*, 2016, 27(1): 102-105
- [45] Niu QN, Cheng YQ, Wang HG, Yan YX, Sun JH. Chicken DDX3X activates IFN- β via the chSTING-chIRF7-IFN- β signaling axis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 822
- [46] Williams SM, Smith JA, Garcia M, Brinson D, Kiupel M, Hofacre C. Severe histiolymphocytic and heterophilic bronchopneumonia as a reaction to in ovo fowlpox vaccination in broiler chicks[J]. *Veterinary Pathology*, 2010, 47(1): 177-180
- [47] Oliveira M, Rodrigues DR, Guillory V, Kut E, Giotis ES, Skinner MA, Guabiraba R, Bryant CE, Ferguson BJ. Chicken cGAS senses fowlpox virus infection and regulates macrophage effector functions[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 11: 613079
- [48] 沈逵. ALV-J 编码蛋白对 cGAS-STING 信号通路的影响及其作用机制研究[D]. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2021
- Shen K. Effects of ALV-J encoded proteins on the cGAS-STING signaling pathway and the underlying mechanism[D]. Yangzhou: Master's Thesis of Yangzhou University, 2021 (in Chinese)
- [49] 张冰晨. cGAS-STING-STAT6 通路对猪圆环病毒 II 型免疫调控的初步研究[D]. 福州: 福建师范大学硕士学位论文, 2017
- Zhang BC. Studies on the immune regulation of cGAS-STING-STAT6 pathway in response to PCV2 invasion[D]. Fuzhou: Master's Thesis of Fujian Normal University, 2017 (in Chinese)
- [50] 王西西. 非洲猪瘟病毒蛋白对 cGAS-STING 信号通路抑制作用研究[D]. 北京: 中国农业科学院博士学位论文, 2019
- Wang XX. Inhibition mechanisms of African swine fever virus protein on cGAS-STING-mediated signaling pathway[D]. Beijing: Doctoral Dissertation of Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2019 (in Chinese)
- [51] Wang ZY, Chen J, Wu XC, Ma D, Zhang XH, Li RZ, Han C, Liu HX, Yin XR, Du Q, et al. PCV2 targets cGAS to inhibit type I interferon induction to promote other DNA virus infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(9): e1009940
- [52] Jia N, Ou YW, Pejsak Z, Zhang YG, Zhang J. Roles of African swine fever virus structural proteins in viral infection[J]. *Journal of Veterinary Research*, 2017, 61(2): 135-143
- [53] Alejo A, Matamoros T, Guerra M, Andrés G. A proteomic atlas of the African swine fever virus particle[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(23): e01293-e01218
- [54] Kessle C, Forth JH, Keil GM, Mettenleiter TC, Blome S, Karger A. The intracellular proteome of African swine fever virus[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 14714
- [55] Georgana I, Sumner RP, Towers GJ, Maluquer De Motes C. Virulent poxviruses inhibit DNA sensing by preventing STING activation[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(10): e02145-e02117
- [56] Wang XX, Wu J, Wu YT, Chen HJ, Zhang SF, Li JX,

- Xin T, Jia H, Hou SH, Jiang YT, et al. Inhibition of cGAS-STING-TBK1 signaling pathway by DP96R of ASFV China 2018/1[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 506(3): 437-443
- [57] Luo J, Zhang JJ, Ni JH, Jiang S, Xia NW, Guo YW, Shao Q, Cao Q, Zheng WL, Chen NH, et al. The African swine fever virus protease pS273R inhibits DNA sensing cGAS-STING pathway by targeting IKK ϵ [J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 740-756
- [58] Li D, Yang WP, Li LL, Li P, Ma Z, Zhang J, Qi XL, Ren JJ, Ru Y, Niu QL, et al. African swine fever virus MGF-505-7R negatively regulates cGAS-STING-mediated signaling pathway[J]. *Journal of Immunology: Baltimore, Md: 1950*, 2021, 206(8): 1844-1857
- [59] Zheng WL, Xia NW, Zhang JJ, Cao Q, Jiang S, Luo J, Wang H, Chen NH, Zhang Q, Meurens F, et al. African swine fever virus structural protein p17 inhibits cGAS-STING signaling pathway through interacting with STING[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13(1): 941579
- [60] Chen Q, Boire A, Jin X, Valiente M, Er EE, Lopez-Soto A, S Jacob L, Patwa R, Shah H, Xu K, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer[J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 493-498
- [61] Liu XL, Zhang ML, Ye C, Ruan KY, Xu AY, Gao F, Tong GZ, Zheng H. Inhibition of the DNA-Sensing pathway by pseudorabies virus UL24 protein via degradation of interferon regulatory factor 7[J]. *Veterinary Microbiology*, 2021, 255: 109023