

# cGAS-STING信号通路激活机制和细胞功能研究概述

刘笑妍, 边雯婧, 丁豪, 何莹莹, 李辉, 孙政飞, 肖易倍\*

中国药科大学药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2024年4月10日; 录用日期: 2024年7月23日; 发布日期: 2024年7月31日

## 摘要

cGAS-STING信号通路是先天免疫的重要通路之一, 其由环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)、干扰素基因刺激物(stimulator of interferon gene, STING)和一系列下游信号转导接头分子及效应分子共同组成。环GMP-AMP合成酶(cGAS)可以识别细菌、病毒等微生物的核酸, 进而可以催化环GMP-AMP (cGAMP)的合成, 激活免疫应答, 通过STING-TBK1信号通路刺激I型干扰素的诱导。然而, 该cGAS-STING信号通路还与多种疾病的发生有关, 其异常激活可能使机体引发自身免疫性疾病。在细胞水平上, cGAS-STING信号通路的多方面作用已经出现: 这些作用包括自噬、翻译、新陈代谢平衡、DNA损伤修复、衰老和细胞凋亡。这些作用由关键的通路成分及其与细胞生理状态的内在联系所致。在这篇综述中, 我们将讨论由cGAS-STING信号通路控制的细胞生理状态的最新进展、与疾病的相关性以及引起疾病的内在机制。本文旨在提供一个全面的信号通路信息框架, 结合这些机制以及细胞功能的发现, 帮助研究人员更好地了解cGAS-STING信号通路的细胞功能, 从而发现一些有前景的疾病治疗靶点, 为今后的研究奠定理论基础。

## 关键词

cGAS-STING信号通路, 细胞功能

## Overview of Cellular Functional Studies on cGAS-STING Signalling Pathway

Xiaoyan Liu, Wenjing Bian, Hao Ding, Yingying He, Hui Li, Zhengfei Sun, Yibei Xiao\*

School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Apr. 10<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Jul. 31<sup>st</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 刘笑妍, 边雯婧, 丁豪, 何莹莹, 李辉, 孙政飞, 肖易倍. cGAS-STING 信号通路激活机制和细胞功能研究概述[J]. 生物医学, 2024, 14(3): 516-526. DOI: 10.12677/hjbm.2024.143056

## Abstract

The cGAS-STING signaling pathway is one of the important pathways in innate immunity, which consists of cyclic GMP-AMP synthase (cGAS), stimulator of interferon gene (STING) and a series of downstream signaling junction molecules and effectors molecules. Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) recognizes nucleic acids from bacteria, viruses, and other microorganisms, which in turn catalyzes the synthesis of cyclic GMP-AMP (cGAMP), activates the immune response, and stimulates the induction of type I interferon through the STING-TBK1 signaling pathway. However, this cGAS-STING signaling pathway has also been implicated in the development of a variety of diseases, and its aberrant activation may allow the body to trigger autoimmune diseases. At the cellular level, multifaceted roles for the cGAS-STING signaling pathway have emerged: these include autophagy, translation, metabolic homeostasis, DNA damage repair, senescence, and apoptosis. These roles result from key pathway components and their intrinsic connection to the physiological state of the cell. In this review, we will discuss recent advances in cellular physiological states controlled by the cGAS-STING signaling pathway, their relevance to disease, and the intrinsic mechanisms that cause disease. The aim of this paper is to provide a comprehensive framework of signaling pathway information, combined with the discovery of these mechanisms as well as cellular functions, to help researchers better understand the cellular functions of the cGAS-STING signaling pathway, which will lead to the discovery of some promising therapeutic targets for diseases, and lay a theoretical foundation for future research.

## Keywords

cGAS-STING Signaling Pathway, Cellular Function

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

细胞固有的免疫识别机制是病原体感染和内源性 DNA 损伤的关键防线。在这一机制中, cGAS (环状 GMP-AMP 合成酶)-STING (干扰素基因刺激物)信号通路扮演着重要角色, 其可以识别细胞内异常的 DNA 并激活一系列的防御响应。随着这一信号通路的发现, 其在调控免疫防御、炎症反应及免疫逃逸等方面的作用显得尤为关键。研究表明[1], cGAS-STING 通路在多种疾病, 包括肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病及代谢性疾病的发展中均有重要影响。

当前, 尽管我们对该信号通路的概念框架有了基本的掌握, 但在诸如自噬、翻译、新陈代谢平衡、DNA 损伤修复、衰老和细胞凋亡的详细细胞调控机理尚未明晰。此外, cGAS-STING 通路的异常激活导致免疫相关疾病和组织损伤的机制也没完全阐明。目前, 通路相关研究主要集中在细胞内外信号转导、特定细胞类型的功能解析以及调控该通路的潜在靶点药物治疗策略上。

然而, cGAS-STING 信号通路在不同生物体、不同细胞类型、甚至是在细胞内同一机制的功能性研究存在着显著的不足, 特别是在人类疾病模型中的功能研究等。填补这些知识空白, 对于理解和控制此通路在生理和病理状态下的作用意义重大。

编写本篇文献综述的原因在于系统性地梳理 cGAS-STING 信号通路的细胞功能和相关疾病产生机制

研究, 希望能够通过探究通路中涉及的分子相互作用提供对细胞生物学基本过程的新视角, 为深层次的生物学问题提供解答; 通过收集现有研究成果, 揭示这一信号通路在不同细胞反应中的共通点和特异性, 同时为后续研究提供思路, 探讨不同细胞如何利用或调节这一通路以产生相关疾病。目的旨在深化科研人员对 cGAS-STING 信号通路的理解, 促进新的研究发现, 并为临床应用提供理论基础。此外, 理解此信号通路在各种细胞和组织中的功能也对改进疫苗设计和促进感染性疾病治疗有着直接意义。总之, 研究 cGAS-STING 通路不仅促进了医学领域的发展, 同时也对公共卫生领域产生了深远影响。

## 2. cGAS-STING 信号通路的概述

### 2.1. cGAS 与 DNA 的识别机制

cGAS 是 cGAS-STING 信号通路中关键的组分, 其能够识别细胞内出现的异源双链 DNA(dsDNA), 使自身处于活化状态, 从而启动免疫防御机制[1]。深入理解 cGAS 与 DNA 的识别机制对于开发新型免疫治疗策略具有重要意义。

cGAS 通过其  $Zn^{2+}$  结构域与 dsDNA 的磷酸骨架结合, 特异性地识别 DNA, 而不是 RNA [1]。cGAS 二聚并形成包含两个 cGAS 分子和两个 dsDNA 分子的 cGAS-dsDNA 复合物; 经历催化口袋的结构重排后, cGAS 催化 ATP 和 GTP 生成 cGAMP 作为第二信使[2]。

2'3'-cGAMP 进一步与 STING 结合, 激活 STING [3], 进而激活免疫应答。这一过程在免疫反应和抵御病毒感染中起到了重要的作用。

### 2.2. STING 参与的信号通路

STING 是 cGAS-STING 信号通路中的关键调节因子, 其激活促进了多种免疫应答的发展[4]。当 cGAS 检测到胞内的异源双链 DNA 时, 会催化生成 cGAMP, 其作为信使分子与 STING 结合, 触发其构象变化使其活化。通过多种下游信号通路诱导 I 型干扰素、干扰素刺激基因的产生[5]。STING 可以诱导激活 Th17、NFAT、NF- $\kappa$ B、TCR、UPR、细胞凋亡等信号通路[6]。研究表明, 这些信号通路的激活不依赖于 STING 介导的干扰素合成。因此 STING 介导的免疫应答激活具有层次性和复杂性。以下阐述主要两种相关 STING 的信号通路机制。

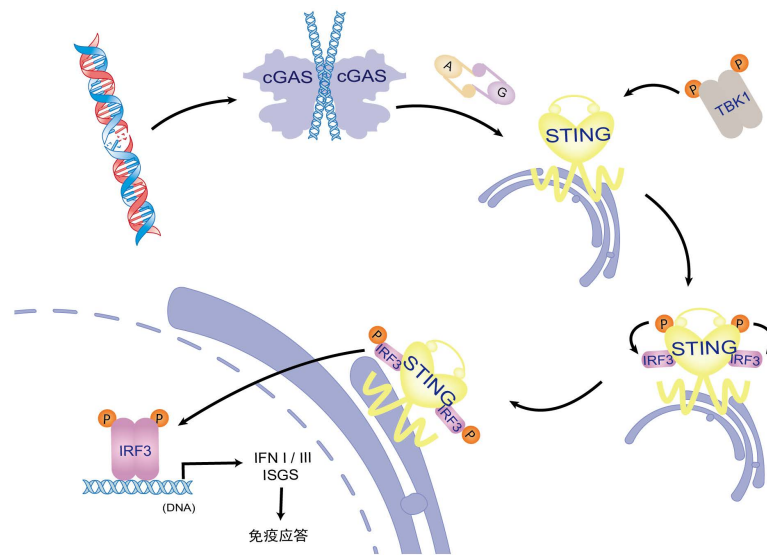
#### 2.2.1. STING 介导的 TBK1 通路

TANK 结合蛋白(TANK-binding kinase 1, TBK1)和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)的抑制蛋白  $\epsilon$ (inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase  $\epsilon$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ )被 STING 招募, TBK1 二聚体反式磷酸化后[7]结合在 STING 的 C 端最后含有一个高度保守 PLXIS 的基序(P, 亲水残基; X, 任何残基; S, 丝氨酸残基)上, 接着, STING 的 C 端尾部(CTT)作为一个结合位点, 干扰素调节因子 3 (Interferon regulatory Factor 3, IRF3)被招募到此结合位点并被磷酸化[8]-[10]。最终, 磷酸化的 IRF3 二聚化并移位到细胞核中, 诱导产生 I 型干扰素 (Interferon, IFN)和一些干扰素刺激基因(Interferon-stimulated genes, ISGs) [11]。ISGs 是防御病毒中非常重要的组分, 它可以编码特定的酶, 这些酶能够降解病毒 RNA 或者阻止病毒蛋白的合成。

总的来说, 如图 1 所示, STING 的激活可刺激产生干扰素和其他因子, 从而限制病毒的复制和传播以及攻击细菌、寄生虫和癌细胞等多种病原体。

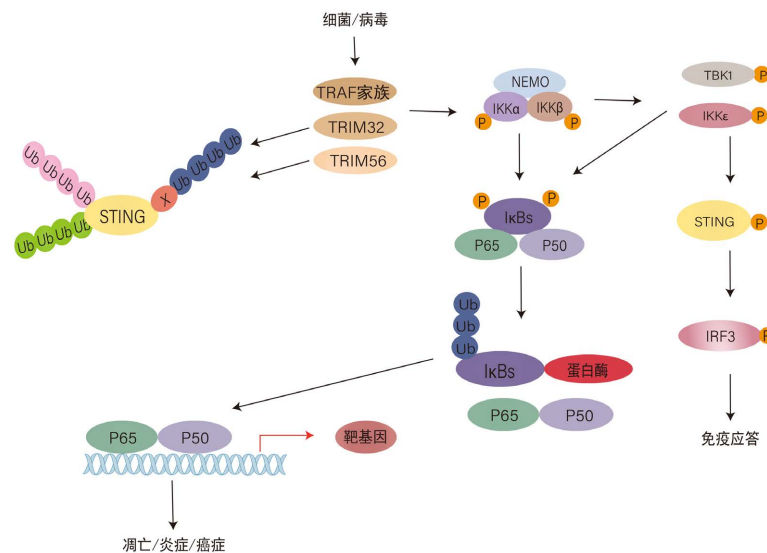
#### 2.2.2. STING 参与的 NF- $\kappa$ B 信号通路

哺乳动物的转录因子 NF- $\kappa$ B 家族由 P50、P52、REL、REL-A、REL-B 构成, REL-A 和 P50 组合与 NF- $\kappa$ B 的抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ Bs)结合以无活性的状态存在于细胞质中[12]-[14]。如图 2 所示, I $\kappa$ Bs 结合 NF- $\kappa$ B 后, 其可以掩盖 NF- $\kappa$ B 的核定位信号, 阻止其入核以及其与 DNA 的结合, 使 NF- $\kappa$ B $\alpha$



**Figure 1.** STING-mediated TBK1 pathway

**图 1.** STING 介导的 TBK1 通路



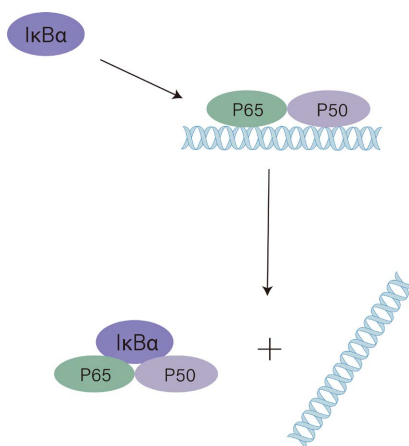
**Figure 2.** NF-κB signaling pathway involved in STING

**图 2.** STING 参与的 NF-κB 信号通路

以非活化形式存在于细胞质中。IκBs 在泛素化酶复合体的催化作用下多泛素化而被蛋白酶降解，与 NF-κB 解离，NF-κB 暴露核定位序列，转位到细胞核内与相关的 DNA 基序结合以诱导靶基因转录[15]-[17]。研究发现反馈机制：如图 3 所示，NF-κB 进入细胞核中快速诱导编码 IκBα 基因的转录，新合成的 IκBα 使 NF-κB 与 DNA 解离并排出细胞核，等待重新激活。

STING 通过 TRIM32 和 TRIM56 合成泛素链来活化 NEMO-IKKα/β，进而促进 TBK1/IKKε 的活化，IκB 蛋白家族作为 IKK 的酶作用底物，需要 IKKα、IKKβ、NEMO 组成的复合物或者 IKKε 磷酸化激活后才有与 NF-κB 结合的能力[6]。除了 cGAS 感知异常 DNA 激活该通路以外，泛素化连接酶在该通路中至关重要。研究人员对可能的 E3 泛素连接酶进行了组合敲除筛选，最终发现只有当同时缺失 E3 泛素化连接酶 TRIM32 和 TRIM56 后，细胞完全丧失对 DNA 病毒的反应，表现为病毒诱导细胞的泛素链合成及

IKK $\alpha/\beta$  活化消失, 证明 STING 通过 TRIM32 和 TRIM56 合成泛素链来活化 NEMO-IKK $\alpha/\beta$ , 进而促进 TBK1/IKK $\epsilon$  的活化, 进而促进干扰素的释放[18]。E3 泛素连接酶 TRAF 蛋白在 cGAS-STING 通路中也至关重要。研究表明, IKK $\alpha/\beta$  的活化完全依赖于 TRAF 蛋白, 后者合成的泛素链被 NEMO 识别并诱导 IKK $\alpha/\beta$  活化, 活化的 IKK $\alpha/\beta$  可以直接磷酸化 I $\kappa$ B 蛋白[19]。



**Figure 3.** Illustration of NF- $\kappa$ B dissociating DNA

**图 3.** NF- $\kappa$ B 解离 DNA 图示

与 2.2.1 STING 介导下游 TBK1 通路不同的是 STING 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路不需要 STING 磷酸化[20]。

### 2.3. 抗病毒和肿瘤免疫反应

在人体的防御机制中, 对抗病毒和消灭肿瘤是两个至关重要的方面, cGAS-STING 信号通路在这两个过程中扮演了核心的角色[21]。

在病毒感染后, STING 介导的 TBK1 信号通路作为主要的病毒 DNA 感受通路, cGAS 能识别病毒 DNA 的入侵, 激活 STING 诱导干扰素表达, 启动针对该病毒的免疫应答[11]。

在肿瘤微环境中, STING 介导的免疫激活显示出了抗癌潜力。肿瘤细胞死亡时释放的 DNA 可以激活 cGAS-STING 信号通路。进而通过促进炎症因子的产生来促进免疫细胞的浸润, 有效地清除肿瘤细胞。实验研究已经证实, STING 激活能够增强肿瘤特异性 T 细胞的功能, 改善肿瘤浸润淋巴细胞的免疫反应, 这在肿瘤免疫治疗中具有重要意义[22]。通过设计 STING 激动剂, 激活该途径可以提高肿瘤的免疫识别功能及清除率[23]。然而, 肿瘤细胞可以诱导 STING 介导的 T 细胞凋亡, 从而逃逸肿瘤免疫识别,

然而, 细胞由于 DNA 修复蛋白的表达/功能缺陷, 肿瘤表现出遗传不稳定性, 导致肿瘤发生过程中固有的高水平细胞质 DNA 和构成性 cGAS/STING 激活。为了逃避肿瘤细胞内固有的 STING 激活所激发的免疫监视机制, 许多癌症都进化出了 STING 信号通路的缺陷。尽管存在这种免疫逃避机制(包括肿瘤细胞中 STING 表达的基因组或表观遗传学沉默), 但遗传不稳定的癌细胞仍然通过高局部浓度的间质 dsDNA 和/或其 cGAS 催化产物 2'3'cGAMP 激活树突状细胞和血管内皮细胞。肿瘤内皮细胞 STING 表达与结肠癌和乳腺癌患者 T 细胞浸润增强和生存期延长密切相关。然而, 过高浓度的 STING 激动剂对血管内皮细胞的局部刺激会导致细胞凋亡和血管坏死/塌陷。因此, STING 在肿瘤免疫治疗过程中是一把双刃剑, 需要优化 STING 激动剂剂量, 最大化发挥优势同时避免 T 细胞凋亡和血管坏死/塌陷, 才能达到更好肿瘤治疗效果。



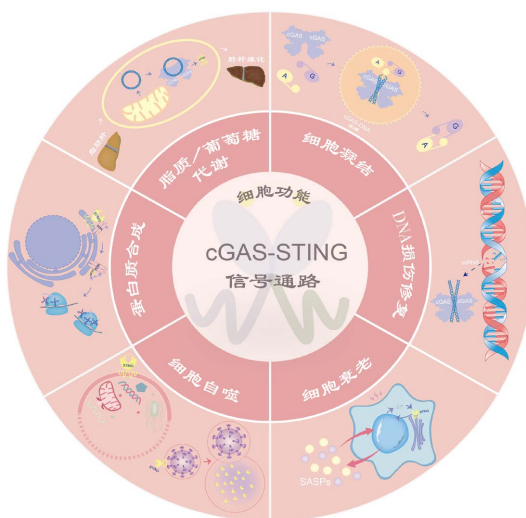
## 2.4. 自身免疫病

细胞无法区分宿主自身的 DNA 和病原体的 DNA, 所以细胞拥有多重监管机制以确保 STING 适当激活, 这对于避免免疫系统的过度活化和维持组织的稳态至关重要。然而, 在一些特殊情况下, cGAS-STING 该信号通路会过度激活, 这与数种自身免疫疾病的发病机制有关。比如: Trex1 功能突变的病人导致自身 DNA 积累, 组成型激活 cGAS-STING 信号通路, 诱发自身免疫疾病[24]。因此, 平衡 cGAS-STING 信号通路的激活是治疗相关疾病的关键。除了过度激活导致的自身免疫病以外, STING 功能性突变也会诱发自身免疫疾病。最近发现了一类 STING 功能获得性突变(StingN154S StingV155M 等)诱发的自身免疫疾病, 其临床症状主要表现为肺部炎症及纤维化, 皮肤炎症溃疡, T 细胞减少症等[25]。

总的来说, cGAS-STING 信号通路在抗病毒和肿瘤免疫反应中起到关键作用, 但它的激活或者功能获得性突变也与自身免疫疾病的发病机制相关。因此, 精确调控 cGAS-STING 信号通路的活性可能是未来免疫调节研究的一个重要方向。随着对 cGAS-STING 通路深入的理解和新技术的应用, 未来有望开发出更有效的病毒和肿瘤治疗方法。

## 3. cGAS-STING 信号的细胞功能

在细胞静息态, STING 以二聚体的形式定位于内质网, 与 TRAP $\beta$ , SEC61 $\beta$ , STX17 等多个蛋白发生相互作用, 活化的 STING 以外壳蛋白复合物 II(COPII) 依赖的方式从内质网向高尔基体迁移, 活化的 STING 最终会通过溶酶体/泛素-蛋白酶体途径介导 STING 降解。进行降解。



**Figure 4.** cGAS-STING signaling for cellular functions  
**图 4.** cGAS-STING 信号的细胞功能

多种 STING 互作蛋白参与维持稳定其静态状态或协助其活化、转运和降解。在某些情况下, 如图 4 所示, STING 的激活并不依赖于传统 IFN 介导的抗病毒机制, 而是涉及到自噬等其他细胞过程[26]。

### 3.1. 自噬

STING 诱导的自噬对清除细胞膜 DNA 或病原体至关重要, 尤其是对那些缺乏干扰素机制的古生物而言[27]。STING 引发的自噬而非 IFN 诱导, 有助于限制单纯疱疹病毒 1 (HSV-1) 和 MTB 感染[28]。STING 介导的自噬需要 STING 从内质网转移到内质网和高尔基体中间体上, 这是自噬膜的一个已知来源。STING

介导的 UPR 和细胞死亡需要 STING 从内质网离去。有趣的是, STING 介导的 UPR 和自噬活性都被定位到相同的基序上(一个包含氨基酸 322-343 的  $\alpha$ -螺旋), 这表明这两种活性可能依赖于一个尚未确定的共同过程。STING 内质网单独离去(在到达内质网和高尔基体中间体或高尔基体之前)是否诱导任何细胞信号也不清楚[29] [30]。

### 3.2. 蛋白质的合成

蛋白质合成/翻译是适应环境变化和维持细胞平衡的核心生物过程, 而大量蛋白质合成则是病毒感染过程中的一个突出特征。最近发现的 STING-PERK 信号通路控制的蛋白质合成为 cGAS-STING 信号在细胞功能中的作用提供了另一个层面[31]。

如图 5 所示, STING-PERK-eIF2 $\alpha$  信号传导抑制了蛋白质的翻译, 但却驱动了一个特殊的翻译分支, 优先于炎症和生存信号传导, 从而快速而复杂的限制了病毒复制。此外, 静息状态下的 STING 可抑制 RNA 病毒蛋白质的合成[1]。

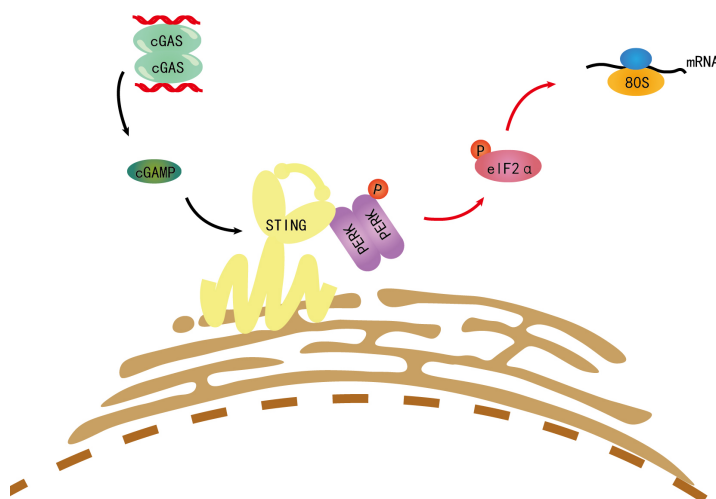


Figure 5. Protein synthesis controlled by the STING-PERK pathway  
图 5. STING-PERK 通路控制的蛋白质合成

### 3.3. 脂质和葡萄糖代谢

脂质和葡萄糖代谢: 肥胖作为一种代谢紊乱状态, 与严重的炎症状态有关, cGAS-STING 信号通路的异常激活在其中起着重要作用。被活化的 STING 能够诱发细胞分泌更多炎症因子, 从而诱导慢性炎症和胰岛素抵抗。胆固醇合成与输入之间的失衡也会影响 STING 介导的干扰素反应[32], 脂肪酸代谢紊乱也会激活 cGAS-STING 机制[33]。此外, 代谢性疾病经常伴随着 mtDNA 释放的增加, 这将 cGAS-STING 诱导的炎症和代谢功能障碍联系起来[34]。

### 3.4. 细胞凝聚

dsDNA 与 cGAS 结合后, cGAS 的无序和带正电荷的 N 端与 DNA 片段会形成液态凝集物[35]。这种凝集物会维持 cGAS 的活性, 并可被相关疱疹病毒的病毒蛋白操纵。在内质网中可以观察到, 在 cGAMP 诱导的 STING 变构后, 内质网膜凝集物限制了 STING 和 TBK1 的结合, 从而限制了 STING 信号的过度传递。IRF3 一旦被 STING-TBK1 信号激活, 就能强力触发 NF2 致病突变体的凝集, 从而利用蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 消除 TBK1 磷酸化, 并封闭 STING-IRF3-IFN 信号和抗肿瘤免疫[36]。

### 3.5. 细胞衰老

细胞衰老是一种重要的细胞命运和预防肿瘤发生的重要机制，其以不可逆的细胞周期停滞和衰老相关分泌表型(SASPs)为特征。cGAS-STING 信号传导是介导 DNA 损伤诱导进入细胞衰老的基本机制。缺乏 cGAS 或 STING 的细胞在应对各种衰老诱因(如辐照、DNA 损伤和癌基因过度激活)时表现出有限的 SASPs。最近的一篇报道提出了 STING-PERK-eIF2 $\alpha$  途径及其优先翻译程序。敲除 PERK 可减缓衰老，而维持 eIF2 $\alpha$  磷酸化能力但缺乏 IRF3 激活的 STING 突变体仍在很大程度上发挥 DNA 损伤引发的衰老。中断这种非经典的 cGAS-STING 通路可阻止 cGAMP 诱导的细胞衰老和肺纤维化[37]。

### 3.6. DNA 损伤修复

染色体不稳定(CIN)情况下的 DNA 修复和细胞凋亡是恢复组织损伤和避免恶性转化的途径。在对 DNA 损伤做出反应时，cGAS 会转位到细胞核中，与双链断裂(DSB)结合，从而阻碍 PARP1-引导的 DNA 修复[38]。另一项研究表明，cGAS 主要是一种拴系在染色质上的核蛋白，通过与 dsDNA 形成高阶复合物干扰 RAD51 重组酶介导的 DNA 链侵袭，从而抑制同源重组修复[39]。最近还提出了 cGAMP 介导的同源重组(HR)抑制，其中 cGAMP 降低了细胞 NAD<sup>+</sup>水平，抑制了多聚 ADP 核糖基化，而多聚 ADP 核糖基化是 DNA 修复元件招募所必需的一种广泛的翻译后修饰[40]。关于 cGAS 如何调控 DNA 损伤修复及其在肿瘤发生中的显著特征，还有待进一步研究。

## 4. 总结与展望

cGAS-STING 信号通路是一条关键的天然免疫应答路径，已被广泛研究，因其在多种病理状态下的调节作用而受到重视。从最初发现至今，研究人员在理解其细胞内功能方面取得了显著进展。

首先，作为一种先天免疫应答的关键调节器，cGAS 识别细胞内异常的双链 DNA，并激活 STING，进而促进了 IFN-I 等炎症因子的产生。该信号通路在多种病毒感染、自身免疫病、肿瘤以及代谢疾病中均发挥重要作用。在抗肿瘤疗法领域，该通路的激活展现出对肿瘤细胞生长的抑制作用，提示其作为抗癌治疗的潜在靶点。然而，该信号通路的过度激活也与自身免疫性疾病的发生相关，表明其在维持免疫平衡中的双刃剑作用。

其次，针对 cGAS-STING 通路的研究不仅揭示了其天然免疫信号的整体规律，还揭示了该信号通路如何影响细胞死亡、自噬、DNA 损伤修复等重要细胞过程。这为理解免疫系统与细胞生物学之间的相互关系提供了新视角。尽管目前对 cGAS-STING 通路的研究已有重要进展，但在不同生物体模型中该通路的具体功能及其调节机制仍需要进一步探索。

综上所述，cGAS-STING 信号通路在免疫应答、炎症调节和疾病治疗方面发挥着重要作用，现有研究成果对于未来该领域的探索奠定了坚实的基础，同时也指明了要深入探究的通路功能并利用其调节疾病的潜力、需要克服的挑战以及需要解答的重要问题。

随着 cGAS-STING 信号通路对细胞免疫防御机制重要性的日益突显，未来的研究趋势将聚焦于以下几个方面：

a) 深入探索 cGAS-STING 通路的调节因子和抑制因子：识别和理解调节此通路的蛋白质、小分子及其相应的遗传因素，有助于揭示信号通路的复杂性和在特定细胞状态下的功能。

b) 阐明与其他信号通路的相互作用：cGAS-STING 通路与其他细胞内通路有交互作用，研究这些相互作用将有助于解释复杂的细胞反应，并指导相关联症状的治疗策略。

通过以上的研究，我们可以期待以 cGAS-STING 信号通路为靶点的创新治疗策略将为治疗肿瘤、感染性疾病和自身免疫病等提供可能性，从而对人类疾病治疗产生显著的影响。



在未来的 cGAS-STING 信号通路研究中, 以下几方面值得进一步探讨:

1. 分子机制的深入理解:

解析 cGAS-STING 信号通路中未知的调控因子和互作蛋白质, 明确其在信号传导中的具体作用, 利用高通量筛选技术发现新的下游效应分子, 以及这些分子在不同细胞类型中的功能差异。

2. 信号通路的空间和时间动态:

运用生化和细胞生物学方法研究 cGAS-STING 通路的活化与关闭机制, 尤其是在细胞应激和病理状态下; 利用高分辨率活细胞成像技术跟踪 cGAS-STING 通路的动态变化, 阐释其在细胞生命活动中的精确调控。

3. 疾病模型的建立和应用:

构建体内疾病模型, 揭示 cGAS-STING 信号通路异常激活与疾病发展的关系; 利用基因编辑技术创建具有特定 cGAS-STING 通路变异的动物或细胞模型, 为病理研究和治疗提供实验平台。

综上所述, 对 cGAS-STING 通路的研究不仅要探索其在基础医学领域的作用机制, 也应将焦点放在转化医学的实际应用上, 以期为疾病的预防、诊断和治疗提供更多的策略和方法。同时, STING 介导的干扰素以外的信号通路也将会是未来研究的一些重要方向, STING 在 T 细胞和适应性免疫中或许发挥着重要功能。

## 参考文献

- [1] Decout, A., Katz, J.D., Venkatraman, S. and Ablasser, A. (2021) The cGAS-STING Pathway as a Therapeutic Target in Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 548-569. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00524-z>
- [2] Zhang, X., Bai, X.-C. and Chen, Z.J. (2020) Structures and Mechanisms in the cGAS-STING Innate Immunity Pathway. *Immunity*, **53**, 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.013>
- [3] Li, X., Shu, C., Yi, G., Chaton, C.T., Shelton, C.L., Diao, J., et al. (2013) Cyclic GMP-AMP Synthase Is Activated by Double-Stranded DNA-Induced Oligomerization. *Immunity*, **39**, 1019-1031. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.019>
- [4] Shang, G., Zhang, C., Chen, Z.J., Bai, X. and Zhang, X. (2019) Cryo-EM Structures of STING Reveal Its Mechanism of Activation by Cyclic GMP-AMP. *Nature*, **567**, 389-393. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0998-5>
- [5] Wu, J., Sun, L., Chen, X., Du, F., Shi, H., Chen, C., et al. (2013) Cyclic GMP-AMP Is an Endogenous Second Messenger in Innate Immune Signaling by Cytosolic DNA. *Science*, **339**, 826-830. <https://doi.org/10.1126/science.1229963>
- [6] Yang, H., Wang, H., Ren, J., Chen, Q. and Chen, Z.J. (2017) cGAS Is Essential for Cellular Senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, E4612-E4620. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705499114>
- [7] Ablasser, A., Goldeck, M., Cavlar, T., Deimling, T., Witte, G., Röhl, I., et al. (2013) cGAS Produces a 2'-5'-Linked Cyclic Dinucleotide Second Messenger that Activates STING. *Nature*, **498**, 380-384. <https://doi.org/10.1038/nature12306>
- [8] Larabi, A., Devos, J.M., Ng, S.-L., Nanao, M.H., Round, A., Maniatis, T., et al. (2013) Crystal Structure and Mechanism of Activation of TANK-Binding Kinase 1. *Cell Reports*, **3**, 734-746. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.034>
- [9] Zhao, B., Shu, C., Gao, X., Sankaran, B., Du, F., Shelton, C.L., et al. (2016) Structural Basis for Concerted Recruitment and Activation of IRF-3 by Innate Immune Adaptor Proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, E3403-E3412. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603269113>
- [10] Liu, S., Cai, X., Wu, J., Cong, Q., Chen, X., Li, T., et al. (2015) Phosphorylation of Innate Immune Adaptor Proteins MAVS, STING, and TRIF Induces IRF3 Activation. *Science*, **347**, aaa2630. <https://doi.org/10.1126/science.aaa2630>
- [11] Zhang, C., Shang, G., Gui, X., Zhang, X., Bai, X.-C. and Chen, Z.J. (2019) Structural Basis of STING Binding with and Phosphorylation by TBK1. *Nature*, **567**, 394-398. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1000-2>
- [12] Chattopadhyay, S., Marques, J.T., Yamashita, M., Peters, K.L., Smith, K., Desai, A., et al. (2010) Viral Apoptosis Is Induced by IRF-3-Mediated Activation of Bax. *The EMBO Journal*, **29**, 1762-1773. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.50>
- [13] Gan, Y., Li, X., Han, S., Liang, Q., Ma, X., Rong, P., et al. (2022) The cGAS/STING Pathway: A Novel Target for Cancer Therapy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 795401. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.795401>
- [14] Jiang, S., Xia, N., Luo, J., et al. (2022) The Porcine cGAS-STING Pathway Exerts an Unusual Antiviral Function In-

- dependent of IFN and Autophagy. <https://doi.org/10.1101/2022.07.28.501948>
- [15] Gui, X., Yang, H., Li, T., Tan, X., Shi, P., Li, M., *et al.* (2019) Autophagy Induction via STING Trafficking Is a Primal Function of the cGAS Pathway. *Nature*, **567**, 262-266. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1006-9>
- [16] Liu, Y., Gordesky-Gold, B., Leney-Greene, M., Weinbren, N.L., Tudor, M. and Cherry, S. (2018) Inflammation-Induced, Sting-Dependent Autophagy Restricts Zika Virus Infection in the Drosophila Brain. *Cell Host & Microbe*, **24**, 57-68. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.022>
- [17] Wu, J., Dobbs, N., Yang, K. and Yan, N. (2020) Interferon-Independent Activities of Mammalian STING Mediate Antiviral Response and Tumor Immune Evasion. *Immunity*, **53**, 115-126. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.009>
- [18] Zhang, D., Liu, Y., Zhu, Y., Zhang, Q., Guan, H., Liu, S., *et al.* (2022) A Non-Canonical CGAS-STING-PERK Pathway Facilitates the Translational Program Critical for Senescence and Organ Fibrosis. *Nature Cell Biology*, **24**, 766-782. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00894-z>
- [19] Franz, K.M., Neidermyer, W.J., Tan, Y., Whelan, S.P.J. and Kagan, J.C. (2018) Sting-Dependent Translation Inhibition Restricts RNA Virus Replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, E2058-E2067. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716937115>
- [20] York, A.G., Williams, K.J., Argus, J.P., Zhou, Q.D., Brar, G., Vergnes, L., *et al.* (2015) Limiting Cholesterol Biosynthetic Flux Spontaneously Engages Type I IFN Signaling. *Cell*, **163**, 1716-1729. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.045>
- [21] Vila, I.K., Chamma, H., Steer, A., Saccas, M., Taffoni, C., Turtoi, E., *et al.* (2022) STING Orchestrates the Crosstalk between Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism and Inflammatory Responses. *Cell Metabolism*, **34**, 125-139. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.007>
- [22] Bai, J., Cervantes, C., Liu, J., He, S., Zhou, H., Zhang, B., *et al.* (2017) DsbA-I Prevents Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance by Suppressing the mtDNA Release-Activated cGAS-cGAMP-STING Pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, 12196-12201. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708744114>
- [23] Du, M. and Chen, Z.J. (2018) DNA-Induced Liquid Phase Condensation of cGAS Activates Innate Immune Signaling. *Science*, **361**, 704-709. <https://doi.org/10.1126/science.aat1022>
- [24] Zhou, W., Mohr, L., Maciejowski, J. and Kranzusch, P.J. (2021) cGAS Phase Separation Inhibits TREX1-Mediated DNA Degradation and Enhances Cytosolic DNA Sensing. *Molecular Cell*, **81**, 739-755. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.01.024>
- [25] Cerboni, S., Jeremiah, N., Gentili, M., Gehrmann, U., Conrad, C., Stolzenberg, M., *et al.* (2017) Intrinsic Antiproliferative Activity of the Innate Sensor STING in T Lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 1769-1785. <https://doi.org/10.1084/jem.20161674>
- [26] Meng, F., Yu, Z., Zhang, D., Chen, S., Guan, H., Zhou, R., *et al.* (2021) Induced Phase Separation of Mutant NF2 Imprisons the cGAS-STING Machinery to Abrogate Antitumor Immunity. *Molecular Cell*, **81**, 4147-4164. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.07.040>
- [27] Zhao, Q., Wei, Y., Pandol, S.J., Li, L. and Habtezion, A. (2018) STING Signaling Promotes Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **154**, 1822-1835. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.065>
- [28] Dou, Z., Ghosh, K., Vizioli, M.G., Zhu, J., Sen, P., Wangenstein, K.J., *et al.* (2017) Cytoplasmic Chromatin Triggers Inflammation in Senescence and Cancer. *Nature*, **550**, 402-406. <https://doi.org/10.1038/nature24050>
- [29] Glück, S., Guey, B., Gulen, M.F., Wolter, K., Kang, T., Schmacke, N.A., *et al.* (2017) Innate Immune Sensing of Cytosolic Chromatin Fragments through cGAS Promotes Senescence. *Nature Cell Biology*, **19**, 1061-1070. <https://doi.org/10.1038/ncb3586>
- [30] Yamashiro, L.H., Wilson, S.C., Morrison, H.M., Karalis, V., Chung, J.J., Chen, K.J., *et al.* (2020) Interferon-Independent STING Signaling Promotes Resistance to HSV-1 *in vivo*. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3382. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17156-x>
- [31] Chu, T.-T., Tu, X., Yang, K., Wu, J., Repa, J.J. and Yan, N. (2021) Tonic Prime-Boost of STING Signaling Mediates Niemann-Pick Disease Type C. *Nature*, **596**, 570-575. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03762-2>
- [32] Mackenzie, K.J., Carroll, P., Martin, C.-A., Murina, O., Fluteau, A., Simpson, D.J., *et al.* (2017) cGAS Surveillance of Micronuclei Links Genome Instability to Innate Immunity. *Nature*, **548**, 461-465. <https://doi.org/10.1038/nature23449>
- [33] Liu, H., Zhang, H., Wu, X., Ma, D., Wu, J., Wang, L., *et al.* (2018) Nuclear cGAS Suppresses DNA Repair and Promotes Tumorigenesis. *Nature*, **563**, 131-136. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0629-6>
- [34] Jiang, H., Xue, X., Panda, S., Kawale, A., Hooy, R.M., Liang, F., *et al.* (2019) Chromatin-Bound cGAS Is an Inhibitor of DNA Repair and Hence Accelerates Genome Destabilization and Cell Death. *The EMBO Journal*, **38**, e102718. <https://doi.org/10.15252/emboj.2019102718>
- [35] Banerjee, D., Langberg, K., Abbas, S., Odermatt, E., Yerramothu, P., Volaric, M., *et al.* (2021) A Non-Canonical, In-

- 
- terferon-Independent Signaling Activity of cGAMP Triggers DNA Damage Response Signaling. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6207. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26240-9>
- [36] Wu, J. and Chen, Z.J. (2014) Innate Immune Sensing and Signaling of Cytosolic Nucleic Acids. *Annual Review of Immunology*, **32**, 461-488. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120156>
- [37] Hemmi, H., Takeuchi, O., Sato, S., Yamamoto, M., Kaisho, T., Sanjo, H., *et al.* (2004) The Roles of Two I $\kappa$ B Kinase-Related Kinases in Lipopolysaccharide and Double Stranded RNA Signaling and Viral Infection. *The Journal of Experimental Medicine*, **199**, 1641-1650. <https://doi.org/10.1084/jem.20040520>
- [38] Li, Z., Chu, W., Hu, Y., Delhase, M., Deerinck, T., Ellisman, M., *et al.* (1999) The IKK $\beta$  Subunit of I $\kappa$ B Kinase (IKK) Is Essential for Nuclear Factor  $\kappa$ B Activation and Prevention of Apoptosis. *The Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1839-1845. <https://doi.org/10.1084/jem.189.11.1839>
- [39] Fang, R., Jiang, Q., Zhou, X., Wang, C., Guan, Y., Tao, J., *et al.* (2017) MAVS Activates TBK1 and IKK $\epsilon$  through TRAFs in NEMO Dependent and Independent Manner. *PLOS Pathogens*, **13**, e1006720. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006720>
- [40] Fang, R., Wang, C., Jiang, Q., Lv, M., Gao, P., Yu, X., *et al.* (2017) NEMO-IKK $\beta$  Are Essential for IRF3 and NF- $\kappa$ B Activation in the cGAS-STING Pathway. *The Journal of Immunology*, **199**, 3222-3233. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700699>