

干扰素基因刺激蛋白在抗病毒感染免疫的机制

徐世豪¹, 周宇¹, 吴新华^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院心血管内科, 云南 大理

收稿日期: 2022年5月8日; 录用日期: 2022年5月25日; 发布日期: 2022年6月10日

摘要

天然免疫也称固有免疫, 是免疫系统的一个分支, 亦是宿主抵御外界病毒感染的第一道防线。宿主可以通过模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)识别病原体相关的分子模式, 进而启动抗病毒免疫反应。而干扰素基因刺激蛋白(Stimulator of interferon genes, STING)是固有免疫反应中一个重要分子, 其作为下游信号级联反应重要组成部分, 诱导I型/III型干扰素等多种免疫细胞因子以及成百上千种干扰素诱导基因(Interferon stimulated gene, ISG)的转录与表达。最终导致一系列炎症因子以及干扰因子的表达和分泌。其中炎症因子能够进一步激活天然免疫细胞, 引发炎症反应以及启动适应性免疫应答; 而干扰素在机体中具有抗病毒、抗细菌、抗肿瘤和免疫调节的作用。本文就STING在抗病毒感染免疫调控过程中的作用进行简要综述。

关键词

干扰素基因刺激蛋白, 天然免疫免疫调节, 病毒感染

Stimulator of Interferon Genes in the Mechanism of Immunity to Antiviral Infection

Shihao Xu¹, Yu Zhou¹, Xinhua Wu^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: May 8th, 2022; accepted: May 25th, 2022; published: Jun. 10th, 2022

*通讯作者 Email: haoshi_xu@163.com

文章引用: 徐世豪, 周宇, 吴新华. 干扰素基因刺激蛋白在抗病毒感染免疫的机制[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5102-5107. DOI: 10.12677/acm.2022.126739

Abstract

Natural immunity, also known as innate immunity, is a branch of the immune system, but also the host against external virus infection of the first line of defense. Pattern recognition receptors (PRRs) recognize pathogen-associated molecular patterns and initiate an antiviral immune response. Stimulator of interferon genes (STING) is an important molecule in innate immune response. As an important part of downstream signaling cascades, it induces the transcription and expression of Interferon stimulated gene (ISG) as well as a variety of immune cytokines such as type I and type III interferon. Finally, a series of inflammatory factors and interference factors are expressed and secreted. Inflammatory factors can further activate natural immune cells, trigger inflammatory responses and initiate adaptive immune responses. Interference factors in the body have antiviral, anti-bacterial, anti-tumor and immunomodulatory effects. This paper briefly reviews the role of STING in immune regulation of antiviral infection.

Keywords

Interferon Gene-Stimulating Protein, Natural Immunity Immunomodulatory, Virus Infection

Copyright © 2022 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

天然免疫是免疫系统的一个重要分支，其通过识别病原体的一般特征，在宿主机体免疫防御中起着重要作用。STING 是宿主固有免疫的信号转导过程中的重要组成成份。

2. STING 的结构和激活机制

2008~2009 年，几个不同的研究团队分别报道了 STING 作为关键接头蛋白在病毒诱导的天然免疫信号通路中扮演重要角色[1] [2] [3]，其广泛参与宿主体内的多种信号传导过程。STING 的 N 端大约包括 130 个氨基酸，由 4 个跨膜区组成，将 STING 锚定在内质网上。STING 的 C 端包括 250 个氨基酸，组成一个球型的 C 端结构域，C 端结构域位于细胞质中，它的结构已被解析出来[4]，STING 蛋白是一种跨膜蛋白，静息时位于内质网上，是调节固有免疫的关键因子。而且 STING 是一种已知的环二核苷酸(Cyclic dinucleotide, CDN)传感器[5] [6]。当 STING 没有结合 CDN 时其会处于静息状态，呈现蝴蝶状二聚体的形式，其处于自抑制失活状态；当 STING 活化时，一个环二核苷酸分子可以通过广泛的疏水相互作用以及氢键结合至 STING 二聚体的中心缝隙处[4]，STING 的这种构象改变之后，便于与 TANK 激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)结合形成 STING-TBK1 复合体，从而允许 TBK1 磷酸化 STING，其对于干扰素调节因子 3 (Interferon regulatory factor 3, IRF3)的激活是非常必要的[7]，而磷酸化的 IRF3 形成二聚体转移至细胞核内与下游信号蛋白结合，进而诱导 1 型干扰素(Type I interferon, IFN-I)的产生，最终激活宿主固有免疫反应来抵御外来病原体的入侵[8] [9]。

3. STING 在抗病毒感染免疫中的作用

当病毒等入侵宿主时，根据基因组的特点和复制方式的不同，病原体的遗传物质 DNA 或 RNA 即病

原微生物的重要成分即病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMP)被 PRRs 识别,而目前 PRRs,包括 Toll 样受体、RIG-I 样受体、NOD 样受体和多种 DNA 受体等,并通过不同的途径激活环 GMP-AMP 合酶(Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, 或 cGMP-AMP synthase, cGAS),使其利用三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)、三磷酸鸟苷(Guanosine triphosphate, GTP)生成 2'-5'和 3'-5'磷酸二酯键[10] [11],最终合成的 2'-3'-环鸟苷-腺苷单磷酸(2'-3'-Cyclic Guanosine monophosphate-Adenosine monophosphate, 2'-3'-cGAMP)是内质网膜上接头蛋白——STING 的高亲和配体。其再作用 STING,使其通过二聚化、磷酸化等方式发生构象改变,招募下游的 TBK1,进而从内质网转移至高尔基体,使 IRF3 磷酸化并向细胞核周围转移,促进 IFN- α 、IFN- β 和白介素 2、白介素 12 等细胞因子的产生及 T 细胞和 B 细胞的增殖分化,进而启动适应性免疫应答[12] [13]。最新研究显示,STING 通过与病毒蛋白相互作用或被病毒蛋白特异性切割等方式影响病毒的复制,参与宿主的抗感染免疫过程。

3.1. STING 在抗 DNA 病毒感染免疫中的作用

当 DNA 病毒入侵宿主时,宿主主要是通过 cGAS-cGAMP-STING 途径胞质 DNA 传感和信号转导来启动适应性免疫应答。来源于 DNA 病毒、细菌以及自身损伤细胞的 DNA 能够被胞质内的 DNA 受体识别,而 cGAS 作为一个广谱胞质 DNA 受体。当其与双链 DNA 结合时会触发构象变化,从而诱导该酶的催化活性,该酶将 ATP 和 GTP 转化为第二个环状信使,称为 cGAMP。与具有磷酸二酯键的其他组合的 cGAMP 分子相比,它以高亲和力与 STING 结合[4] [14]。从而实现 STING 寡聚和易位[15],它能够使相邻的 TBK1 分子进行反式自磷酸化以及 IRF3 磷酸化激活核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路,最终诱导 IFN-I 及下游基因的表达,从而发挥抗病毒作用[16] [17] [18]。研究表明核苷酸结合寡聚结构域样受体家族成员 X1 (Member X1 of the nucleotide binding oligomer domain-like receptor family, NLRX1)螯合剂使 STING 负调节干扰素反应,从而促进 DNA 病毒的复制,如 NLRC3 最近已通过干扰 STING 易位和 STING-TBK1 的结合而被鉴定为 STING 功能的抑制剂[19]。鼠巨细胞病毒的 M152 蛋白对 STING 相关的 IRF 和 NF- κ B 活化具有明显的影响。M152 特异性抑制 cGAS-STING 诱导的干扰素 β 水平和启动子活性,但对 NF- κ B 信号传导的影响可忽略不计[20]。人类巨细胞病毒会产生许多蛋白质,一种这样的蛋白质是 pp65, pp65 通过其 N 末端结构域直接与 cGAS 结合,并阻止了 cGAMP 的酶促产生,从而阻断 cGAS-STING 途径信号转导[21]。

3.2. STING 在抗 RNA 病毒感染免疫中的作用

STING 不仅识别病毒 DNA,在病毒 RNA 引起的先天免疫反应中也发挥重要作用。当 RNA 病毒侵入宿主时,其主要是通过 PRR 对 PAMP 的识别。RNA 病毒通过两种不同的识别机制与 STING 相互作用,主要被两类 PRR 识别,位于内体上的 Toll 样受体和视黄酸诱导基因 I (Retinoic acid inducible gene-I, IRIG-I)和黑素瘤分化相关基因 5 (Melanoma differentiation associated gene-5, MDA-5),其中 RIG-1 和 MDA-5 是胞内病毒 RNA 的主要受体蛋白。RIG-1 和 MDA-5 感知细胞质病毒双链 RNA 复制中间体,并与线粒体抗病毒信号蛋白(Mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)和诱导线粒体膜上的 IFN- β 共同激活 IRF-3 [21] [22] [23]。活化后 MAVS 招募下游的信号分子[24]。使 TBK1 和 IRF3 磷酸化并诱导 IFN-I 的产生;另一种是 DNA 传感器 cGAS 已通过一种尚未确定的机制与正义 RNA 病毒的传感相关联。在这种情况下,cGAS 在检测到 RNA 病毒感染后产生了信使分子 cGAMP,并且 cGAMP 结合并激活了 STING [25]。登革热病毒的非结构蛋白 3 (Non-structural protein, NS3)及其辅因子组成的病毒蛋白酶,它们也共同负责裂解病毒多蛋白[26],作为 I 型干扰素产生的拮抗剂[27]。例如聚(dA:dT)刺激 STING 信号转导时,STING 与 NS3 以及其辅助因子的结合,共定位和切割作用会增强[28]。丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus,

HCV)属于黄病毒科家族中的肝炎病毒属, 仅与迄今为止讨论的黄病毒有很远的联系[29]。HCV 拮抗 STING 的机制主要是 NS3 蛋白酶的独特和累加机制, 可通过 RIG-1 和 STING 阻断 IFN 的诱导。其中 NS3 蛋白酶通过切割 MAVS 在 RIG-I 上诱导 IFN-I 残基 508 [30], 而 NS3 的辅助因子抑制 IFN- β 的聚(dA:dT) 处理或 STING, MAVS 或 RIG-1 的过表达刺激了 IRF-3 的产生和 IRF-3 磷酸化[31]。冠状病毒是最大的 RNA 病毒, 冠状病毒具有逃避宿主先天免疫反应的多种机制, 其中重度急性呼吸综合征冠状病毒通过其木瓜样蛋白与 STING 相互作用, 以防止其二聚化并与 IRF-3 的激活和核转运所需的其他信号分子缔合[32]。猪冠状病毒流行性腹泻病毒的蛋白脂质蛋白 2 蛋白也已显示出可抑制 IFN- β 启动子和 IRF-3 依赖的报告基因的 STING 依赖性激活, 并且在蛋白脂质蛋白 2 蛋白过表达实验中也与 STING 共同免疫沉淀, 并减少了 K36 多聚泛素链对 STING 的修饰[33]。

3.3. STING 在抗逆转录感染免疫中的作用

人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)等逆转录病毒在感染细胞后产生的 DNA-RNA 杂交中间体和双链 DNA, 可激活 cGAS/IFI16-STING 通路。NLRX1 是一种负性调节先天免疫力的 NLR 蛋白, 先前已在 HIV 感染所需的无偏 siRNA 筛选中鉴定出来。我们发现 NLRX1 耗竭导致人类单核细胞中 HIV-1 DNA 的核输入受损。此外, 观察到 NLRX1 减少了对 HIV-1 逆转录 DNA 的反应, 可降低 IFN-I 和细胞因子。并且 NLRX1 从与 TBK1 的相互作用中隔离了 DNA 传感衔接子 STING, 从而破坏 STING 和 TBK1 的相互作用, 抑制 STING 的磷酸化和下游信号传导[13]。在 CD4⁺ T 细胞中, HIV 的病毒蛋白 r 诱导 STING 表达, 启动 STING 介导的 IFN 信号通路, 而 HIV 病毒蛋白 u 则发挥相反作用, 是导致机体免疫力下降的原因之一[34]。

4. 展望

对 STING 功能调控机制的研究使人们对 STING 有了更为深入的了解。为产生有效的免疫应答和清除体内的病原微生物, 同时避免因过度免疫而导致自身免疫性疾病, IFN-1 产生通路中的核心成员 STING 受到高度精细地调节。各种病毒在感染宿主过程中, 不断进化出各种策略拮抗宿主的先天性免疫反应。深入研究不同病毒逃逸机体先天性免疫机制, 一方面有利于解析病毒的致病机理, 从而开发有效的疫苗和药物, 针对已发现的分子和机制提出诊治相关疾病的新思路; 另一方面有助于全面透彻理解宿主的先天性免疫反应。这两方面的研究将有助于更全面地认识 STING 在固有免疫应答中的作用及其分子机制, 为认识宿主-病原体的相互作用、探索自身免疫性疾病发病机制和寻找新的治疗靶点提供理论依据。cGAS-cGAMP-STING 信号通路的发现和研究使人们对细胞感应、识别外源 DNA 从而诱导产生相应分子抑制外源微生物感染的机制有了更为全面和深入的理解和认识。虽然, 关于该方面的研究不断取得重要进展, 但是仍有很多科学问题有待进一步阐释。诸如, 信号通路不仅可识别病毒 DNA, 还可识别自身 DNA。但是, 目前尚不清楚 cGAS 在细胞核中如何区分染色体 DNA 和与感染相关的 DNA, 进而阻止对自身 DNA 的识别。

参考文献

- [1] Bo, Z., Yan, Y., Shu, L., *et al.* (2008) The Adaptor Protein MITA Links Virus-Sensing Receptors to IRF3 Transcription Factor Activation. *Immunity*, **29**, 538-550. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.09.003>
- [2] Sun, W., Li, Y., Chen, L. and Jiang, Z. (2009) ERIS, an Endoplasmic Reticulum IFN Stimulator, Activates Innate Immune Signaling through Dimerization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 8653-8658. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900850106>
- [3] Ishikawa, H. and Barber, G.N. (2008) STING Is an Endoplasmic Reticulum Adaptor That Facilitates Innate Immune Signalling. *Nature*, **455**, 674-678. <https://doi.org/10.1038/nature07317>

- [4] Zhang, X., Shi, H., Wu, J., *et al.* (2013) Cyclic GMP-AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages Is An Endogenous High-Affinity Ligand for STING. *Molecular Cell*, **51**, 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.05.022>
- [5] Burdette, D.L. and Vance, R.E. (2013) STING and the Innate Immune Response to Nucleic Acids in the Cytosol. *Nature Immunology*, **14**, 19-26. <https://doi.org/10.1038/ni.2491>
- [6] Burdette, D.L., Monroe, K.M., Sotelo-Troha, K., *et al.* (2011) STING Is a Direct Innate Immune Sensor of Cyclic di-GMP. *Nature*, **478**, 515-518. <https://doi.org/10.1038/nature10429>
- [7] Tsuchiya, Y., Jounai, N., Takeshita, F., *et al.* (2016) Ligand-Induced Ordering of the C-Terminal Tail Primes STING for Phosphorylation by TBK1. *eBioMedicine*, **9**, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.039>
- [8] Franz, K.M., Neidermyer, W.J., Tan, Y.-J., *et al.* (2018) STING-Dependent Translation Inhibition Restricts RNA Virus Replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, E2058-E2067. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716937115>
- [9] 陶翊桀, 殷书磊, 于益芝. 干扰素基因刺激蛋白功能调控机制的研究进展[J]. 现代免疫学, 2018, 38(5): 437-441.
- [10] Ablasser, A., Goldeck, M., Caviar, T., *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>
- [11] Diner, E.J., Burdette, D.L., Wilson, S.C., *et al.* (2013) The Innate Immune DNA Sensor cGAS Produces a Noncanonical Cyclic Dinucleotide That Activates Human STING. *Cell Reports*, **3**, 1355-1361. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.05.009>
- [12] 吴晓霞, 吕颂雅. cGAS-cGAMP-STING 信号通路研究进展[J]. 生物化工, 2018, 4(3): 3.
- [13] Ni, G., Ma, Z. and Damania, B. (2018) cGAS and STING: At the Intersection of DNA and RNA Virus-Sensing Networks. *PLoS Pathogens*, **14**, e1007148. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007148>
- [14] Wu, J., Sun, L., Chen, X., *et al.* (2012) 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>
- [15] Shang, G., Zhang, C., Chen, Z.J., *et al.* (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>
- [16] 靳亚阁, 唐其柱. 干扰素基因刺激蛋白的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(20): 6.
- [17] 程玉强. 鸡 MDA5-STING-IFN- β 抗病毒天然免疫通路的发现及其信号转导机制[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [18] 李颖. 细胞抗病毒天然免疫信号转导的调控机制[M]. 武汉: 武汉大学出版社, 2015.
- [19] Zhang, L., Mo, J., Swanson, K.V., *et al.* (2014) NLR3, a Member of the NLR Family of Proteins, Is a Negative Regulator of Innate Immune Signaling Induced by the DNA Sensor STING. *Immunity*, **40**, 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.010>
- [20] Stempel, M., Chan, B., Lisni, V.J., *et al.* (2019) 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*, **38**, e100983. <https://doi.org/10.15252/embj.2018100983>
- [21] Biolatti, M., Dell'Oste, V., Pautasso, S., *et al.* (2017) Human Cytomegalovirus Tegument Protein pp65 (pUL83) Dampens Type I Interferon Production by Inactivating the DNA Sensor cGAS without Affecting STING. *Journal of Virology*, **92**, e01774-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01774-17>
- [22] Yoneyama, M. and Fujita, T. (2007) RIG-I Family RNA Helicases: Cytoplasmic Sensor for Antiviral Innate Immunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **18**, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.06.023>
- [23] Garcia-Sastre, A. and Biron, C.A. (2006) Type 1 Interferons and the Virus-Host Relationship: A Lesson in Detente. *Science*, **312**, 879-882. <https://doi.org/10.1126/science.1125676>
- [24] Medzhitov, R. (2009) Approaching the Asymptote: 20 Years Later. *Immunity*, **30**, 766-775. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.004>
- [25] Seth, R.B., Sun, L., Ea, C.-K., *et al.* (2005) Identification and Characterization of MAVS, a Mitochondrial Antiviral Signaling Protein That Activates NF- κ B and IRF 3. *Cell*, **122**, 669-682. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.012>
- [26] Fitzgerald, M.E., Rawling, D.C., Vela, A., *et al.* (2014) An Evolving Arsenal: viral RNA Detection by RIG-I-Like Receptors. *Current Opinion in Microbiology*, **20**, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.004>
- [27] Atianand, M.K. and Fitzgerald, K.A. (2013) Molecular Basis of DNA Recognition in the Immune System. *Journal of Immunology*, **190**, 1911-1918. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203162>
- [28] Clyde, K., Kyle, J.L. and Harris, E. (2006) Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. *Journal of Virology*, **80**, 11418-11431. <https://doi.org/10.1128/JVI.01257-06>
- [29] Rodriguez-Madoz, J.R., Belicha-Villanueva, A., Bernal-Rubio, D., *et al.* (2010) Inhibition of the Type I Interferon Re-

-
- sponse in Human Dendritic Cells by Dengue Virus Infection Requires a Catalytically Active NS2B3 Complex. *Journal of Virology*, **84**, 9760-9774. <https://doi.org/10.1128/JVI.01051-10>
- [30] Yu, C.-Y., Chang, T.-H., Liang, J.-J., *et al.* (2012) Dengue Virus Targets the Adaptor Protein MITA to Subvert Host Innate Immunity. *PLoS Pathogens*, **8**, e1002780. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002780>
- [31] Knipe, D. and Howley, P. (2001) Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. *Fields Virology*, **4**, 991-1041.
- [32] Deng, Y.B., Qin, H.J., Luo, Y.H., *et al.* (2015) Antiviral Effect of Hepatitis B Virus S/C Gene Loci Antisense Locked Nucleic Acid on Transgenic Mice *in Vivo*. *Genetics & Molecular Research: GMR*, **14**, 10087-10095. <https://doi.org/10.4238/2015.August.21.16>
- [33] Nitta, S., Sakamoto, N., Nakagawa, M., *et al.* (2013) Hepatitis C Virus NS4B Protein Targets STING and Abrogates RIG-I-Mediated Type I Interferon-Dependent Innate Immunity. *Hepatology*, **57**, 46-58. <https://doi.org/10.1002/hep.26017>
- [34] 王容, 黄国锦. 干扰素基因刺激蛋白信号通路与感染性及自身免疫性疾病的相关性研究进展[J]. 广西医学, 2018, 40(5): 566-569.