

线粒体DNA与cGAS-STING固有免疫信号通路的研究前沿*

李永兴, 崔淑方, 孟卫, 胡海洋[△], 王琛[△]

中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室(中国药科大学生命科学与技术学院)(南京 210009)

【摘要】 线粒体是细胞中广泛存在的一种重要细胞器,除了管控细胞的能量制造和代谢外,线粒体还能参与细胞的抗感染、凋亡以及自噬等多种生物学过程。当外界环境或者细胞内部的有害刺激对线粒体造成应激反应时,线粒体会将包含其自身DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的线粒体基质释放到细胞质中。胞质内的mtDNA作为一种损伤相关分子模式,会激活不同的DNA模式识别受体,诱发机体的固有免疫反应。环化GMP-AMP合成酶(cGAS)是近些年来新发现的关键DNA受体,可通过催化形成第二信使cGAMP(2'3'-cGAMP)激活干扰素刺激基因(STING)依赖的信号通路。除了可抵抗病原微生物感染,cGAS-STING信号通路在自身免疫、肿瘤和衰老等多种病理生理过程中均发挥重要作用。本综述主要讨论线粒体应激中释放的mtDNA如何激活cGAS-STING固有免疫信号通路以及与此相关的疾病,以期推动线粒体在固有免疫作用中的基础研究,并为以线粒体为靶点进行相关药物的开发提供新策略。

【关键词】 线粒体应激 线粒体DNA 固有免疫 cGAS-STING信号通路 STING

Mitochondrial DNA and cGAS-STING Innate Immune Signaling Pathway: Latest Research Progress LI Yong-xing, CUI Shu-fang, MENG Wei, HU Hai-yang[△], WANG Chen[△]. State Key Laboratory of Natural Medicines, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

[△] Corresponding author, HU Hai-yang, E-mail: haiyanghu@cpu.edu.cn; WANG Chen, E-mail: cwang1971@cpu.edu.cn

【Abstract】 Mitochondria are important organelles that present extensively in cells, serving diverse functions. In addition to controlling cell energy production and metabolism, mitochondria are also involved in various biological processes, including anti-infection, apoptosis, and autophagy. Harmful stimuli from external environment or those generated by the cells themselves can damage mitochondria and cause mitochondrial stress response, during which the mitochondrial matrix containing mitochondrial DNA (mtDNA) can leak into the cytoplasm. Cytoplasmic mtDNA, acting as a damage-associated molecular pattern (DAMP), can activate a panel of DNA sensors and elicit innate immune response in organisms. Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS), a key intracellular DNA sensor, can catalyze the conversion of GTP and ATP to cyclic GMP-AMP (2'3'-cGAMP), which serves as second messenger to bind and activate stimulator of interferon gene (STING), an endoplasmic adaptor protein. Beyond its critical roles in anti-microbial immunity, cGAS-STING pathway also serves important functions in many pathological and physiological processes such as autoimmunity, tumor and senescence. In this review, we focus on how the mtDNA released during mitochondrial stress response activates the cGAS-STING innate immune signaling pathway and the associated diseases, in order to help promote basic research about the role of mitochondria in innate immunity and provide new strategies for developing mitochondria-targeting drugs.

【Key words】 Mitochondrial stress Mitochondrial DNA Innate immunity cGAS-STING signaling STING

线粒体最早发现于19世纪,现有研究普遍认为线粒体是由共生于细胞内的细菌长期演变而来,在调节细胞稳态的过程中发挥重要作用^[1]。线粒体是细胞内氧化磷酸化和产生ATP的主要场所,调控细胞内的多种生物学过程^[2]。当外界环境或细胞内部的有害刺激对线粒体的DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)、蛋白质或脂质造成损伤时,线粒体会发生结构功能的紊乱,从而引起线粒体

应激^[3]。引起线粒体应激的外部因素包括放射物、有毒的化学物质或病原微生物的感染等,内部因素包括代谢过程或者修复途径产生的基因突变或电子传递链自发产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)等。在应激过程中,线粒体会选择修复损伤的DNA、降解损伤的蛋白质/脂质或进行线粒体非折叠蛋白反应等,以保证线粒体结构和功能的正常。当这些挽救措施都失败后,线粒体会释放包含mtDNA的内容物,触发固有免疫反应^[3]。

固有免疫反应是机体针对病原微生物产生的非特异性的快速免疫应答。宿主利用其胚系基因编码的模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)识别病原微

* 国家自然科学基金青年基金(No. 31801076)和江苏省青年基金(No. BK20180555)资助

[△] 通信作者,胡海洋, E-mail: haiyanghu@cpu.edu.cn; 王琛, E-mail: cwang1971@cpu.edu.cn

生物的一些结构成分如核酸、蛋白质、细菌脂多糖和鞭毛等,这些固有成分统称为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)^[4-5]。此外, PRRs还能够识别细胞受损时释放的自身蛋白质或核酸等损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)^[5]。其中线粒体在应激过程中泄露到胞质内的mtDNA是DAMPs的重要来源,胞质mtDNA可结合并激活不同的DNA模式识别受体,诱发强烈的固有免疫反应^[3]。目前已发现的存在于胞质内的DNA受体包括DAI、IFI16、DDX41和DNA-PK等,但因局限于DNA识别序列或细胞表达类型的特异性,这些胞质DNA受体都不具有普适性。环化鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是近年来新发现的研究较为火热的胞质DNA识别受体, cGAS在哺乳动物的多种细胞中都有表达,可激活干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)依赖的信号通路。本文就应激过程中线粒体释放的mtDNA如何激活cGAS-STING固有免疫信号通路以及与此相关的一些疾病和治疗策略进行总结和分析,以期为主线粒体在固有免疫作用中的相关研究提供新方向,并为以线粒体为靶点进行相关疾病的药物开发提供新策略。

1 cGAS-STING固有免疫信号通路

cGAS属于核苷酸转移酶家族,由氨基端的DNA结合结构域、中间的核苷酸转移酶结构域以及羧基端保守的male abnormal 21(Mab-21)结构域组成^[6]。Mab-21结构域含有保守的锌指结构,可以嵌入DNA的大沟中。cGAS可以通过DNA结合结构域中带正电的氨基酸残基和锌指结构,与整体带负电的双链DNA(double-strand DNA, dsDNA)结合,这种依赖静电作用的结合使得cGAS对DNA的识别没有序列特异性^[7]。cGAS既可以识别来自病毒或细菌等病原微生物的dsDNA,也可以识别病理条件下泄露到胞质的自身DNA,比如细胞核DNA或mtDNA。cGAS与dsDNA结合之后,两者以2:2的比例交联形成复合体,诱导cGAS的活性位点发生构象改变,从而催化ATP和GTP合成环状GMP-AMP(cGAMP)。由cGAS合成的cGAMP包含两个磷酸二酯键,一个在GMP的2'-OH和AMP的5'-磷酸之间,另一个在AMP的3'-OH和GMP的5'-磷酸之间,被称为2'3'-cGAMP^[8-9]。2'3'-cGAMP作为第二信使,可以结合并激活内质网膜上的STING蛋白,诱导其发生寡聚化形成四聚体,并从内质网转移到内质网-高尔基体中间区域^[10]。在此过程中,STING的四聚化可以作为信号平台招募并激活TANK-结合激酶1(TANK-binding

kinase 1, TBK1),而TBK1反过来又可以磷酸化STING的羧基末端结构域,继而招募并磷酸化干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)^[11-12]。磷酸化的IRF3形成二聚体,转移至细胞核,诱导下游I型干扰素(type I interferon, IFN- I)和干扰素刺激基因(interferon stimulatory genes, ISGs)的转录表达,启动先天性免疫反应^[13]。此外,STING还可激活经典的NF-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路,诱导肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白介素6(interleukin-6, IL-6)等基因的表达(图1)。

起初研究者认为cGAS只存在于细胞质中,以规避cGAS与自身核DNA的结合,引起不必要的自身免疫反应。但近几年的研究工作表明,cGAS可存在于细胞的多个区域,其亚细胞定位与细胞类型紧密相关。不同亚细胞定位的cGAS,其生物学意义及相应的作用机制也不尽相同。在基因组不稳定的细胞比如肿瘤细胞中,染色体在有丝分裂过程中会发生错误分区并因而形成微核。微核具有膜结构,其内有来自细胞核的基因组DNA。相比于细胞核膜,微核膜不稳定,因此cGAS更容易进入微核中并与微核内的DNA结合,进而激活下游的STING信号通路和IFN- I的表达^[14]。因此,cGAS对微核DNA的识别代表了一种细胞内在的免疫监视机制。在巨噬细胞比如人急性单核细胞白血病细胞(THP-1)中,cGAS依靠富含正电荷的氨基端结构域和质膜带负电荷的磷脂酰肌醇4,5-二磷酸相结合,从而定位在质膜上,而缺少氨基端结构域的cGAS则会积聚在细胞质和细胞核^[15]。生理条件下,cGAS的细胞膜定位可使其避免识别胞质的自身DNA以引起不必要的自身免疫反应。但病原微生物入侵时,cGAS是否以及如何从细胞膜脱落,进入到胞质中发挥抵抗病原微生物感染的作用,目前还一无所知。

近来,cGAS的细胞核定位正引起越来越多研究者的重视,并迅速成为一个研究热点。树突状细胞及巨噬细胞的核内cGAS可与核蛋白NONO一起,协同增强对人免疫缺陷病毒HIV的识别^[16]。存在于造血干细胞核内的cGAS,可与cGAS拮抗环状RNA(circular RNA antagonist for cGAS, cia-cGAS)结合并丧失酶活性,以此维持造血干细胞的内稳态^[17]。在肿瘤细胞中,DNA损伤可诱导cGAS从细胞质进入到细胞核中,以非依赖STING的方式抑制受损DNA的同源重组修复,从而促进肿瘤的发展^[18]。目前的研究表明,在绝大多数细胞中都可发现cGAS的细胞核定位,并且在相当多的细胞系中(比如MEF、L929和Hela),cGAS主要存在于细胞核中^[15-19]。随着cGAS可存在于细胞核内这种观点被越来越多的研究者

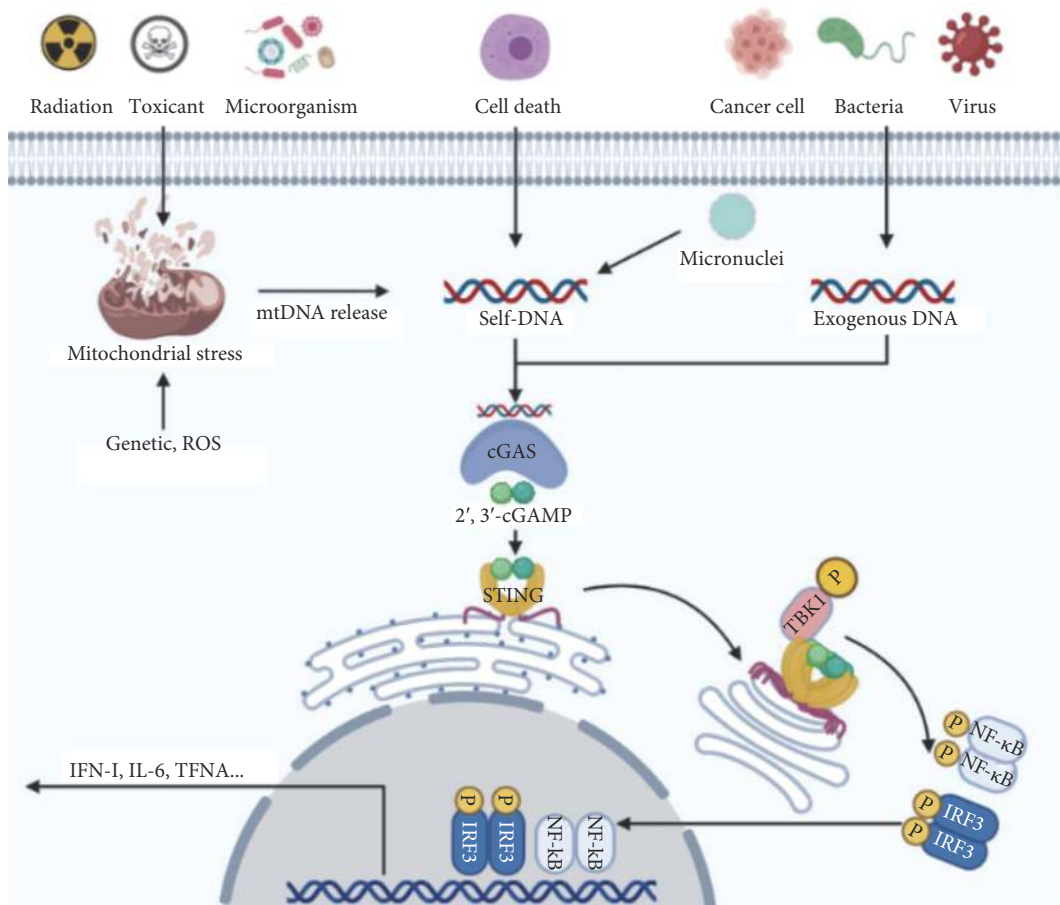


图1 mtDNA-cGAS-STING信号通路示意图

Fig 1 The mtDNA-cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing

Upon sensing abnormal intracellular DNA such as mtDNA released during mitochondrial stress, cell genomic DNA or pathogenic microorganism DNA, cGAS converts ATP and GTP into 2'3'-cGAMP. 2'3'-cGAMP then binds to STING in the endoplasmic reticulum and triggers STING trafficking to the Golgi apparatus. STING then activates the downstream kinases TBK1 and IKK to phosphorylate the transcription factors IRF3 and NF- κ B respectively, ultimately inducing the expression of type I IFNs and cytokines. Genetic: DNA mutation/deletion; ROS: Reactive oxygen species; cGAS: Cyclic GMP-AMP synthase; cGAMP: Cyclic GMP-AMP; STING: Stimulator of interferon genes; IFN- I : Type I interferon; IL-6: Interleukin- 6; IRF3: Interferon regulatory factor 3; NF- κ B: Nuclear factor κ B.

认可, 一个新的科学问题随即横亘在眼前, 即核内cGAS如何避免识别细胞核内丰富的基因组DNA。2020年9月, 5个课题组同时报道了细胞核内cGAS被核小体抑制的分子机制: 核内cGAS可以纳摩尔级别的亲和力与核小体紧密结合, 该结合可阻断cGAS与自身基因组DNA的结合并强烈抑制cGAS的酶活性^[19-24]。既然cGAS可大量存在于细胞核内并且其酶活性被抑制, 那么核内cGAS的生物学功能及其潜在作用机制是什么? 2020年12月, 我们课题组发现, 当受到RNA病毒或DNA病毒刺激时, 核内cGAS可通过招募甲基转移酶Prmt5促进IFN- I 启动子处H3组蛋白第二位精氨酸发生对称双甲基化修饰, 以此增强IFN- I 的转录和抗病毒的固有免疫反应^[25], 这一研究结果只是揭示了核内cGAS作用机制的冰山一角, 未来还需要更多的工作去挖掘核内cGAS的生物学功能及分子机制。

2 mtDNA与cGAS-STING信号通路

现广泛接受的线粒体起源学说为内共生, 即线粒体是由原始真核细胞吞噬的细菌经长期演化共生而形成^[1]。线粒体的外来属性导致其基因组DNA与细胞核DNA存在差异。其中一个显著的差别就是相比于细胞核DNA, mtDNA的甲基化修饰程度普遍较低^[9], 这使得mtDNA与细菌的DNA极度相似, 可作为异源DNA激活机体的免疫反应。当发生线粒体应激反应时, mtDNA可通过BAX/BAK依赖的线粒体外膜透化作用(mitochondrial outer membrane permeabilisation, MOMP)或线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)释放到胞质中。进入到胞质内的mtDNA可与cGAS结合, 激活下游的STING信号通路并诱导IFN- I 的产生^[26-28]。病理条件下mtDNA-cGAS-STING信号通路的

异常激活可引起IFN- I 及相关炎性基因的过度表达,这与多种疾病的发生发展紧密相关。病原微生物的感染也是造成线粒体应激及mtDNA释放的重要因素,目前已在多种微生物的感染过程中观察到mtDNA-cGAS-STING信号通路的激活。

①DNA病毒与mtDNA-cGAS-STING信号通路。当受到DNA病毒的侵染时,cGAS除了可识别病毒自身的基因组DNA,还能通过结合病毒感染过程中释放的mtDNA激活下游的STING信号通路。线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, mtTfA, 通常称为Tfam)是核基因编码的蛋白,在细胞质中合成后,被转运到线粒体发挥功能。Tfam可以调控mtDNA的复制和转录,具有结合mtDNA并将其解螺旋的能力,与mtDNA的稳定性密切相关^[6]。Tfam的基因突变/丧失/耗竭会导致线粒体应激以及mtDNA的包装错误,进而促使mtDNA逃逸到细胞质中。当受到单纯疱疹病毒-1(herpes simplex virus-1, HSV-1)的侵染时,宿主细胞的线粒体可发生Tfam耗竭并导致mtDNA的释放,mtDNA进而激活胞质内的cGAS-STING信号通路以抵抗病毒感染^[27]。敲除Tfam的一个等位基因也可通过引起mtDNA的应激,增强宿主细胞抵抗HSV-1和VSV病毒感染的能力^[27]。在病毒与宿主细胞的长期博弈中,宿主细胞可通过mtDNA的释放增强抗病毒免疫反应,而病毒也进化出了相应的机制以逃避宿主的免疫监视。比如,HSV-1病毒可通过其编码的保守核酸酶UL12.5快速降解宿主细胞的mtDNA,导致感染细胞中mtDNA的完全丧失,以此逃避宿主细胞的免疫反应,有利于自身的复制^[29]。

②RNA病毒与mtDNA-cGAS-STING信号通路。尽管cGAS是DNA特异性的PRR,但在多种RNA病毒的感染过程中也观察到了cGAS-STING信号通路的激活,现有研究表明该通路的激活与RNA病毒感染引起的mtDNA释放相关。登革热病毒(dengue virus)可通过诱导宿主细胞产生ROS促进mtDNA的释放,进而激活Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)和cGAS介导的固有免疫信号通路^[30-31]。另有研究表明,登革热病毒可刺激宿主细胞释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),IL-1 β 可刺激临近细胞,使其线粒体体积增大并减低线粒体膜电位,最终促进mtDNA释放并激活cGAS-STING信号通路,诱发抗感染免疫反应^[32]。流感病毒(influenza virus)编码的M2蛋白和脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)编码的2B蛋白具有穿孔活性,通过线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial anti-viral signaling protein, MAVS)依赖的方式,促使mtDNA释放到胞质中,激活cGAS-STING信

号通路^[33]。此外,在寨卡病毒(Zika virus)感染过程中也观察到了mtDNA的释放和cGAS-STING信号通路的激活,但Zika病毒引起mtDNA释放的具体机制目前还不清楚^[34]。

与HSV-1类似,RNA病毒也进化出相应的策略以逃避宿主细胞mtDNA-cGAS-STING固有免疫信号通路的激活。登革热病毒可通过其自身编码的非结构蛋白NS2B3蛋白酶复合体,靶向cGAS和STING蛋白并促进它们降解,以此规避感染过程中胞质mtDNA激活的cGAS-STING通路^[35-37]。Zika病毒可通过其编码的非结构蛋白(non-structural protein, NS1),增强含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶1(cysteine aspartate-specific proteinase-1, caspase-1)的稳定性,以此促进caspase-1对cGAS的切割,达到抑制宿主免疫反应的效果^[34]。此外,流感病毒可通过NS1蛋白的RNA结合结构域与mtDNA结合,以逃避cGAS-STING依赖的抗病毒免疫反应^[33]。

这些研究结果提示,促进mtDNA的释放的药物可能增强宿主抗病毒的能力。比如木脂素(manassantin B)可通过促进mtDNA的释放,激活cGAS-STING信号通路,诱导抗病毒基因的表达,以此增强细胞抗柯萨奇病毒B3(coxsackie virus B3, CVB3)的能力^[38]。

③细菌与mtDNA-cGAS-STING信号通路。感染结核杆菌会激活cGAS,引发cGAS-STING依赖的IFN- I 反应^[39]。cGAS的激活起初公认是由结核杆菌的DNA引起^[40],但后来的研究证实线粒体应激和mtDNA的释放也在结核杆菌激活cGAS-STING通路中发挥一定作用^[39]。机制上,结核杆菌的感染会造成线粒体细胞色素C的释放,因此mtDNA有可能是通过BAX/BAK依赖的MOMP途径释放到细胞质中并激活cGAS^[41]。

mtDNA-cGAS-STING通路除了在抵抗病原微生物的感染中发挥重要功能,生理条件下,该通路在即将死亡的细胞是走向凋亡还是坏死的“命运”抉择中也具有关键作用。即将死亡的细胞一方面释放出mtDNA,经由cGAS-STING通路引起IFN- I 的表达和一系列炎症因子的生成,诱导将死的细胞向细胞坏死的方向发展^[26,28]。另一方面,即将死亡细胞中的线粒体可通过释放细胞色素C激活Caspase蛋白,经由Caspase-9/3/7级联反应,切割mtDNA以抑制IFN- I 的产生,达到免疫沉默的效果,诱导机体向细胞凋亡的方向发展^[26,28]。线粒体这种双向选择的功能,在维持宿主的免疫平衡中至关重要。最近的研究发现,凋亡细胞中的Caspase不仅可以切割mtDNA,还可以通过直接切割cGAS、IRF3和MAVS抑制免疫反应^[42]。经由Caspase介导的凋亡过程在大多数细胞中进行得非常迅

速,这可能也是限制mtDNA诱导炎症反应的一种解释。当介导细胞凋亡的Caspase丧失酶活性后,则会引起更加强烈的IFN- I 反应^[28]。

3 mtDNA-cGAS-STING信号通路与疾病

mtDNA-cGAS-STING信号通路的激活是把“双刃剑”,在病原微生物入侵时,该通路的激活有助于宿主细胞快速产生高水平的IFN- I,以抵抗病原微生物的感染。而当各种各样的遗传或环境因素引起线粒体应激并造成胞质中mtDNA的异常堆积时,mtDNA-cGAS-STING通路的激活则会引发严重的疾病,包括神经退行性疾病、自身免疫类疾病和其它组织器官炎症等。

3.1 mtDNA-cGAS-STING通路 with 神经性退行性疾病

神经退行性疾病包括阿尔兹海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)以及多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等疾病。近来研究发现神经退行性疾病与神经炎症密切相关,而mtDNA的释放可通过cGAS-STING途径介导神经炎症,参与神经退行性疾病的发生发展过程。

mtDNA-cGAS-STING通路的激活与PD紧密相关。正常情况下,机体会通过溶酶体选择性地清除功能异常的线粒体,该过程称为线粒体自噬。磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin途径可清除哺乳动物细胞中受损的线粒体,线粒体损伤会导致PINK1蛋白稳定在线粒体外膜上,引起线粒体膜电位降低,启动PINK1/Parkin依赖的线粒体自噬^[43]。Parkin或PINK1敲除小鼠的PD模型上存在严重的伴随mtDNA突变的炎症表型,而敲除STING或者使用干扰素阻断剂可有效缓解该炎症表现^[44]。机制上,PINK1/Parkin蛋白的缺失会导致损伤线粒体的累积,mtDNA释放,进而激活cGAS-STING信号通路,引发炎症反应。

mtDNA-cGAS-STING通路的激活与ALS也存在相关性。TDP-43(TAR DNA binding protein-43)是一种核DNA/RNA结合蛋白,正常情况下,TDP-43蛋白主要分布在细胞核中,但也可以穿梭到细胞质中并与其他蛋白相互作用形成核糖核蛋白复合物,参与RNA的剪切、加工、成熟和运输等过程。病理状态下,TDP-43在胞质中的异常积累则是ALS的主要标志。近期研究发现,胞质的TDP-43可以通过线粒体膜蛋白TOM20/TIM22进入线粒体基质,促进ROS的生成,被ROS氧化损伤的mtDNA

可以mPTP依赖的方式释放到细胞质中。胞质中积累的mtDNA进一步激活cGAS-STING通路,引发下游干扰素及炎性相关基因的表达,引发ALS^[45]。

mtDNA-cGAS-STING通路的异常激活可能诱发HD,并且该通路受到褪黑素(melatonin, MT)的调控。褪黑素可清除自由基,正常情况下褪黑素由神经细胞的线粒体合成,其分泌随着年龄的增长逐渐减少。机体褪黑素水平的不足会破坏线粒体稳态,引起线粒体氧化应激和线粒体膜电位的降低,导致mtDNA的释放并激活神经元中的cGAS-STING信号通路,产生炎症反应。在HD小鼠模型中可观察到mtDNA的释放增加,cGAS-STING通路的激活和与此相关的炎症表型^[46]。当给予褪黑素治疗后,这些症状被明显抑制。这揭示了使用褪黑素治疗HD的潜在机制,mtDNA-cGAS-STING信号通路同时也为治疗HD提供新的靶点。

3.2 mtDNA-cGAS-STING通路 with 系统性红斑狼疮(SLE)

SLE是一种复杂的自身免疫性疾病,其发病原因目前还不是很清楚。最近研究发现,SLE与mtDNA的释放有一定的联系^[47]。在SLE疾病模型中,氧化应激的线粒体经由电压依赖型阴离子孔道蛋白(voltage-dependent anion-selective channel, VDAC)寡聚体形成的孔洞,将mtDNA释放到细胞质中,采用VDAC寡聚体抑制剂VBIT-4能够抑制mtDNA的释放,降低由cGAS-STING介导的IFN- I 的表达,显著改善SLE模型小鼠的疾病表型^[47]。该研究为以mtDNA的释放为切入点,寻找治疗SLE等相关自身免疫疾病的药物提供了新策略。

3.3 mtDNA-cGAS-STING通路 with 肺炎

肺炎链球菌的感染是导致肺部炎症的主要因素,肺炎链球菌可分泌过氧化氢,引起细胞中mtDNA的氧化损伤和释放,通过STING依赖途径诱导IFN- I 的表达和肺炎的发生^[48]。二氧化硅也是导致肺部炎症和肺纤维化的重要因素,肺部二氧化硅的积累可使树突状细胞(dendritic cells, DC)释放mtDNA,激活cGAS-STING信号通路,诱导肺部炎症反应的发生^[49]。这提示mtDNA-cGAS-STING通路的激活是由肺炎链球菌和二氧化硅诱发的肺部炎症的重要机制,为以后治疗肺炎提供新策略。

3.4 mtDNA-cGAS-STING通路 with 心血管疾病

心血管疾病是日常生活中常见的疾病之一,部分心血管疾病的发生发展与mtDNA-cGAS-STING通路的激活相关。正常情况下,心肌细胞中氧化损伤的mtDNA会被自噬清除,当某些有害因素(比如吸二手烟)导致自噬被抑制时,心肌细胞因无法及时清除氧化损伤的mtDNA,

导致mtDNA泄漏到细胞质中激活cGAS-STING信号通路,引起炎症反应的发生并损伤心肺功能^[50]。

主动脉平滑肌细胞的缺失以及胞外基质的降解是主动脉病变的表现之一,最近的研究发现,mtDNA-cGAS-STING通路可能介导了主动脉平滑肌细胞的缺失及胞外基质的降解。当主动脉平滑肌细胞的线粒体发生损伤时,泄漏到细胞质中的mtDNA可通过激活cGAS-STING信号通路导致平滑肌细胞死亡^[51]。在此过程中,受损的主动脉平滑肌细胞被巨噬细胞吞噬后,其基因组DNA可激活巨噬细胞中的cGAS-STING信号通路,诱导基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的表达。MMP-9可降解细胞外基质,进而引发主动脉病变,抑制STING的活化可部分阻止该过程的发展^[51]。

血管内皮细胞炎症与mtDNA的释放密切相关。在败血症小鼠模型中,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活孔蛋白GSDMD, GSDMD可在线粒体膜上形成孔洞并介导内皮细胞的mtDNA释放到胞质中,胞质中的mtDNA通过激活cGAS-STING信号通路,引发炎症反应和下调YAP1(Yes associated protein 1)信号通路,最终抑制内皮细胞的增殖^[52]。这揭示了mtDNA不仅会引起内皮细胞的炎性损伤,而且会使内皮细胞的再生能力受损。在高脂饮食诱导的代谢应激中,棕榈酸(palmitic acid, PA)可诱导线粒体损伤以及mtDNA的释放,mtDNA激活cGAS-STING信号通路并引发内皮细胞炎症^[53]。

3.5 mtDNA-cGAS-STING信号通路与肾炎

mtDNA-cGAS-STING信号通路的激活是引发肾炎的因素之一。肾纤维化是导致终末期肾衰的主要原因。在肾纤维化的患者和动物模型的肾细胞中,都可观察到明显的线粒体结构及功能的异常,主要表现为TFAM的缺少,mtDNA泄漏到细胞质中并激活cGAS-STING信号通路,引起下游细胞因子的表达^[54]。细胞因子继而招募免疫细胞,浸润肾组织,诱发肾纤维化。在慢性肾脏疾病小鼠模型中,抑制STING蛋白的功能可以限制炎症的发生,改善肾脏的纤维化^[54]。在顺铂诱导的急性肾损伤模型中,顺铂诱导mtDNA通过线粒体外膜BAX/BAK孔泄露到细胞质,激活cGAS-STING信号通路,引起炎症和急性肾损伤的发生,而抑制STING可以改善顺铂诱导的肾脏炎症^[55]。这些结果揭示了mtDNA-cGAS-STING信号通路在肾损伤炎症中具有重要作用。

3.6 mtDNA-cGAS-STING信号通路与癌症

mtDNA-cGAS-STING信号通路与癌症的关系十分复杂,该通路在癌症中的作用依据癌细胞的类型和肿瘤微环境而不同。化疗药物和电离辐射等放疗手段可通过造

成肿瘤细胞核DNA的损伤,达到治疗肿瘤的目的。使用化疗药物阿霉素治疗黑色素瘤时,可观察到线粒体的损伤和mtDNA的释放,胞质mtDNA通过激活cGAS-STING信号通路诱导ISG的产生,继而增强肿瘤细胞核DNA的修复能力。mtDNA还可以通过cGAS-STING信号通路增强调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的功能,以此抑制肿瘤免疫,促进T淋巴瘤的发展^[56]。脂肪酸结合蛋白5(fatty acid binding protein 5, FABP5)是T细胞中维持线粒体稳定的蛋白之一,使用FABP5的抑制剂可造成线粒体的完整性受损和mtDNA的释放,mtDNA通过激活cGAS-STING信号通路诱导产生白介素10(interleukin-10, IL-10)。IL-10可促进肿瘤微环境中Treg细胞抑制其他T细胞的活力,以此促进T淋巴瘤的发展^[56]。mtDNA-cGAS-STING信号通路还可以通过上调肿瘤细胞中PD-L1和IDO-1的表达,抑制T细胞的功能^[57]。这些研究结果揭示了mtDNA-cGAS-STING引起的免疫抑制以及促进肿瘤生存的潜在机制,为治疗肿瘤提供借鉴意义。

mtDNA-cGAS-STING信号通路在抗肿瘤免疫中也发挥着重要作用。阻断CD47可抑制DC细胞降解来自结肠癌、黑色素瘤等肿瘤细胞的mtDNA,有助于mtDNA被DC细胞胞质内cGAS识别和下游IFN- γ 的产生,增强抗肿瘤的适应性免疫^[58]。电离辐射可损伤结肠癌、肺癌和T淋巴瘤等肿瘤细胞的线粒体,导致mtDNA释放,mtDNA被DC细胞吞噬后激活cGAS-STING信号通路,增强DC细胞呈递抗原给CD8⁺T细胞的能力,最终增强肿瘤免疫^[59]。共济失调毛细血管扩张(ataxia telangiectasia mutated, ATM)蛋白可检测DNA双链断裂并促进DNA的损伤修复。使用ATM抑制剂可下调黑色素瘤和乳腺癌细胞中的TFAM,促进mtDNA泄露到细胞质中,激活cGAS-STING信号通路和下游细胞因子的产生,增强淋巴细胞向肿瘤微环境的浸润,达到抗肿瘤的治疗效果^[60]。

3.7 mtDNA-cGAS-STING信号通路与其他疾病

mtDNA-cGAS-STING信号通路除了与神经退行性疾病、自身免疫性疾病、炎症和癌症有关,还与许多其他疾病有所联系。在小鼠肥胖模型中,脂肪组织细胞中mtDNA的释放增加,mtDNA激活cGAS-STING信号通路后引起慢性炎症,进而诱发胰岛素抵抗和糖尿病^[61]。二硫键A氧化还原酶样蛋白(disulfide-bond A oxidoreductase-like protein, DsbA-L)是线粒体基质中的伴侣蛋白样蛋白,可以抵抗高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗。DsbA-L蛋白缺失可导致脂肪组织细胞的线粒体损伤和mtDNA释放,mtDNA激活cGAS-STING信号通路后引起炎症反应,最终促进胰岛素抵抗的发生^[61]。

4 总结与展望

线粒体作为真核细胞内普遍存在的细胞器,是参与细胞代谢的关键枢纽,同时线粒体在病原微生物入侵或者细胞损伤引起的固有免疫应答过程中发挥了重要作用。在外界刺激或者内部因素诱发产生的线粒体应激过程中,mtDNA被释放进入胞质并激活cGAS-STING信号通路,诱导IFN- α 等抗病和TNF- α 、IL-6等炎症因子的表达。除了可抵抗病原微生物的感染,病理条件下mtDNA-cGAS-STING信号通路的激活与多种炎症相关疾病的发生发展紧密相关。

虽然目前关于mtDNA-cGAS-STING信号通路在微生物感染和疾病的发展中有比较多的认识,但还有许多问题亟待更深入地了解和挖掘。比如,mtDNA从线粒体中释放的详细机制还有待完善。虽然目前已证实mtDNA可经由线粒体MOMP、mPTP或线粒体VDAC介导的孔通道等方式从线粒体外膜释放到细胞质中,但是mtDNA从线粒体基质穿透线粒体内膜的具体机制仍然不是很清楚,未来还需更多的生化或影像学证据对此问题进行深入研究。除cGAS外,细胞内还存在TLR9、NLRP3炎症小体等DNA受体,不同的线粒体应激源是否激活以及如何平衡不同的mtDNA识别通路,以及mtDNA-cGAS-STING通路与其它mtDNA识别通路之间是否存在拮抗/补偿效应等,目前还知之甚少。cGAS广泛存在于多种细胞,除了可直接结合病原微生物的基因组DNA,cGAS对自身mtDNA的识别使其在抵抗RNA病毒的感染中也发挥重要作用。因此mtDNA-cGAS-STING信号通路极大地扩增了cGAS抵抗病原微生物的种类,它可能代表了机体内在的更具有普适性的免疫监视机制。需要注意的是,宿主虽然可以利用mtDNA-cGAS-STING信号通路增强抗病毒固有免疫反应,但病原微生物同样可以通过降解/结合mtDNA、切割cGAS/STING蛋白等方式攻破mtDNA-cGAS-STING这道“防线”。因此,研究如何避免病原菌逃避mtDNA-cGAS-STING的固有免疫监视作用是未来抗病毒免疫的一个重要方向,相应的工作也将有助于开发新的抗病毒药物。

mtDNA-cGAS-STING信号通路在疾病中的重要作用,使得其可作为分子靶标,为相应疾病的药物研发提供新的策略。mtDNA作为cGAS-STING信号通路的上游,设计靶向mtDNA的药物可潜在解决cGAS和STING蛋白靶向药物的种属特异性问题。以mtDNA为靶点设计的药物,可用于治疗神经退行性疾病、自身免疫疾病以及其它由mtDNA释放引起的炎症性疾病。例如,使用VDAC

寡聚体抑制剂抑制mtDNA的释放可降低由cGAS-STING介导的炎症反应,显著改善SLE模型小鼠的疾病表型^[47]。此外,促进肿瘤细胞mtDNA释放的药物能增强肿瘤细胞的免疫原性,联合使用PD-1/PD-L1抑制剂能显著增强抗肿瘤免疫的效果^[60]。需要注意的是,mtDNA-cGAS-STING信号通路促进/抑制肿瘤免疫的效果与肿瘤细胞的类型有很大关系,并且极其依赖肿瘤微环境,这提示在不同类型的肿瘤中对mtDNA-cGAS-STING信号通路的功能进行更加深入的研究,将有助于更好地指导靶向药物的开发。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] ROGER A J, MUNOZ-GOMEZ S A, KAMIKAWA R. The origin and diversification of mitochondria. *Curr Biol*, 2017, 27(21): R1177-R1192.
- [2] WEST A P, SHADEL G S, GHOSH S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(6): 389-402.
- [3] YOULE R J, VAN DER BLIEK A M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*, 2012, 337(6098): 1062-1065.
- [4] BRUBAKER S W, BONHAM K S, ZANONI I, et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 257-290.
- [5] GONG T, LIU L, JIANG W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*, 2019, 20(2): 95-112.
- [6] 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. *Science*, 2012, 339(6121): 786-791.
- [7] LI X, SHU C, YI G, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is activated by double-stranded DNA-induced oligomerization. *Immunity*, 2013, 39(6): 1019-1031.
- [8] ABLASSER A, GOLDECK M, CAVLAR T, et al. cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature*, 2013, 498(7454): 380-384.
- [9] GAO P, ASCANO M, WU Y, et al. Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase. *Cell*, 2013, 153(5): 1094-1107.
- [10] ISHIKAWA H, BARBER G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, 2008, 455(7213): 674-678.
- [11] ZHANG C, SHANG G, GUI X, et al. Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1. *Nature*, 2019, 567(7748): 394-398.
- [12] ZHAO B, DU F, XU P, et al. A conserved PLPLRT/SD motif of STING mediates the recruitment and activation of TBK1. *Nature*, 2019, 569(7758): 718-722.

- [13] TANAKA Y, CHEN Z J. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway. *Sci Signal*, 2012, 5(214): ra20.
- [14] MACKENZIE K J, CARROLL P, MARTIN C A, *et al.* cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity. *Nature*, 2017, 548(7668): 461–465.
- [15] BARNETT K C, CORONAS-SERNA J M, ZHOU W, *et al.* Phosphoinositide interactions position cGAS at the plasma membrane to ensure efficient distinction between self- and viral DNA. *Cell*, 2019, 176(6): 1432–1446.
- [16] LAHAYE X, GENTILI M, SILVIN A, *et al.* NONO detects the nuclear HIV capsid to promote cGAS-mediated innate immune activation. *Cell*, 2018, 175(2): 488–501.
- [17] XIA P, WANG S, YE B, *et al.* A circular RNA protects dormant hematopoietic stem cells from DNA sensor cGAS-mediated exhaustion. *Immunity*, 2018, 48(4): 688–701.
- [18] LIU H, ZHANG H, WU X, *et al.* Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature*, 2018, 563(7729): 131–136.
- [19] ZHAO B, XU P, ROWLETT C M, *et al.* The molecular basis of tight nuclear tethering and inactivation of cGAS. *Nature*, 2020, 587(7835): 673–677.
- [20] PATHARE G R, DECOUT A, GLUCK S, *et al.* Structural mechanism of cGAS inhibition by the nucleosome. *Nature*, 2020, 587(7835): 668–672.
- [21] MICHALSKI S, DE OLIVEIRA MANN C. C, STAFFORD C, *et al.* Structural basis for sequestration and autoinhibition of cGAS by chromatin. *Nature*, 2020, 587(7835): 678–682.
- [22] VOLKMAN H E, CAMBIER S, GRAY E E, *et al.* Tight nuclear tethering of cGAS is essential for preventing autoreactivity. *eLife*, 2019, 8: e47491[2021-02-09]. <https://doi.org/10.7554/elife.47491>.
- [23] KUJIRAI T, ZIERHUT C, TAKIZAWA Y, *et al.* Structural basis for the inhibition of cGAS by nucleosomes. *Science*, 2020, 370(6515): 455–458.
- [24] BOYER J A, SPANGLER C J, STRAUSS J D, *et al.* Structural basis of nucleosome-dependent cGAS inhibition. *Science*, 2020, 370(6515): 450–454.
- [25] CUI S, YU Q, CHU L, *et al.* Nuclear cGAS functions non-canonically to enhance antiviral immunity via recruiting methyltransferase Prmt5. *Cell Rep*, 2020, 33(10): 108490.
- [26] RONGVAUX A, JACKSON R, HARMAN C C, *et al.* Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA. *Cell*, 2014, 159(7): 1563–1577.
- [27] WEST A P, KHOURY-HANOLD W, STARON M, *et al.* Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature*, 2015, 520(7548): 553–557.
- [28] WHITE M J, MCARTHUR K, METCALF D, *et al.* Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production. *Cell*, 2014, 159(7): 1549–1562.
- [29] SAFFRAN H A, PARE J M, CORCORAN J A, *et al.* Herpes simplex virus eliminates host mitochondrial DNA. *EMBO Rep*, 2007, 8(2): 188–193.
- [30] LAI J H, WANG M Y, HUANG C Y, *et al.* Infection with the dengue RNA virus activates TLR9 signaling in human dendritic cells. *EMBO Rep*, 2018, 19(8): e46182[2021-02-09]. <https://doi.org/10.15252/embr.201846182>.
- [31] SUN B, SUNDSTRÖM K B, CHEW J J, *et al.* Dengue virus activates cGAS through the release of mitochondrial DNA. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3594[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03932-1>.
- [32] AARREBERG L D, ESSER-NOBIS K, DRISCOLL C, *et al.* Interleukin-1 β Induces mtDNA Release to Activate Innate Immune Signaling via cGAS-STING. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 801–815.
- [33] MORIYAMA M, KOSHIBA T, ICHINOHE T. Influenza A virus M2 protein triggers mitochondrial DNA-mediated antiviral immune responses. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4624[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12632-5>.
- [34] ZHENG Y, LIU Q, WU Y, *et al.* Zika virus elicits inflammation to evade antiviral response by cleaving cGAS via NS1-caspase-1 axis. *EMBO J*, 2018, 37(18): e99347[2021-02-09]. <http://doi.org/10.15252/embj.201899347>.
- [35] AGUIRRE S, LUTHRA P, SANCHEZ-APARICIO M T, *et al.* Dengue virus NS2B protein targets cGAS for degradation and prevents mitochondrial DNA sensing during infection. *Nat Microbiol*, 2017, 2(5): 17037[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.37>.
- [36] DIAMOND M S, YU C Y, CHANG T H, *et al.* Dengue virus targets the adaptor protein MITA to subvert host innate immunity. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(6): e1002780[2021-02-09]. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002780>.
- [37] DIAMOND M S, AGUIRRE S, MAESTRE A M, *et al.* DENV inhibits type I IFN production in infected cells by cleaving human STING. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(10): e1002934[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002934>.
- [38] SONG J H, AHN J H, KIM S R, *et al.* Manassantin B shows antiviral activity against coxsackievirus B3 infection by activation of the STING/TBK-1/IRF3 signalling pathway. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9413[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45868-8>.
- [39] HAWN T R, WIENS K E, ERNST J D. The mechanism for type I interferon induction by mycobacterium tuberculosis is bacterial strain-dependent. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(8): e1005809[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005809>.
- [40] WATSON R O, BELL S L, MACDUFF D A, *et al.* The cytosolic sensor cGAS detects mycobacterium tuberculosis DNA to induce type I interferons and activate autophagy. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(6): 811–819.
- [41] ABARCA-ROJANO E, ROSAS-MEDINA P, ZAMUDIO-CORTÉZ P, *et al.* Mycobacterium tuberculosis virulence correlates with mitochondrial cytochrome C release in infected macrophages. *Scand J Immunol*, 2003, 58(4): 419–427.
- [42] NING X, WANG Y, JING M, *et al.* Apoptotic caspases suppress type I interferon production via the cleavage of cGAS, MAVS, and IRF3. *Mol Cell*, 2019, 74(1): 19–31.
- [43] HERTZ N T, BERTHET A, SOS M L, *et al.* A neo-substrate that

- amplifies catalytic activity of Parkinson's-disease-related kinase PINK1. *Cell*, 2013, 154(4): 737–747.
- [44] SLITER D A, MARTINEZ J, HAO L, *et al.* Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*, 2018, 561(7722): 258–262.
- [45] YU C H, DAVIDSON S, HARAPAS C R, *et al.* TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS. *Cell*, 2020, 183(3): 636–649.
- [46] JAUHARI A, BARANOV S V, SUOFU Y, *et al.* Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 3124–3136.
- [47] KIM J, GUPTA R, BLANCO L P, *et al.* VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease. *Science*, 2019, 366(6472): 1531–1536.
- [48] GAO Y, XU W, DOU X, *et al.* Mitochondrial DNA leakage caused by *Streptococcus pneumoniae* hydrogen peroxide promotes type I IFN expression in lung cells. *Front Microbiol*, 2019, 10: 630[2021-02-09]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00630>.
- [49] BENMERZOUG S, ROSE S, BOUNAB B, *et al.* STING-dependent sensing of self-DNA drives silica-induced lung inflammation. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5226[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07425-1>.
- [50] LIU F, LIU Y, ZHUANG Z, *et al.* Beclin1 haploinsufficiency accentuates second-hand smoke exposure-induced myocardial remodeling and contractile dysfunction through a STING-mediated mechanism. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 148: 78–88.
- [51] LUO W, WANG Y, ZHANG L, *et al.* Critical role of cytosolic DNA and its sensing adaptor STING in aortic degeneration, dissection, and rupture. *Circulation*, 2020, 141(1): 42–66.
- [52] HUANG L S, HONG Z, WU W, *et al.* mtDNA Activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury. *Immunity*, 2020, 52(3): 475–486.
- [53] MAO Y, LUO W, ZHANG L, *et al.* STING-IRF3 triggers endothelial inflammation in response to free fatty acid-induced mitochondrial damage in diet-induced obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 920–929.
- [54] CHUNG K W, DHILLON P, HUANG S, *et al.* Mitochondrial damage and activation of the STING pathway lead to renal inflammation and fibrosis. *Cell Metab*, 2019, 30(4): 784–799.
- [55] MAEKAWA H, INOUE T, OUCHI H, *et al.* Mitochondrial damage causes inflammation via cGAS-STING signaling in acute kidney injury. *Cell Rep*, 2019, 29(5): 1261–1273.
- [56] FIELD C S, BAIXAULI F, KYLE R L, *et al.* Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for treg suppressive function. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 422–437.
- [57] CHENG A N, CHENG L C, KUO C L, *et al.* Mitochondrial Lon-induced mtDNA leakage contributes to PD-L1-mediated immunoevasion via STING-IFN signaling and extracellular vesicles. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001372[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001372>.
- [58] XU M M, PU Y, HAN D, *et al.* Dendritic cells but not macrophages sense tumor mitochondrial DNA for cross-priming through signal regulatory protein alpha signaling. *Immunity*, 2017, 47(2): 363–373.
- [59] FANG C, MO F, LIU L, *et al.* Oxidized mitochondrial DNA sensing by STING signaling promotes the antitumor effect of an irradiated immunogenic cancer cell vaccine. *Cell Mol Immunol*, 2020 [2021-02-09]. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0456-1>.
- [60] HU M, ZHOU M, BAO X, *et al.* ATM inhibition enhances cancer immunotherapy by promoting mtDNA leakage/cGAS-STING activation. *J Clin Invest*, 2020: 139333[2021-02-09]. <https://doi.org/10.1172/JCI139333>.
- [61] BAI J, CERVANTES C, LIU J, *et al.* DsbA-L prevents obesity-induced inflammation and insulin resistance by suppressing the mtDNA release-activated cGAS-cGAMP-STING pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(46): 12196–12201.

(2020 – 11 – 02收稿, 2021 – 02 – 10修回)

编辑 汤洁