



抗病毒天然免疫研究

孙辉, 蒋争凡*

北京大学生命科学学院, 蛋白质与植物基因研究国家重点实验室, 北京 100871

* 联系人, E-mail: jiangzf@pku.edu.cn

收稿日期: 2013-09-03; 接受日期: 2013-09-18

国家自然科学基金重点项目(批准号: 31230023)和国家杰出青年科学基金(批准号: 31025010)资助

doi: 10.1360/052013-285

摘要 病毒是一种极具感染性和传染性的病原微生物. 当病毒感染机体以后, 机体会通过激活免疫系统来进行防御. 高等哺乳动物的免疫系统分为两大类: 适应性免疫系统和天然免疫系统. 适应性免疫系统主要通过 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞特异性地识别入侵的病毒并将其清除. 而天然免疫系统主要通过模式识别受体识别病毒的入侵, 进而产生一系列的细胞因子抵抗病毒的入侵. 其中, 天然免疫系统作为抵御病毒入侵的第一道防线和激活后续适应性免疫的先决条件在整个抗病毒免疫反应中发挥着十分重要的作用.

关键词

病毒
天然免疫
TLR
RLH
NLR
HIN200
ERIS

20 世纪 90 年代以前, 科学家们主要集中在适应性免疫的研究. 通过大量的工作, 人们对适应性免疫系统有了一个较好的认识, 例如, 知道了 B 淋巴细胞可以分泌抗体中和抗原、T 淋巴细胞可以介导细胞免疫等. 然而人们对天然免疫的研究却很少, 科学家们甚至认为天然免疫反应只是一个被动的应激反应, 不存在像适应性免疫反应那样复杂的信号网络. 然而 Lemaitre 等人^[1]发现 Toll 蛋白在果蝇(*Drosophila*)的天然免疫系统中发挥着重要作用, Poltorak 等人^[2]发现类似 Toll 蛋白的受体在小鼠天然免疫系统中的作用. 这两个研究的发现说明在天然免疫系统中也存在着受体介导的识别病原微生物的信号通路. 自此, 拉开了研究天然免疫系统的序幕, 人们认识到在免疫系统中, 天然免疫与适应性免疫一样, 在抵抗外界病原微生物入侵的过程中发挥着举足轻重的作用. 随着近十几年来对天然免疫系统的深入研究, 人们对抗病毒相关的天然免疫信号通路有了一个大致

的了解. 目前为止, 抗病毒天然免疫信号通路主要分为 4 大类型: (i) Toll 样蛋白受体介导的 TLR(Toll like receptor)信号通路; (ii) RIG-I(retinoic acid-inducible gene 1)样解旋酶受体介导的 RLH(RIG-I-like helicase)信号通路; (iii) NLR(NOD-like receptor)信号通路; (iv) ERIS(endoplasmic reticulum interferon stimulator)等蛋白介导的对细胞内异源 DNA 识别的信号通路^[3].

1 TLR 介导的抗病毒天然免疫信号通路

Toll 蛋白受体最初是在果蝇中被发现的. 在 Toll 蛋白发生突变的果蝇中, 发现 Toll 蛋白受体在果蝇抵抗病原体入侵的天然免疫反应中起着十分重要的作用. 通过大量的筛选实验, 在哺乳动物中也发现了与之相类似的蛋白受体, 命名为 TLR. 目前为止, 共发现了 13 种 Toll 样蛋白受体^[4]. 这些受体通常包含

引用格式: 孙辉, 蒋争凡. 抗病毒天然免疫研究. 中国科学: 生命科学, 2013, 43: 815–823

Sun H, Jiang Z F. Progress in antiviral innate immunity. SCIENTIA SINICA Vitae, 2013, 43: 815–823, doi: 10.1360/052013-285

一个位于细胞外的 LRR(leucine-rich repeat)结构域, 一个跨膜结构域和一个细胞内的负责信号传递的 TIR(Toll/interleukin-1 receptor)结构域. 尽管 Toll 样蛋白受体家族成员之间有着十分类似的 LRR 结构域, 但是它们却负责识别不同的病原微生物. 例如, TLR4 主要识别细菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 而 TLR5 主要识别细菌的鞭毛. 在这 13 个家族成员中, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 和 TLR9 主要参与对病毒组分的识别, 在 Toll 样蛋白受体所介导的抗病毒天然免疫反应中发挥着重要作用. 其中, TLR4 定位在细胞膜表面, 主要负责识别病毒的包膜蛋白, 同时它们在细菌组分的识别过程中也发挥着重要作用. 而其他 3 个受体 TLR3, TLR7 和 TLR9 却定位于细胞内的内涵体和内质网上, 主要负责识别病毒的核酸组分. 其中, TLR3 主要表达于机体的常规树突细胞(conventional dendritic cells, cDCs)中, 主要负责识别双链 RNA(图 1); 而 TLR7 和 TLR9 主要表达于浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)中, 主要负责识别单链 RNA 以及富含 CpG 的 DNA^[4](图 2).

参与识别病毒的 5 个 Toll 样蛋白受体中, 除 TLR3 外, 其余 4 个 Toll 样蛋白受体在受到相应的病毒组分刺激后都会招募并激活一个很重要的接头蛋白 MyD88(myeloid differentiation primary response gene 88)^[5]. MyD88 包含一个 N 端的 DD(death domain)结构域和一个 C 端的 TIR 结构域. MyD88 被上游的信号刺激激活之后和激酶 IRAK-4(IL-1 receptor-associated kinase 4)相互作用. 在哺乳动物细胞中共有 4 个 IRAK 家族成员, 分别是 IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M 和 IRAK-4. 研究表明, IRAK-4 在 IRAK-1 和 IRAK-2 的上游, 它能够磷酸化 IRAK-1 和 IRAK-2^[6,7]. IRAK-1 发生磷酸化以后会很快地通过泛素化依赖的蛋白酶体途径降解, 而 IRAK-2 被磷酸化后会和 IRAK-4 保持很长时间的相互作用, 这对于维持细胞因子的持续性表达起着很重要的作用^[8]. 通过基因敲除实验发现, IRAK-1 和 IRAK-2 对于 TLR 所诱导的信号通路是必需的, 它们的缺失将使细胞丧失产生各种细胞因子的能力. 此外, 实验结果表明, IRAK-M 在这个过程中起着负调控的作用^[9]. 随后 IRAK 家族成员会激活 TRAF6(tumor necrosis factor

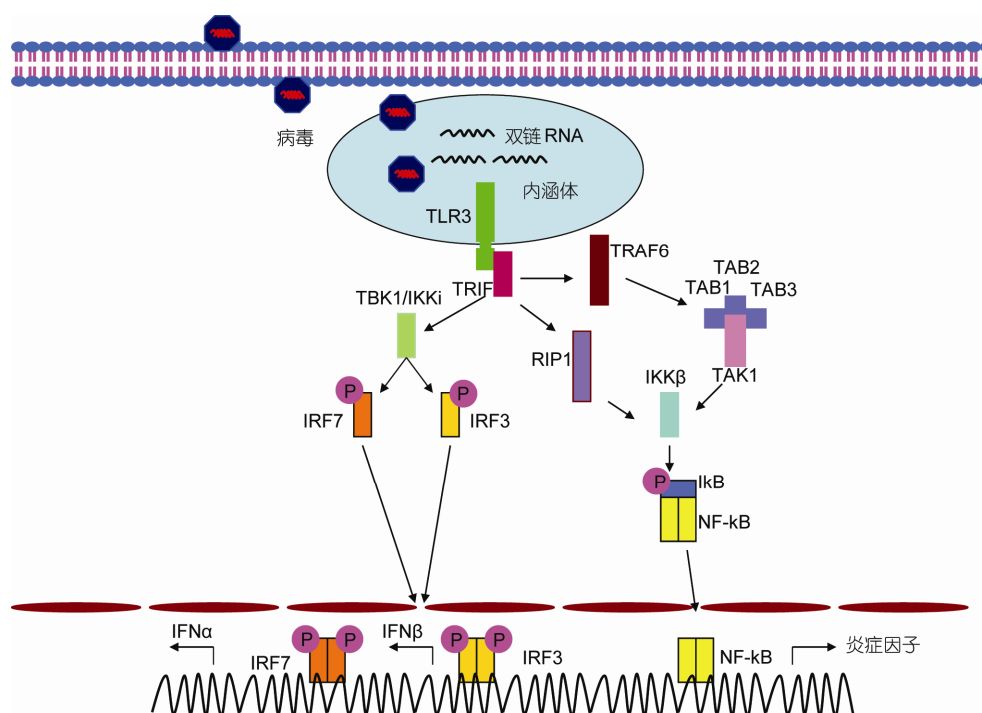


图 1 TLR3 所介导的抗病毒天然免疫信号通路

TLR3 主要分布在常规树突细胞的内涵体上. 在识别了病毒核酸之后, TLR3 招募接头蛋白 TRIF, 一方面通过激活 TBK1 或 IKKi 活化转录因子 IRF3 或 IRF7, 最终诱导 I 型干扰素的表达; 另一方面, 通过激活 IKKs 活化转录因子 NF-κB, 最终诱导一系列炎症因子的表达

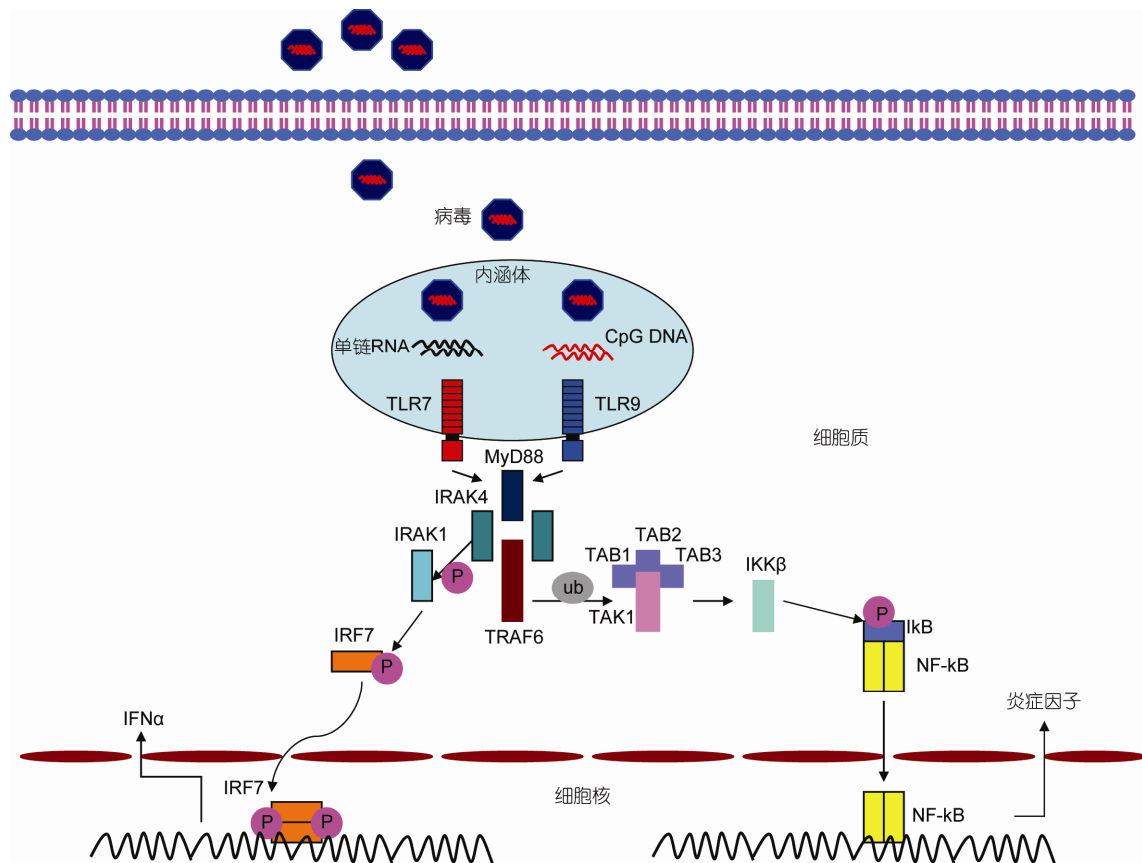


图 2 TLR7 和 TLR9 所介导的抗病毒天然免疫信号通路

TLR7 和 TLR9 主要分布在浆细胞样树突状细胞的内涵体上. 在被病毒或细菌的核酸激活以后, TLR7 或 TLR9 可以招募 MyD88, 进而活化 IRAKs 和 TRAF6, 最终激活转录因子 IRF7 和 NF-κB, 诱导 IFN α 等细胞因子的表达

receptor-associated factor 6). TRAF6 被激活后一方面自身发生泛素化, 另一方面引起 NEMO(NF-kappa-B essential modulator)的泛素化从而激活 IKK(Ik β kinase)激酶复合体^[10]. 同时 TRAF6 也可以激活 TAK1(transforming growth factor- β -activated kinase 1), TAB1(TAK1 binding protein 1)及 TAB2 所形成的复合体, 被激活的 TAK1 随后磷酸化 IKK β , 从而引起 IKK 激酶复合体的活化^[10]. 被活化了的 IKK 激酶复合体进而激活转录因子 NF- κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), 从而诱导各种抗病毒细胞因子的产生. 此外, TRAF6 还可以直接和 MyD88 相互作用, 招募 IRAK1 磷酸化转录因子 IRF7(interferon regulatory factor 7), 诱导 IFN- α (interferon- α)的产生^[11](图 2).

TLR3 不同于其他 4 个受体蛋白, 在被病毒双链 RNA 激活以后, TLR3 招募接头蛋白 TRIF, 介导一条

MyD88 非依赖性的信号通路. TRIF(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β)被激活后可以直接和 RIP1(receptor-interacting protein 1)相互作用激活 NF- κ B, 引起如(interleukin-8, IL8)等细胞因子的产生; 同时它还可以和 TBK1(TANK-binding kinase 1)相结合, 从而引起 IRF3 和 IRF7 的活化, 进而诱导 I 型 IFN 的产生^[12](图 1).

2 RLH 介导的抗病毒天然免疫信号通路

RIG-I 样解旋酶受体家族主要由 3 个成员组成: RIG-I(又称 DDX58, DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)box polypeptide 58), MDA5(melanoma differentiation associated protein 5)(又称 IFIH1, interferon induced with helicase C domain 1)和 LGP2(laboratory of genetics and physiology 2). 结构上, RIG-I 和 MDA5 在 N 端含有两个

CARD(caspase activation and recruitment domain)结构域, 一个 Helicase 结构域和 C 端的一个 RD 结构域, 而 LGP2 缺少 N 端的 CARD 结构域^[13,14]. RIG-I 样解旋酶受体家族全部存在于胞质内, 主要负责识别细胞内的病毒成分. 病毒入侵宿主细胞之后, 随着其生命活动的进行, 会在细胞内产生大量的 RNA. 于是 RIG-I 和 MDA5 通过其 Helicase 结构域识别这些病毒产生的 RNA, 然后通过 CARD 结构域介导与其他蛋白的相互作用, 从而激活下游的信号通路. 由于 LGP2 缺少 N 端的 CARD 结构域, 因此它可以识别并结合病毒 RNA, 但无法将信号传递下去, 所以它主要作为一个抑制因子在 RIG-I/MDA5 所介导的天然免疫信号通路中起负调控作用^[13].

进入到细胞内的 RNA 病毒主要被 RIG-I 和 MDA5 识别, 从而引起 I 型 IFN 和炎症因子的产生 (图 3). 通过对 *RIG-I* 和 *MDA5* 基因缺失小鼠的研究,

发现这两个基因对于 RNA 病毒所引起的天然免疫反应, 尤其是 I 型 IFN 的产生起着不可或缺的作用. 例如, *RIG-I* 基因敲除的细胞丧失了对副黏病毒、水泡性口炎病毒和流感病毒的抵抗能力, 无法诱导产生 I 型 IFN^[15]; 而 *MDA5* 基因敲除的细胞丧失了对脑心肌炎病毒和 Theiler 病毒的抵抗能力, 无法启动相应的抗病毒天然免疫反应^[16]. 此外, 通过对 *RIG-I* 和 *MDA5* 基因敲除小鼠的对比性研究, 发现这两个基因在识别病毒的机制上存在不同, 两者的功能并不是冗余的. 首先在识别的病毒种类上, RIG-I 主要负责识别反义链单链 RNA 病毒, 如新城疫病毒、狂犬病毒、麻疹病毒和流感病毒等; 而 MDA5 主要负责识别小核糖核酸病毒, 如脑心肌炎病毒等; 其次, 在所识别的病毒 RNA 长度上两者也有着不同偏好, RIG-I 偏向于识别短链 RNA, 而 MDA5 偏向于识别长链 RNA^[17].

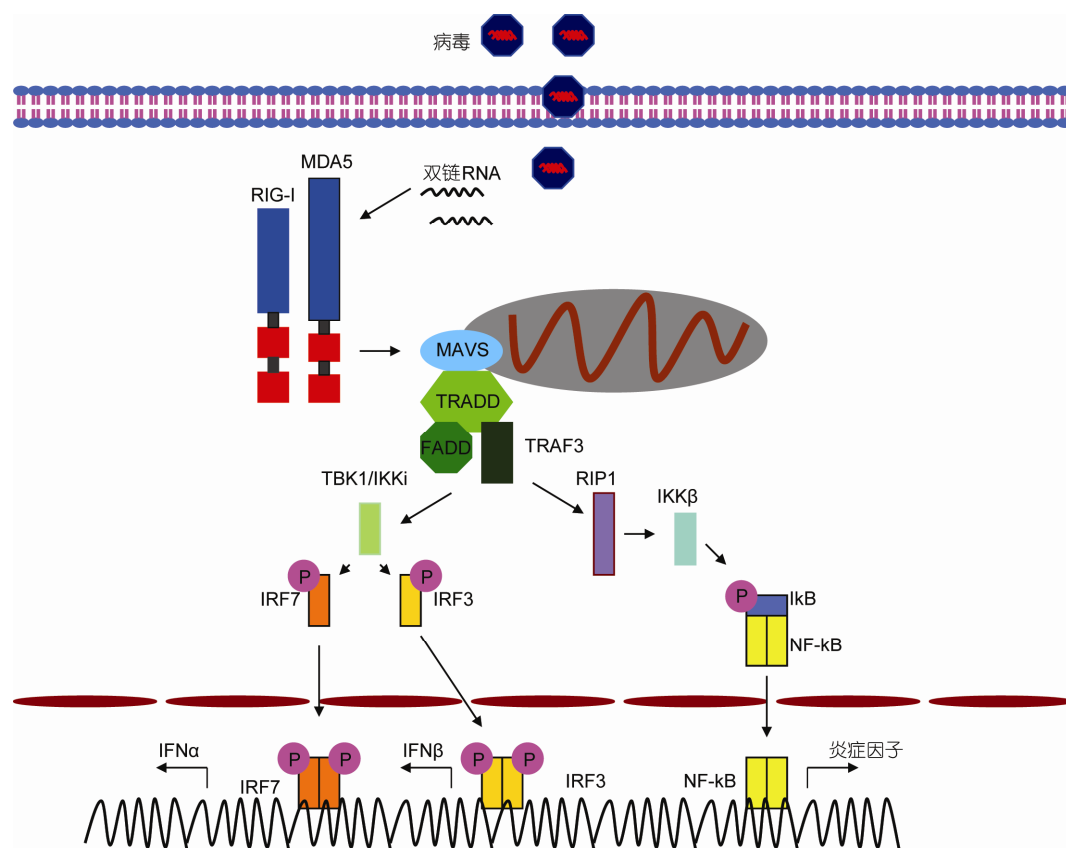


图 3 RLH 介导的抗病毒免疫信号通路

RIG-I 和 MDA5 识别病毒的核酸后, 激活下游的接头蛋白 MAVS, MAVS 招募 TRAF3 或 TRAF6 形成功能复合体, 从而进一步激活激酶 TBK1/IKKi 或 IKKs. TBK1/IKKi 使得 IRF3 或 IRF7 发生磷酸化, 诱导 I 型 IFN 的表达; 而 IKKs 通过激活 NF-κB, 诱导一系列炎症因子的表达

RIG-I 和 MDA5 通过它们各自的 Helicase 感应到入侵病毒的 RNA 之后, 将信号传递给了一个重要的接头蛋白分子 MAVS(mitochondrial antiviral signaling protein)^[18](图 3). MAVS 是一个定位在细胞线粒体表面的膜蛋白, 又被称为 CARDIF(CARD adaptor inducing IFN- β), IPS-1(IFN- β promoter stimulator 1)或者 VISA(virus-induced signaling adapter)^[19~21]. 通过结构分析发现, 在它的 N 端含有一个 CARD 结构域, 正是通过这个 CARD 结构域 MAVS 与 RIG-I 和 MDA5 发生直接的相互作用, 从而接受来自上游的信号. 基因敲除实验表明, MAVS 在 RNA 病毒所引起的天然免疫反应中起着承上启下的重要作用. MAVS 缺失之后, 细胞将完全丧失对绝大部分 RNA 病毒的反应和抵抗能力^[22].

据文献^[23]报道, NLRX1(NLR family member X1, 又称为 NOD9, nucleotide-binding oligomerization domain containing 9)可以和 MAVS 发生相互作用. NLRX1 也定位在线粒体的外膜上, 在细胞内过量表达 NLRX1 可以很强烈地抑制病毒所引起的 I 型 IFN 的产生, 通过相关的分子生物学分析, NLRX1 主要通过阻碍 RIG-I/MDA5 和 MAVS 之间的相互作用从而抑制 MAVS 介导的信号通路.

MAVS 在被 RIG-I/MDA5 激活之后, 一方面开始招募 TRADD(TNFRSF1A-associated via death domain), TRADD 继而招募 FADD(Fas(TNFRSF6)-associated via death domain)和 TRAF3 等分子从而形成一个大的功能复合体, 此复合体可以激活 TRAF3 下游的两个很重要的激酶 TBK1 和 IKK-i(又称为 IKK ϵ). TBK1/IKK-i 被激活以后将使 IRF3 和 IRF7 这两个对于 I 型 IFN 产生很重要的转录因子发生磷酸化, 继而形成二聚体. IRF3/IRF7 形成二聚体之后将迅速进入细胞核内, 与相应的顺式作用元件相互作用, 从而最终诱导 I 型 IFN 的产生. 另一方面, MAVS 还可通过其形成的复合体激活 IKK α , IKK β 和 IKK γ 所组成的复合体, 从而活化转录因子 NF- κ B, 诱导大量促炎症因子的产生, 如 IL8(图 3).

3 NLR 和 HIN-200 家族成员介导的抗病毒天然免疫信号通路

近年来, 大量的研究显示, NOD 样蛋白受体家族在胞内 DNA 诱导的天然免疫反应中发挥着重要作用. 与 TLR7, TLR9 等受体不同的是, NOD 样蛋白受体家

族在受到胞内 DNA 刺激以后不会激活 I 型干扰素信号通路, 而是激活炎症小体(inflammasome)相关的天然免疫信号通路, 最终诱导 IL-1 β 的成熟与分泌^[24]. 目前, 在人体中共发现了 22 个 NOD 样蛋白受体家族成员, 其中研究较清楚的有 NLRP1(NLR family pyrin domain containing 1), NLRP3 和 IPAF(ICE-protease activating factor). NLRP1 主要负责识别如 *Bacillus anthracis* 等细菌, NLRP3 主要负责识别环境压力和危险信号相关的模式分子^[24]. NLRP3 在感知外界相关信号的刺激后会激活一个重要的接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD), ASC 接着会和 Caspase-1 形成炎症小体, 促进 IL-1 β 的前体发生剪切, 变为有活性的蛋白并分泌到细胞外^[25]. 与 NLRP3 不同, NLRP1 和 IPAF 在被激活后可以与 Caspase-1 直接相互作用从而促使 IL-1 β 的成熟, 诱导一条 ASC 非依赖性的信号通路^[26].

AIM2(absent in melanoma 2)是最近几年才被发现的 HIN-200(hematopoietic interferon-inducible nuclear antigens with 200 amino acid repeats)家族成员^[27]. 4 个实验室同时发现它主要作为胞内 DNA 受体介导炎症小体信号通路^[28~31]. AIM2 结构上由一个 PYD (pyrin domain)结构域和一个 HIN-200 结构域组成. 胞内 DNA 通过其 HIN-200 结构域与 AIM2 发生相互作用, 从而使得 AIM2 的 PYD 结构域活化, 招募 ASC 并激活 Caspase-1, 促使 IL-1 β 的成熟(图 4). 基因敲除实验显示, AIM2 所介导的信号通路与胞内 DNA 所诱发的 I 型 IFN 信号通路互不影响, 在 AIM2 基因缺失的小鼠体内 DNA 所诱导的 I 型干扰素的产生不受任何影响, 但其所诱导的炎症小体信号通路受到极大地抑制, IL-1 β 成熟体的产生数量极大地降低^[32].

上述结果说明, 不同的 DNA 受体在响应外界刺激时会激活不同的天然免疫信号通路, 使如 IL-1 β 或 I 型 IFN 等各种细胞因子产生, 从而达到抵抗外界病原体入侵的目的.

4 ERIS(STING/MITA)介导的抗病毒天然免疫信号通路

通过荧光素酶报告基因筛选系统, 迈阿密大学 Glen Barber 实验室^[33]、武汉大学舒红兵教授实验室^[34]

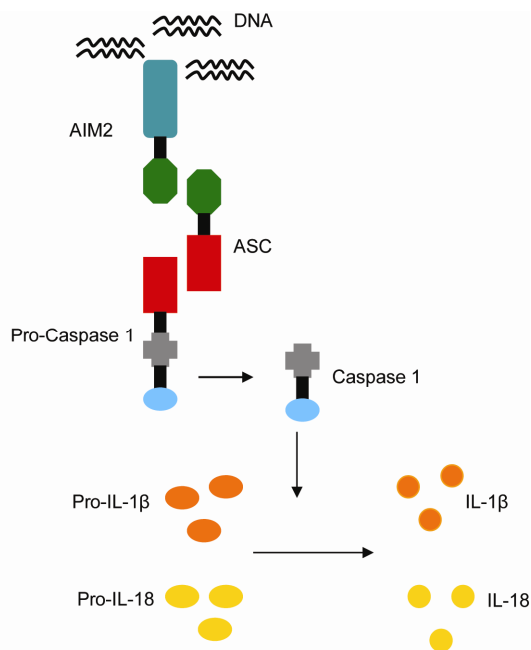


图4 AIM2介导的抗病毒免疫信号通路

AIM2在识别进入细胞的核酸以后招募ASC等形成炎症小体,从而催化细胞内的Pro-IL-1 β 和Pro-IL-18剪切为成熟形式的IL-1 β 和IL-18

及本实验室^[35]共同发现了一个参与DNA诱导天然免疫反应的重要接头蛋白ERIS(又名STING, stimulator of interferon genes 或 MITA, mediator of IRF3 activation). ERIS是一个定位于内质网上的膜蛋白,有4个跨膜区,它在DNA或病毒感染所诱导的I型干扰素产生过程中发挥着不可或缺的作用(图5).通过对ERIS基因敲除小鼠的研究,发现ERIS基因缺失的小鼠对于细菌来源DNA、病毒DNA、哺乳动物来源DNA及各种DNA病毒感染,如HSV-1(herpes simplex virus 1)等的反应极大地降低,I型干扰素的产生受到了极大地抑制^[36].进一步的分子生物学实验数据显示,ERIS在TBK1及IRF3的上游发挥作用^[35].在受到胞内DNA刺激后,ERIS首先形成二聚体活性形式,然后招募TBK1及IRF3形成功能复合体,进而激活IRF3,促使IRF3入核,诱导I型干扰素的产生^[34,35](图5).

然而生化实验表明,ERIS并不与DNA分子直接结合,这说明尽管ERIS对于DNA诱导的天然免疫信号通路是必需的,但是它依然不是DNA受体,它只是作为一个接头蛋白起作用,那么在它的上游必然

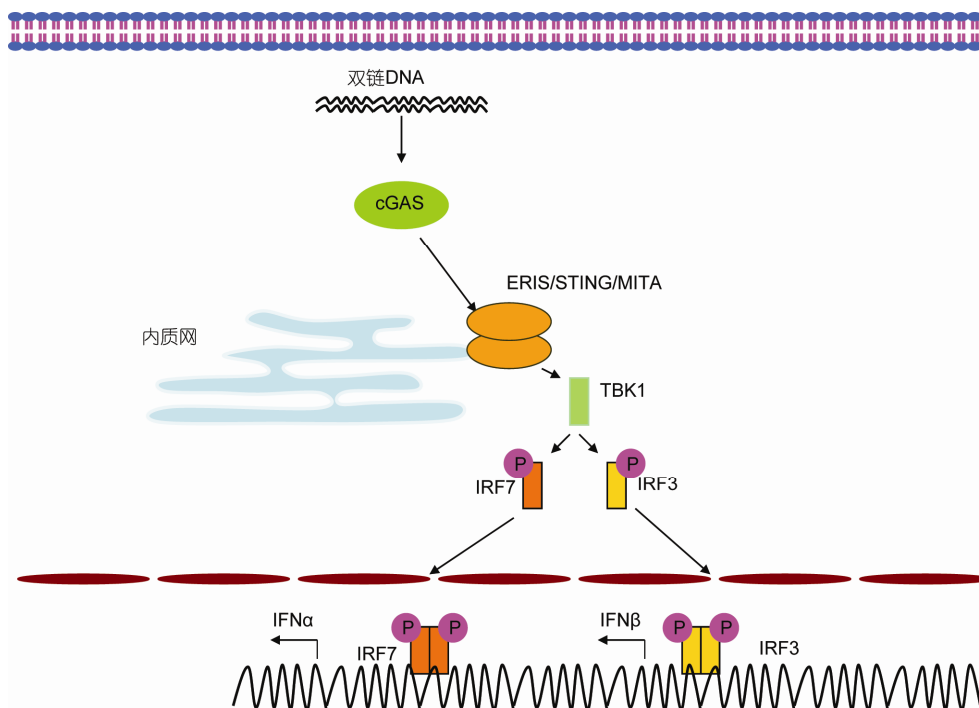


图5 ERIS介导的抗病毒天然免疫信号通路

细胞内的cGAS蛋白可以直接结合进入细胞的外界DNA,然后催化生成第二信使cGAMP等;cGAMP等可以被定位在内质网上的接头蛋白ERIS所识别,随后ERIS招募TBK1等形成功能复合体激活下游的转录因子IRF3等,最终上调I型IFN等一系列抗病毒因子的表达

还存在着一个直接识别 DNA 的受体. 随着近几年来人们对于 ERIS 上游受体蛋白的深入研究, 对于胞内 DNA 病毒诱导的天然免疫信号通路有了一个较完整的认识. 如陈志坚实验室发现一个被称为 cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) 的蛋白可以作为 DNA 受体与 ERIS 一起介导识别胞内 DNA 的天然免疫信号通路^[37,38](图 5). 他们的研究表明, cGAS 与 DNA 接触以后可以催化合成 cGAMP(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate), cGAMP 作为一种第二信使可以被 ERIS 识别, 从而激活下游的信号通路.

另有研究表明, HSV-1 感染会引起 ERIS 细胞定位的改变, ERIS 会很快地从内质网转移到高尔基体上, 并且这个过程可能和 ERIS 的泛素化有关. 然而 ERIS 转运的详细机制还有待研究, 其亚细胞定位的改变对于 ERIS 功能的影响还需要进一步实验的确认.

5 总结

随着近十几年人们对抗病毒天然免疫系统的

深入研究, 发现了多条抗病毒天然免疫信号通路, 主要分为 Toll 样受体依赖的信号通路和 Toll 样受体非依赖性的信号通路. Toll 样受体依赖的信号通路中主要由 TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 和 TLR9 所介导的信号通路构成, 而 Toll 样受体非依赖性的信号通路主要由 RLH 家族、NLR 和 HIN-200 家族及 ERIS 所介导的信号通路构成. 其中对于 DNA 病毒识别信号通路的研究是近几年的热点.

尽管近十几年来对抗病毒天然免疫系统的大量研究, 人们对抗病毒天然免疫的信号网络有了较清楚的认识, 但是依旧有很多重要的问题值得探究. 例如, 当机体面对具体的病原微生物入侵时是如何利用这些错综复杂的信号通路的? 这些信号通路之间是怎样相互协作和制约的? 作为抵抗病原微生物入侵的第一道防线, 抗病毒天然免疫信号系统与适应性免疫之间存在着怎样的关系? 只有对以上这些问题进行深入的科学研究才可能真正地了解整个机体抵抗病毒和其他病原微生物的机制.

参考文献

- 1 Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*, 1996, 86: 973–983
- 2 Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science*, 1998, 282: 2085–2088
- 3 Seth R B, Sun L, Chen Z J. Antiviral innate immunity pathways. *Cell Res*, 2006, 16: 141–147
- 4 Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett*, 2003, 85: 85–95
- 5 Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*, 2000, 408: 740–745
- 6 Li S, Strelow A, Fontana E J, et al. IRAK-4: a novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 5567–5572
- 7 Suzuki N, Suzuki S, Duncan G S, et al. Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4. *Nature*, 2002, 416: 750–756
- 8 Muzio M, Ni J, Feng P, et al. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling. *Science*, 1997, 278: 1612–1615
- 9 Kobayashi K, Hernandez L D, Galán J E, et al. IRAK-M is a negative regulator of toll-like receptor signaling. *Cell*, 2002, 110: 191–202
- 10 Muroi M, Tanamoto K. TRAF6 distinctively mediates MyD88- and IRAK-1-induced activation of NF-kappaB. *J Leukoc Biol*, 2008, 83: 702–707
- 11 Ye H, Arron J R, Lamothe B, et al. Distinct molecular mechanism for initiating TRAF6 signalling. *Nature*, 2002, 418: 443–447
- 12 Nasirudeen A M, Wong H H, Thien P, et al. RIG-I, MDA5 and TLR3 synergistically play an important role in restriction of dengue virus infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5: e926
- 13 Komuro A, Horvath C M. RNA- and virus-independent inhibition of antiviral signaling by RNA helicase LGP2. *J Virol*, 2006, 80: 12332–12342
- 14 Takeuchi O, Akira S. MDA5/RIG-I and virus recognition. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20: 17–22
- 15 Wang Y, Zhang H X, Sun Y P, et al. *Rig-I*^{-/-} mice develop colitis associated with down regulation of Gai2. *Cell Res*, 2007, 17: 858–868
- 16 Loo Y M, Fornek J, Crochet N, et al. Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity. *J Virol*, 2008, 82: 335–345
- 17 Kato H, Takeuchi O, Mikamo-Satoh E, et al. Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic

- acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. *J Exp Med*, 2008, 205: 1601–1610
- 18 Seth R B, Sun L, Ea C K, et al. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF3. *Cell*, 2005, 122: 669–682
- 19 Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature*, 2005, 437: 1167–1172
- 20 Kawai T, Takahashi K, Sato S, et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol*, 2005, 6: 981–988
- 21 Xu L G, Wang Y Y, Han K J, et al. VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN- β signaling. *Mol Cell*, 2005, 19: 727–740
- 22 Kumar H, Kawai T, Kato H, et al. Essential role of IPS-1 in innate immune responses against RNA viruses. *J Exp Med*, 2006, 203: 1795–1803
- 23 Allen I C, Moore C B, Schneider M, et al. NLRX1 protein attenuates inflammatory responses to infection by interfering with the RIG-I-MAVS and TRAF6-NF- κ B signaling pathways. *Immunity*, 2011, 34: 854–865
- 24 Chen G, Shaw M H, Kim Y G, et al. NOD-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 365–398
- 25 Savage C D, Lopez-Castejon G, Denes A, et al. NLRP3-inflammasome activating DAMPs stimulate an inflammatory response in glia in the absence of priming which contributes to brain inflammation after injury. *Front Immunol*, 2012, 3: 288
- 26 Sutterwala F S, Flavell R A. NLRC4/IPAF: a CARD carrying member of the NLR family. *Clin Immunol*, 2009, 130: 2–6
- 27 Roberts T L, Idris A, Dunn J A, et al. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA. *Science*, 2009, 323: 1057–1060
- 28 Fernandes-Alnemri T, Yu J W, Datta P, et al. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*, 2009, 458: 509–513
- 29 Fernandes-Alnemri T, Yu J W, Juliana C, et al. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol*, 2010, 11: 385–393
- 30 Jones J W, Kayagaki N, Broz P, et al. Absent in melanoma 2 is required for innate immune recognition of *Francisella tularensis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 9771–9776
- 31 Rathinam V A, Jiang Z, Waggoner S N, et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol*, 2010, 11: 395–402
- 32 Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature*, 2009, 458: 514–518
- 33 Ishikawa H, Barber G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signaling. *Nature*, 2008, 455: 674–678
- 34 Zhong B, Yang Y, Li S, et al. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity*, 2008, 29: 538–550
- 35 Sun W, Li Y, Chen L, et al. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 8653–8658
- 36 Ishikawa H, Ma Z, Barber G N. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*, 2009, 461: 788–792
- 37 Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*, 2012, 339: 786–791
- 38 Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*, 2012, 339: 826–830

Progress in Antiviral Innate Immunity

SUN Hui & JIANG ZhengFan

State Key Laboratory of Protein and Plant Gene Research, School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China

Viruses are small infectious particles that only replicate inside the living cells of the hosts. When infected by viruses, the immune system of the hosts will be activated to defense against these invaders. In vertebrates, there are two immune systems, the adaptive immune system and the innate immune system. While the adaptive immune system is composed of highly specialized, systemic cells and processes that eliminate or prevent pathogen growth, the innate immune system defends the host from virus infection through widely expressed pattern recognition receptors and rapid production of downstream cytokines. Being the first line of the host defense and the prerequisite of adaptive immunity, the innate immune system plays a significant role in antiviral immune responses.

virus, innate immunity, TLR, RLH, NLR, HIN200, ERIS

doi: 10.1360/052013-285