



cGAS功能研究进展

王卓, 赵孟孟, 刘海鹏*

上海市肺科医院, 临床医学转化中心, 上海 200433

* 联系人, Email: haipengliu@tongji.edu.cn

收稿日期: 2021-11-05; 接受日期: 2022-01-28; 网络版发表日期: 2022-06-14

国家自然科学基金(批准号: 81922030, 81770006)和上海市曙光计划项目(批准号: 20SG19)资助

摘要 固有免疫作为机体抵抗病原微生物的重要免疫防线, 主要依赖免疫细胞表面或者细胞内部的模式识别受体识别病原微生物. 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是一种重要的模式识别受体, 在多种免疫相关疾病中发挥重要的调控作用. 本文首先阐述了cGAS的演化过程、亚细胞定位以及其识别DNA调节免疫应答的经典功能. 此外, 本文重点总结了cGAS免疫调控之外的全新功能, 主要包括其在细胞衰老、细胞凋亡、细胞自噬、细胞干性、DNA复制、DNA损伤修复、血管新生、微核自噬以及胞外环核苷二磷酸识别等生理和病理过程中的调控作用, 展现了cGAS功能和调控方式的多样化以及其作为重要靶标在未来临床应用中的潜在价值.

关键词 cGAS, STING, DNA识别, 固有免疫

先天免疫也称为固有免疫, 是机体抵御病原微生物的重要防线. 当机体被病原微生物入侵时, 固有免疫依靠免疫细胞表面或者内部的模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP), 从而激活机体免疫反应抵抗病原微生物感染. 这种PRRs介导的对病原微生物的感知有助于机体及时清除入侵的病原微生物, 防止机体损伤^[1]. 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是一种经典的PRRs, 其主要识别胞浆内的DNA. cGAS结合DNA后激活其酶活性, 利用GTP和ATP合成环鸟苷一磷酸腺苷一磷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP). cGAMP与位于内质网上的干扰素刺激基因(stimulator

of interferon genes, STING)结合, 引起STING由内质网向高尔基体的迁移. 在这期间, STING招募I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)和TANK结合激酶(TANK binding kinase 1, TBK1), 激活重要的转录因子: 核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3). 激活的NF- κ B和IRF3由胞浆进入细胞核, 启动包括干扰素 β (interferon- β , IFN- β)在内的相关细胞因子的表达, 进而调节免疫反应^[2]. cGAS通过激活机体免疫反应, 在病原微生物感染、自身免疫性疾病以及肿瘤等多种疾病中发挥关键作用. 本文主要在cGAS经典DNA识别功能的基础上, 对其演化、定位、新功能以及在靶向治疗中的应用前景进行概述, 展现了cGAS在不同微环境中的功能和调节机制的多样性.

引用格式: 王卓, 赵孟孟, 刘海鹏. cGAS功能研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 262–273

Wang Z, Zhao M M, Liu H P. Progress in functional characterization of cGAS (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 262–273, doi: [10.1360/SSV-2021-0404](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0404)

1 cGAS经典的DNA识别功能

2008年, 学者们先后在内质网(endoplasmic reticulum, ER)中发现了一种新的先天免疫调节关键蛋白质——STING^[3,4], 它能够被DNA激活, 发挥免疫调节作用^[2,5]. 研究发现, STING并不与DNA直接结合, 而是和细胞内第二信使, 如细菌产生的环鸟苷二磷酸(cyclic di-GMP, c-di-GMP)和环腺苷二磷酸(cyclic di-AMP, c-di-AMP)结合, 发生构象改变, 招募下游信号分子激活固有免疫反应^[6]. 然而, 在哺乳动物中, STING的激活方式直到2012年才被揭示. 华人杰出科学家陈志坚教授团队发现了来源于后生动物体内的cGAMP, 它作为一种内源性第二信使, 能够与STING结合并启动下游I型干扰素应答, 激活固有免疫反应^[7]. 随后, 该团队通过生化分离和定量质谱等方法从小鼠成纤维细胞系L929中鉴定出催化cGAMP合成的酶, 并将它命名为cGAS^[8]. cGAS的发现为固有免疫激活调控机制的研究, 尤其是DNA介导的免疫调节机制的研究打开了一扇全新的大门, 是固有免疫研究史上里程碑式的发现.

1.1 cGAS识别的DNA来源

机体的非健康条件, 包括病原微生物感染、基因组或线粒体损伤等都可能使DNA暴露到细胞质中, 这些进入细胞质的DNA被cGAS识别结合, 并进一步启动信号级联反应. 因此, 细菌或病毒等病原体的外源性DNA是激活cGAS的重要PAMP. 此外, 宿主自身产生的内源性DNA, 包括基因组DNA、线粒体DNA、微核中DNA等均可激活cGAS引发固有免疫反应^[9].

从结构层面来说, cGAS对双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)的识别能力较强. 同时, cGAS与dsDNA的结合强度主要取决于dsDNA的长度, 而与其核苷酸序列和组成无关. 相对于dsDNA, cGAS对单链DNA(single-stranded DNA, ssDNA)的识别能力较弱, 一般情况下不识别RNA^[10]. 然而, Herzner等人^[11]发现, cGAS可以被来自人类I型免疫缺陷病毒的ssDNA以浓度依赖的方式激活, 特别是Y型DNA. 此外, 大量DNA病毒的生命周期中存在的RNA:DNA杂交链也可以显著激活cGAS^[12]. 以上研究表明, dsDNA, ssDNA以及RNA:DNA杂交链在一定条件下都可被cGAS所识别, 从而激活固有免疫反应.

1.2 cGAS活化的方式与结构学基础

cGAS是一种由522个氨基酸组成的蛋白, 它的N端结构域由第1~160位氨基酸组成, 可能含有两个不同的DNA结合位点^[8]. cGAS的C端由第161~522位氨基酸组成, 包括一个NTase核心结构域和一个首次在秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)中发现的高度保守的Male Abnormal 21(Mab21)结构域^[13]. 当Mab21结构域部分缺失时, cGAS失去诱导IFN- β 表达的能力, 说明它在cGAS功能中发挥重要作用^[8]. Mab21结构域由两部分组成: 第一部分由2个 α 螺旋环绕2个 β 折叠构成, 第二部分则含4个 α 螺旋. 两部分之间由一个脊柱样的 α 螺旋、两个连接螺旋和一个活性位点连接. 在活性位点的对面, 存在一个内凹平台, 平台的一端是“锌指”结构. 在识别DNA过程中, cGAS交联形成二聚体, 结合DNA的磷酸糖主链, DNA双链连接在cGAS的脊柱样 α 螺旋和锌指结构上, cGAS的二聚体在DNA旁以头对头的形式形成梯状网结构, 最终形成2:2的复合物^[13]. 当cGAS与DNA相互结合后, 构象发生明显变化——催化位点移位并打开催化口袋, ATP和GTP进入口袋, cGAS发挥酶活性将ATP和GTP催化合成cGAMP. 合成的cGAMP进入细胞质与ER膜上的STING结合. STING在与cGAMP结合前预形成一个由二聚体组成的V形包裹, 两个STING的C端结构域(C-terminal domain, CTD)暴露在细胞质内. 当cGAMP结合后, STING的构象发生改变, V型二聚体变得更加封闭, 并形成一个覆盖在cGAMP上的盖子, 保持两者结合的稳定. 与cGAMP结合后, STING从内质网向高尔基体转移, 募集下游的TBK1和IKKs, 启动包括I型干扰素在内的相关细胞因子的表达^[14].

生物大分子的分相分离作为细胞内生化反应的聚集分割机制, 参与细胞生命活动的各个阶段和过程. cGAS介导的固有免疫激活同样受到相分离的调节. cGAS的N端带有正电荷且无序, 这能够促进其与带负电的DNA结合, 导致cGAS-DNA复合物的液-液相分离. 这种cGAS-DNA复合物的相分离创造了一个相对独立的环境, 能够避免cGAS被负调因子如核酸外切酶TREX1, BAF等所抑制, 促进了cGAMP的产生和固有免疫信号的转导. 长序列的DNA比短序列的DNA更能促进cGAS-DNA复合物的液-液相分离, 从而增强cGAS的酶活性, 这也就解释了为什么cGAS的激活程

度与DNA的序列长度有关^[15]. cGAS-DNA复合物的液-液相分离对cGAMP的产生和固有免疫的激活是必要的, 而一些病毒恰恰通过破坏这种相分离机制实现免疫逃逸. Gao团队^[16]发现, α -和 γ -疱疹病毒分别通过表达ORF52和VP22蛋白, 破坏cGAS-DNA复合物的液-液相分离, 从而抑制固有免疫激活实现免疫逃逸, 这为探究宿主与病原微生物的相互作用提供了新思路.

1.3 cGAS经典的固有免疫调控功能

在早期研究中, cGAS通路对固有免疫的调控是其最经典的功能(图1). 此信号通路的激活在机体抵御病毒和细菌感染过程中发挥重要作用. Iampietro等人^[17]研究发现, 抑制cGAS或STING功能均会导致机体对尼帕病毒和麻疹病毒的抵抗能力显著下降. Reinert等人^[18]研究表明, 控制I型单纯疱疹病毒感染的IFN- β 的产生依赖于cGAS-STING途径. 除病毒外, 多种细菌如沙眼衣原体^[19]、结核分枝杆菌^[20]、单核细胞增多性李斯特菌^[21]以及淋病奈瑟球菌^[22]等感染导致的IFN- β 的表达升高同样依赖于cGAS. 因此, cGAS-STING信号通路对抵抗病原微生物感染至关重要.

cGAS-STING信号通路也可促进抗肿瘤免疫应答.

肿瘤细胞中DNA更容易进入细胞质, 从而进一步增强cGAS-STING信号通路的激活, 调节肿瘤免疫微环境. 近年来, 阻断免疫检查点在抑制肿瘤方面取得了显著成效. 然而, 大多肿瘤患者对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗无应答, 甚至出现超进展. 后期研究发现, cGAS-STING通路在阻断免疫检查点治疗肿瘤中也起到关键调控作用, 激活cGAS-STING信号通路可以显著促进ICIs的治疗效果^[23,24].

2 cGAS的演化

基因同源性分析发现, cGAS的同源序列最早出现在原生动物领鞭毛虫(*M. brevicollis*)基因组内, *M. brevicollis*也是所有原生动物基因组内目前发现唯一含有cGAS同源序列的生物^[25]. 进一步分析发现, 远古后生动物中cGAS的功能可能不同于哺乳动物, 即并不作为DNA识别受体发挥作用. 随着后生动物的进化, cGAS基因在线虫类和扁虫(*Schistosoma mansoni*)中消失^[25]. 2019年, Kranzusch团队发现, 细菌中存在cGAS/DncV样核苷酸转移酶(cGAS/DncV-like nucleotidyltransferases, CD-NTases), 这是一类结构较保守的酶.

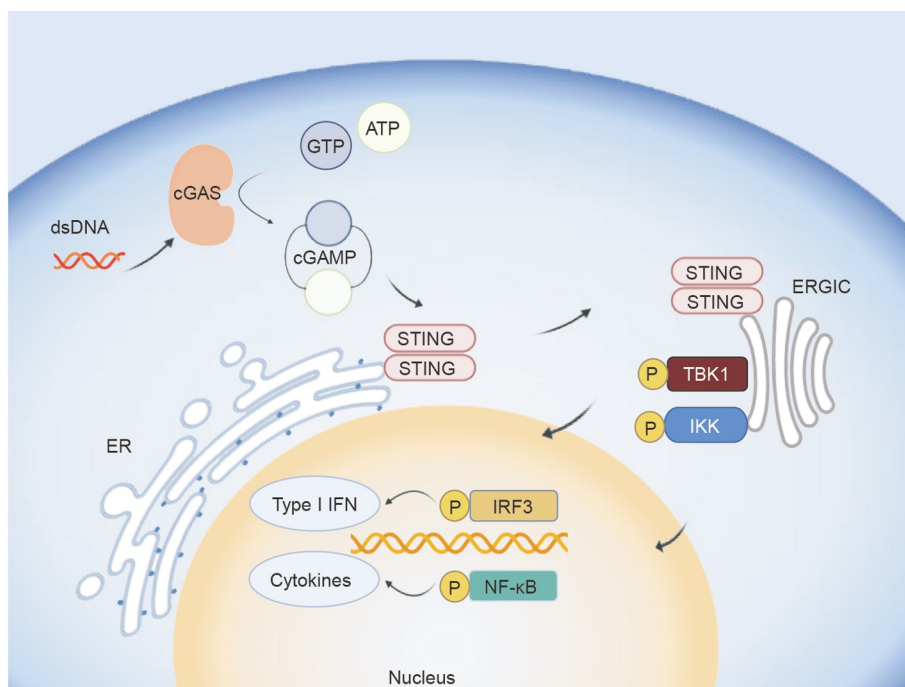


图1 cGAS的经典信号通路激活

Figure 1 The canonical signaling pathway activation of cGAS

CD-NTases能够利用嘧啶和嘌呤合成不同种类的环二核苷酸和少见的环三核苷酸cAAG, 它们激活不同受体调节宿主的生命活动^[26]. 该团队同样从步甲科的赤拟谷盗(*Tribolium castaneum*)中筛选出与人类cGAS结构和功能非常接近的蛋白XP_969398.1. 它虽缺乏人类cGAS结构中独特的锌指结构和C端的一条 α 螺旋, 但其他结构与人类cGAS较相似, 都具有一个保守的凹槽样结构. 通过对XP_969398.1进一步筛选, 该团队发现果蝇基因组中存在编码cGAS样受体(cGAS-like receptor, cGLR)的基因. 与人类cGAS不同的是, 果蝇cGLR识别和结合dsRNA而非DNA, 产生一种全新的3'2'-cGAMP, 发挥免疫调节作用. *Lucilia cuprina*, *Drosophila eugracilis*, *Drosophila erecta*和*Drosophila simulans*四个种属果蝇的cGLR均可识别dsRNA, 证明这一基因在昆虫中的保守性^[27]. 尽管黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)中的CG7194与cGAS高度同源^[25], 但它不具有酶活性. 根据CG7194, Holleufer等人^[28]从黑腹果蝇中筛选出另外两种cGLR, 分别由CG12970和CG30424基因编码, 命名为cGLR1和cGLR2. cGLR1能够识别dsRNA生成3'2'-cGAMP, 而cGLR2生成3'2'-或2'3'-cGAMP, 二者均能激活STING和NF- κ B依赖的免疫反应, 发挥抗病毒作用. Liu等人^[29]以人类cGAS为基因序列进行分析, 从斑马鱼(*Barchydanio rerio*)基因组数据库中检索到两个cGAS同源基因(*DrcGASa*和*DrcGASb*). *DrcGASa/b*基因分别由5/6个外显子和4/5个内含子组成, 位于13/19染色体上的4212/5916 bp基因组片段. *DrcGASa/b*蛋白与哺乳动物cGASs具有相似的结构域, 包括一个N端结构域、一个NTase结构域、一个Mab21结构域和一个C端结构域. 与哺乳动物cGASs相比, *DrcGASa/b*具有整体保守的三级结构, 该结构包括三个DNA结合表面, 一个二聚体界面和一个cGAMP催化口袋. 这两个基因有不同的起源, 在组织中分布稍有不同, *DrcGASa*同哺乳动物cGAS一样存在TRAF6结合基序, 而*DrcGASb*没有. 但二者均以STING依赖的方式参与IFN- β 和NF- κ B信号通路的调控^[29]. 以上研究表明, cGAS在进化过程中结构和功能存在一定的保守性, 但在不同物种中其发挥功能的机制存在差异.

3 cGAS的定位特征

cGAS作为重要的PRRs, 在固有免疫中发挥重要

的调控作用. 然而, 它的过度激活也会引起包括炎症和自身免疫性疾病在内的疾病^[30]. 因此, cGAS的精准调控对于其功能的正常发挥尤为重要. 这种精准调控不仅体现在其多样的翻译后修饰, 还体现在cGAS在细胞内亚结构中的精准定位. cGAS不同的功能往往伴随着不同的细胞定位. 研究发现, 在生理条件下, B淋巴细胞酪氨酸激酶(B-lymphoid tyrosine kinase, BLK)与cGAS在胞浆内相互作用, 引起cGAS第215位的酪氨酸发生磷酸化修饰, 进而维持cGAS的胞浆定位. 当细胞发生DNA损伤时, cGAS第215位的酪氨酸去磷酸化, 随后cGAS由胞浆转位到细胞核内, 并被招募至DNA双链断裂部位抑制同源重组介导的DNA损伤修复过程^[31]. MacKenzie等人^[32]发现, cGAS还会定位在细胞质中的微核上, 当微核核膜破裂后, cGAS会识别微核内的DNA激活固有免疫. 研究表明, cGAS更倾向于聚集在含有DNA损伤的微核上^[32], 推测其微核定位可能与微核内DNA损伤有关, 但其具体机制仍有待进一步研究. 此外, Kagan团队^[30]揭示了cGAS的细胞膜定位特点: 在人和小鼠的巨噬细胞中, cGAS在静息状态下定位于细胞膜. 机制研究发现, cGAS的N端极性较高, 在细胞质中带正电荷, 而细胞膜上的磷酸磷脂酰肌醇(phosphoinositide phosphate, PIPs)带负电^[33], cGAS的N端结构域的正电荷和PIPs的负电荷通过静电效应相结合, 从而使cGAS滞留在细胞膜上, 这种定位避免了cGAS被自身的微量DNA激活而导致自身性免疫疾病^[30]. 最近, Sun等人^[34]在HeLa和THP-1细胞的细胞质和细胞核中同时观察到cGAS的定位, 并在cGAS的169~174氨基酸位点发现了核外运信号(nuclear export signal, NES). 在该信号作用下, cGAS以染色体维持蛋白1(chromosome region maintenance 1, CRM1)依赖的方式由核入质, 识别DNA, 激活免疫信号通路. 如在体系中加入来普霉素B抑制CRM1, 或直接将NES中的氨基酸位点突变, 使cGAS进入细胞质的过程被阻断, 都会导致cGAS识别DNA的作用被抑制, 无法诱导产生干扰素, 发挥免疫激活效应, 说明cGAS在细胞质中识别和结合DNA的功能依赖于NES控制的细胞质输出. 那么, 位于细胞核内的cGAS为什么不会被核内的DNA所激活呢? 针对这个问题, 科学家研究发现细胞核内的核小体发挥至关重要的作用^[35~39]. 研究表明, cGAS通过两个保守的氨基酸残基R222和R241以纳摩尔亲和力和结合组蛋白H2A和H2B形成的酸性口袋. 这

种高亲和力结合使得核小体占据cGAS的DNA结合位点,同时保持cGAS处于单体状态避免二聚体的形成,进而抑制cGAS的激活。当cGAS与H2A和H2B的酸性氨基酸结合的关键氨基酸突变后,可以显著降低核小体对cGAS激活的抑制作用,进一步证实核小体在抑制细胞核内cGAS激活中的关键作用。然而,在细胞有丝分裂前期末,细胞核膜破裂时,cGAS的激活是否还受核小体调控仍未可知。近期,Chen团队^[40]发现在细胞有丝分裂期间,cGAS的活性仍被抑制,但其机制与核小体无关,与cGAS的过度磷酸化相关。有丝分裂过程中,一方面,cGAS的N端被包括极光激酶B(aurora kinase B, AKB)在内的有丝分裂激酶过度磷酸化,使cGAS失去感知核染色质的能力;另一方面,有丝分裂期间cGAS活化所必需的寡聚化过程被抑制。这两种平行机制共同阻止了cGAS在有丝分裂期间的激活^[40]。综上所述,cGAS在细胞内定位的精确调控既可以保证病理条件下cGAS功能的正常发挥,又可避免正常条件下cGAS异常激活导致的自身免疫性疾病。

4 cGAS的新功能

4.1 cGAS调控细胞衰老

细胞衰老是一个不可逆的生命过程,对机体的正常生命周期有着至关重要的调控作用。诱导细胞衰老的因素较多,内在因素如DNA损伤、端粒酶缩短^[41]等,外在因素包括紫外线照射、缺氧、毒性试剂以及高致癌性物质等急性压力环境^[42]。衰老的细胞会分泌多种细胞因子,如炎症细胞因子、生长因子、蛋白酶等,这种现象被称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。研究发现,DNA损伤会导致IFNs的产生,进而诱发细胞衰老。Yang等人^[43]将小鼠胚胎成纤维细胞中的Cgas基因敲除后,细胞衰老速度显著减缓,并向永生方向发展。随后,研究者利用依托泊苷(一种抗癌药物,具有强烈诱导细胞衰老的能力)诱导成纤维细胞衰老,在这一过程中检测cGAS对细胞衰老的影响。结果发现cGAS对于细胞衰老分泌表型必不可少,cGAS的缺失会显著抑制包括IL-6, IL-8, IFN- β , CXCL10和P21在内的衰老相关细胞因子的表达和分泌。Dou等人^[44]在衰老细胞中发现cGAS激活以及STING二聚体的形成,证明cGAS-STING通路参与细胞衰老调控。此外,Li等人^[45]研究

发现,cGAS还可通过STING非依赖的方式调控细胞衰老。在有丝分裂过程中,cGAS与CDK1相互作用并共同定位到断裂染色体的末端。CDK1通过调控RNF8的募集抑制非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)介导的DNA修复过程,进而降低断裂染色体发生末端融合,促进细胞复制性衰老。cGAS这种促进细胞复制性衰老的作用不依赖于传统cGAS-STING信号通路,是一种全新的生物学功能。cGAS-STING信号通路介导的SASP在肿瘤的发生和发展中起到双刃剑作用。一方面,衰老细胞分泌的细胞因子可以激活肿瘤内的免疫细胞,从而促进肿瘤免疫,抑制肿瘤的发展;另一方面,在慢性炎症中,衰老细胞分泌的相关因子,如IL-1 β 和MMP等持续分泌会促进肿瘤的发生^[46]。这种双重调控作用可能与特定的肿瘤微环境有关。此外,细胞衰老引起的cGAS-STING通路的激活可能促进早期老年黄斑病变的诱发,该通路可能是治疗早期老年黄斑病变的潜在新靶点^[47]。以上研究表明,cGAS通过依赖或不依赖STING的方式调控细胞的衰老过程,调控多种疾病的发生发展(图2)。

4.2 cGAS调控细胞自噬

自噬是一种将细胞内物质传递到溶酶体降解再利用的过程,有助于细胞内能量和物质的循环利用^[48]。研究发现,cGAS-STING通路具有诱导自噬的功能,并且这种作用独立于STING下游的干扰素和其他炎症因子的产生(图2)。当病原微生物感染细胞后,cGAS激活合成的cGAMP与STING结合,后者与SEC24C相互作用,从内质网出芽进入COP-II囊泡,形成内质网-高尔基体中间室(endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, ERGIC)。ERGIC作为WIPI2募集和LC3脂质化的膜来源,有助于自噬小体形成,从而将细胞质中病毒的RNA或DNA进行自噬降解,降低炎症反应^[49]。一种5亿年前就已存在的物种——海葵中的STING在结构上缺乏C端的TBK1激活域,但仍然能够在cGAMP刺激后促进自噬小体的形成,说明诱导自噬是cGAS-STING通路的一个古老且高度保守的功能,早于脊椎动物中调控I型干扰素表达的功能^[49]。

4.3 cGAS调控细胞干性

干细胞是一类具有无限自我更新和分化能力的细胞群体^[50]。T细胞也具有类似干细胞的特性,这类T细

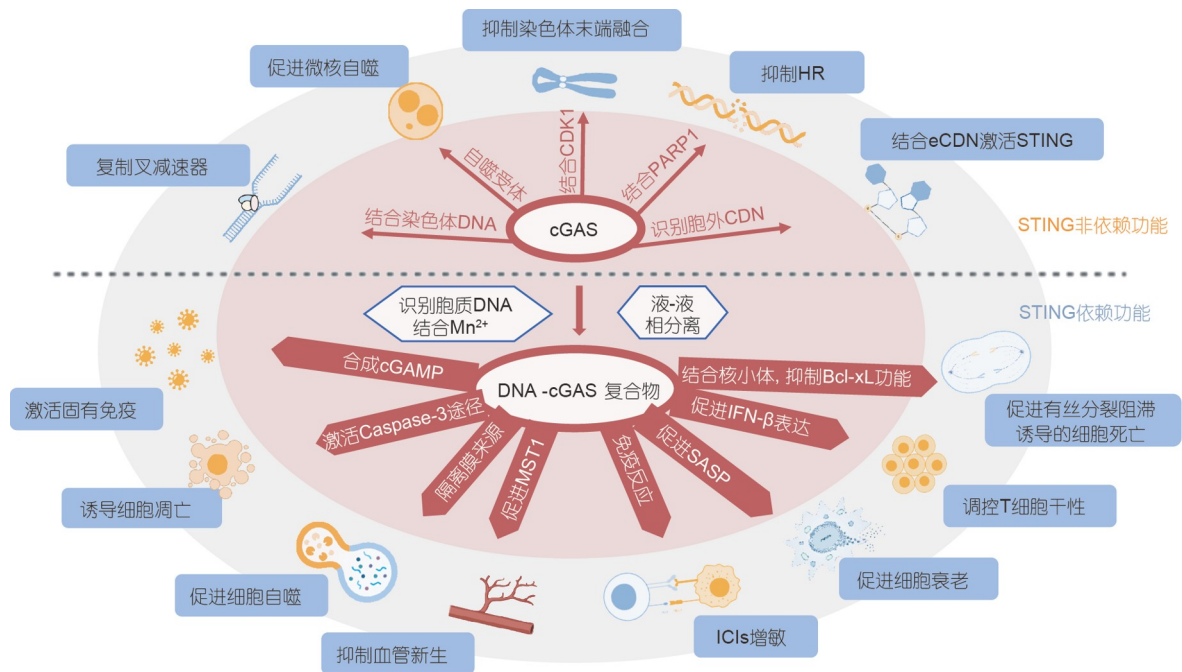


图 2 cGAS的功能及其调控机制

Figure 2 Regulatory mechanisms and functions of cGAS

胞具有自我更新、无限增殖和多能性^[51], 在免疫检查点阻断介导的肿瘤免疫治疗方面起重要作用. T细胞因子1(T cell factor 1, TCF1)是由*Tcf7*编码的转录因子, 作为WNT/ β -catenin通路下游的直接效应因子调控胚胎发育和组织干细胞的自我更新^[52]. 在肿瘤免疫治疗中, TCF1是干性T细胞的标志, TCF1⁺ CD8 T细胞是一类与PD-1免疫检查点抑制剂治疗效果正相关的T细胞亚群^[53]. 研究发现, 细胞内的cGAS和STING通过上调TCF1的表达维持CD8⁺ T细胞的干性, 对于其功能的维持是必不可少的^[54]. cGAS-STING通路介导的IFNs通过抑制AKT来维持CD8⁺ T细胞中TCF1的表达, 而cGAS的缺失会显著性抑制TCF1. 同时, 外源性的IFN- β 部分恢复了cGAS缺陷的CD8⁺ T细胞中TCF1的表达. 因此, cGAS能维持T细胞的干性(图2), 并在受到刺激时促进干性T细胞分化为效应T细胞, 促进免疫检查点抑制剂的抗肿瘤作用.

4.4 cGAS调控细胞凋亡

研究表明, 紫外线照射和顺铂干预等物理和化学因素诱导的DNA损伤介导的细胞凋亡也依赖于cGAS-STING途径^[55]. Reinert等人^[18]研究发现, 低浓

度的I型单纯疱疹病毒感染可激活小鼠脑部免疫细胞内的cGAS-STING通路, 诱导IFN- β 表达, 而高浓度的I型单纯疱疹病毒感染激活的cGAS-STING通路则会激活Caspase-3依赖的细胞凋亡通路, 引起小胶质细胞和其他免疫细胞的凋亡. 再者, 抑制cGAS/STING/NLRP3通路可以降低过氧化氢刺激引起的原代髓核细胞(nucleus pulposus cells, NPCs)的凋亡, 减轻椎间盘变性^[56]. 此外, cGAS可以促进细胞有丝分裂阻滞导致的肿瘤细胞凋亡. 由于cGAS与核小体的结合方式不同于其与DNA的结合方式, 因此cGAS与核小体的亲和力是与DNA亲和力的两倍. 在抗癌药物, 如紫杉醇诱导的肿瘤细胞有丝分裂阻滞期间, cGAS更倾向于与核小体结合, 进而激活其酶活性合成cGAMP, cGAMP激活下游的STING-IRF3信号通路, 磷酸化的IRF3在细胞内缓慢积累, 解除Bcl-xL对线粒体外膜通透性的抑制作用, 引起肿瘤细胞凋亡. 在小鼠异种移植瘤模型中, cGAS的这种诱导细胞凋亡的功能可增强紫杉醇对宫颈癌、肺癌和乳腺癌的杀伤作用^[57]. 以上研究表明, cGAS可以通过介导细胞凋亡在肿瘤、病毒感染以及椎间盘变性等疾病中发挥调控作用(图2).

4.5 cGAS抑制血管新生

在血管新生方面, cGAS也起到独特的调控作用(图2)。Yuan等人^[58]研究发现, 棕榈酸处理可以诱导线粒体损伤, 线粒体DNA进入胞浆被cGAS所识别, 进而激活cGAS-STING-IRF3通路。激活的IRF3进入细胞核, 结合到*Mst1*基因的启动子, 诱导*Mst1*的表达, 进而导致*Mst1*上调、YAP失活, 最终抑制血管新生。cGAS-STING通路介导的血管新生抑制可能与糖尿病患者的血管形成和伤口愈合受损有关。

4.6 cGAS调控DNA复制过程

DNA复制过程受到严格调控, DNA复制异常往往导致各种疾病的发生。DNA复制过程中, DNA解旋酶将DNA双链打开, 随后多种复制相关的蛋白质和酶结合到DNA双链解开口部位形成复制叉。复制叉沿DNA移动, 完成DNA的复制。研究表明, cGAS可以调控细胞内的DNA复制过程。Lan团队^[59]研究发现, cGAS能够抑制正常细胞和肿瘤细胞的增殖, 并且这种抑制作用依赖于其核定位和DNA结合能力, 不依赖于其酶活性和下游的STING蛋白。进一步的机制研究发现, 细胞核内的cGAS以依赖于DNA结合的方式与复制叉蛋白相互作用, 从而降低复制叉前进的速度, 维持复制叉的稳定性。当cGAS缺失时, 复制叉的前进速度显著增加, 复制叉稳定性降低, 导致细胞处于复制高压状态。这种状态的细胞对放疗和化疗的敏感性显著增加, 这为肿瘤的化疗增敏提供了新的理论基础。

4.7 cGAS与免疫检查点抑制剂

2016年, Chen团队^[23]在黑色素瘤移植模型中发现, cGAS或STING的缺失会导致抗PD-L1治疗失败。进一步研究发现, 给予cGAMP治疗可增强抗PD-L1对肿瘤的抑制作用, 提高小鼠生存率和生存期。机制研究发现, cGAMP以cGAS-STING依赖的方式促进树突状细胞的成熟, 促进肿瘤相关抗原的呈递, 从而促进肿瘤特异性抗原激活的CD8⁺ T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。de Mingo Pulido等人^[24]研究发现, 当另一免疫检查点TIM-3被阻断时, 机体会增加树突状细胞对胞外DNA的内吞作用, 促进cGAS-STING通路的激活, 进而增强对肿瘤细胞的杀伤作用。而将cGAS和STING抑制后, 单独抗Tim-3治疗以及其与紫杉醇联

合治疗的效果都会受到抑制。以上研究表明, cGAS在免疫检查点抑制剂介导的肿瘤治疗中发挥重要的调控作用。

4.8 cGAS调控DNA损伤修复过程

在生命体中, DNA易受到内源性或外源性因素的干扰导致损伤。DNA修复是减轻DNA损伤引起的有害反应的重要途径之一。DNA修复途径主要有五种方式——碱基切除(base excision repair, BER)、核苷酸切除(nucleotide excision repair, NER)、错配(mismatch repair, MMR)、同源重组(homologous recombination, HR)和NHEJ。这些修复过程是维持细胞内遗传稳定性的关键^[60]。2018年本课题组^[31]发现, cGAS可以抑制DNA损伤修复过程, 促进肿瘤的发生。当DNA发生双链断裂时, 位于胞浆的cGAS第215位酪氨酸去磷酸化并转位到细胞核内, 通过其C端结构域与磷酸化的H2AX结合, 进而募集cGAS到达DNA损伤位点。在DNA双链断裂部位, cGAS通过与PAPR1形成复合物来抑制PAPR1/Timeless复合体的形成, 抑制DNA的同源重组, 进而导致基因组不稳定性增加。Jiang等人^[61]的研究也同样证实, cGAS通过介导DNA同源重组抑制DNA的修复, 使微核频率增加、基因组不稳定性增加, 最终导致细胞死亡。

4.9 微核自噬

微核是一种被核膜包围的核外染色体结构, 它来源于染色体或基因组的突变。在有丝分裂末期, 错误分离的染色体在向细胞两极移动时滞后于正常染色体, 因不能被包裹到细胞核内而形成一个孤立的微核^[62]。研究发现, 微核频率的增加与多种严重疾病相关, 如恶性肿瘤^[63]、炎症和自身免疫性疾病^[64]、糖尿病和肥胖症^[65]、慢性肾脏疾病和心血管疾病^[66]等。体外研究表明, 微核核膜破裂后, cGAS可被募集到微核位置并高度富集, 提示微核与先天免疫反应有关^[32], 而这种识别可能会被与内质网相关的3'~5' DNA外切酶TREX1抑制^[67]。诱导微核自噬是降解微核的重要方式之一^[62]。2021年, 本课题组^[68]证实cGAS是微核的自噬受体, 对微核的稳态调控十分重要。在细胞内敲除*Cgas*可以增加细胞内微核的数量, 反之过表达*Cgas*可以显著降低细胞内自发或细胞毒性物质诱导形成的微核数量。体内研究表明, *Cgas*缺失可以显著增加诺考达

唑诱导的网织红细胞内的微核频率。机制研究发现, cGAS可以通过自身位于第355位到第360位的LC3相互作用区域(LC3 interacting region, LIR)与微管相关蛋白1A/1B-轻链3(light chain 3, LC3)直接相互作用, 进而将微核运输到溶酶体降解。cGAS介导的微核自噬降解可以显著降低细胞内cGAMP的浓度, 从而避免细胞内固有免疫的过度激活。

4.10 cGAS识别胞外环核苷二磷酸

环二核苷酸(cyclic dinucleotides, CDN)是原核生物和真核生物中重要的第二信使分子, 主要包括c-di-AMP, c-di-GMP和c-GAMP。在细胞内CDN通过结合STING激活I型干扰素反应, 进而调控细胞的固有免疫反应^[69]。从来源角度分析, CDN可分为细胞内CDN(intracellular CDN, iCDN)和细胞外CDN(extracellular CDN, eCDN)。前者能直接与STING相互作用, 激活先天免疫应答, 而后者则需经内吞作用进入细胞后才能发挥功能。然而, 哺乳动物细胞对eCDN的感知机制并不明确。2019年, 本课题组^[70]首次揭示cGAS可以调控细胞对eCDN的感知并促进机体抗病毒免疫反应。当eCDN以网格蛋白依赖的方式内吞进入细胞后, cGAS可以感知进入细胞的CDN并与其直接相互作用。随后cGAS自发二聚化, 形成CDN-cGAS复合物, 该复合物随后与STING结合并激活STING。更重要的是, cGAS介导的CDN激活STING的机制并不依赖于cGAS合成cGAMP的能力, 也就是说, 虽然CDN诱导cGAS发生二聚化, 但二聚化的cGAS并不会被激活合成cGAMP, STING是由内吞进入细胞的CDN所激活而非细胞本身产生的cGAMP。cGAS感知eCDN的功能可以显著促进机体对病毒的抵抗性, 从而降低病毒感染造成的机体损伤。

5 靶向cGAS的研究及应用前景

越来越多的研究表明, cGAS在癌症、炎症性疾病以及其他疾病中发挥着关键调控作用, cGAS已经成为备受关注的药物靶标。研究者致力于设计或筛选可调控cGAS活性的小分子药物。目前, cGAS抑制剂的研究方面进展较大。一些药物能够直接干扰DNA与cGAS的结合, 从而抑制cGAS的初始激活。例如, 部分抗癌药被发现具有抑制cGAS功能的作用; X6可用

于治疗cGAS-STING介导的自身免疫性心肌炎^[71]; Wang等人^[72]发现, 治疗盘尾丝虫病和神经系统非洲锥虫病的药物苏拉明能抑制cGAS酶活性, 发挥抗炎作用; A151通过抑制cGAS对dsDNA的识别作用改善缺血性脑卒中后的脑损伤等^[73,74]。另一类抑制药物能够竞争性结合cGAS的活性位点, 从而抑制cGAS与底物的结合, 降低cGAMP的产生。如RU.521^[75], RU.365^[75], G150^[76], PF-06928215^[77]等。此外, Dai等人^[78]发现, cGAS中三个赖氨酸结合位点Lys384, Lys394, Lys414的乙酰化对cGAS的活性至关重要, 任一活性位点的乙酰化均可抑制其活性。而常见的非甾体抗炎药阿司匹林能明显增强cGAS的乙酰化, 抑制其激活, 从而减轻Aicardi-Goutières综合征患者的自身免疫反应。

之前的研究表明, cGAS在Mg²⁺催化下识别并结合DNA, 合成cGAMP激活固有免疫^[13]。然而, 近期发现, Mn²⁺可以直接激活cGAS酶活性, 合成cGAMP激活固有免疫^[79]。将cGAS二聚体界面残基K394突变, 或将cGAS与DNA连接相关的氨基酸残基Lys384和Lys394共突变可完全抑制DNA对cGAS的激活作用, 但这种突变并不影响Mn²⁺诱导的cGAS激活, 说明Mn²⁺的激活作用与传统的dsDNA诱导cGAS二聚化无关^[80]。机制研究发现, Mn²⁺与cGAS和GTP形成cGAS-Mn²⁺-pppGpG三元复合物, 激活过程中cGAS活性位点会形成一个独特的 α 螺旋, 拓宽其催化位点, 而后cGAS发生与传统DNA激活非常相似的构象变化, 激活其酶活性合成cGAMP^[80,81]。实验证明, Mn²⁺通过介导cGAS-STING途径的激活促进CD8⁺ T细胞和自然杀伤细胞的增殖、树突状细胞成熟和抗原呈递等过程, 进而杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤生长。Mn²⁺作为cGAS激动剂, 与抗PD-1药物联用能产生明显的协同作用, 部分或完全增强抗PD-1治疗、放疗和化疗等治疗手段对耐药患者的治疗效果^[81]。以上研究表明, 激活cGAS可促进对多种疾病的治疗效果。然而, 靶向cGAS的激动剂却较少见^[82], 仍需进一步研究。

虽然对cGAS的研究已经日趋成熟, 但如何精确调控cGAS的激活, 促进免疫细胞对肿瘤的杀伤作用仍需更进一步探索。基于现代组学数据与CRISPR-Cas9全基因组筛选技术的联合应用, 将有助于阐明cGAS的调控机制。此外, 利用计算机模拟、设计并筛选cGAS的特异性激活剂, 并与免疫检查点(如PD-1/PD-L1或

Tim-3)抑制性抗体联用,促进ICIs的抗肿瘤效果,可以为临床治疗提供新的干预手段.不容忽视的,部分治疗

其他疾病的常用药物可能是cGAS新的激活剂或抑制剂,对于老药新用的研究还需不断发现和探索.

参考文献

- 1 Briard B, Place D E, Kanneganti T D. DNA sensing in the innate immune response. *Physiology*, 2020, 35: 112–124
- 2 Abe T, Barber G N. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- κ B activation through TBK1. *J Virol*, 2014, 88: 5328–5341
- 3 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
- 4 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
- 5 Ishikawa H, Barber G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, 2008, 455: 674–678
- 6 Cong X, Yuan Z, Du Y, et al. Crystal structures of porcine STINGCBD-CDN complexes reveal the mechanism of ligand recognition and discrimination of STING proteins. *J Biol Chem*, 2019, 294: 11420–11432
- 7 Kato K, Omura H, Ishitani R, et al. Cyclic GMP-AMP as an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 541–566
- 8 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*, 2013, 339: 786–791
- 9 Hopfner K P, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 501–521
- 10 Tao J, Zhou X, Jiang Z. cGAS-cGAMP-STING: the three musketeers of cytosolic DNA sensing and signaling. *IUBMB Life*, 2016, 68: 858–870
- 11 Herzner A M, Hagmann C A, Goldeck M, et al. Sequence-specific activation of the DNA sensor cGAS by Y-form DNA structures as found in primary HIV-1 cDNA. *Nat Immunol*, 2015, 16: 1025–1033
- 12 Mankan A K, Schmidt T, Chauhan D, et al. Cytosolic RNA:DNA hybrids activate the cGAS-STING axis. *EMBO J*, 2014, 33: 2937–2946
- 13 Civril F, Deimling T, de Oliveira Mann C C, et al. Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS. *Nature*, 2013, 498: 332–337
- 14 Ablasser A, Chen Z J. cGAS in action: expanding roles in immunity and inflammation. *Science*, 2019, 363: 1055
- 15 Du M, Chen Z J. DNA-induced liquid phase condensation of cGAS activates innate immune signaling. *Science*, 2018, 361: 704–709
- 16 Xu G, Liu C, Zhou S, et al. Viral tegument proteins restrict cGAS-DNA phase separation to mediate immune evasion. *Mol Cell*, 2021, 81: 2823–2837.e9
- 17 Iampietro M, Dumont C, Mathieu C, et al. Activation of cGAS-STING pathway upon paramyxovirus infection. *iScience*, 2021, 24: 102519
- 18 Reinert L S, Rashidi A S, Tran D N, et al. Brain immune cells undergo cGAS-STING-dependent apoptosis during herpes simplex virus type 1 infection to limit type I IFN production. *J Clin Invest*, 2020, 131: e136824
- 19 Zhang Y, Yeruva L, Marinov A, et al. The DNA sensor, cyclic GMP-AMP synthase, is essential for induction of IFN- β during *Chlamydia trachomatis* infection. *J Immunol*, 2014, 193: 2394–2404
- 20 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: 811–819
- 21 Hansen K, Prabakaran T, Laustsen A, et al. *Listeria monocytogenes* induces IFN β expression through an IFI16-, cGAS- and STING-dependent pathway. *EMBO J*, 2014, 33: 1654–1666
- 22 Andrade W A, Agarwal S, Mo S, et al. Type I interferon induction by *Neisseria gonorrhoeae*: dual requirement of cyclic GMP-AMP synthase and Toll-like receptor 4. *Cell Rep*, 2016, 15: 2438–2448
- 23 Wang H, Hu S, Chen X, et al. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 1637–1642
- 24 de Mingo Pulido Á, Hänggi K, Celiás D P, et al. The inhibitory receptor TIM-3 limits activation of the cGAS-STING pathway in intra-tumoral dendritic cells by suppressing extracellular DNA uptake. *Immunity*, 2021, 54: 1154–1167.e7
- 25 Wu X, Wu F H, Wang X, et al. Molecular evolutionary and structural analysis of the cytosolic DNA sensor cGAS and STING. *Nucleic Acids Res*,

- 2014, 42: 8243–8257
- 26 Whiteley A T, Eaglesham J B, de Oliveira Mann C C, et al. Bacterial cGAS-like enzymes synthesize diverse nucleotide signals. *Nature*, 2019, 567: 194–199
 - 27 Slavik K M, Morehouse B R, Ragucci A E, et al. cGAS-like receptors sense RNA and control 3'2'-cGAMP signalling in *Drosophila*. *Nature*, 2021, 597: 109–113
 - 28 Holleufer A, Winther K G, Gad H H, et al. Two cGAS-like receptors induce antiviral immunity in *Drosophila*. *Nature*, 2021, 597: 114–118
 - 29 Liu Z F, Ji J F, Jiang X F, et al. Characterization of cGAS homologs in innate and adaptive mucosal immunities in zebrafish gives evolutionary insights into cGAS-STING pathway. *FASEB J*, 2020, 34: 7786–7809
 - 30 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: 1432–1446.e11
 - 31 Liu H, Zhang H, Wu X, et al. Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis. *Nature*, 2018, 563: 131–136
 - 32 MacKenzie K J, Carroll P, Martin C A, et al. cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity. *Nature*, 2017, 548: 461–465
 - 33 Balla T. Phosphoinositides: tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiol Rev*, 2013, 93: 1019–1137
 - 34 Sun H, Huang Y, Mei S, et al. A nuclear export signal is required for cGAS to sense cytosolic DNA. *Cell Rep*, 2021, 34: 108586
 - 35 Zhao B, Xu P, Rowlett C M, et al. The molecular basis of tight nuclear tethering and inactivation of cGAS. *Nature*, 2020, 587: 673–677
 - 36 Michalski S, de Oliveira Mann C C, Stafford C A, et al. Structural basis for sequestration and autoinhibition of cGAS by chromatin. *Nature*, 2020, 587: 678–682
 - 37 Boyer J A, Spangler C J, Strauss J D, et al. Structural basis of nucleosome-dependent cGAS inhibition. *Science*, 2020, 370: 450–454
 - 38 Pathare G R, Decout A, Glück S, et al. Structural mechanism of cGAS inhibition by the nucleosome. *Nature*, 2020, 587: 668–672
 - 39 Kujirai T, Zierhut C, Takizawa Y, et al. Structural basis for the inhibition of cGAS by nucleosomes. *Science*, 2020, 370: 455–458
 - 40 Li T, Huang T, Du M, et al. Phosphorylation and chromatin tethering prevent cGAS activation during mitosis. *Science*, 2021, 371
 - 41 Liu J, Wang L, Wang Z, et al. Roles of telomere biology in cell senescence, replicative and chronological ageing. *Cells*, 2019, 8: 54
 - 42 Zhang F, Zakaria S M, Högvist Tabor V, et al. MYC and RAS are unable to cooperate in overcoming cellular senescence and apoptosis in normal human fibroblasts. *Cell Cycle*, 2018, 17: 2697–2715
 - 43 Yang H, Wang H, Ren J, et al. cGAS is essential for cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E4612–E4620
 - 44 Dou Z, Ghosh K, Vizioli M G, et al. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer. *Nature*, 2017, 550: 402–406
 - 45 Li X, Li X, Xie C, et al. cGAS guards against chromosome end-to-end fusions during mitosis and facilitates replicative senescence. *Protein Cell*, 2022, 13: 47–64
 - 46 Loo T M, Miyata K, Tanaka Y, et al. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer. *Cancer Sci*, 2020, 111: 304–311
 - 47 Wu Y, Wei Q, Yu J. The cGAS-STING pathway: a sensor of senescence-associated DNA damage and trigger of inflammation in early age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*, 2019, Volume 14: 1277–1283
 - 48 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011, 147: 728–741
 - 49 Gui X, Yang H, Li T, et al. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. *Nature*, 2019, 567: 262–266
 - 50 Wen L, Tang F. Single-cell sequencing in stem cell biology. *Genome Biol*, 2016, 17: 71
 - 51 Vodnala S K, Eil R, Kishton R J, et al. T cell stemness and dysfunction in tumors are triggered by a common mechanism. *Science*, 2019, 363: 1417
 - 52 Kim C, Jin J, Weyand C M, et al. The transcription factor TCF1 in T cell differentiation and aging. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6497
 - 53 Im S J, Hashimoto M, Gerner M Y, et al. Defining CD8⁺ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy. *Nature*, 2016, 537: 417–421
 - 54 Li W, Lu L, Lu J, et al. cGAS-STING-mediated DNA sensing maintains CD8⁺ T cell stemness and promotes antitumor T cell therapy. *Sci Transl Med*, 2020, 12: eaay9013
 - 55 Li C, Liu W, Wang F, et al. DNA damage-triggered activation of cGAS-STING pathway induces apoptosis in human keratinocyte HaCaT cells. *Mol Immunol*, 2021, 131: 180–190

- 56 Tian Y, Bao Z, Ji Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects H₂O₂-induced nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation by inhibiting cGAS/Sting/NLRP3 activation. *Drug Des Devel Ther*, 2020, Volume 14: 2113–2122
- 57 Zierhut C, Yamaguchi N, Paredes M, et al. The cytoplasmic DNA sensor cGAS promotes mitotic cell death. *Cell*, 2019, 178: 302–315.e23
- 58 Yuan L, Mao Y, Luo W, et al. Palmitic acid dysregulates the Hippo-YAP pathway and inhibits angiogenesis by inducing mitochondrial damage and activating the cytosolic DNA sensor cGAS-STING-IRF3 signaling mechanism. *J Biol Chem*, 2017, 292: 15002–15015
- 59 Chen H, Chen H, Zhang J, et al. cGAS suppresses genomic instability as a decelerator of replication forks. *Sci Adv*, 2020, 6: eabb8941
- 60 Chatterjee N, Walker G C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*, 2017, 58: 235–263
- 61 Jiang H, Xue X, Panda S, et al. Chromatin-bound cGAS is an inhibitor of DNA repair and hence accelerates genome destabilization and cell death. *EMBO J*, 2019, 38: e102718
- 62 Guo X, Dai X, Wu X, et al. Understanding the birth of rupture-prone and irreparable micronuclei. *Chromosoma*, 2020, 129: 181–200
- 63 Guo X, Dai X, Wu X, et al. Small but Strong: Mutational and functional landscapes of micronuclei in cancer genomes. *Int J Cancer*, 2020, 148: 812–824
- 64 Kirsch-Volders M, Bolognesi C, Ceppi M, et al. Micronuclei, inflammation and auto-immune disease. *Mutat Res*, 2020, 786: 108335
- 65 Franzke B, Schwingshackl L, Wagner K H. Chromosomal damage measured by the cytokinesis block micronucleus cytome assay in diabetes and obesity—a systematic review and meta-analysis. *Mutat Res*, 2020, 786: 108343
- 66 Fenech M, Holland N, Kirsch-Volders M, et al. Micronuclei and disease—report of HUMN project workshop at Rennes 2019 EEMGS conference. *Mutat Res*, 2020, 850-851: 503133
- 67 Mohr L, Toufekhtchan E, von Morgen P, et al. ER-directed TREX1 limits cGAS activation at micronuclei. *Mol Cell*, 2020, 81: 724–738.e9
- 68 Zhao M, Wang F, Wu J, et al. CGAS is a micronucleophagy receptor for the clearance of micronuclei. *Autophagy*, 2021, 17: 3976–3991
- 69 Luteijn R D, Zaver S A, Gowen B G, et al. SLC19A1 transports immunoreactive cyclic dinucleotides. *Nature*, 2019, 573: 434–438
- 70 Liu H, Moura-Alves P, Pei G, et al. cGAS facilitates sensing of extracellular cyclic dinucleotides to activate innate immunity. *EMBO Rep*, 2019, 20: e46293
- 71 An J, Woodward J J, Lai W, et al. A novel anti-malarial drug derivative inhibits cyclic GMP-AMP synthase in *Trex1* deficient mice. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: 1807–1819
- 72 Wang M, Soorreshjani M A, Mikek C, et al. Suramin potently inhibits cGAMP synthase, cGAS, in THP1 cells to modulate IFN- β levels. *Future Med Chem*, 2018, 10: 1301–1317
- 73 Steinhagen F, Zillinger T, Peukert K, et al. Suppressive oligodeoxynucleotides containing TTAGGG motifs Inhibit cGAS activation in human monocytes. *Eur J Immunol*, 2017, 48: 605–611
- 74 Li Q, Cao Y, Dang C, et al. Inhibition of double-strand DNA-sensing cGAS ameliorates brain injury after ischemic stroke. *EMBO Mol Med*, 2020, 12
- 75 Vincent J, Adura C, Gao P, et al. Small molecule inhibition of cGAS reduces interferon expression in primary macrophages from autoimmune mice. *Nat Commun*, 2017, 8: 750
- 76 Lama L, Adura C, Xie W, et al. Development of human cGAS-specific small-molecule inhibitors for repression of dsDNA-triggered interferon expression. *Nat Commun*, 2019, 10: 2261
- 77 Decout A, Katz J D, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21: 548–569
- 78 Dai J, Huang Y J, He X, et al. Acetylation blocks cGAS activity and inhibits self-DNA-induced autoimmunity. *Cell*, 2019, 176: 1447–1460.e14
- 79 Wang C, Guan Y, Lv M, et al. Manganese increases the sensitivity of the cGAS-STING pathway for double-stranded DNA and is required for the host defense against DNA viruses. *Immunity*, 2018, 48: 675–687.e7
- 80 Zhao Z, Ma Z, Wang B, et al. Mn²⁺ directly activates cGAS and structural analysis suggests Mn²⁺ induces a noncanonical catalytic synthesis of 2' 3'-cGAMP. *Cell Rep*, 2020, 32: 108053
- 81 Lv M, Chen M, Zhang R, et al. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell Res*, 2020, 30: 966–979
- 82 Ding C, Song Z, Shen A, et al. Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 2272–2298

Progress in functional characterization of cGAS

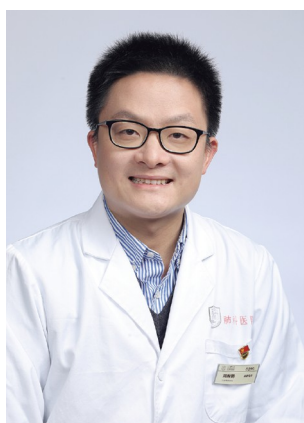
WANG Zhuo, ZHAO MengMeng & LIU HaiPeng

Clinical and Translational Research Center, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China

Pattern-recognition receptors are critical for the sensing of pathogen-associated molecular patterns or danger-associated molecular patterns and the mounting of innate immunity and shaping of adaptive immunity. The identification of cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) as a major cytosolic DNA receptor is a milestone in the field of DNA sensing. Accumulating evidences demonstrated that cGAS is an important PRR that plays fundamental roles in health and diseases. Apart from its canonical role in activating STING-dependent type I interferon responses by sensing DNA, cGAS has also been demonstrated to be critical for the regulation of DNA repair, autophagy, cell senescence and apoptosis, etc. In this review, we aim to summarize the novel functions of cGAS and the underlying mechanisms, and discuss the potential values to target cGAS for clinical therapy of multiple diseases.

cGAS, STING, DNA recognition, innate immunity

doi: [10.1360/SSV-2021-0404](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0404)



刘海鹏, 上海市肺科医院研究员, 同济大学兼职教授, 国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者. 入选上海市“曙光计划”“上海市浦江人才”计划(A类). 主要研究方向为固有免疫与肺部疾病. 近年来聚焦DNA受体环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS), 系统阐释了cGAS细胞核内抑制DNA修复的全新功能与机制, 为肿瘤治疗提供了理论基础与重要靶标; 发现cGAS可识别细胞外环核苷二磷酸, 激活固有免疫应答, 从而将cGAS识别的病原相关分子模式从dsDNA拓展到CDNs, 对于将CDNs应用于疫苗与癌症免疫治疗具有重要参考价值; 发现cGAS可以发挥微核自噬受体功能, 调控微核稳态平衡; 以重要病原菌结核分枝杆菌(MTB)为研究模型, 发现了多个参与MTB识别的受体. 目前已在*Nature*, *Nature Communications*, *Molecular Cell*, *Autophagy*, *EMBO Reports*, *The Journal of Immunology*等发表第一作者、共同第一作者或共同通讯作者论文18篇, 授权发明专利2项, 参与获得教育部自然科学一等奖.