



干扰素刺激因子与细胞器之间的相互调控*

李金儒^{1,2)**} 段 昱^{1,2)**} 戴新贵^{1)***} 姚咏明^{2)***}⁽¹⁾ 南方医科大学附属郴州医院重症医学科, 郴州 423000; ⁽²⁾ 中国人民解放军总医院医学创新研究部, 北京 100853

摘要 干扰素刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 为定位于内质网的模式识别受体, 主要在巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞和T细胞等多种免疫细胞中表达。作为先天免疫系统的关键组成部分, STING以直接或间接的方式对胞质内多种来源的异常DNA产生应答, 发挥抗病毒与抗肿瘤的经典作用。在应对外界刺激和生存压力时, 细胞器的功能与结构损伤同细胞死亡以及多种疾病的发生、发展密切相关。为维持细胞活力, 机体进化出了细胞器质量控制系统, 用于调控细胞器功能, 防止损伤因素持续存在而使细胞发生不可逆损伤。近年来, 随着研究的不断深入, 发现STING与多种细胞器调节之间存在紧密关联, 并且参与调节部分细胞器质量控制系统的运行, 共同对疾病的发生、发展产生影响。基于此, 本文着重综述STING与细胞器相互调节的最新研究进展, 剖析STING在细胞器质量控制系统以及多种疾病发病机制中的具体作用。本综述旨在通过对STING及其下游通路和细胞器之间交互作用的总结与梳理, 为人类疾病发病机制与治疗的研究提供思路。

关键词 干扰素刺激因子, 细胞器功能损伤, 相互调控, 人类疾病, 细胞器质量控制

中图分类号 Q253, R392.11

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0487

CSTR: 32369.14.pibb.20240487

干扰素刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING), 也称为跨膜蛋白 173 (TMEM173), 是一种在进化上保守的模式识别受体, 主要在免疫细胞如巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞和T细胞中表达, 并定位于内质网^[1-2]。STING与环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 共同监测胞内异常DNA, 是先天免疫系统的重要组成部分。cGAS作为STING的上游分子, 通常以无活性蛋白的形式存在于细胞中。与DNA结合后, cGAS发生构象变化进入活性状态, 产生第二信使环鸟苷酸-腺苷酸 (cyclic GMP-AMP, cGAMP), 随后激活内质网上的STING^[3]。STING包括4个跨膜螺旋、1个胞质配体结合域 (ligand-binding domain, LBD) 和1个C端尾部结构 (C-terminal tail, CTT)^[4]。这些跨膜螺旋构成跨膜结构域 (TM domain, TMD), 与STING在内质网上的定位有关。当LBD与cGAMP结合后, 可改变构象使STING的经典途径激活。C端尾部结构含有募集Tank结合激酶1 (Tank-binding kinase 1, TBK1) 的基序, 可募集并结合

TBK1, 使STING尾部Ser366磷酸化, 激活干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor 3, IRF3), 引起I型干扰素 (type I interferons, IFN-1) 表达。此外, STING下游信号通路还可激活核因子κB (nuclear factor-κB, NF-κB), 引起炎症因子的合成与释放^[3]。研究表明, STING的适当激活不仅对机体抗肿瘤、抗病毒免疫反应至关重要, 还参与细胞器功能的调节, 通过不同途径维持细胞内环境稳态。

细胞内存在多种膜性细胞器, 它们具有储存遗传信息、维持细胞内环境稳定、参与能量代谢、蛋白质加工与合成以及降解有害物质等重要功能。细胞器功能的正常运行对细胞的生长、发育以及维持胞内环境的稳定至关重要^[5]。功能受损可能导致

* 国家自然科学基金 (82130062) 和国家临床重点专科重大科研专项 (Z2023074) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

姚咏明 Tel: 010-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

戴新贵 Tel: 18175708210, E-mail: dyce@2008.sina.com

收稿日期: 2024-11-25, 接受日期: 2025-04-09

包括神经退行性疾病^[6]、慢性肾脏疾病^[7]在内的多种严重疾病,且某些细胞器损伤还可能触发细胞因子的释放,进而引发细胞炎症^[8]。为了维持细胞内环境的稳定性和细胞器功能的正常运作,细胞器质量控制系统会对应激做出响应,以消除损伤因素。以线粒体为例,其质量控制系统主要涉及线粒体生物发生、线粒体分裂/融合与线粒体自噬。当线粒体遭受氧化应激导致膜电位下降时,通过频繁的分裂与融合,可以维持线粒体网络的健康。线粒体分裂将受损部位与健康部位分离,并通过线粒体自噬途径进行清除。而线粒体融合则形成具有连续膜和基质腔的网络,其中各组成部分共享溶质、代谢物、蛋白质和电化学梯度。通过这种机制,完整的线粒体可以补充受损部分,并可能恢复其活性,从而保持代谢效率^[9-10]。然而,过度分裂可导致线粒体生成大量线粒体活性氧类(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS),造成细胞死亡;融合则将功能失调的线粒体引入健康线粒体网络中。如果融合和自噬是去极化线粒体的竞争性命运归属,那么线粒体分裂可能在其中发挥关键作用^[11-12]。因此,调控线粒体动力学平衡至关重要。近期研究显示,STING对线粒体动力学改变和线粒体自噬具有调控作用,能及时监测线粒体功能状态并做出反应。大量资料提示,STING亦参与其他细胞器的质量控制,对维持多种细胞器功能发挥核心作用。

细胞器质量控制对于维持细胞功能和生存至关重要,且细胞器损伤已被证实介导了许多疾病的发生和发展。本文综述了STING与细胞器之间的相互作用,重点介绍其与细胞器质量控制系统之间的内在联系,以及二者调节细胞功能损伤的分子机制;同时,深入分析STING在传统免疫功能之外的细胞稳态调节中的潜在机制,并指出当前该领域研究的局限性和亟待解决的科学问题。

1 STING与细胞器之间的相互调控

1.1 线粒体

1.1.1 STING与线粒体质量控制系统

线粒体由两层功能不同的膜组成,不仅维持能量稳态,还在氨基酸合成、脂质代谢和细胞凋亡信号通路的调节中发挥关键作用。由于其功能的多样性,线粒体更易受到各种刺激而发生损伤。研究显示,线粒体通过质量控制系统维持其功能稳态,其中线粒体生物发生、线粒体分裂/融合与线粒体自

噬是主要组成部分^[9]。受损或功能失调的线粒体和健康线粒体的选择性分离系通过分裂完成的,而线粒体分子成分(如DNA、蛋白质和代谢物)在两个线粒体之间的相互交换则由融合完成,这有助于弥补线粒体缺陷修复线粒体网络^[13]。线粒体自噬体的形成介导线粒体的靶向消除,阻止功能失调线粒体的持续存在及其对细胞稳态的潜在有害影响^[14]。

线粒体分裂是指一个线粒体分裂成两个较小的线粒体,其中心介质是动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)。DRP1是一种GTP水解酶,其从细胞质中被招募到线粒体表面,进一步组装成螺旋结构,缠绕并收缩线粒体小管以促进裂变。在健康的多种细胞系中,线粒体膜电位降低可通过DRP1依赖的方式促进线粒体分裂,并抑制STING通路活化^[4, 6]。反之,STING下游分子TBK1也会适当限制线粒体分裂的发生^[15-16]。此外,STING另一种下游分子干扰素 β (interferon-beta, IFN- β)通过STAT5-PGAM5-DRP1通路将线粒体锚定在内质网上,与DRP1协同促进线粒体分裂^[17]。因此,在正常生理状态下,线粒体和STING通过相互调节共同维持细胞内环境的稳态。然而,在强烈应激源持续刺激下,可造成STING对线粒体调节能力的失衡,从而放大损伤信号。例如,在UVB皮肤损伤模型中,线粒体分裂上调促进STING通路的过度激活,导致核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)介导的上皮细胞凋亡^[18]。经典的线粒体融合是指两个线粒体通过端对端或端对侧碰撞诱导膜融合事件发生合并为一个线粒体的过程。线粒体融合的最终结果是内容物的混合,基质成分在新的线粒体中扩散。有些融合的过程非常短暂,线粒体在内容物交换后迅速分离^[13]。线粒体融合主要依赖于位于线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)和线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)上的3种GTP酶,分别是线粒体融合蛋白1和2(mitofusin 1 and 2, MFN1 and MFN2)以及视神经萎缩蛋白1(optic atrophy protein 1, OPA1)。体外研究表明,OMM融合早于IMM融合,MFN是OMM融合的主要蛋白,GTP结合MFN后使其构象从折叠状态重新排列为直立状态,两个相邻线粒体的与GTP结合的MFN通过G结构域相互作用发生反式二聚化形成二聚体将OMM连接在一起。未

经处理的 OPA1, 即长 OPA1 (long-OPA1, L-OPA1), 通过其 TMD 锚定在 IMM 中。它不仅能够精确地定义融合位点, 还能作为短 OPA1 (short-OPA1, S-OPA1) 寡聚化的成核平台。S-OPA1 是 OPA1 经切割后产生的短版本, 它能够促使 IMM 形成管状结构, 从而介导 IMM 的融合过程^[19-20]。在健康细胞中, 线粒体融合的上调能激活 STING 通路, 促进线粒体质量控制的运转。在某些癌细胞中, STING 转移到线粒体与 MFN 结合促进线粒体融合, 引起 mtROS 和脂质过氧化水平升高, 最终导致癌细胞铁死亡, 从而发挥抗肿瘤效应^[21]。

线粒体自噬作为一种细胞降解过程, 在维持线粒体质量控制方面扮演着重要角色^[22]。在活性氧类 (ROS) 的应激、营养缺乏、细胞衰老等影响下, 细胞内的线粒体会出现去极化损伤。为了维持线粒体网络的稳定性和细胞内环境的稳定性, 细胞利用自噬机制选择性地包裹和降解细胞内受损或功能失调的线粒体, 称为线粒体自噬。线粒体自噬主要由以下 4 个步骤组成: a. 受损的线粒体去极化失去膜电位, 形成线粒体自噬发生的先决条件; b. 线粒体被自噬体包裹, 形成线粒体自噬体。围绕待降解线粒体的双层膜吞噬细胞开始启动并伸长, 随后吞噬体被包裹在称为自噬体的双膜囊泡中; c. 线粒体自噬体与溶酶体融合; d. 线粒体内容物被溶酶体降解^[14]。线粒体自噬主要有 PINK-Parkin 介导和非 PINK-Parkin 介导两种途径构成^[23]。

线粒体自噬对 STING 的调节主要通过快速处理线粒体受损部分的方式, 避免线粒体内物质泄露到细胞质中, 从而避免 STING 激活。当线粒体自噬通量上升, 有助于清除受损线粒体, 降低细胞质中游离线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 水平, 进而抑制 STING 激活^[24]。早期研究显示, 线粒体自噬异常可直接干扰线粒体正常功能。自噬受阻或溶酶体相关降解功能障碍, 均会促使线粒体损伤相关分子模式 (mitochondrial damage-associated molecular patterns, mtDAMPs) 释放, 如 mtDNA 进入细胞质激活 STING 通路^[24-28]。Liu 等^[29]的研究表明, 线粒体自噬受抑制时, mtROS 无法及时清除, 释放至胞质诱发肝细胞焦亡, 随后 mtDNA 释放并激活巨噬细胞中 STING 信号通路, 促进炎症因子表达与释放。值得关注的是, 线粒体自噬体生成正常但与溶酶体融合障碍时, 自噬体可与细胞膜接触并外排以清除受损线粒体, 此过程称为线粒体分泌性自噬。然而,

该过程可能无法完全清除自噬体, 自噬体可能进入邻近细胞, 激活其 STING 通路及周围组织免疫细胞^[30]。综上, 线粒体自噬功能异常会致使 mtDAMPs 释放, 激活 STING 通路及相关炎症因子分泌, 进而引发细胞及周围组织炎症反应, 在炎症性疾病发生发展中起重要作用^[24, 31]。

此外, 已有研究显示, STING 对自噬具有一定的调节作用, 此为 STING 古老且具有保守性的功能。研究发现, STING 可经独立于 TBK1 的机制诱导自噬, 其作为潜在的自噬受体, 能直接与 LC3 相互作用, 促进自噬膜的延伸, 通过非经典途径介导自噬及自身的自噬降解。STING 激活后会转移至内质网-高尔基体中间隔室 (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, ERGIC), 含 STING 的 ERGIC 可作为自噬体形成的膜来源, 是自噬体生物合成的关键环节^[32-33]。尽管线粒体自噬属于自噬范畴, 但目前关于 STING 对线粒体自噬的直接调节作用, 尚缺乏深入研究, 有待进一步探索。另有研究表明, 在经典途径的线粒体自噬过程中, STING 下游分子 TBK1 发挥着举足轻重的作用。TBK1 是线粒体自噬形成相关蛋白螯合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1, 又名 P62) 和视神经蛋白 (optineurin, OPTN) 磷酸化过程中不可或缺的关键因子。P62 和 OPTN 作为线粒体自噬相关的重要蛋白质, 其磷酸化状态对于线粒体自噬体的形成至关重要。TBK1 通过促进 P62 和 OPTN 的磷酸化, 进而推动线粒体自噬体的形成, 在维持线粒体正常生理功能以及细胞内环境稳定方面具有重要意义^[34]。然而, 目前关于 STING 在这一过程中的具体作用仍存在诸多未知。尽管 TBK1 作为 STING 的下游蛋白, 其与 STING 之间存在着明确的上下游信号传导关系, 但 TBK1 对线粒体自噬的促进作用是否受到 STING 的调节, 目前尚无定论。未来, 仍需开展大量深入且细致的研究工作, 以进一步明确 STING 在 TBK1 介导的线粒体自噬过程中的具体角色和调控机制。并且, STING 调控线粒体自噬这一过程需要多种自噬相关基因的协调作用。相关基因的缺失或突变, 以及 STING 的功能与稳态异常, 均对线粒体网络的维持造成严重影响。例如, 在自噬相关基因 E3 泛素连接酶 (E3 ubiquitin-protein ligase parkin, Parkin) 突变状态下, 即使线粒体受到轻微损伤, STING 的激活也可能导致线粒体发生诸如断裂和肿胀等不可逆的严重损伤^[35]。当乙醛脱氢酶 2 (aldehyde

dehydrogenase 2, ALDH2) 激酶的活化受到抑制时, 大量 mtDNA 会随着线粒体完整性的破坏而进入细胞质, 诱发 STING 的耗竭。然而, 使用褪黑素恢复 ALDH2 的活性后, 胞质中 mtDNA 水平下降到正常范围, STING 通路活化水平得以恢复, 从而促进线粒体自噬, 清除受损线粒体^[36]。

近期资料发现, STING 的激活并不总是对细胞产生负面影响。例如, 脂肪细胞中 mtDNA 释放激活的 STING 明显增加线粒体自噬的发生, 清除受损线粒体, 维持线粒体网络的稳态, 并限制炎症反应^[37]。在异体器官移植过程中, 外源性线粒体进入健康内皮细胞后, 与自身线粒体融合可提高 ATP 生产水平, 随后通过 STING 介导的线粒体自噬清除受损部分, 这可能有助于提高细胞的生存能力^[38]。尽管 STING 在调节线粒体稳态方面发挥重要作用, 但其在某些情况下也存在局限性。例如, 在糖尿病模型中, STING 升高能抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 介导的线粒体分裂和线粒体自噬, 导致细胞纤维化的发生^[39]。这可能是由于 STING 对线粒体损伤的调节达到一定极限, 通过负反馈通路抑制 STING 的持续激活, 以避免更严重的炎症或其他损伤的发生。在持续应激状态下, STING 对线粒体的正向调节可能失控, 从而加剧线粒体损伤。据报道, 在血流压力过载的病理状态下, Gasdermin D (GSDMD) 于心肌细胞线粒体上聚集, 进而形成线粒体孔道。此过程促使 mtDNA 释放至细胞质中, 从而激活 STING。激活后的 STING 与 NLRP3-caspase-1-GSDMD 构成正反馈轴, 进一步加剧线粒体损伤, 最终诱发相关疾病^[40]。在长期高糖环境下, 人滋养细胞 mtROS 生成增加, 线粒体受损通透性增加, 由 mtDNA 激活的 STING 促进了线粒体自噬的发生。然而, 上调的线粒体自噬并未减少受损线粒体, 反而导致细胞老化^[41]。这可能与过度的线粒体自噬导致大量 mtROS 产生有关, 在老化细胞中, 功能下降的线粒体自噬体增多, 过度激活的线粒体自噬也可能导致其功能异常, 进而造成细胞老化^[24]。

1.1.2 STING与线粒体离子平衡

最近的研究发现, STING 本身可以作为质子通道, 介导高尔基体中氢离子泄漏^[42]。基于这一特性, 有资料提示, STING 在维持线粒体的离子和代谢稳态方面亦具有着重要意义。据报道, STING 通过与电压依赖性阴离子通道 2 (voltage-

dependent anion channel 2, VDAC2) 结合, 抑制钙离子通过 VDAC2 孔道从内质网流向线粒体。STING 缺乏则引起线粒体钙超载, 增加 mtROS 生成, 降低膜电位和 ATP 生成, 从而减缓细胞生长^[12]。另据报道, 通过构建载体增加肿瘤组织中钙离子和其他离子 (如锰离子和锌离子) 浓度, 亦显著诱导肿瘤细胞线粒体发生钙超载, 通过释放 mtDNA 激活 STING, 造成肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 从而抑制肿瘤细胞的生长^[43-44]。在正常细胞中, STING 可能限制钙离子从内质网进入线粒体, 但细胞应激时胞质中钙离子进入线粒体似乎没有受到反馈抑制的影响, STING 仅发挥其基本免疫效应。当线粒体受到毒性刺激或发生相关基因突变时, 例如纳米塑料颗粒的持续刺激, 钙离子会通过 IRF3 从胞质进入线粒体引发钙超载。胆汁酸 G 蛋白偶联受体 5 (Takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5) 基因缺失可引发钙离子从内质网流向线粒体, 增加 mtROS 生成, 造成 mtDNA 的损伤并泄露进入胞质, 大量激活 STING, 进而促发炎症反应和细胞衰老^[45-46]。

1.1.3 STING与线粒体代谢

线粒体作为细胞能量的主要来源, 容易受到氧化应激的影响, 导致代谢功能紊乱。在维持线粒体代谢稳态方面, STING 发挥着重要作用。棕色脂肪细胞和褐色脂肪组织中线粒体密度较高, 在适应性产热中起着关键作用。在线粒体富集受阻的脂肪细胞中, 线粒体过度产热导致氧化应激, 引发 mtDNA 损伤并释放进胞质, 激活 STING 通路。其下游分子抑制性 κ B 激酶 ϵ (inhibitor of κ B kinase- ϵ , IKK ϵ) 共同抑制脂肪细胞代谢所依赖的蛋白激酶 A 活性, 降低脂肪细胞代谢, 可能作为一种保护机制来避免线粒体过载。然而, STING 的激活也可能导致脂肪细胞的慢性炎症反应。深入研究 STING 对线粒体代谢的调控机制与炎症反应之间的关系, 有望为治疗脂质代谢紊乱所致炎症疾病提供新的方向^[47-48]。此外, STING 还参与调节线粒体核苷酸代谢。当细胞质中嘧啶耗竭时, 酵母线粒体逃逸蛋白 1 样蛋白 (yeast mitochondrial escape 1-like, YME1L) 驱动 mtDNA 的释放激活 STING 通路, 介导自噬过程以补充核苷酸池, 维持细胞和线粒体的核苷酸稳态^[49]。同时, STING 通过调节线粒体糖代谢和谷氨酰胺代谢, 提高线粒体的基础呼吸强度和膜电位水平, 为细胞提供稳定的能量来源, 以应对环境变化和应激^[50]。

STING与线粒体质量控制系统之间存在着极为复杂的相互调节关系。线粒体遭受损伤后,其质量控制系统会借助线粒体分裂与自噬这两种方式来清除受损部位,进而抑制线粒体进一步损伤,在此过程中STING发挥着促进作用。当线粒体受损致使mtDAMP进入胞质时,STING及其下游通路会推动线粒体分裂和线粒体自噬,从而清除有害物质。与此同时,随着mtDAMP的减少,线粒体分裂和自噬又会对STING的激活产生一定的抑制效果,这类似于一种负反馈机制。除此之外,STING的某些下游分子对线粒体分裂也存在一定的限制作用。这种由多个分子协同参与的、复杂的对线粒体质量控制系统的调节,可使细胞环境和线粒体的动态平衡维持在稳定状态(图1)。然而,线粒体动态平衡一旦失衡便会打破这种稳态。例如,在线粒体融合受阻的情况下,会致使线粒体过度分裂,进而引发由STING介导的炎症反应。这或许与STING对线粒体的调节机制失控、线粒体自噬的过度激活以及STING的耗竭相关。在一定范围内STING及其下游分子对线粒体动力学平衡以及自噬的多方向调节既能促进分裂和自噬对损伤因素的清除,又可通过一定的负反馈调节维持线粒体网络的稳态,并确保STING的基础免疫功能。

1.2 内质网

内质网(endoplasmic reticulum, ER)通常被视为细胞的“工厂”,这一膜结合细胞器拥有一个独特的环境,为大量蛋白质和脂质的合成提供了理想场所,并参与胞内钙离子的稳态调节。为了维持内质网在合成、折叠和修饰复杂蛋白质和脂质时的功能稳定,细胞中存在一系列质量控制机制,其中研究最为深入的当属内质网未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[51]。大量研究表明,STING与UPR之间存在复杂的相互作用和联系,并且STING与内质网自噬相联系,共同参与内质网稳态的调节过程。

1.2.1 STING与内质网未折叠蛋白反应

细胞水平的多种扰动可能影响内质网稳态,导致未折叠蛋白质的积累,进而引发内质网应激。内质网应激激活被称为UPR的适应性机制,该机制通过促进ER蛋白质的正确折叠和增加错误折叠蛋白的清除,以恢复ER稳态。内质网应激由至少3种ER驻留蛋白检测:激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)、蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic

reticulum kinase, PERK)和肌醇需要酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)。这些ER应激传感器诱导不同的下游信号级联,共同构成UPR^[52-53]。研究发现,在病毒感染靶细胞时,UPR中IRE1及其下游通路被激活,引发STING活化,通过上调自噬通量清除胞内病毒,实现STING的抗病毒功能,且这一过程不依赖其传统的干扰素反应途径^[54]。同样,IRE1在恶性B细胞中激活,通过阻止STING降解来促进STING介导的恶性B细胞凋亡^[55]。IRE1对STING的调节极其复杂,它不仅有助于STING在ER上稳定存在,还会对其进行负反馈调节,促进STING降解,与其他ER蛋白协同调节STING表达^[56]。有研究发现,IRE1的这种调节能力是有限的,长时间慢性内质网应激导致UPR的3种通路在不同细胞中引起STING过度激活,从而诱导炎症疾病的发生^[57-59]。同样,这种慢性内质网应激导致的ATF6过表达和胞内ROS升高进一步抑制STING表达与正常功能,并通过促进STING降解介导其抗感染功能受损^[60-62]。在某些肿瘤细胞中,UPR持续激活则通过PERK途径减少STING上游mtDNA的释放来抑制其活化,实现免疫逃逸^[63-64]。并且,过度内质网应激竞争性地占据STING作用位点,导致其经典抗感染通路活化受阻,干扰素生成减少^[65-66]。

许多研究表明,体内存在相应的内质网应激负反馈调节机制。内质网自噬对STING引起内质网应激起到一定的限制作用,通过清除激活STING以及UPR相关蛋白从而避免过度的内质网应激对细胞造成损伤^[67-69]。有趣的是,STING对内质网也具有调节作用。当正常生理水平的细胞受到病原体入侵时,STING显著激活UPR,通过促进细胞自噬清除胞内病原体,亦可促进巨噬细胞代谢重编程,使巨噬细胞向抗感染的M1表型极化,控制感染^[70-71]。此外,STING可通过调控内质网自噬发挥免疫作用。当细胞遭遇活的革兰氏阳性菌时,STING能够识别该菌产生的环二腺苷酸(c-di-AMP),进而引发内质网应激。此后,PERK抑制自噬负调控蛋白哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的激活,促进内质网自噬,有助于维持吞噬细胞的生存能力和正常功能。研究表明,STING在此过程中不可或缺。敲除STING或使用药物抑制其活性后,无法检测到PERK的活化形式^[68]。但病理状态下,内质网自噬的调节作用有

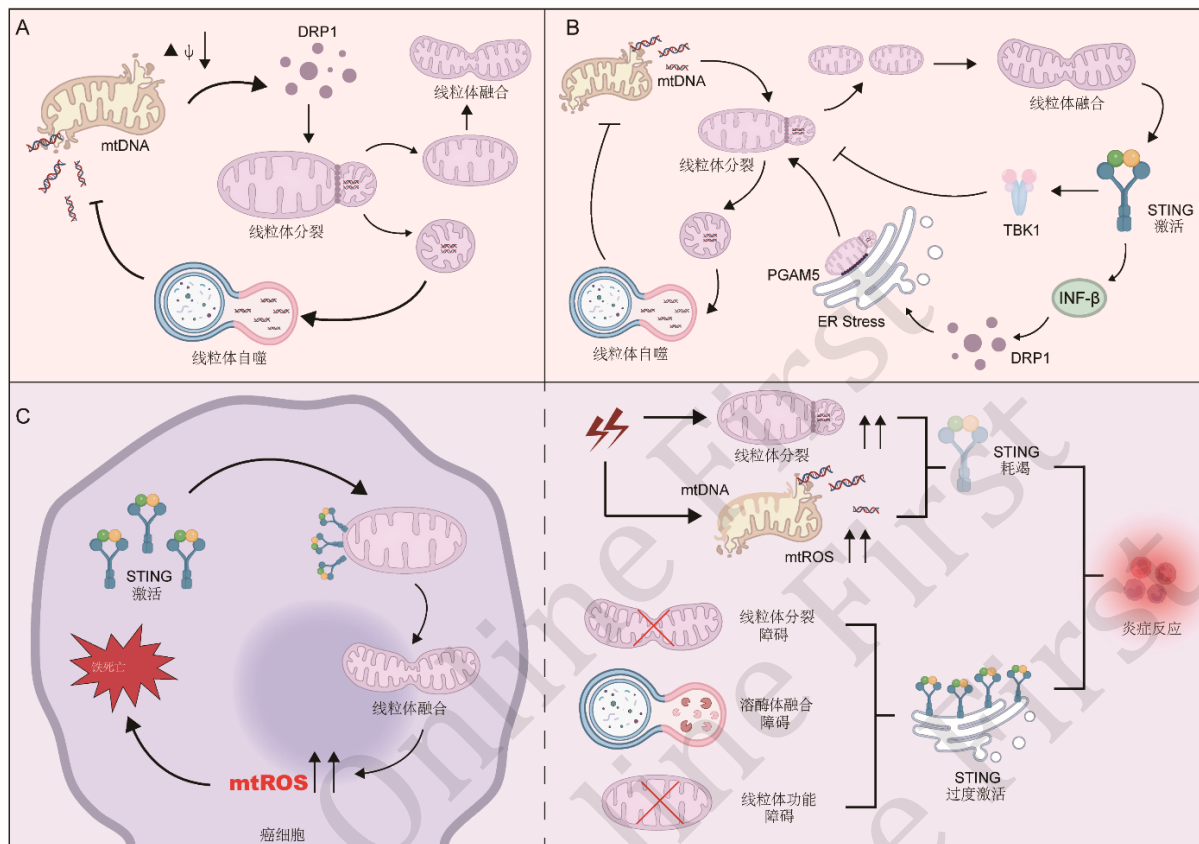


Fig. 1 The mutual regulatory relationship between STING and mitochondrial dynamics

图1 STING与线粒体动力学之间的相互调节关系

(a) 线粒体质量控制系统。线粒体分裂可实现受损或功能失调线粒体与健康线粒体的选择性分离。当线粒体膜电位降低时，线粒体分裂蛋白DRP1介导受损部分及其内容的分离，随后通过线粒体自噬将其清除。而健康线粒体之间则借助线粒体融合进行物质交换。(b) STING与线粒体质量控制系统之间的相互调节。线粒体分裂可通过线粒体自噬清除STING上游分子线粒体DNA (mtDNA)，进而抑制STING激活；STING可通过下游分子TBK1抑制线粒体分裂；STING的另一下游分子IFN- β 经STAT5-PGAM5-DRP1通路将线粒体锚定于内质网，并协同DRP1促进线粒体分裂；mtDNA释放激活的STING可增加线粒体自噬，清除受损线粒体；而线粒体融合则可促进STING激活。(c) STING对线粒体质量控制失调。在部分癌细胞中，STING可转移至线粒体并与线粒体融合蛋白结合，促进线粒体融合，导致线粒体活性氧(mtROS)和脂质过氧化水平升高，最终引发癌细胞铁死亡，发挥抗肿瘤效应；长期慢性刺激导致的线粒体过度分裂或大量mtROS生成，均可大量激活STING，造成细胞STING耗竭，引起炎症发生；线粒体融合障碍、线粒体自噬体与溶酶体融合障碍降解异常以及线粒体功能障碍会大量激活STING，引起炎症发生。DRP1：动力蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1)；mtDNA：线粒体DNA (mitochondrial DNA)；STING：干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes)；TBK1：Tank结合激酶1 (Tank-binding kinase 1)；IFN- β ：干扰素 β (interferon - beta)；PGAM5：磷酸甘油酸变位酶家族成员5 (phosphoglycerate mutase family member 5)；mtROS：线粒体活性氧类 (mitochondrial reactive oxygen species)。本图使用BioRender.com绘制。

限，甚至被过度激活的STING所抑制，引发持续的慢性内质网应激^[72]。各种刺激引起的STING激活可引发强烈的内质网应激，严重时造成细胞死亡和炎症反应加剧^[73-75]。例如，脓毒症状态下STING大量激活引起UPR中IRF3和PERK通路上调，胞内mtROS增多，肾小管细胞发生焦亡^[76]。STING功能获得性突变引起的内质网应激能诱发T

细胞凋亡，记忆T细胞数量减少进一步加剧机体免疫防御机制受损，为病原体的扩散提供了有利条件^[77-78]。因此，内质网与STING之间存在复杂的相互调节机制，在正常生理状态下，适当的协同效应共同维持细胞内环境稳态，当这种正反馈在持续应激源刺激下失控，则可能引起疾病的发生^[79] (图2)。

1.2.2 STING与内质网离子平衡

细胞内离子在许多信息传递过程中扮演着关键角色, 内质网作为钙离子的储存库发挥着重要作用。近期研究表明, STING的跨膜区域能形成质子通道, 允许氢离子通过, 并且STING也能与其他蛋白协同形成钙离子通道, 直接调节内质网中钙离子水平^[80-81]。染色质不稳定时STING通路被激活, 通过调节离子通道(transient receptor potential vanilloid type-2, TRPV2)间接将钙离子从内质网释放到胞质中, 以维持复制叉的稳定, 阻止异常复制叉的复制^[82]。STING不仅调控钙离子平衡, 还能感知内质网钙离子水平的变化, 并作出相应反应。基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)是内质网的钙传感器, 当内质网Ca²⁺储存耗尽时, STIM1移动至内质网膜(ER-plasma membrane, ER-PM)连接位点, 并与钙释放激活的钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRCL1, 也称Orai1)结合, 打开Ca²⁺通道, 允许Ca²⁺流入。当STING定位于内质网并与STIM1结合时, 呈现非活跃状态; 当内质网钙离子水平下降, STIM1的移动释放了STING, 使其处于激活状态^[83]。在人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)感染期间, 内质网和高尔基复合体储存的Ca²⁺降低, 迫使STIM1离开内质网, 从而释放STING。但STING的经典免疫功能被HRV所抑制, 并且该病毒还利用STING激活自噬的能力帮助自身的复制与释放^[84-85]。因此, STING的这种非经典效应具有一定治疗潜力, 针对STING有助于预防和改善病毒感染治疗策略。此外, 内质网作为膜性细胞器与其他细胞器沟通连接, STING在细胞器之间的离子交互过程中具体作用尚不明确。深入研究STING是否通过监控某些细胞器功能改变及离子水平波动对细胞内其他细胞器进行调节, 可能为某些疾病的预防和治疗提供新思路。

1.3 细胞核

细胞核是分隔基因组与细胞质的细胞器, 其核膜形成了物理和选择性化学边界, 以维护遗传物质的稳定性。细胞核内存在多种质量控制(quality control, QC)途径, 包括DNA质量控制、RNA质量控制和蛋白质质量控制, 它们协同作用, 共同保障DNA的完整性、复制过程中的保真度、mRNA

的转录以及核内生理活动所需蛋白质的功能构象维持^[86-87]。尽管细胞核DNA质量控制尚未被系统地阐述, 但作为胞内DNA传感系统的重要组成部分, STING与细胞核基因组的稳定性密切相关。在持续的有丝分裂过程中, 细胞可能发生复制错误, 导致微核的形成, 并随机分布到子代细胞中。这些微核不会立即破裂, 其内的染色体继续进行有缺陷的复制, 经过多次错误复制后, 微核中染色体广泛断裂, 核膜破裂, 内容物释放到细胞质中, 被cGAS监测和识别^[88]。但这些结论大多基于对细胞群体的研究, 并且缺乏微核破裂激活同一细胞中STING的直接证据。近期, Sato等^[89]通过单细胞融合可视化系统观察微核对STING的作用, 发现cGAS在细胞质微核中的积累并不是其激活的一个强有力的指标, 微核也不是cGAS-STING途径的主要触发因素。这一点与之前的研究相反, 可能因为相较于人类细胞微核, 小鼠细胞中的微核更容易激活cGAS-STING通路, 微核在人类细胞中的影响值得进一步探索。STING不仅持续监控细胞核的功能状态, 还参与维持核内基因组的稳定运行。在细胞增殖中, STING发挥稳态作用, 既可作为细胞分裂的有丝分裂检查点, 也具有维持染色体稳定性的质量控制功能。STING缺失则导致肿瘤细胞染色体畸变、多倍体增多, 从而促进肿瘤细胞转化^[90]。不受控制的增殖是癌细胞的显著特征, 其分裂异常和基因组不稳定均导致微核的形成。因此, 结合放射治疗加速癌细胞基因损伤, 促进大量微核释放到细胞质中, 不仅在微核破裂后激活cGAS, 而且cGAS也可在微核中积累并激活STING, 发挥抗肿瘤效应^[91-92]。有资料证实, 共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia mutated, ATM)和干扰素 γ 诱导蛋白16(interferon- γ -inducible factor 16, IFI16)可以独立于cGAS激活STING, 这种激活方式更类似于对DNA损伤的瞬时响应和早期反应, 而非cGAS对微核形成和DNA泄露到细胞质的慢速监控^[93]。

此外, 细胞遭受多种复杂因素的刺激, 如基因突变、病毒感染、紫外线照射和化学分子毒害等, 可能诱发DNA损伤并以不同方式释放至胞质中, 激活cGAS-STING通路^[94-98]。在这种情况下, cGAS-STING通路经典的抗感染作用已不足以应对复杂的外界干扰, 不仅无法及时清除应激源的刺

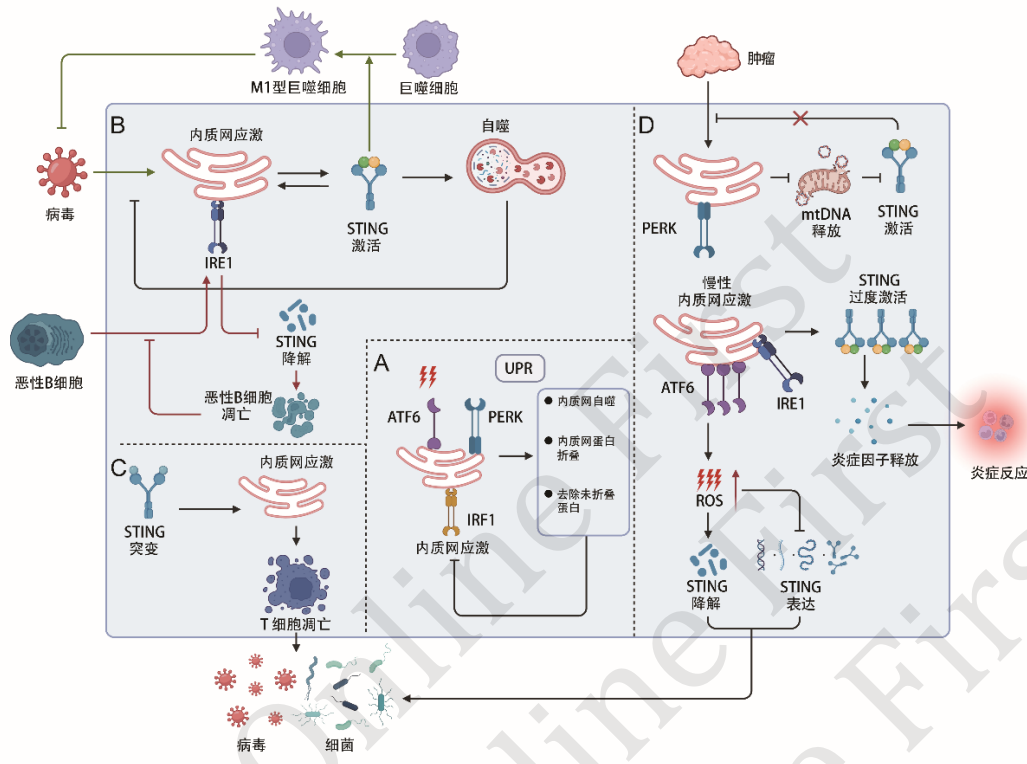


Fig. 2 Molecular mechanism of the interaction between STING and endoplasmic reticulum

图2 STING与内质网之间相互调节的分子机制

(a) 内质网质量控制系统。内质网受到刺激而发生应激时，会激活一系列被称为UPR的适应性机制。激活ATF6、PERK和IRE1可诱导不同的下游信号级联反应，共同构成UPR，促进内质网自噬并增加内质网中的蛋白质折叠，从而减少其中错误折叠蛋白的数量。(b) STING与内质网的积极相互调控。当病毒感染健康的靶细胞时，UPR中的IRE1及其下游通路被激活，进而引起STING活化，随后通过上调自噬通量来清除细胞内的病毒；STING也能够激活UPR，借由促进细胞自噬清除细胞内病原体，并且可通过促进巨噬细胞代谢重编程，促使巨噬细胞向抗感染的M1表型极化，从而控制感染；IRE1在恶性B细胞中大量激活，其通过阻止STING降解来促进STING介导的恶性B细胞凋亡，进而达到抗肿瘤的目的。(c) 由STING功能获得性突变引发的内质网应激会导致T细胞凋亡，记忆T细胞数量的减少会使机体免疫防御机制受损，从而为病原体的扩散创造有利条件。(d) STING与内质网相互调控失调。在某些肿瘤细胞中，PERK持续激活，通过减少STING上游线粒体DNA (mtDNA) 的释放来抑制STING的活化，以此实现免疫逃逸；慢性内质网应激会使UPR的3种通路在不同细胞中引起STING的过度激活，进而导致炎症疾病的发生。其中，ATF6过表达会使细胞内ROS升高，从而抑制STING的表达与正常功能，并且还会通过促进STING的降解导致其抗感染功能受损。ER：内质网 (endoplasmic reticulum)；STING：干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes)；IRE1：肌醇需要酶1 (inositol requiring enzyme 1)；ATF6：激活转录因子6 (activating transcription factor 6)；PERK：蛋白激酶RNA样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase)；UPR：未折叠蛋白反应 (unfolded protein response)；mtDNA：线粒体DNA (mitochondrial DNA)；ROS：活性氧类 (reactive oxygen species)。本图使用BioRender.com绘制。

激，还可能引发炎症疾病的发生^[99]。因此，STING在细胞核中主要发挥监测作用，对维持细胞核功能和基因稳定性至关重要 (图3 a)。

1.4 核糖体

核糖体是一种将mRNA翻译成蛋白质的多单位复合体，在细胞增殖、分化和凋亡过程中发挥重要作用^[100-101]。近期资料提示，STING通路对核糖

体功能状态具有一定监控作用。卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 感染的细胞中, 一种由核旁丛组装转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 和副斑蛋白的新型核糖核蛋白复合物具有外源核 DNA 感知的功能。当检测到非自身 DNA 时, 如在 KSHV 感染期间, 副斑蛋白会脱离复合物, 而剩下含有 NEAT1 的复合物会将信号传递给 cGAS-STING^[102]。核糖体易被入侵细胞的病毒劫持, 用以大量生产病毒蛋白, 引起翻译压力, 诱导核糖体碰撞的发生^[103-104]。当应激持续存在或核糖体质量控制缺陷时, cGAS 能够直接与碰撞的核糖体结合, 激活 STING 引起免疫反应^[105] (图 3b)。STING 通路的这一功能结合其经典的激活途径, 从多方位监控入侵病原体, 一定程度上完善了 cGAS-STING 通路对感染的免疫功能。

1.5 溶酶体

溶酶体是一种由单层膜包裹的细胞器, 其内部酸性环境及多种水解酶共同作用, 负责分解包括蛋白质在内的多种大分子, 维持细胞内部环境的稳态^[106]。溶酶体在 STING 信号通路调控中扮演重要角色, 能及时降解持续激活的 STING。溶酶体功能障碍所致 STING 异常积累可能会引起炎症疾病的发生^[107-108]。同时, STING 对溶酶体也具有一定调控作用, 其具有独立于下游蛋白的原始功能, 即通过自身离子通道特性激活一系列级联反应促进溶酶体的生成, 但不同细胞类型中 STING 对溶酶体的影响并不相同^[109]。当病原体感染体细胞如成纤维细胞时, STING 激活后转移到溶酶体中, 促进溶酶体溶解, 诱导溶酶体依赖性细胞死亡, 细胞钾离子外流继而激活巨噬细胞释放炎症因子^[110]。然而, 在巨噬细胞和树突状细胞中, 激活的 STING 并不会引起细胞死亡。相反, STING 通过促进自噬和溶酶体酸化介导树突细胞的成熟与活化, 从而促进系统性红斑狼疮 (systemic lupus

erythematosus, SLE) 的发生与发展。这些差异可能与细胞内 STING 激活程度、溶酶体数量以及功能差异有关^[111]。研究表明, 低水平 STING 激活有助于促进自噬过程, 而持续 STING 激活则通过干扰溶酶体酸化来终止自噬流^[112] (具体机制见图 3c)。因此, 探索 STING 对溶酶体生成以及成熟的作用可以为治疗 SLE 等疾病提供新思路, 进而了解 STING 参与 SLE 发病的潜在机制。

1.6 过氧化物酶体

过氧化物酶体是一种体积较小、由单层膜包裹的细胞器, 存在于真核细胞内, 其主要功能是催化脂肪酸和氨基酸的 β 氧化。作为一种多功能细胞器, 过氧化物酶体的大小和数量能够迅速适应环境变化和细胞发育需求, 而自噬是其主要调节方式之一, 可去除多余的或被 ROS 等代谢产物损伤的过氧化物酶体^[113]。STING 具有典型的 LC3 相互作用区域 (LC3 interacting regions, LIRs), 可直接与 LC3 相互作用介导非经典自噬, 在自噬的激活过程中发挥重要作用^[80]。酰基辅酶 A 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase 1, ACOX1) 是脂肪酸氧化的限速酶, 也是过氧化物酶体中主要生成酶, 其功能障碍与肝癌的发生有关。沉默信息调节因子 2 家族成员 5 (silent information regulator 2 family member 5, SIRT5) 可通过抑制 ACOX1 活性二聚体的形成来抑制其功能, 在肝癌细胞中 SIRT5 下调, ACOX1 活性上升产生大量的 H_2O_2 。据报道, H_2O_2 迅速进入细胞核, 引起复制叉停滞和 DNA 双链断裂, 造成 DNA 氧化损伤^[114] (图 3d)。目前, 尚未有研究证实这种 DNA 损伤是否会引起 cGAS-STING 通路激活以及过氧化物酶体的损伤对 STING 通路会产生何种影响? 鉴于此, 深入探索过氧化物酶体与 STING 介导的自噬之间的联系, 可能有利于发现肝脏疾病临床治疗的新方向与新手段。

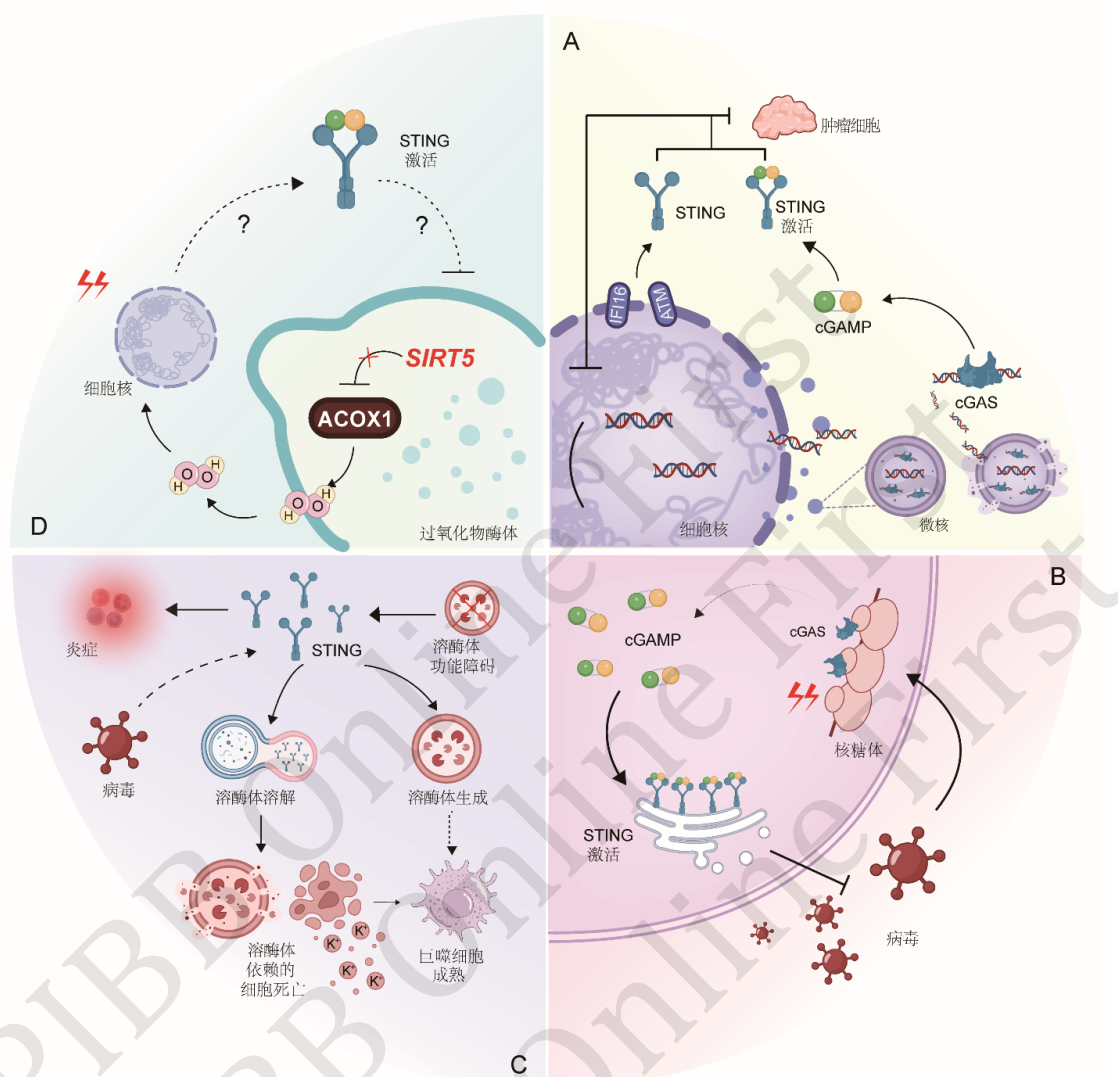


Fig. 3 Molecular mechanisms of the mutual regulation between STING and the nucleus, ribosomes, lysosomes, and peroxisomes

图3 STING与细胞核、核糖体、溶酶体以及过氧化物酶体之间相互调节的分子机制

(a) 当细胞核受损时,会释放微核进入胞质,微核中的染色体将继续进行存在缺陷的复制过程。经过多次错误复制后,微核内的染色体广泛断裂,核膜破裂,其内容物释放到细胞质中,进而被cGAS监测与识别,随后将信号传递给STING。ATM和IFI16能够独立于cGAS激活STING,这种激活方式类似于针对DNA损伤的瞬时响应与早期反应。被激活后的STING持续对细胞核的功能状态进行监测,参与维持核内基因组稳定运行。在细胞增殖过程中,STING发挥稳态调节作用,它既可以充当细胞分裂的有丝分裂检查点,又具备维持染色体稳定性的质量控制功能。(b) 细胞遭受病毒感染后,巨大的翻译压力会引发核糖体碰撞现象,cGAS可直接与发生碰撞的核糖体相结合,激活STING,从而引发免疫反应。(c) 溶酶体功能出现障碍时,可导致STING异常积累,这可能会诱发炎症性疾病的发生;同时,STING对溶酶体也具有一定的调控作用,它能够凭借自身的离子通道特性激活一系列级联反应,进而促进溶酶体的生成,但在不同细胞中所引发的结果有所差异。当病原体感染细胞(如成纤维细胞)时,STING被激活后会转移至溶酶体中,促进溶酶体溶解,诱导溶酶体依赖性细胞死亡,细胞内钾离子外流,继而激活巨噬细胞释放炎症因子;相反,STING可通过促进溶酶体酸化来介导树突细胞的成熟与活化,从而推动系统性红斑狼疮(SLE)的发生发展。(d) 脱乙酰酶SIRT5可通过抑制ACOX1活性二聚体的形成来抑制其功能。在肝癌细胞中,SIRT5表达下调,ACOX1活性上升,从而产生大量的过氧化氢(H_2O_2), H_2O_2 能够迅速进入细胞核,导致DNA发生氧化损伤。目前,DNA损伤是否会引发cGAS-STING通路的激活,以及过氧化物酶体的损伤对STING通路会产生何种影响尚不明确,有待进一步探索。cGAS:环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase);STING:干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes);cGAMP:第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP);IFI16:干扰素 γ 诱导蛋白16(interferon- γ -inducible factor 16);ATM:共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia mutated);SIRT5:沉默信息调节因子2家族成员5(silent information regulator 2 family member 5);ACOX1:酰基辅酶A氧化酶1(acyl-CoA oxidase 1)。本图使用BioRender.com绘制。

2 STING与细胞器之间相互调控在疾病中的作用及意义

2.1 感染

在多种生物体内, 外源性DNA的感知对于免疫响应至关重要, 这一过程主要依赖于cGAS-STING信号通路。cGAS作为激活STING的关键上游分子, 不仅分布于细胞质, 还能进入细胞核识别病原体释放的DNA片段, 并将信号传递给STING, 引发I型干扰素反应, 从而发挥其抗病毒作用。此通路已成为将DNA感知与激活强大的先天免疫防御程序相结合的关键机制^[115]。除经典抗感染途径外, STING亦能识别病原体入侵所致细胞器功能障碍, 并对细胞器功能进行调节, 通过非依赖cGAS途径完成对病原体的监控, 从多个角度感知感染对细胞造成的损伤, 以实现细胞应激事件的早期响应。例如, 小反刍兽疫病毒(Peste des petits ruminants virus, PPRV)感染诱导内质网形态学改变和UPR中ATF6激活, 通过细胞模式识别受体黑色素瘤分化相关基因5(melanoma differentiation related gene 5, MDA5)-STING-ATF6通路引发自噬, 抑制病毒复制, 并清除错误折叠蛋白, 以维持细胞内环境稳定^[70]。汉坦病毒(Hantavirus, HTNV)感染经由IRE1-XBP1介导的内质网应激活化RIG-I, 进一步促进STING的亚细胞易位和激活。在此过程中, STING与Rab7A相互作用触发细胞自噬, 从而限制病毒复制^[54]。病毒感染的细胞, 为了满足病毒复制的需求, 容易导致翻译应激和核糖体碰撞。研究发现, cGAS能直接与碰撞的核糖体结合, 激活STING, 引发免疫反应^[105]。Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染细胞可导致细胞核周围囊泡的形成, 病毒DNA和衣壳蛋白在囊泡中蓄积。这些囊泡如何被免疫系统识别, 以及它们对STING的影响尚不清楚。深入解析这些联系可能为病毒感染的临床治疗提供新的靶点和策略。

然而, 某些病毒通过直接抑制STING激活或减少其上游分子来绕过STING信号通路介导的免疫反应, 这种免疫逃逸机制加剧了细胞对病原体的易感性。例如, 人乳头瘤病毒16/18型(human papillomavirus 16/18, HPV16/18)感染细胞后将自身基因组整合到宿主基因组中, 其中E7癌蛋白大量表达并结合内质网上静息的STING抑制其磷酸化^[116]。人类免疫缺陷病毒1型(human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)和非洲猪瘟

病毒(African swine fever virus, ASFV)分别抑制STING的泛素化和STING下游蛋白TBK1激活IRF3的功能^[117-118]。单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)诱导免疫细胞凋亡, 导致STING缺乏和免疫反应紊乱, 进而引发特异性肺纤维化。ASFV的L82L基因表达促进STING的自噬-溶酶体降解, 为病毒免疫逃逸的发生提供了途径^[61, 119]。此外, 鉴于STING与细胞器之间的相互调节作用, STING降解可能成为治疗相关疾病的新靶点。在癌症治疗领域, 已经开展了相关研究, STING降解被认为是一种有前景的癌症治疗方法。例如, 许多具有选择性和有效性的溶瘤病毒已被用于癌症治疗。柯萨奇病毒B5/Faulkner(Coxsackie virus B5/Faulkner, CV-B5/F)通过诱导细胞凋亡和自噬, 对非小细胞肺癌具有潜在溶瘤作用。然而, 病毒进入癌细胞内激活STING通路会减少病毒的复制。因此, 人为激活内质网自噬水平能促进STING降解, 导致柯萨奇病毒的免疫逃逸, 从而增强其治疗效果^[69]。基于这些发现, 研究者正在深入探究病毒免疫逃逸与STING之间的关系, 并将更多病毒转化为治疗疾病的工具^[120-121]。

2.2 肿瘤

STING通路作为一种有效的抗癌免疫治疗策略, 在抗肿瘤免疫应答和抗病原体宿主防御中具有重要意义^[122]。STING通过监测多种细胞器的功能识别肿瘤细胞, 并启动免疫反应。Ranoa及其同事^[123]研究发现, STING在细胞增殖中发挥着稳态作用, 它不仅可作为细胞分裂的有丝分裂检查点, 还作为细胞核内染色体稳定性的质量控制系统一部分, 通过监测细胞核功能状态和有丝分裂情况, 以细胞内在模式控制肿瘤生长。癌基因诱导的复制应激引起基因组不稳定被cGAS-STING通路检测, 引起炎症信号的激活和免疫细胞浸润^[124]。近期研究表明, 染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)是细胞质dsDNA的主要来源。含有不稳定基因组的癌细胞在有丝分裂过程中容易发生染色体错分离, 这种分离缺陷的一个后果是以细胞周期依赖的方式产生微核^[125-126]。癌细胞核内DNA损伤和微核形成造成DNA双链断裂, 微核和双链DNA在细胞质中的积累激活细胞质DNA传感器cGAS, 进一步活化STING信号通路, 促进CD8⁺T细胞在肿瘤中的浸润。人为干预阻止癌细胞DNA修复, 有效促进STING激活, 从而起到抗癌效果^[92, 127]。除了经典的自身DNA片段的识别, STING还对肿瘤

细胞内异常复制以及代谢引起的细胞器应激做出反应。

然而,与病毒的免疫逃逸机制相似,STING信号通路已被证实多种癌细胞中存在缺陷,并且STING表达降低与患者预后不良相关^[128]。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是多种疾病的关键驱动因素,包括癌症进展、创伤、移植物耐受性和自身免疫疾病。MDSCs存在于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,其中UPR持续激活,通过抑制mtDNA释放抑制STING的激活,阻止CD8⁺T细胞增殖和抗肿瘤免疫反应,从而保护癌细胞免受免疫系统的靶向攻击^[64, 129]。除刺激T细胞增殖外,STING的激活还会导致肿瘤血管塌陷,促进肿瘤细胞的死亡和凋亡,增强肿瘤相关抗原的呈递,提高非免疫原性肿瘤的免疫原性,有望提升免疫治疗的疗效^[130-131]。因此,STING激动剂目前正作为一种治疗方法在多种免疫肿瘤学环境中进行探索,旨在通过激活cGAS-STING通路增强细胞的抗肿瘤免疫反应。然而,最近研究发现,抑制肿瘤细胞STING活性可能导致细胞无法及时阻止钙离子从内质网流向线粒体引起线粒体钙超载,抑制肿瘤细胞的生长^[12]。STING对肿瘤细胞生长的调节是复杂的,可能与细胞种类以及生理病理环境的改变密切相关,未来进一步阐明STING对肿瘤细胞的作用机制将有助于为临床治疗提供新方法。

2.3 神经退行性疾病

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDD)是一组由多种神经系统疾病引起的异质性疾病,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、额颞叶痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)、脊髓损伤、创伤性脑损伤、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等,这些疾病导致中枢或周围神经元进行性损伤^[132]。细胞炎症与许多疾病的发生发展密切相关,是多种退行性疾病的共同发病原因。细胞器功能损伤诱导STING通路激活,在多种细胞中引发促炎因子的分泌,因此,细胞器功能损伤和STING通路相互作用可能成为退行性疾病治疗的潜在靶点^[133]。临床证据表明,AD患者心血管事件发生率较高^[134]。患者线粒体功能受损,导致mtDNA泄露进入胞质,大量激活STING,进而耗

竭。由于STING对线粒体自噬有促进作用,其耗竭抑制了线粒体自噬,促进心肌细胞的凋亡,介导AD患者心力衰竭的发生。采用褪黑素治疗降低胞质游离mtDNA数量,下调STING激活,明显减轻心肌损伤,缓解疾病的发生发展^[25, 36]。帕金森病的常见突变,包括Parkin和PINK1的错义突变,编码的蛋白质有助于去除功能失调的线粒体。在体内线粒体应激条件下,缺乏Parkin或PINK1的小鼠会积累mtDNA,激活STING,引起运动缺陷和神经元细胞损伤^[25]。线粒体TAR DNA结合蛋白43(transactive response DNA binding protein 43, TDP43)突变导致mtDNA通过线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)和VDAC1通道泄漏,随后在人和小鼠细胞中以cGAS-STING依赖的方式诱导I型干扰素和炎症细胞因子,从而诱发ALS^[135]。此外,在亨廷顿病的动物模型和临床样本中也观察到STING和I型干扰素水平升高,可能与疾病的发生发展有关^[136-137]。进一步了解cGAS-STING在神经退行性疾病中的意义,评估抑制该通路对疾病进展的影响,可能为临床治疗疾病提供重要证据。然而,目前关于STING通路抑制剂在生理环境下的药效学、药代动力学、特异性和疗效的信息仍不充分,亟待进一步研究来揭示cGAS-STING-TBK1信号级联在神经退行性疾病中的作用与意义。

2.4 炎症疾病

鉴于STING通路不仅能识别入侵病原体的DNA,也能对细胞器来源的内源性DNA做出反应,该通路在无菌性炎症和自身免疫性疾病中扮演着重要角色^[138-139]。无菌性炎症通常在没有微生物的情况下发生,与炎症信号受体识别受损和坏死细胞释放的细胞内容物有关。类似于微生物诱导的炎症,无菌炎症的特征包括中性粒细胞和巨噬细胞的募集,以及促炎细胞因子和趋化因子的产生,尤其是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素-1(interleukin-1, IL-1)^[140-142]。糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)以脂质积累、线粒体功能障碍和无菌性炎症激活为特征。研究表明,在脂毒性细胞模型中,线粒体应激导致mtROS升高和mtDNA的释放,激活的STING随后促进炎症因子的分泌,引起心肌细胞的无菌性炎症,从而导致DCM的发生^[48]。急性肾损伤的发生发展与线粒体应激有关,线粒体分裂上调通过STING通路的活化介导肾小管无菌性炎症^[143]。此

外, 在细胞水平研究发现, 髓系细胞炎性体由 STING 相关的细胞死亡程序启动, NLRP3 上游的 STING 激活后转移到溶酶体, 促进其溶解, 导致部分细胞发生溶酶体依赖性细胞死亡和 K^+ 外流, 从而激活巨噬细胞 NLRP3 并释放促炎因子, 该途径在无菌炎症发生与发展中具有一定作用^[110, 144]。

自身免疫性疾病是一组免疫系统错误地攻击自身组织的疾病^[139], 以 SLE 为例, 是以自身抗体和免疫复合物沉积为特征的自身免疫炎症性结缔组织疾病, 可能导致多器官功能损伤^[145]。研究表明, 树突状细胞异常成熟和激活在 SLE 的进展中起着重要作用。在小鼠狼疮性肾炎模型中, Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 激活 STING 通路, 促进溶酶体酸化介导树突状细胞的成熟和活化, 从而加剧 SLE 的进展^[141]。线粒体自噬是清除损伤线粒体的有效途径, 在 GTP 酶 IRGM1 缺乏的细胞中线粒体自噬受到抑制, 大量 mtDNA 释放, 激活 STING 依赖的 I 型干扰素反应, 诱发 IRGM^{-/-} 小鼠表现出一种类似于干燥综合征的粘膜选择性自身免疫性疾病^[27]。这些发现揭示了线粒体质量控制和 STING 与自身免疫性疾病之间的联系。此外, 核受体亚家族 4 A 族成员 1 (nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, NR4A1) 下调线粒体融合蛋白 (optic atrophy 1, OPA1) 表达, 抑制线粒体融合, 激活 STING 介导心肌细胞凋亡增加, 造成心肌缺血再灌注炎症反应的发生^[146]。值得注意的是, Petrasek 等^[59] 人发现, 内质网应激直接激活 STING, 通过其下游分子 IRF3 引起肝细胞凋亡, 成为酒精性肝炎的发病基础。此外, 脊髓外伤性损伤后, 小胶质细胞和浸润性单核细胞的溶酶体功能发生障碍, 自噬降解受阻, STING 通路激活, 触发促炎信号, 在脊髓损伤后继发性损伤中具有重要作用^[147]。因此, 无论是细胞器损伤直接或间接激活 STING, 还是溶酶体功能障碍导致 STING 在细胞内的异常堆积, 其水平异常升高都可能引起炎症性疾病的发生。目前, STING 与细胞器之间相互作用的确切机制以及在各类疾病中发生中的作用尚不明确。在未来, 深入了解 STING 与细胞器之间的复杂调控机制, 有助于理解炎症性疾病的发生与发展过程, 为临床治疗提供新的思路与靶点。

3 总结与展望

STING 于细胞内 DNA 监测及先天免疫过程中发挥着关键作用。伴随针对其非经典途径的研究不

断深入, 人们对 STING 在维持细胞内环境稳态方面的潜在意义有了更为全面的认识。在特定情形下, STING 会参与细胞器的质量控制, 对部分细胞器的功能起到调控作用, 且这一调控效应也会受到细胞器的反馈性调节。此外, 细胞器之间并非相互孤立, 而是凭借膜接触位点 (membrane contact sites, MCSs) 彼此相连。STING 可能同时调控多种细胞器, 影响着许多细胞器之间存在的物质交换与信号交流, 这对维持细胞器功能稳态具有重要科学意义。大量证据表明, STING 在维持细胞器内钙稳态方面起着关键作用。在 STING 耗竭的细胞中, 线粒体钙水平升高, mtROS 增加, 细胞生长受到抑制。STING-N153S 突变体则通过破坏钙稳态导致 T 细胞死亡^[77]。进一步研究发现, STING 通过与 VDAC2 结合破坏线粒体-内质网接触 (MERC), 减少钙离子转移到线粒体, 调控内质网与线粒体之间的钙离子交换, STING 缺失会增加线粒体钙水平和 mtROS 的生成, 损害线粒体功能^[12]。由此可见, STING 能够通过同时协调多个细胞器来维持细胞的内环境稳态, 这种相互调节在细胞器功能损伤中的作用以及对疾病发生发展的影响亟待进一步探讨。例如, 内质网作为最大的细胞器, 通过这些接触位点与其他细胞器进行交流, 从而使离子、蛋白质等物质得以在细胞器之间传递^[148]。

然而, 在 STING 与细胞器间复杂的相互调控面前, 仍存在一系列亟待解决的科学问题。a. 当前研究对 STING 调节某一细胞器时是否会影响其他细胞器, 或者 STING 能否同时对多种细胞器进行调节的认识仍然十分有限。深入阐释 STING 与多种细胞器间的相互联动, 有助于更为全面地把握某些疾病的发病机制, 进而为临床治疗开辟新的思路。b. STING 与细胞器功能之间的相互调节存在一定的局限性和条件性, 我们尚未明确 STING 在不同条件下被激活后对细胞器功能调节的最终结果。例如, STING 对线粒体分裂和微核的作用较为复杂, 线粒体分裂方式具有多样性, STING 及其下游通路对线粒体分裂的调节属于何种类型尚不明确^[149]。而且, 每种线粒体分裂的具体机制仍有待进一步探究。在不同的疾病模型中, STING 对它们的作用是否存在差异, 以及是否会对细胞代谢产生影响等问题均亟待深入研究。c. 在一定程度上, STING 对细胞器具有调控作用。例如, 在病毒入侵时, STING 可激活 UPR, 进而促进细胞自

噬, 以实现清除病原体的目的^[70]。然而, 在脓毒症患者中, 这一功能会致使细胞 ROS 水平升高, 并引发焦亡, 这与生理状态下的结果截然不同^[76]。这种现象表明, STING 对细胞器的调节存在一定的阈值, 一旦达到该阈值, 所引发的不良反应将对细胞的生存构成威胁。近期研究发现, 含 PEST 结构域的 E3 泛素蛋白连接酶 2 (PELI2) 是一种 STING 的负调控因子。在正常生理条件下, PELI2 通过直接与 STING 结合来限制其下游通路的活性; 当细胞遭受病毒入侵时, PELI2 会暂时下调, 从而允许强大的免疫反应发生^[150]。因此, 为明确疾病的病理机制, 应进一步探究疾病状态下 STING 的调节系统及其对 STING 细胞器调控功能的影响。

d. 就细胞核与核糖体而言, STING 主要起到监控的作用, 其借助蛋白质监视对 DNA 监测予以补充, 从而完善针对入侵病原体的免疫应答, 其中具体的信号分子通路值得深入探究。在溶酶体和过氧化物酶体的调控方面, 当前的研究尚存在不足。有必要明确 STING 靶向溶酶体的精确机制以及其中的调控环节, 鉴于溶酶体是 STING 的最终降解场所, 对这一过程的深入了解或许有助于对 STING 信号传导的控制, 进而为相关炎性疾病的治疗提供新的思路。

e. 在细胞器调节层面, STING 下游分子 (如 TBK1) 发挥着一定作用。然而, 此功能是否受 STING 影响仍不明确。因其他因素导致该蛋白质表达或活化水平升高时, 其对细胞器调节能力的变化值得深入探究。综上所述, 进一步加深对 STING 调节细胞功能与状态的认识, 将有助于为 STING 失调所引发的疾病提供新的治疗方法和潜在策略。

参考文献

- [1] 段昱, 姚人骐, 戴新贵, 等. 干扰素基因刺激因子和自噬的相互关系. 生物化学与生物物理进展, 2023, **50**(8): 1871-1881
Duan Y, Yao R Q, Dai X G, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2023, **50**(8): 1871-1881
- [2] Lv J, Zhu X, Xing C, *et al.* Stimulator of interferon genes (STING): key therapeutic targets in ischemia/reperfusion injury. Biomed Pharmacother, 2023, **167**: 115458
- [3] Hopfner K P, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, **21**(9): 501-521
- [4] Chen C, Xu P. Cellular functions of cGAS-STING signaling. Trends Cell Biol, 2023, **33**(8): 630-648
- [5] Huang J, Meng P, Wang C, *et al.* The relevance of organelle interactions in cellular senescence. Theranostics, 2022, **12**(5): 2445-2464
- [6] Chan D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. Annu Rev Pathol, 2020, **15**: 235-259
- [7] Inagi R. Organelle stress and metabolic derangement in kidney disease. Int J Mol Sci, 2022, **23**(3): 1723
- [8] Gong J, Tu W, Liu J, *et al.* Hepatocytes: a key role in liver inflammation. Front Immunol, 2023, **13**: 1083780
- [9] Eldeeb M A, Thomas R A, Ragheb M A, *et al.* Mitochondrial quality control in health and in Parkinson's disease. Physiol Rev, 2022, **102**(4): 1721-1755
- [10] Liu B H, Xu C Z, Liu Y, *et al.* Mitochondrial quality control in human health and disease. Mil Med Res, 2024, **11**(1): 32
- [11] Pegadruju H, Abby Thomas J, Kumar R. Mechanistic and therapeutic role of Drp1 in the pathogenesis of stroke. Gene, 2023, **855**: 147130
- [12] Zhu Z, Zhou X, Du H, *et al.* STING suppresses mitochondrial VDAC2 to govern RCC growth independent of innate immunity. Adv Sci (Weinh), 2023, **10**(3): e2203718
- [13] Wang Y, Dai X, Li H, *et al.* The role of mitochondrial dynamics in disease. MedComm (2020), 2023, **4**(6): e462
- [14] Lu Y, Li Z, Zhang S, *et al.* Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation. Theranostics, 2023, **13**(2): 736-766
- [15] Chen S, Liu S, Wang J, *et al.* TBK1-mediated DRP1 targeting confers nucleic acid sensing to reprogram mitochondrial dynamics and physiology. Mol Cell, 2020, **80**(5): 810-827.e7
- [16] Hu S L, Mamun A A, Shaw J, *et al.* TBK1-mediated DRP1 phosphorylation orchestrates mitochondrial dynamics and autophagy activation in osteoarthritis. Acta Pharmacol Sin, 2023, **44**(3): 610-621
- [17] Tresse E, Riera-Ponsati L, Jaber E, *et al.* IFN- β rescues neurodegeneration by regulating mitochondrial fission via STAT5, PGAM5, and Drp1. EMBO J, 2021, **40**(11): e106868
- [18] Li C, Zhu Y, Liu W, *et al.* Increased mitochondrial fission induces NLRP3/cGAS-STING mediated pro-inflammatory pathways and apoptosis in UVB-irradiated immortalized human keratinocyte HaCaT cells. Arch Biochem Biophys, 2023, **738**: 109558
- [19] Tábara L C, Segawa M, Prudent J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics. Nat Rev Mol Cell Biol, 2025, **26**(2): 123-146
- [20] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, *et al.* The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, **21**(4): 204-224
- [21] Li C, Liu J, Hou W, *et al.* STING1 promotes ferroptosis through MFN1/2-dependent mitochondrial fusion. Front Cell Dev Biol, 2021, **9**: 698679
- [22] Zhou Q Y, Ren C, Li J Y, *et al.* The crosstalk between mitochondrial quality control and metal-dependent cell death. Cell Death Dis, 2024, **15**(4): 299
- [23] Wang S, Long H, Hou L, *et al.* The mitophagy pathway and its implications in human diseases. Signal Transduct Target Ther, 2023, **8**(1): 304

- [24] Jiménez-Loygorri J I, Villarejo-Zori B, Viedma-Poyatos Á, *et al.* Mitophagy curtails cytosolic mtDNA-dependent activation of cGAS/STING inflammation during aging. *Nat Commun*, 2024, **15** (1): 830
- [25] Sliter D A, Martinez J, Hao L, *et al.* Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*, 2018, **561**(7722): 258-262
- [26] Xie W, Shi H, Zuo R, *et al.* Conjugated linoleic acid ameliorates hydrogen peroxide-induced mitophagy and inflammation *via* the DRP1-mtDNA-STING pathway in bovine hepatocytes. *J Agric Food Chem*, 2024, **72**(4): 2120-2134
- [27] Rai P, Janardhan K S, Meacham J, *et al.* IRGM1 links mitochondrial quality control to autoimmunity. *Nat Immunol*, 2021, **22**(3): 312-321
- [28] Willemsen J, Neuhoﬀ M T, Hoyler T, *et al.* TNF leads to mtDNA release and cGAS/STING-dependent interferon responses that support inflammatory arthritis. *Cell Rep*, 2021, **37**(6): 109977
- [29] Liu Z, Wang M, Wang X, *et al.* XBP1 deficiency promotes hepatocyte pyroptosis by impairing mitophagy to activate mtDNA-cGAS-STING signaling in macrophages during acute liver injury. *Redox Biol*, 2022, **52**: 102305
- [30] Tan H W S, Lu G, Dong H, *et al.* A degradative to secretory autophagy switch mediates mitochondria clearance in the absence of the mATG8-conjugation machinery. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 3720
- [31] Jiang T, Liu E, Li Z, *et al.* SIRT1-Rab7 axis attenuates NLRP3 and STING activation through late endosomal-dependent mitophagy during sepsis-induced acute lung injury. *Int J Surg*, 2024, **110**(5): 2649-2668
- [32] Gui X, Yang H, Li T, *et al.* Autophagy induction *via* STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. *Nature*, 2019, **567**(7747): 262-266
- [33] Liu D, Wu H, Wang C, *et al.* STING directly activates autophagy to tune the innate immune response. *Cell Death Differ*, 2019, **26**(9): 1735-1749
- [34] Saha B, Olsvik H, Williams G L, *et al.* TBK1 is ubiquitinated by TRIM5α to assemble mitophagy machinery. *Cell Rep*, 2024, **43** (6): 114294
- [35] Moehlman A T, Kanfer G, Youle R J. Loss of STING in parkin mutant flies suppresses muscle defects and mitochondria damage. *PLoS Genet*, 2023, **19**(7): e1010828
- [36] Wang S, Wang L, Qin X, *et al.* ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-prompted cardiac anomalies through cGAS-STING-TBK1-mediated regulation of mitophagy. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1): 119
- [37] Varga K Z, Gyurina K, Radványi Á, *et al.* Stimulator of interferon genes (STING) triggers adipocyte autophagy. *Cells*, 2023, **12**(19): 2345
- [38] Li S, Xu H, Song M, *et al.* IFI16-STING-NF-κB signaling controls exogenous mitochondrion-induced endothelial activation. *Am J Transplant*, 2022, **22**(6): 1578-1592
- [39] Yan S B, Liang H, Zhan P, *et al.* Stimulator of interferon genes promotes diabetic sarcopenia by targeting peroxisome proliferator activated receptors γ degradation and inhibiting fatty acid oxidation. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, **14**(6): 2623-2641
- [40] Han J, Dai S, Zhong L, *et al.* GSDMD (gasdermin D) mediates pathological cardiac hypertrophy and generates a feed-forward amplification cascade *via* mitochondria-STING (stimulator of interferon genes) axis. *Hypertension*, 2022, **79**(11): 2505-2518
- [41] Ji L, Zhang X, Chen Z, *et al.* High glucose-induced p66Shc mitochondrial translocation regulates autophagy initiation and autophagosome formation in syncytiotrophoblast and extravillous trophoblast. *Cell Commun Signal*, 2024, **22**(1): 234
- [42] Liu B, Carlson R J, Pires I S, *et al.* Human STING is a proton channel. *Science*, 2023, **381**(6657): 508-514
- [43] Zhao X, Cheng H, Wang Q, *et al.* Regulating photosensitizer metabolism with DNzyme-loaded nanoparticles for amplified mitochondria-targeting photodynamic immunotherapy. *ACS Nano*, 2023, **17**(14): 13746-13759
- [44] Luo G, Li X, Lin J, *et al.* Multifunctional calcium-manganese nanomodulator provides antitumor treatment and improved immunotherapy *via* reprogramming of the tumor microenvironment. *ACS Nano*, 2023, **17**(16): 15449-15465
- [45] Wang K, Du Y, Li P, *et al.* Nanoplastics causes heart aging/myocardial cell senescence through the Ca²⁺/mtDNA/cGAS-STING signaling cascade. *J Nanobiotechnology*, 2024, **22**(1): 96
- [46] Li Y, Zhu L, Cai M X, *et al.* TGR5 suppresses cGAS/STING pathway by inhibiting GRP75-mediated endoplasmic reticulum-mitochondrial coupling in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(9): 583
- [47] Bai J, Cervantes C, He S, *et al.* Mitochondrial stress-activated cGAS-STING pathway inhibits thermogenic program and contributes to overnutrition-induced obesity in mice. *Commun Biol*, 2020, **3**(1): 257
- [48] Ma X M, Geng K, Law B Y, *et al.* Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes. *Cell Biol Toxicol*, 2023, **39**(1): 277-299
- [49] Sprenger H G, MacVicar T, Bahat A, *et al.* Cellular pyrimidine imbalance triggers mitochondrial DNA-dependent innate immunity. *Nat Metab*, 2021, **3**(5): 636-650
- [50] Yang W, Yu T, Zhou G, *et al.* Intrinsic STING switches off pathogenetic programs of Th1 cells to inhibit colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, **15**(5): 1161-1179
- [51] Liu Y, Xu C, Gu R, *et al.* Endoplasmic reticulum stress in diseases. *MedComm* (2020), 2024, **5**(9): e701
- [52] Ernst R, Renne M F, Jain A, *et al.* Endoplasmic reticulum membrane homeostasis and the unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024, **16**(8): a041400
- [53] Luke Wiseman R, Mesgarzadeh J S, Hendershot L M. Reshaping endoplasmic reticulum quality control through the unfolded protein response. *Mol Cell*, 2022, **82**(8): 1477-1491
- [54] Wang K, Zhang J, Yang Y, *et al.* STING strengthens host anti-hantaviral immunity through an interferon-independent pathway. *Virol Sin*, 2023, **38**(4): 568-584

- [55] Tang C A, Zundell J A, Ranatunga S, *et al.* Agonist-mediated activation of STING induces apoptosis in malignant B cells. *Cancer Res*, 2016, **76**(8): 2137-2152
- [56] Pokatayev V, Yang K, Tu X, *et al.* Homeostatic regulation of STING protein at the resting state by stabilizer TOLLIP. *Nat Immunol*, 2020, **21**(2): 158-167
- [57] Sen T, Saha P, Gupta R, *et al.* Aberrant ER stress induced neuronal-IFN β elicits white matter injury due to microglial activation and T-cell infiltration after TBI. *J Neurosci*, 2020, **40**(2): 424-446
- [58] Wen Z, He X, Wang J, *et al.* Hyperlipidemia induces proinflammatory responses by activating STING pathway through IRE1 α -XBP1 in retinal endothelial cells. *J Nutr Biochem*, 2023, **112**: 109213
- [59] Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Csak T, *et al.* STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110** (41): 16544-16549
- [60] Becker B, Wottawa F, Bakr M, *et al.* Serine metabolism is crucial for cGAS-STING signaling and viral defense control in the gut. *iScience*, 2024, **27**(3): 109173
- [61] Qiu H, Weng D, Chen T, *et al.* Stimulator of interferon genes deficiency in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol*, 2017, **8**: 1756
- [62] Tao L, Lemoff A, Wang G, *et al.* Reactive oxygen species oxidize STING and suppress interferon production. *eLife*, 2020, **9**: e57837
- [63] Mohamed E, Sierra R A, Trillo-Tinoco J, *et al.* The unfolded protein response mediator PERK governs myeloid cell-driven immunosuppression in tumors through inhibition of STING signaling. *Immunity*, 2020, **52**(4): 668-682.e7
- [64] Charbonneau M E, O'Riordan M X D. Reducing stress PERKs up anti-tumor immunity. *Immunity*, 2020, **52**(4): 575-577
- [65] Li J, Hubisz M J, Earlie E M, *et al.* Non-cell-autonomous cancer progression from chromosomal instability. *Nature*, 2023, **620** (7976): 1080-1088
- [66] Guimarães E S, Gomes M T R, Campos P C, *et al.* *Brucella abortus* cyclic dinucleotides trigger STING-dependent unfolded protein response that favors bacterial replication. *J Immunol*, 2019, **202** (9): 2671-2681
- [67] Moretti J, Magarian Blander J. Detection of a vita-PAMP STINGs cells into reticulophagy. *Autophagy*, 2018, **14**(6): 1102-1104
- [68] Moretti J, Roy S, Bozec D, *et al.* STING senses microbial viability to orchestrate stress-mediated autophagy of the endoplasmic reticulum. *Cell*, 2017, **171**(4): 809-823.e13
- [69] Cui B, Song L, Wang Q, *et al.* Non-small cell lung cancers (NSCLCs) oncolysis using coxsackievirus B5 and synergistic DNA-damage response inhibitors. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 366
- [70] Zhang R, Lin H, You Q, *et al.* Peste des petits ruminants virus upregulates STING to activate ATF6-mediated autophagy. *J Virol*, 2022, **96**(20): e0137522
- [71] Guimarães E S, Gomes M T R, Sanches R C O, *et al.* The endoplasmic reticulum stress sensor IRE1 α modulates macrophage metabolic function during *Brucella abortus* infection. *Front Immunol*, 2023, **13**: 1063221
- [72] Liu Y, Kuai S, Ding M, *et al.* Dexmedetomidine and ketamine attenuated neuropathic pain related behaviors *via* STING pathway to induce ER-phagy. *Front Synaptic Neurosci*, 2022, **14**: 891803
- [73] Chen X, Yu Z, Nong C, *et al.* Activation of cDCs and iNKT cells contributes to triptolide-induced hepatotoxicity *via* STING signaling pathway and endoplasmic reticulum stress. *Cell Biol Toxicol*, 2023, **39**(4): 1753-1772
- [74] Huang R, Shi Q, Zhang S, *et al.* Inhibition of the cGAS-STING pathway attenuates lung ischemia/reperfusion injury *via* regulating endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial type II cells of rats. *J Inflamm Res*, 2022, **15**: 5103-5119
- [75] Huang H, Qiao Y, Chu L, *et al.* Up-regulation of HSP90 α in HDM-induced asthma causes pyroptosis of airway epithelial cells by activating the cGAS-STING-ER stress pathway. *Int Immunopharmacol*, 2024, **131**: 111917
- [76] Cao Y, Chen X, Zhu Z, *et al.* STING contributes to lipopolysaccharide-induced tubular cell inflammation and pyroptosis by activating endoplasmic reticulum stress in acute kidney injury. *Cell Death Dis*, 2024, **15**(3): 217
- [77] Wu J, Chen Y J, Dobbs N, *et al.* STING-mediated disruption of calcium homeostasis chronically activates ER stress and primes T cell death. *J Exp Med*, 2019, **216**(4): 867-883
- [78] Quaney M J, Pritzl C J, Luera D, *et al.* STING controls T cell memory fitness during infection through T cell-intrinsic and IDO-dependent mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, **120**(3): e2205049120
- [79] Zhang Y, Chen W, Wang Y. STING is an essential regulator of heart inflammation and fibrosis in mice with pathological cardiac hypertrophy *via* endoplasmic reticulum (ER) stress. *Biomed Pharmacother*, 2020, **125**: 110022
- [80] Xun J, Zhang Z, Lv B, *et al.* A conserved ion channel function of STING mediates noncanonical autophagy and cell death. *EMBO Rep*, 2024, **25**(2): 544-569
- [81] Zhang H, Zeng L, Xie M, *et al.* TMEM173 drives lethal coagulation in sepsis. *Cell Host Microbe*, 2020, **27**(4): 556-570.e6
- [82] Li S, Kong L, Meng Y, *et al.* Cytosolic DNA sensing by cGAS/STING promotes TRPV2-mediated Ca²⁺ release to protect stressed replication Forks. *Mol Cell*, 2023, **83**(4): 556-573.e7
- [83] Srikanth S, Woo J S, Wu B, *et al.* The Ca²⁺ sensor STIM1 regulates the type I interferon response by retaining the signaling adaptor STING at the endoplasmic reticulum. *Nat Immunol*, 2019, **20**(2): 152-162
- [84] de Jong A S, de Mattia F, Van Dommelen M M, *et al.* Functional analysis of picornavirus 2B proteins: effects on calcium homeostasis and intracellular protein trafficking. *J Virol*, 2008, **82** (7): 3782-3790
- [85] Triantafilou M, Ramanjulu J, Booty L M, *et al.* Human rhinovirus promotes STING trafficking to replication organelles to promote viral replication. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 1406
- [86] Jones R D, Gardner R G. Protein quality control in the nucleus.

- Curr Opin Cell Biol, 2016, 40: 81-89
- [87] Mallik S, Poch D, Burick S, *et al.* Protein folding and quality control during nuclear transport. *Curr Opin Cell Biol*, 2024, **90**: 102407
- [88] Kwon M, Leibowitz M L, Lee J H. Small but mighty: the causes and consequences of micronucleus rupture. *Exp Mol Med*, 2020, **52**(11): 1777-1786
- [89] Sato Y, Hayashi M T. Micronucleus is not a potent inducer of the cGAS/STING pathway. *Life Sci Alliance*, 2024, **7**(4): e202302424
- [90] Gius D, Zhu Y. Homeostatic roles of STING in cell proliferation and chromosomal instability. *Cancer Res*, 2019, **79**(7): 1295-1296
- [91] Krupina K, Goginashvili A, Cleveland D W. Scrambling the genome in cancer: causes and consequences of complex chromosome rearrangements. *Nat Rev Genet*, 2024, **25**(3): 196-210
- [92] Li Y, Gao Y, Jiang X, *et al.* SAMHD1 silencing cooperates with radiotherapy to enhance anti-tumor immunity through IFI16-STING pathway in lung adenocarcinoma. *J Transl Med*, 2022, **20**(1): 628
- [93] Dunphy G, Flannery S M, Almine J F, *et al.* Non-canonical activation of the DNA sensing adaptor STING by ATM and IFI16 mediates NF- κ B signaling after nuclear DNA damage. *Mol Cell*, 2018, **71**(5): 745-760.e5
- [94] Song X, Ma F, Herrup K. Accumulation of cytoplasmic DNA due to ATM deficiency activates the microglial viral response system with neurotoxic consequences. *J Neurosci*, 2019, **39**(32): 6378-6394
- [95] Lan Y Y, Londoño D, Bouley R, *et al.* Dnase2a deficiency uncovers lysosomal clearance of damaged nuclear DNA via autophagy. *Cell Rep*, 2014, **9**(1): 180-192
- [96] Wang L, Wen M, Cao X. Nuclear hnRNPA2B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses. *Science*, 2019, **365**(6454): eaav0758
- [97] 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
- [98] Coquel F, Silva M J, Técher H, *et al.* SAMHD1 acts at stalled replication Forks to prevent interferon induction. *Nature*, 2018, **557**(7703): 57-61
- [99] Vizioli M G, Liu T, Miller K N, *et al.* Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence. *Genes Dev*, 2020, **34**(5/6): 428-445
- [100] Parker M D, Karbstein K. Quality control ensures fidelity in ribosome assembly and cellular health. *J Cell Biol*, 2023, **222**(4): e202209115
- [101] Zhao P Y, Yao R Q, Zhang Z C, *et al.* Eukaryotic ribosome quality control system: a potential therapeutic target for human diseases. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(6): 2497-2514
- [102] Milcamps R, Michiels T. Involvement of paraspeckle components in viral infections. *Nucleus*, 2024, **15**(1): 2350178
- [103] Jiao L, Liu Y, Yu X Y, *et al.* Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**: 15
- [104] Jaafar Z A, Kieft J S. Viral RNA structure-based strategies to manipulate translation. *Nat Rev Microbiol*, 2019, **17**(2): 110-123
- [105] Wan L, Juszkievicz S, Blears D, *et al.* Translation stress and collided ribosomes are co-activators of cGAS. *Mol Cell*, 2021, **81**(13): 2808-2822.e10
- [106] Yao R Q, Ren C, Xia Z F, *et al.* Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. *Autophagy*, 2021, **17**(2): 385-401
- [107] Xu Y, Wan W. Lysosomal control of the cGAS-STING signaling. *Trends Cell Biol*, 2024, **34**(8): 622-625
- [108] Gentili M, Liu B, Papanastasiou M, *et al.* ESCRT-dependent STING degradation inhibits steady-state and cGAMP-induced signalling. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 611
- [109] Lv B, Dion W A, Yang H, *et al.* A TBK1-independent primordial function of STING in lysosomal biogenesis. *Mol Cell*, 2024, **84**(20): 3979-3996.e9
- [110] Gaidt M M, Ebert T S, Chauhan D, *et al.* The DNA inflammasome in human myeloid cells is initiated by a STING-cell death program upstream of NLRP3. *Cell*, 2017, **171**(5): 1110-1124.e18
- [111] Liu Y, Wei F Z, Zhan Y W, *et al.* TLR9 regulates the autophagy-lysosome pathway to promote dendritic cell maturation and activation by activating the TRAF6-cGAS-STING pathway. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, **39**(12): 1200-1212
- [112] Liu Q, Wu J, Zhang X, *et al.* Circulating mitochondrial DNA-triggered autophagy dysfunction via STING underlies sepsis-related acute lung injury. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(7): 673
- [113] Di Cara F, Savary S, Kovacs W J, *et al.* The peroxisome: an up-and-coming organelle in immunometabolism. *Trends Cell Biol*, 2023, **33**(1): 70-86
- [114] Chen X F, Tian M X, Sun R Q, *et al.* SIRT5 inhibits peroxisomal ACOX1 to prevent oxidative damage and is downregulated in liver cancer. *EMBO Rep*, 2018, **19**(5): e45124
- [115] Yang J, Ding H, Shuai B, *et al.* Mechanism and effects of STING-IFN-I pathway on nociception: a narrative review. *Front Mol Neurosci*, 2023, **15**: 1081288
- [116] Huang X, Huo L, Xiao B, *et al.* Activating STING/TBK1 suppresses tumor growth via degrading HPV16/18 E7 oncoproteins in cervical cancer. *Cell Death Differ*, 2024, **31**(1): 78-89
- [117] Qian G, Zhang Y, Liu Y, *et al.* Glutamylation of an HIV-1 protein inhibits the immune response by hijacking STING. *Cell Rep*, 2023, **42**(5): 112442
- [118] Li H, Zheng X, Li Y, *et al.* African swine fever virus S273R protein antagonizes type I interferon production by interfering with TBK1 and IRF3 interaction. *Virology*, 2023, **38**(6): 911-921
- [119] Cheng M, Kanyema M M, Sun Y, *et al.* African swine fever virus L83L negatively regulates the cGAS-STING-mediated IFN-I pathway by recruiting tollip to promote STING autophagic degradation. *J Virol*, 2023, **97**(2): e0192322

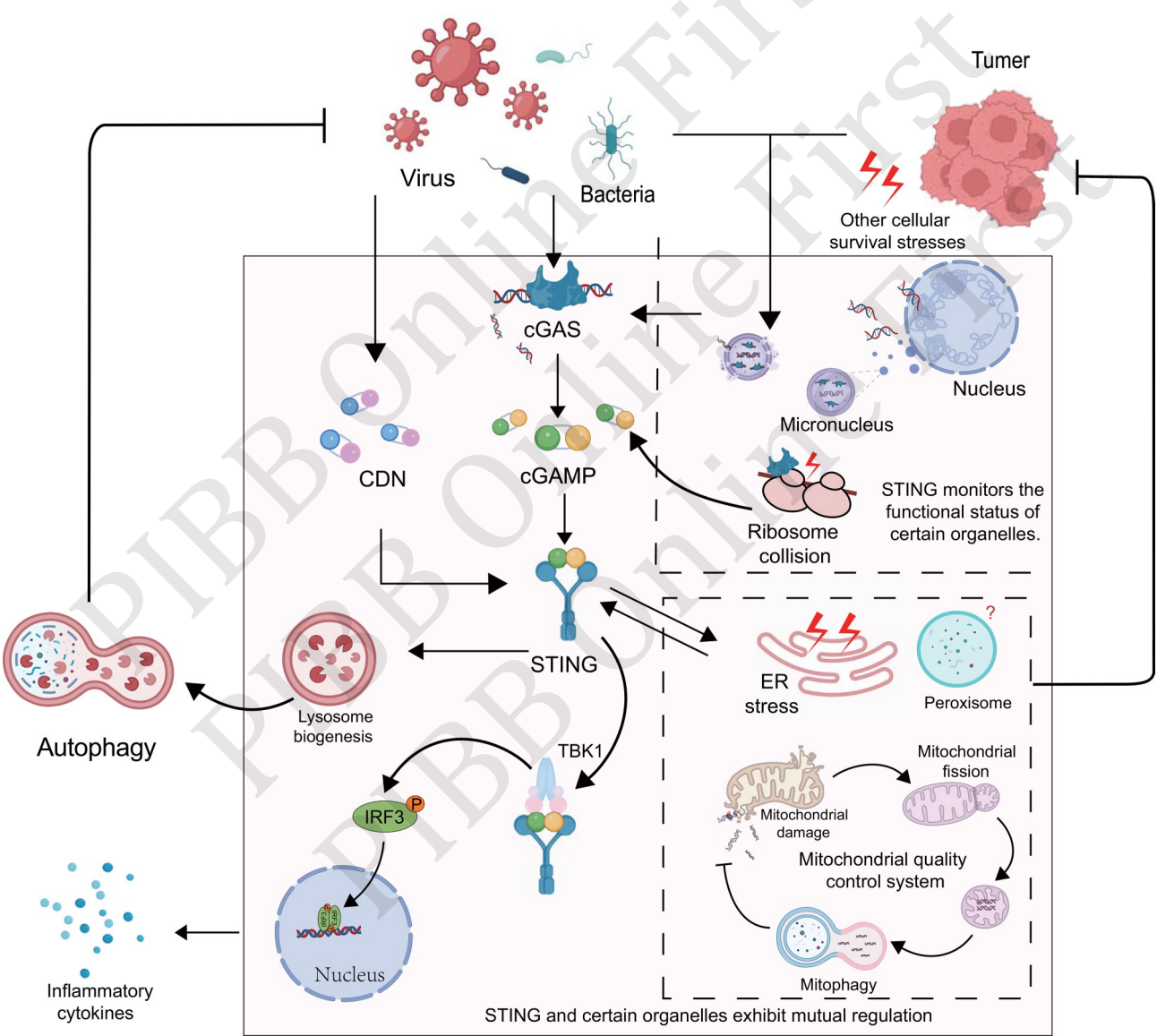
- [120] Kaufman H L, Kohlhapp F J, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, **14**(9): 642-662
- [121] Kong E, Hua T, Li J, *et al.* HSV-1 reactivation results in post-herpetic neuralgia by upregulating Prmt6 and inhibiting cGAS-STING. *Brain*, 2024, **147**(7): 2552-2565
- [122] Xia T, Konno H, Barber G N. Recurrent loss of STING signaling in melanoma correlates with susceptibility to viral oncolysis. *Cancer Res*, 2016, **76**(22): 6747-6759
- [123] Ranoa D R E, Widau R C, Mallon S, *et al.* STING promotes homeostasis *via* regulation of cell proliferation and chromosomal stability. *Cancer Res*, 2019, **79**(7): 1465-1479
- [124] Chen M, Yu S, van der Sluis T, *et al.* cGAS-STING pathway expression correlates with genomic instability and immune cell infiltration in breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 2024, **10**(1): 1
- [125] Crasta K, Ganem N J, Dagher R, *et al.* DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature*, 2012, **482**(7383): 53-58
- [126] Kwon J, Bakhoun S F. The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in cancer. *Cancer Discov*, 2020, **10**(1): 26-39
- [127] 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
- [128] Song S, Peng P, Tang Z, *et al.* Decreased expression of STING predicts poor prognosis in patients with gastric cancer. *Sci Rep*, 2017, **7**: 39858
- [129] Li K, Shi H, Zhang B, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, **6**(1): 362
- [130] Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald K A. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease. *Nat Rev Genet*, 2019, **20**(11): 657-674
- [131] Rivera Vargas T, Benoit-Lizon I, Apetoh L. Rationale for stimulator of interferon genes-targeted cancer immunotherapy. *Eur J Cancer*, 2017, **75**: 86-97
- [132] Wilson D M, Cookson M R, Van Den Bosch L, *et al.* Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*, 2023, **186**(4): 693-714
- [133] Castro-Gomez S, Heneka M T. Innate immune activation in neurodegenerative diseases. *Immunity*, 2024, **57**(4): 790-814
- [134] Troncone L, Luciani M, Coggins M, *et al.* A β amyloid pathology affects the hearts of patients with Alzheimer's disease: mind the heart. *J Am Coll Cardiol*, 2016, **68**(22): 2395-2407
- [135] 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.e18
- [136] 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**(6121): 786-791
- [137] Sun X, Liu L, Wu C, *et al.* Mutant huntingtin protein induces MLH1 degradation, DNA hyperexcision, and cGAS-STING-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(13): e2313652121
- [138] Wang L, Zhang Z, Zhang H, *et al.* The effects of cGAS-STING inhibition in liver disease, kidney disease, and cellular senescence. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1346446
- [139] Rösing S, Ullrich F, Meisterfeld S, *et al.* Chronic endoplasmic reticulum stress in myotonic dystrophy type 2 promotes autoimmunity *via* mitochondrial DNA release. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 1534
- [140] Kahan R, Cray P L, Abraham N, *et al.* Sterile inflammation in liver transplantation. *Front Med (Lausanne)*, 2023, **10**: 1223224
- [141] Wang H, Kim S J, Lei Y, *et al.* Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 235
- [142] Koncz G, Jenei V, Tóth M, *et al.* Damage-mediated macrophage polarization in sterile inflammation. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1169560
- [143] Song Z, Xia Y, Shi L, *et al.* Inhibition of Drp1-Fis1 interaction alleviates aberrant mitochondrial fragmentation and acute kidney injury. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, **29**(1): 31
- [144] Xiao Y, Zhao C, Tai Y, *et al.* STING mediates hepatocyte pyroptosis in liver fibrosis by Epigenetically activating the NLRP3 inflammasome. *Redox Biol*, 2023, **62**: 102691
- [145] Liu J, Zhang X, Cao X. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to therapeutic applications. *J Autoimmun*, 2022, **132**: 102856
- [146] Li M, Hu Y, Zhou H, *et al.* NR4A1 aggravates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting OPA1-mediated mitochondrial fusion. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, **16**(5): 1050-1063
- [147] Li Y, Lei Z, Ritzel R M, *et al.* Impairment of autophagy after spinal cord injury potentiates neuroinflammation and motor function deficit in mice. *Theranostics*, 2022, **12**(12): 5364-5388
- [148] Sun S, Zhao G, Jia M, *et al.* Stay in touch with the endoplasmic reticulum. *Sci China Life Sci*, 2024, **67**(2): 230-257
- [149] Kleele T, Rey T, Winter J, *et al.* Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis. *Nature*, 2021, **593**(7859): 435-439
- [150] Ritchie C, Li L. PELI2 is a negative regulator of STING signaling that is dynamically repressed during viral infection. *Mol Cell*, 2024, **84**(13): 2423-2435.e5

Interplay Between Interferon Stimulatory Pathways and Organellar Dynamics*

LI Jin-Ru^{1,2)*}, DUAN Yu^{1,2)*}, DAI Xin-Gui^{1)***}, YAO Yong-Ming^{2)***}

⁽¹⁾Department of Critical Care Medicine, Affiliated Chenzhou Hospital, Southern Medical University, Chenzhou 423000, China;
⁽²⁾Medical Innovation Research Division of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Graphical abstract



Abstract Interferon stimulating factor (STING), a transmembrane protein residing in the endoplasmic reticulum, is extensively involved in the sensing and transduction of intracellular signals and serves as a crucial component of the innate immune system. STING is capable of directly or indirectly responding to abnormal DNA originating from diverse sources within the cytoplasm, thereby fulfilling its classical antiviral and antitumor functions. Structurally, STING is composed of 4 transmembrane helices, a cytoplasmic ligand binding domain

(LBD), and a C terminal tail structure (CTT). The transmembrane domain (TM), which is formed by the transmembrane helical structures, anchors STING to the endoplasmic reticulum, while the LBD is in charge of binding to cyclic dinucleotides (CDNs). The classical second messenger, cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate (cGAMP), represents a key upstream molecule for STING activation. Once cGAMP binds to LBD, STING experiences conformational alterations, which subsequently lead to the recruitment of Tank-binding kinase 1 (TBK1) *via* the CTT domain. This, in turn, mediates interferon secretion and promotes the activation and migration of dendritic cells, T cells, and natural killer cells. Additionally, STING is able to activate nuclear factor- κ B (NF- κ B), thereby initiating the synthesis and release of inflammatory factors and augmenting the body's immune response. In recent years, an increasing number of studies have disclosed the non-classical functions of STING. It has been found that STING plays a significant role in organelle regulation. STING is not only implicated in the quality control systems of organelles such as mitochondria and endoplasmic reticulum but also modulates the functions of these organelles. For instance, STING can influence key aspects of organelle quality control, including mitochondrial fission and fusion, mitophagy, and endoplasmic reticulum stress. This regulatory effect is not unidirectional; rather, it is subject to organelle feedback regulation, thereby forming a complex interaction network. STING also exerts a monitoring function on the nucleus and ribosomes, which further enhances the role of the cGAS-STING pathway in infection-related immunity. The interaction mechanism between STING and organelles is highly intricate, which, within a certain range, enhances the cells' capacity to respond to external stimuli and survival pressure. However, once the balance of this interaction is disrupted, it may result in the occurrence and development of inflammatory diseases, such as aseptic inflammation and autoimmune diseases. Excessive activation or malfunction of STING may trigger an over-exuberant inflammatory response, which subsequently leads to tissue damage and pathological states. This review recapitulates the recent interactions between STING and diverse organelles, encompassing its multifarious functions in antiviral, antitumor, organelle regulation, and immune regulation. These investigations not only deepen the comprehension of molecular mechanisms underlying STING but also offer novel concepts for the exploration of human disease pathogenesis and the development of potential treatment strategies. In the future, with further probing into STING function and its regulatory mechanisms, it is anticipated to pioneer new approaches for the treatment of complex diseases such as inflammatory diseases and tumors.

Key words stimulator of interferon genes, organelles dysfunction, mutual regulation, human diseases, organelle quality control

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0487

CSTR: 32369.14.pibb.20240487

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82130062) and the National Key Clinical Specialty Scientific Research Project (Z2023074).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

YAO Yong-Ming. Tel: 86-10-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

DAI Xin-Gui. Tel: 18175708210, E-mail: dyce@2008.sina.com

Received: November 25, 2024 Accepted: April 9, 2025