

子和 I 型干扰素产生^[12]。

1.4 DNA 感受器 细胞内的 DNA 感受器识别微生物 DNA,细胞内多个分子具有 DNA 感受器功能,而干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes,STING)是 DNA 感受器的重要接头分子,激活下游 IRF3 并诱导 I 型干扰素的产生^[13]。

2 自噬

2.1 自噬分类 自噬是在真核细胞中通过隔离并降解细胞大分子、细胞器和微生物病原体及其产物来维持细胞稳态的特殊过程^[14]。细胞内含有至少 3 种形式的自噬:微自噬、分子伴侣介导的自噬和宏自噬。微自噬是指溶酶体主动、直接吞噬细胞质成分的一种方式。在分子伴侣介导的自噬中,蛋白中含有“KFERQ”基序被运输进入溶酶体腔,通过溶酶体相关膜蛋白 2a 进行自噬。在这个过程中,细胞内的分子伴侣如热休克蛋白识别“KFERQ”基序,并促进底物进入溶酶体^[15]。宏自噬是最主要的降解过程,可以形成双层膜囊泡结构的自噬体,在这个过程中,被降解的组分最先通过延伸的膜结构形成自噬体,成熟后与溶酶体融合降解内化物^[16]。

2.2 自噬过程 参与自噬降解的过程包括 3 个不同的阶段:起始、延伸与成熟。参与自噬过程的蛋白为自噬相关蛋白(autophagy specific protein,ATG)。膜结构的形成起始需要复合物自噬相关基因 6(也称 Beclin1)和Ⅲ型磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)的相互作用。自噬体膜结构的延伸和终止通过至少 2 个泛素样分子:ATG12 和微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain 3,LC3,酵母 ATG8 的同源物)。自噬相关基因 ATG12 被泛素结合酶(enzyme,E)1 及 E2 样酶 ATG7 和 ATG10 相继激活后结合于 ATG5,然后 ATG16 结合于 ATG5 和 ATG12 复合物,促进膜的延伸,并催化 LC3 的结合。LC3 的 C 端氨基酸被 ATG4 剪切后通过 E1 和 E2 样酶 ATG7 和 ATG3 被运输到磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine,PE)形成膜结构^[17]。自噬体结构形成后,LC3 依然存在于自噬体腔中(可以作为一个自噬体的标志物),然后 ATG12-ATG5-ATG16 复合物从自噬体膜上解离。自噬体与溶酶体融合,将水解酶释放到自噬体,以降解靶点及内层膜,形成自噬溶酶体,这一阶段称为自噬体成熟^[18]。

3 PRRs 与自噬

3.1 TLRs 与自噬 TLRs 是研究最多的 PRRs,TLR1、TLR2、TLR4、TLR5 和 TLR6 主要定位于细胞表面,并识别细菌组分;而 TLR3、TLR7、TLR8 和

TLR9 主要定位于内体部分识别病毒产物。研究指出,当使用相应配体激活 TLRs 后,可以激活自噬而直接清除细胞内病原体,是细胞的一个抵御机制^[19]。自噬对于抗微生物感染是一个直接的效应机制^[20]。

3.1.1 TLRs 诱导自噬起始 脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)刺激 TLR4 可以在人巨噬细胞和小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 中诱导自噬体的形成,并提高细胞吞噬和清除分枝杆菌的能力。LPS 诱导自噬体的形成依赖于 TLR4 介导的 TRIF 途径调节,而不是 Myd88 途径^[21]。另外,除了 LPS 诱导的自噬,TLR7 的配体单链 RNA 和咪喹莫特也可以诱导自噬体的形成,这个过程发生则是通过 Myd88 途径,而且也可以导致细胞内分枝杆菌的清除,尽管分枝杆菌通常与 TLR7 信号无关^[20]。有研究表明,当人类免疫缺陷病毒感染人 Hela 细胞后,通过 TLR7 诱导 LC3 激活自噬,TLR7 活化后首先来诱导自噬,进而促进 TLR7 信号通路中干扰素的表达^[22]。还有研究表明,各种病原体激活 TLR2 可以诱导自噬^[23]。在李斯特菌感染缺失 TLR2 和 NOD 受体相互作用蛋白 2(receptor interacting protein 2,RIP2)的巨噬细胞后,细胞表现出自噬缺陷,因而不能形成自噬体包裹细菌,自噬在这个过程的诱导依赖于细胞外的信号调节激酶^[23]。另有研究表明,葡萄球菌感染 RAW264.7 后通过 TLR2 诱导自噬,TLR2 的激活可以调节自噬诱导,并促进入侵微生物的清除^[24]。其他研究也表明,不同 TLRs(包括 TLR1、TLR3、TLR5 和 TLR6)被其配体激活后通过 Myd88 或 TRIF 促进自噬诱导,并且可以与 Beclin1 相互作用^[25]。Beclin1 与 TLR 信号通路接头分子作用,抑制了 Beclin1 结合 B 淋巴细胞瘤-2(B cell lymphoma 2,Bcl2)基因,促进了自噬的起始^[25]。以上这些研究均表明自噬与 TLR 信号是高度相关的。

3.1.2 TLRs 调节自噬体的成熟 除了在自噬起始的诱导作用外,TLRs 还可以与 ATG 蛋白相互作用而调节自噬体的成熟。真菌细胞壁组分酵母聚糖募集 TLR2/TLR6,促进 LC3 到吞噬小体,加速自噬体与溶酶体的融合^[26]。在 RAW264.7 细胞中,TLR1/2 的配体也促进 LC3 结合到吞噬体,促进自噬体成熟,此过程依赖于 TLR2,而不是依赖于 Myd88,同时,此过程需要 ATG5 和 ATG7 参与。这些结果表明 TLRs 激活后可以通过自噬机制进行吞噬作用。有研究表明,DNA 免疫复合物通过 TLR9 介导非经典的自噬过程^[27],TLR9 激活后识别双链 DNA,促进炎症因子和 I 型干扰素的产生,并促进非经典的自噬,被称为 LC3 相关的吞噬过程。该研究

揭示了TLRs在调节非经典自噬途径中的功能。

3.1.3 自噬调节TLRs信号 TLRs激活后可以诱导自噬,直接促进病原微生物的清除,提高宿主的保护作用^[28]。反之,自噬也可以调节TLRs,通过促进细胞内病毒的PAMPs到运送内体TLRs中,提高细胞抗病毒的防御功能。疱疹性口腔炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染浆细胞样树突状细胞(plasma dendritic cells, pDC)后,病毒核酸被TLR7和TLR9识别之后通过NF- κ B和IRF7信号诱导产生炎症因子和I型干扰素。自噬在此过程中促进了细胞PAMPs到溶酶体中,激活了内体TLR7识别细胞质中病毒复制的中间产物^[29]。所以,VSV感染后,当pDC缺少ATG5后影响了自噬的发生,细胞则不能分泌炎症因子和I型干扰素。在体实验也表明,ATG5缺陷小鼠易感系统性VSV。pDC感染单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV-1)后,可以被TLR9识别,而ATG5缺陷的细胞不能产生I型干扰素,而炎症因子IL-12的反应并不受影响。因此,通过自噬调节TLRs介导的性因子和I型干扰素信号通路的精确机制需要进一步研究^[30]。

3.2 NLRs与自噬 NLRs含有3个不同的结构域:(1)C-末端,调节自身抑制并识别配体;(2)中间NOD结构域,用于核酸结合和自身寡聚化;(3)N-末端效应结构域,调节蛋白与蛋白相互作用起始下游信号通路^[31]。NLRs识别细菌细胞壁的组分例如肽聚糖,在自噬诱导中起着重要作用^[10]。研究已经表明,NOD1和NOD2激活自噬抵御细菌的入侵^[32-33]。在小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryo fibroblast, MEF)中,NOD2在细菌入侵部位募集自噬相关蛋白ATG16L1进入质膜,促进细菌进入自噬体并与溶酶体进行融合,促进细菌清除并将抗原递呈给主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)。在人树突状细胞(dendritic cells, DCs)中,用胞壁酰二肽激活NOD2并诱导自噬体形成,最终提高了MHC-II相关抗原的递呈。在这个过程中,自噬蛋白如ATG5、ATG7、ATG16L1和RIP2也参与其中^[32]。细胞内的NOD1和NOD2与自噬通过ATG16L1调节,由此提高细菌的清除和免疫保护功能。然而,ATG16L1在NOD介导的炎症反应中的作用机制仍不清楚^[34]。研究表明,ATG16L1是通过自噬非依赖的途径抑制NOD诱导的炎症反应^[35]。ATG16L1通过减少RIP2多聚泛素化水平抑制RIP2的激活,并减少RIP2进入NOD2信号复合物,该过程表现出对于ATG16L1的特异性,因为当敲掉ATG5和ATG9a后并不影响NOD的反应。总之,上述研究表明,NOD调节了自噬体的形成,且自噬相

关蛋白ATG16L1也调节了NOD诱导的炎症反应。

炎症小体是一类蛋白复合物,属于NLRs,通过激活pro-caspase-1促进pro-IL-1 β 和pro-IL-18成熟,调节天然免疫反应。自噬可以调节炎症小体介导的炎症反应,反过来炎症小体也可以调节自噬的发生。自噬抑制炎症小体介导的炎症最早被报道是当使用LPS刺激ATG16L1缺陷的巨噬细胞后,导致IL-1 β 和IL-18的增多^[36]。由于ATG16L1可以与ATG5-ATG12形成复合物,促进LC3与PE的连接,是自噬体最重要的组分,因此,ATG16L1缺陷的巨噬细胞影响了自噬的形成,但是,当自噬损伤后,LPS刺激后却可以导致过量的IL-1 β 产生。尽管上述研究表明,炎症小体反应可以被自噬所调节,但是自噬抑制炎症的机制并不清楚。研究表明,线粒体在调节NLRP3介导的天然免疫中非常重要^[37]。当阻碍自噬后,尤其是线粒体自噬,导致ROS增加,损伤线粒体,激活NLRP3炎症小体^[38]。另有研究也表明,自噬蛋白LC3B和Beclin1蛋白缺失后,导致线粒体自噬损伤,促进NLRP3炎症小体介导的炎症因子的表达^[37]。这些研究表明,自噬调节NLRP3诱导的炎症过程依赖于线粒体的完整性。还有研究表明,炎症信号诱导的自噬可以作用于泛素化的炎症小体,通过破坏炎症小体抑制炎症反应,在自噬过程中,通过含有泛素相关结构域和LC3的相互作用来识别泛素分子后,使炎症小体进入自噬途径^[39]。炎症小体的激活诱导了自噬,最终抑制炎症小体的活性,通过自噬防止过度炎症,并维持细胞的稳态。

相反,NLRs也能够负调节自噬。NLRC4、NLRP3、NLRP4和NLRP10均可以与Beclin1相互作用,尤其NLRP4和Beclin1紧密结合抑制自噬。在感染链球菌后,NLRP4募集了含有链球菌的吞噬体,并且与Beclin1短暂解离,促使自噬的起始^[40]。这些研究表明,通过自噬和NLRs的相互调节来维持细胞的稳态。

3.3 RLRs与自噬 在大多数细胞中,病毒RNA识别是通过细胞内的感受器如RIG-I和MDA5,这2个受体均属于RLRs,通过IPS1激活下游信号通路^[41]。研究表明,RLRs信号通路可能参与了自噬^[42]。在ATG5和ATG7缺陷小鼠的MEFs中,缺少了ATG5-ATG12复合体,VSV感染后,I型干扰素则过量表达。相反,过量表达ATG5和ATG12抑制了干扰素表达。ATG5-ATG12复合物直接与RIG-I和IPS-1的CARD结构域作用,抑制接下来的RLRs信号^[43]。这些研究表明,自噬相关蛋白可以作为一个负调节因子来调节RLR介导的抗病毒反应。然而,目前,尚不清楚这一过程是否与自噬有关,也可

能是 ATG5/12 不依赖自噬的作用^[42]。

3.4 DNA 感受器与自噬 细胞 DNA 感受器的接头蛋白 STING 与自噬相关。在分枝杆菌清除机制的研究中,泛素介导自噬证明可以被 STING 依赖的细胞内信号激活^[44]。DNA 的释放可以被 STING 依赖的细胞内信号通路识别,细菌被泛素化后最终通过选择自噬途径而降解。其他关于 dsDNA 病毒如 HSV-1 或者巨细胞病毒的研究也揭示了 STING 在自噬的诱导中起重要作用^[45-46]。相反,自噬也能负调节 STING 依赖的干扰素反应。在 dsDNA 刺激后,ATG9a 与 STING 共定位于高尔基体,抑制了 STING 的组装。当 ATG9a 缺失后,促进了 STING 的转运,并与 TANK 结合激酶 1 进行组装,诱导了 I 型干扰素的产生^[47]。这些研究表明,自噬与 STING 依赖的细胞内通路相互调节。

环鸟氨酸单磷酸-腺苷酸单磷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是细胞内 DNA 感受器。cGAS 产生环鸟氨酸单磷酸-腺苷酸单磷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP),能够结合接头分子 STING,最终诱导 I 型干扰素的产生^[48]。研究表明,dsDNA 刺激或者 HSV-1 感染后,cGAS 可以与 Beclin1 相互作用,并抑制 cGAMP 的合成,减弱 I 型干扰素的产生^[49]。同时,cGAS 与 Beclin1 的相互作用释放了自噬的抑制蛋白 Rubicon,激活 PI3K 而诱导自噬,提高自噬介导的对病原 DNA 的降解^[49]。还有研究表明,通过 cGAMP 激活了 STING 依赖的 I 型干扰素的反应后,还可以通过磷酸化 STING 抑制接下来的炎症反应^[50]。以上研究表明,自噬与细胞内 DNA 感受器相互调节,控制了过量和持续的炎症免疫反应。

4 结语

当病原微生物侵入到宿主后,PRRs 不仅参与自噬的诱导,而且在 ATG 蛋白介导自噬体的成熟中也起到了关键作用。反之,PRRs 也能通过与 ATG 蛋白相结合而负调节自噬。同时,自噬也调节 PRRs 启动的天然免疫反应。自噬能够提高细胞清除病原物的能力或抑制 PRRs 介导的免疫反应。不同的 PRRs 与自噬在天然免疫反应中相互作用,但是,目前对细胞的免疫反应与自噬间相互关系的认识还很少,将来的研究应更多关注于天然免疫中自噬与 PRRs 信号通路的相互关系。

参考文献:

[1] KLIONSKY D J, EMR S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-1721.

[2] LAHIRI A, HEDL M, ABRAHAM C. MTMR3 risk allele enhances innate receptor-induced signaling and cytokines by decreasing autophagy and increasing caspase-1 activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(33): 10461-10466.

[3] 韩静贤, 牛志国, 王辉. 人 T 细胞白血病 1 型病毒 Tax 蛋白、高迁移率组蛋白 1 及自噬[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(6): 487-490.

[4] MURDOCH T B, XU W, STEMPAK J M, et al. Pattern recognition receptor and autophagy gene variants are associated with development of antimicrobial antibodies in Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(9): 1743-1748.

[5] NETEA-MAIER R T, PLANTINGA T S, VAN DE VEERDONK F L, et al. Modulation of inflammation by autophagy: consequences for human disease[J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 245-260.

[6] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820.

[7] KUGELBERG E. Pattern recognition receptors: curbing gut inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(9): 583.

[8] UEMATSU S, AKIRA S. Toll-like receptors and innate immunity[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2006, 84(9): 712-725.

[9] OGAWA S, LOZACH J, BENNER C, et al. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and Toll-like receptors[J]. *Cell*, 2005, 122(5): 707-721.

[10] SHAW P J, LAMKANFI M, KANNEGANTI T D. NOD-like receptor(NLR) signaling beyond the inflammasome[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 624-627.

[11] OKUMURA C, HARAOKAWA K, SUEHIRO S, et al. The inflammasome[J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(8): 1497-1504.

[12] BRUNS A M, HORVATH C M. Activation of RIG-I-like receptor signal transduction[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2012, 47(2): 194-206.

[13] HARTLOVA A, ERTTMANN S F, RAFFI F A, et al. DNA damage primes the type I interferon system via the cytosolic DNA sensor STING to promote anti-microbial innate immunity[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 332-343.

[14] LEVINE B. Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense[J]. *Cell*, 2005, 120(2): 159-162.

[15] CUERVO A M, WONG E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging[J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 92-104.

[16] BURMAN C, KTISTAKIS N T. Autophagosome formation in mammalian cells[J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32(4): 397-413.

[17] OHSUMI Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(3): 211-216.

[18] LEVINE B, DERETIC V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(10): 767-777.

[19] DELGADO M A, DERETIC V. Toll-like receptors in control of immunological autophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7): 976-983.

[20] DELGADO M A, ELMAOUE R A, DAVIS A S, et al. Toll-like receptors control autophagy[J]. *EMBO J*, 2008, 27(7): 1110-1121.

[21] XU Y, JAGANNATH C, LIU X D, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity[J]. *Immu-*

- nity,2007,27(1):135-144.
- [22] ZHOU D,KANG K H,SPECTOR S A. Production of interferon alpha by human immunodeficiency virus type 1 in human plasmacytoid dendritic cells is dependent on induction of autophagy[J]. *J Infect Dis*,2012,205(8):1258-1267.
- [23] ANAND P K,TAIT S W,LAMKANFI M,et al. TLR2 and RIP2 pathways mediate autophagy of *Listeria monocytogenes* via extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation[J]. *J Biol Chem*,2011,286(50):42981-42991.
- [24] FANG L,WU H M,DING P S,et al. TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated RAW264. 7 cells[J]. *Cell Signal*,2014,26(4):806-814.
- [25] SHI C S,KEHRL J H. Myd88 and Trif target Beclin 1 to trigger autophagy in macrophages[J]. *J Biol Chem*,2008,283(48):33175-33182.
- [26] SANJUAN M A,DILLON C P,TAIT S W,et al. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis[J]. *Nature*,2007,450(7173):1253-1257.
- [27] HENAULT J,MARTINEZ J,RIGGS J M,et al. Noncanonical autophagy is required for type I interferon secretion in response to DNA-immune complexes[J]. *Immunity*,2012,37(6):986-997.
- [28] SHI M,ZHANG Y,LIU L,et al. MAP1S protein regulates the phagocytosis of bacteria and TLR signaling[J]. *J Biol Chem*,2016,291(3):1243-1250.
- [29] LEE H K,LUND J M,RAMANATHAN B,et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells[J]. *Science*,2007,315(5817):1398-1401.
- [30] TAL M C,IWASAKI A. Autophagy and innate recognition systems[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*,2009,335:107-121.
- [31] KIM Y K,SHIN J S,NAHM M H. NOD-like receptors in infection,immunity,and diseases[J]. *Yonsei Med J*,2016,57(1):5-14.
- [32] COONEY R,BAKER J,BRAIN O,et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation[J]. *Nat Med*,2010,16(1):90-97.
- [33] TRAVASSOS L H,CARNEIRO L A,RAMJEET M,et al. NOD1 and NOD2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry[J]. *Nat Immunol*,2010,11(1):55-62.
- [34] NABATOV A A. The vesicle-associated function of NOD2 as a link between Crohn's disease and mycobacterial infection[J]. *Gut Pathog*,2015,7(1):1.
- [35] SORBARA M T,ELLISON L K,RAMJEET M,et al. The protein ATG16L1 suppresses inflammatory cytokines induced by the intracellular sensors NOD1 and NOD2 in an autophagy-independent manner[J]. *Immunity*,2013,39(5):858-873.
- [36] SAITOH T,FUJITA N,JANG M H,et al. Loss of the autophagy protein ATG16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production[J]. *Nature*,2008,456(7219):264-268.
- [37] NAKAHIRA K,HASPEL J A,RATHINAM V A,et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*,2011,12(3):222-230.
- [38] ZHOU R,YAZDI A S,MENU P,et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*,2011,469(7329):221-225.
- [39] SHI C S,SHENDEROV K,HUANG N N,et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1beta production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. *Nat Immunol*,2012,13(3):255-263.
- [40] JOUNAI N,KOBIYAMA K,SHIINA M,et al. NLRP4 negatively regulates autophagic processes through an association with Beclin-1[J]. *J Immunol*,2011,186(3):1646-1655.
- [41] CHAN Y K,GACK M U. RIG-I-like receptor regulation in virus infection and immunity[J]. *Curr Opin Virol*,2015,12:7-14.
- [42] TAL M C,SASAI M,LEE H K,et al. Absence of autophagy results in reactive oxygen species-dependent amplification of RLR signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106(8):2770-2775.
- [43] JOUNAI N,TAKESHITA F,KOBIYAMA K,et al. The ATG5-ATG12 conjugate associates with innate antiviral immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2007,104(35):14050-14055.
- [44] WATSON R O,MANZANILLO P S,COX J S. Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway[J]. *Cell*,2012,150(4):803-815.
- [45] MCFARLANE S,AITKEN J,SUTHERLAND J S,et al. Early induction of autophagy in human fibroblasts after infection with human cytomegalovirus or herpes simplex virus 1[J]. *J Virol*,2011,85(9):4212-4221.
- [46] RASMUSSEN S B,HORAN K A,HOLM C K,et al. Activation of autophagy by alpha-herpesviruses in myeloid cells is mediated by cytoplasmic viral DNA through a mechanism dependent on stimulator of IFN genes[J]. *J Immunol*,2011,187(10):5268-5276.
- [47] SAITOH T,FUJITA N,HAYASHI T,et al. ATG9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106(49):20842-20846.
- [48] SUN L,WU J,DU F,et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway[J]. *Science*,2013,339(6121):786-791.
- [49] LIANG Q,SEO G J,CHOI Y J,et al. Crosstalk between the cGAS DNA sensor and Beclin1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses[J]. *Cell Host Microbe*,2014,15(2):228-238.
- [50] KONNO H,KONNO K,BARBER G N. Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling[J]. *Cell*,2013,155(3):688-698.

(本文编辑:李胜利)