

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.01.020

## DNA 识别受体的研究进展

徐 丽 综述,曹雪涛 审阅(第二军医大学免疫学研究所,医学免疫学国家重点实验室 上海 200433)

[摘要] 作为生命物质基础的 DNA 主要通过内体 TLR9 和胞质识别受体来启动免疫应答。近年来 TLR9 受体研究的新进展主要体现在以下四个方面:(1)TLR9 与其配体相互作用的决定因素;(2)TLR9 由内质网到内体的转位机制及其重要性;(3)内体的酸化成熟和 TLR9 的剪切在信号转导中的作用;(4)TLR9 区分自体与外源 DNA 的可能机制。同时,有关 TLR9 拮抗剂和 TLR9 缺陷小鼠的一系列实验有力地证实了 TLR9 非依赖性胞质 DNA 受体的存在,到目前为止共发现了 3 个分子:DAI、AIM2、RNA 聚合酶 III。

[关键词] DNA;识别受体;TLR9;DAI;AIM2;RNA 聚合酶 III

[中图分类号] R392.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)01-0099-05

## Advances in DNA recognition receptors

XU Li, CAO Xue-tao (Institute of Immunology, Second Military Medical University; National Key Laboratory of Medical Immunology, Shanghai 200433, China)

[Abstract] DNA, as the material basis of all living cells, triggers innate immune responses through TLR9 and other cytosolic recognition receptors. In recent years, the research progress of TLR9 is mainly manifested by the following four aspects: (1) the determinants of TLR9 interacting with its ligands; (2) the mechanisms and the importance of TLR9 translocation from the endoplasmic reticulum to the endosome; (3) the roles of the endosomal acidification and maturation, and subsequent TLR9 cleavage in TLR9 signal transduction pathway; and (4) the possible mechanisms by which the organism distinguish self DNA from microbial DNA. Meanwhile, a series of experiments on TLR9 antagonists and TLR9 deficient mice confirmed the presence of TLR9-independent cytosolic DNA sensors. So far, three TLR9-independent DNA sensors have been found, and they are DAI, AIM2, and RNA polymerase III.

[Key words] DNA; TLR9; DAI; AIM2; RNA polymerase III

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(1): 99-103]

早在 40 多年前人们就已经发现,核苷酸在免疫应答中发挥了重要的作用<sup>[1]</sup>,对于核苷酸如何激发免疫应答知之甚少。随着近十年来模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)的发现,核苷酸识别受体领域的研究又一次进入了人们的视野,成为免疫学领域的一个研究热点。近几年来 DNA 识别受体的研究有了新的突破,主要在两个方面,一是对于胞膜受体 TLR9 (toll like receptor 9)的研究更加深入,另一方面是一系列胞质 DNA 识别受体的发现。

### 1 胞膜受体 TLR9 介导的 DNA 识别的研究进展

TLR9 在先天性免疫中发挥了重要的作用,与其他的 TLR 受体一样,TLR9 属于 I 型跨膜蛋白受体,由胞外区、跨膜区、胞内区组成,胞外区由富含亮氨酸的重复序列区(leucine rich repeat, LRR)和富含半胱氨酸区组成,胞内区与 IL-1 受体胞内段有很高

的同源性,称为 TIR (Toll/IL-1 receptor homologous region, TIR)结构域。TLR9 主要表达于浆细胞样 DCs 和 B 细胞。最先人们发现 TLR9 能够感知非自身的非甲基化的 CpG DNA,引起 MyD88 (myeloid differentiation protein 88)依赖性的 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[2]</sup>,后来人们发现 TLR9 在抗病毒免疫中也发挥了重要的作用<sup>[3-5]</sup>,主要是通过 MyD88 和 IRAK1 (interleukin-1 receptor associated kinase 1)、IRAK4 形成的复合物来介导 I 型干扰素的产生<sup>[6-8]</sup>。近年来 TLR9 受体研究的新进展主要体现在以下四个方面:(1)TLR9 与其配体相互作用的决定因素;(2)TLR9

[作者简介] 徐 丽(1983-),女,山东省泰安市人,硕士,主要从事分子免疫学方面研究

[通信作者] 曹雪涛(CAO Xue-tao, corresponding author), E-mail: caoxt@immunolo.org

由内质网到内体转位机制以及重要性;(3)内体的酸化成熟和 TLR9 的剪切在信号转导中的作用;(4) TLR9 区分自体与外源 DNA 的可能机制。

### 1.1 TLR9 与其配体相互作用的决定因素

非自身的非甲基化的 CpG DNA 可以激活 TLR9,核苷酸的序列是否决定了 TLR9 的激活有待进一步研究。最初人们发现在静息的细胞中 TLR9 并不能组成性的激活<sup>[9-10]</sup>,而当胞外核苷酸的內化诱导 TLR9 由内质网到内体的转位后可以激活 TLR9<sup>[11-12]</sup>;同时在 TLR9 和 TLR4 的嵌合体小鼠中哺乳动物和脊椎动物的 DNA 也可以激活 TLR9<sup>[13]</sup>,这充分说明了可以与核苷酸接触的 TLR9 定位而不是核苷酸的序列决定了 TLR9 的激活。

### 1.2 TLR9 由内质网到内体转位机制以及重要性

由 CpG DNA 诱导的 TLR9 由内质网到内体的转位在 TLR9 诱发的免疫应答中发挥了重要的作用。研究<sup>[9-10]</sup>发现在静息的细胞中 TLR9 并不能够组成性的激活;在 TLR9 的转位中发挥重要作用的跨膜蛋白 UNC93B1 的突变也能够消除 TLR9 引起的免疫反应,这都有力的说明了由内质网到内体的转位在 TLR9 发挥作用中起了重要的作用<sup>[11-12]</sup>。

### 1.3 内体的酸化成熟和 TLR9 的剪切在信号转导中的作用

研究者发现活化的细胞中分离出的吞噬溶酶体中存在大量的 TLR9 剪切体,将全长 TLR9 定位到膜上不能对 CpG DNA 发生免疫应答,这提示是剪切后的 TLR9 有信号转导活性<sup>[15]</sup>。为了证明剪切发生在内体中,研究人员构建了 TLR9 的各种嵌合体,主要是将 TLR9 的跨膜区换成 TLR4 的跨膜区,结果不能产生 TLR9 的剪切体,也不能介导 CpG DNA 的免疫应答<sup>[14]</sup>。当用内体酸化抑制剂 Bafilomycin A1 作用后,TLR9 的剪切也不能完成,说明内体的酸化在 TLR9 的信号转导中也发挥了重要的作用<sup>[15]</sup>。

### 1.4 TLR9 区分自体与外源性 DNA 的可能机制

TLR9 发挥作用的大体机制是胞外 DNA 的內化诱导 TLR9 由内质网到内体的转位,当两种胞内小室融合后,在晚期内体阶段 TLR9 胞外段被剪切从而启动了信号传导过程,机体为了防止自身的 DNA 结合 TLR9 引发自身免疫相关性疾病进化成了这种形式的 TLR9 激活方式,防止自身 DNA 与 TLR9 相遇,当然机体还有其他一些机制将在下文介绍。

## 2 胞质 DNA 受体研究进展

有关 TLR9 拮抗剂和 TLR9 缺陷小鼠的一系列实验有力地证实了 TLR9 非依赖性的胞质 DNA 受

体的存在。Cortez-Gonzalez 研究小组<sup>[16]</sup>发现细菌的质粒 DNA 能够被摄取并可以以一种 TLR9 非依赖的方式激活 B 淋巴细胞。在 TLR9 缺陷的小鼠中机体对 DNA 疫苗的免疫反应仍然是完整的。在缺失 TRAM (TRIF-related adaptor molecule)、TLR9、TRIF (TIR containing adaptor-inducing IFN-β) 和 MyD88 的小鼠中李斯特菌的感染仍然可以触发一种 IRF3/IFN-β 依赖性的免疫应答<sup>[17]</sup>,不像 TLR9 的激活需要在内体中激活并受 DNA 骨架的影响,TLR9 非依赖途径被认为是发生在胞质中,并且受 DNA 长度的影响<sup>[18-20]</sup>。此途径既不需要 TLR 途径中的 MyD88 和 TRIF,也不需要 RIG-I (retinoid acid inducible gene-I) 途径中的 IPS-1 (induced by phosphate starvation 1),而是一些新的分子参与了这种 TLR9 非依赖的途径。近些年来这些分子正被人们一一发现,到目前为止共发现了 3 个:DAI、AIM2、RNA 聚合酶 III。

### 2.1 DAI

2007 年日本东京大学的 Taniguchi 小组<sup>[21]</sup>发现了一种蛋白新的功能,它能够感知胞质 DNA 并能够调节 I 型干扰素的应答,所以将其命名为 DAI (DNA-dependent activation of interferon regulatory factor)。以前人们将其称为 DLM-1 和 ZBP1 (Z-DNA binding protein 1)<sup>[22-23]</sup>。ZBP1 早先被人们发现在肿瘤基质中高表达<sup>[23]</sup>,后来又相继发现其在脾、胸腺、肝、肺和心脏中表达,淋巴细胞以及巨噬细胞中也高表达<sup>[22,24-26]</sup>,能够被 I 型干扰素诱导产生<sup>[21]</sup>。DAI 与 dsDNA 以粒状结构共定位在胞内,但并不与任何的胞内细胞器共定位,所以研究者们猜想自噬体或者其他的胞内小体是否为胞质 DNA 受体识别 DNA 提供了一个场所,因为自噬体在抗病毒的免疫反应和抑制病毒的复制方面已经被人们证实发挥了重要的作用<sup>[27]</sup>。ZBP1 由 Za、Zb、D3<sup>[21]</sup>以及 C 端组成,前 3 个结构域参与了与 DNA 的结合<sup>[21]</sup>,而 C 端含有多个丝/苏氨酸磷酸化位点,主要参与了信号的转导过程,通过 C 端与 TBK1 (TANK-binding kinase 1) 和 IRF3 (interferon regulatory factor 3) 所形成的复合物介导了 I 型干扰素的产生<sup>[21]</sup>,同时 C 端也可以通过 RHIM 结构域与 RIP1 和 RIP3 形成复合物从而介导了 NF-κB 的激活<sup>[28]</sup>。Takaoka 小组<sup>[29]</sup>在用各种突变体鉴定 D3 结构域的同时,他们发现 ZBP1 的激活是依赖于 DNA 的长度,而不是序列,对于小于 100 bp 的 DNA 仅有很小的反应性。不管 DNA 是否存在,只要 ZBP1 可以形成多聚体就可以启动下游信号,这也和 ZBP1 激活的 DNA 长度依赖性的结论

相一致。

## 2.2 AIM2 和炎性复合体

NLR (NOD2-like receptor) 是一类胞内的模式识别受体, 这类受体包含 NOD 结构域、LRR 结构域和信号转导结构域, 这个信号转导结构域或为 CARD (caspase-recruitment domain) 结构域, 或为 PYD (pyrin domain) 结构域, 或为 BIR 结构域, 这些信号转导结构域能够识别各种病原体相关成分、介导 NF- $\kappa$ B 信号通路和 caspase 1 的活化。当它们与相应的配体结合后或者通过 CARD 结构域与 RIP2 (receptor-interacting serine-threonine kinase 2)/RICK 结合从而诱导 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[30]</sup>, 或者形成炎症复合体<sup>[31]</sup>。NALP3 (neutrophilic alkaline phosphatase 3) 炎性复合体相关的研究最为深入。此炎性复合体是由 NALP3 接头蛋白 ASC (alternaria stem canker resistance protein) 和蛋白酶 caspase 1 组成。NALP3 一旦被激活, 先通过 PYD 结构域与接头分子 ASC 结合, 之后 ASC 通过 CARD 结构域与 caspase 1 结合。被活化的 caspase 1 并不参与凋亡过程而是作为一种蛋白酶而发挥作用, 人们最先发现它在 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟中发挥了重要的作用。近来人们又发现它的作用要远远的超出于此, 它在糖酵解以及炎症状态下细胞的 pyroptosis 形成过程中都发挥了重要的作用<sup>[32]</sup>。

NALP3 可以识别包括 ATP, 谷氨酸钠, 肽聚糖等在内的各种微生物或者非微生物成分, 这说明 NALP3 是通过一种非直接的方式来识别各种配体的。后来研究人员发现腺病毒可以激活巨噬细胞形成 dsDNA 依赖的炎性复合体<sup>[33]</sup>, dsDNA 也可以激活 NALP3 非依赖但 dsDNA 和 ASC 依赖性的炎性复合体的产生, 这充分说明了胞质内存在 DNA 的直接受体。2009 年四家学术机构几乎同时发现了 AIM2 能够作为胞质 DNA 的受体激活炎性复合体的形成<sup>[34-37]</sup>。AIM2 (absent in melanoma 2) 是 HIN200 家族中的一员, 不同于该家族中的其他成员 MNDA (myeloid cell nuclear differentiation antigen)、IFI16 (pyrin and HIN domain family member 1) 等分子位于胞核, AIM2 位于胞质, 由 HIN200 结构域和 PYD 结构域组成, 通过 HIN200 结构域可以与双链 DNA 结合, PYD 结构域则介导了与接头蛋白 ASC 的结合, 从而最终激活蛋白酶 caspase 1<sup>[37]</sup>。与其他的炎性复合体一样, AIM2 似乎与 DAI 等其他胞质 DNA 受体启用不同的信号通路, 因为 AIM2 所介导的免疫反应与 IFN- $\beta$  的产生没有相关性, 这可能是机体和微生物相互斗争的结果, 抵抗微生物变异, 也提示可

以从此现象来找胞质 DNA 受体。

## 2.3 RNA 聚合酶 III

按照常规的想法配体与受体结合之后就启动后续信号通路, 似乎 DNA 也应该是这样, 人们在寻找胞质 DNA 受体的过程中也是如此。2009 年两个关于 RNA 聚合酶 III 作为胞质 DNA 识别受体的研究打破了这一常规的思路<sup>[38-39]</sup>, 他们认为胞质中的 DNA 首先在 RNA 聚合酶 III 的作用下转变成 5'-3P 的 dsRNA, 然后通过胞内 RNA 的 RIGI 途径来启动免疫应答。RNA 聚合酶 III 由多个基因编码, 经典理论认为 RNA 聚合酶 III 可以识别基因中一些高度保守的特异序列即 POL III 的启动子序列而启动基因的转录, 介导包括 5sRNA、tRNA、7SLRNA、U6SnRNA 在内的一些小的稳定的 RNA 的合成, 并参与 RNA 的加工过程。RNA 聚合酶 III 还可以介导启动子非依赖的 Poly(dA:dT) 的转录。研究表明 RNA 聚合酶 III 是胞质 dsDNA 识别受体<sup>[39]</sup>。但这个信号通路是否是广谱的、如何在时空上被调控、是否有其他分子参与了 this 通路, 以及 RNA 聚合酶 III 如何区分自身与外来 DNA、识别胞质中外来 DNA 转录的 dsRNA 的同时对 DNA 病毒或细菌感染的靶细胞核中的 RNA 是否同样有反应性<sup>[40]</sup>等问题都有待于进一步研究。该研究还指出 RNA 聚合酶 III 所参与的胞质 DNA 的识别只存在于人的细胞中, 在小鼠的细胞中不存在这种识别机制, RNA 聚合酶 III 发挥作用具有时间和组织特异性的调控, 从 RNA 聚合酶 III 发挥作用机制的角度考虑, 那么这种现象是由种属特异性还是使用的 DNA 与所用的细胞的匹配性所引起的, 有待于进一步验证。

RNA 聚合酶 III-RIGI 信号通路的生理意义主要体现在炎症性疾病和自身免疫性疾病方面<sup>[40]</sup>。研究<sup>[41]</sup>发现此通路依赖性的 IFN- $\beta$  可以抑制 DNA 病毒的复制, 这个发现有助于对感染性疾病的预防和治疗。EB 病毒 (epstein barr virus, EBV) 诱导产生的 IFN- $\beta$  增强了系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 的敏感性, 同时研究<sup>[41]</sup>证实了 RNA 聚合酶 III 的抑制剂能有效地抑制 IFN- $\beta$  的产生, 这充分说明此信号通路在自身免疫性疾病中也发挥了重要的作用。

## 3 寻找胞质 DNA 受体的方法

通过各种体内外的方法找出与胞质 DNA 结合的是什么, 就像陈志坚等<sup>[39]</sup>利用一种无细胞系统找到 RNA 聚合酶 III 一样, 也可以利用各种体内外方法来找到其他的受体, 此方法的缺点是容易产生一些

假阳性和假阴性的结果。

利用结构分析的方法,找到含有与DNA相结合的结构域且位于胞质内的蛋白,然后进行验证。如ADAR1、PKZ含有与DAI相同的结构域;P202与AIM2有相同的HIN结构域,锌指蛋白可以与DNA结合;CIITA可以与核酸结合,同时又属于NLR家族成员,是否也像AIM2一样能够识别核酸形成炎性复合体呢?

分析前面的胞质DNA受体,可以分为两类:一类是诱导前炎性细胞因子和IFN的产生,一类是形成炎性复合体。其实在DNA病毒感染的不同时期不只是发生这些变化,也不只产生这些细胞因子,那就可以从这些现象入手找到胞质DNA的可能受体。

#### 4 结语与展望

固有性免疫是机体抵抗微生物的第一道防线。作为微生物生命之源的核酸,在这个过程中无疑发挥了重要的作用,机体对DNA的应答也是通过内体中的TLR和胞质中的受体来介导的。这样机体就可以在不同的层面对不同部位的病原微生物进行应答。

目前对于TLR9的研究主要集中在TLR9配体的特点以及TLR9从内质网到内体的转位等一些比较细节性的问题,以及TLR9免疫应答在一些疾病中的作用,而对于胞质DNA受体的研究则刚刚进入一个起步阶段。到目前为止发现了3个受体:DAI、AIM2和RNA聚合酶III,对于他们在胞质DNA识别中所占的分量以及他们之间的关系,以及在免疫应答中所发挥的作用还有待于进一步研究。

胞质中的DNA可以转化为RNA来启动胞质中的免疫应答,这有什么生理意义?是为了维持抗菌时相还是为了弥补DNA和RNA所引起的基因表达谱的差异?既然DNA可以转化为RNA来启动胞质免疫应答,那么RNA能否在胞内转化为DNA来启动免疫应答,能否形成DNA和RNA的复合体来激活胞内受体?或者DNA和RNA由单链变成双链或由双链变成单链?

除了病毒的核酸可以进入胞质以外,一部分细菌的核酸也可以进入胞质诱导大量IFN和IL-1、IL-18等的产生,那这些特殊的细菌相比其他细菌产生大量的这类细胞因子又代表什么意义?既然内体中的核酸可以进入胞质中,那部分胞质中的核酸能否通过内体的内吞或者其他机制进入内体?这些问题还有待于进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzózka K, Jung A, Kato H. 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I [J]. *Science*, 2006, 314(5801): 994-997.
- [2] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA [J]. *Nature*, 2000, 408(6813): 740-745.
- [3] Lund J, Sato A, Akira S, Medzhitov R, Iwasaki A. Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(3): 513-520.
- [4] Delale T, Paquin A, Asselin-Paturel C, Dalod M, Brizard G. MyD88-dependent and -independent murine cytomegalovirus sensing for IFN-alpha release and initiation of immune responses *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2005, 175(10): 6723-6732.
- [5] Tabeta K, Georgel P, Janssen E, Du X, Hoebe K, Crozat K. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(10): 3516-3521.
- [6] Kawai T, Sato S, Ishii KJ, Coban C, Hemmi H, Yamamoto M. Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6 [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(10): 1061-1068.
- [7] Honda K, Yanai H, Mizutani T, Negishi H, Shimada N, Suzuki N. Role of a transductional-transcriptional processor complex involving MyD88 and IRF-7 in Toll-like receptor signalling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(43): 15416-15421.
- [8] Uematsu S, Sato S, Yamamoto M, Hirotsu T, Kato H, Takeshita F. Interleukin-1 receptor-associated kinase-1 plays an essential role for Toll-like receptor (TLR)7- and TLR9-mediated interferon- $\alpha$  induction [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(6): 915-923.
- [9] Häcker H, Mischak H, Miethke T, Liptay S, Schmid R, Sparwasser T. CpG DNA-DNA-specific activation of antigen-presenting cells requires stress kinase activity and is preceded by non-specific endocytosis and endosomal maturation [J]. *EMBO J*, 1998, 17(21): 6230-6240.
- [10] Yasuda K, Ogawa Y, Yamane I, Nishikawa M, Takakura Y. Macrophage activation by a DNA/cationic liposome complex requires endosomal acidification and TLR9-dependent and -independent pathways [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 77(1): 71-79.
- [11] Brinkmann MM, Spooner E, Hoebe K, Beutler B, Ploegh HL, Kim YM. The interaction between the ER membrane protein UNC93B and TLR3, 7, and 9 is crucial for TLR signaling [J]. *J Cell Biol*, 2007, 177(2): 265-275.
- [12] Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC93B deficiency [J]. *Science*, 2006, 314(5797): 308-312.
- [13] Barton GM, Kagan JC, Medzhitov R. Intracellular localization of Toll-like receptor 9 prevents recognition of self DNA but facilitates access to viral DNA [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(1): 49-56.
- [14] Park B, Brinkmann MM, Spooner E, Lee CC, Kim YM, Ploegh HL. Proteolytic cleavage in an endolysosomal compartment is required for activation of Toll-like receptor [J]. *Nat Immunol*,

- 2008, 9(12): 1407-1414
- [ 15 ] Ewald SE, Lee BL, Lau L, Wickliffe KE, Shi GP, Chapman HA. The ectodomain of toll-like receptor 9 is cleaved to generate a functional receptor [ J ]. *Nature*, 2008, 456( 7222 ): 658-662.
- [ 16 ] Babiuk S, Mookherjee N, Pontarollo R, Griebel P, van Drunen Littel-van den Hurk S, Hecker R. TLR9<sup>-/-</sup> and TLR9<sup>+/+</sup> mice display similar immune responses to a DNA vaccine [ J ]. *Immunology*, 2004, 113( 1 ): 114-120.
- [ 17 ] Cortez-Gonzalez X, Pellicciotti I, Gerloni M, Wheeler MC, Castiglioni P, Lenert P. TLR9-independent activation of B lymphocytes by bacterial DNA [ J ]. *DNA Cell Biol*, 2006, 25( 5 ): 253-261.
- [ 18 ] Suzuki K, Mori A, Ishii KJ, Saito J, Singer DS, Klinman DM. Activation of target-tissue immune-recognition molecules by double-stranded polynucleotides [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96( 5 ): 2285-2290.
- [ 19 ] Ishii KJ, Suzuki K, Coban C, Takeshita F, Itoh Y, Matoba H. Genomic DNA released by dying cells induces the maturation of APCs [ J ]. *J Immunol*, 2001, 167( 5 ): 2602-2607.
- [ 20 ] Yasuda K, Yu P, Kirschning CJ, Schlatter B, Schmitz F, Heit A. Endosomal translocation of vertebrate DNA activates dendritic cells via TLR9-dependent and -independent pathways [ J ]. *J Immunol*, 2005, 174( 10 ): 6129-6136.
- [ 21 ] Takaoka A, Wang Z, Choi MK, Yanai H, Negishi H, Ban T. DAI ( DLM-1/ZBP1 ) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response [ J ]. *Nature*, 2007, 448( 7152 ): 501-505.
- [ 22 ] Rothenburg S, Schwartz T, Koch-Nolte F, Haag F. Complex regulation of the human gene for the Z-DNA binding protein DLM-1 [ J ]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30( 4 ): 993-1000.
- [ 23 ] Fu Y, Comella N, Tognazzi K, Brown LF, Dvorak HF, Kocher O. Cloning of DLM-1, a novel gene that is up-regulated in activated macrophages, using RNA differential display [ J ]. *Gene*, 1999, 240( 1 ): 157-163.
- [ 24 ] Deigendesch N, Koch-Nolte F, Rothenburg S. ZBP1 subcellular localization and association with stress granules is controlled by its Z-DNA binding domains [ J ]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34( 18 ): 5007-5020.
- [ 25 ] Schwartz T, Behlke J, Lowenhaupt K, Heinemann U, Rich A. Structure of the DLM-1-Z-DNA complex reveals a conserved family of Z-DNA-binding proteins [ J ]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8( 9 ): 761-765.
- [ 26 ] Gu W, Pan F, Singer RH. Blocking  $\beta$ -catenin binding to the ZBP1 promoter represses ZBP1 expression, leading to increased proliferation and migration of metastatic breast-cancer cells [ J ]. *J Cell Sci*, 2009, 122( Pt11 ): 1895-1905.
- [ 27 ] Liang XH, Kleeman LK, Jiang HH, Gordon G, Goldman JE, Berry G. Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bel-2-interacting protein [ J ]. *J Virol*, 1998, 72( 11 ): 8586-8596.
- [ 28 ] Kaiser WJ, Upton JW, Mocarski ES. Receptor-interacting protein homotypic interaction motif-dependent control of NF-kappaB activation via the DNA-dependent activator of IFN regulatory factors [ J ]. *J Immunol*, 2008, 181( 9 ): 6427-6434.
- [ 29 ] Takaoka A, Taniguchi T. Cytosolic DNA recognition for triggering innate immune responses [ J ]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60( 7 ): 847-857.
- [ 30 ] Franchi L, Warner N, Viani K, Nunez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense [ J ]. *Immunol Rev*, 2009, 227( 1 ): 106-128.
- [ 31 ] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity [ J ]. *Immunol Rev*, 2009, 227( 1 ): 95-105.
- [ 32 ] Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, Datta P, Miller B, Jankowski W. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation [ J ]. *Cell Death Differ*, 2007, 14( 9 ): 1559-1560.
- [ 33 ] Muruve DA, Pétrilli V, Zaiss AK, White LR, Clark SA, Ross PJ. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response [ J ]. *Nature*, 2008, 452( 7183 ): 103-107.
- [ 34 ] Bürckstümmer T, Baumann C, Blüml S, Dixit E, Dürnberger G, Jahn H. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome [ J ]. *Nat Immunol*, 2009, 10( 3 ): 266-272.
- [ 35 ] Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA [ J ]. *Nature*, 2009, 458( 7237 ): 509-513.
- [ 36 ] Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC [ J ]. *Nature*, 2009, 458( 7237 ): 514-518.
- [ 37 ] Roberts TL, Idris A, Dunn JA, Kelly GM, Burnton CM, Hodgson S. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA [ J ]. *Science*, 2009, 323( 5917 ): 1057-1060.
- [ 38 ] Ablasser A, Bauernfeind F, Hartmann G, Latz E, Fitzgerald KA, Hornung V. RIG-I-dependent sensing of poly( dA:dT ) through the induction of an RNA polymerase III-transcribed RNA intermediate [ J ]. *Nat Immunol*, 2009, 10( 10 ): 1065-1072.
- [ 39 ] Chiu YH, Macmillan, JB, Chen ZJ. RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway [ J ]. *Cell*, 2009, 138( 3 ): 576-591.
- [ 40 ] Cao X. New DNA-sensing pathway feeds RIG-I with RNA [ J ]. *Nat Immunol*, 2009, 10( 10 ): 1049-1051.
- [ 41 ] Rönnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells [ J ]. *Lupus*, 2008, 17( 5 ): 394-399.

[ 收稿日期 ] 2009 - 10 - 08

[ 修回日期 ] 2009 - 01 - 15

[ 本文编辑 ] 韩 丹