

## 小鼠 STING 基因启动子的克隆鉴定及功能初步分析

徐妍妍<sup>1</sup>, 王艳艳<sup>1</sup>, 徐华国<sup>2</sup>, 周国平<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院儿科,<sup>2</sup>检验医学部,江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**克隆小鼠干扰素基因刺激因子(STING)基因启动子,并对其启动子活性和转录调控机制进行初步探讨。**方法:**利用 PCR 方法扩增小鼠 STING 基因 5' 上游 1 005 bp(-927~+77)的片段,亚克隆至 pGL3-basic 质粒,然后通过步移缺失构建不同缺失片段的重组质粒。双荧光素酶报告活性分析检测重组质粒在 NIH3T3 中的活性,并利用生物信息学方法预测转录因子结合位点。**结果:**经酶切、测序鉴定,成功构建了小鼠 STING 启动子荧光素酶报告基因重组质粒。与 pGL3-basic 质粒相比,STING 启动子重组质粒的相对荧光素酶活性增加( $P < 0.05$ )。通过生物信息学软件预测小鼠 STING 启动子区域(-177~-48)可能含有 GATA、IK2、MZF1、SP1/SP3、STAT 等转录因子结合位点。**结论:**成功构建小鼠 STING 不同缺失片段的启动子荧光素酶报告基因重组质粒。通过活性比较,推测小鼠 STING 的核心启动子区位于-177~+77 区域,其中可能含有多个潜在的转录因子结合序列。

**[关键词]** 干扰素基因刺激因子(STING);启动子;转录调控

**[中图分类号]** Q756

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)07-783-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20160704

## Identification and characterization of stimulator of interferon gene promoter

Xu Yanyan<sup>1</sup>, Wang Yanyan<sup>1</sup>, Xu Huaguo<sup>2</sup>, Zhou Guoping<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pediatrics,<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:**To clone the promoter sequences of stimulator of interferon gene(STING) and evaluate its activity, and to preliminarily investigate the transcriptional regulatory mechanisms. **Methods:** Promoter region was predicted by bioinformatics methods, and the 1 005 bp(-927~+77) fragment of 5' upstream sequences of STING gene was amplified by PCR, and then cloned to pGL3-basic vector to construct the luciferase report gene recombinant plasmid. Three promoter fragments with different length were obtained by walking deletion and cloned into pGL3-basic vector. The vector expression activities were determined by transfection of the mouse NIH3T3 cells with the recombinant plasmids of STING gene promoter. Bioinformatics methods were performed to predict the potential transcriptional factor binding sequences. **Results:** The luciferase reporter gene recombinant vectors of mouse STING promoter were successfully constructed. Compared with the pGL3-basic plasmid, the relative luciferase activities of recombinant vectors of STING promoter were much higher ( $P < 0.05$ ). In addition, the binding sequences of GATA, IK2, MZF1, SP1/SP3, and STAT may be included in the promoter region (-177~-48) of STING gene, which were predicted by the bioinformatics method. **Conclusion:** The luciferase report gene recombinant plasmids of STING gene promoter were constructed successfully and had strong transcriptional activity in NIH3T3 cells. By the activity comparison, it is speculated that the core promoter region of mouse STING is located in the -177~+77 region, which may contain a number of potential transcription factor binding sequences.

**[Key words]** STING; promoter; transcriptional regulation

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(07):783-787, 810]

固有免疫又称天然免疫,对于快速识别病原体感染,产生 I 型干扰素(interferon, IFN)以及其他相

关细胞分子,建立有效的宿主防御机制非常重要<sup>[1]</sup>。病原体入侵机体后,病毒核酸、细菌表面的复合物(如脂多糖、鞭毛蛋白)、dsRNA/RNA 等作为保守的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)可被宿主细胞的模式识别受体(pathogen-recognition receptors, PRRs)如 RNA 的

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(81302531);江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20131018)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: guopzhou@126.com

Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)、RIG- I 样受体(RIG- I like receptors, RLRs)等识别,通过多种途径引起 I 型干扰素和细胞因子的产生,介导抗感染固有免疫应答<sup>[2]</sup>。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)<sup>[3]</sup>又称干扰素调节因子-3 活化调节因子(MITA)<sup>[4]</sup>、跨膜蛋白 173(TMEM173)、基于蛋白质 N 端的氨基酸残基缩写命名(MPYS)<sup>[5]</sup>或内质网干扰素刺激分子(ERIS)<sup>[6]</sup>。在 2008 年被多个研究小组先后发现位于内质网膜、线粒体膜和质膜上,是 DNA 信号通路中重要的接头蛋白,在感受胞质 DNA 和免疫防御方面起着重要的信号传递作用。当病毒感染机体时,STING 可直接或间接识别胞内 DNA,使自身活化,并募集 TANK 结合激酶(TBK1)形成复合物,进一步激活 IRF-3 并使其磷酸化后转移至核内,诱导 I 型 IFN 及 IFN 刺激基因(interferon stimulate genes, ISG)的表达,激活抗病毒固有免疫反应<sup>[7]</sup>。STING 还能直接结合胞内菌分泌的第二信使环二磷酸腺苷(cyclic adenosine diphosphate, CDN),包括 c-di-GMP、c-di-AMP 及 GAMP<sup>[8-10]</sup>。近期研究表明结核分枝杆菌可激活 STING 相关的自噬途径,最终导致菌体在细胞溶酶体中的裂解<sup>[11-12]</sup>。此外 STING 异常活化还可能与自身 DNA 诱导某些自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮等的发病机制有关<sup>[13]</sup>。在抗肿瘤免疫中 STING 可以识别异常的肿瘤抗原进而激活抗肿瘤免疫<sup>[14-15]</sup>。因此对 STING 的研究将为相关疾病的治疗提供新的靶点和治疗思路。

STING 蛋白是一个多结构域的跨膜蛋白,其结构和功能在人、小鼠、猪以及骆驼等物种中高度保守,且人 STING 基因和小鼠 STING 基因两者同源性高达 81%。因此研究小鼠 STING 基因对人类抗感染及肿瘤治疗具有重要的理论指导意义。目前关于小鼠 STING 的研究主要集中在其参与的信号通路上,对于 STING 自身的转录调控机制研究较少。本研究首先通过构建小鼠 STING 启动子荧光素酶报告基因重组质粒并瞬时转染 NIH3T3 细胞,分析其在 NIH3T3 细胞中荧光素酶活性来推测 STING 启动子的活性区域,旨在为进一步研究小鼠 STING 的转录调控机制奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

小鼠胚胎成纤维细胞(NIH3T3),pGL3-basic 质粒、pRL-TK(海肾荧光素酶报告质粒)为本实验室保

存。DMEM 培养基(Thermo Scientific 公司,美国)。胎牛血清、Opti-MEM 培养基(Gibco 公司,美国)。大肠杆菌 *E.coli* DH5 $\alpha$  和 DL5000 Maker (大连宝生物公司)。基因组 DNA 提取试剂盒、小量切胶回收试剂盒、小量质粒抽提试剂盒(Omega 公司,美国)。限制性内切酶 *Kpn* I 和 *Hind* III、T<sub>4</sub> DNA 连接酶和 TaKaRa Ex Taq 保真酶(TaKaRa 公司,日本),质粒转染试剂 Lipofectamine™ 2000 脂质体(Invitrogen 公司,美国)。双荧光素酶检测试剂盒(Promega 公司,美国)。琼脂糖(GENE 公司,西班牙)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养和基因组 DNA 的提取

NIH3T3 细胞用含 10% 灭活胎牛血清的高糖 DMEM 培养基培养,置于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中,2~3 d 传代 1 次。实验操作均采用对数期生长细胞。用基因组 DNA 提取试剂盒提取 NIH3T3 细胞全基因组 DNA,具体步骤按照操作手册。

#### 1.2.2 生物信息学分析

小鼠 STING 基因序列(编号:NC\_000084.6)从美国国立生物技术中心数据库 NCBI(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>)获得,通过 UCSC 网站(<http://genome.ucsc.edu/>)比对获得的小鼠基因组序列,找到小鼠 STING 起始密码子 ATG 上游约 1 000 bp 片段序列。转录因子分析预测利用 TFSEARCH ver 1.3 软件(<http://mbs.cbrc.jp/research/db/TFSEARCH.html>)完成。

#### 1.2.3 扩增小鼠 STING 基因启动子区序列

通过 Primer Premier 5.0 软件设计小鼠 STING 5'端缺失片段的引物(上海 Invitrogen 公司合成),上游引物 STING-F:5' -CGGGGTACCTCATGCTGT-CATCCACCCAGTTA-3'(下划线部分为 *Kpn* I 酶切位点),下游引物 STING-R:5'-CCCAAGCTTGCAGGACTCCATACAAGGACCAA -3'(下划线部分为 *Hind* III 酶切位点)。以小鼠 NIH3T3 细胞全基因组 DNA 为模板,PCR 扩增小鼠 STING 启动子 5'侧翼区长度为 1 005 bp 序列,PCR 反应条件:94℃ 3 min;94℃ 30 s,58℃ 1 min,72℃ 1 min,32 个循环。PCR 扩增产物用 1% 琼脂糖凝胶电泳,小量胶回收试剂盒回收 PCR 扩增产物。

#### 1.2.4 小鼠 STING 启动子荧光素酶报告基因重组质粒的构建与鉴定

将获得的 PCR 扩增产物和 pGL3-basic 质粒分别用限制性内切酶 *Kpn* I、*Hind* III 进行双酶切,双酶切后的 PCR 扩增产物片段和质粒片段纯化回收后

用 T<sub>4</sub> DNA 连接酶连接后转化感受态 *E.coli* DH5 $\alpha$ , 涂布在含氨苄青霉素的 LB 固体培养基上。37℃ 培养过夜后,挑取单克隆进行菌落 PCR 验证,取阳性单克隆菌落放大培养并提取质粒,经双酶切验证和测序鉴定命名为 pSTING-1。随后以 pSTING-1 为模

板,通过步移缺失获得长度不等的 STING 基因启动子片段,引物见表 1,分别 PCR 扩增相应产物,用同样的方法构建不同缺失片段的小鼠 STING 启动子荧光素酶报告基因重组质粒。分别命名为 pSTING-2、pSTING-3、pSTING-4。

表 1 扩增小鼠 STING 启动子区片段引物序列

Table 1 Primers designed for amplifying promoter segments of mouse STING gene

引物	位置/(bp)	序列(5'-3')	目的片段大小/(bp)
STING-F	-929~+77	CGGGGTACCTCATGCTGTCCATCCACCCAGTTA	1 005
STING-2F	-482~+77	CGGGGTACCGCCAGATGGCTAGCAGGGAAGA	559
STING-3F	-177~+77	CGGGGTACCCAACCATCTGAGACTGGGAAA	254
STING-4F	-48~+77	CGGGGTACCTCTCAATCTCTCTGTCTAACC	154
STING-R		CCCAAGCTTGCAGGACTCCATACAAGGACCAA	

酶切位点用下划线标出,上游酶切位点为限制性内切酶 *Kpn* I,下游酶切位点为限制性内切酶 *Hind* III。

### 1.2.5 质粒转染和荧光素酶活性测定

NIH3T3 细胞铺板于 48 孔细胞培养板中,待细胞生长至密度为 70%~80%时,用小鼠 STING 启动子荧光素酶报告基因重组质粒及 pGL3-basic 对照质粒和内参 pRL-TK 质粒共转染,采用 Lipofectamine™ 2000 试剂进行瞬时转染,培养 48 h 后收集细胞,吸掉培养基后 PBS 清洗 1 次,加入细胞裂解液后震荡 10 min,采用双荧光素酶检测试剂盒在 Dual-Luciferase Reporter Assay System 进行荧光素酶活性检测。计算重组报告质粒 pSTING 及 pGL3-basic 对照质粒和内参照 pRL-TR 的荧光素酶活性比值,即相对荧光素酶活性。

### 1.3 统计学方法

实验结果以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。采用 SPSS16.0 统计分析软件对数据进行统计分析。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK 法。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

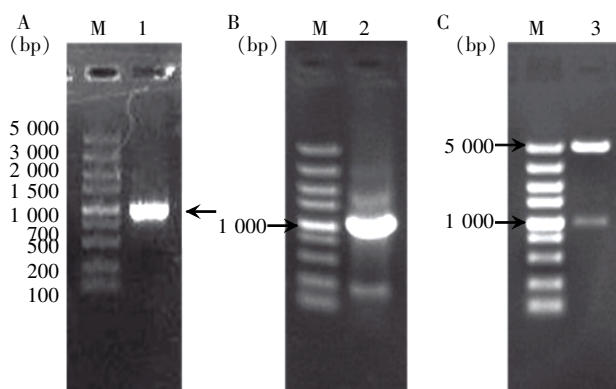
### 2.1 生物信息学分析

从 NCBI 数据库中获得小鼠 STING 基因序列,截取从翻译起始位点 ATG 后 77 bp 开始至上游 997 bp 区域,再用 TFSEARCH 软件分析该区域存在大量转录因子结合位点,将该区域作为启动子区域。

### 2.2 小鼠 STING 启动子荧光素酶报告基因重组报告质粒的构建和鉴定

以 NIH3T3 细胞全基因组 DNA 为模板,用引物 STING-F/STING-R 进行 PCR 扩增,产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测,与目的片段大小一致(图 1A)。将 PCR 扩增产物和 pGL3-basic 质粒用限制性内切酶 *Kpn* I、*Hind* III 进行双酶切后连接转化,挑取单克隆

进行菌落 PCR 验证,结果见图 1B,阳性菌落进行扩大培养并提取质粒。用限制性内切酶 *Kpn* I、*Hind* III 对构建的重组质粒进行双酶切鉴定,琼脂糖凝胶电泳可见 2 条片段,1 条约 5 000 bp 即 pGL3-basic 载体片段;另 1 条片段大小约为 1 000 bp,与目的片段大小相同(图 1C)。将构建的重组质粒进一步进行测序鉴定,测序结果与 NCBI 提供的小鼠 STING 上游片段核酸序列相同,命名为 pSTING-1。



A: PCR 扩增小鼠 STING 基因启动子片段; B: PCR 验证阳性菌; C: 含小鼠 STING 启动子的重组报告质粒 pSTING-1 双酶切鉴定。M: DL5000 Maker; 1: PCR 扩增产物; 2: 菌落 PCR 产物; 3: pSTING-1 重组质粒双酶切产物。

图 1 pSTING-1 质粒构建与验证

Figure 1 Construction and identification of pSTING-1 recombinant plasmid

### 2.3 小鼠 STING 启动子 5'侧翼区缺失突变体的构建

以构建成功的重组质粒 pSTING-1 为模板,构建不同缺失片段的 STING 启动子突变体,经双酶切鉴定,核酸电泳显示相应大小的各种缺失片段(图 2),进一步进行测序验证,测序结果与 NCBI 提供的小鼠 STING 5'上游序列相同,将重组质粒分别命名为

pSTING-2、pSTING-3、pSTING-4。

### 2.4 小鼠 STING 启动子活性的检测

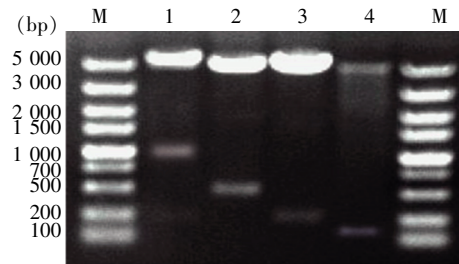
将构建的小鼠 STING 启动子荧光素酶报告重组质粒分别与 pGL3-basic 对照质粒或内参 pRL-TK 质粒共转染至 NIH3T3 细胞中,48 h 后进行双荧光素酶活性检测,结果显示,与 pGL3-basic 对照组(1.00 ± 0.13)相比,重组质粒转染组相对荧光活性分别为(19.34 ± 0.65)、(23.87 ± 0.90)、(27.84 ± 2.74)和(2.89 ± 0.30),差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 3),说明各小鼠 STING 启动子荧光素酶报告重组质粒转染 NIH3T3 细胞后均具有启动子活性。同时比较这 4 个不同长度的启动子重组质粒在 NIH3T3 中相对荧光素酶活性,其中 pSTING-3 启动子活性最强,但当以 pSTING-3 为模板,缺失突变构建 pSTING-4 重组荧光素酶报告质粒时,其启动子相对活性较 pSTING-3 降低约 90%,两者具有显著统计学差异( $P < 0.001$ )。故推测小鼠 STING 的核心启动子区位于-177~+77 bp 区域。

### 2.5 小鼠 STING 启动子区转录因子结合位点预测

根据上述小鼠 STING 启动子重组质粒的荧光素酶活性检测结果分析,提示-177~-48 bp 区域内可能存在明显影响启动子活性的转录因子结合位点,应用 TFSEARCH ver 1.3 软件对该区域进行分析,获得可能的转录因子结合位点。预测结果提示该序列范围内可能存在 GATA、IK2、SP1/SP3、MZF1、STAT 转录因子结合位点(图 4)。

## 3 讨论

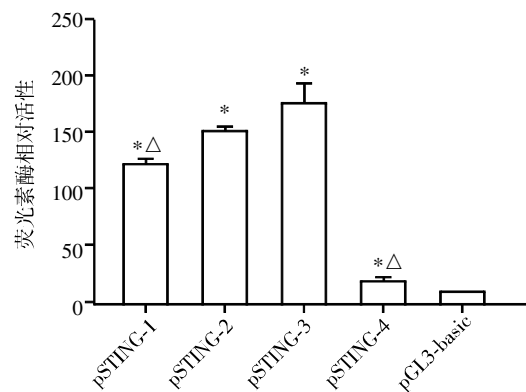
真核细胞的基因表达调控可分为转录水平和转录后水平的调控,近年来转录后水平的调控越来越受到重视,但转录水平的调控机制仍是真核生物调控基因表达最重要的机制。转录水平的调控主要通过一些特殊的调控序列(如启动子、增强子、沉默子)和某些蛋白因子(如转录因子)对转录起始的影响而实现,而启动子是最重要的转录调控区之一。启动子荧光素酶报告基因载体的构建已广泛运用于启动子活性分析和基因转录调控区域的鉴定及功能分析<sup>[16]</sup>。本研究为确定小鼠 STING 基因启动子的可能位置,采用基因重组技术构建 4 条不同长度的小鼠 STING 启动子片段的荧光素酶报告基因质粒,通过瞬时转染和荧光素酶活性检测确定小鼠 STING 启动子,且推测其核心启动子区位于 5' 侧翼区-177~+77 区域内。通过重组质粒 pSTING-4 和 pSTING-3 的相对荧光素酶活性的比较,推断出在-177~-48 核酸序列中含有多个转录因子结合位点,



M:DL5000 Maker;1:pSTING-1 重组质粒双酶切产物,插入片段大小 1 005 bp(-929~+77);2:pSTING-2 重组质粒双酶切产物,插入片段大小 559 bp(-482~+77);3:pSTING-3 重组质粒双酶切产物,插入片段大小 254 bp (-177~+77);4:pSTING-4 重组质粒双酶切产物,插入片段大小 125 bp(-48~+77)。

图 2 小鼠 STING 启动子荧光素酶报告基因重组质粒双酶切鉴定

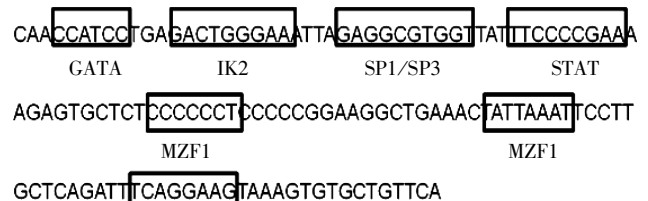
Figure 2 Identification of luciferase report gene recombinant plasmids of mouse STING gene promoter by double enzyme digestion



pSTING-1~4 分别表示小鼠 STING 启动子荧光素酶重组报告质粒在 NIH3T3 中的启动子相对活性。与 pGL3-basic 比较, \* $P < 0.05$ ;与 pSTING-3 比较,  $\Delta P < 0.05, n=3$ 。

图 3 小鼠 STING 启动子荧光素报告基因重组质粒在 NIH3T3 细胞中相对荧光素酶活性

Figure 3 Analysis of luciferase relative activity in NIH3T3 cells of four promoter luciferase report gene recombinant plasmids of murine STING gene



转录因子结合位点用方框标出。

图 4 运用 TFSEARCH ver 1.3 软件预测转录因子结合位点  
Figure 4 Predication of binding sites of transcriptional factors by TFSEARCH ver 1.3

如 GATA、IK2、SP1/SP3、MEF1、STAT 等,提示小鼠 STING 基因转录可能受这些转录因子的调控。

STING 蛋白是 DNA 感受通路中的关键衔接蛋白,同时可作为环状双核苷酸的直接免疫信号受体,在各类树突状细胞、巨噬细胞、T 细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞中表达。细胞内的 DNA 传感器(包括 cGAS、DAI、DDX41、IFI16、DNA-PK、Mre11)均依赖 STING-TBK1-IRF3 信号通路,诱导 I 型干扰素及其他细胞因子表达激活固有免疫应答<sup>[7,17-20]</sup>。随着研究的深入,STING 不仅通过诱导 I 型干扰素调控抗病毒免疫,还可对肿瘤抗原和自身抗体进行监测,增强免疫细胞杀伤能力和诱导异常细胞的凋亡,参与适应性免疫应答<sup>[21]</sup>。同时,一些病毒感染机体后可通过抑制 STING,逃避免疫反应,如丙型肝炎病毒(HCV)可编码一种蛋白酶 NS4B 直接靶向 STING,干扰其与 TBK-1 的作用,从而削弱 IFN- $\beta$  的产生<sup>[22]</sup>。同样在单核细胞来源的树突状细胞中登革热病毒编码的 NS2B3 蛋白酶可以靶向 STING,并且导致其降解,从而阻断下游干扰素通路的活化,抑制机体的免疫应答<sup>[23]</sup>。因此调控 STING 的表达可以改变机体的免疫应答,为疾病的治疗提供新的靶位。

转录因子是一类可以和基因上游特异核苷酸序列结合从而调控相关基因表达的蛋白质。GATA 因子是一类具有保守锌指结构域的转录因子,能结合位于靶基因启动子和增强子部位上的一段共同核苷酸序列 [T/A (GATA)A/G]。GATA1 是 GATA 转录因子家族中一员,是调控造血干细胞向红系分化发育的关键转录因子,并在巨噬细胞、嗜酸细胞、肥大细胞等分化和形成过程中发挥重要作用<sup>[24-25]</sup>。特异性蛋白(specificity protein, SP)家族属于特殊转录因子,含有高度保守的 DNA 结合区域,在羧基端有 3 个串联的 Cys2His2 型锌指结构域,能与 GC/GT 盒及基本的转录元件结合。转录因子 SP 家族通过调控下游靶基因,广泛参与细胞内的转录调控,涉及几乎所有细胞功能,包括细胞增殖、分化、凋亡和肿瘤形成等<sup>[26]</sup>。根据转录因子结合位点预测的结果,推测 GATA1 及 SP1/SP3 可能通过与 STING 启动子的特殊序列结合而参与固有免疫调节。STING 的转录调控因子是否受到上述转录因子的影响,尚需进一步验证。总之,本研究成功构建了小鼠 STING 启动子荧光素酶基因报告重组质粒,并预测了 STING 启动子区可能含有多个潜在的转录因子结合序列,为进一步研究 STING 转录调控机制奠定了基础。

#### [参考文献]

- [1] Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(5):338-344
- [2] Yoneyama M, Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity[J]. *Rev Med Virol*, 2010, 20(1):4-22
- [3] Zhong B, Yang Y, Li S, et al. The adaptor protein STING links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation[J]. *Immunity*, 2008, 29(4):538-550
- [4] Ishikawa H, Barber GN. Sting is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. *Nature*, 2008, 455(7213):674-678
- [5] Jin L, Hill KK, Filak H, et al. MPYS is required for IFN response factor 3 activation and type I IFN production in the response of cultured phagocytes to bacterial second messengers cyclic-di-AMP and cyclic-di-GMP[J]. *J Immunol*, 2011, 187(5):2595-2601
- [6] Sun W, Li Y, Chen L, et al. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(21):8653-8658
- [7] Cai X, Chiu YH, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(2):289-296
- [8] Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, et al. Sting is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP[J]. *Nature*, 2011, 478(7370):515-518
- [9] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA[J]. *Science*, 2013, 339(6121):826-830
- [10] Barker JR, Koestler BJ, Carpenter VK, et al. STING-dependent recognition of cyclic di-AMP mediates type I interferon responses during Chlamydia trachomatis infection[J]. *MBio*, 2013, 4(3):e00013-e00018
- [11] Manzanillo PS, Shiloh MU, Portnoy DA, et al. Mycobacterium tuberculosis activates the DNA-dependent cytosolic surveillance pathway within macrophages[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 11(5):469-480
- [12] Watson RO, Manzanillo PS, Cox JS. Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway[J]. *Cell*, 2012, 150(4):803-815
- [13] Ahn J, Barber GN. Self-DNA, STING-dependent signaling and the origins of autoinflammatory disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31:121-126
- [14] Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(5):830-842