

SARS-CoV-2与宿主固有免疫系统的相互作用*

段晓琼¹, 谢鹤^{1,2}, 陈利民^{1,3△}

1. 中国医学科学院北京协和医学院输血研究所(成都 610052); 2. 西电集团医院(西安 710077);
3. 中国医学科学院输血研究所-南宁中心血站输血传播疾病联合实验室(南宁 530028)

【摘要】 2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19, 我国通称新型冠状病毒肺炎, 简称新冠肺炎)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的一种以肺部病变为主的呼吸道传染病, 自2019年暴发后引起全球性大流行, 对公共卫生及民众健康造成严重威胁。I型干扰素(interferon, IFN)是宿主固有免疫系统的重要组成部分, 在抵御病毒感染过程中发挥着非常重要的作用。病毒和固有免疫系统的博弈, 往往决定感染后的疾病进程。研究显示, SARS-CoV-2病毒能通过与其宿主免疫系统之间相互作用, 抑制IFN的产生及IFN通路的激活; 而I型IFN反应减弱或延迟, 引起宿主免疫应答的紊乱, 是造成SARS-CoV-2高发病率和高死亡率的重要原因之一。本文讨论了SARS-CoV-2编码的病毒蛋白与宿主固有免疫系统之间, 特别是I型IFN通路之间的相互作用, 以期为病毒逃逸宿主免疫应答机制及临床上IFN治疗COVID-19提供新思路和新策略。

【关键词】 严重急性呼吸综合征冠状病毒2 病毒蛋白 干扰素通路 病毒-宿主相互作用

Interaction between SARS-CoV-2 and Host Innate Immunity DUAN Xiao-qiong¹, XIE He^{1,2}, CHEN Li-min^{1,3△}.

1. Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Chengdu 610052, China; 2. The Hospital of Xidian Group, Xi'an 710077, China; 3. Joint Laboratory for Transfusion Transmitted Disease of Nanning Blood Center and Institute of Blood Transfusion of Chinese Academy of Medical Sciences, Nanning 530028, China

△ Corresponding author, E-mail: limin_chen_99@126.com

【Abstract】 Coronavirus disease 2019 (COVID-19), an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has caused a global pandemic since its outbreak in 2019, presenting serious threats to public health and the health of the people. As one of the main components of the host innate immune system, type- I interferon (IFN) plays a critical role in the defense against viral infections. The battle between the virus and the host innate immune system determines the disease progression. It has been reported that SARS-CoV-2 inhibits IFN production and suppresses the activation of IFN signaling pathway through its interactions with the host innate immune system. Then, the weakened or delayed response of type- I interferon causes the disturbance of host immune responses, which is one of the important reasons why SARS-CoV-2 causes such high morbidity and mortality. Herein, we reviewed and discussed the interaction between SARS-CoV-2 viral proteins and the host innate immune system, especially the interaction with type- I IFN pathway, to provide new insights into the mechanisms of viral evasion of host immune response and new perspectives and strategies for treating COVID-19 with IFN.

【Key words】 SARS-CoV-2 Viral proteins IFN pathway Virus-host interaction

2019冠状病毒病(coronavirus infectious disease 2019, COVID-19, 我国通称新型冠状病毒肺炎, 简称新冠肺炎)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起的以呼吸系统, 特别是肺部病变为主的呼吸道传染病, 自2019年12月发现临床病例后, 至今仍在全球性大流行。SARS-CoV-2对人具有高传染性和高致病性, 部分患者出现急性呼吸窘迫综合征及多器官衰竭等重症, 对公共卫生构成重大威胁。截至2021年9月10日, 全世界SARS-CoV-2感染确诊病例已超2亿2千3百万, 其中死亡

病例超过460万(<https://www.who.int>)。虽然已有多款疫苗用于预防接种, 但病毒不断变异对疾病防控带来了前所未有的挑战。

宿主固有免疫在抵御病毒感染中具有重要作用, 而I型IFN是宿主固有免疫的关键因子。病毒感染的早期, 病原相关分子模式, 如病毒RNA, 被宿主细胞模式识别受体识别而启动宿主天然免疫应答来抵御病毒感染。常见的模式识别受体包括维甲酸诱导基因I(retinoic acid-inducible gene- I, RIG- I)样受体和Toll样受体(包括TLR3、TLR7和TLR8)。RIG- I是细胞质中一种模式识别受体, 识别病毒RNA后构象发生改变, 释放其N-端半胱天冬酶募集结构域, 激活线粒体抗病毒接合蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS), MAVS进一步募集下

* 国家自然科学基金委中德科学中心新冠病毒中德合作应急专项项目(No.C-0029)资助

△ 通信作者, E-mail: limin_chen_99@126.com

游信号成分,通过I κ B激酶(I κ B - kinase, IKK) ϵ 和TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1),激活下游转录因子包括干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)3、IRF7以及核因子(nuclear factor, NF)- κ B,激活的转录因子易位到细胞核,激活IFN的转录和宿主抗病毒应答^[1-3]。宿主的早期抗病毒应答主要表现为两个方面。一方面,诱导 I 型IFN(主要是IFN α/β)和 III 型IFN(IFN λ)的产生。IFN α/β 产生后分泌至细胞外,通过与细胞表面的 I 型干扰素受体(IFNAR1和IFNAR2)结合,导致下游信号传导及转录激活蛋白(STAT1和STAT2)磷酸化而被激活,诱导宿主细胞内大量干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的表达,发挥抗病毒作用^[4]。另一方面,通过募集和激活白细胞,分泌细胞因子^[5]。细胞实验显示,RIG- I 识别SARS-CoV-2 病毒RNA后激活RIG- I/MAVS依赖的IFN通路^[6];也有研究显示,在肺上皮细胞中,黑色素瘤分化相关基因5、遗传学和生理学实验室蛋白2以及含核苷酸结合寡聚化域蛋白1(nucleotide binding oligomerization domain containing protein 1, NOD1)对于识别SARS-CoV-2病毒RNA激活宿主固有免疫必不可少^[7]。然而,在SARS-CoV-2感染的患者血清中,仅能检测到少量的 I 型IFN^[5,8-9],提示SARS-CoV-2有特定的机制拮抗宿主IFN的产生,逃避宿主固有免疫。鉴于 I 型IFN在宿主抗病毒固有免疫以及SARS-CoV-2免疫逃逸中的重要作用,本综述重点对SARS-CoV-2与 I 型IFN信号通路分子之间的相互作用进行总结和讨论,以期药物开发及治疗策略提供新思路。

1 SARS-CoV-2感染及病毒对 I 型IFN信号传导通路的拮抗

SARS-CoV-2是一种具包膜的单正链RNA病毒,基因组长度约30 kb,包含14个开放编码框(open reading frame, ORF),编码25个非结构蛋白和4个结构蛋白。其中,ORF1a和ORF1b为两个主要的ORF,编码两个多肽,并在蛋白酶的作用下水解为16个病毒非结构蛋白Nsp1-16;其余编码框编码病毒的4种结构蛋白[刺突蛋白(S蛋白)、核衣壳蛋白(N蛋白)、膜蛋白(M蛋白)和包膜蛋白(E蛋白)]以及9种辅助蛋白(ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF9c以及ORF10)^[3,10]。

体外研究显示,外源性IFN α 以及IFN λ 处理能显著抑制SARS-CoV-2的复制^[7,11];同时,阻断IFN诱导Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, Jak/STAT)通路,能显著增加IFN敏感细胞中SARS-CoV-2病毒的复制^[11]。COVID-

19患者体内IFN水平高低与疾病严重程度密切相关,轻度及中度病症患者体内IFN水平显著高于危重症患者,提示病毒感染后诱导的内源性IFN同样具有抑制病毒增殖的能力^[7]。然而,与其他病毒相比,SARS-CoV-2感染后诱导的干扰素及ISGs水平均显著低于其他病毒^[5],提示SARS-CoV-2能通过与其宿主相互作用拮抗IFN的产生及其信号通路的激活。

GORDON等^[12]通过亲和层析质谱法对26个病毒蛋白与宿主细胞蛋白的相互作用进行了鉴定,获得了332种高度可信的蛋白间相互作用,其中多个病毒蛋白靶向宿主固有免疫信号通路,如RIG- I/MAVS、Jak/STAT通路等。此外,已有多个研究团队通过构建病毒蛋白的表达质粒,将其特异性高表达后,检测对IFN及通路分子表达和激活的影响,获得了在拮抗IFN通路中起重要作用的病毒蛋白。尽管采用相似的方法,但由于实验系统和检测手段的不同,这些研究结果之间也存在一些差异。如YUEN等^[13]发现SARS-CoV-2的Nsp13、Nsp14、Nsp15以及辅助蛋白ORF6对干扰素生成具有显著的拮抗作用;LEI等^[14]对23种病毒蛋白进行了研究,发现Nsp1、Nsp3、Nsp12、Nsp13、Nsp14、ORF3、ORF6和M蛋白能显著抑制仙台病毒诱导的IFN β 启动子及下游通路的激活;XIA等^[15]鉴定了Nsp1、Nsp6、Nsp13和ORF6能抑制IFN β 启动子的活性,且Nsp1和ORF6的抑制效果远高于Nsp6和Nsp13;SHEMESH等^[4]的研究则发现了6个病毒蛋白Nsp6、ORF6、ORF7b、Nsp1、Nsp5及Nsp15能显著抑制MAVS诱导的 I 型IFN产生;HAYN等^[16]则揭示了 Nsp1、Nsp3、Nsp5、Nsp10、Nsp13、Nsp14、ORF3a、ORF6、ORF7a以及ORF7b均在拮抗宿主先天免疫中发挥作用。研究结果的差异一方面说明病毒蛋白通过复杂的调控机制逃逸宿主免疫,另外也提示检测手段以及所采用的细胞体系对研究结果具有一定的影响。

2 SARS-CoV-2编码的病毒蛋白在拮抗宿主 I 型IFN信号传导通路中的作用机制

病毒感染宿主细胞后,激活宿主固有免疫,其中 I 型IFN的产生及其介导的Jak/STAT信号传导通路的激活是宿主固有免疫应答的核心。现有研究显示,SARS-CoV-2编码的多种病毒蛋白能显著抑制宿主细胞内 I 型IFN的产生以及下游通路的激活,根据各个蛋白的作用方式及作用靶点,我们对其综述如下(图1)。

2.1 SARS-CoV-2编码的病毒蛋白通过影响宿主蛋白合成及修饰抑制IFN通路的激活

病毒感染宿主细胞后,往往通过劫持宿主内特定的

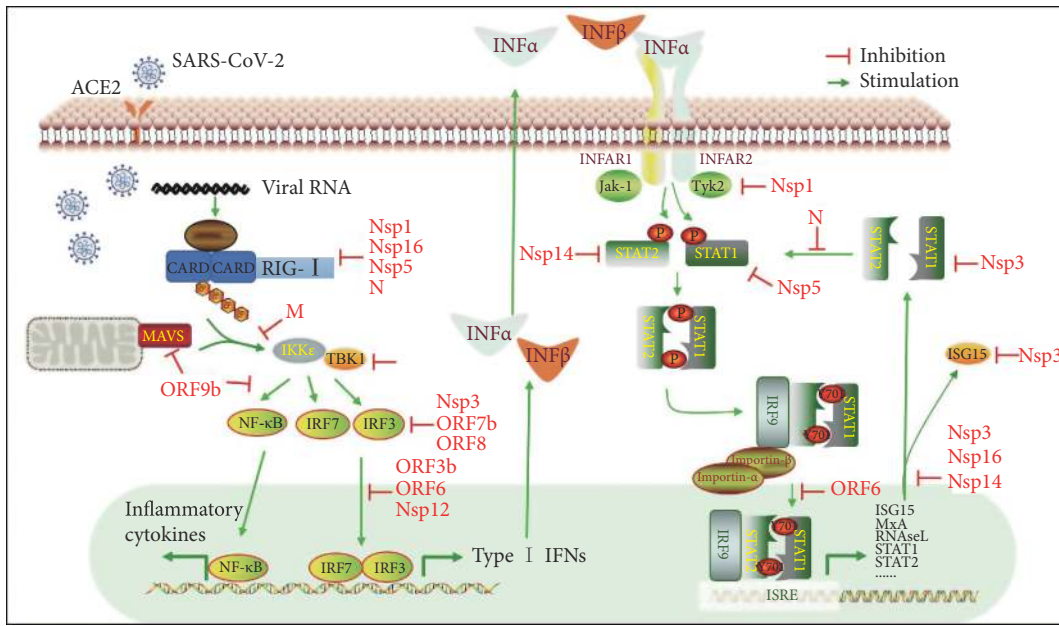


图 1 SARS-CoV-2病毒蛋白对 I 型IFN及下游Jak/STAT通路的拮抗作用

Fig 1 The antagonistic effect of SARS-CoV-2 viral proteins on type- I IFN and Jak/STAT pathway

ACE2: Angiotensin converting enzyme 2; TRIM25: Tripartite motif containing 25; CARD: Caspase activation and recruitment domain; RIG- I : Retinoic acid-inducible gene- I ; Nsp: Non-structural protein; MAVS: Mitochondrial antiviral signaling protein; IKKε: IκB kinases ε; TBK1: TANK-binding kinase 1; NF-κB: Nuclear factor kappa-B; IRF: Interferon regulatory factors; ORF: Open reading frame; IFN: Interferon; IFNAR1 and IFNAR2: IFN-alpha/beta receptor 1 and 2; Jak1: Janus kinase-1; Tyk2: Tyrosine kinase 2; STAT1/2: Signal transducer and activator of transcription 1 and 2; ISG15: Interferon-stimulated gene 15; MxA: Human myxovirus resistant protein A; ISRE: Interferon sensitive response element; RNaseL: Ribonuclease L.

蛋白有利于病毒的增殖,同时抑制宿主因子的合成来逃逸宿主免疫。研究显示,SARS-CoV-2能从多个水平抑制宿主蛋白的合成^[17]。Nsp1在冠状病毒中功能较为保守,能通过与核糖体小亚基结合,阻断宿主mRNA翻译,促使mRNA降解,并有效地抑制RIG- I 依赖的先天免疫反应,有利于病毒自身的复制增殖^[16-19]。Nsp1还可通过抑制酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2, Tyk2)和STAT2的表达进而阻断ISGs的合成^[20]。Nsp16影响mRNA的剪切,在病毒感染早期,可能通过破坏RIG- I 以及一些ISGs基因的剪切,阻断宿主先天免疫对病毒感染的识别和抵御^[17,21]。Nsp14是病毒基因编码的一种翻译抑制因子,通过抑制 I 型IFN诱导的ISGs的翻译来拮抗宿主先天免疫应答^[22]。HAYN等^[16]发现Nsp14能诱导IFN受体IFNAR的降解,进而阻断转录因子STAT1和STAT2的激活。

拮抗宿主蛋白修饰是病毒逃避宿主免疫的常用策略之一。SARS-CoV-2病毒基因编码2种病毒蛋白酶,Nsp3/木瓜蛋白酶样蛋白酶(SARS2 PLpro)和Nsp5/3C样蛋白酶。这两种蛋白酶在拮抗IFN通路中具有重要的作用。ISG15是病毒感染及干扰素刺激诱导的类泛素修饰蛋白,能通过与底物结合促使底物ISGs化(ISGylation),ISGs化的功能目前尚不完全清楚,但有研究显示,ISG15能竞争性的结合蛋白质上的泛素结合位点,间接的调节蛋白质

降解^[23],从而在抗病毒固有免疫中发挥重要作用。对病毒蛋白晶体结构的研究显示,SARS2 PLpro与ISG15氨基末端泛素样结构域特异性相互作用,影响ISG15抗病毒功能^[24-25]。SARS2 PLpro能特异性切割IRF3,抑制 I 型IFN应答^[26]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶催化的ADP核糖基化在 I 型IFN产生及下游信号通路的传递中均具有重要作用。研究发现,SARS-CoV-2的Nsp3还能通过抑制IFN下游效应蛋白如STAT1等的ADP核糖基化,对抗宿主固有免疫^[27]。有研究者通过生物信息学研究预测,Nsp3通过调节STAT1的单ADP-核糖化作用,抑制其磷酸化,阻断干扰素信号通路的激活是引起细胞因子风暴的原因之一^[28]。Nsp5为SARS-CoV-2的主要蛋白酶,Nsp5不仅能与RIG- I 相互作用,抑制RIG- I 的泛素化以及RIG- I 与三基序蛋白25(tripartite motif 25, TRIM25)的相互作用^[29],还能特异性的水解NOD样受体家族包含pyrin结构域蛋白-12(NOD-like receptors family pyrin domain containing 12, NLRP12)和转化生长因子β活化激酶1结合蛋白1,促进细胞因子的大量产生^[26]。此外,Nsp5能与STAT1相互作用,抑制STAT1磷酸化,并促进STAT1的自噬降解进而阻断IFN信号通路的传导^[16,29]。N蛋白也能与TRIM25相互作用形成稳定的复合物,破坏RIG- I 的泛素化激活,进而抑制IFN的产生^[30-32]。CHEN等^[33]进一步鉴定了N蛋白通过

其DEXD/H域与RIG- I 的相互作用在抑制病毒诱导IFN β 的产生中具有重要作用。

IFN刺激下,磷酸化的STAT1及STAT2与IRF9形成干扰素刺激因子3复合物(interferon-stimulated gene factor 3, ISGF3),在亲和素 α 1(karyopherin subunit alpha 1, KPNA1)及核转运受体蛋白B1(importin subunit beta-1, KPNB1)的介导下,与核孔复合物相互作用进入细胞核^[34]。在细胞核中,ISGF3与DNA上干扰素刺激应答元件结合,启动ISGs的转录。通过共聚焦显微镜, MU等^[35]发现N蛋白与STAT1/STAT2具有共定位,进一步研究发现, N蛋白通过显著抑制STAT1/STAT2的磷酸化来拮抗IFN抗病毒信号通路。MIORIN等^[34]通过免疫共沉淀发现, SARS-CoV-2的ORF6能与KPNA1、KPNB1及核孔复合物Nup98相互作用,通过与Nup98特异性结合抑制STAT1的入核。

SARS-CoV-2感染后, ORF9b在24 h内迅速积累,并对病毒RNA诱导的RIG- I /MAVS/IFN具有拮抗作用。有研究报道ORF9b通过与Tom70相互作用,抑制IFN β 的生成及IFN通路的激活^[36]。WU等^[6]进一步对其作用机制研究发现, ORF9b作用于RIG- I /MAVS的下游,靶向NF- κ B关键调节因子——NF- κ B必需调节蛋白,阻断其k63链接的多聚泛素化,从而抑制IKK α / β / γ -NF- κ B信号传导和随后的IFN生成。

2.2 SARS-CoV-2编码的病毒蛋白影响IRF3的激活抑制IFN通路

IRF3的磷酸化及入核在诱导内源性 I 型IFN产生中具有重要作用。研究发现多种SARS-CoV-2病毒蛋白能通过影响IRF3的磷酸化以及入核来抑制IFN通路的激活。

Nsp6通过与TBK1结合,抑制IRF3磷酸化进而抑制IFN的产生^[15]。Nsp13通过结合并阻断TBK1磷酸化,抑制IRF3的磷酸化及IFN的产生^[15]。通过Co-IP等手段, ZHENG等^[37]发现SARS-CoV-2的M蛋白通过与RIG- I、MAVS和TBK1相互作用,阻止RIG- I -MAVS-TRAF3-TBK1多蛋白复合物的形成,抑制IRF3的磷酸化、核易位和激活,进而抑制 I 型和 III 型IFN的产生。FU等^[38]也证实了M蛋白通过与MAVS相互作用,影响MAVS对下游分子的招募,进而抑制宿主抗病毒免疫应答。SUI等^[39]进一步研究发现, M蛋白还能通过诱导TBK1的泛素化降解来抑制IRF3的激活。RAO等^[40]发现, ORF7b和ORF8通过诱导IRF3脱酰胺作用抑制内源性IFN的产生。

SARS-CoV-2的ORF3b和ORF6均能通过抑制IRF3的入核进而抑制 I 型IFN的产生及下游通路的激活^[15, 41]。与SARS-CoV相比, SARS-CoV-2的ORF3b对IFN通路的抑制作用更强。ORF6抑制IRF3的入核主要通过其与核转运

蛋白KPNA2的结合^[15]。

此外,一些病毒蛋白的功能及作用机制存在争议。如WANG等^[42]研究显示, Nsp12通过抑制IRF3的入核减弱 I 型IFN应答,且该功能与其酶活性无关。而LI等^[43]则发现Nsp12对IRF3以及IFN信号通路的激活无影响。ZHAO等^[31]发现, N蛋白在调节宿主固有免疫应答中具有双重功能,低剂量的N蛋白抑制 I 型IFN通路和炎症因子产生,而高剂量N蛋白则促进 I 型IFN和炎症因子的产生;与此相对应,低剂量和高剂量的N蛋白对IRF3、STAT1、STAT2的磷酸化及入核也呈现出两种截然不同的作用。造成这些研究结果差异的原因可能与其采用的实验系统和手段相关,且目前大部分研究结果是由细胞水平的研究获得的,尚不能完全反映病毒蛋白在体内的作用。

3 小结及展望

在过去的两年间,研究人员对SARS-CoV-2与宿主固有免疫之间的相互作用进行了大量的研究,获得了很多重要的研究进展。固有免疫系统,特别是 I 型IFN信号传导通路的激活,在防御病原体感染中发挥非常重要的作用。SARS-CoV-2感染的特征为,在感染的早期,通过其多种蛋白与宿主固有免疫分子相互作用,抑制患者体内尤其是重症患者体内固有免疫反应,表现为 I 型IFN的生成及干扰素信号传导通路被抑制,有利于病毒大量增殖;而在重症感染后期宿主免疫系统,特别是固有免疫系统被过度激活,部分患者中出现细胞因子(炎症)风暴。固有免疫系统被抑制和细胞因子(炎症)风暴的产生是导致患者病情进展甚至持续恶化的两个关键因素。虽然治疗COVID-19的小分子抗病毒药物研发取得了极大的成功,目前已有Merck和Ridgeback研发的特异性抗病毒药物获得了紧急授权使用(<https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-molnupiravir-an-oral-covid-19-antiviral-medicine-receives-first-authorization-in-the-world/>),但是作为兼具抗病毒和免疫调节活性的干扰素,在治疗COVID-19中的作用不容忽视。临床研究显示,在SARS-CoV-2感染早期使用IFN治疗或者通过IFN与抗病毒药物联合使用,显示出很好的抗病毒效果,具有极大的应用前景^[44-45]。因此,全面了解病毒各个蛋白在拮抗IFN通路中的作用及机制,靶向特定的分子及通路,在感染的早期解除SARS-CoV-2对宿主固有免疫系统的抑制活性,恢复IFN的诱导生成,是有效治疗COVID-19的一种潜在策略,具有重要的理论意义和潜在的转化潜力。

尽管在SARS-CoV-2的研究中取得了很多重要的研究进展,但仍存在一些问题:如由于研究方法、质粒构建

以及采用的细胞等的不同,部分研究结果之间存在不一致;一些病毒蛋白的作用及机制尚需进一步深入的研究^[46];大部分研究均局限于细胞水平实验,尚需在动物及体内对其功能进行相关的验证;以及抗IFN病毒突变体的出现等。因此,对于SARS-CoV-2的研究仍然任重道远。但是我们有理由相信,在有效的疫苗接种和可及的特异性抗病毒药物存在的情况下,控制COVID-19的暴发流行只是时间问题。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] LIU S, CAI X, WU J, *et al.* Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science*, 2015, 347(6227): aaa2630[2021-08-15]. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaa2630>.
- [2] AMOR S, FERNÁNDEZ BLANCO L, BAKER D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202(2): 193–209.
- [3] SA RIBERO M, JOUVENET N, DREUX M, *et al.* Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog*, 2020, 16(7): e1008737[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008737>.
- [4] SHEMESH M, AKTEPE T E, DEERAIN J M, *et al.* SARS-CoV-2 suppresses IFN β production mediated by NSP1, 5, 6, 15, ORF6 and ORF7b but does not suppress the effects of added interferon. *PLoS Pathog*, 2021, 17(8): e1009800[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009800>.
- [5] BLANCO-MELO D, NILSSON-PAYANT B E, LIU W C, *et al.* Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 2020, 181(5): 1036–1045. e9[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
- [6] WU J, SHI Y, PAN X, *et al.* SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I-MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO. *Cell Rep*, 2021, 34(7): 108761[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108761>.
- [7] YIN X, RIVA L, PU Y, *et al.* MDA5 governs the innate immune response to SARS-CoV-2 in lung epithelial cells. *Cell Rep*, 2021, 34(2): 108628[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108628>.
- [8] FAJGENBAUM D C, JUNE C H. Cytokine storm. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2255–2273.
- [9] HADJADJ J, YATIM N, BARNABEI L, *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020, 369(6504): 718–724.
- [10] V'KOVSKI P, KRATZEL A, STEINER S, *et al.* Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(3): 155–170.
- [11] FELGENHAUER U, SCHOEN A, GAD H H, *et al.* Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem*, 2020, 295(41): 13958–13964.
- [12] GORDON D E, JANG G M, BOUHADDOU M, *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 2020, 583(7816): 459–468.
- [13] YUEN C K, LAM J Y, WONG W M, *et al.* SARS-CoV-2 NSP13, NSP14, NSP15 AND ORF6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1418–1428.
- [14] LEI X, DONG X, MA R, *et al.* Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3810[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>.
- [15] XIA H, CAO Z, XIE X, *et al.* Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep*, 2020, 33(1): 108234[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108234>.
- [16] HAYN M, HIRSCHENBERGER M, KOEPKE L, *et al.* Systematic functional analysis of SARS-CoV-2 proteins uncovers viral innate immune antagonists and remaining vulnerabilities. *Cell Rep*, 2021, 35(7): 109126[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109126>.
- [17] BANERJEE A K, BLANCO M R, BRUCE E A, *et al.* SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell*, 2020, 183(5): 1325–1339. e21[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.004>.
- [18] THOMS M, BUSCHAUER R, AMEISMEIER M, *et al.* Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*, 2020, 369(6508): 1249–1255.
- [19] SCHUBERT K, KAROUSIS E D, JOMAA A, *et al.* SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(10): 959–966.
- [20] KUMAR A, ISHIDA R, STRILETS T, *et al.* SARS-CoV-2 nonstructural protein 1 inhibits the interferon response by causing depletion of key host signaling factors. *J Virol*, 2021, 95(13): e0026621[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1128/JVI.00266-21>.
- [21] LAPOINTE C P, GROSELY R, JOHNSON A G, *et al.* Dynamic competition between SARS-CoV-2 NSP1 and mRNA on the human ribosome inhibits translation initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6): e2017715118[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017715118>.
- [22] HSU J C C, LAURENT-ROLLE M, PAWLAK J B, *et al.* Translational shutdown and evasion of the innate immune response by SARS-CoV-2 NSP14 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(24): e2101161118[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2101161118>.
- [23] FAN J B, ARIMOTO K, MOTAMEDCHABOKI K, *et al.* Identification and characterization of a novel ISG15-ubiquitin mixed chain and its role in regulating protein homeostasis. *Sci Rep*, 2015, 5: 12704[2021-08-15]. <https://www.nature.com/articles/srep12704>. doi: 10.1038/srep12704.
- [24] KLEMM T, EBERT G, CALLEJA D J, *et al.* Mechanism and inhibition of the papain-like protease, PLpro, of SARS-CoV-2. *EMBO J*, 2020,

- 39(18): e106275[2021-08-15]. <https://doi.org/10.15252/embj.2020106275>.
- [25] SHIN D, MUKHERJEE R, GREWE D, *et al.* Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*, 2020, 587(7835): 657–662.
- [26] MOUSTAQIL M, OLLIVIER E, CHIU H P, *et al.* SARS-CoV-2 proteases PLpro and 3CLpro cleave IRF3 and critical modulators of inflammatory pathways (NLRP12 and TAB1): implications for disease presentation across species. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 178–195.
- [27] RUSSO L C, TOMASIN R, MATOS I A, *et al.* The SARS-CoV-2 Nsp3 macrodomain reverses PARP9/DTX3L-dependent ADP-ribosylation induced by interferon signalling. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 10104[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101041>.
- [28] CLAVERIE J M. A putative role of de-mono-ADP-ribosylation of STAT1 by the SARS-CoV-2 Nsp3 protein in the cytokine storm syndrome of COVID-19. *Viruses*, 2020, 12(6): 646[2021-08-15]. <https://doi.org/10.3390/v12060646>.
- [29] WU Y, MA L, ZHUANG Z, *et al.* Main protease of SARS-CoV-2 serves as a bifunctional molecule in restricting type I interferon antiviral signaling. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 221[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00332-2>.
- [30] GORI SAVELLINI G, ANICHINI G, GANDOLFO C, *et al.* SARS-CoV-2 N protein targets TRIM25-mediated RIG-I activation to suppress innate immunity. *Viruses*, 2021, 13(8): 1439; [2021-08-15]. <https://doi.org/10.3390/v13081439>.
- [31] ZHAO Y, SUI L, WU P, *et al.* A dual-role of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in regulating innate immune response. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 331[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00742-w>.
- [32] LI J Y, LIAO C H, WANG Q, *et al.* The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Res*, 2020, 286: 198074[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198074>.
- [33] CHEN K, XIAO F, HU D, *et al.* SARS-CoV-2 nucleocapsid protein interacts with RIG-I and represses RIG-mediated IFN- β production. *Viruses*, 2021, 13(1): 47[2021-08-15]. <https://doi.org/10.3390/v13010047>.
- [34] MIORIN L, KEHRER T, SANCHEZ-APARICIO M T, *et al.* SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(45): 28344–28354.
- [35] MU J, FANG Y, YANG Q, *et al.* SARS-CoV-2 N protein antagonizes type I interferon signaling by suppressing phosphorylation and nuclear translocation of STAT1 and STAT2. *Cell Discov*, 2020, 6: 65[2021-08-15]. <https://www.nature.com/articles/s41421-020-00208-3>. doi: 10.1038/s41421-020-00208-3.
- [36] JIANG H W, ZHANG H N, MENG Q F, *et al.* SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(9): 998–1000.
- [37] ZHENG Y, ZHUANG M W, HAN L, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 299[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00438-7>.
- [38] FU Y Z, WANG S Y, ZHENG Z Q, *et al.* SARS-CoV-2 membrane glycoprotein M antagonizes the MAVS-mediated innate antiviral response. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 613–620.
- [39] SUI L, ZHAO Y, WANG W, *et al.* SARS-CoV-2 membrane protein inhibits type I interferon production through ubiquitin-mediated degradation of TBK1. *Front Immunol*, 2021, 12: 662989[2021-08-15]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.662989>.
- [40] RAO Y L, WANG T Y, QIN C, *et al.* Targeting CTP synthetase 1 to restore interferon induction and impede nucleotide synthesis in SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*, 2021, 12: 429959[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.429959>.
- [41] KONNO Y, KIMURA I, URIU K, *et al.* SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. *Cell Rep*, 2020, 32(12): 108185[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108185>.
- [42] WANG W, ZHOU Z, XIAO X, *et al.* SARS-CoV-2 nsp12 attenuates type I interferon production by inhibiting IRF3 nuclear translocation. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 945–953.
- [43] LI A, ZHAO K, ZHANG B, *et al.* SARS-CoV-2 NSP12 protein is not an interferon- β antagonist. *J Virol*, 2021, 95(17): e0074721[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1128/JVI.00747-21>.
- [44] WANG N, ZHAN Y, ZHU L, *et al.* Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(3): 455–464. e2[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>.
- [45] HUNG I F N, LUNG K C, TSO E Y K, *et al.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, 2020, 395(10238): 1695–1704.
- [46] LU F. SARS-CoV-2 ORF9c: A mysterious membrane-anchored protein that regulates immune evasion? *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 648[2021-08-15]. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00449-z>.

(2021-09-17收稿, 2021-11-27修回)

编辑 余琳