



# 抗病毒免疫中干扰素与炎症信号通路的交互调控：防御反应与维持稳态

戴静雯, 周萍萍, 李素\*, 仇华吉\*

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所, 兽医生物技术国家重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150069

戴静雯, 周萍萍, 李素, 仇华吉. 抗病毒免疫中干扰素与炎症信号通路的交互调控: 防御反应与维持稳态. 微生物学报, 2022, 62(10): 3709–3721.

Dai Jingwen, Zhou Pingping, Li Su, Qiu Huaji. Crosstalk between interferon and inflammatory signaling pathways in the immune responses to viral infections: defense and homeostasis. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(10): 3709–3721.

**摘要:** 天然免疫是机体通过识别自身或外部危险信号后, 为维持体内稳态而逐步建立起来的一系列防御反应, 当宿主细胞内的模式识别受体识别胞内病原相关分子模式后激活干扰素(interferon, IFN)、核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和炎性小体等信号通路。IFNs在天然免疫应答中发挥重要作用, 它诱导的抗病毒基因能够通过多种方式抵御病毒的感染, 炎症反应则是机体自动的防御反应, 能够在病毒感染机体时释放促炎性细胞因子以调控机体的免疫反应, 进而发挥抗病毒作用。在病毒感染过程中, IFN信号通路与炎症反应调控网络中的关键分子如NF- $\kappa$ B/RelA、PKR等存在一定的交互作用, 此外, IFN信号通路及其产生的细胞因子又影响其他信号通路的活化, 进而调控机体的免疫应答以维持自身稳态, 它们之间的交互调控失衡将会引起过度炎症反应, 导致组织器官的免疫病理损伤, 例如SARS-CoV-2感染机体时产生的过度炎症反应。本文综述了机体抗病毒免疫过程中干扰素信号通路与炎症反应之间的交互调控, 为研发抗病毒策略提供新思路。

**关键词:** 抗病毒免疫; 干扰素; 炎性小体; 先天性免疫; 炎症反应

**基金项目:** 黑龙江省自然科学基金(JQ2020C002); 国家自然科学基金(32072866)

Supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (JQ2020C002) and by the National Natural Science Foundation of China (32072866)

\*Corresponding authors. Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: LI Su, lisu@caas.cn, QIU Huaji, qiuhuaji@caas.cn

Received: 16 February 2022; Revised: 12 April 2022; Published online: 6 June 2022

# Crosstalk between interferon and inflammatory signaling pathways in the immune responses to viral infections: defense and homeostasis

DAI Jingwen, ZHOU Pingping, LI Su\*, QIU Huaji\*

State Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, Harbin Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150069, Heilongjiang, China

**Abstract:** The innate immunity can be considered as the first-line defense cascades that are gradually built up to maintain the host homeostasis in response to the intrinsic or extrinsic danger signals. The host cells have evolved multiple strategies to antagonize viral infections, and the innate immunity signaling pathways including interferon (IFN), nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), and inflammasome will be activated when the pattern recognition receptors of the host cells sense pathogen-associated molecular patterns. IFNs are crucial to the antiviral immunity as they can induce the expression of IFN-stimulated genes to exert antiviral effects through various pathways. In addition, inflammatory response is an automatic defense response that induces the release of proinflammatory cytokines upon viral infection to regulate immune responses and exert antiviral activities. At the same time, IFN signaling pathway interacts with the inflammatory response regulatory network upon viral infections through some key molecules such as NF- $\kappa$ B/RelA and PKR. Furthermore, the IFN signaling pathway and the downstream cytokines can modulate the activation of other signaling pathways, which in turn regulate the immune response to maintain the homeostasis. An imbalance in the crosstalk can lead to excessive inflammatory responses, resulting in tissue injury. For example, the excessive inflammatory response induced by SARS-CoV-2 infection proves to cause tissue injury. In this review, we summarized the crosstalk between the IFN signaling pathway and the inflammatory responses upon viral infections, which was expected to provide insights into the future research on antiviral strategies.

**Keywords:** antiviral immunity; interferon; inflammasome; innate immunity; inflammatory response

免疫系统是动物机体的多功能防御系统，在免疫系统的维护下，机体内环境在一般情况下维持稳态。天然免疫是机体与生俱来的抗病毒反应，是抵抗病毒感染的第一道防线，包括天然生理屏障和先天性免疫应答。机体在生存环境中经常会遭到病毒的入侵，当病毒突破机体的天然生理屏障入侵体内感染机体时，机体中的先天性免疫会在第一时间作出应答，其中，模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别胞内病原相关分子模式(pathogen-associated

molecular patterns, PAMPs)后形成炎性小体将会激活炎症反应屏障，炎性小体是一组多聚蛋白复合物，由炎性小体感受器蛋白、接头蛋白ASC和效应蛋白Caspase-1组成。一旦蛋白质复合物形成，炎性小体激活Caspase-1，通过蛋白水解作用导致促炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18的成熟<sup>[1]</sup>。炎性小体激活后，可引发炎症反应介导的细胞死亡，其被称为细胞焦亡<sup>[2]</sup>；同时，PRRs识别PAMPs后会启动NF- $\kappa$ B信号通路，该通路最终启动促炎性细胞因子的转录和表

达,同时,NF- $\kappa$ B 信号通路也在一定程度上影响干扰素(interferon, IFN)的表达,IFN 诱导的信号通路在抗病毒感染中起到重要作用,产生的 IFNs 能够激活 Janus 激酶(JAK)-信号转导因子和转录激活因子(STAT)信号通路,促进机体产生抗病毒免疫。

在上述炎症反应和 IFN 信号通路中,每条通路中都包含多种天然免疫分子的参与,而其中许多细胞蛋白有所重叠,如 I $\kappa$ B 激酶三聚体(IKK)既能够激活 IFN 又可以激活 NF- $\kappa$ B 信号通路;PKR 作为 IFN 信号通路下游表达的蛋白会降低宿主细胞翻译水平,并显著地抑制病毒蛋白的翻译,同时能够激活 NF- $\kappa$ B 信号通路中的 IKK 复合物,诱导 I $\kappa$ B 的泛素化和降解等等。天然免疫信号通路之间并非独立存在,而是相互影响,具有一定的交互调控作用,在机体内形成一个庞大的信号传导调控网络,既发挥抗病毒免疫应答以抵御病毒的感染,又相互协调保持自身稳态。此外,某些病毒在与宿主抗病毒的博弈过程中激活宿主的天然免疫反应,并引起天然免疫反应中交互作用失衡,进而损伤机体,如寨卡病毒(ZIKV)感染宿主后,可以诱导机体的 IFN 和炎性小体通路之间的交互调控失衡,导致炎性小体过度活化进而损伤机体。

本综述就上述信号通路之间的交互作用进行归纳和总结,并对其中发挥关键作用的靶标分子的功能进行阐述,以期有助于研发抗病毒新策略。

## 1 IFN 信号通路及其在抗病毒免疫过程中的作用

IFN 信号通路是天然免疫的主要组成部分,在宿主抗病毒免疫中发挥重要作用。病毒

入侵机体产生 IFNs 并激活下游通路这一过程受到精密的调控,在一系列相关细胞因子的作用下,最终 IFN 信号通路下游形成复合物诱导干扰素刺激基因(interferon stimulates genes, ISGs)的表达,发挥抗病毒作用。

### 1.1 IFN 及其相关细胞因子

IFN 是一类小蛋白,由细胞产生和分泌。在细胞内,PRRs 识别胞内 PAMPs 后启动干扰素调节因子 3 (IRF3)信号通路以及 NF- $\kappa$ B 信号通路,最终产生 IFN 分泌到胞外,IFN 在早期免疫应答中发挥重要作用,是抗病毒免疫的第一道防线。IFN 通过与靶细胞膜受体结合发挥生物学作用,IFN 与靶细胞膜受体的结合激活了 JAK 家族的相关酪氨酸激酶。随后,位于细胞质内的转录因子被酪氨酸磷酸化激活,并作为信号转导因子和转录激活因子激活 IFN 信号通路。根据结合膜受体的不同,IFN 分为 3 类,分别为 I 型、II 型和 III 型<sup>[3-4]</sup>。所有的 IFN 受体都要通过 JAK-STAT 信号转导途径产生免疫应答作用。

#### 1.1.1 I 型 IFN 及其识别受体

I 型 IFN 是先天性免疫的重要组成部分,对于病毒和胞内寄生菌有明显的抗感染作用,I 型 IFN 包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、IFN- $\kappa$ 、IFN- $\omega$  等亚型。I 型 IFN 的识别受体是 IFNAR,其是由 2 条链 IFNAR1 和 IFNAR2 组成的异源二聚体,并广泛表达于多种细胞。I 型 IFN 与 IFNAR 结合后,IFNAR1 亚基募集 TYK2、IFNAR2 亚基募集 JAK1 发出信号,进一步启动免疫应答信号转导过程。

#### 1.1.2 II 型 IFN 及其识别受体

II 型 IFN 是重要的免疫应答分子,参与免疫应答的整个过程,调控免疫应答的走向,尤其是对细胞免疫发挥重要作用,II 型 IFN 只有 IFN- $\gamma$ ,主要由活化的 NK、NKT 及 T 细胞产生。

II型 IFN 的识别受体为 IFNGR, IFNGR 由 IFNGR1 和 IFNGR2 亚基组成, 广泛表达于多种细胞。

II型 IFN 与 IFNGR 结合后, IFNGR1 亚基与 JAK1 结合、IFNGR2 亚基与 JAK2 结合<sup>[5]</sup>, 这些激酶被磷酸化激活后, 导致 STAT1 的磷酸化。磷酸化的 STAT1 形成同源二聚体启动免疫应答信号转导过程。

### 1.1.3 III型 IFN 及其识别受体

III型 IFN 的作用有组织特异性, 与过敏反应和自身免疫病有关。III型 IFN 包括 IFN- $\lambda$ 1、IFN- $\lambda$ 2、IFN- $\lambda$ 3、IFN- $\lambda$ 4<sup>[6]</sup>, III型 IFN 的受体属于异二聚体, 由 IL-10R2 和 IL-28R $\alpha$  组成, IL-28R $\alpha$  仅在上皮细胞中表达。III型 IFN 与由 IFN- $\lambda$ R1 和 IL-10R2 组成的异源二聚体相互作用, 与 IFN- $\lambda$  结合后 IFN- $\lambda$ R1 激活 JAK1、IL-10R2 激活 TYK2, 启动 JAK-STAT 信号转导途径<sup>[7]</sup>。

## 1.2 IFN 诱导的 ISGs 发挥抗病毒作用

IFN 与相应受体结合后, 激活相关激酶, 活化后的激酶激活酪氨酸与 STAT 家族成员, II型 IFN 启动的免疫应答途径中 STAT1 形成同源二聚体, 该同源二聚体转移至细胞核内与基因启动子中的  $\gamma$  干扰素活化序列 (gamma-interferon activation site, GAS) 结合, 启动 ISGs 转录。I型 IFN 启动的免疫应答途径中 STAT1、STAT2<sup>[8]</sup>与 IRF9 结合形成核转位复合物干扰素刺激基因因子 3 (ISGF3), 移位至细胞核内与基因启动子上的 ISRE 序列结合, 启动 ISGs 的转录<sup>[9]</sup>。

ISGs 的转录蛋白分为抗病毒效应蛋白、正调节 IFN 效应蛋白和负调节 IFN 效应蛋白<sup>[10]</sup>。其中, 抗病毒效应蛋白包括 Mx、CH25H、IFITM、TRIM、OAS/RNase L、Viperin、Tetherin 等; 正调节 IFN 效应蛋白包括 STAT1/2、RLRs、

ALRs、cGAS、PKR、IRF1、IRF9<sup>[11]</sup>、IRF3<sup>[12]</sup>、IRF7<sup>[13]</sup>等; 负调节 IFN 效应蛋白包括 SOCS、USP18 等。其中, cGAS 作为 DNA 病毒、逆转录病毒如人类免疫缺陷病毒(HIV)的感受器, 参与 cGAS/STING 通路诱导 I 型 IFN 和其他细胞因子的产生<sup>[14-15]</sup>; OAS/RNase L 能够识别外来的 RNA, 通过切割病毒和细胞单链 RNA 阻断某些病毒的感染<sup>[16]</sup>; Viperin 能够靶向 NS3 进行蛋白酶体降解来限制 ZIKV 和蜱传脑炎病毒的复制<sup>[17]</sup>, 同时, Viperin 能够结合在 STING 上增强 I 型 IFN 通路的激活<sup>[18]</sup>; Tetherin 是一种 II 型跨膜蛋白, 具有独特的拓扑结构, 能够通过抑制新生病毒颗粒的释放或在某些模型中抑制病毒传播来调节宿主对病毒感染的反应<sup>[19]</sup>, 对囊膜病毒的复制有着一定的抑制作用, 如甲型流感病毒、登革热病毒、埃博拉病毒、HIV 和呼吸道合胞病毒等多种病毒对 Tetherin 的抗病毒活性敏感<sup>[20]</sup>; PKR 能够激活 NF- $\kappa$ B 信号通路中的 IKK 复合物, 诱导 I $\kappa$ B 的泛素化和蛋白酶体的降解<sup>[21]</sup>; SOCS 蛋白通过与 IFN 受体或 JAK 蛋白上的磷酸化酪氨酸残基结合来抑制 JAK-STAT 信号转导, 从而抑制 STAT 结合和 JAK 活性, 从而对 IFN 信号通路起到抑制作用<sup>[22]</sup>, 对 NK 细胞起到抑制分化的作用<sup>[23]</sup>; USP18 是第一个被证实的 ISG15 的特异性蛋白酶, 能够对 ISG15 进行有效切割<sup>[24-25]</sup>, 能够抑制 JAK-STING 通路和 ISGs 的表达<sup>[26]</sup>; Mx 蛋白主要对 RNA 病毒起作用, 如小鼠的 Mx1 蛋白对流感病毒<sup>[27-28]</sup>、Thogoto 病毒<sup>[29]</sup>等单链 RNA 病毒感染起到抑制作用, 同时, 人的 MxA 蛋白对非洲猪瘟病毒等双链 DNA 病毒感染能够起到抑制作用<sup>[30-31]</sup>; CH25H 蛋白是一种羟化酶, 能够通过阻断膜融合来抑制 SARS-CoV-2<sup>[32]</sup>以及其他冠状病毒的复制<sup>[33]</sup>; IFITM 是一种跨膜蛋白, 能够在适应性免疫中发挥重要作用, 并以 T 细胞内在的方

式调节 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞的分化<sup>[34]</sup>, 此外, IFITM 还能够抑制各种病毒的感染作用<sup>[35]</sup>, 例如 IFITM 能够抑制 SARS-CoV-2 的感染, 但当 IFITM 定位在人类细胞的质膜上时, IFITM 却能够促进 SARS-CoV-2 的感染<sup>[36]</sup>; TRIM 蛋白大多具有 E3 泛素连接酶活性<sup>[37]</sup>, 有较强的抗病毒作用, 其中 TRIM25 蛋白能够介导 RIG- I 信号通路的激活参与抗病毒反应<sup>[38]</sup>。TRIM22 能够增强 JAK-STAT1/2 信号通路来抑制 RSV 的复制<sup>[39]</sup>。同时, TRIM26 能够促进 IRF3 降解, 从而抑制 IFN- $\beta$  信号<sup>[40]</sup>; 而另一项研究则表明, TRIM26 促进 TBK1 与 IKK 调节亚基 NEMO (也称为 IKK $\gamma$ ) 的相互作用, 导致 IFN 信号的激活<sup>[41]</sup> (表 1)。

## 2 炎症反应信号通路及其在抗病毒免疫过程中的作用

当病毒入侵机体时, PRRs 识别胞内 PAMPs 激活炎症反应信号通路, 包括 NF- $\kappa$ B 信号通路

和炎性小体信号通路。

### 2.1 NF- $\kappa$ B 信号通路及其在抗病毒免疫过程中的作用

不同的 PRRs 介导不同的免疫应答过程, 但都要通过激活 NF- $\kappa$ B 信号传导途径, 启动免疫相关基因的转录和表达。其中, NF- $\kappa$ B/Rel 家族成员是最重要的转录调控因子, 调控多种基因的转录和表达, 与细胞活化、细胞增殖、免疫应答、炎症反应等过程关系密切。NF- $\kappa$ B 信号转导途径分为经典途径和非经典途径。

#### 2.1.1 经典途径

TLRs、TNFR 等受体识别相应的配体后, TIR 功能区被活化, 招募和活化 MyD88、TRIF、PI3K 等接头分子。经 MyD88 进行的信号传递过程需要 TIR 同源二聚体之间的相互作用。MyD88 活化后, 招募 IRAK 使其磷酸化, 活化的 IRAK 招募和活化 TRAF6, TRAF6 活化 TAK1。TAK1 活化后, 最终激活 NF- $\kappa$ B 信号传递途径, 也可以通过 JNK 和 p38 激活 AP-1。NF- $\kappa$ B 和

表 1 ISGs 转录蛋白及其功能

Table 1 Transcription proteins of ISGs and the functions of proteins

Modes	Proteins	Functions	References
Antiviral effectors	Mx	Inhibiting RNA and DNA viral infections	[27–31]
	CH25H	Inhibiting the replication of coronavirus	[32–33]
	IFITM	Regulating the differentiation of CD4 <sup>+</sup> T cells and inhibiting viral infections	[35–36]
	TRIM	An E3 ubiquitin ligase	[37–38]
	OAS/RNase L	Degrading viral ssRNA	[16]
	Viperin	Targeting NS3 for proteasomal degradation	[17–18]
Positively regulated IFN	Tetherin	Inhibiting the replication of enveloped viruses	[19–20]
	STAT1/2	Key adaptors in JAK-STAT signaling pathway	[8]
	RLRs	Recognizing viral RNA	[42–43]
	ALRs	Recognizing viral DNA	[44]
	cGAS	Important molecule in cGAS-STING signaling pathway	[14–15]
	PKR	Activating the IKK-complex	[21]
Negatively regulated IFN	IRF1, 3, 7 and 9	IFN regulatory factors	[11–13]
	SOCS	Inhibiting JAK-STAT signaling by binding to phosphorylated tyrosine residues	[22–23]
	USP18	Cleaving ISG15	[24–26]

AP-1 活化后, 通过核膜间隙进入细胞核内, 结合到特定基因的启动子上, 启动下游基因的转录和表达。

PRRs、TNFR、TCR、BCR 与相应配体结合后, 招募和活化接头分子向下游传递信号, 激活 TGF- $\beta$  活化 TAK1, 活化后的 TAK1 激活三聚体 I $\kappa$ B 激酶(IKK)复合物, 由 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  和 NEMO 组成<sup>[45]</sup>, 这两种激酶都被激活, 并促进 I $\kappa$ Bs 的磷酸化。随后, 在 E3 连接酶的作用下通过泛素化途径降解磷酸化的 I $\kappa$ B, 释放 p50/RelA 进入细胞核, 结合特定基因的启动子, 启动相关基因的转录和表达促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、COX-2、CCL5、CCL19、CCL20、CC128、Eotaxin 等<sup>[46]</sup>。

### 2.1.2 非经典途径

与经典途径相比, 非经典途径依赖于 IKK $\alpha$ , 而不依赖于 NEMO<sup>[47]</sup>。对于非经典途径而言, 形成 p52/RelB 异源二聚体是该通路的标志。当细胞受体结合相应配体后, 招募和活化接头分子 NIK。活化的 NIK 激活 IKK $\alpha$ , 使 IKK $\alpha$  结合 p100 或 p105, 在 E3 连接酶的作用下将 p100 或 p105 泛素化并降解, p100 降解后产生 p52, p52 可形成 p52/RelB 异源二聚体或 p52/p52 同源二聚体。p52/RelB 异源二聚体可直接进入细胞核, 结合特定基因的启动子, 启动相关基因的转录和表达, 而 p52/p52 同源二聚体与 Bcl3 形成复合体, 进入细胞核中调控相关基因的转录和表达<sup>[48]</sup>。非经典途径的异常激活有助于各种自身免疫性和炎症性疾病的发病机制<sup>[49]</sup>。

## 2.2 炎性小体信号通路及其在抗病毒免疫过程中的作用

炎性小体通常由受体(NLRs 和 AIM2 样受体等; AIM2 样受体: 识别胞质内病毒双链 DNA<sup>[44]</sup>、RLRs: 识别胞质病毒双链 RNA 和 5'pppRNA<sup>[42-43]</sup>、TLR1、TLR2、TLR4: 识别病毒糖蛋白和各种细

菌 PAMPs; TLR3、TLR7、TLR9: 识别病毒和细菌的核酸<sup>[50]</sup>、NLRP3: 通过 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活来上调 NLRP3 蛋白的水平<sup>[51-52]</sup>)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 pro-Caspase-1 三部分组成, 其中 ASC 包含 Caspase 招募和激活结构域(CARD), 炎性小体的激活能够引起促炎性细胞因子释放和细胞焦亡。炎性小体具有蛋白酶自剪切活性。炎性小体识别病毒后活化的途径通常为经典炎性小体途径。

经典炎性小体激活途径的标志是对 pro-Caspase-1、pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 进行了切割和释放。当 AIM2 样受体识别胞质中的病毒 DNA 或 NLRs 受体识别细菌产生的胞质 PAMPs<sup>[53]</sup>后, 招募接头蛋白 ASC 和下游分子 pro-Caspase-1 组装为一个多聚蛋白复合物, 在 CARD 结构域中激活 pro-Caspase-1, 产生 Caspase-1, Caspase-1 进一步招募 NF- $\kappa$ B 信号通路的下游分子 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18, Caspase-1 的活性亚基 p20 和 p10 切割 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18, 产生 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 同时, Caspase-1 能够切割 GSDMD 分子<sup>[54]</sup>, 使其释放出 N 端结构域, 该结构域能够与细胞膜结合, 在细胞膜上形成孔道, 从而协助产生的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌到胞外, 同时胞外的水能够通过孔道进入细胞中, 使细胞渗透压升高, 内容物外溢, 引起细胞焦亡。

## 3 在抗病毒过程中 IFN 与炎症反应通路的交互调控

IFN、NF- $\kappa$ B 及炎性小体信号通路作为先天免疫的重要组成部分, 当病毒感染机体时能够发挥重要的抗病毒作用。当炎症反应通路被激活后, 释放促炎性细胞因子引起感染的细胞发生细胞焦亡, 与此同时, 各信号通路中的许多重要接头分子之间存在着紧密的联系, 它们之

间的交互调控能够对机体抗病毒免疫起到正调控或负调控作用。一方面, 病毒感染机体引起机体本身稳态失衡, IFN 与炎症反应信号通路协同作用, 共同清除病毒感染以维持机体稳态; 另一方面, IFN 与炎症反应之间又存在某些拮抗作用, 能够使得机体对病毒的反应不会过于强烈从而对自身造成伤害, 并在一定程度上维持机体的稳态。

### 3.1 NF- $\kappa$ B 信号通路与 IFN 信号通路之间的交互调控

NF- $\kappa$ B 信号通路主要作为炎症信号通路, 其在病毒入侵机体时发挥重要作用。与此同时, NF- $\kappa$ B/RelA 作为 NF- $\kappa$ B 通路的下游分子, 能够结合在 IFN 启动子的增强子上, 促进 IFN 通路的活化。

当 TLR3 识别配体后, 招募和活化 TRIF<sup>[55]</sup>, TRIF 活化 TBK 和 AKT, 最终激活 NF- $\kappa$ B/RelA, NF- $\kappa$ B/RelA 活化后通过核膜间隙进入细胞核内, 结合到 I 型 IFN 基因的启动子上, 增强 IFN- $\alpha/\beta$  基因的转录和表达(图 1)。例如, 在猪瘟疫病毒(CSFV)感染猪肺泡巨噬细胞的过程中, CSFV 触发 RIG- I 和 MDA5 依赖性信号通路, 进而促进转录因子 IRF3 和 NF- $\kappa$ B/RelA 入核, 以促进猪肺泡巨噬细胞中 IFN 和促炎性细胞因子的分泌<sup>[56]</sup>, 从而抵御病毒的感染。本实验室此前研究发现, 猪源血红蛋白(porcine hemoglobin, pHB)  $\beta$  亚基能通过 RIG- I 信号通路调节细胞 I 型 IFN 的产生, 从而拮抗猪瘟疫病毒在细胞内的增殖<sup>[57]</sup>。人源 HB (human hemoglobin, hHB) 与 pHB 同源性最高, 其可通过直接阻碍 MDA5-dsRNA 互作来抑制 MDA5 介导的抗病毒天然免疫反应, 并且, hHB 还能以活性氧(reactive oxygen species, ROS)作为中介, 间接地通过促进细胞内 ROS 累积促进 RIG- I 泛素化, 进而增强 RIG- I 介导的抗病毒天然免疫反

应。该研究表明, hHB 是 RIG-I/MDA5 介导的抗病毒天然免疫反应的多效性调节因子, 并揭示了细胞微环境中氧化应激水平在抗病毒先天免疫调节中的重要性<sup>[58]</sup>。猪繁殖和呼吸综合征病毒(PRRSV)感染细胞的过程中能够利用它的非结构蛋白 NSP4, 通过减少 I $\kappa$ B $\alpha$  因子的磷酸化降解和将 RelA 移位到细胞核中来靶向阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 从而下调 IFN- $\beta$  的表达水平<sup>[59]</sup>。

与此同时, 在鲤鱼中, IRF 家族中的 IRF2 能够增强 MyD88 和 TRIF 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 同时能够在病毒感染过程中通过过表达来负调控 IFN 信号通路的免疫应答<sup>[60]</sup>, 从而导致机体免疫反应失衡, 使得病毒达到感染的目的。

IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  是 NF- $\kappa$ B 信号通路的重要激酶, 其可参与其他信号通路的调控, 如 p53、MAP 激酶(MAPK)和 IRF 通路, 并直接调节转录反应的各个方面<sup>[61]</sup>。IFN 介导的 ISGs 表达蛋白 PKR 能够激活 NF- $\kappa$ B 信号通路中的 IKK 复合物, 诱导 I $\kappa$ B 的泛素化和蛋白酶体的降解(图 1)。例如, 在 PRRSV 的早期感染中, PKR 过表达激活了 NF- $\kappa$ B 和 IFN 反应, 从而增强了 I 型 IFN 和促炎性细胞因子的表达, 抑制 PRRSV 的复制<sup>[62]</sup>。此外, 研究表明, 在感染黄热病病毒的 Hub7 细胞中, PKR 可能通过与 IKK 复合物的相互作用激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 从而增强该通路的抗病毒作用<sup>[63]</sup>。

在病毒感染机体的过程中, IFN 信号通路主要通过介导 ISGs 表达蛋白来对 NF- $\kappa$ B 信号通路进行调节, 而 NF- $\kappa$ B 信号通路则多通过 NF- $\kappa$ B/RelA 来影响 IFN 通路的活化。由此可知, 机体在感染病毒时, IFN 信号通路和 NF- $\kappa$ B 信号通路之间并不是独立发挥作用, 而是能够互通往来, 通过一些关键分子, 或是协同或是拮

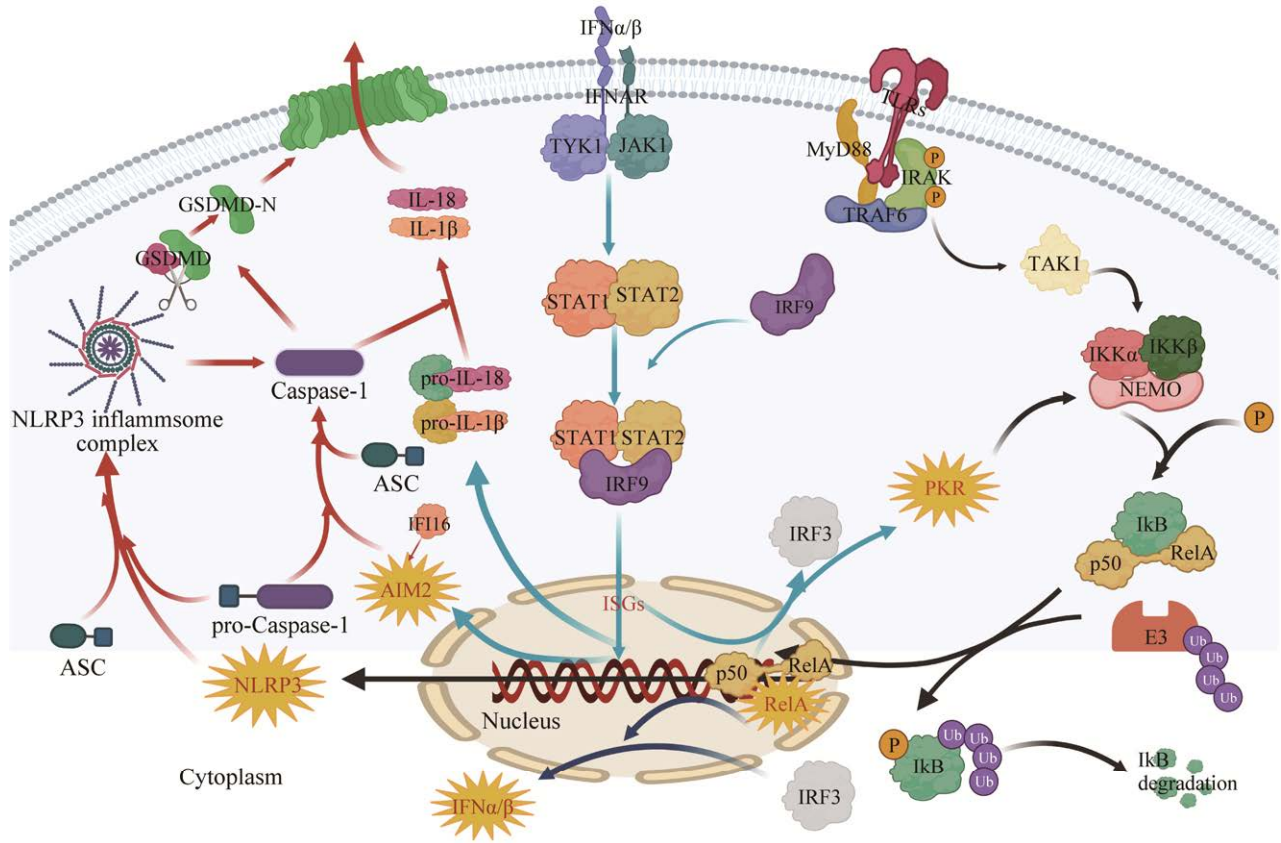


图 1 NF- $\kappa$ B、炎性小体及 IFN 之间的交互调控<sup>[52-53]</sup>

Figure 1 Crosstalk among the NF- $\kappa$ B, inflammasome and IFN signaling pathways<sup>[52-53]</sup>. The signal is transmitted downward to initiate the JAK-STAT signaling pathway through IFNAR recognizing IFN- $\alpha/\beta$ , which results in the activations of STAT1/2 and IRF9 to form ISG3. Subsequently, ISG3 is translocated into the nucleus and initiates the transcription of IFN-stimulated genes (ISGs), the transcriptional protein AIM2 can recognize double-stranded DNA (dsDNA) to trigger the activation of inflammasome signaling pathway, and PKR can activate the IKK-complex, which induces the ubiquitination and proteasomal degradation of inhibitor of NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B). The I $\kappa$ B degradation results in the release of NF- $\kappa$ B/RelA into the nucleus with IRF3 to participate in the transcription of inflammatory factor genes, of which the transcriptional factors are the key initiators of the type I IFN pathway. Furthermore, the initiation of NF- $\kappa$ B signaling pathway can promote the activation of NLRP3 inflammasome, and NLRP3 interacts with ASC and pro-caspase-1 to generate NLRP3 inflammatory complexes, which are involved in the inflammasome signaling pathway.

抗，从而在机体抗病毒过程中起到正向或反向调节作用。

### 3.2 炎性小体通路分子对病毒激活的 IFN 通路的调节

Caspase-1 已被证实在 I 型 IFN 和炎性小体激活之间的交互调控过程中发挥核心作用<sup>[64]</sup>，炎性小体活化过程中激活的 Caspase-1 可以切

割 cGAS<sup>[65]</sup>，进而抑制 DNA 病毒激活的 IFN 通路(图 1)。例如，单纯疱疹病毒 1 型在感染机体的过程中能够通过增强 Caspase-1 的激活从而减少 IFN- $\beta$  释放<sup>[66]</sup>。由此，Caspase-1 对病毒感染时机体先天免疫的激活存在一定的负调控效应，但同时，Caspase-1 也许能够在 IFN 通路导致的自身免疫病方面起到一定的抑制作用。



此外,在 RNA 病毒中,ZIKV 感染机体时,能够通过增强 NS1 介导的 NLRP3 炎性小体激活,导致机体识别 ZIKV 后的 I 型 IFN 产生的减少,从而引起更高的病毒复制水平<sup>[67]</sup>,因此,在病毒感染过程中病毒能够利用炎性小体的过度应答来逃避宿主细胞对它的抗病毒作用,由此对机体造成损伤。

### 3.3 某些天然免疫接头分子同时参与 IFN 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化过程

机体的抗病毒应答是一个精密、复杂、交互的信号调控网络。如图 1 所示,在 IFN 表达时所涉及到的免疫接头分子与 NF- $\kappa$ B 通路中的免疫接头分子有一定的交叉,表明在抗病毒免疫过程中,IFN 与 NF- $\kappa$ B 通路之间相互协调,维持机体的抗病毒反应和自身稳态。

IKK $\beta$  是 NF- $\kappa$ B 通路中的关键分子,I $\kappa$ B 分子是 NF- $\kappa$ B 转录因子的抑制剂。IKK $\beta$  的激酶活性靶向 I $\kappa$ B 的 2 个相邻丝氨酸残基,导致 I $\kappa$ B 的泛素化和蛋白酶体降解,随后介导 NF- $\kappa$ B 的释放和活化。

IRF3、IRF9 与病毒感染时 IFN 基因的表达密切相关。当病毒感染细胞时,接头蛋白 MAVS、STING 和 TRIF 分别激活下游的蛋白激酶 TBK1,然后 TBK1 磷酸化转录因子 IRF3,从而促进 I 型 IFN 的产生<sup>[68]</sup>。研究发现,在 TBK1 介导 IRF3 活化的过程中,MAVS 和 STING 包含 2 个保守的丝氨酸和苏氨酸簇,它们在刺激下被 IKK 和 TBK1 激酶磷酸化。然后磷酸化的 MAVS 和 STING 结合到 IRF3 的一个带正电荷的表面,从而招募 IRF3,被 TBK1 磷酸化和激活<sup>[69]</sup>。

研究表明,在某些硬骨鱼中 IRF3 能够通过增强 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解来促进 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,通过 IRF3 能够将天然免疫中的两条重要通路——IFN 和 NF- $\kappa$ B 信号通路联系在一起,彼

此协同,从而促进机体的抗病毒免疫<sup>[70]</sup>。与此同时,硬骨鱼中过表达的 IRF9 却能够通过 DBD 结构域对 TRIF 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路产生负反馈的抑制作用<sup>[71]</sup>。虽然这个过程对于机体抗病毒免疫有着一定的削弱作用,但从另一个角度看,IFN 通路中的 IRF9 对于 NF- $\kappa$ B 信号通路有一定的抑制作用,是否能够将该种机制应用于自身免疫病的治疗,或是对于某些引起天然免疫紊乱的病毒感染有着一定的抑制作用。

## 4 总结与展望

目前对于先天性免疫应答的研究已得到了巨大的进展,但是对于炎症反应及 IFN 应答等先天性免疫反应中的交互调控机制研究尚属起步阶段,对于其中的许多分子机制仍然需要探索。此外,在某些病毒感染引起了炎性小体反应的过度应答,而过度应答对于其他先天性免疫如 IFN 的影响以及 IFN 和炎性小体之间的交互作用有待深入研究。例如有的 RNA 病毒(DENV)可以激活 cGAS-STING 通路,是否可由炎性小体激活的 Caspase-1 切割此类 RNA 病毒激活的 cGAS 活化;或者 RNA 病毒激活的 Caspase-1 是否可以切割 IFN 通路中 MAVS 等接头分子等,还有待于进一步研究。另外,对于 IFN 与 NF- $\kappa$ B 信号通路中重要细胞分子之间的交互调控,如 NF- $\kappa$ B/RelA 能够入核协助 IRF3 促进 IFN $\alpha/\beta$  的产生,是否能够在开发抗病毒策略时考虑此类调控模式,从而找到抗病毒策略的新方向。

同时,对于一些已报道的 IFN 和炎症反应通路的交互调控研究中,当病毒感染机体时 IFN 和炎症反应之间失衡,所导致过度炎症反应,将会引起机体的病理损伤。如 ZIKV 感染机体时便可通过炎性小体激活的增强使得 IFN 的产生减少,从而使得机体抗病毒作用减弱;

而在 SARS-CoV-2 感染机体时则能够通过多种策略拮抗宿主的先天免疫系统，导致异常的 I 型 IFN 反应和过度的炎症反应<sup>[72]</sup>。此外，研究表明，COVID-19 患者体内的 I 型 IFN 反应严重受损，该现象与 NF- $\kappa$ B 信号通路介导的炎症反应有着一定的关系<sup>[73]</sup>，应探索此类病毒感染过程中机体的防御反应和维持稳态的交互调控机制，进而制定合理的抗病毒治疗策略。同时探索尚有哪些情况可能参与调控，如 IFN 通路分子是否能够负反馈调控 NF- $\kappa$ B 或炎症小体通路，从而明确其对抗病毒感染发挥正调控或负调控作用。

机体的各种抗病毒应答之间存在千丝万缕的联系，多个重要节点间能够相互形成一个交互调控的信号网络。近年来对于这些通路之间交互调控的报道数量也呈现增长的趋势，通过对通路间相互作用的探索，或许能够从中发现一些抵御病毒感染的新角度，从而给疫苗和抗病毒制剂的研发提供一些新思路，这将是未来的一个重要研究方向。

## 参考文献

- [1] Bai BC, Yang YY, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, Aung LHH, Li PF, Yu T, Chu XM. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death & Disease*, 2020, 11: 776.
- [2] Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6: 128.
- [3] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu WF, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, Kuestner R, Garrigues U, Birks C, Roraback J, Ostrand C, Dong D, Shin J, Presnell S, Fox B, Haldeman B, Cooper E, Taft D, Gilbert T, Grant FJ, Tackett M, Krivan W, McKnight G, Clegg C, Foster D, Klucher KM. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nature Immunology*, 2003, 4(1): 63–68.
- [4] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen ML, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nature Immunology*, 2003, 4(1): 69–77.
- [5] Plataniias LC. Mechanisms of type-I and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5(5): 375–386.
- [6] Lazear HM, Nice TJ, Diamond MS. Interferon- $\lambda$ : immune functions at barrier surfaces and beyond. *Immunity*, 2015, 43(1): 15–28.
- [7] Zanoni I, Granucci F, Broggi A. Interferon (IFN)- $\lambda$  takes the helm: immunomodulatory roles of type III IFNs. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1661.
- [8] Owen KL, Brockwell NK, Parker BS. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression. *Cancers*, 2019, 11(12): 2002.
- [9] Villarino AV, Gadina M, O'Shea JJ, Kanno Y. SnapShot: JAK-STAT signaling II. *Cell*, 2020, 181(7): 1696–1696.e1.
- [10] Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annual Review of Immunology*, 2014, 32: 513–545.
- [11] Jefferies CA. Regulating IRFs in IFN driven disease. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 325.
- [12] Jing T, Zhao BY, Xu PB, Gao XS, Chi L, Han HJ, Sankaran B, Li PW. The structural basis of IRF-3 activation upon phosphorylation. *Journal of Immunology*, 1950, 2020, 205(7): 1886–1896.
- [13] Sin WX, Yeong JPS, Lim TJE, Su IH, Connolly JE, Chin KC. IRF-7 mediates type I IFN responses in endotoxin-challenged mice. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 640.
- [14] Sun LJ, Wu JX, Du FH, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*, 2013, 339(6121): 786–791.
- [15] Gao DX, Wu JX, Wu YT, Du FH, Aroh C, Yan N, Sun LJ, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. *Science*, 2013, 341(6148): 903–906.
- [16] Chakrabarti A, Jha BK, Silverman RH. New insights into the role of RNase L in innate immunity. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2011, 31(1): 49–57.
- [17] Panayiotou C, Lindqvist R, Kurhade C, Vonderstein K, Pasto J, Edlund K, Upadhyay AS, Överby AK. Viperin restricts Zika virus and tick-borne encephalitis virus replication by targeting NS<sub>3</sub> for proteasomal

- degradation. *Journal of Virology*, 2018, 92(7): e02054-17.
- [18] Crosse KM, Monson EA, Dumbrepatil AB, Smith M, Tseng YY, Van Der Hoek KH, Revill PA, Saker S, Tschärke DC, Marsh EN, Beard MR, Helbig KJ. Viperin binds STING and enhances the type-I interferon response following dsDNA detection. *Immunology and Cell Biology*, 2021, 99(4): 373–391.
- [19] Mahauad-Fernandez WD, Okeoma CM. The role of BST-2/tetherin in host protection and disease manifestation. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2015, 4(1): 4–23.
- [20] Sharma A, Lal SK. Is tetherin a true antiviral: the influenza A virus controversy. *Reviews in Medical Virology*, 2019, 29(3): e2036.
- [21] Munir M, Berg M. The multiple faces of protein kinase R in antiviral defense. *Virulence*, 2013, 4(1): 85–89.
- [22] Inagaki-Ohara K, Kondo T, Ito M, Yoshimura A. SOCS, inflammation, and cancer. *JAK-STAT*, 2013, 2(3): e24053.
- [23] Kim WS, Kim MJ, Kim DO, Byun JE, Huy H, Song HY, Park YJ, Kim TD, Yoon SR, Choi EJ, Jung H, Choi I. Suppressor of cytokine signaling 2 negatively regulates NK cell differentiation by inhibiting JAK2 activity. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46153.
- [24] Malakhov MP, Malakhova OA, Kim KI, Ritchie KJ, Zhang DE. UBP43 (USP18) specifically removes ISG15 from conjugated proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(12): 9976–9981.
- [25] Knobeloch KP, Utermöhlen O, Kisser A, Prinz M, Horak I. Reexamination of the role of ubiquitin-like modifier ISG15 in the phenotype of UBP43-deficient mice. *Molecular and Cellular Biology*, 2005, 25(24): 11030–11034.
- [26] Malakhova OA, Yan M, Malakhov MP, Yuan YZ, Ritchie KJ, Kim KI, Peterson LF, Shuai K, Zhang DE. Protein ISGylation modulates the JAK-STAT signaling pathway. *Genes & Development*, 2003, 17(4): 455–460.
- [27] Dittmann J, Stertz S, Grimm D, Steel J, García-Sastre A, Haller O, Kochs G. Influenza A virus strains differ in sensitivity to the antiviral action of Mx-GTPase. *Journal of Virology*, 2008, 82(7): 3624–3631.
- [28] Salomon R, Staeheli P, Kochs G, Yen HL, Franks J, Rehg JE, Webster RG, Hoffmann E. *Mx1* gene protects mice against the highly lethal human H5N1 influenza virus. *Cell Cycle*, 2007, 6(19): 2417–2421.
- [29] Spitaels J, Van Hoecke L, Roose K, Kochs G, Saelens X. Mx1 in hematopoietic cells protects against Thogoto virus infection. *Journal of Virology*, 2019, 93(15): e00193-19.
- [30] Mundt E. Human MxA protein confers resistance to double-stranded RNA viruses of two virus families. *The Journal of General Virology*, 2007, 88(Pt 4): 1319–1323.
- [31] Netherton CL, Simpson J, Haller O, Wileman TE, Takamatsu HH, Monaghan P, Taylor G. Inhibition of a large double-stranded DNA virus by MxA protein. *Journal of Virology*, 2009, 83(5): 2310–2320.
- [32] Zang RC, Case JB, Yutuc E, Ma XC, Shen S, Castro MFG, Liu ZM, Zeng QR, Zhao HY, Son J, Rothlauf PW, Kreutzberger AJB, Hou GP, Zhang H, Bose S, Wang X, Vahey MD, Mani K, Griffiths WJ, Kirchhausen T, Fremont DH, Guo HT, Diwan A, Wang YQ, Diamond MS, Whelan SPJ, Ding SY. Cholesterol 25-hydroxylase suppresses SARS-CoV-2 replication by blocking membrane fusion. *PNAS*, 2020, 117(50): 32105–32113.
- [33] Wang SB, Li WY, Hui H, Tiwari SK, Zhang Q, Croker BA, Rawlings S, Smith D, Carlin AF, Rana TM. Cholesterol 25-hydroxylase inhibits SARS-CoV-2 and other coronaviruses by depleting membrane cholesterol. *The EMBO Journal*, 2020, 39(21): e106057.
- [34] Yáñez DC, Ross S, Crompton T. The IFITM protein family in adaptive immunity. *Immunology*, 2020, 159(4): 365–372.
- [35] Perreira JM, Chin CR, Feeley EM, Brass AL. IFITMs restrict the replication of multiple pathogenic viruses. *Journal of Molecular Biology*, 2013, 425(24): 4937–4955.
- [36] Shi GL, Kenney AD, Kudryashova E, Zani A, Zhang LZ, Lai KK, Hall-Stoodley L, Robinson RT, Kudryashov DS, Compton AA, Yount JS. Opposing activities of IFITM proteins in SARS-CoV-2 infection. *The EMBO Journal*, 2021, 40(3): e106501.
- [37] Hatakeyama S. TRIM family proteins: roles in autophagy, immunity, and carcinogenesis. *Trends in Biochemical Sciences*, 2017, 42(4): 297–311.
- [38] Sanchez JG, Chiang JJ, Sparrer KMJ, Alam SL, Chi M, Roganowicz MD, Sankaran B, Gack MU, Pornillos O. Mechanism of TRIM25 catalytic activation in the antiviral RIG-I pathway. *Cell Reports*, 2016, 16(5): 1315–1325.
- [39] Wang YS, Chen YL, Lin Y, Quan YQ, Xiao XP, Zhang RL. TRIM22 inhibits respiratory syncytial virus replication by targeting JAK-STAT1/2 signaling. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(6): 3412–3419.
- [40] Wang P, Zhao W, Zhao K, Zhang L, Gao CJ. TRIM26 negatively regulates interferon- $\beta$  production and

- antiviral response through polyubiquitination and degradation of nuclear IRF3. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(3): e1004726.
- [41] Ran Y, Zhang J, Liu LL, Pan ZY, Nie Y, Zhang HY, Wang YY. Autoubiquitination of TRIM26 links TBK<sub>1</sub> to NEMO in RLR-mediated innate antiviral immune response. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2015, 8(1): 31–43.
- [42] Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzózka K, Jung A, Kato H, Poeck H, Akira S, Conzelmann KK, Schlee M, Endres S, Hartmann G. 5'-triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*, 2006, 314(5801): 994–997.
- [43] Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Näslund TI, Liljeström P, Weber F, Reis e Sousa C. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. *Science*, 2006, 314(5801): 997–1001.
- [44] Rathinam VAK, Jiang ZZ, Waggoner SN, Sharma S, Cole LE, Waggoner L, Vanaja SK, Monks BG, Ganesan S, Latz E, Hornung V, Vogel SN, Szomolanyi-Tsuda E, Fitzgerald KA. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nature Immunology*, 2010, 11(5): 395–402.
- [45] Maubach G, Schmädicke AC, Naumann M. NEMO links nuclear factor- $\kappa$ B to human diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 2017, 23(12): 1138–1155.
- [46] Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends in Cell Biology*, 2012, 22(11): 557–566.
- [47] Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes & Development*, 2012, 26(3): 203–234.
- [48] Wang VYF, Huang W, Asagiri M, Spann N, Hoffmann A, Glass C, Ghosh G. The transcriptional specificity of NF- $\kappa$ B dimers is coded within the  $\kappa$ B DNA response elements. *Cell Reports*, 2012, 2(4): 824–839.
- [49] Sun SC. The non-canonical NF- $\kappa$ B pathway in immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(9): 545–558.
- [50] Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 2011, 34(5): 637–650.
- [51] Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cellular & Molecular Immunology*, 2016, 13(2): 148–159.
- [52] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, Fernandes-Alnemri T, Wu JH, Monks BG, Fitzgerald KA, Hornung V, Latz E. Cutting edge: NF- $\kappa$ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *Journal of Immunology*, 1950, 2009, 183(2): 787–791.
- [53] Di VF. The therapeutic potential of modifying inflammasomes and NOD-like receptors. *Pharmacological Reviews*, 2013, 65(3): 872–905.
- [54] Malik A, Kanneganti TD. Inflammasome activation and assembly at a glance. *Journal of Cell Science*, 2017, 130(23): 3955–3963.
- [55] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K, Akira S. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*, 2003, 301(5633): 640–643.
- [56] Dong XY, Liu WJ, Zhao MQ, Wang JY, Pei JJ, Luo YW, Ju CM, Chen JD. Classical swine fever virus triggers RIG-I and MDA5-dependent signaling pathway to IRF-3 and NF- $\kappa$ B activation to promote secretion of interferon and inflammatory cytokines in porcine alveolar macrophages. *Virology Journal*, 2013, 10: 286.
- [57] Li D, Dong H, Li S, Munir M, Chen JN, Luo YZ, Sun Y, Liu LH, Qiu HJ. Hemoglobin subunit beta interacts with the capsid protein and antagonizes the growth of classical swine fever virus. *Journal of Virology*, 2013, 87(10): 5707–5717.
- [58] Yang Q, Bai SY, Li LF, Li S, Zhang YX, Munir M, Qiu HJ. Human hemoglobin subunit beta functions as a pleiotropic regulator of RIG-I/MDA5-mediated antiviral innate immune responses. *Journal of Virology*, 2019, 93(16): e00718-19.
- [59] Huang C, Zhang Q, Guo XK, Yu ZB, Xu AT, Tang J, Feng WH. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nonstructural protein 4 antagonizes beta interferon expression by targeting the NF- $\kappa$ B essential modulator. *Journal of Virology*, 2014, 88(18): 10934–10945.
- [60] Li H, Chen XP, Zhu YY, Liu RR, Zheng LL, Shan SJ, Zhang FM, An LG, Yang GW. Molecular characterization and immune functional analysis of IRF2 in common carp (*Cyprinus carpio* L.): different regulatory role in the IFN and NF- $\kappa$ B signalling pathway. *BMC Veterinary Research*, 2021, 17(1): 303.
- [61] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Nature Immunology*, 2011, 12(8): 695–708.
- [62] Zhu ZB, Liu PR, Yuan LL, Lian ZM, Hu DH, Yao XH,

- Li XD. Induction of UPR promotes interferon response to inhibit PRRSV replication via PKR and NF- $\kappa$ B pathway. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 757690.
- [63] Beauclair G, Streicher F, Chazal M, Bruni D, Lesage S, Gracias S, Bourgeau S, Sinigaglia L, Fujita T, Meurs EF, Tangy F, Jouvenet N. Retinoic acid inducible gene I and protein kinase R, but not stress granules, mediate the proinflammatory response to yellow fever virus. *Journal of Virology*, 2020, 94(22): e00403-20.
- [64] Winkler S, Rösen-Wolff A. Caspase-1: an integral regulator of innate immunity. *Seminars in Immunopathology*, 2015, 37(4): 419–427.
- [65] Wang YT, Ning XH, Gao PF, Wu SX, Sha MY, Lv MZ, Zhou X, Gao JY, Fang R, Meng GX, Su XD, Jiang ZF. Inflammasome activation triggers Caspase-1-mediated cleavage of cGAS to regulate responses to DNA virus infection. *Immunity*, 2017, 46(3): 393–404.
- [66] Danastas K, Miranda-Saksena M, Cunningham AL. Herpes simplex virus type 1 interactions with the interferon system. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(14): 5150.
- [67] Zheng YY, Liu QX, Wu YX, Ma L, Zhang ZZ, Liu T, Jin SH, She YC, Li YP, Cui J. Zika virus elicits inflammation to evade antiviral response by cleaving cGAS via NS<sub>1</sub>-Caspase-1 axis. *The EMBO Journal*, 2018, 37(18): e99347.
- [68] Stetson DB, Medzhitov R. Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response. *Immunity*, 2006, 24(1): 93–103.
- [69] Liu SQ, Cai X, Wu JX, Cong Q, Chen X, Li T, Du FH, Ren JY, Wu YT, Grishin NV, Chen ZJ. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. *Science*, 2015, 347(6227): aaa2630.
- [70] Zhao XY, Yan XL, Huo RX, Xu TJ. IRF3 enhances NF- $\kappa$ B activation by targeting I $\kappa$ B $\alpha$  for degradation in teleost fish. *Developmental & Comparative Immunology*, 2020, 106: 103632.
- [71] Zhao XY, Chu Q, Cui JX, Huo RX, Xu TJ. IRF9 as a negative regulator involved in TRIF-mediated NF- $\kappa$ B pathway in a teleost fish, *Miichthys miiuy*. *Molecular Immunology*, 2017, 85: 123–129.
- [72] Zhang JT, Zhao CY, Zhao W. Virus caused imbalance of type I IFN responses and inflammation in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 633769.
- [73] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwedel TA, Merklings SH, Treluyer JM, Veyer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020, 369(6504): 718–724.