

综述

STAT1在抗病毒天然免疫中的作用

徐含翠¹, 曹莹², 王林旭³, 秦斌^{1*}, 段小涛^{3*}

(¹沈阳药科大学无涯创新学院, 沈阳 110016; ²解放军总医院京南医疗区永定路门诊部, 北京 100850; ³军事医学研究院国家安全特需药品全国重点实验室, 北京 100850)

摘要: 信号传导与转录激活因子1(signal transducers and activators of transcription 1, STAT1)是Janus激酶(Janus kinase, JAK)-STAT通路中的关键分子之一, 在宿主抗病毒天然免疫反应中发挥重要作用。在抗病毒免疫信号传导过程中, STAT1能够形成同源二聚体或与STAT2形成异源二聚体并转移至细胞核中, 激活多种干扰素刺激基因的转录, 最终发挥抗病毒作用。本文综述了病毒感染后STAT1的激活过程、宿主或病毒编码的蛋白对STAT1的作用以及调控STAT1的药物研究进展, 为进一步研究STAT1在抗病毒和病毒感染中的作用提供理论参考。

关键词: 信号传导与转录激活因子1; 干扰素; 天然免疫反应; 病毒

Function of STAT1 in antiviral innate immunity

XU Hancui¹, CAO Ying², WANG Linxu³, QIN Bin^{1*}, DUAN Xiaotao^{3*}

(¹Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; ²The People's Liberation Army General Hospital Jingnan Medical District Yongding Road Outpatient Department, Beijing 100850, China; ³National Key Laboratory of Special Drugs for National Security, Academy of Military Medical, Beijing 100850, China)

Abstract: Signal transducers and activators of transcription 1 (STAT1) is one of the key molecules in Janus kinase (JAK)-STAT pathway and plays an important role in innate antiviral immune response. In the process of antiviral immune signal transduction, STAT1 can form homodimers or heterodimers with STAT2 and transfer to the nucleus, enhance the transcription of interferon stimulated genes, and ultimately play an antiviral role. This review summarizes the activation process of STAT1 after virus infection, the effect of host or virus encoded proteins on STAT1, and the research progress of STAT1 regulation drugs, which provide theoretical reference for further research on the role of STAT1 in antiviral and viral infection.

Key Words: signal transducers and activators of transcription 1; interferon; innate immunity; virus

抗病毒天然免疫反应可利用模式识别受体来识别病原体的遗传物质——核酸、细菌表面的脂多糖以及细胞损伤死亡后释放出的活性分子, 激活天然免疫通路, 通过产生干扰素(interferon)、细胞因子和白细胞介素^[1,2]等发挥作用。其中, 干扰素能够被细胞表面的干扰素受体识别, 进而激活

Janus激酶(Janus kinase, JAK)-信号传导与转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)通路, 促进多种干扰素刺激基因(interferon stimulated genes, ISGs)的转录表达, 从而起到对抗病毒的作用。作为上述途径的关键信号分子, STAT家族已被大量研究, 其包含

收稿日期: 2024-02-23

第一作者: E-mail: 18641421200@163.com

*通信作者: 秦斌, E-mail: to-qinbin@163.com; 段小涛, E-mail: xduan@ncba.ac.cn

STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b及STAT6七个成员, 且与病毒感染^[3]、癌症^[4]和自身免疫病^[5]等密切相关。其中, STAT1主要在干扰素诱导的JAK-STAT信号通路激活中发挥作用。

1 STAT1在干扰素信号通路中的作用

1.1 STAT1的发现

STAT1的发现起始于干扰素。1957年, 研究发现, 宿主被病毒感染并激活先天免疫反应后会产生一种物质使未感染细胞具有抵抗力, 并将其命名为干扰素^[6,7]。随后, 研究人员检测到几种与干扰素刺激反应元件(interferon stimulated response element, ISRE)结合的蛋白质, 发现其中只有一种蛋白质在干扰素 α 处理后快速表达, 并将其命名为干扰素刺激的基因因子3(interferon stimulated genes factor 3, ISGF3)。研究表明, 随干扰素 α 处理时间增加, ISGF3先在细胞质中被检测到, 之后在细胞核中积累^[8,9]。此外, ISGF3是由STAT1(相对分子质量为84 000、91 000)和STAT2(相对分子质量为113 000)等多个蛋白质构成的复合物。由于这些分子既是细胞质中的信号传导因子也是细胞核中的转录激活因子, 故该类分子被命名为信号传导与转录激活因子^[8-10]。

1.2 STAT1介导的干扰素信号通路

在先天免疫反应中干扰素可以通过激活JAK-STAT通路而发挥至关重要的作用, 而且目前发现的I型、II型、III型干扰素都能激活STAT1^[11]。研究表明, STAT1由于转录本的选择性剪切可产生两个亚型: STAT1 α 和STAT1 β ^[12]。其中, STAT1 α 由750个氨基酸残基组成, 是STAT1的主要形式, 激活后在Y701、S727发生磷酸化修饰; STAT1 β 由712个氨基酸残基组成, 只有Y701磷酸化位点。

I型干扰素与III型干扰素激活的信号通路基本一致, 但由各自的受体识别, I型干扰素能够与I型干扰素受体的一个亚基结合并通过膜上的横向作用结合另一个亚基; 而III型干扰素则与III型干扰素受体结合。干扰素受体两个亚基的相互作用使JAK1和酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2, TYK2)靠近并磷酸化, 进一步招募STAT1和STAT2发生磷酸化形成异源二聚体并与受体解离, 随后

该异源二聚体与干扰素调节因子9(interferon regulatory factor 9, IRF9)形成转录复合物ISGF3, ISGF3转移至细胞核并结合ISG上游启动子中的ISRE, 促进多种具有限制病毒感染功能的蛋白质表达^[13,14]。II型干扰素激活的信号通路与I型及III型干扰素激活的信号通路存在区别, II型干扰素与II型干扰素受体的两个亚基结合并激活JAK1、JAK2, 进而激活STAT1使其形成同源二聚体, 并转移至细胞核中与干扰素 γ 激活元件结合^[15], 诱导II型干扰素下游基因转录(图1)。

2 不同病毒感染时STAT1受到的调控作用

在感染病毒后, 宿主分子能通过调控STAT1来促进JAK-STAT信号通路而抑制病毒复制。同时, 许多病毒为了在宿主中建立有效感染而进化出与宿主抗病毒免疫相对抗的机制。例如, DNA及RNA病毒可利用自身编码的病毒蛋白或宿主蛋白以不同的分子机制来调控STAT1, 最终逃避宿主天然免疫反应并帮助病毒复制(表1)。

2.1 降解STAT1

泛素-蛋白酶体途径是清除细胞内蛋白质的主要途径之一, 病毒可以利用该途径逃避先天免疫。研究表明, 单纯疱疹病毒2(herpes simplex virus 2, HSV-2)编码的感染细胞蛋白22具有E3泛素连接酶活性, 能直接与ISGF3相互作用, 降解STAT1、STAT2和IRF9^[16]。HSV具有在宿主体内进行基因组复制与潜伏感染之间转换的特点^[42], 会反复引起人类唇疱疹和生殖器疱疹, 并在宿主体内建立终身感染。由HSV编码的独特短序列3能够参与病毒衣壳蛋白的核输出^[17], 在HSV-1感染时, Bcl-2相关转录因子1能促进STAT1磷酸化, 而独特短序列3则通过蛋白酶体依赖的方式降解Bcl-2相关转录因子1^[18]。寨卡病毒是一种主要由蚊虫叮咬传播的单链正义RNA病毒^[43], 寨卡病毒编码的非结构2A蛋白通过蛋白酶体途径促进STAT1降解, 进而抑制其磷酸化^[19]。

2.2 抑制STAT1磷酸化或使STAT1去磷酸化

STAT1的激活是抗病毒免疫反应的关键步骤之一, 然而许多病毒能够通过限制STAT1磷酸化逃避先天免疫。严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)

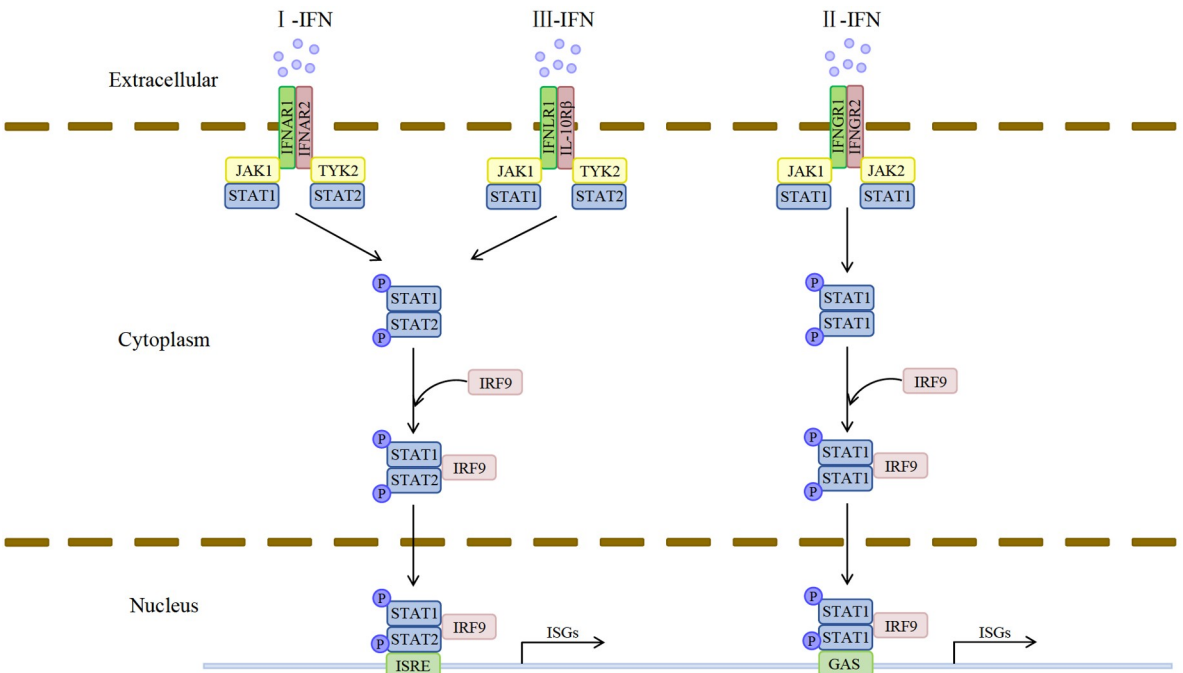


图1 I 型、II 型、II 型干扰素激活的JAK-STAT1信号通路

表 1 感染病毒后不同机制对STAT1的调控作用

STAT1调控机制	病毒	涉及的病毒分子	涉及的宿主分子	参考文献
降解STAT1	HSV-2	ICP22	—	[16]
	HSV-1	US3	Bclaf1	[17,18]
	ZIKV	NS2A	—	[19]
抑制STAT1磷酸化或使STAT1去磷酸化	SARS-CoV-2	N	—	[20]
	SARS-CoV-2	nsp13	—	[21,22]
	PEDV	—	TRIM28	[23]
	HTNV	—	RIPK3	[24]
	HCMV	UL138	UAF1-USP1	[25]
	EBOV	VP35	—	[26]
	ZIKV	NS4B	—	[27]
抑制STAT1入核	SARS-CoV-1	nsp14	—	[28]
	HCMV	UL23	—	[29]
	HBV	p22	Kα1	[30]
	FMDV	3C	Kα1	[31]
	PEDV	nsp7	Kα1	[32]
促进STAT1核输出	CHIKV	nsP2	—	[33,34]
抑制STAT1甲基化	HBV	—	KDM7A	[35]
	IAV	PA-X	TET2	[36]
促进STAT1乙酰化	PEDV	N	Sp1、HDAC1	[37,38]
促进STAT1激活	ASFV	—	OAS1	[39]
	HBV	—	OSM	[40]
促进STAT1翻译表达	VSV	—	NDR1、miR146a	[41]

“—”：未知

是一种具有单链正义RNA基因组的包膜病毒，能够引起严重呼吸道疾病^[44]。研究表明，SARS-CoV-2核衣壳蛋白能与STAT1结合并抑制其磷酸化与核易位^[20]。SARS-CoV-2编码的非结构蛋白13作

为一种解旋酶能使双链RNA解链，在病毒复制中发挥作用^[45]。研究表明，非结构蛋白13能与STAT1相互作用，并利用其解旋酶活性抑制JAK1激酶对STAT1的磷酸化^[21,22]。

病毒感染会破坏线粒体稳态,影响细胞的正常能量供应和生理代谢。三结构域蛋白家族中的TRIM28(tripartite motif-containing protein 28)是一种E3泛素连接酶,参与自噬、天然免疫等多种细胞活动的调节。猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)感染会诱导宿主蛋白TRIM28表达上调,TRIM28通过诱导线粒体自噬来阻碍STAT1激活^[23]。

受体相互作用蛋白激酶3(receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)是一种介导坏死性凋亡的丝氨酸/苏氨酸受体相互作用蛋白激酶。汉坦病毒可以诱导RIPK3表达,产生的RIPK3与STAT1相互作用并在感染期间阻断后者磷酸化^[24]。

人巨细胞病毒(human cytomegalo virus, HCMV)是一种 β 疱疹病毒,可建立终生潜伏感染^[46]。宿主泛素特异性肽酶1-宿主泛素特异性肽酶1相关因子1复合体通过磷酸化STAT1来激活先天免疫反应,而HCMV编码的独特长序列138可以通过与上述复合体相互作用来抑制STAT1激活进而调节潜伏期的天然免疫反应^[25]。

埃博拉病毒是一种有包膜的单链负义RNA病毒,感染后会引发人类和非人灵长类动物的出血热,平均病死率高达50%^[47]。在病毒感染早期,埃博拉病毒编码的病毒蛋白35在转录水平增强,同时病毒蛋白35的外源表达能够阻止STAT1的磷酸化与核易位^[26]。

寨卡病毒的非结构蛋白4B能阻碍STAT1磷酸化并促进STAT2核输出,从而抑制干扰素信号传导^[27]。综上所述,病毒可以通过不同机制调控STAT1磷酸化,一些病毒蛋白可以直接结合STAT1进而阻断JAK-STAT信号传导,而具有解旋酶功能的病毒蛋白则利用其酶活性抑制STAT1激活。同时,对于参与或调控STAT1激活的宿主蛋白,病毒可以通过诱导表达或相互作用等方式使这些宿主蛋白“为己所用”,抑制STAT1激活并帮助病毒复制。

2.3 抑制STAT1入核

如前文所述,多种病毒可通过降解STAT1或者抑制其磷酸化来逃避先天免疫。在JAK-STAT信号通路中,磷酸化STAT1同源或异源二聚体与IRF9形成复合物,随后进入细胞核促进多种ISGs表达。

由此可见,STAT1的抗病毒活性使其成为病毒的靶标,因此,某些病毒可通过抑制STAT1的核易位来拮抗I型干扰素信号传导。例如,SARS-CoV-1非结构蛋白14可以通过抑制STAT1的核易位而抑制干扰素 α 诱导的STAT1激活^[28];HCMV编码的独特长序列23也可以通过阻碍STAT1入核而阻断STAT1磷酸化,最终抑制ISGs转录表达^[29]。

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种双链DNA病毒。全球约有近3亿人患有慢性乙肝感染,严重的可发展成肝硬化和原发性肝癌^[48]。研究发现,HBV复制过程产生的e抗原前体p22通过竞争性结合核转运蛋白 $\alpha 1$ (karyopherin $\alpha 1$, K $\alpha 1$)来阻止磷酸化STAT1进入细胞核^[30]。口蹄疫病毒是一种单链正义RNA病毒,会引起急性或长期、无症状的持续感染^[49]。研究发现,在II型干扰素信号传导中,口蹄疫病毒的非结构蛋白3C通过诱导K $\alpha 1$ 降解来阻碍STAT1和STAT2入核^[31]。单链正义RNA病毒PEDV是引起急性猪流行性腹泻的主要病原体,给养猪业带来严重的经济损失。在另一项研究中,发现PEDV的非结构蛋白7可以与STAT1或STAT2的DNA结合结构域结合而破坏了K $\alpha 1$ 与STAT1的相互作用,阻碍ISGF3入核,促进病毒复制^[32]。综上所述,病毒能以不同方式影响K $\alpha 1$,限制STAT1入核,进而逃避先天免疫反应。

2.4 促进STAT1核输出

基孔肯雅热病毒(chikungunya virus, CHIKV)是一种由蚊子传播的单链正义RNA病毒,人类感染后会出现发热、关节痛等症状。CHIKV共表达四种非结构蛋白,研究发现CHIKV非结构蛋白2的C末端结构域能促进STAT1的核输出^[33,34]。由此可见,上述非结构蛋白2的C末端结构域有望成为CHIKV感染的治疗靶点。

2.5 抑制STAT1甲基化

STAT1甲基化是由蛋白精氨酸甲基转移酶1催化的,甲基化的STAT1对STAT1激活蛋白抑制剂的亲和力较低^[50],避免了STAT1与其结合而失活,阻断了JAK-STAT信号传导。

赖氨酸去甲基化酶7A是一种组蛋白去甲基化酶,主要参与蛋白质的翻译后修饰。研究发现,赖氨酸去甲基化酶7A在HBV感染的细胞中被诱导表达,并与JAK2、STAT1相互作用而抑制其甲基

化, 促进HBV体外和体内复制^[35]。TET2(ten-eleven translocation 2)作为一种甲基胞嘧啶双加氧酶在DNA去甲基化中起重要作用。另一项研究表明, 在感染甲型流感病毒后, 甲型流感病毒的核糖核酸内切酶X通过其核酸内切酶活性降解TET2的mRNA表达, 而TET2缺失会导致STAT1去甲基化^[36]。虽然上述宿主蛋白在感染病毒后的表达量变化不同, 但最终都抑制STAT1的甲基化及活性。由此可见, 能够抑制STAT1甲基化的蛋白质具有发展为抗病毒药物的潜力。

2.6 促进STAT1乙酰化

蛋白质乙酰化是指在乙酰基转移酶的作用下, 乙酰辅酶A的乙酰基团转移至蛋白质氨基酸残基上的过程。现有研究显示, PEDV感染使STAT1的转录水平上调, 但PEDV的N蛋白能与转录因子Sp1结合而阻断组蛋白脱乙酰酶1的转录, 从而增强STAT1乙酰化水平, 导致STAT1磷酸化受阻^[37,38]。

2.7 促进STAT1激活

研究表明, 2',5'寡腺苷酸合成酶1作为一种ISG可以抑制多种RNA和DNA病毒的复制^[51,52]。在感染非洲猪瘟病毒后, 2',5'寡腺苷酸合成酶1促进STAT1、STAT2的表达和磷酸化, 促进先天免疫反应^[39]。抑癌素M是白介素6细胞因子家族成员之一。在感染HBV后, 抑癌素M能激活STAT1与IRF9的表达并促进两者相互作用^[40]。鉴于STAT1磷酸化激活能促进多种限制病毒感染的ISGs表达, 以上具有促进STAT1激活功能的蛋白质有望发展成为抗病毒治疗的药物。

2.8 促进STAT1翻译表达

MiR146a是一种非编码小RNA。在感染呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)患者外周血样本中, 核Dbf2相关激酶1表达量明显降低。机制研究表明, 核Dbf2相关激酶1通过结合miR146a促进STAT1的翻译表达, 进而抑制RNA及DNA病毒复制^[41]。因此, 核Dbf2相关激酶1可能成为病毒感染后临床治疗的潜在靶点。

2.9 化合物对STAT1的调控作用

木犀草素是一种黄酮类化合物, 对登革热病毒等多种病毒都有抑制作用^[53,54]。有研究表明, 在感染RSV后, 木犀草素通过诱导miR-155的表达直接靶向降解STAT1的负调控分子细胞因子信号抑制物

1, 从而促进STAT1磷酸化。因此, 木犀草素不影响I型干扰素的表达水平, 但能上调ISG的表达, 抑制RSV复制^[55]。槲皮素也是一种黄酮类化合物, 研究发现它能阻断病毒蛋白24对磷酸化STAT1核转运的抑制而阻断埃博拉病毒感染^[56]。

吉西他滨是一种胞嘧啶核苷衍生物, 能增强STAT1蛋白的表达与磷酸化, 进而激活ISG15、CXCL10等多种ISGs的表达, 发挥抗戊型肝炎病毒作用^[57]。总之, 上述化合物通过直接靶向或间接影响STAT1而发挥抗病毒作用, 展现出发展成为抗病毒药物的潜力, 为抗病毒治疗提供了新策略。

3 小结

据世界卫生组织统计, 2019年暴发的新型冠状病毒在世界范围内已造成数亿人感染, 但随着抗病毒药物和疫苗的出现, 病毒感染的病死率大幅下降。2023年7月, WHO宣布猴痘为国际关注的突发公共卫生事件, 已有110个国家报告数万起病例。2023年9月, 乌干达地区出现新一轮埃博拉疫情。病毒作为传染病的一类感染源已经给人类的生命安全带来巨大挑战, 而且在面对大规模病毒性疫情时难以快速开发出特效药物, 因此抗病毒研究至关重要。JAK-STAT通路在宿主先天免疫反应中发挥重要作用, 其中STAT1激活多种具有抗病毒作用蛋白质的表达。有报道称, 小鼠缺失STAT1基因会因严重感染而死亡^[14], 证明了STAT1在抗病毒免疫中的重要性。虽然现有研究已经阐明了STAT1的结构与抗病毒功能^[58], 但是许多病毒针对STAT1进化出多种策略阻断JAK-STAT通路激活。本文综述了近年来通过STAT1调控病毒复制的报道, 在调控形式上表现为如下三种: 病毒编码的蛋白质直接调控STAT1; 病毒编码的蛋白质通过宿主蛋白间接调控STAT1; 病毒感染引起的宿主蛋白对STAT1的调控。这为抗病毒药物(即开发靶向病毒蛋白或上述调控STAT1的宿主蛋白的药物)研发提供了新思路。目前, 针对SARS-CoV-2的3CL蛋白的奈玛特韦片/利托那韦片已经作为新冠口服药上市, 而有关靶向STAT1治疗的抗病毒药物还有待开发。总之, 未来需要更进一步研究宿主或病毒编码蛋白对STAT1的调控作用, 为发现新的抗病毒治疗靶点与药物提供更多可能。

参考文献

- [1] Wu J, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32(1): 461-488
- [2] Kong LZ, Kim SM, Wang C, et al. Understanding nucleic acid sensing and its therapeutic applications. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11): 2320-2331
- [3] Harrison AR, Moseley GW, Glaunsinger BA. The dynamic interface of viruses with STATs. *J Virol*, 2020, 94(22): e00856-20
- [4] Rani A, Murphy JJ. STAT5 in cancer and immunity. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(4): 226-237
- [5] Ott N, Faletti L, Heeg M, et al. JAKs and STATs from a clinical perspective: loss-of-function mutations, gain-of-function mutations, and their multidimensional consequences. *J Clin Immunol*, 2023, 43(6): 1326-1359
- [6] Isaacs A, Lingenmann J. Virus interference. I. the interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1957, 147(927): 258-267
- [7] Isaacs A, Lingenmann J, Valentine RC. Virus interference. II. some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1957, 147(927): 268-273
- [8] Levy DE, Kessler DS, Pine R, et al. Cytoplasmic activation of ISGF3, the positive regulator of interferon- α -stimulated transcription, reconstituted *in vitro*. *Genes Dev*, 1989, 3(9): 1362-1371
- [9] Levy DE, Kessler DS, Pine R, et al. Interferon-induced nuclear factors that bind a shared promoter element correlate with positive and negative transcriptional control. *Genes Dev*, 1988, 2(4): 383-393
- [10] Stark GR, Darnell Jr. JE. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity*, 2012, 36(4): 503-514
- [11] Subramaniam PS, Torres BA, Johnson HM. So many ligands, so few transcription factors: a new paradigm for signaling through the STAT transcription factors. *Cytokine*, 2001, 15(4): 175-187
- [12] Chen X, Vinkemeier U, Zhao Y, et al. Crystal structure of a tyrosine phosphorylated STAT-1 dimer bound to DNA. *Cell*, 1998, 93(5): 827-839
- [13] Uzé G, Schreiber G, Piehler J, et al. The receptor of the type I interferon family. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2007, 316: 71-95
- [14] Tolomeo M, Cavalli A, Cascio A. STAT1 and its crucial role in the control of viral infections. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4095
- [15] Johnson HM, Ahmed CM. Noncanonical IFN signaling: mechanistic linkage of genetic and epigenetic events. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9564814
- [16] Zhang M, Fu M, Li M, et al. Herpes simplex virus type 2 inhibits type I IFN signaling mediated by the novel E3 ubiquitin protein ligase activity of viral protein ICP22. *J Immunol*, 2020, 205(5): 1281-1292
- [17] Reynolds AE, Wills EG, Roller RJ, et al. Ultrastructural localization of the herpes simplex virus type 1 UL31, UL34, and US3 Proteins Suggests Specific Roles in Primary Envelopment and Egress of Nucleocapsids. *J Virol*, 2002, 76(17): 8939-8952
- [18] Qin C, Zhang R, Lang Y, et al. Bclaf1 critically regulates the type I interferon response and is degraded by alphaherpesvirus US3. *PLoS Pathog*, 2019, 15(1): e1007559
- [19] Fanunza E, Carletti F, Quartu M, et al. Zika virus NS2A inhibits interferon signaling by degradation of STAT1 and STAT2. *Virulence*, 2021, 12(1): 1580-1596
- [20] 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(1): 65
- [21] Feng K, Min YQ, Sun X, et al. Interactome profiling reveals interaction of SARS-CoV-2 NSP13 with host factor STAT1 to suppress interferon signaling. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13(10): 760-762
- [22] Fung SY, Siu KL, Lin H, et al. SARS-CoV-2 NSP13 helicase suppresses interferon signaling by perturbing JAK1 phosphorylation of STAT1. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 36
- [23] Li X, Yan Z, Ma J, et al. TRIM28 promotes porcine epidemic diarrhea virus replication by mitophagy-mediated inhibition of the JAK-STAT1 pathway. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254: 127722
- [24] Si Y, Zhang H, Zhou Z, et al. RIPK3 promotes hantaviral replication by restricting JAK-STAT signaling without triggering necroptosis. *Virol Sin*, 2023, 38(5): 741-754
- [25] Zarrella K, Longmire P, Zeltzer S, et al. Human cytomegalovirus UL138 interaction with USP1 activates STAT1 in infection. *PLoS Pathog*, 2023, 19(6): e1011185
- [26] Cao Z, Liu C, Peng C, et al. Ebola virus VP35 perturbs type I interferon signaling to facilitate viral replication. *Virol Sin*, 2023, 38(6): 922-930
- [27] Fanunza E, Grandi N, Quartu M, et al. INMI1 Zika virus NS4B antagonizes the interferon signaling by suppressing STAT1 phosphorylation. *Viruses*, 2021, 13(12): 2448
- [28] Zhang Y, Gargan S, Roche FM, et al. Inhibition of the IFN- α JAK/STAT pathway by MERS-CoV and SARS-CoV-1 proteins in human epithelial cells. *Viruses*, 2022, 14(4): 667
- [29] Feng L, Li W, Wu X, et al. Human cytomegalovirus UL23 attenuates signal transducer and activator of transcription 1 phosphorylation and type I interferon response. *Front Microbiol*, 2021, 12: 692515
- [30] Mitra B, Wang J, Kim ES, et al. Hepatitis B virus precore protein p22 inhibits alpha interferon signaling by blocking

- STAT nuclear translocation. *J Virol*, 2019, 93(13): e00196-19
- [31] Wu X, Chen L, Sui C, et al. 3Cpro of FMDV inhibits type II interferon-stimulated JAK-STAT signaling pathway by blocking STAT1 nuclear translocation. *Virol Sin*, 2023, 38(3): 387-397
- [32] Zhang J, Yuan S, Peng Q, et al. Porcine epidemic diarrhea virus nsp7 inhibits interferon-induced JAK-STAT signaling through sequestering the interaction between KPNA1 and STAT1. *J Virol*, 2022, 96(9): e0040022
- [33] Fros JJ, Liu WJ, Prow NA, et al. Chikungunya virus nonstructural protein 2 inhibits type I/II interferon-stimulated JAK-STAT signaling. *J Virol*, 2010, 84(20): 10877-10887
- [34] Göertz GP, McNally KL, Robertson SJ, et al. The methyltransferase-like domain of chikungunya virus nsP2 inhibits the interferon response by promoting the nuclear export of STAT1. *J Virol*, 2018, 92(17): e01008-18
- [35] Yang D, Tian R, Deng R, et al. The dual functions of KDM7A in HBV replication and immune microenvironment. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(5): e01641-23
- [36] Hu Y, Chen X, Ling Y, et al. Influenza A virus inhibits TET2 expression by endoribonuclease PA-X to attenuate type I interferon signaling and promote viral replication. *PLoS Pathog*, 2023, 19(7): e1011550
- [37] Xu J, Mao J, Han X, et al. Porcine epidemic diarrhea virus inhibits HDAC1 expression to facilitate its replication via binding of its nucleocapsid protein to host transcription factor Sp1. *J Virol*, 2021, 95(18): e0085321
- [38] Xu J, Gao Q, Zhang W, et al. Porcine epidemic diarrhea virus antagonizes host IFN- λ -mediated responses by tilting transcription factor STAT1 toward acetylation over phosphorylation to block its activation. *mbio*, 2023, 14(3): e0340822
- [39] Sun H, Wu M, Zhang Z, et al. OAS1 suppresses African swine fever virus replication by recruiting TRIM21 to degrade viral major capsid protein. *J Virol*, 2023, 97(10): e0121723
- [40] Ye Y, Fu Y, Lin C, et al. Oncostatin M induces IFITM1 expression to inhibit hepatitis B virus replication via JAK-STAT signaling. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(2): 219-235
- [41] Liu Z, Qin Q, Wu C, et al. Downregulated NDR1 protein kinase inhibits innate immune response by initiating an miR146a-STAT1 feedback loop. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2789
- [42] 张昊, 刘涛, 邱源旺, 等. HSV-2感染的发病机制及诊疗进展. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(11): 1322-1325
- [43] Zanoluca C, dos Santos CND. Zika virus—an overview. *Microbes Infect*, 2016, 18(5): 295-301
- [44] Xia H, Cao Z, Xie X, et al. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep*, 2020, 33(1): 108234
- [45] Min YQ, Huang M, Sun X, et al. Immune evasion of SARS-CoV-2 from interferon antiviral system. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 4217-4225
- [46] Steininger C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13(10): 953-963
- [47] Han JJ, Song HA, Pierson SL, et al. Emerging infectious diseases are virulent viruses—are we prepared? An overview. *Microorganisms*, 2023, 11(11): 2618
- [48] Xu B, Tang B, Wei J. Role of STAT1 in the resistance of HBV to IFN- α . *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 550
- [49] Stenfeldt C, Diaz-San Segundo F, de los Santos T, et al. The pathogenesis of foot-and-mouth disease in pigs. *Front Vet Sci*, 2016, 3:
- [50] Christen V, Duong F, Bernsmeier C, et al. Inhibition of alpha interferon signaling by hepatitis B virus. *J Virol*, 2007, 81(1): 159-165
- [51] Kwon YC, Kang JI, Hwang SB, et al. The ribonuclease L-dependent antiviral roles of human 2',5'-oligoadenylate synthetase family members against hepatitis C virus. *FEBS Lett*, 2013, 587(2): 156-164
- [52] Zhao J, Feng N, Li Z, et al. 2',5'-Oligoadenylate synthetase 1 (OAS1) inhibits PRRSV replication in Marc-145 cells. *Antiviral Res*, 2016, 132: 268-273
- [53] Peng M, Watanabe S, Chan KWK, et al. Luteolin restricts dengue virus replication through inhibition of the proprotein convertase furin. *Antiviral Res*, 2017, 143: 176-185
- [54] Wu CC, Fang CY, Hsu HY, et al. Luteolin inhibits Epstein-Barr virus lytic reactivation by repressing the promoter activities of immediate-early genes. *Antiviral Res*, 2016, 132: 99-110
- [55] Wang S, Ling Y, Yao Y, et al. Luteolin inhibits respiratory syncytial virus replication by regulating the MiR-155/SOCS1/STAT1 signaling pathway. *Virol J*, 2020, 17(1): 187
- [56] Fanunza E, Iampietro M, Distinto S, et al. Quercetin blocks Ebola virus infection by counteracting the VP24 interferon-inhibitory function. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(7): e00530-20
- [57] Li Y, Li P, Li Y, et al. Drug screening identified gemcitabine inhibiting hepatitis E virus by inducing interferon-like response via activation of STAT1 phosphorylation. *Antiviral Res*, 2020, 184: 104967
- [58] Cheon HJ, Yang J, Stark GR. The functions of signal transducers and activators of transcriptions 1 and 3 as cytokine-inducible proteins. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(1): 33-40