



## 应激颗粒：细胞调控病毒感染的重要策略

李淑红, 屈亮, 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

**摘要:** 真核细胞受到热休克、氧化应激、营养缺乏或者病毒感染等外界压力的刺激下会诱导一系列的应答反应, 如形成应激颗粒(stress granule, SG), 从而使细胞能更好地适应环境压力。SG 作为胞浆中翻译起始复合物的聚集产物, 在细胞的基因表达和稳态中发挥着重要的作用。病毒感染是诱导 SG 形成的条件之一, 病毒侵入宿主细胞后会“借用”宿主的翻译机制完成自己的生命周期, 宿主为了抵抗病毒的侵略而暂停翻译形成 SG。本文对 SG 的产生及功能, SG 与病毒的相互作用以及 SG 与病毒诱导的先天性免疫的关系等方面进行了综述, 以期为进一步研究抗病毒策略提供方向。

**关键词:** 应激颗粒, 病毒, 翻译, 先天性免疫

调节细胞质 mRNA 功能是控制细胞基因表达的关键。细胞质 mRNA 通过翻译表达蛋白质来行使功能, 如果 mRNA 的翻译受到阻滞, 细胞将不能进行正常的生命活动。当真核细胞受到外界环境的刺激(如热激、氧化反应、紫外线辐射、渗透压变化、内质网应激以及病毒感染等)时会在细胞质中形成致密的颗粒状聚集体, 它是一种可逆的动态结构<sup>[1]</sup>, 称为应激颗粒(stress granule, SG)。

SG 是动态的无膜包裹的细胞质结构<sup>[2]</sup>, 可以针对外界环境变化而快速调节自己。其成分主要包括翻译受到阻滞的 mRNA, 翻译起始因子(如

eIF4E、eIF3 等)、小的核糖体亚基和各种各样的 mRNA 结合蛋白的聚集体(例如 Caprin1、HuR 和 TTP)、T 细胞限制性细胞内抗原(T cell-restricted intracellular antigen 1, TIA-1)、Ras GTPase 激活蛋白结合蛋白 1(Ras GTPase-activating protein-binding protein 1, G3BP1)等<sup>[3]</sup>。SG 包含 48S 复合体的大部分成分, 但缺少 eIF2, 因此, SG 被称为“48S 复合体的异常聚集体”。G3BP1、Caprin1、TIA-1 和 TIA-1 相关蛋白(TIAR)是 SG 形成的关键蛋白。其中, G3BP1 和 TIA-1 是 SG 的标志蛋白。SG 组成根据所诱导的压力刺激类型而变化。例

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFD0501604); 国家自然科学基金(31630080, 31672537, 32072866); 黑龙江省科学基金杰出青年项目(JQ2020C002)

\*通信作者。Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: 李素, [lisu@caas.cn](mailto:lisu@caas.cn), 仇华吉, [qiuhuaji@caas.cn](mailto:qiuhuaji@caas.cn)

收稿日期: 2020-09-08; 修回日期: 2020-12-13; 网络出版日期: 2020-12-25

如, 在酿酒酵母中, 热应激诱导的 SG 含有 eIF3, 而葡萄糖缺乏诱导的 SG 无 eIF3<sup>[4-6]</sup>。病毒感染会产生独特类型的细胞应激反应, 并经常诱导病毒型 SG 形成(简称 V-SG), 并且某些 V-SG 特异性地包含 Sam68<sup>[7]</sup>。

SG 的产生方式主要有两种, eIF2 的  $\alpha$  亚基磷酸化是诱导 SG 形成最主要的方式(图 1), 另一种方式是不依赖于 eIF2 $\alpha$  磷酸化。磷酸化的 eIF2 $\alpha$  可干扰 eIF2-GTP-tRNA<sup>Met</sup> 复合物的形成, 导致大量翻译起始复合物保留在胞质中, 并最终诱导 SG 的形成<sup>[8]</sup>。为了抑制病毒 RNA 的翻译或保护细胞免受不同的环境压力, 哺乳动物细胞通过激活四

种 eIF2 $\alpha$  激酶之一迅速停止翻译, 分别是: 蛋白激酶 R(protein kinase R, PKR)、PKR 样内质网激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、一般性控制非抑制性蛋白 2(general control non-repressed 2, GCN2)、血红素调节抑制剂激酶(heme-regulated inhibitor kinase, HRI)。这 4 种激酶在不同环境应激的条件下被激活, 导致 eIF2 $\alpha$  磷酸化。例如, 病毒感染过程中双链 RNA(dsRNA) 的存在会激活 PKR, 并造成内质网(ER)中未折叠蛋白的积累, 即 ER 应激, 且由此产生的压力会激活 PERK<sup>[2]</sup>, 而氨基酸缺乏激活 GCN2, 氧化应激激活 HRI。

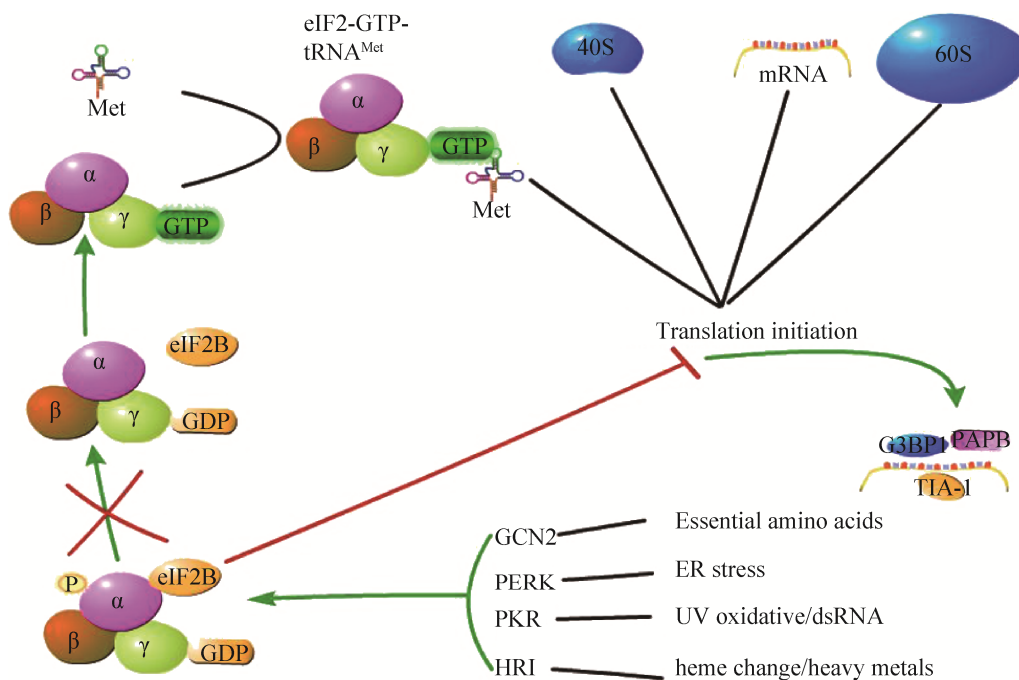


图 1. 依赖 eIF2 $\alpha$  磷酸化形成 SG

Figure 1. SG induction in an eIF2 $\alpha$  phosphorylation dependant manner. After separation of eIF2 and eIF2B, it forms a ternary complex eIF2-GTP-tRNA<sup>Met</sup> with tRNA<sup>Met</sup>. Then the complex binds to mRNA, 40S, and 60S ribosomes and participates in the process of translation initiation. Under different external stimulus conditions, the four kinases can be activated, which induces phosphorylation of the  $\alpha$  subunit of eIF2 and prevents it from being separated from eIF2B. Subsequently, the translation initiation is blocked, and the mRNA and some proteins involved in the translation process are aggregated to form stress granules. Among these conditions, the dsRNA or ER stress during virus infection will activate PKR and PERK, induce phosphorylation of eIF2 $\alpha$ , and results in the formation of SG.

另一种方式是不依赖于 eIF2 $\alpha$  磷酸化(图 2), 但需要破坏 eIF4F 复合物, 如干扰 RNA 解旋酶 eIF4E 活性, 以抑制其与 eIF4G 的相互作用。许多病毒需要 mTOR 超活化才能复制, 而其他病毒抑制 mTOR<sup>[9]</sup>。

细胞经常暴露在具有潜在波动的不利环境条件下, SG 的形成使细胞能够适应不同的环境变化, 并为重要的细胞成分提供保护。SG 可以响应细胞压力的信号转导并且具有保护功能。在整个应激过程中, SG 将 mRNA 和蛋白质进行临时存储并保护二者免受蛋白酶体的自噬和降解, 从而允许细胞从应激中恢复后迅速重新启动翻译并激活其他信号通路。

研究显示, SG 影响 mRNA 的翻译和稳定性, 并与细胞凋亡和核内事件有关<sup>[10]</sup>。另外, 病毒感染细胞会导致细胞发生一系列生理变化, 影响其正常生命活动的有序进行, 而这种影响可能是通

过形成 SG 引起的。SG 的功能也因病毒种类和宿主细胞而有所差异<sup>[11-12]</sup>。本文将对 SG 以及其在病毒感染过程中发挥的作用进行综述, 以期为病毒性疾病预防和治疗提供思路。

## 1 应激颗粒对病毒感染的影响

细胞质中的 SG 是蛋白质和 RNA 的复合物, 是包括病毒感染在内多种环境应激条件下形成的<sup>[13]</sup>, 所包含的成分也因条件不同而有差异。病毒的特征在于能够以有利于其自身复制和传播的方式阻碍宿主细胞生长。已有文献报道多种病毒感染细胞都会产生 SG, 阻滞蛋白的翻译过程, 由于病毒依赖于细胞翻译机制进行蛋白质合成, 在影响细胞蛋白表达的同时, 也会阻碍病毒在细胞内的复制。研究显示, 为了逃避宿主细胞的抵抗

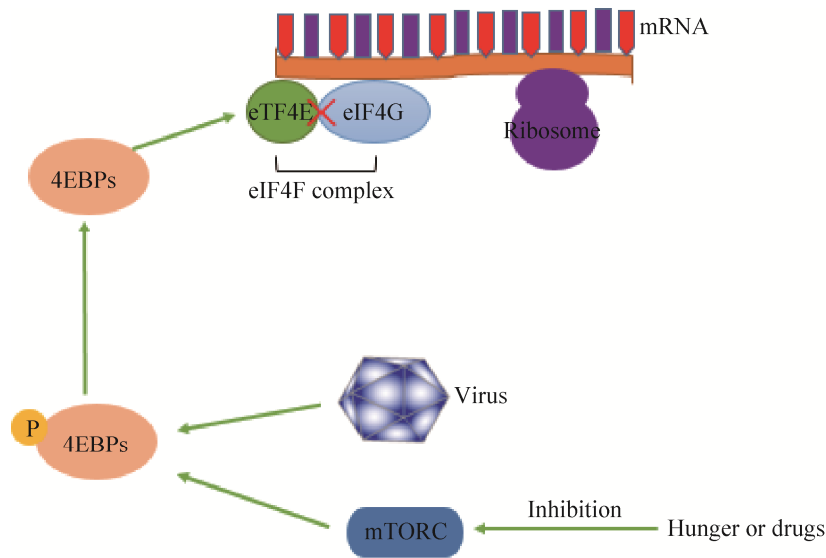


图 2. 不依赖于 eIF2 $\alpha$  磷酸化形成 SG

Figure 2. SG induction in an eIF2 $\alpha$  phosphorylation independent manner. Inhibition of mTORC activity induced by viral infection or drug stimulation can inhibit the phosphorylation of 4EBPs (eIF4E-binding proteins). 4EBPs share the same amino acid sequence at the N-terminus with eIF4G, which can competitively inhibit the interaction between eIF4G and eIF4E. The inhibition prevents the formation of eIF4F complexes, interferes with the binding of ribosomes to mRNA, and inhibits translation initiation, thus results in the SG production.

作用,病毒进化出了各种策略来破坏 SG 的形成并促进病毒复制<sup>[14-15]</sup>。大多数病毒感染细胞形成 SG 是通过 PKR 激酶的激活使 eIF2 $\alpha$  磷酸化导致的。SG 作为细胞应激反应的下游参与者,它自身的成分可能在病毒复制过程中发挥作用,并且可能是细胞对感染病毒引起先天免疫反应的推动者。实际上,近年来的研究表明,许多病毒会在受感染的细胞中诱导或调节 SG 的形成。

事实上,某些病毒会在感染初期诱导 SG,但是,大多数病毒通常会在感染周期的某个时间段抑制 SG 的形成,当病毒基因表达水平较高时,SG 共存于病毒感染的细胞中,也有一些病毒可以利用 SG 来帮助自身的复制,所以病毒与 SG 之间的相互作用关系值得进一步探究。

### 1.1 RNA 病毒与 SG

病毒蛋白质初步合成后,正链 RNA 病毒将单个基因组从募集核糖体的状态转换为翻译抑制状态,从模板上清除核糖体以便于 RNA 的复制<sup>[16]</sup>。因此,大量的 RNA 调节蛋白与病毒的复制有关。

甲病毒(alphavirus)的非结构蛋白与 G3BP1 相互作用形成复合体。G3BP1 可以进入包含病毒聚合酶 nsp3<sup>[17-20]</sup>、nsp2<sup>[21]</sup>和 nsp4<sup>[17]</sup>的复合物中。塞姆利基森林病毒(SFV)在 SG 形成的初始阶段后期抑制 SG 的形成,SFV nsp3 将 G3BP1 整合到病毒复制复合物中,同时抑制 SG 的形成<sup>[22]</sup>。类似地,基孔肯雅病毒(CHIKV)的 nsp3 也通过将 G3BP1 募集到细胞质聚集处来抑制 SG<sup>[19]</sup>。起始密码子 AUG 附近的病毒翻译增强子可使 SFV RNA 逃离 eIF2 $\alpha$  磷酸化诱导的翻译阻滞,具有此序列的病毒 RNA 的有效翻译也有助于在感染过程中分解 SG<sup>[22]</sup>。破坏 nsp3 与 G3BP1 相互作用会减少病毒复制子和

病毒的复制<sup>[19]</sup>,这也说明 SG 的形成可抑制病毒的复制。

鉴于 SG 的特点是翻译停滞,因此很容易将抗病毒功能归因于 SG。与上述观点有所不同,Lindquist 等研究表明,在感染细胞内形成 SG 时,呼吸道合胞体病毒(respiratory syncytial virus, RSV)复制得到增强,而不是被抑制<sup>[11]</sup>。此外,G3BP 被认为是对受感染细胞内的 RSV 复制影响重大的 SG 形成的关键分子,而 HuR 尽管位于病毒复制复合体中,却似乎没有这种作用。需要强调的是,Lindquist 等证实,绝大多数 RSV 复制发生在病毒包涵体中,而不是在 SG 中,产生应激反应的细胞的总体状态增强 RSV 复制<sup>[11]</sup>。包涵体是病毒感染宿主细胞后在细胞内所形成的蛋白质性质的小体。多数病毒的包涵体由病毒粒子组成,少数包涵体是细胞对病毒反应的产物,一个包涵体含有一到数个病毒粒子,也有不含病毒粒子的。但关于细胞的应激反应会增强 RSV 复制的机制仍有待进一步研究。

非致病性哺乳动物正呼肠孤病毒(mammalian orthoreovirus, MRV)是呼肠孤病毒科的成员,为分节段型 dsRNA 病毒。研究表明,MRV 感染可诱导 eIF2 的  $\alpha$  亚单位磷酸化<sup>[23-26]</sup>,进而阻止 eIF2-GTP-tRNA<sup>Met</sup> 的形成来抑制宿主细胞的翻译起始<sup>[27-28]</sup>,在感染早期诱导 SG 的形成。同时早期形成的 SG 对病毒的复制也有促进作用<sup>[29]</sup>。在 SG 中含有未翻译的 mRNA,MRV mRNA 与细胞 mRNA 的不同之处在于,它们不包含 3'poly(A)尾巴,但在其 5'端有 m7GpppN 帽子结构。用紫外线灭活后的 MRV 可诱导产生更多的 SG,这表明 SG 的形成可能是病毒侵入时发生的。而在 MRV 感染的晚期,虽然 eIF2 $\alpha$  的磷酸化仍然保持着较高的水

平, 但 SG 的数量比早期降低了<sup>[30]</sup>。还有研究报告, 在敲除了 SG 标志蛋白 G3BP1 的细胞中, MRV 的复制效率明显提高<sup>[31]</sup>。

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)可以诱导 SG 的形成<sup>[24]</sup>。HCV 感染所产生的 SG 含有 ataxin-2(ATX2)成分, 其核心蛋白与 SG 成分如 G3BP1 或 PABP1 存在共定位现象。研究发现, 在病毒感染后期 SG 中的个别蛋白可与 HCV 的核心蛋白共定位<sup>[32]</sup>, 表明 HCV 感染可以劫持 SG 的成分到自己的“生产工厂”。HCV 可以通过劫持“生产工厂”周围的成分来抑制热应激或亚砷酸盐(nrsenite, Ars)刺激下 SG 的形成。蛋白质组学分析表明, G3BP1、PABP1 和 DDX1 是 HCV 3'-UTR RNA 结合蛋白, 还有文献报道了 G3BP1 与 HCV NS5B 相关, 并且 G3BP1 是 HCV RNA 复制所必需的<sup>[33]</sup>。ATX2 和 PABP1 是 HCV 复制所必需的, 说明 SG 成分在 HCV 复制周期中发挥着重要的作用。

脊髓灰质炎病毒(poliovirus, PV)是一种小的正链 RNA 病毒, 该病毒通过分解 eIF4G 和 PABP 抑制宿主蛋白合成, 也诱导了 SG 的形成但没有明显的 eIF2 $\alpha$  磷酸化<sup>[34]</sup>。White 等提出了一种假设: PV 诱导 SG 形成, 但随后由于 G3BP1 的分解而导致现有 SG 解体, 并阻碍了由于外界压力造成新 SG 的形成<sup>[35]</sup>。感染诱导了包含宿主 mRNA 和 TIA-1 的 SG 的形成, 并且 SG 在后期不会分解, 表明 PV 诱导 SG 的稳定形成。G3BP 的过表达, 有利于 SG 的形成, 并降低病毒滴度<sup>[35]</sup>, 表明 SG 可能对病毒复制发挥负调控作用。Borghese 等研究表明, 另一种小核糖核酸病毒, 泰勒氏小鼠脑脊髓炎病毒(TMEV), 它的感染可诱导 SG 形成, 但 L 蛋白在感染过程中的表达足以抑制 Ars 引起的氧化应激, 进而导致内质网应激所诱导的 SG 形成<sup>[36]</sup>。

先前报道, 在 Ars 处理后在细胞中形成的 SG 一定包含 TIA-1/TIAR, 并且这两种蛋白在黄病毒感染感染的细胞中都与病毒非结构蛋白和复制复合物共定位。虽然西尼罗河病毒(West Nile virus, WNV)、登革热病毒(Dengue virus, DENV)和日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)都属于黄病毒属, 但每种病毒都采用独特的机制来阻止 SG 装配。黄病毒科成员寨卡病毒(ZIKA virus, ZIKV)、WNV 和 JEV 感染细胞时可激活 PKR<sup>[37-39]</sup>。研究表明, WNV 还通过上调和激活调节抗氧化反应的关键转录因子来抑制 SG 的形成, 并指出其基因组通过与 SG 的 TIA-1 和 TIAR 成分相互作用, 导致感染细胞中病毒复制的减少。DENV 也通过与 TIA-1/TIAR 的相互作用来影响 SG 的形成, DENV 感染期间 p38-Mnk1 信号传导和帽结合蛋白 eIF4E 的磷酸化受到影响, 从而通过不依赖 eIF2 $\alpha$  磷酸化的机制抑制 SG 的形成<sup>[40]</sup>。据报道, 它通过与 SG 成分的 G3BP 蛋白结合而影响遗传物质的翻译或 RNA 的复制。G3BP1、G3BP2 和 Caprin1 促进干扰素刺激基因(ISG)的翻译以限制 DENV 的感染<sup>[41-42]</sup>, JEV 通过将 Caprin1 与病毒衣壳蛋白共定位来抑制 SG 的装配<sup>[43]</sup>。

瘟病毒属(pestivirus)是黄病毒科成员, 其可引起重要的家畜疾病, 包括牛病毒性腹泻病毒(BVDV)、猪瘟病毒(CSFV)和边界病病毒(BDV)<sup>[44]</sup>。研究表明 BVDV 感染可抑制 Ars 处理产生的 SG, 病毒的非结构蛋白 N<sup>pro</sup> 与 SG 成分之一 YBX1 相互作用。此外, N<sup>pro</sup> 与许多被认为与 YBX1 相互作用的蛋白质相互作用, 包括 IGFBP2、DDX3、ILF2 和 RHA (DXH9)。研究显示, 瘟病毒本身可抑制氧化应激诱导的 SG 形成, 以阻止细胞蛋白质的合成并促进病毒蛋白的合成<sup>[45]</sup>。

猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV) 为动脉炎病毒科动脉炎病毒属的成员, 是一种有囊膜的单股正链 RNA 病毒, 可以在感染后的后期诱导 SG 的形成<sup>[46-47]</sup>, 其通过 PERK 激酶促进 eIF2 $\alpha$  磷酸化产生 SG。SG 标志物 G3BP1 与病毒复制复合物(viral replication complexes, VRCs)位置接近但未发生共定位<sup>[46]</sup>, 并且证明了在 PRRSV 感染期间, 其诱导产生的 SG 在调节宿主细胞翻译速率方面发挥重要作用, 但对病毒复制并无影响。

大多数报道是关于动物病毒与 SG 之间的相互作用, 只有少数研究解析了植物病毒和 SG 之间的相互作用<sup>[48-50]</sup>。例如, 已有研究证明一种保守的植物 SG 成分与来自纳米病毒豌豆坏死黄矮病毒和苘麻花叶病毒的核穿梭蛋白相互作用<sup>[50-51]</sup>。马铃薯 X 病毒(potato virus X, PVX)为马铃薯 X 病毒属(potexvirus)模式成员, 是由一条正链 RNA 组成的线性病毒。研究者们根据 PVX 感染的细胞中植物细胞 SG 标志拟南芥 UBP1b(AtUBP1b)的定位情况, 发现 PVX 感染不能产生 SG, 并且对缺氧条件下 SG 的形成有抑制作用, 这表明 PVX 可能已经进化出一种抑制 SG 形成的机制, 以抵消植物的应激反应, 从而建立有效的感染, 该研究为病毒适应植物应激反应提供了一个潜在的视角<sup>[52]</sup>。

## 1.2 DNA 病毒与 SG

与 RNA 病毒不同的是, DNA 病毒感染过程中 SG 的形成调节知之甚少。据报道, 人类巨细胞病毒(HCMV)感染改变了未折叠蛋白反应(UPR)并激活了 PERK, 但会限制 eIF2 $\alpha$  的磷酸化以维持翻译, HCMV 的 pTRS1 和 pIRS1 可拮抗 PKR 促进病毒复制<sup>[53-54]</sup>。卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)ORF57 与 PKR 和 PKR 激活蛋白(PACT)

相互作用, 分别抑制 PKR 结合 dsRNA 并阻止 PKR 通路中的 PACT-PKR 相互作用<sup>[55-56]</sup>。

疱疹病毒科 (*Herpesviridae*) 和痘病毒科 (*Poxviridae*) 是一类具有囊膜的 dsDNA 病毒。单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus type 1, HSV-1) 可通过自身的 VHS(virion host shutoff)蛋白以及其他蛋白影响 eIF2 $\alpha$  激酶活性, 从而影响宿主蛋白质的合成, 随后诱导细胞 RNA 的降解<sup>[57]</sup>。HSV-1、VHS 和 US11 蛋白在阻断 PKR 活化中起关键作用<sup>[58]</sup>。Smiley 等还证明, 感染 VHS 缺陷的 HSV-1 会触发 SG 的形成, 而 PKR 在缺失 VHS 的情况下对于 SG 的形成是必不可少的<sup>[59]</sup>。携带 UL41 突变的 HSV-1 的细胞在感染后期积累 SG<sup>[60-61]</sup>。Finnen 等已证实, 单纯疱疹病毒 2 型(HSV-2)感染会影响氧化应激引起的 SG 聚集。该研究还证明了 SG 的解体是由 VHS 介导的, 因为野生型 HSV-2 感染的细胞可以对抗外界刺激诱导的 SG, 而那些感染缺乏相关 VHS 内切酶的突变体的细胞则相反<sup>[61]</sup>。从 SG 中移除 RNA 促进了其自身分解, 完整的 RNA 对维持 SG 结构至关重要。缺失 VHS 的 HSV-2 不影响 Ars 诱导的 SG 的形成, 可见其 SG 的形成是在感染后期发生的<sup>[61]</sup>。有研究表明, 伪狂犬病病毒(pseudorabies virus, PRV)感染以 eIF2 $\alpha$  依赖的方式发挥了其抑制 SG 形成的功能, 并且介导的 SG 抑制是一种普遍现象而不是细胞类型特异性的。PRV 感染早期会诱导 PKR 活化, 但在感染 6 h 后, 磷酸化 PKR 的数量随着感染时间的延长而减少, 表明 PRV 晚期蛋白可能主动阻断 PKR 的激活从而抑制 eIF2 $\alpha$  的磷酸化。已经证明, GADD34 可以与 PP1 相互作用来增强 eIF2 $\alpha$  的去磷酸化, eIF2 $\alpha$  的去磷酸化可以被病毒感染所调节<sup>[62]</sup>, 而阻

断 PP1 和 GADD34 之间的相互作用可以部分恢复 eIF2 $\alpha$  磷酸化并抑制 PRV 的复制<sup>[63]</sup>。

痘病毒科(Poxviridae)是双链 DNA 病毒家族,人类天花、猴痘和牛痘都是由痘病毒感染引起的。关于痘病毒基因表达的大部分信息来自对痘苗病毒(VACV)的研究。VACV 是痘病毒科的一员,与其他 DNA 病毒的不同之处在于它们只在细胞质中复制,病毒颗粒的基因组复制和组装发生在通常被称为 DNA 工厂的细胞质区域<sup>[64]</sup>。感染后 4 h 以内,许多 DNA 工厂被粗面内质网包围,在病毒蛋白质合成和病毒组装的中后期开始分散。VACV 将关键的翻译启动因子,如 G3BP1、Caprin-1、eIF4E、PABP 和 eIF4G 招募到细胞质病毒 DNA 工厂内。VACV 在自身复制的不同阶段利用不同 SG 蛋白质来促进其完成每一个复制周期。两种细胞蛋白 G3BP 和 Caprin-1(P137)已经被证明是一种异源二聚体,这两种蛋白是 VACV 基因体外转录所必需的<sup>[65]</sup>;而病毒翻译的起始依赖 eIF4E/eIF4G/PABP,以上研究都说明了 SG 的组分对于 VACV 的转录和翻译都有促进作用。最近的一项研究表明,RNA 颗粒是病毒 DNA 工厂中未翻译的 mRNA 积累的结果,并且 TIA-1 可能不是颗粒形成和抗痘病毒所必需的。某些 VACV 突变体感染细胞会形成含有 TIA-1 等成分的颗粒,由于其具有抑制病毒复制的功能,所以称之为抗病毒应激颗粒(antiviral stress granule, avSG)<sup>[66]</sup>。某种程度上说 SG 的存在既帮助病毒的增殖又帮助宿主的生长。

不管是 RNA 病毒还是 DNA 病毒,都可能在感染期间诱导宿主细胞产生 SG。在病毒的整个复制周期内,其对 SG 都发挥着不同的作用,同样的是,SG 也会对病毒产生不同的作用,从而完成自身的功能。

## 2 应激颗粒与病毒诱导的先天性免疫

许多研究都指出,病毒感染引起的 SG 的形成,与抗病毒先天性免疫存在着千丝万缕的联系。SG 形成不仅抑制宿主翻译机制,而且严重干扰病毒翻译,这进一步证明了它们的抗病毒作用。宿主在对抗来自病毒感染的压力时,会利用各种方式来保护自己,其中就包括抗病毒先天性免疫和产生 SG,而其中 SG 所含成分,就可能在先天性免疫中发挥着重要作用。抑制先天免疫机制的病毒蛋白质被隔离(例如,甲型流感病毒 NS1)可以进一步增强抗病毒反应并阻断病毒复制<sup>[67]</sup>。

干扰素(IFN)系统在抗病毒天然免疫反应中发挥核心作用。病毒的病原相关分子模式(PAMP)被细胞中的模式识别受体所识别,通过多种信号通路触发 IFN 的转录激活。而 SG 通过 IFN 发挥其抗病毒的作用,其与抗病毒先天免疫的关系如图 3 所示。通过 I 型干扰素受体的信号传导导致由 ISG 编码的蛋白质的产生,并在感染和未感染细胞中建立抗病毒状态<sup>[68]</sup>。近年来,一些传感器和参与这些信号通路的元件被发现定位于 SG,并提出了 SG 为 PAMP 识别提供动态平台的可能性。识别长双链 RNA 的 RIG-I 样受体 MDA5 和感应胞质内的 5'-三磷酸单链 RNA 和较短的 dsRNA 的 RIG-I 都定位于 SG 中<sup>[69-71]</sup>。2'-5'-寡腺苷酸合成酶(OASs)是干扰素诱导的抗病毒酶,人类 OAS 家族由 4 个成员组成,即 OAS1 至 OAS3 和 OAS 样蛋白(OASL)。研究表明,猪源 OASL 与 MDA5 相互作用,可进一步增强 MDA5 介导的 I 型干扰素信号通路<sup>[72]</sup>。泛素连接酶 TRIM25,也被招募入 SG<sup>[73]</sup>,并且是完全激活 RIG-I 所必需的。这些传感器与定位在线粒体膜上的 MAVS 相互作用,进而激活

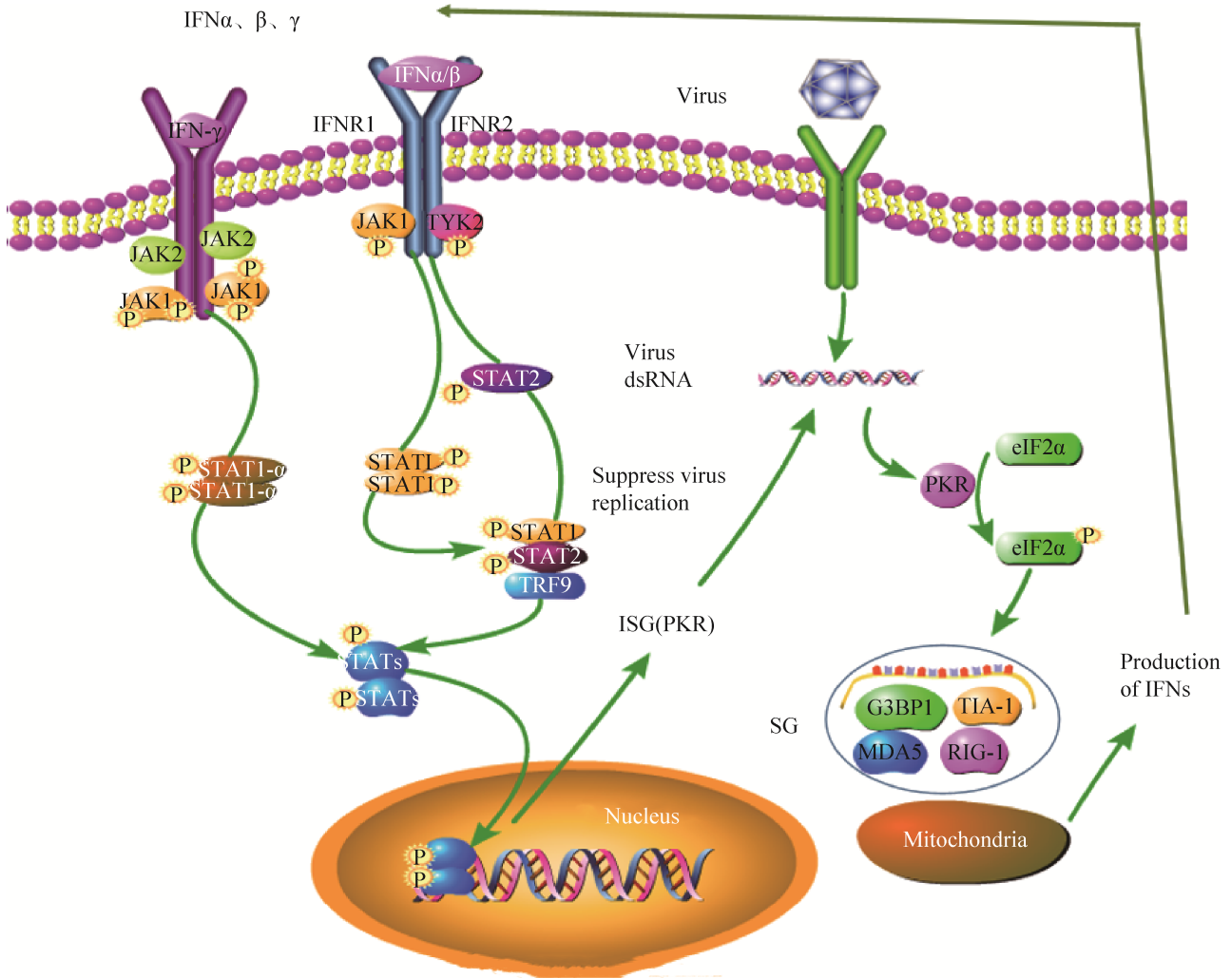


图 3. 应激颗粒与抗病毒先天免疫的关系

Figure 3. Relationship between SGs and antiviral innate immunity. After the virus invades the host cells, the double-stranded RNA (dsRNA) of virus activates PKR kinase, which leads to phosphorylation of eIF2α and production of SGs. SG contains RIG-I-like receptors MDA5 and RIG-I (DDX58), which can interact with MAVS on the mitochondrial membrane and activate the interferon (IFN) signaling pathway to promote the production of IFN. After binding with IFN receptors on the cellular membrane, the interferon-stimulating genes (including PKR kinase) can be induced by JAK-STAT pathway to inhibit viral RNA replication.

TBK1(TANK 结合激酶 1)和一个信号级联, 导致 I 型(α 和 β)干扰素的产生<sup>[74]</sup>。其中 RIG-I 传感器可识别病毒 RNA<sup>[75-76]</sup>, 从而诱导 IFN 产生并分泌, IFN 可以通过自分泌和旁分泌方式发挥作用。与 IFN 受体结合后, 触发信号传导, 包括 JAK-STAT 途径, 该途径诱导多种 ISG 的形成, 其中一些编

码具有抗病毒活性的蛋白质。许多 ISG 编码的蛋白质被募集到应激颗粒中, 一些已被证明能调节应激颗粒的动力学<sup>[77]</sup>。ISG 中有两种酶是 dsRNA 的结合蛋白, 一种是由 dsRNA 调节的蛋白激酶 PKR, 另一种是作用于 dsRNA 的腺苷脱氨酶 ADAR1<sup>[76-78]</sup>。



PKR 激酶是一种 IFN 诱导型激酶, 在 dsRNA 或具有双链特性的 ssRNA 结合后被激活或拮抗。PKR 通常具有促凋亡和抗病毒活性。与存在于 PKR N 端区域中的重复域结合的 dsRNA 可以通过自身磷酸化(包括第 446 位的苏氨酸)、二聚化和由存在于 PKR 蛋白 C 端区域中的激酶亚域催化的底物磷酸化来激活, 表明 PKR 底物 eIF2 $\alpha$  磷酸化后会改变细胞中的翻译模式, 从而导致细胞凋亡。

在两种 RNA 病毒(即甲型流感病毒和新城疫病毒)感染期间 SG 的形成受到干扰, 并且可抑制 RIG-I 下游 IFN 的诱导, 从而推断出 SG 在介导 PAMP 识别方面具有关键作用<sup>[68]</sup>。然而, 在脑心肌炎病毒感染的研究中却提供了相反的结果, IFN- $\beta$  水平降低或不受 SG 干扰的影响<sup>[69,79]</sup>。dsRNA 激活的激酶 PKR 通常是病毒感染过程中负责翻译抑制和 SG 形成的 eIF2 $\alpha$  激酶, 它的激活可抑制被感染细胞蛋白质合成的作用。在一定的应激条件下, PKR 也聚集在 SG 处, 并通过这种定位进一步激活其自身活性<sup>[80-81]</sup>。过表达 G3BP1 可促进 SG 形成进而诱导 PKR 激活<sup>[82]</sup>, 但 SG 形成和 PKR 激活之间的相关性是否发生在正常 SG 形成期间并影响 PKR 在感染期间的抗病毒活性尚不清楚。当 OASs 结合 dsRNA 时, 另一种损害蛋白质合成的防御机制被激活。它们随后的激活导致 2'-5'-寡腺苷酸的产生, 进而激活细胞内切核糖核酸酶 L, 该酶同时切割 mRNA 和 rRNA<sup>[83]</sup>。已经证明, OAS2 和 RNase L 定位于 SG<sup>[70,80]</sup>, 但是这种定位的功能尚不清楚。

总之, 病毒感染产生的 SG 可以参与到抗病毒先天免疫反应过程中, 以利于宿主细胞抵抗病毒感染的感染。

### 3 结语和展望

在病毒感染引起的细胞各类应答反应中, 应激反应的研究对我们来说并不多。虽然目前已经有关于各类病毒与 SG 相互作用的报道, 但是其分子机制仍然不清楚, 并且研究不够细致。宿主感染病毒后会诱导 SG 生成来抑制病毒的复制, 而病毒在与宿主的对抗过程中也进化出逃逸 SG 抑制的措施, 甚至将其利用于自身复制的相关机制。

病毒感染可以引起 eIF2 $\alpha$  磷酸化, 但 eIF2 $\alpha$  磷酸化最终不一定导致 SG 的形成, 其他因素也能诱导形成 SG。不同的病毒感染细胞, 对 SG 的影响不同。一些病毒(如 RSV)感染形成的 SG 能够增强其复制; 而有些病毒(如 MRV)感染形成的 SG 会抑制其复制。那些抑制病毒复制的 SG 在形成后期会被病毒攻击, 导致 SG 不再产生甚至解体。SG 的组成蛋白对病毒复制也会产生影响, 如在敲除了 G3BP1 的细胞中, MRV 的复制效率明显提高。总之, 宿主细胞在受到病毒感染时, 可以通过对 SG 形成的调控来保护自己, 同时病毒也针对 SG 来做出有利于自身的选择。

目前已知 SG 与先天性免疫相互关联, 因此, 在对于 SG 的研究中可能会发现一些在抗病毒治疗中具有价值的靶点。用药物诱导, 经 PKR 激活 eIF2 $\alpha$  磷酸化生成的 SG, 有望控制病毒感染。例如 TIA-1 及其同源物 TIAR 是一类与肿瘤坏死因子  $\alpha$  和基质金属蛋白酶-13 的 3'端非编码区序列特异结合而发挥翻译沉默作用的蛋白, 这两种蛋白都具有 3 个 RNA 识别基序, 它们与富有 U 和 A+U 的 RNA 具有高亲和力结合<sup>[84-86]</sup>。持续的 TIA1 或 TIAR 表达抑制细胞增殖, 有利于细胞周期阻滞在 G1/S, 并通过缓慢的 caspase 依赖的凋亡和晚期自

噬触发细胞死亡<sup>[87]</sup>。所以, 我们也可以诱导 SG 标志物 TIA-1 的聚集来抑制病毒的扩散。体外研究表明, eIF4A 解旋酶抑制剂具有抗病毒作用: 马尿酸抑制杯状病毒, pateamine A 抑制甲型流感病毒和巨细胞病毒的复制<sup>[88]</sup>, 西维斯特罗有效地抑制埃博拉病毒的复制<sup>[89]</sup>。SG 的形成是否有助于这些化合物的抗病毒作用尚不清楚, 很可能是对病毒蛋白合成的抑制足以扰乱复制。药物抑制翻译作为一种抗病毒策略, 预计将受到未感染细胞的细胞毒性效应的限制。重要的是, eIF4A 解旋酶抑制剂已经被证明在不产生显著细胞毒性的浓度下是抗病毒的, 因为它只抑制宿主蛋白合成的一小部分。针对不同病毒与 SG 的相互作用, 开发相关的抗病毒制剂对抗病毒的感染。

## 参 考 文 献

- [1] Kedersha N, Stoecklin G, Ayodele M, Yacono P, Lykke-Andersen J, Fritzler MJ, Scheuner D, Kaufman RJ, Golan DE, Anderson P. Stress granules and processing bodies are dynamically linked sites of mRNP remodeling. *Journal of Cell Biology*, 2005, 169(6): 871–884.
- [2] Ivanov P, Kedersha N, Anderson P. Stress granules and processing bodies in translational control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2019, 11(5): a032813.
- [3] Panas MD, Ivanov P, Anderson P. Mechanistic insights into mammalian stress granule dynamics. *Journal of Cell Biology*, 2016, 215(3): 313–323.
- [4] Buchan JR, Muhrad D, Parker R. P bodies promote stress granule assembly in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Cell Biology*, 2008, 183(3): 441–455.
- [5] Grousl T, Ivanov P, Frydlová I, Vašicová P, Janda F, Vojtová J, Malínská K, Malcová I, Nováková L, Janošková D, Valášek L, Hašek J. Robust heat shock induces eIF2 $\alpha$ -phosphorylation-independent assembly of stress granules containing eIF3 and 40S ribosomal subunits in budding yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Cell Science*, 2009, 122(Pt 12): 2078–2088.
- [6] Hoyle NP, Castelli LM, Campbell SG, Holmes LEA, Ashe MP. Stress-dependent relocalization of translationally primed mRNPs to cytoplasmic granules that are kinetically and spatially distinct from P-bodies. *Journal of Cell Biology*, 2007, 179(1): 65–74.
- [7] Piotrowska J, Hansen SJ, Park N, Jamka K, Sarnow P, Gustin KE. Stable formation of compositionally unique stress granules in virus-infected cells. *Journal of Virology*, 2010, 84(7): 3654–3665.
- [8] Nakagawa K, Narayanan K, Wada M, Makino S. Inhibition of stress granule formation by Middle East respiratory syndrome coronavirus 4a accessory protein facilitates viral translation, leading to efficient virus replication. *Journal of Virology*, 2018, 92(20): e00902–18.
- [9] Le Sage V, Cinti A, Amorim R, Mouland AJ. Adapting the stress response: viral subversion of the mTOR signaling pathway. *Viruses*, 2016, 8(6): 152.
- [10] Buchan JR, Parker R. Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation. *Molecular Cell*, 2009, 36(6): 932–941.
- [11] Lindquist ME, Lifland AW, Utley TJ, Santangelo PJ, Crowe Jr JE. Respiratory syncytial virus induces host RNA stress granules to facilitate viral replication. *Journal of Virology*, 2010, 84(23): 12274–12284.
- [12] Sun YJ, Dong LN, Yu SQ, Wang XX, Zheng H, Zhang P, Meng CC, Zhan Y, Tan L, Song CP, Qiu XS, Wang GJ, Liao Y, Ding C. Newcastle disease virus induces stable formation of bona fide stress granules to facilitate viral replication through manipulating host protein translation. *FASEB Journal*, 2017, 31(4): 1337–1353.
- [13] Emara MM, Fujimura K, Sciaranghella D, Ivanova V, Ivanov P, Anderson P. Hydrogen peroxide induces stress granule formation independent of eIF2 $\alpha$  phosphorylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 423(4): 763–769.
- [14] Basu M, Courtney SC, Brinton MA. Arsenite-induced stress granule formation is inhibited by elevated levels of reduced glutathione in West Nile virus-infected cells. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(2): e1006240.
- [15] Yang XD, Hu ZL, Fan SS, Zhang Q, Zhong Y, Guo D, Qin YL, Chen MZ. Picornavirus 2A protease regulates stress granule formation to facilitate viral translation. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(2): e1006901.
- [16] Lloyd RE. Regulation of stress granules and P-bodies during RNA virus infection. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2013, 4(3): 317–331.
- [17] Cristea IM, Rozjabek H, Molloy KR, Karki S, White LL, Rice CM, Rout MP, Chait BT, MacDonald MR. Host factors associated with the Sindbis virus RNA-dependent RNA

- polymerase: role for G3BP1 and G3BP2 in virus replication. *Journal of Virology*, 2010, 84(13): 6720–6732.
- [18] Frolova E, Gorchakov R, Garmashova N, Atasheva S, Vergara LA, Frolov I. Formation of nsP3-specific protein complexes during Sindbis virus replication. *Journal of Virology*, 2006, 80(8): 4122–4134.
- [19] Fros JJ, Domeradzka NE, Baggen J, Geertsema C, Flipse J, Vlak JM, Pijlman GP. Chikungunya virus nsP3 blocks stress granule assembly by recruitment of G3BP into cytoplasmic foci. *Journal of Virology*, 2012, 86(19): 10873–10879.
- [20] Gorchakov R, Garmashova N, Frolova E, Frolov I. Different types of nsP3-containing protein complexes in Sindbis virus-infected cells. *Journal of Virology*, 2008, 82(20): 10088–10101.
- [21] Atasheva S, Gorchakov R, English R, Frolov I, Frolova E. Development of Sindbis viruses encoding nsP2/GFP chimeric proteins and their application for studying nsP2 functioning. *Journal of Virology*, 2007, 81(10): 5046–5057.
- [22] Panas MD, Varjak M, Lulla A, Eng KE, Merits A, Hedestam GBK, McNerney GM. Sequestration of G3BP coupled with efficient translation inhibits stress granules in Semliki Forest virus infection. *Molecular Biology of the Cell*, 2012, 23(24): 4701–4712.
- [23] Montero H, Rojas M, Arias CF, López S. Rotavirus infection induces the phosphorylation of eIF2 $\alpha$  but prevents the formation of stress granules. *Journal of Virology*, 2008, 82(3): 1496–1504.
- [24] Samuel CE, Duncan R, Knutson GS, Hershey JW. Mechanism of interferon action. Increased phosphorylation of protein synthesis initiation factor eIF-2 $\alpha$  in interferon-treated, reovirus-infected mouse L929 fibroblasts *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Biological Chemistry*, 1984, 259(21): 13451–13457.
- [25] Smith JA, Schmechel SC, Raghavan A, Abelson M, Reilly C, Katze MG, Kaufman RJ, Bohjanen PR, Schiff LA. Reovirus induces and benefits from an integrated cellular stress response. *Journal of Virology*, 2006, 80(4): 2019–2033.
- [26] Yue ZY, Shatkin AJ. Double-stranded RNA-dependent protein kinase (PKR) is regulated by reovirus structural proteins. *Virology*, 1997, 234(2): 364–371.
- [27] Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *European Journal of Biochemistry*, 1996, 236(3): 747–771.
- [28] Preiss T, Hentze MW. Starting the protein synthesis machine: eukaryotic translation initiation. *BioEssays*, 2003, 25(12): 1201–1211.
- [29] Qin QS, Hastings C, Miller CL. Mammalian orthoreovirus particles induce and are recruited into stress granules at early times postinfection. *Journal of Virology*, 2009, 83(21): 11090–11101.
- [30] Qin QS, Carroll K, Hastings C, Miller CL. Mammalian orthoreovirus escape from host translational shutoff correlates with stress granule disruption and is independent of eIF2 $\alpha$  phosphorylation and PKR. *Journal of Virology*, 2011, 85(17): 8798–8810.
- [31] Carroll K, Hastings C, Miller CL. Amino acids 78 and 79 of mammalian orthoreovirus protein  $\mu$ NS are necessary for stress granule localization, core protein  $\lambda$ 2 interaction, and de novo virus replication. *Virology*, 2014, 448: 133–145.
- [32] Ariumi Y, Kuroki M, Kushima Y, Osugi K, Hijikata M, Maki M, Ikeda M, Kato N. Hepatitis C virus hijacks P-body and stress granule components around lipid droplets. *Journal of Virology*, 2011, 85(14): 6882–6892.
- [33] Yi ZG, Fang CY, Pan TT, Wang JD, Yang PY, Yuan ZH. Subproteomic study of hepatitis C virus replicon reveals Ras-GTPase-activating protein binding protein 1 as potential HCV RC component. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 350(1): 174–178.
- [34] Mazroui R, Sukarieh R, Bordeleau ME, Kaufman RJ, Northcote P, Tanaka J, Gallouzi I, Pelletier J. Inhibition of ribosome recruitment induces stress granule formation independently of eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  phosphorylation. *Molecular Biology of the Cell*, 2006, 17(10): 4212–4219.
- [35] White JP, Cardenas AM, Marissen WE, Lloyd RE. Inhibition of cytoplasmic mRNA stress granule formation by a viral proteinase. *Cell Host & Microbe*, 2007, 2(5): 295–305.
- [36] Borghese F, Michiels T. The leader protein of cardiomyoviruses inhibits stress granule assembly. *Journal of Virology*, 2011, 85(18): 9614–9622.
- [37] Hou SM, Kumar A, Xu ZK, Airo AM, Stryapunina I, Wong CP, Branton W, Tchesnokov E, Götte M, Power C, Hobman PC. Zika virus hijacks stress granule proteins and modulates the host stress response. *Journal of Virology*, 2017, 91(16): e00474–17.
- [38] Tu YC, Yu CY, Liang JJ, Lin EL, Liao CL, Lin YL. Blocking double-stranded RNA-activated protein kinase PKR by Japanese encephalitis virus nonstructural protein 2A. *Journal of Virology*, 2012, 86(19): 10347–10358.
- [39] Samuel MA, Whitby K, Keller BC, Marri A, Barchet W, Williams BRG, Silverman RH, Gale Jr M, Diamond MS. PKR

- and RNase L contribute to protection against lethal West Nile virus infection by controlling early viral spread in the periphery and replication in neurons. *Journal of Virology*, 2006, 80(14): 7009–7019.
- [40] Roth H, Magg V, Uch F, Mutz P, Klein P, Haneke K, Lohmann V, Bartenschlager R, Fackler OT, Locker N, Stoecklin G, Ruggieri A. Flavivirus infection uncouples translation suppression from cellular stress responses. *mBio*, 2017, 8(1): e02150–16.
- [41] Bidet K, Dadlani D, Garcia-Blanco MA. G3BP1, G3BP2 and CAPRIN1 are required for translation of interferon stimulated mRNAs and are targeted by a dengue virus non-coding RNA. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(7): e1004242.
- [42] Ward AM, Bidet K, Yinglin A, Ler SG, Hogue K, Blackstock W, Gunaratne J, Garcia-Blanco MA. Quantitative mass spectrometry of DENV-2 RNA-interacting proteins reveals that the DEAD-box RNA helicase DDX6 binds the DB1 and DB2 3' UTR structures. *RNA Biology*, 2011, 8(6): 1173–1186.
- [43] Katoh H, Okamoto T, Fukuhara T, Kambara H, Morita E, Mori Y, Kamitani W, Matsuura Y. Japanese encephalitis virus core protein inhibits stress granule formation through an interaction with Caprin-1 and facilitates viral propagation. *Journal of Virology*, 2013, 87(1): 489–502.
- [44] Peterhans E, Schweizer M. Pestiviruses: how to outmaneuver your hosts. *Veterinary Microbiology*, 2010, 142(1/2): 18–25.
- [45] Jefferson M, Donaszi-Ivanov A, Pollen S, Dalmay T, Saalbach G, Powell PP. Host factors that interact with the pestivirus N-terminal protease, N<sup>pro</sup>, are components of the ribonucleoprotein complex. *Journal of Virology*, 2014, 88(18): 10340–10353.
- [46] Catanzaro N, Meng XJ. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)-induced stress granules are associated with viral replication complexes and suppression of host translation. *Virus Research*, 2019, 265: 47–56.
- [47] Zhou YR, Fang LR, Wang D, Cai KM, Chen HC, Xiao SB. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection induces stress granule formation depending on protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in MARC-145 cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 111.
- [48] Conti G, Zavallo D, Venturuzzi AL, Rodriguez MC, Crespi M, Asurmendi S. TMV induces RNA decay pathways to modulate gene silencing and disease symptoms. *The Plant Journal*, 2017, 89(1): 73–84.
- [49] Hafrén A, Löhmus A, Mäkinen K. Formation of Potato virus A-induced RNA granules and viral translation are interrelated processes required for optimal virus accumulation. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(12): e1005314.
- [50] Krapp S, Greiner E, Amin B, Sonnewald U, Krenz B. The stress granule component G3BP is a novel interaction partner for the nuclear shuttle proteins of the nanovirus pea necrotic yellow dwarf virus and geminivirus abutilon mosaic virus. *Virus Research*, 2017, 227: 6–14.
- [51] Mäkinen K, Löhmus A, Pollari M. Plant RNA regulatory network and RNA granules in virus infection. *Frontiers in Plant Science*, 2017, 8: 2093.
- [52] Robles-Luna G, Furman N, Barbarich MF, Carlotto N, Attorresi A, García ML, Kobayashi K. Interplay between potato virus X and RNA granules in *Nicotiana benthamiana*. *Virus Research*, 2020, 276: 197823.
- [53] Isler JA, Skalet AH, Alwine JC. Human cytomegalovirus infection activates and regulates the unfolded protein response. *Journal of Virology*, 2005, 79(11): 6890–6899.
- [54] Li SD, Peters GA, Ding KY, Zhang XL, Qin J, Sen GC. Molecular basis for PKR activation by PACT or dsRNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(26): 10005–10010.
- [55] Sharma NR, Majerciak V, Kruhlak MJ, Zheng ZM. KSHV inhibits stress granule formation by viral ORF57 blocking PKR activation. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(10): e1006677.
- [56] Patel CV, Handy I, Goldsmith T, Patel RC. PACT, a stress-modulated cellular activator of interferon-induced double-stranded RNA-activated protein kinase, PKR. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(48): 37993–37998.
- [57] Finnen RL, Zhu MZ, Li J, Romo D, Banfield BW. Herpes simplex virus 2 virion host shutoff endoribonuclease activity is required to disrupt stress granule formation. *Journal of Virology*, 2016, 90(17): 7943–7955.
- [58] Cassady KA, Gross M. The herpes simplex virus type 1 Us11 protein interacts with protein kinase R in infected cells and requires a 30-amino-acid sequence adjacent to a kinase substrate domain. *Journal of Virology*, 2002, 76(5): 2029–2035.
- [59] Dauber B, Poon D, dos Santos T, Duguay BA, Mehta N, Saffran HA, Smiley JR. The herpes simplex virus virion host shutoff protein enhances translation of viral true late mRNAs independently of suppressing protein kinase R and stress granule formation. *Journal of Virology*, 2016, 90(13): 6049–6057.
- [60] Sciortino MT, Parisi T, Siracusano G, Mastino A, Taddeo B, Roizman B. The virion host shutoff RNase plays a key role in

- blocking the activation of protein kinase R in cells infected with herpes simplex virus 1. *Journal of Virology*, 2013, 87(6): 3271–3276.
- [61] Finnen RL, Hay TJM, Dauber B, Smiley JR, Banfield BW. The herpes simplex virus 2 virion-associated ribonuclease vhs interferes with stress granule formation. *Journal of Virology*, 2014, 88(21): 12727–12739.
- [62] Johnston BP, McCormick C. Herpesviruses and the unfolded protein response. *Viruses*, 2020, 12(1): 17.
- [63] Xu SK, Chen DJ, Chen DJ, Hu QL, Zhou L, Ge XN, Han J, Guo X, Yang HC Pseudorabies virus infection inhibits stress granules formation via dephosphorylating eIF2 $\alpha$ . *Veterinary Microbiology*, 2020, 247: 108786.
- [64] Harford CG, Hamlin A, Rieders E. Electron microscopic autoradiography of DNA synthesis in cells infected with vaccinia virus. *Experimental Cell Research*, 1966, 42(1): 50–57.
- [65] Katsafanas GC, Moss B. Vaccinia virus intermediate stage transcription is complemented by Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein (G3BP) and cytoplasmic activation/proliferation-associated protein (p137) individually or as a heterodimer. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(50): 52210–52217.
- [66] Simpson-Holley M, Kedersha N, Dower K, Rubins KH, Anderson P, Hensley LE, Connor JH. Formation of antiviral cytoplasmic granules during orthopoxvirus infection. *Journal of Virology*, 2011, 85(4): 1581–1593.
- [67] Li T, Li X, Zhu WF, Wang HY, Mei L, Wu SQ, Lin XM, Han XQ. NF90 is a novel influenza A virus NS1-interacting protein that antagonizes the inhibitory role of NS1 on PKR phosphorylation. *FEBS Letters*, 2016, 590(16): 2797–2810.
- [68] Teijaro JR. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Current Opinion in Virology*, 2016, 16: 31–40.
- [69] Langereis MA, Feng Q, van Kuppeveld FJ. MDA5 localizes to stress granules, but this localization is not required for the induction of type I interferon. *Journal of Virology*, 2013, 87(11): 6314–6325.
- [70] Onomoto K, Jogi M, Yoo JS, Narita R, Morimoto S, Takemura A, Sambhara S, Kawaguchi A, Osari S, Nagata K, Matsumiya T, Namiki H, Yoneyama M, Fujita T. Critical role of an antiviral stress granule containing RIG-I and PKR in viral detection and innate immunity. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43031.
- [71] 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.
- [72] Li LF, Yu JH, Zhang YX, Yang Q, Li YF, Zhang LK, Wang JH, Li S, Luo YZ, Sun Y, Qiu HJ. Interferon-inducible oligoadenylate synthetase-like protein acts as an antiviral effector against classical swine fever virus via the MDA5-mediated type I interferon-signaling pathway. *Journal of Virology*, 2017, 91(11): e01514–16.
- [73] Sánchez-Aparicio MT, Ayllón J, Leo-Macias A, Wolff T, García-Sastre A. Subcellular localizations of RIG-I, TRIM25, and MAVS complexes. *Journal of Virology*, 2017, 91(2): e01155–16.
- [74] Dixit E, Kagan JC. Intracellular pathogen detection by RIG-I-like receptors. *Advances in Immunology*, 2013, 117: 99–125.
- [75] McAllister CS, Toth AM, Zhang P, Devaux P, Cattaneo R, Samuel CE. Mechanisms of protein kinase PKR-mediated amplification of beta interferon induction by C protein-deficient measles virus. *Journal of Virology*, 2010, 84(1): 380–386.
- [76] Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *Journal of General Virology*, 2008, 89(Pt 1): 1–47.
- [77] George CX, Ramaswami G, Li JB, Samuel CE. Editing of cellular self-RNAs by adenosine deaminase ADAR1 suppresses innate immune stress responses. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(12): 6158–6168.
- [78] Patterson JB, Samuel CE. Expression and regulation by interferon of a double-stranded-RNA-specific adenosine deaminase from human cells: evidence for two forms of the deaminase. *Molecular and Cellular Biology*, 1995, 15(10): 5376–5388.
- [79] Ng CS, Jogi M, Yoo JS, Onomoto K, Koike S, Iwasaki T, Yoneyama M, Kato H, Fujita T. Encephalomyocarditis virus disrupts stress granules, the critical platform for triggering antiviral innate immune responses. *Journal of Virology*, 2013, 87(17): 9511–9522.
- [80] Reineke LC, Lloyd RE. The stress granule protein G3BP1 recruits protein kinase R to promote multiple innate immune antiviral responses. *Journal of Virology*, 2015, 89(5): 2575–2589.
- [81] Zhang PF, Li YY, Xia J, He JF, Pu JY, Xie J, Wu SY, Feng LQ, Huang X, Zhang P. IPS-1 plays an essential role in dsRNA-induced stress granule formation by interacting with PKR and promoting its activation. *Journal of Cell Science*, 2014, 127(Pt 11): 2471–2482.

- [82] Reineke LC, Dougherty JD, Pierre P, Lloyd RE. Large G3BP-induced granules trigger eIF2 $\alpha$  phosphorylation. *Molecular Biology of the Cell*, 2012, 23(18): 3499–3510.
- [83] Li XL, Ezelle HJ, Hsi TY, Hassel BA. A central role for RNA in the induction and biological activities of type 1 interferons. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2011, 2(1): 58–78.
- [84] Gueydan C, Droogmans L, Chalou P, Huez G, Caput D, Krays V. Identification of TIAR as a protein binding to the translational regulatory AU-rich element of tumor necrosis factor alpha mRNA. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(4): 2322–2326.
- [85] Piecyk M, Wax S, Beck ARP, Kedersha N, Gupta M, Maritim B, Chen S, Gueydan C, Krays V, Streuli M, Anderson P. TIA-1 is a translational silencer that selectively regulates the expression of TNF- $\alpha$ . *EMBO Journal*, 2000, 19(15): 4154–4163.
- [86] Yu Q, Cok SJ, Zeng CB, Morrison AR. Translational repression of human matrix metalloproteinases-13 by an alternatively spliced form of T-cell-restricted intracellular antigen-related protein (TIAR). *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(3): 1579–1584.
- [87] Sánchez-Jiménez C, Ludeña MD, Izquierdo JM. T-cell intracellular antigens function as tumor suppressor genes. *Cell Death & Disease*, 2015, 6(3): e1669.
- [88] Ziehr B, Lenarcic E, Cecil C, Moorman NJ. The eIF4AIII RNA helicase is a critical determinant of human cytomegalovirus replication. *Virology*, 2016, 489: 194–201.
- [89] Biedenkopf N, Lange-Grünweller K, Schulte FW, Weißer A, Müller C, Becker D, Becker S, Hartmann RK, Grünweller A. The natural compound silvestrol is a potent inhibitor of Ebola virus replication. *Antiviral Research*, 2017, 137: 76–81.

## Stress granules, an important strategy for cells to regulate viral infections

Shuhong Li, Liang Qu, Su Li\*, Hua-Ji Qiu\*

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

**Abstract:** Eukaryotic cells stimulated with external stresses such as heat shock, oxidative stress, nutrient deficiency or viral infections will induce a series of cellular responses, including stress granules (SGs), to facilitate the survival in the condition of environment stresses. As an aggregation product of translation initiation complex in cytoplasm, SGs play an important role in gene expression and homeostasis. Virus infection is one of the conditions that induces the production of SG. After the viruses invade the host cells, the host's translation system were hijacked by the viruses to fulfill its life cycle. Thus, host cells suspend the translation system and form the SGs to antagonize the invasion of viruses. This paper reviews the production and function of SG, the interaction between viruses and SGs, and the relationship between SGs and virus-induced innate immunity, in order to provide a direction for further research on antiviral targets.

**Keywords:** stress granules, virus, translation, innate immunity

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Key R&D Program of China (2017YFD0501604), by the Natural Science Foundation of China (31630080, 31672537, 32072866) and by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (JQ2020C002)

\*Corresponding authors. Tel/Fax: +86-451-51051708; E-mail: Su Li, lisu@caas.cn, Hua-Ji Qiu, qihuaji@caas.cn

Received: 8 September 2020; Revised: 13 December 2020; Published online: 25 December 2020