

应激颗粒与病毒的相互制约

黄羽, 胡斯奇, 郭斐

中国医学科学院/北京协和医学院病原生物学研究所, 国家卫生健康委员会病原系统生物学重点实验室, 北京 100730

摘要: 哺乳动物细胞受到热休克、氧化应激、营养缺乏或者病毒感染等环境压力时, 能够迅速启动细胞的压力应答机制, 终止细胞内的蛋白翻译, 形成应激颗粒(stress granules, SGs)。SGs 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, 与细胞凋亡以及核功能具有密切联系。尤其是当病毒感染细胞时, SGs 的形成可以使细胞内病毒蛋白翻译水平大大降低, 从而抑制入侵病毒的复制。然而, 病毒在长期进化过程中也衍生出了对抗细胞压力应答的相应机制, 如与 SGs 关键组分相互作用, 甚至切割等方式。本文对 SGs 的组成及诱发机制, 特别是多种病毒诱导 eIF2 α 磷酸化促成 SGs 组装的机制, 以及病毒进化过程中形成的应对措施等方面进行了综述, 旨在进一步阐释病毒感染与应激颗粒形成之间的相互影响和调控, 为人们深入理解人体先天性免疫防御提供参考。

关键词: 应激颗粒; 翻译阻滞; 病毒; 先天性免疫

Interaction between stress granules and viruses

Yu Huang, Siqi Hu, Fei Guo

NHC Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens, Institute of Pathogen Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract: Stress granule (SG) formation is a primary mechanism through which gene expression is rapidly modulated when the eukaryotic cells undergo cellular stresses (including heat shock, oxidative stress, starvation, viral infection). SGs have been proposed to affect mRNA translation and stability, as well as being linked to apoptosis and nuclear processes. Formation of SGs after viral infection result in blockade of viral protein synthesis and viral replication. Not surprisingly, viruses from diverse families have been found to modulate SG formation in infected cells by associating with important SG effector proteins. Here we provide a summary of the current understanding of the mechanism of SG formation, describe the current knowledge on viruses induce and/or modulate SGs in infected cells via phosphorylation of eIF2 α , and regulation of SGs in virus systems. Further, we summarize recent progresses in understanding the relationship between viruses and stress granules in mammalian cells, and suggest that SG formation is an important aspect of the antiviral innate

收稿日期: 2019-03-07; 修回日期: 2019-05-15

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号: 2016YFD0500307FF09)资助[Supported by the National Key Plan for Scientific Research and Development of China (No. 2016YFD0500307FF09)]

作者简介: 黄羽, 博士研究生, 专业方向: 病毒与宿主限制因子相互作用。E-mail: huangyu910730@163.com

通讯作者: 郭斐, 博士, 研究员, 研究方向: 分子病毒学。E-mail: guoafei@ipbcams.ac.cn

DOI: 10.16288/j.yczs.19-020

网络出版时间: 2019/5/17 10:48:01

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20190517.1047.001.html>

immune response.

Keywords: stress granules; translation arrest; virus; innate immunity

当哺乳动物细胞遇到压力环境(如热刺激、电离辐射、低氧、内质网压力和病毒感染等)时,细胞内会发生一系列的应激反应,其中细胞质中会形成一种可逆性动态结构,被称为应激颗粒(stress granules, SGs)。SGs是一种核糖核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)聚集物,包括翻译起始需要的mRNAs、40S核糖体亚基、翻译起始因子以及一些RNA结合蛋白^[1]。病毒感染宿主细胞后在其体内复制,对于宿主而言,无疑是一种强烈的刺激,可促进SGs的聚集;而SGs的形成又能够干扰病毒在宿主细胞内的复制,这是因为所有病毒的复制都无一例外的需要宿主翻译系统的帮助和参与。因此,病毒感染与SGs的形成两者间的相互作用关系对于先天性免疫的调节存在重要意义。本文通过对病毒感染诱导SGs的形成的机制及其相互作用作以总结,以期为人们深入理解先天性免疫调节在宿主抗病毒免疫系统中的作用提供参考。

1 SGs的形成及调节机制

SGs最早是在植物细胞中被发现,当植物细胞受到热刺激后,会出现包含RNA结合蛋白的TIA-1、TIAR以及poly(A)-RNA的细胞质内颗粒物质,被称之为SGs。在20世纪末期,研究发现在真核细胞内,当翻译起始因子eIF2 α 磷酸化后,会导致胞质内出现TIA-1/TIAR阳性的SGs的出现,将未翻译的mRNA隔离,并且这种变化是可逆的^[2]。

在真核细胞内,SGs形成的明显特征为mRNA翻译起始的暂时停滞。所形成的SGs主要包含以下组分:(1)靶向mRNA的翻译起始因子(eIF4G、eIF3、PABPC1、p-eIF2 α 和eIF5a)^[3,4];(2)调控翻译和保护mRNA稳定性的mRNA结合蛋白(TIA-1、TIAR、HuR/ELAVL1、FMRP和Pum1)^[3,5];(3)mRNA代谢有关的蛋白质(G3BP1、G3BP2、p54/rck/DDX6、PMR1、SMN、Staufen1、DHX36、Caprin1、ZBP1、HDAC6和ADAR)^[6-11];(4)信号传递蛋白(mTOR、RACK1和

TRAF2)^[12];(5)干扰素诱导基因的表达产物(interferon-stimulated gene, ISG),如PKR、ADAR1、RNA-sensing RIG-I-like receptors (RIG-I、MDA5和LGP2)、RNase L和OAS χ (6)对SGs的形成有调控作用的蛋白(APOB-EC3G、Ago2、BRF1、DDX3、FAST和TTP等)^[13,14]。

目前研究表明,引发真核细胞SGs生成的机制主要有3种,分别为:eIF2 α 的磷酸化、mTOR的失活以及干扰eIF4F复合物的生成。这其中研究最多的是eIF2 α 的可逆性磷酸化作用。磷酸化状态下的eIF2 α 可与eIF2B稳定结合,这种结合作用使eIF2B不能催化GDP再生成GTP,也就阻碍了翻译起始过程中eIF2-GTP-Met-tRNA^{Met}三元复合物的形成,诱导SGs的形成^[2]。在哺乳动物细胞中,目前共发现了4种能够使eIF2 α 磷酸化的激酶,分别可被不同种类的刺激反应激活。HRI(heme-regulated inhibitor)可被氧化损伤和热刺激激活^[15,16];GCN2(general control non-derepressible 2)的激活可由于氨基酸的缺乏^[17]和紫外辐射损伤^[18]所引起;PKR可被特殊的dsRNA所激活^[19],如病毒RNA复制中间产物等;PERK(PKR-like endoplasmic reticulum (ER) kinase)可被内质网刺激作用激活^[20]。另外,由于eIF2-GTP-Met-tRNA^{Met}三元复合物的缺乏,使翻译起始区域不能被识别,也影响了核糖体大亚基的招募,结果造成了mRNP的累积和聚集^[2]。这也是病毒感染引发细胞内SGs聚集的主要因素。

哺乳动物mTORC1是一种调控细胞代谢、营养分配和促进生长的激酶^[21]。mTORC可对许多底物蛋白产生磷酸化作用,包括eIF4E-binding proteins (4EBPs)。亚硒酸钠(sodium selenite, Se)和雷帕霉素(rapamycin)等药物和饥饿诱导等可明显抑制mTORC的活性。去磷酸化状态下的4EBPs可与eIF4E结合,阻止eIF4E与eIF4G的相互作用^[22],也抑制了翻译的起始,从而导致SGs的聚集。另外,pateamine A和hippuristanol等化合物可抑制RNA解旋酶eIF4E的活性,使其不能与eIF4G相互作用,干扰了eIF4F复合物的形成阻碍了翻译的起始,也是诱发SGs的

重要机制。

压力刺激引起的翻译抑制可快速下调大量帽子结构依赖的翻译起始的蛋白质合成,不过,也有一些 mRNA 可被选择性翻译增强。例如热休克蛋白可被热刺激所诱导,并且其 mRNA 可在高水平的磷酸化 eIF2 α 存在下被翻译^[23,24]。当 eIF2 α 磷酸化导致 eIF2-GTP-Met-tRNA^{Met} 三元复合物的再生延迟时,位于 uORF 下游区的 ATF4 (activating transcription factor 4) 则被翻译合成。ATF4 又可激活 GADD34 (growth arrest and DNA damage-inducible protein 34),与蛋白磷酸酶 1 (protein phosphatase 1, PP1) 一起,催化 eIF2 α 去磷酸化,进而缓解翻译的抑制作用^[25]。

在实验过程中,研究人员通常需要诱导哺乳动物细胞产生 SGs 的聚集,进而探究外界条件对其影响。比较常见的亚砷酸钠就是通过 HRI 磷酸化 eIF2 α ,进而诱导 SGs 的生成^[15];另外,pateamine A 和 hippuristanol 作为 eIF4A 解旋酶的干扰物质,在 48S 复合物形成后,使 mRNA 二级结构不能打开,影响核糖体小亚基通过 mRNA 5'UTR,进而阻滞翻译^[26,27]。过氧化氢以及亚硒酸钠可通过抑制 mTOR 使 4EBP 去磷酸化诱导非经典 SGs,但不导致 eIF2 α 的磷酸化^[28,29]。这种非经典的 SGs 较经典 SGs 相比缺少 eIF3 等分子,其形成机制目前还有待研究。此外,TIA-1/TIAR 和 G3BP1 等 SG 标志蛋白的过表达也可导致 SGs 的产生。

许多 SGs 的组成蛋白可通过翻译后修饰来调节 SGs 的形成,主要包括泛素化^[30]、多聚 ADP 核糖基化(poly (ADP)-ribosylation)^[31]、O 连接的 N 乙酰氨基葡萄糖基化(O-linked N-acetylglucosamination)^[32]、精氨酸脱甲基作用^[33]、类泛素化修饰^[34]、磷酸化及去磷酸化的修饰作用^[8]。结果就导致了一些酶通过这些修饰作用来调节 SGs 的形成,并被招募至 SGs,成为了其组成成分。还有一些酶在免疫信号途径中起了至关重要的作用如 RIG-I、MDA5 和 LGP2 等解旋酶,被招募至 SGs,也印证了 SGs 作为调节抗病毒反应的平台,介导下游信号传递存在的生物学意义^[35]。

SGs 也是相分离(phase separation)的一种存在形式。相分离概念提出主要针对于一些细胞内存在的无膜结构,他们多数由蛋白质或 RNA 蛋白复合物聚集物的方式相对独立的存在于细胞中,主要包括信

号复合物(signaling complexes),突触后聚集物,P 小体(P bodies),细胞核内斑点,应激颗粒等^[36]。在细胞承受外界刺激条件下所形成的 SGs 为无膜聚集结构,其中包括 mRNAs 和与之结合的多种翻译起始因子,以及 RNA 结合蛋白。细胞通过这种相对的隔离方式,将这些重要的翻译原件储存起来,待到刺激因素解除,细胞从这种应激状态恢复后,被 SGs 所隔离的这些翻译起始因子及 RNA 可恢复工作,从而帮助细胞渡过难关^[37]。另外 SGs 可在空间上将某些毒性蛋白和致病成分与细胞内环境相对分离,随后通过 p62 介导的自噬溶酶体途径将其降解,来维持细胞内环境的稳定^[38,39]。

2 病毒与 SGs 的相互作用

从最开始有关 SGs 的形成可抑制病毒复制的报道至今,10 余年的时间里^[40],研究人员将病毒感染与 SGs 形成及其相互作用的关系的研究,已经遍及多种病毒:从简单的正向单链 RNA 病毒,到较复杂的逆转录病毒。许多病毒在复制的不同阶段抑制 SGs 的形成。很多时候病毒抑制 SGs 的生成,目的在于适应病毒自身的复制反应,这也提示 SGs 形成所导致的蛋白质翻译的抑制作用,拥有一定的抗病毒功能。另外一些报道称,SGs 形成为病毒的模式识别分子提供一个平台,募集天然免疫中的重要分子^[14],进而为下游的抗病毒反应传递信号。病毒的感染作为一种强烈的外源刺激,可诱导哺乳动物细胞产生 SGs。下文通过不同病毒家族讨论了其与 SGs 的相互作用关系(表 1)。

2.1 双链 DNA 病毒

许多疱疹病毒科(Herpesviridae)及痘病毒科(Poxviridae)都属于具有包膜的 dsDNA 病毒。单纯性疱疹病毒(herpes simplex virus type 1, HSV1)可通过自身的 vhs (virion host shutoff)蛋白^[41]、US11^[42]、ICP34.5^[43]和 gB (glycoprotein B)^[44]影响 eIF2 激酶的激活作用,从而影响宿主蛋白质的合成。当 HSV-1 感染时,宿主细胞 TIA-1、TIAR 和 TTP 水平上调,但不形成明显的 SGs,主要原因为病毒 RNA 茎环结构可捕获 TIA-1/TIAR 来协助自身的复制^[45];vhs 缺

表 1 病毒与应激颗粒的相互作用

Table 1 Interaction between stress granules and viruses

基因组	病毒家族	病毒	诱导 SGs	抑制 SGs	机制	参考文献
dsDNA	疱疹病毒	HSV-1		√	RNA 茎环结构截获 TIA-1/TIAR	[45]
			√		vhs 缺失可诱导 SGs	[46]
		HSV-2		√	vhs 诱导 eIF2 α 磷酸化依赖的 SG 抑制	[48]
	痘病毒	VV		√	复制工厂隔离 G3BP1、Caprin1、eIF4G 和 eIF4E	[50,51]
			√		I3(与 eIF4G 相互作用)缺乏可激活 PKR	[54]
dsRNA	呼吸科病毒	Rotavirus		√	NSP2、VP2 和 NSP5 将 PABP 转至细胞核	[55]
		MRV	√		早期感染引起 eIF2 α 磷酸化	[57]
				√	非 PKR 依赖, 抑制 SGs 生成	[58]
(+) ssRNA	小 RNA 病毒	PV	√		早期感染引起 SGs	[60]
		EMCV		√	切割 G3BP1	[61]
		CVB3		√	切割 G3BP1	[62]
		TMEV		√	Leader 蛋白抑制 SGs	[65]
		Mengovirus		√	Leader 蛋白抑制 SGs	[66]
		FMDV		√	L 蛋白切割 G3BP1/2	[63]
		EV71	√		蛋白酶 2A 切割 eIF4GI	[64]
	黄病毒	WNV		√	病毒基因组 3'末端截获 TIA-1/TIAR	[69]
		DENV		√	病毒基因组 3'末端截获 TIA-1/TIAR	[72]
					3'UTR 与 G3BP1、G3BP2、Caprin1 和 USP1 相互作用	[73,74]
		TBEV	√		诱导 eIF2 α 磷酸化	[75]
		JEV		√	核心蛋白与 Gaprin1 相互作用	[76]
		HCV		√	感染早期激活 PKR	[77]
				√	GADD34 介导 SGs 解聚	[78]
					DDX3 与病毒 3'UTR 结合	[79]
(+) ssRNA	黄病毒	ZIKV		√	NS4A、CP 和 NS3/NS2B-3 干扰 SGs 产生, 病毒 RNA 和 Capsid 与 G3BP1 相互作用	[80]
				√	eIF2 α 去磷酸化	[81]
	冠状病毒	MHV	√		诱导 eIF2 α 磷酸化	[78]
		TGEV	√		PTB 与 SGs 共定位并利用其复制	[79]
(-) ssRNA	正粘病毒	IAV		√	NS1 与 RAP55 作用, 抑制 PKR	[86,87]
					NP 和 PA-X 抑制 SGs 形成	[88]
					NP 可与 DDX3 共定位	[89]
	弹状病毒	VSV	√		诱导 eIF2 α 磷酸化	[91]
	副黏病毒	RSV	√		诱导激活 PKR	[92]
				√	RSV 隔离 p38-P 和 OGN	[95]
		SeV		√	病毒尾端 RNA 可截获 TIAR	[97]
			√		C 蛋白缺失可形成抗病毒颗粒	[98]

续表 1

基因组	病毒家族	病毒	诱导 SGs	抑制 SGs	机制	参考文献
ssRNA-RT	布尼亚病毒	RVFV	√	√	抑制 Akt/mTOR 信号途径	[100]
		ANDV		√	N 蛋白抑制 PKR 活性	[103]
	丝状病毒	EBOV		√	VP35 抑制 PKR 活性	[104]
		HTLV		√	Tax 与 HDAC6 相互作用	[105]
	逆转录病毒				Tax 蛋白与 USP10 作用	[106]
		HIV-1		√	Staufen1 和 Gag 抑制 SGs 聚集	[107]
					eEF2、G3BP1 与 Gag 相互作用	[109]
					Gag 与 eIF4E 作用,降低 4EBP1 的去磷酸化,促进 SGs 的解聚	[111]
			√		NC 蛋白可激活 PKR,并与 G3BP1 和 TIAR1 的相互作用(Staufen 1 抑制)	[112]
		HIV-2	√		gRNA 与 TIAR 作用	[113]

失的 HSV-1 感染细胞后,则可通过激活 PKR 引起 SGs 的聚集^[46,47]。Finnen 及其同事报道,感染 HSV-2 可下调亚硝酸盐诱导的 SGs,而对于 pateamine A 诱导的 SGs 则没有作用^[48]。这种抑制亚硝酸盐诱导的 SGs 作用也依赖于 vhs,感染 vhs 缺失的 HSV-2 突变体则可在感染后期诱导 SGs 的形成^[49]。

痘苗病毒(vaccinia virus, VV),是痘病毒科(*Poxviridae*)家族的一员,其在宿主细胞复制过程中在胞质内形成大颗粒,被称作病毒 DNA 工厂,其中招募了许多 SG 蛋白质,如 G3BP1、Caprin1、eIF4E、PABP (poly (A)-binding protein)以及 eIF4G^[50,51]。VV 将这些蛋白利用在自身复制的不同阶段,如 G3BP1/Caprin1 复合物可增强 VV 的转录^[50];病毒翻译的起始依赖 eIF4E/eIF4G/PABP;另外,病毒蛋白 I3 可与 eIF4G 相互作用,从而招募病毒 ssDNA^[52],这都说明了 SG 的组分对于 VV 的转录和翻译都有协助作用。然而,TIA-1 并没有出现在这个病毒 DNA 工厂中^[53];当利用缺失 E3L 的突变体 VV 感染宿主细胞时,则可激活 PKR,导致形成含有 TIA-1、eIF3b、G3BP1 和 USP10 的大颗粒,由于其具有抑制病毒复制的功能,所以称之为抗病毒颗粒(antiviral stress granules, avSGs)^[54]。

2.2 双链 RNA 病毒

呼吸孤病毒科(*Reoviridae*)为包含 9~12 条 dsRNA 基因组的无包膜病毒。典型的代表为轮状病毒

(rotavirus),其感染宿主细胞同样可引起宿主蛋白质合成的抑制。由于大量病毒 dsRNA 在宿主细胞内生成,激活了 PKR 引起 eIF2 α 的磷酸化,但由于 SGs 的核心成分 PABP 从胞质向细胞核发生了转移,胞质内 SG 聚集受阻^[55,56]。相反,哺乳动物正呼肠孤病毒(mammalian orthoreovirus, MRV)可在感染早期(脱壳后和 mRNA 转录之间)能够诱导 SG 的形成,这种 SG 的形成依赖于 eIF2 α 的磷酸化,对病毒的复制也有促进作用^[57]。而到了 MRV 感染的晚期,尽管 eIF2 α 的磷酸化水平还很高,但 SG 的形成水平则有所降低^[58]。还有研究报道 SGs 可招募病毒非结构蛋白 μ NS 与 G3BP1 产生相互作用,进而干扰 SGs 的聚集形成,在 G3BP1 敲除的细胞中,MRV 的复制效率明显提升^[59]。

2.3 单股正链 RNA 病毒

小 RNA 病毒科(*Picornaviridae*)的所有成员都是无包膜病毒颗粒。脊髓灰质炎病毒(poliovirus, PV)蛋白酶 2A 可在感染早期诱导 SGs 生成^[60],而到了感染晚期,PV 3C 蛋白酶切割 G3BP1^[61],则可能导致了此类 SG 的解聚。但在 PV 感染的晚期,还有一种细胞质颗粒稳定存在,其组成不是典型的 SGs,包含病毒 RNA 和 TIA-1,但不包括 eIF4G 和 PABP^[62]。脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)、柯萨奇病毒(coxsackievirus B3, CVB3)也通过切割 G3BP1 来干扰 SGs 的形成^[63,64]。小鼠脑脊髓炎病毒

(Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV)则通过表达 leader (L)蛋白与 G3BP1 产生稳定的相互作用,来干扰 SG 的合成^[65]。门戈病毒(mengovirus) L 蛋白的锌指结构域突变后,则导致了 PKR 依赖的 G3BP1 聚集,说明 G3BP1-Caprin1-PKR 复合物在门戈病毒感染相关的抗病毒免疫反应中有重要的作用^[66]。手足口病病毒(foot-and-mouth disease virus, FMDV)则通过 L 蛋白来切割 G3BP1 和 G3BP2 抑制 SGs 的生成^[67];而 EV71 可通过蛋白酶 2A 来切割 eIF4GI 来诱导非经典的 SGs 生成,却抑制了经典的 SGs 的生成^[68]。

黄病毒科(*Flaviviridae*)是一类包膜病毒,西尼罗河病毒(West Nile virus, WNV)为此类病毒家族中首次报道的具有抑制 SG 聚集的成员,其病毒基因组 3'茎环结构可与 TIA-1 和 TIAR 相互作用,抑制 SG 的形成^[69],而嵌和 WNV W956IC 则通过激活 PKR,在感染早期引起大量的 SGs 的形成^[70]。不过,在 WSN 感染后期,可通过激活 mTOR 来解除对翻译的抑制,有利于病毒的复制^[71]。另外, Xia 等^[72]报道登革病毒(dengue virus, DENV)感染的 A549 细胞可诱导非 TIA-1 依赖的 G3BP1 的聚集。蛋白组学分析显示, G3BP1、G3BP2、Caprin1 和 USP10 与 DENV 2 sfRNA (subgenomic flavivirus RNAs, sfRNA)相互作用,并且 G3BP1、G3BP2 和 Caprin1 通过调控 ISG mRNA 的转录,有利于 DENV 的复制^[73,74]。森林脑炎病毒(tick-borne encephalitis virus, TBEV)感染宿主细胞后将 TIA-1 和 TIAR 招募至其复制的位点,形成包含 G3BP1、eIF3 和 eIF4B 的 SGs^[75]。另一方面,日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)核心蛋白可通过与 Caprin 1 相互作用,从而隔离 G3BP1 和 USP10,导致 SG 形成受阻^[76]。

与上述黄病毒的作用方式略有不同, HCV 是通过控制 eIF2 α 的磷酸化来实现其对于 SGs 形成的调控。Garaigorta 等^[77]的研究表明 HCV 感染宿主细胞可引起 PKR 依赖的 SGs 聚集,且 TIA-1, TIAR 和 G3BP1 对于 HCV 的复制周期具有重要调控作用。另外, Ruggieri 等^[78]研究表明, HCV 感染宿主细胞,早期可以迅速诱导 SGs 的产生,在感染的后期又出现 SGs 解聚的现象,这一系列的变化依赖于 eIF2 α 磷酸化水平的变化。HCV 感染前期的 SGs 聚集是由于细胞内病毒 dsRNA 激活了 PKR,促进了 eIF2 α 的

磷酸化水平;而 SGs 的解聚则是由于 eIF2 α 的去磷酸化,这种变化是通过蛋白磷酸酶 1 (PP1)和 GADD34 的作用^[77]。还有报道称, SGs 的另一种成分 DDX3 可与 HCV 3'UTR 和 IKK α 相结合,并激活 IKK α ,诱导 LD 产生基因表达^[79],从而达到抗病毒的作用。这些发现解释了在 HCV 感染过程中 SGs 产生水平波动的现象。寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)作为近几年的新发病毒广受关注, ZIKV 感染宿主细胞,可引起 eIF2 α 磷酸化水平的增高,整体翻译水平的抑制,但并没有明显 SGs 聚集。病毒蛋白 NS3 和 NS4A 与细胞整体的翻译抑制有关,而病毒 capsid protein、NS3/NS2B-3 和 NS4A 干扰 SG 的聚集,而 G3BP1、TIAR、Caprin-1 与 ZIKV 在宿主细胞内的复制有关,且 G3BP1 与病毒基因组 RNA 和 Capsid 相互作用。这些表明 ZIKV 利用多种病毒组分来抑制 SG 的形成,从而促进自身的复制^[80]。另外一篇报道显示, ZIKV 可通过 eIF2 α 的去磷酸化来抑制亚砷酸钠引起的 SGs 聚集;而对于亚砷酸钠和 PatA 诱导的 SGs 没有抑制作用^[81]。

冠状病毒家族是一类有包膜的病毒。已有报道显示,鼠肝炎冠状病毒(mouse hepatitis coronavirus, MHV)和猪传染性胃肠炎病毒(transmissible gastroenteritis virus, TGEV)引起 TIA-1/TIAR 的聚集和 eIF2 α 的磷酸化^[82,83]。MHV 在感染早期 SGs 的聚集,而 TGEV 则是感染的晚期引起 SG 聚集。在 TGEV 感染时,多聚嘧啶区结合蛋白(polypyrimidine tract-binding protein, PTB)被重新分配于细胞质中,与病毒的基因组 RNA 和亚基因组 RNA 共同聚集于包含有 TIA-1/TIAR 的聚集体中。中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)病毒(MERS-CoV)可通过结合 dsRNA,抑制 PKR 介导的 eIF2 α 的磷酸化来抑制 SGs 的形成,但缺乏 4a 和 4b 的 MERS-CoV (MERS-CoV- Δ p4)则可诱导 SGs 的生成^[84]。

甲病毒属的基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)非结构蛋白 nsP3 可同 nsP1、dsRNA 一起稳定定位于包含有 G3BP1/2 的 SGs 内,并靠近核膜和核孔蛋白 Nup98,限制了病毒的复制^[85]。

2.4 单股负链 RNA 病毒

正粘病毒科(*Orthomyxoviridae*)家族为一类包含反向 ssRNA 基因组的包膜病毒。流感病毒 A (in-

fluenza A virus, IAV)通过表达非结构蛋白 NS1 来抑制 PKR 的活性,进而抑制 SGs 的聚集,如感染 NS1 缺失或突变的 IAV,则可诱导形成 SGs^[86]。NS1 介导的 SGs 的抑制作用,依赖于 NS1 与 RNA 相关蛋白 55 (RNA associated protein 55, RAP55)的相互作用^[87]。除了 NS1,IAV 的 NP 和 PA-X 都能通过非 eIF2 α 磷酸化依赖的方式来抵抗 SGs 的聚集^[88]。此外,当感染 IAV 后,DDX3 可与 NP 相互作用,并调节 IFN 的产生及 SGs 的聚集;当感染宿主的 IAV 缺失 NS1,DDX3 还能够与产生的 SGs 共定位^[89];DDX6 也可结合病毒 RNA,促进 RIG-I 介导的干扰素应答反应,起到抗病毒作用^[90]。

水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)属于弹状病毒科(*Rhabdoviridae*),感染宿主细胞可诱导 eIF2 α 磷酸化,并促进 SG 样颗粒形成聚集。这种 SG 样颗粒包含 TIA-1、TIAR、PCBP2、病毒复制蛋白和 RNA,但缺少 eIF3 和 eIF4A^[91]。

副黏病毒科(*Paramyxoviridae*)家族由一类包膜病毒组成。呼吸道合胞体病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)的感染可以引起 PKR 介导的 SGs 聚集,而这种变化又能够促进 RSV 的复制^[92]。RSV 感染人上皮细胞可产生一种细胞质包涵体(cytoplasmic inclusion bodies, IBs)其中包含多种病毒蛋白,RSV 利用这种结构来调节病毒的复制^[93]。这种 IBs 中包含了 SGs 的组成成分 HuR、MDA5 和 MAVS,病毒通过这种方式,抑制了 IFN 的产生^[94]。另有报道称,RSV 的感染可利用形成 IBs 隔离磷酸化的 p38 和 O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT),从而抑制了 MAPK-activated protein kinase 2 (MK2)途径,也就抑制亚砷酸钠诱导的 SGs 聚集^[95]。麻疹病毒(Measles virus, MeV)可通过病毒蛋白 C 和 V 来影响宿主的先天性免疫和适应性免疫^[96]。并且,当蛋白 C 缺失的 MeV 感染宿主细胞时,可诱导 PKR 依赖的 SGs 聚集,而野生型的 MeV 则不能。但是,野生型 MeV 感染 ADAR1 敲除细胞则可诱导 SGs 的产生^[13]。仙台病毒(sendai virus, SeV)感染可以引起轻微的 SGs 的聚集,而病毒 3'末端反向基因组 RNA 的转录产物,可与 TIAR 相互作用,而下调 SGs 的生成^[97]。另外,还有研究报道仙台病毒 C 蛋白在影响 SGs 聚集和 IFN 产生上有重要作用,当用缺失 C

蛋白的 SeV 感染宿主细胞,会产生包含 RIG-I 和病毒 RNA 片段的 SG 样结构^[98]。

布尼亚病毒家族由许多基因组为(-)ssRNA 的包膜病毒组成。这类病毒的特点是需要一种“帽子”结构来协助起始 mRNA 合成,这个“帽子”是从宿主 mRNA 上获取来的。首先,病毒 N 蛋白与“帽子”结合,由 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)的核酸内切酶 domain 将宿主 mRNA“帽子”切下,作为引物来进行病毒 mRNA 的合成^[99]。裂谷热病毒(rift valley fever virus, RVFV)可下调 Akt/mTOR 信号途径,从而增加 4EBP1/2 蛋白的活性来抑制翻译过程,可引起短暂的 SGs 聚集,而这种 SGs 的聚集也可能为病毒获取“帽子”结构提供便利^[100]。另外,布雅病毒家族病毒蛋白也像其他病毒一样,进化出了下调 PKR 活性和抑制 IFN 产生的机制。Hantaviruses 和 Phleboviruses 中 S 片段的非结构蛋白可抑制 IFN 反应^[101,102];汉坦病毒(Andes Hantavirus, ANDV)的衣壳 N 蛋白可抑制 PKR 的二聚化,并影响其激活^[103]。

另外,丝状病毒科(*Filoviridae*)家族的埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)是一种包膜病毒,当其感染宿主,SGs 成分 Staufen1 可与病毒基因组 RNA 的 3'和 5'外显子区域结合,并与结构蛋白 NP、VP30 和 VP35 等产生结合作用,从而促进病毒基因组 RNA 的合成^[104]。

2.5 逆转录病毒

逆转录病毒都是含有正向 ssRNA 的包膜病毒,通过逆转录合成 cDNA 并整合到宿主基因组 DNA 上。人 T 细胞白血病病毒(human T-cell leukemia virus, HTLV-1)是一种致癌的反转录病毒,可通过病毒蛋白 Tax 与组蛋白脱乙酰酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6)的相互作用抑制 SGs 的形成,HDAC6 是 SGs 的组成成分^[105]。另有报道称,Tax 可与 USP10 相互作用来抑制 SGs 的生成^[106]。另外,人免疫缺陷病毒 1 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)感染宿主细胞可通过形成包含 Staufen1 的 HIV-1 依赖的核糖核蛋白(staufen1-containing HIV-1-dependent ribonucleoproteins, SHRNP)来明显的抑制 SGs 的形成^[107]。核定位信号(nuclear localization signal,

NLS)突变的 Sam68 能够诱导应激颗粒的形成, 在 HIV-1 感染过程中, Sam68 突变体特异的与 HIV-1 nef mRNA 发生相互作用, 将 nef mRNA 募集到应激颗粒中, 抑制了 nef 蛋白表达, 最终导致 HIV-1 复制受阻^[108]。并且, HIV-1 Gag 可通过非 eIF2 α 磷酸化依赖的方式来抑制 SGs 的聚集。HIV-1 capsid 的 N 末端可通过与 eEF2 的相互作用来行使抵抗 SGs 形成的作用, 若 eEF2 缺失, 不仅 SGs 的形成受到抑制, HIV-1 的在宿主细胞内的产生及感染性也会受到影响; HIV-1 Gag 也可与 G3BP1 相互作用, 来干扰 SGs 的生成^[109], 且 G3BP1 可与巨噬细胞内 HIV-1 未剪切的 mRNA (gRNA) 形成相互作用, 来抑制病毒的复制^[110]。HIV-1 Gag 对于不同类型刺激产生的 SGs 的作用机理是有差异的。亚硒酸钠(Se)诱导宿主细胞可 4EBP1 介导产生的翻译抑制, 形成非经典的 SGs^[28]。Cinti 及其同事有报道显示, 当 HIV-1 感染 Se 诱导的宿主细胞时, HIV-1 Gag 可通过与 eIF4E 相互作用, 来降低 4EBP1 的去磷酸化, 进而促进 SGs 的解聚^[111]。另有最新报道表示, HIV-1 NC (nucleocapsid)蛋白过表达可引起细胞内 mRNA 聚集进而激活 PKR, 并与 G3BP1 和 TIAR1 的相互作用来诱导含有 eIF3 的一型经典的 SGs, 并不会被前文所述的 Capsid 蛋白以及 Gag 全长蛋白所解聚; 而宿主因子 Staufen 1 可与 NC 产生相互作用, 来调节 PKR 的反应, 抑制 NC 诱导的 SGs 的产生^[112]。与 HIV-1 相反, HIV-2 则通过 gRNA 招募 TIAR 来诱导 SGs 的生成^[113]。

综上所述, 多种病毒在感染早期, 可引起 PKR 的激活, 进而形成 eIF2 α 的磷酸化作用, 如 MRV、PV、HCV 和 MHV 等; 另外, RVFV 也可通过下调 Akt/mTOR 通路, 来引起 SGs 的快速聚集。而在病毒与宿主间千万年的作用中, 也进化出了多种措施来调节这种翻译抑制的限制作用, 其中一些可与 SGs 核心成分相互作用, 比较有代表性的包括 HSV-1 和 WNV 的 RNA 茎环结构可与 TIA-1 相互做用; MRV、IHKV 和 HIV-1 Gag 等多种病毒可结合 G3BP1; VV 与 eIF4G 的相互结合; EBOV、HIV-1 等与 Staufen1 的相互作用等都可引起 SGs 的解聚或抑制其聚集; 另外, MERS 和 ANDV 等还可通过抑制 PKR 二聚化的方式来影响 SGs 的聚集; PV 和 TMEV 等

则进化出了切割 G3BP1 的酶活性来阻止 SGs 对病毒复制的限制作用。通过对多种病毒的研究, 研究人员也发现, 当对病毒进行适当改造后, 如 vhs 缺失的 HSV-1, E3L 缺失的 VV 等, 则恢复了诱导 SGs 生成的特性, 这些研究也为人们日后应对病毒感染提供了更多的提示和研究靶点。

3 应激颗粒与抗病毒先天性免疫

许多研究都指出, 病毒感染引起的 SGs 的形成与抗病毒先天性免疫存在着千丝万缕的联系。宿主抗压力应答的过程中, 或多或少都会有先天性免疫相关蛋白成分的参与, 有些蛋白成分还起到至关重要的作用。病毒感染诱导 SGs 与天然免疫概况如图 1 所示。

PKR 是一个典型的干扰素应答蛋白分子, 它能够识别病毒的 dsRNA 及 5'ppp RNA, 感知细胞内病毒核酸的存在情况, 介导下游的干扰素反应。与此同时, PKR 的活化诱导了 eIF2 α 的磷酸化, 阻滞了细胞内的翻译进程, 引起应激颗粒的产生。此外, PKR 在细菌和双链 RNA 病毒感染时, 还可以激活炎性小体和巨噬细胞的应答作用, 引起细胞因子 IL-1b 和 HMGB1 的释放^[114]。在先天性免疫的转录应答中, PKR 也发挥着重要作用^[115]。

胞质内的 dsRNA 及 5'ppp-RNA 还可被模式识别分子 MDA5 及 RIG-I 所识别, 这些都是 SGs 的组成成分^[116]。病毒 RNA 经 MDA5, RIG-I 或 LGP2 识别后, 将信号传递至线粒体外膜上的 MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), 而后将信号传递至 IKK 和 TBK-1, 导致转录因子 NF- κ B 和 IRF3 的激活, 从而导致抗病毒的 IFN 及其他炎症因子的转录, 而后激活 ISGs 表达, 行使抗病毒免疫的功能。这表明, 病毒诱导的 SGs 在细胞内提供了一个模式识别分子的平台, 调控着下游信号的传导^[117]。

IFN 的诱导表达在先天性免疫应答中有着举足轻重的地位, 而由 ISG 编码的诱导 IFN 信号途径的相关蛋白, 很多都被招募至 SGs 中, 并调控着 SG 的形成, SGs 也为宿主的抗病毒反应搭建起了一个平台^[118]。除了上文提到的 PKR、RIG-I 和 MDA5, 还有经 IFN 诱导产生的 OASs, 可识别 dsRNA, 而

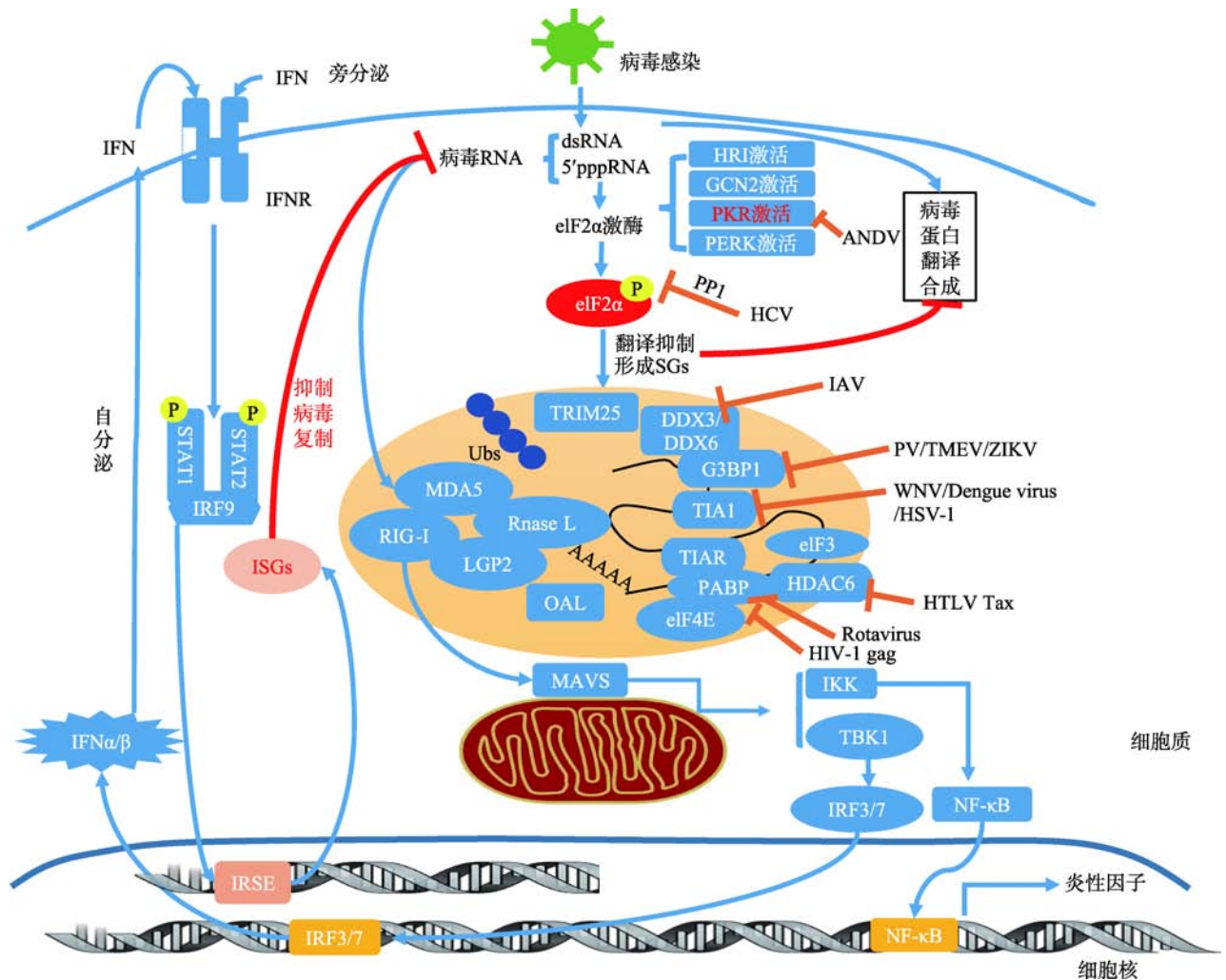


图 1 病毒感染诱导 SGs 形成及诱发先天性免疫反应机制图

Fig. 1 Mechanism of how virus infection induces SG formation and innate immune responses

病毒感染细胞后,病毒基因组 RNA 激活 PKR,使 eIF2 α 磷酸化,抑制翻译的起始,从而抑制了病毒蛋白的合成,也诱发 SGs 的形成。SGs 的组成成分多样,包含病毒 RNA、RNA 结合蛋白和翻译起始因子等,尤其还包括许多先天性免疫模式识别分子(MDA5/RIG-I/LDP2 等);这些模式识别分子可结合病毒 RNA,进而将信号传递至线粒体外膜上的 MAVS,激活 TBK1/IKK 的磷酸化,从而使转录因子 IRF3/7 以及 NF- κ B 入核,激活 I 型干扰素和一些炎症因子的表达和分泌;干扰素经自分泌或旁分泌与细胞膜干扰素受体结合后,激活胞内的 STAT1/2 磷酸化,而后同 IRF9 一起入核,识别 IRSE 区域,激活表达多种 ISGs,产生抗病毒作用。另外,OAS/RNase L 也是 SGs 的组成成分,可切割病毒 RNA,被切割后的病毒 RNA 也可被模式识别分子识别,进一步活化抗病毒免疫通路。病毒也通过多种方式来拮抗这种抗病毒作用,如 ANDV 可抑制 PKR 的二聚化,HCV 可通过 PP1 来去除 eIF2 α 的磷酸化,PV/TMEV/ZIKV 等可切割 G3BP1,以及多种病毒可通过与 SGs 的成分结合的方式来拮抗 SGs 的形成。OAS: 2',5'-oligoadenylate synthetase; IRSE: interferon stimulated response element; IRF: interferon regulatory factor; RIG-I: retinoic acid inducible gene I; STAT: signal transducer and activator of transcription; IFNR: interferon receptor; IRF: interferon regulatory factor; ISG: interferon-stimulated gene; MDA5: melanoma differentiation-associated protein 5; NF- κ B: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; TRIM25: tripartite motif-containing protein 25; TIA1: T cell restricted intracellular antigen-1; TIAR: TIA1-related protein; PABP: poly(A)-binding protein; G3BP1: Ras-GTPase-activating protein SH3-domain-binding protein 1.

后催化 ATP 产生 2-5A,从而激活 SG 组成成分 RNase L 对于 dsRNA 的降解。ADAR1 也可被 IFN 诱导,并包含于 SGs 中,可将 dsRNA 的 A 转化为 I,从而改变病毒 dsRNA,干扰病毒的复制^[119]。

综上所述不难发现,细胞的压力应答,在各方面都与先天性免疫有着千丝万缕的联系,而这其中的机制目前仍不甚明朗,有待于后期的研究来揭示细胞中各类先天性免疫信号通路与细胞压力应答

之间的联系及其在功能上的相互影响。

4 结语与展望

在病毒感染引起的细胞各类应答反应中, 压力应答仍旧是一类相对较新的领域。虽然目前已经有大量的关于各类病毒对应激颗粒操纵的报道, 但是目前人们对这其中分子水平作用机制仍然知之甚少。宿主感染病毒引发 SGs 生成, 限制病毒的复制, 而病毒在与宿主上万年的博弈中, 也进化出来克制这种限制, 甚至将其利用于自身复制的相关机制; 人们在逐渐清楚了病毒通过 SGs 与宿主之间的相互作用关系的过程中, 可扬长避短的寻找抗病毒治疗的异性药物靶点为后期临床应用提供更多信息。

目前已知 SGs 在许多层面上都与先天性免疫相互关联, 因此, 在对于应激颗粒的研究中可能会发现一些在抗病毒治疗中具有价值的广谱的作用位点。由药物诱发的经 PKR 或 eIF2 α 磷酸化生成的 SGs, 有望控制病毒感染。体外实验已经证明, eIF4A 解旋酶抑制剂 hippuristanol 可抑制卡里色病毒(caliciviruses)^[120]; pateamine A 可抑制流感病毒 A (influenza A virus)的复制^[88]。不过, 这些药物对于未感染细胞的毒性影响限制了其发展。

在过去的十几年中, 相关研究多围绕于病毒与 SGs 之间的相互影响, 主要着重于其对于 IFNs 和 ISGs 的影响来确定 SGs 的抗病毒作用。而对于病毒引起的翻译起始的抑制和随后 SGs 的形成对于获得性免疫的激活的影响几乎还是空白。有意思的是, 向树突状细胞中转染 poly (I:C)并不会引起整个细胞翻译水平的下降, 这与其他细胞有很大的区别^[121]。抗原提呈细胞或淋巴细胞这类免疫细胞与非免疫细胞在诱导和调控翻译存在着什么不同? TIA1 (T cell-restricted intracellular antigen 1)是 T 细胞毒性颗粒的组成部分, 也参与细胞凋亡的过程, 这是不是暗示着 SGs 的形成与获得性免疫通路有着某种联系, 许多未知还等待着人们去探索。

参考文献(References):

- [1] Buchan JR, Parker R. Eukaryotic stress granules: the ins and out of translation. *Mol Cell*, 2009, 36(6): 932–941. [DOI]
- [2] Kedersha NL, Gupta M, Li W, Miller I, Anderson P. RNA-binding proteins TIA-1 and TIAR link the phosphorylation of eIF-2 α to the assembly of mammalian stress granules. *J Cell Biol*, 1999, 147(7): 1431–1442. [DOI]
- [3] Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(2): 113–127. [DOI]
- [4] Anderson P, Kedersha N. Stressful initiations. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 16): 3227–3234. [DOI]
- [5] Anderson P, Kedersha N. RNA granules. *J Cell Biol*, 2006, 172(6): 803–808. [DOI]
- [6] Hua Y, Zhou J. Modulation of SMN nuclear foci and cytoplasmic localization by its C-terminus. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(19–20): 2658–2663. [DOI]
- [7] Thomas MG, Martinez Tosar LJ, Desbats MA, Leishman CC, Boccaccio GL. Mammalian staufen 1 is recruited to stress granules and impairs their assembly. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 4): 563–573. [DOI]
- [8] Tourrière H, Chebli K, Zekri L, Courselaud B, Blanchard JM, Bertrand E, Tazi J. The RasGAP-associated endoribonuclease G3BP assembles stress granules. *J Cell Biol*, 2003, 160(6): 823–831. [DOI]
- [9] Wilczynska A, Aigueperse C, Kress M, Dautry F, Weil D. The translational regulator CPEB1 provides a link between dcp1 bodies and stress granules. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 5): 981–992. [DOI]
- [10] Yang F, Peng Y, Murray EL, Otsuka Y, Kedersha N, Schoenberg DR. Polysome-bound endonuclease PMR1 is targeted to stress granules via stress-specific binding to TIA-1. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(23): 8803–8813. [DOI]
- [11] Chalupníková K, Lattmann S, Selak N, Iwamoto F, Fujiki Y, Nagamine Y. Recruitment of the RNA helicase RHAU to stress granules via a unique RNA-binding domain. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 35186–35198. [DOI]
- [12] Wippich F, Bodenmiller B, Trajkovska MG, Wanka S, Aebersold R, Pelkmans L. Dual specificity kinase DYRK3 couples stress granule condensation/dissolution to mTORC1 signaling. *Cell*, 2013, 152(4): 791–805. [DOI]
- [13] Okonski KM, Samuel CE. Stress granule formation induced by measles virus is protein kinase PKR dependent and impaired by RNA adenosine deaminase ADAR1. *J Virol*, 2012, 87(2): 756–766. [DOI]
- [14] 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.

[1] Buchan JR, Parker R. Eukaryotic stress granules: the ins and

- PLoS One*, 2012, 7(8): e43031. [DOI]
- [15] McEwen E, Kedersha N, Song B, Scheuner D, Gilks N, Han A, Chen JJ, Anderson P, Kaufman RJ. Heme-regulated inhibitor kinase-mediated phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 inhibits translation, induces stress granule formation, and mediates survival upon arsenite exposure. *J Biol Chem*, 2005, 280(17): 16925–16933. [DOI]
- [16] Lu L, Han AP, Chen JJ. Translation initiation control by heme-regulated eukaryotic initiation factor 2 α kinase in erythroid cells under cytoplasmic stresses. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(23): 7971–7980. [DOI]
- [17] Sheree A, Wek SZ, Wek RC. The histidyl-tRNA synthetase-related sequence in the eIF-2 α protein kinase GCN2 interacts with tRNA and is required for activation in response to starvation for different amino acids. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(8): 4497–4506. [DOI]
- [18] Jing D, HPH, Brian R. Activation of GCN2 in UV-irradiated cells inhibits translation. *Curr Biol*, 2002, 12(15): 1279–1286. [DOI]
- [19] García MA, Meurs EF, Esteban M. The dsRNA protein kinase PKR: virus and cell control. *Biochimie*, 2007, 89(6–7): 799–811. [DOI]
- [20] Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell*, 2000, 5(5): 897–904. [DOI]
- [21] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. MTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21–35. [DOI]
- [22] von der Haar T, Gross JD, Wagner G, McCarthy JE. The mRNA cap-binding protein eIF4E in post-transcriptional gene expression. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11(6): 503–511. [DOI]
- [23] Panniers R. Translational control during heat shock. *Biochimie*, 1994, 76: 737–747. [DOI]
- [24] Thomas MG, Loschi M, Desbats MA, Boccaccio GL. RNA granules: the good, the bad and the ugly. *Cell Signal*, 2011, 23(2): 324–334. [DOI]
- [25] Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Jungreis R, Harding HP, Ron D. Stress-induced gene expression requires programmed recovery from translational repression. *EMBO J*, 2003, 22(5): 1180–1187. [DOI]
- [26] Dang Y, Kedersha N, Low WK, Romo D, Gorospe M, Kaufman R, Anderson P, Liu JO. Eukaryotic initiation factor 2 α -independent pathway of stress granule induction by the natural product pateamine A. *J Biol Chem*, 2006, 281(43): 32870–32878. [DOI]
- [27] 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 α phosphorylation. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(10): 4212–4219. [DOI]
- [28] Fujimura K, Sasaki AT, Anderson P. Selenite targets eIF4E-binding protein-1 to inhibit translation initiation and induce the assembly of non-canonical stress granules. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(16): 8099–8110. [DOI]
- [29] Emara MM, Fujimura K, Sciaranghella D, Ivanova V, Ivanov P, Anderson P. Hydrogen peroxide induces stress granule formation independent of eIF2 α phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(4): 763–769. [DOI]
- [30] Kwon S, Zhang Y, Matthias P. The deacetylase HDAC6 is a novel critical component of stress granules involved in the stress response. *Gene Dev*, 2007, 21(24): 3381–3394. [DOI]
- [31] Leung AK, Vyas S, Rood JE, Bhutkar A, Sharp PA, Chang P. Poly(ADP-ribose) regulates stress responses and microRNA activity in the cytoplasm. *Mol Cell*, 2011, 42(4): 489–499. [DOI]
- [32] Ohn T, Kedersha N, Hickman T, Tisdale S, Anderson P. A functional RNAi screen links O-GlcNAc modification of ribosomal proteins to stress granule and processing body assembly. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(10): 1224–1231. [DOI]
- [33] Tsai WC, Gayatri S, Reineke LC, Sbardella G, Bedford MT, Lloyd RE. Arginine demethylation of G3BP1 promotes stress granule assembly. *J Biol Chem*, 2016, 291(43): 22671–22685. [DOI]
- [34] Jayabalan AK, Sanchez A, Park RY, Yoon SP, Kang GY, Baek JH, Anderson P, Kee Y, Ohn T. NEDDylation promotes stress granule assembly. *Nat Commun*, 2016, 7: 12125. [DOI]
- [35] Kedersha N, Ivanov P, Anderson P. Stress granules and cell signaling: more than just a passing phase? *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(10): 494–506. [DOI]
- [36] Boeynaems S, Alberti S, Fawzi NL, Mittag T, Polymenidou M, Rousseau F, Schymkowitz J, Shorter J, Wolozin B, Van Den Bosch L, Tompa P, Fuxreiter M. Protein phase separation: a new phase in cell biology. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(6): 420–435. [DOI]
- [37] Takahara T, Maeda T. Transient sequestration of TORC1 into stress granules during heat stress. *Mol Cell*, 2012, 47(2): 242–252. [DOI]
- [38] Buchan R, Kolaitis RM, Taylor JP, Parker R. Eukaryotic stress granules are cleared by autophagy and Cdc48VCP function. *Cell*, 2013, 153(7): 1461–1474. [DOI]
- [39] Chitiprolu M, Jagow C, Tremblay V, Bondy-Chorney E, Paris G, Savard A, Palidwor G, Barry FA, Zinman L,

- Keith J, Rogaeva E, Robertson J, Lavallée-Adam M, Woulfe J, Couture JF, Côté J, Gibbings D. A complex of C9ORF72 and p62 uses arginine methylation to eliminate stress granules by autophagy. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2794. [DOI]
- [40] McInerney GM, Kedersha NL, Kaufman RJ, Anderson P, Liljeström P. Importance of eIF2 α phosphorylation and stress granule assembly in alphavirus translation regulation. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(8): 3753–3763. [DOI]
- [41] 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. *J Virol*, 2013, 87(6): 3271–3276. [DOI]
- [42] Cassady KA, Gross M. The Herpes Simplex virus type 1 U(S)11 protein interacts with protein kinase R in infected cells and requires a 30-amino-acid sequence adjacent to a kinase substrate domain. *J Virol*, 2002, 76(5): 2029–2035. [DOI]
- [43] He B, Gross M, Roizman B. The γ 134.5 protein of herpes simplex virus 1 complexes with protein phosphatase 1 α to dephosphorylate the α subunit of the eukaryotic translation initiation factor 2 and preclude the shutoff of protein synthesis by double-stranded RNA-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 94(3): 843–848. [DOI]
- [44] Mulvey M, Arias C, Mohr I. Maintenance of endoplasmic reticulum (ER) homeostasis in herpes simplex virus type 1-infected cells through the association of a viral glycoprotein with PERK, a cellular ER stress sensor. *J Virol*, 2007, 81(7): 3377–3390. [DOI]
- [45] Esclatine A, Taddeo B, Roizman B. Herpes simplex virus 1 induces cytoplasmic accumulation of TIA-1/TIAR and both synthesis and cytoplasmic accumulation of tristetraprolin, two cellular proteins that bind and destabilize AU-rich RNAs. *J Virol*, 2004, 78(16): 8582–8592. [DOI]
- [46] 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 late mRNAs independently of suppressing protein kinase R and stress granule formation. *J Virol*, 2016, 90(13): 6049–6057. [DOI]
- [47] Burgess HM, Mohr I. Defining the role of stress granules in innate immune suppression by the herpes simplex virus 1 endoribonuclease VHS. *J Virol*, 2018, 92(15): e00829–18. [DOI]
- [48] Finnen RL, Pangka KR, Banfield BW. Herpes simplex virus 2 infection impacts stress granule accumulation. *J Virol*, 2012, 86(15): 8119–8130. [DOI]
- [49] Finnen RL, Hay TJ, Dauber B, Smiley JR, Banfield BW. The herpes simplex virus 2 virion-associated ribonuclease vhs interferes with stress granule formation. *J Virol*, 2014, 88(21): 12727–12739. [DOI]
- [50] 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. *J Biol Chem*, 2004, 279(50): 52210–52217. [DOI]
- [51] Katsafanas GC, Moss B. Linkage of transcription and translation within cytoplasmic poxvirus DNA factories provides a mechanism to coordinate viral and usurp host functions. *Cell Host Microbe*, 2007, 2(4): 221–228. [DOI]
- [52] Zaborowska I, Kellner K, Henry M, Meleady P, Walsh D. Recruitment of host translation initiation factor eIF4G by the Vaccinia Virus ssDNA-binding protein I3. *Virology*, 2012, 425(1): 11–22. [DOI]
- [53] Walsh D, Arias C, Perez C, Halladin D, Escandon M, Ueda T, Watanabe-Fukunaga R, Fukunaga R, Mohr I. Eukaryotic translation initiation factor 4F architectural alterations accompany translation initiation factor redistribution in poxvirus-infected cells. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(8): 2648–2658. [DOI]
- [54] Simpson-Holley M, Kedersha N, Dower K, Rubins KH, Anderson P, Hensley LE, Connor JH. Formation of antiviral cytoplasmic granules during orthopoxvirus infection. *J Virol*, 2011, 85(4): 1581–1593. [DOI]
- [55] Montero H, Rojas M, Arias CF, López S. Rotavirus infection induces the phosphorylation of eIF2 α but prevents the formation of stress granules. *J Virol*, 2008, 82(3): 1496–1504. [DOI]
- [56] Rojas M, Arias CF, López S. Protein kinase R is responsible for the phosphorylation of eIF2 α in rotavirus infection. *J Virol*, 2010, 84(20): 10457–10466. [DOI]
- [57] Qin Q, Hastings C, Miller CL. Mammalian orthoreovirus particles induce and are recruited into stress granules at early times postinfection. *J Virol*, 2009, 83(21): 11090–11101. [DOI]
- [58] Qin Q, Carroll K, Hastings C, Miller CL. Mammalian orthoreovirus escape from host translational shutoff correlates with stress granule disruption and is independent of eIF2 α phosphorylation and PKR. *J Virol*, 2011, 85(17): 8798–8810. [DOI]
- [59] Carroll K, Hastings C, Miller CL. Amino acids 78 and 79 of mammalian orthoreovirus protein μ NS are necessary for stress granule localization, core protein λ 2 interaction, and de novo virus replication. *Virology*,

- 2014, 448: 133–145. [DOI]
- [60] Dougherty JD, Tsai WC, Lloyd RE. Multiple poliovirus proteins repress cytoplasmic RNA granules. *Viruses*, 2015, 7(12): 6127–6140. [DOI]
- [61] 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. [DOI]
- [62] Piotrowska J, Hansen SJ, Park N, Jamka K, Sarnow P, Gustin KE. Stable formation of compositionally unique stress granules in virus-infected cells. *J Virol*, 2010, 84(7): 3654–3665. [DOI]
- [63] 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. *J Virol*, 2013, 87(17): 9511–9522. [DOI]
- [64] Fung G, Ng CS, Zhang J, Shi J, Wong J, Piesik P, Han L, Chu F, Jagdeo J, Jan E, Fujita T, Luo H. Production of a dominant-negative fragment due to G3BP1 cleavage contributes to the disruption of mitochondria-associated protective stress granules during CVB3 infection. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79546. [DOI]
- [65] Borghese F, Michiels T. The leader protein of cardioviruses inhibits stress granule assembly. *J Virol*, 2011, 85(18): 9614–9622. [DOI]
- [66] Reineke LC, Kedersha N, Langereis MA, van Kuppeveld FJ, Lloyd RE. Stress granules regulate double-stranded RNA-dependent protein kinase activation through a complex containing G3BP1 and Caprin1. *MBio*, 2015, 6(2): e02486. [DOI]
- [67] Visser LG, Medina GN, Rabouw HH, de Groot RG, Langereis MA, de los Santos T, van Kuppeveld FJM. Foot-and-mouth disease leader protease cleaves G3BP1 and G3BP2 and inhibits stress granule formation. *J Virol*, 2019, 93(2): e00922–18. [DOI]
- [68] Yang X, Hu Z, Fan S, Zhang Q, Zhong Y, Guo D, Qin Y, Chen M. Picornavirus 2A protease regulates stress granule formation to facilitate viral translation. *PLoS Pathog*, 2018, 14(2): e1006901. [DOI]
- [69] Li W, Li Y, Kedersha N, Anderson P, Emara M, Swiderek KM, Moreno GT, Brinton MA. Cell proteins TIA-1 and TIAR interact with the 3' Stem-Loop of the West Nile virus complementary minus-strand RNA and facilitate virus replication. *J Virol*, 2002, 76(23): 11989–12000. [DOI]
- [70] Courtney SC, Scherbik SV, Stockman BM, Brinton MA. West Nile virus infections suppress early viral RNA synthesis and avoid inducing the cell stress granule response. *J Virol*, 2012, 86(7): 3647–3657. [DOI]
- [71] Shives KD, Beatman EL, Chamanian M, O'Brien C, Hobson-Peters J, Beckham JD. West Nile virus-induced activation of mammalian target of rapamycin complex 1 supports viral growth and viral protein expression. *J Virol*, 2014, 88(16): 9458–9471. [DOI]
- [72] Xia J, Chen X, Xu F, Wang Y, Shi Y, Li Y, He J, Zhang P. Dengue virus infection induces formation of G3BP1 granules in human lung epithelial cells. *Arch Virol*, 2015, 160(12): 2991–2999. [DOI]
- [73] 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 Pathog*, 2014, 10(7): e1004242. [DOI]
- [74] Zhang HW, Meng XY, Li LF, Yang YY, Qiu HJ. Long non-coding RNAs: Emerging regulators of antiviral innate immune responses. *Hereditas(Beijing)*, 2018, 40(7): 525–533
张华伟, 孟星宇, 李连峰, 杨玉莹, 仇华吉. 长链非编码 RNA——抗病毒天然免疫应答的新兴调控因子. 遗传, 2018, 40(7): 525–533. [DOI]
- [75] Albornoz A, Carletti T, Corazza G, Marcello A. The stress granule component TIA-1 binds tick-borne encephalitis virus RNA and is recruited to perinuclear sites of viral replication to inhibit viral translation. *J Virol*, 2014, 88(12): 6611–6622. [DOI]
- [76] 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. *J Virol*, 2013, 87(1): 489–502. [DOI]
- [77] Garaigorta U, Heim MH, Boyd B, Wieland S, Chisari FV. Hepatitis C virus (HCV) induces formation of stress granules whose proteins regulate HCV RNA replication and virus assembly and egress. *J Virol*, 2012, 86(20): 11043–11056. [DOI]
- [78] Ruggieri A, Dazert E, Metz P, Hofmann S, Bergeest JP, Mazur J, Bankhead P, Hiet MS, Kallis S, Alvisi G, Samuel CE, Lohmann V, Kaderali L, Rohr K, Frese M, Stoecklin G, Bartenschlager R. Dynamic oscillation of translation and stress granule formation mark the cellular response to virus infection. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(1): 71–85. [DOI]
- [79] Li Q, Pène V, Krishnamurthy S, Cha H, Liang TJ. Hepatitis C virus infection activates an innate pathway involving IKK- α in lipogenesis and viral assembly. *Nat Med*, 2013, 19(6): 722–729. [DOI]
- [80] Hou S, Kumar A, Xu Z, Airo AM, Stryapunina I, Wong

- CP, Branton W, Tchesnokov E, Götte M, Power C, Hobman TC. Zika virus hijacks stress granule proteins and modulates the host stress response. *J Virol*, 2017, 91(16): e00474–17. [DOI]
- [81] Amorim R, Temzi A, Griffin BD, Moulard AJ. Zika virus inhibits eIF2 α -dependent stress granule assembly. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(7): e0005775. [DOI]
- [82] Raaben M, Groot Koerkamp MJ, Rottier PJ, de Haan CA. Mouse hepatitis coronavirus replication induces host translational shutoff and mRNA decay, with concomitant formation of stress granules and processing bodies. *Cell Microbiol*, 2007, 9(9): 2218–2229. [DOI]
- [83] Sola I, Galán C, Mateos-Gómez PA, Palacio L, Zúñiga S, Cruz JL, Almazán F, Enjuanes L. The polypyrimidine tract-binding protein affects coronavirus RNA accumulation levels and relocalizes viral RNAs to novel cytoplasmic domains different from replication-transcription sites. *J Virol*, 2011, 85(10): 5136–5149. [DOI]
- [84] 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. *J Virol*, 2018, 92(20): e00902–18. [DOI]
- [85] Utt A, Das PK, Varjak M, Lulla V, Lulla A, Merits A. Mutations conferring a noncytotoxic phenotype on chikungunya virus replicons compromise enzymatic properties of nonstructural protein 2. *J Virol*, 2014, 89(6): 3145–3162. [DOI]
- [86] Khaperskyy DA, Hatchette TF, McCormick C. Influenza A virus inhibits cytoplasmic stress granule formation. *Faseb J*, 2011, 26(4): 1629–1639. [DOI]
- [87] Mok BWY, Song W, Wang P, Tai H, Chen Y, Zheng M, Wen X, Lau SY, Wu WL, Matsumoto K, Yuen KY, Chen H. The NS1 protein of influenza A virus interacts with cellular processing bodies and stress granules through RNA-associated protein 55 (RAP55) during virus infection. *J Virol*, 2012, 86(23): 12695–12707. [DOI]
- [88] Khaperskyy DA, Emara MM, Johnston BP, Anderson P, Hatchette TF, McCormick C. Influenza A virus host shutoff disables antiviral stress-induced translation arrest. *PLoS Pathog*, 2014, 10(7): e1004217. [DOI]
- [89] Thulasi Raman SN, Liu G, Pyo HM, Cui YC, Xu F, Ayalew LE, Tikoo SK, Zhou Y. DDX3 Interacts with influenza A virus NS1 and NP proteins and exerts antiviral function through regulation of stress granule formation. *J Virol*, 2016, 90(7): 3661–3675. [DOI]
- [90] Núñez RD, Budt M, Saenger S, Paki K, Arnold U, Sadewasser A, Wolff T. The RNA helicase DDX6 associates with RIG-I to augment induction of antiviral signaling. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7). DOI:10.3390/ijms19071877. [DOI]
- [91] Dinh PX, Beura LK, Das PB, Panda D, Das A, Pattnaik AK. Induction of stress granule-like structures in vesicular stomatitis virus-infected cells. *J Virol*, 2013, 87(1): 372–383. [DOI]
- [92] Lindquist ME, Mainou BA, Dermody TS, Crowe JE Jr. Activation of protein kinase R is required for induction of stress granules by respiratory syncytial virus but dispensable for viral replication. *Virology*, 2011, 413(1): 103–110. [DOI]
- [93] Lindquist ME, Lifland AW, Utley TJ, Santangelo PJ, Crowe JE Jr. Respiratory syncytial virus induces host RNA stress granules to facilitate viral replication. *J Virol*, 2010, 84(23): 12274–12284. [DOI]
- [94] Lifland AW, Jung J, Alonas E, Zurla C, Crowe JE Jr, Santangelo PJ. Human respiratory syncytial virus nucleoprotein and inclusion bodies antagonize the innate immune response mediated by MDA5 and MAVS. *J Virol*, 2012, 86(15): 8245–8258. [DOI]
- [95] Fricke J, Koo LY, Brown CR, Collins PL. P38 and OGT sequestration into viral inclusion bodies in cells infected with human respiratory syncytial virus suppresses MK2 activities and stress granule assembly. *J Virol*, 2012, 87(3): 1333–1347. [DOI]
- [96] Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol*, 2008, 89(Pt 1): 1–47. [DOI]
- [97] Iseni F, Garcin D, Nishio M, Kedersha N, Anderson P, Kolakofsky D. Sendai virus trailer RNA binds TIAR, a cellular protein involved in virus-induced apoptosis. *Embo J*, 2002, 21(19): 5141–5150. [DOI]
- [98] Valiente-Echeverría F, Hermoso MA, Soto-Rifo R. RNA helicase DDX3: at the crossroad of viral replication and antiviral immunity. *Rev Med Virol*, 2015, 25(5): 286–299. [DOI]
- [99] Mir MA, Duran WA, Hjelle BL, Ye C, Panganiban AT. Storage of cellular mRNA caps in P bodies for viral cap-snatching. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(49): 19294–19299. [DOI]
- [100] Hopkins KC, Tartell MA, Herrmann C, Hackett BA, Taschuk F, Panda D, Menghani SV, Sabin LR, Cherry S. Virus-induced translational arrest through 4EBP1/2-dependent decay of 5'-TOP mRNAs restricts viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(22): E2920–E2929. [DOI]
- [101] Cimica V, Dalrymple NA, Roth E, Nasonov A, Mackow ER. An innate immunity-regulating virulence determinant

- is uniquely encoded by the Andes virus nucleocapsid protein. *MBio*, 2014, 5(1): e01088–13. [DOI]
- [102] Matthys VS, Cimica V, Dalrymple NA, Glennon NB, Bianco C, Mackow ER. Hantavirus GnT elements mediate TRAF3 binding and inhibit RIG-I/TBK1-directed beta interferon transcription by blocking IRF3 phosphorylation. *J Virol*, 2014, 88(4): 2246–2259. [DOI]
- [103] Wang Z, Mir MA. Andes virus nucleocapsid protein interrupts protein kinase R dimerization to counteract host interference in viral protein synthesis. *J Virol*, 2015, 89(3): 1628–1639. [DOI]
- [104] Fang J, Pietzsch C, Ramanathan P, Santos RI, Ilinykh PA, Garcia-Blanco MA, Bukreyev A, Bradrick SS. Stau1 interacts with multiple components of the ebola virus ribonucleoprotein and enhances viral RNA synthesis. *MBio*, 2018, 9(5): e01771–18. [DOI]
- [105] Legros S, Boxus M, Gatot JS, Van Lint C, Kruys V, Kettmann R, Twizere JC, Dequiedt F. The HTLV-1 tax protein inhibits formation of stress granules by interacting with histone deacetylase 6. *Oncogene*, 2011, 30(38): 4050–4062. [DOI]
- [106] Takahashi M, Higuchi M, Makokha GN, Matsuki H, Yoshita M, Tanaka Y, Fujii M. HTLV-1 tax oncoprotein stimulates ROS production and apoptosis in T cells by interacting with USP10. *Blood*, 2013, 122(5): 715–725. [DOI]
- [107] Abrahamyan LG, Chatel-Chaix L, Ajamian L, Milev MP, Monette A, Clément JF, Song R, Lehmann M, DesGroseillers L, Laughrea M, Boccaccio G, Mouland AJ. Novel Stau1 ribonucleoproteins prevent formation of stress granules but favour encapsidation of HIV-1 genomic RNA. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 3): 369–383. [DOI]
- [108] Henao-Mejia J, Liu Y, Park IW, Zhang J, Sanford J, He JJ. Suppression of HIV-1 Nef translation by Sam68 mutant-induced stress granules and nef mRNA sequestration. *Mol Cell*, 2009, 33(1): 87–96. [DOI]
- [109] Valiente-Echeverría F, Melnychuk L, Vyboh K, Ajamian L, Gallouzi IE, Bernard N, Mouland AJ. EEF2 and Ras-GAP SH3 domain-binding protein (G3BP1) modulate stress granule assembly during HIV-1 infection. *Nat Commun*, 2014, 5: 4819. [DOI]
- [110] Jiménez VC, Martínez FO, Booiman T, van Dort KA, van de Klundert MAA, Gordon S, Geijtenbeek TB, Kootstra NA. G3BP1 restricts HIV-1 replication in macrophages and T-cells by sequestering viral RNA. *Virology*, 2015, 486: 94–104. [DOI]
- [111] Cinti A, Le Sage V, Ghanem M, Mouland AJ. HIV-1 gag blocks selenite-induced stress granule assembly by altering the mRNA Cap-Binding complex. *MBio*, 2016, 7(2): e00329. [DOI]
- [112] Rao S, Temzi A, Amorim R, You JC, Mouland AJ. HIV-1 NC-induced stress granule assembly and translation arrest are inhibited by the dsRNA binding protein Stau1. *RNA*, 2018, 24(2): 219–236. [DOI]
- [113] Nelson EV, Schmidt KM, Deflubé LR, Doğanay S, Banadyga L, Olejnik J, Hume AJ, Ryabchikova E, Ebihara H, Kedersha N, Ha T, Mühlberger E. Ebola virus does not induce stress granule formation during infection and sequesters stress granule proteins within viral inclusions. *J Virol*, 2016, 90(16): 7268–7284. [DOI]
- [114] Lu B, Nakamura T, Inouye K, Li J, Tang Y, Lundbäck P, Valdes-Ferrer SI, Olofsson PS, Kalb T, Roth J, Zou Y, Erlandsson-Harris H, Yang H, Ting JP, Wang H, Andersson U, Antoine DJ, Chavan SS, Hotamisligil GS, Tracey KJ. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release. *Nature*, 2012, 488(7413): 670–674. [DOI]
- [115] Taghavi N, Samuel CE. Protein kinase PKR catalytic activity is required for the PKR-dependent activation of mitogen-activated protein kinases and amplification of interferon beta induction following virus infection. *Virology*, 2012, 427(2): 208–216. [DOI]
- [116] Reikine S, Nguyen JB, Modis Y. Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front Immunol*, 2014, 5: 342. [DOI]
- [117] Wu B, Hur S. How RIG-I like receptors activate MAVS. *Curr Opin Virol*, 2015, 12: 91–98. [DOI]
- [118] George CX, Ramaswami G, Li JB, Samuel CE. Editing of cellular self-RNAs by adenosine deaminase ADAR1 suppresses innate immune stress responses. *J Biol Chem*, 2016, 291(12): 6158–6168. [DOI]
- [119] Silverman RH. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *J Virol*, 2007, 81(23): 12720–12729. [DOI]
- [120] Chaudhry Y, Nayak A, Bordeleau ME, Tanaka J, Pelletier J, Belsham GJ, Roberts LO, Goodfellow IG. Caliciviruses differ in their functional requirements for eIF4F components. *J Biol Chem*, 2006, 281(35): 25315–25325. [DOI]
- [121] Clavarino G, Cláudio N, Dalet A, Terawaki S, Couderc T, Chasson L, Ceppi M, Schmidt EK, Wenger T, Lecuit M, Gatti E, Pierre P. Protein phosphatase 1 subunit Ppp1r15a/ GADD34 regulates cytokine production in polyinosinic: polycytidylic acid-stimulated dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 3006–3011. [DOI]