

应激颗粒的形成与生物学意义

陈新颖 华子春* 殷武*

(南京大学生命科学学院, 医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘要 真核细胞对外界压力刺激会做出一系列应答反应, 如暂停蛋白质翻译系统, 从而使细胞能更好地适应环境压力。通过应激颗粒(stress granules, SG)的形成包裹未被翻译的mRNA是该适应性调节的重要方式。研究表明, 环境压力导致eIF2 α 上游激酶的激活从而磷酸化eIF2 α , 翻译起始受阻, 随后, TIA-1、TTP等蛋白迅速与mRNP结合聚集成SG, 并在微管蛋白的帮助下进一步向细胞核聚集, 形成成熟的SG。当压力消失, SG依赖微管及其动力蛋白进行解聚, 释放包裹的mRNA及蛋白。细胞内成熟的SG在转录后调节中发挥重要作用, 并且通过其组成蛋白在肿瘤凋亡、病毒感染、免疫、炎症反应及由蛋白错误折叠引起的疾病中发挥作用。该文首次综述了压力颗粒研究进展, 为充分认识SG的病理生理性调节功能提供参考。

关键词 应激反应; 应激颗粒; 转录后调控; 病理生理意义

1 压力应激下蛋白质翻译调控

基因表达调控的一个重要途径在于通过调节胞浆中mRNA的翻译、稳定性及其亚细胞定位。真核生物的翻译起始分为四个阶段, 首先由eIF4E、eIF4G分别与mRNA的5'帽子和3'PABP结构结合, 招募eIF4A和eIF4B; 然后由eIF2 α 参与形成43S复合物(Met-tRNA_i^{Met}-40S复合物), 该复合物沿着mRNA寻找起始密码子; 一旦起始密码子被识别, 与eIF2结合的GTP水解为GDP, 与40S结合的起始因子离开; 随后60S大亚基与40S小亚基结合, 形成完整的起始复合物, 开始翻译^[1-2](图1)。当真核细胞应对有害刺激(如热休克、病毒感染、氧化应激、紫外线辐射、缺氧等)时, eIF2 α 会被上游的激酶磷酸化, 导致43S复合物的组装受阻, 蛋白的翻译起始暂缓。暂缓翻译途径的mRNA能聚集到胞浆内一种高密度结构应激颗粒(stress granules, SG)中^[3]。研究发现, mRNA和很多核糖体蛋白质都是应激颗粒的组成成分。典型的应激颗粒包括TIA-1、G3BP、HuR、TTP、poly(A)mRNA、40S核糖体亚基、eIF4E、eIF4G、eIF4A、eIF4B、poly(A)结合蛋白(PABP)、eIF3和eIF2^[4-7]。目前, 在哺乳动物细胞和酵母中均发现应激颗粒的存在, 两者在形成SG的分子机理上存在一定的物种差异性, 如在哺乳动物细胞, SG的形成需要USP10与G3BP的相互作用; 而在酵母中, 敲除与USP10同源的*nxt3*和*ubp3*, 对SG的形成没有影响^[5]。

在多细胞生物中, 五种eIF2 α 激酶能对翻译机器进行直接调节: (1)PKR(蛋白激酶R), 由双链RNA介导的激酶, 可被病毒、热击、UV激活^[6]。(2)PERK(类PKR内质网激酶, 也叫做PEK, 胰脏eIF2 α 激酶), 当未折叠蛋白聚集在内质网内腔时被激活^[7-8]。(3)GCN2, 当氨基酸缺失时被激活^[9]。(4)HRI, 调节细胞内珠蛋白和亚铁血红素的平衡, 能感应由三氧化二砷刺激造成的缺氧^[10]。(5)Z-DNA激酶, 参与宿主抵抗病毒的反应^[11]。上述压力刺激导致eIF2 α 51位丝氨酸磷酸化, 从而降低eIF2-GTP-tRNA_i^{Met}的形成来抑制蛋白质翻译^[11]。

2 应激颗粒的形成与解聚

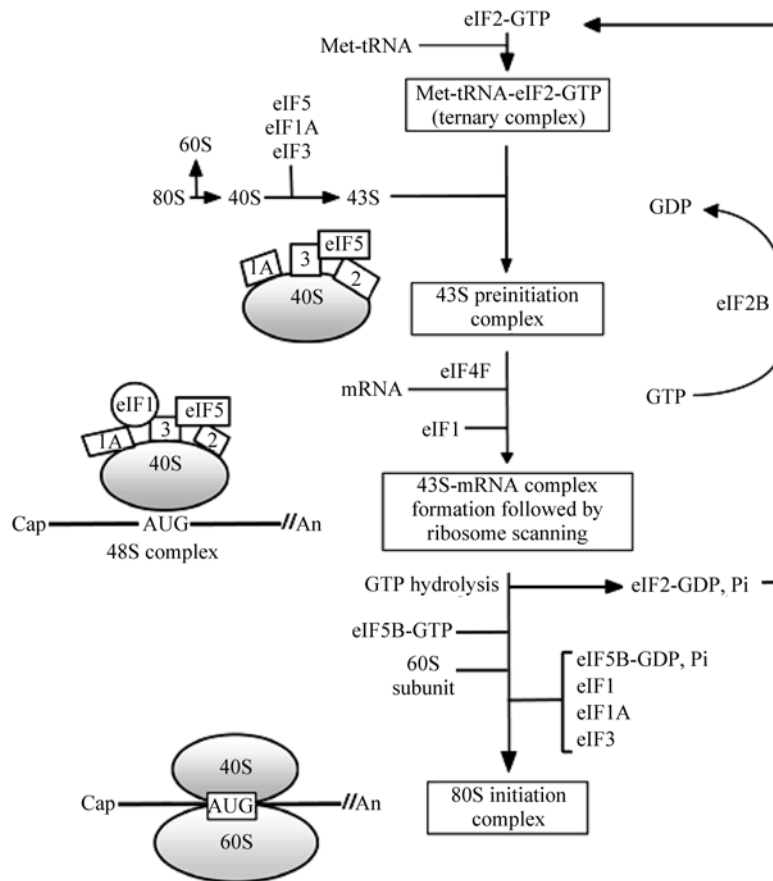
2.1 应激颗粒的聚集

研究表明, eIF2 α 磷酸化是形成SG的重要信号传导途径, SG聚集由翻译停止起始, 聚核糖体解聚, mRNP聚集等一系列过程组成。第一步: 翻译停止。由于环境刺激导致eIF2 α 磷酸化, 或者由药物引起的eIF4A或eIF4E失活而导致翻译起始复合物的组装的停止, mRNA的翻译被阻断^[12-13]。第二步: SG的核心蛋白TIA-1、TIAR、TTP、BRF1、FMRP、FXR1、

收稿日期: 2012-03-26 接受日期: 2012-05-21

新世纪优秀人才(No.NECT-10-0487)、国家自然科学基金(No. 31071250, No.30973528)和中央高校基本科研业务专项资金(No. 11130 20801, No.1085020805)资助项目

*通讯作者。Tel: 025-83593692, Fax: 025-83324605, E-mail: huazc@nju.edu.cn, wyin@nju.edu.cn

图1 蛋白质翻译起始^[2]Fig.1 Initiation of translation^[2]

CPEB、G3BP及SMN促进mRNP的聚集并形成SG的核心。一旦SG的核心成分聚集完成,各个SG小体开始进一步组装,其组装成分相同,包括SG的核心蛋白eIF3、eIF4F、PABP-1及核糖体的小亚基。SG的核心蛋白调整mRNPs和聚核糖体的平衡,来竞争48S复合物,防止核糖体加入48S复合物而完成翻译起始。第三步:通过蛋白与蛋白之间的相互作用,SG进一步聚集。根据显微镜的时间点捕捉结果发现,在接受刺激后,细胞中几乎同时产生大量SG小点,随后又逐渐聚集成数量较少而体积较大的成熟SG。研究发现,在这一聚集过程中,由微管及相应的动力蛋白(Kinesin、Dynein)^[14]帮助聚集;很多细胞穿梭蛋白如TIA-1、TIAR、HuR、FAST及SRC3也帮助SG的形成,并决定了SG组装的速度和大小。研究表明,细胞核内的蛋白CCAR-1、CUG-BP和HuR通过微管传输穿梭于细胞核与SG之间^[15];第四步:一些没有RNA结合结构域的蛋白通过蛋白质与蛋白质相互作用的方式进入SG中,如TIA结合蛋白SRC3、

FAST、PMR1; eIF4G结合蛋白TRAF2; G3BP结合蛋白plakophilin3等^[16]。

随着研究的深入,调节SG聚集的新蛋白逐个被发现(表1)。HDAC6可以通过修饰tubulin和其他细胞组分来影响SG的组装^[17];敲除E3泛素化连接酶EDD可以促进SG的形成^[18];RhoA和其下游的ROCK1也可以通过调节细胞微管结构和JNK途径影响SG的形成^[19];酵母中的研究发现,STE20通过促进Cpc2的磷酸化来促进SG的形成^[20],且Nrd1与Cpc2存在相互作用,增加酵母SG对三氧化二砷刺激的敏感性^[21]。

2.2 应激颗粒的解聚

当细胞的压力环境消失,SG可以在几分钟内解聚至最终消失。解聚之前,SG在细胞中较少但颗粒较大(半径在微米级)。因为SG是由很多半独立的mRNP组成,只用一种蛋白做标记会造成偏移^[14]。通常在对SG进行实时观测的时候需要选用两种以上的蛋白标签,如TIA-1、G3BP、HuR、TTP。Anderson等^[16]和Kolobova等^[19]在研究中对SG的解聚过

程进行显微镜拍摄, 一个细胞中的大部分SG同时解聚, SG解聚过程表现为溶解而不是分解为碎片。SG处于一个动态平衡中, 其包裹的成分可以与胞质或P小体内成分进行交换。SG的解聚依赖于HSP70的激活和SG中某些蛋白的磷酸化。如在从压力环境中复苏的细胞中, FAK激活导致Grb7的磷酸化从而引起SG解聚^[17,22]。依赖于微管的肌动蛋白Kinesin和Dynein也参与了SG的解聚^[23-24]。

2.3 应激颗粒与转录后调控

在细胞受到压力刺激形成SG后, 若压力持续存在, SG会通过mRNA“重编程”来实现转录后水平的调控。(1)细胞质中mRNP可以从多聚体直接进入SG中^[25-26], SG可以作为压力情况下mRNA的储存场所。细胞受刺激后, 相应的SG组成蛋白会选择性地结合mRNA进入SG中, 如90%的TIA-1会与mRNA的3'-UTR结合并聚集到SG中。应激颗粒也在稳定mRNA方面也发挥了一定的作用。(2)SG的形成一般认为可以阻止翻译的进行, 然而, 翻译整体水平的抑制并不需要应激颗粒的形成^[27], 某个特定的mRNA是否翻译, 绝大多数情况下是由它的特定的mRNP所决定的。SG中mRNP的局部浓度增高有可能促进mRNP的重构。一些编码HSP70、HSP90的mRNA会被运出SG重新开始翻译。SG可以选择性的储存或释放mRNA来实现对翻译的调控^[28]。(3)研究发现, 应激颗粒和P小体(PB)之间存在相互作用, 并且可能互相交换它们的mRNP(图2)。P小体是mRNA发生降解之处, 包含脱帽酶DCP1/2、5'至3'端核酸外切酶Xrn1、Lsm1蛋白以及构架蛋白hedls/GE-1和Gwl82等。在哺乳动物和酵母中, 应激颗粒通常与P小体有着短暂的互相连接或部分重叠^[28-29]。另外, 应激颗粒和P小体含有很多共同的mRNA和蛋白成分^[30]。而P小体内的mRNA也能够重新进入翻译机制^[31-32]。敲除某些蛋白能够抑制P小体的产生, 而对应的应激颗粒的产生却并没有影响^[33]。HDAC6通过影响eIF2 α 的磷酸化而控制SG的形成, HDAC6可以作为SG和微管系统的连接者, 使SG沿着微管运动和P小体进行蛋白交换^[34]。细胞核中新生的mRNP也可以直接进入应激颗粒或者P小体。在应激反应中, 许多核内参与转录以及mRNA剪切成熟和转运的mRNP因子也可以定位到应激颗粒和P小体中^[35]。这些研究表明, SG在决定着mRNA是被储存、降解还是用来翻译的过程中扮演了重要的角色。

表1 SG中的组成蛋白(根据文献[17]改编)

Table 1 Selected and newly identified SG associated proteins(modified from reference [17])

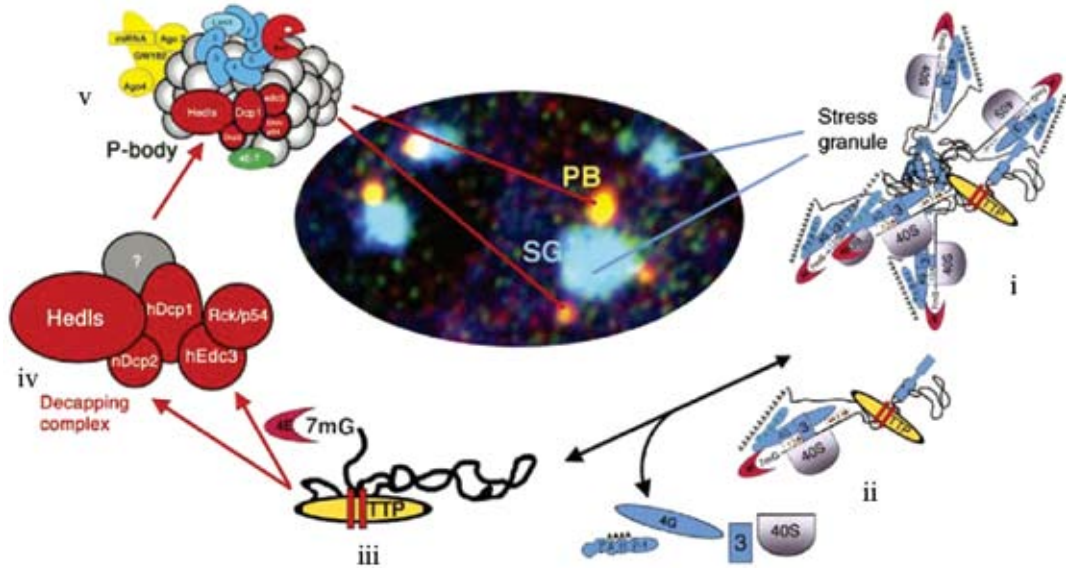
蛋白 Protein	细胞内定位 Cellular location	已知功能 Known functions
Ago2	SG, PB, polysomes	RNAi slicer
APOBEC3G	SG, PB	Antiviral response
Ataxin-2	SG	Translation
Caprin-1	SG	Cell growth
CPEB	SG, PB	mRNA silencing
DIS1	SG	Unkown
eIF3	SG, polysomes	Translation
eIF4E	SG, PB, polysomes	Translation
eIF4G	SG, polysomes	Translation
FAST	SG, PB	Translation
FMRP and FXR1	SG, PB, polysomes	Translation
FBP and KSRP	SG	RNA decay
G3BP	SG	Ras signaling
HuR	SG or PB	RNA stability
IP5K	SG	Signaling
Lin28	SG, PB, polysomes	Development
LIN1 ORF1p	SG	Transport
MLN51	SG	Splicing
PABP-1	SG, polysomes	Translation, stability
RCK	SG, PB, polysomes	mRNA decay
Plakophilin	SG	Adhesion
PMR1	SG, PB, polysomes	mRNA decay
Pumilio2	SG	mRNA silencing
Rap55	SG, PB	mRNA silencing
Rpb4	SG, PB	Transcription
SRC3	SG	Transcription
Staufen	SG	mRNA silencing
SMN	SG	RNP assembly
TIA-1 TIAR	SG, PB	mRNA silencing
TRAF2	SG	Signaling
TTP BRF-1	SG, PB	mRNA decay
ZBP2	SG	Localization

3 应激颗粒的功能

3.1 应激颗粒与肿瘤的凋亡

当环境压力过于强烈而细胞不能适应的情况下, SG的形成在决定细胞是否发生凋亡的过程中发挥着重要的作用。SG包含了部分参与凋亡调节的因子, 很有可能在应激反应中发挥着保护细胞的作用。研究表明, 在应激刺激的情况下, SG的形成受阻通常伴有更低的细胞存活率^[36-37]。

研究表明, 肿瘤治疗中存在的肿瘤细胞抗凋亡现象与SG相关。SG能通过将凋亡调节蛋白隔离在应激颗粒中, 阻止其与其他因子的相互作用。如最近研究报道表明, 化疗药物刺激可以促进RACK1与MTK1相互作用以及MTK1的活化, 从而介导细胞的

图2 SG通过TTP与PB相互作用^[16]Fig.2 TTP links SG with PB^[16]

凋亡。但是, 肿瘤组织的缺氧可以引起SG的形成, G3BP将RACK1招募和隔离在应激颗粒中, 从而抑制MTK1的活化, 避免凋亡的发生^[38]。在酵母细胞中发现, RACK1的同源蛋白Cpc2是通过与Nrd1蛋白的相互作用进入SG中^[24]。过表达G3BP所形成的应激颗粒也能够抑制MTK1的活性, 并促进细胞对凋亡的抵抗。CUGBD1通过稳定p21 mRNA及其包裹入SG中来防止降解, 从而使肿瘤细胞内p21上调, 抑制凋亡, 对肿瘤治疗药物bortezomib产生耐受^[39]。

SG抵抗肿瘤细胞凋亡也可能与mRNP的调节相关。如FAST激酶是一种细胞抗凋亡蛋白, 可以定位于应激颗粒中并直接与TIA-1相互作用。过表达FAST能够解除TIA-1对某些抗凋亡蛋白mRNA的抑制, 从而促进这些抗凋亡蛋白的表达。另外, FAST的结合能够通过磷酸化TIA-1, 来拮抗其抗凋亡功能, 也可以通过抑制TIA-1与mRNA结合, 改变mRNP成分或阻断TIA-1的QN富集区的活性, 来影响应激颗粒的定位和组装^[40]。总而言之, SG可以通过影响凋亡促进因子的定位而影响其活性, 同时参与相关mRNP的调控, 多方面来发挥抑制细胞凋亡的功能。

值得一提的是, 某些情况下, SG可以提高肿瘤的治疗效果, 如在放疗治疗中, 放疗破坏内皮细胞并使组织缺氧, 导致肿瘤细胞表达HIF-1 α , HIF-1 α 是VEGF的上游调控因子, 能够促进其表达。而由于缺氧形成的SG能够通过包裹住HIF-1 α mRNA, 使

VEGF无法被激活表达, 从而调节放射治疗后肿瘤的存活情况^[41]。

3.2 应激颗粒与病毒侵染

由于SG与P小体之间存在着mRNP的交换, 且包裹着与转录、mRNA剪切及蛋白翻译相关的蛋白, SG和P小体与病毒自身核酸的反转录、复制、转录和病毒蛋白翻译密切相关。某些病毒的侵染会导致PKR的激活、eIF2 α 的磷酸化而阻止翻译, 形成SG。研究表明, SG中的部分重要组成蛋白TIA-1和G3BP与一些病毒的侵染有关^[42]。如缺失TIA-1的老鼠胚胎成纤维细胞在被RNA(-)病毒、RNA(+)病毒和DNA病毒侵染过程中会复制并产生更多的病毒^[43]。脊髓灰质炎病毒(poliovirus)的复制可被G3BP蛋白的缺失而抑制^[45]。值得注意的是, SG中的RNA结合蛋白也能促进某些病毒的侵染^[44]。如TIA-R与西罗病毒(West Nile virus)RNA反义链的3'UTR结合, 帮助病毒RNA正义链的合成^[45]。

反之, 某些病毒在侵染过程中可以抑制宿主形成SG。(1)西罗病毒和登革热病毒在其侵染后期抑制SG的形成, 其作用机理在于降低宿主细胞整体的mRNA含量^[46]。(2)脊髓灰质炎病毒在侵染初期引起eIF2 α 的磷酸化, 从而诱发SG形成的起始, 形成TIA-1包裹的mRNP, 但进入侵染后期, 病毒的蛋白复制导致G3BP剪切而抑制SG的聚集, 形成了假SG^[45,47]。(3)脑脊髓炎病毒(TMEV)侵染宿主也会导致SG聚集受

阻,与脊髓灰质炎不同是TMEV通过L蛋白的影响来阻止SG聚集,而不是G3BP^[47]。(4)MRV的侵袭引起宿主eIF2 α 磷酸化,诱发SG的聚集;随后,病毒mRNA从SG中“逃出”并进行蛋白翻译,导致翻译起始机器重新组装,SG的聚集被阻止^[48]。值得一提的是,有些病毒感染宿主并不会形成SG,如用三氧化二砷处理被胡宁病毒(Junin virus)感染的细胞不会形成SG,其感染会抑制eIF2 α 的磷酸化^[49]。

由于SG的最终形成都是需要未翻译的mRNA,Beckham等^[50]认为,任何会导致宿主胞质内mRNA降解的病毒都可以在后期抑制SG的形成。我们猜测在病毒感染初期,宿主通过形成将病毒RNA及转录、翻译相关的蛋白包裹起来,限制病毒的功能,SG可以看做是宿主抵制病毒入侵的一种应答反应。

3.3 应激颗粒与免疫及炎症反应

天然T细胞接受呈递的抗原会起始细胞因子转录,但通常细胞因子转录产物并不会被翻译或分泌,直到再次接受抗原刺激才会大量分泌相应的细胞因子。对第一次接受抗原刺激的T细胞的多聚核进行分析发现,细胞因子的mRNA并不存在于聚核糖体中。实验证实,有TIA-1缺陷的T细胞在首次接受抗原呈递时不会形成SG,也不会分泌细胞因子^[51]。因此,首次接受抗原呈递的T细胞的eIF2 α 被磷酸化,形成SG,包裹细胞因子的mRNA,当再次接受抗原呈递时启动某种机制使SG溶解释放mRNA,从而翻译并分泌细胞因子。

一些研究结果表明,某些炎症因子直接或间接与SG的形成相关。(1)在粘膜炎症中,促炎因子IFN- γ 和TNF- α 可以引起eIF2 α 的磷酸化而引起SG的形成,HSP70 mRNA被包裹进入SG,减少HSP70的表达^[52]。(2)SG的核心蛋白HuR能够与COX-2的3'-UTR结合从而稳定其mRNA^[53]。(3)由热休克所产生的应激颗粒可以招募TRAF2并通过其与eIF4G相互作用,来抑制TNF- α 介导的NF- κ B的活化^[54]。由于外界环境刺激也会引发炎症反应,我们认为SG及SG形成的相关蛋白与炎症反应相关。

3.4 应激颗粒与蛋白错误折叠引起的疾病

研究表明,与阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)和肌萎缩侧索硬化相关的FUS和TDP43的片段被发现存在于SG中^[55-56]。并且由于错误折叠而引发的蛋白质聚集和SG的形成有一定的类似性^[57],如SG聚集所需要的动力蛋白也参与蛋白质的聚集,

SG中存在泛素化的蛋白,且一些蛋白降解机器的抑制剂可以促进SG的形成。我们猜测SG与蛋白错误折叠引起的疾病相关,具体机理有待进一步的研究。

4 小结

综上所述,应激颗粒的形成并发挥功能是一个受严格调控的动态过程。第一,当翻译起始机制受阻时,mRNA及很多翻译相关蛋白发生聚集,进入应激颗粒,并且暂时储存在应激颗粒中,从而免受降解机制的调控。同时,mRNA也可以从P小体或胞质mRNP转位进入应激颗粒。第二,应激颗粒的聚集和解聚部分依赖于微管及动力蛋白,以及RNA结合蛋白之间的相互作用。许多RNA结合蛋白本身也可以在应激颗粒中通过不同的修饰而被调控。第三,应激颗粒的形成使得mRNA和很多蛋白在细胞局部形成很高的聚集,从而促进了它们之间的互相调控,在转录后调控、肿瘤凋亡、病毒感染及免疫、炎症、与一些蛋白质错误折叠引起的疾病中发挥了作用。

值得注意的是,目前我们对SG的认识还非常肤浅,主要体现在:(1)由于无法正确检测组织内的SG,使对SG的研究只停留在细胞水平,导致SG与疾病的关系不能得到深入的研究;(2)SG在不同刺激情况下,其相应的组成成分不同,对其具体的组成还没有完全认识,随着相关研究的深入,一些SG中的新蛋白也被逐渐认识;(3)多聚腺苷化、RNA介导的基因沉默(RISC)如何影响SG与mRNA的关系;(4)病毒RNA如何从SG中逃出并在高浓度磷酸化eIF2 α 的存在下进行翻译等。对应激颗粒精细组装及其功能的了解可帮助以上问题的解答。本文总结了近年来SG的形成解聚过程及其生物学意义的相关报道,为后续相关领域的研究提供了线索和研究方向。

参考文献 (References)

- 1 Lorsch JR, Dever TE. Molecular view of 43S complex formation and start site selection in eukaryotic translation initiation. *J Biol Chem* 2010; 285(28): 21203-7.
- 2 Lopez-Lastra M, Rivas A, Barría MI. Protein synthesis in eukaryotes: the growing biological relevance of cap-independent translation initiation. *Biol Res* 2005; 38(2/3): 121-46.
- 3 Anderson P, Kedersha N. RNA granules. *J Cell Biol* 2006; 172(6): 803-8.
- 4 Kedersha N, Cho MR, Li W, Yancon PD, Chen S, Gilks N, et al. Dynamic shuttling of TIA-1 accompanies the recruitment of mRNA to mammalian stress granules. *J Cell Biol* 2000; 151(6): 1257-68.

- 5 Wang CY, Wen WL, Nilsson D, Sunnerhgen P, Chang TH, Wang SW. Analysis of stress granule assembly in *Schizosaccharomyces pombe*. RNA 2012; 18(4): 694-703.
- 6 Srivastava SP, Kumar KU, Kaufman RJ. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 mediates apoptosis in response to activation of the double-stranded RNA-dependent protein kinase. J Biol Chem 1998; 273(4): 2416-23.
- 7 Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, et al. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. Mol Cell 2000; 6(5): 1099-108.
- 8 Harding HP. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. Mol Cell 2000; 5(5): 897-904.
- 9 Farny NG, Kedersha NL, Silver PA. Metazoan stress granule assembly is mediated by P-eIF2alpha-dependent and -independent mechanisms. RNA 2009; 15(10): 1814-21.
- 10 McEwen E, Kedersha N, Song B, Scheuner D, Gilks N, Han A, et al. 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): 16925-33.
- 11 Anderson P, Kedersha N. Stressful initiations. J Cell Sci 2002; 115(Pt 16): 3227-34.
- 12 Kedersha NL, Gupta M, Anderson P. RNA-binding proteins TIA-1 and TIAR link the phosphorylation of eIF-2 alpha to the assembly of mammalian stress granules. J Cell Biol 1999; 147(7): 1431-42.
- 13 Mazroui R, Sukarieh R, Bordeleau ME, Kaufman RJ, Northcote P, Tanaka J, et al. Inhibition of ribosome recruitment induces stress granule formation independently of eukaryotic initiation factor 2alpha phosphorylation. Mol Biol Cell 2006; 17(10): 4212-9.
- 14 Bartoli KM, Bishop DL, Saunders WS. The role of molecular microtubule motors and the microtubule cytoskeleton in stress granule dynamics. Int J Cell Biol 2011; 2011: 939848.
- 15 Thomas MG, Loschi M, Desbats MA, Boccaccio GL. RNA granules: the good, the bad and the ugly. Cell Signal 2011; 23(2): 324-34.
- 16 Anderson P, Kedersha N. Stress granules: the Tao of RNA triage. Trends Biochem Sci 2008; 33(3): 141-50.
- 17 Kwon S, Zhang Y, Matthias P. The deacetylase HDAC6 is a novel critical component of stress granules involved in the stress response. Genes Dev 2007; 21(24): 3381-94.
- 18 Mazroui R, Di Marco S, Kaufman RJ, Gallouzi IE. Inhibition of the ubiquitin-proteasome system induces stress granule formation. Mol Biol Cell 2007; 18(7): 2603-18.
- 19 Kolobova E, Efimov A, Kaverina I, Rishi AK, Schrader JW, Ham AJ, et al. Microtubule-dependent association of AKAP350A and CCAR1 with RNA stress granules. Exp Cell Res 2009; 315(3): 542-55.
- 20 Yoon JH, Choi EJ, Parker R. Dcp2 phosphorylation by Ste20 modulates stress granule assembly and mRNA decay in *Saccharomyces cerevisiae*. J Cell Biol 2010; 189(5): 813-27.
- 21 Satoh R, Tanaka A, Kita A, Morita T, Matsumura Y, Umeda N, et al. Role of the RNA-binding protein Nrd1 in stress granule formation and its implication in the stress response in fission Yeast. PLoS One 2012; 7(1): e29683.
- 22 Tsai NP, Ho PC, Wei LN. Regulation of stress granule dynamics by Grb7 and FAK signalling pathway. EMBO J 2008; 27(5): 715-26.
- 23 Bisbal M, Wojnacki J, Peretti D, Ropolo A, Sesma J, Jausoro I, et al. KIF4 mediates anterograde translocation and positioning of ribosomal constituents to axons. J Biol Chem 2009; 284(14): 9489-97.
- 24 Li CH, Ohn T, Ivanov P, Tisdale S, Anderson P. eIF5A promotes translation elongation, polysome disassembly and stress granule assembly. PLoS One 2010; 5(4): e9942.
- 25 Anderson P, Kedersha N. RNA granules: Post-transcriptional and epigenetic modulators of gene expression. Nat Rev Mol Cell Biol 2009; 10(6): 430-6.
- 26 Brengues M, Parker R. Accumulation of polyadenylated mRNA, Pab1p, eIF4E, and eIF4G with P-bodies in *Saccharomyces cerevisiae*. Mol Biol Cell 2007; 18(7): 2592-602.
- 27 Mokas S, Mills JR, Garreau C, Fournier MJ, Robert F, Arya P, et al. Uncoupling stress granule assembly and translation initiation inhibition. Mol Biol Cell 2009; 20(11): 2673-83.
- 28 Kedersha N, Stoecklin G, Ayodele M, Yacono P, Lykke-Andersen J, Fritzlter MJ, et al. Stress granules and processing bodies are dynamically linked sites of mRNP remodeling. J Cell Biol 2005; 169(6): 871-84.
- 29 Brengues M, Parker R. Accumulation of polyadenylated mRNA, Pab1p, eIF4E, and eIF4G with P-bodies in *Saccharomyces cerevisiae*. Mol Biol Cell 2007; 18(7): 2592-602.
- 30 Hoyle NP, Castelli LM, Campbell SG, Holmes LE, Ashe MP. Stress-dependent relocalization of translationally primed mRNPs to cytoplasmic granules that are kinetically and spatially distinct from P-bodies. J Cell Biol 2007; 179(1): 65-74.
- 31 Brengues M, Teixeira D, Parker R. Movement of eukaryotic mRNAs between polysomes and cytoplasmic processing bodies. Science 2005; 310(5747): 486-9.
- 32 Bhattacharyya SN, Habermacher R, Martine U, Closs EI, Filipowicz W. Relief of microRNA-mediated translational repression in human cells subjected to stress. Cell 2006; 125(6): 1111-24.
- 33 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): 1224-31.
- 34 Kwon S, Zhang Y, Matthias P. The deacetylase HDAC6 is a novel critical component of stress granules involved in the stress response. Genes Dev 2007; 21(24): 3381-94.
- 35 Gowrishankar G, Winzen R, Dittrich-Breiholz O, Redich N, Kracht M, Holtmann H, et al. Inhibition of mRNA deadenylation and degradation by different types of cell stress. Biol Chem 2006; 387(3): 323-7.
- 36 Eisinger-Mathason TS, Andrade J, Groehler AL, Clark DE, Muratore-Schroeder TL, Pasic L, et al. Codependent functions of RSK2 and the apoptosis-promoting factor TIA-1 in stress granule assembly and cell survival. Mol Cell 2008; 31(5): 722-36.
- 37 Metzén E, Zhou J, Jelkmann W, Fandrey J, Brune B. Nitric oxide impairs normoxic degradation of HIF-1alpha by inhibition of prolyl hydroxylases. Mol Biol Cell 2003; 14(8): 3470-81.
- 38 Arimoto K, Fukuda H, Imajoh-Ohmi S, Saito H, Takekawa M. Formation of stress granules inhibits apoptosis by suppressing stress-responsive MAPK pathways. Nat Cell Biol 2008; 10(11): 1324-32.

- 39 Gareau C, Fournier MJ, Filion C, Coudert L, Martel D, Labelle Y, *et al.* p21(WAF1/CIP1) upregulation through the stress granule-associated protein CUGBP1 confers resistance to bortezomib-mediated apoptosis. *PLoS One* 2011; 6(5): e20254.
- 40 Tian Q, Taupin J, Elledge S, Robertson M, Anderson P. Fas-activated serine/threonine kinase (FAST) phosphorylates TIA-1 during Fas-mediated apoptosis. *J Exp Med* 1995; 182(3): 865-74.
- 41 Moeller BJ, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: Role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell* 2004; 5(5): 429-41.
- 42 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.
- 43 Mazroui R, Sukarieh R, Bordeleau ME, Kaufman RJ, Northcote P, Tanaka J, *et al.* Inhibition of ribosome recruitment induces stress granule formation independently of eukaryotic initiation factor 2alpha phosphorylation. *Mol Biol Cell* 2006; 17(10): 4212-9.
- 44 White JP, Lloyd RE. Poliovirus unlinks TIA1 aggregation and mRNA stress granule formation. *J Virol* 2011; 85(23): 12442-54.
- 45 Li W, Li Y, Kedersha N, Anderson P, Emara M, Swiderek KM, *et al.* 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): 11989-2000.
- 46 McInerney GM, Kedersha NL, Kaufman RJ, Anderson P, Liljestrom P. Importance of eIF2alpha phosphorylation and stress granule assembly in alphavirus translation regulation. *Mol Biol Cell* 2005; 16(8): 3753-63.
- 47 Borghese F, Michiels T. The leader protein of cardiomyoviruses inhibits stress granule assembly. *J Virol* 2011; 85(18): 9614-22.
- 48 Qin Q, Carroll K, Hastings C, Miller CL. Mammalian orthoreovirus escape from host translational shutoff correlates with stress granule disruption and is independent of eIF2alpha phosphorylation and PKR. *J Virol* 2011; 85(17): 8798-810.
- 49 Linero FN, Thomas MG, Boccaccio GL, Scolaro LA. Junin virus infection impairs stress-granule formation in Vero cells treated with arsenite via inhibition of eIF2alpha phosphorylation. *J Gen Virol* 2011; 92(Pt 12): 2889-99.
- 50 Beckham CJ, Parker R. P bodies, stress granules, and viral life cycles. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4): 206-12.
- 51 Scheu S, Stetson DB, Reinhardt RL, Leber JH, Mohrs M, Locksley RM, *et al.* Activation of the integrated stress response during T helper cell differentiation. *Nat Immunol* 2006; 7(6): 644-51.
- 52 Hu S, Claud EC, Musch MW, Chang EB. Stress granule formation mediates the inhibition of colonic Hsp70 translation by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298(4): G481-92.
- 53 Feng S, Chen W, Cao D, Chen W, Yuan GF, Chen S, *et al.* Involvement of Na⁺, K⁺-ATPase and its inhibitors in HuR-mediated cytokine mRNA stabilization in lung epithelial cells. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(1): 109-24.
- 54 Kim WJ, Back SH, Kim V, Ryu I, Jang SK. Sequestration of TRAF2 into stress granules interrupts tumor necrosis factor signaling under stress conditions. *Mol Cell Biol* 2005; 25(6): 2450-62.
- 55 Castellani RJ, Gupta Y, Sheng B, Siedlak SL, Harris PL, Coller JM, *et al.* A novel origin for granulovacuolar degeneration in aging and Alzheimer's disease: Parallels to stress granules. *Lab Invest* 2011; 91(12): 1777-86.
- 56 Dormann D, Rodde R, Edbauer D, Bentmann E, Fischer I, Hruscha A, *et al.* ALS-associated fused in sarcoma (FUS) mutations disrupt Transportin-mediated nuclear import. *EMBO J* 2010; 29(16): 2841-57.
- 57 Thomas MG, Loschi M, Desbats MA, Boccaccio GL. RNA granules: the good, the bad and the ugly. *Cell Signal* 2011; 23(2): 324-34.

Stress Granule Formation and Its Biological Functions

Chen Xinying, Hua Zichun*, Yin Wu*

(School of Life Science, Nanjing University, the State Key Lab of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing 210093, China)

Abstract In response to various types of stress, eukaryote cell activates multiple mechanisms to adapt the environmental changes for survival. The temporal installation of protein translation is one of these mechanisms. Stress granules (SG) which pack lots of untranslated mRNAs rapidly appear as a critical regulator involved in cellular adaptive response. Lines of evidence suggest that SG formation typically begins from phosphorylation of eIF2 α by the upstream kinases, the phosphorylated eIF2 α then causes the inhibition of normal translation initiation; subsequently, many RNA binding proteins such as TIA-1 and TTP combine with these untranslated mRNAs quickly, assembling into complexes which move along microtubule to the nuclear. Once stress disappears, SG disassembles with the help of microtubule and motors, resulting in the release of packed mRNA and proteins. The formed cellular SG is critically involved in the gene post-transcriptional regulation, and plays important roles under a variety of pathological settings such as tumor apoptosis, viral infection, immunity and inflammation. This paper reviews for the first time the current understanding of SG, and will provide useful information for identifying the concrete pathophysiological function of SG.

Key words stress response; stress granules; post-transcriptional regulation; pathophysiologic significance

Received: March 26, 2012 Accepted: May 21, 2012

This work was supported by the Program for New Century Excellent Talents in University (No.NECT-10-0487), the National Natural Science Foundation of China (No.31071250, No.30973528) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No.1085020805, No.1113020801)

*Corresponding author. Tel: 86-25-83593692, Fax: 86-25-83324605, E-mail: wyin@nju.edu.cn