

江天晴, 邓诣群, 文继开. 无膜细胞器与细胞应激反应关系的研究进展 [J]. 华南农业大学学报, 2022, 43(6): 136-147.  
JIANG Tianqing, DENG Yiqun, WEN Jikai. Research progress on the relationship between membraneless organelle and cellular stress response[J]. Journal of South China Agricultural University, 2022, 43(6): 136-147.



# 无膜细胞器与细胞应激反应关系的研究进展

江天晴, 邓诣群, 文继开

(华南农业大学 生命科学学院/广东省农业生物蛋白质功能与调控重点实验室, 广东 广州 510642)

**摘要:** 无膜细胞器是缺乏分隔膜的细胞区室。无膜细胞器在多个生物学过程中发挥着关键作用, 包括基因转录、RNA 代谢、翻译、蛋白质修饰和信号转导等。细胞在受到外界刺激时, 会产生应激反应, 维持细胞稳态。而由液-液相分离 (Liquid-liquid phase separation) 驱动而形成的无膜细胞器具有类液体特性, 可以快速响应压力, 在细胞应激反应中发挥重要作用。本文以应激颗粒、P-小体、核仁和卡哈尔体为无膜细胞器代表, 总结了无膜细胞器与应激反应的关系, 以及无膜细胞器与疾病的联系。

**关键词:** 无膜细胞器; 应激反应; 稳态; 相分离

中图分类号: Q25

文献标志码: A

文章编号: 1001-411X(2022)06-0136-12

## Research progress on the relationship between membraneless organelle and cellular stress response

JIANG Tianqing, DENG Yiqun, WEN Jikai

(College of Life Sciences, South China Agricultural University/Guangdong Provincial Key Laboratory of Protein Function and Regulation in Agricultural Organisms, Guangzhou 510642, China)

**Abstract:** Membraneless organelles are cellular compartments that lack a separating membrane. Membraneless organelles play critical roles in multiple biological processes, including gene transcription, RNA metabolism, translation, protein modification, signal transduction, and so on. When the cells are stimulated, they initiate a series of stress responses to maintain homeostasis. Membraneless organelles formed by liquid-liquid phase separation have liquid-like properties, can rapidly respond to stress and play an important role in cellular stress responses. In this paper, we chose stress granules, P-bodies, nucleolus and Cajal bodies as representatives of membraneless organelles, and summarized the relationships between membraneless organelles and stress responses, and its links of membraneless organelles to disease.

**Key words:** Membraneless organelle; Stress response; Homeostasis; Phase separation

细胞水平生物进化的一个明显特征是从相对均匀的细胞质环境中发展出不同的细胞器结构, 这些细胞器可以隔离生物大分子以提高特定生化过程的反应速率。真核细胞有 2 种细胞器, 即膜结合

收稿日期: 2022-08-15 网络首发时间: 2022-09-22 08:54:52

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1110.S.20220921.1039.008.html>

作者简介: 江天晴, 博士研究生, 主要从事霉菌毒素对动物细胞的分子毒理研究, E-mail: [tianqingjiang@stu.scau.edu.cn](mailto:tianqingjiang@stu.scau.edu.cn);

通信作者: 文继开, 教授, 博士, 主要从事霉菌毒素对动物细胞的分子毒理和表达调控研究, E-mail: [jkwen@scau.edu.cn](mailto:jkwen@scau.edu.cn)

基金项目: 国家自然科学基金-广东省联合基金 (U1901207); 广东省教育厅重大基础研究项目 (2018KZDXM015)

的细胞器和无膜细胞器。无膜细胞器因缺失膜结构而更具灵活性, 其蛋白质和核酸分子能够根据细胞微环境的变化动态地进行组装和解聚<sup>[1]</sup>。在受到外界环境刺激时, 细胞通过一系列信号传导途径、改变基因表达等来快速抵抗压力并维持稳态, 这个细胞重编程的过程被称为细胞应激反应<sup>[2]</sup>。而无膜细胞器的动态特性使得其在快速响应细胞变化方面具有独特的优势。如图 1 所示, 本文以 4 种无膜细胞器(应激颗粒、P-小体、核仁、卡哈尔体)为代表总结无膜细胞器的特点、在应激反应中发挥的作用、以及其与疾病的关系。

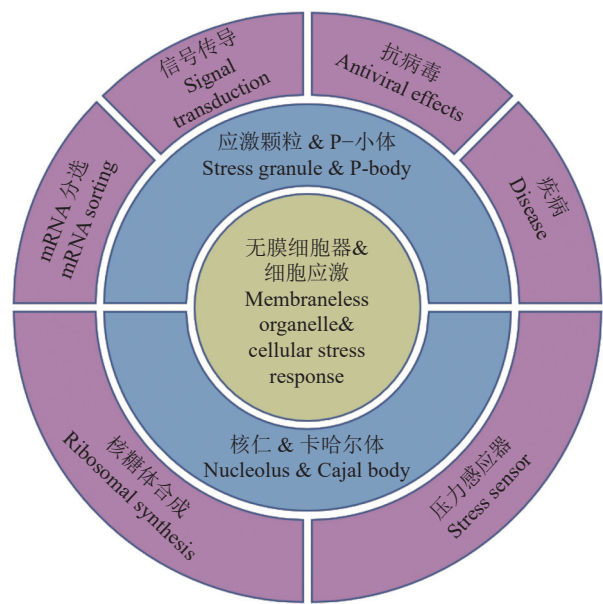


图 1 无膜细胞器和细胞应激反应的关系

Fig. 1 The relationship between membraneless organelles and cellular stress response

1 无膜细胞器简介

1.1 无膜细胞器的特点

在细胞水平生物进化过程中, 真核细胞为了更好地实现对细胞组分、代谢过程和信号传导的时空控制, 细胞发生区室化形成了许多细胞器。真核细胞有 2 种细胞器, 一种是膜结合细胞器(细胞核、溶酶体、内质网和突触小泡等), 另一种是无膜细胞器(应激颗粒、P-小体、核仁、卡哈尔体等)<sup>[3]</sup>。膜结合细胞器的脂质双分子层膜结构可以将特定的蛋白质、核酸和其他分子封闭在有限的空间内, 这种现象使细胞器能够更有效地发挥功能。这些蛋白质或核酸从细胞器中泄漏可能会导致严重的后果, 例如, 细胞色素 c 释放到细胞质中导致细胞凋亡, 而核酸释放到细胞质中导致先天免疫途径的激活<sup>[4-5]</sup>。相比之下, 无膜细胞器没有任何膜结构的限制, 可

以经常与周围的细胞质交换各种分子物质。近几十年来, 多种新型无膜细胞器被发现, 它们的结构与组成也逐渐被解析。然而, 关于这些无膜结构的形成机制以及它们如何发挥生物学功能仍然有待解答, 这也是近年来细胞生物学的热点问题。

1.2 无膜细胞器的形成驱动力

液-液相分离 (Liquid-liquid phase separation, LLPS) 是聚合物化学中众所周知的现象, 在结晶试验中经常观察到此现象, 液滴的形成降低了成核的自由能<sup>[6]</sup>。近年来, 越来越多的证据表明, 相分离可能是无膜细胞器形成的潜在机制<sup>[7]</sup>。细胞内蛋白质-蛋白质、蛋白质-RNA 和 RNA-RNA 间的相互作用以及内在无序区域 (Intrinsically disordered regions, IDR) 间的弱、瞬时、多价相互作用, 包括  $\pi$ - $\pi$  相互作用、阳离子-阴离子相互作用、偶极-偶极相互作用和  $\pi$ -阳离子相互作用, 这些多价相互作用促使某些蛋白质和 RNA 相互聚集转变为具有不同理化性质的另一相, 从而形成无膜细胞器<sup>[8-9]</sup>。无膜细胞器表现出比周围介质更高的蛋白质密度和更弱的分子运动, 从而提高了生化反应的速率<sup>[7]</sup>。在大多数情况下, 这些结构表现出液体特征, 因此被描述为小体、颗粒、液滴等。

1.3 无膜细胞器的特性与应激响应的关系

无膜细胞器生理功能的探索一直是备受关注的研究方向, 它在各种细胞生化过程中发挥作用, 包括应激反应、基因表达的调节和信号转导的控制等<sup>[10]</sup>。根据无膜细胞器的物理性质, 推测其主要从 4 个方面发挥功能, 包括调节生化反应的浓度、隔离有害成分、生物分子的储存和信号放大<sup>[11]</sup>。这些无膜细胞器的形成可以帮助细胞快速响应环境信号, 从而促进存活。尽管不同类型细胞中无膜细胞器的数量有所差异, 细胞在感受到外界环境变化时, 其转录和翻译过程也会相应发生变化, 而某些无膜细胞器的快速形成可以确保细胞中可溶性分子的浓度保持恒定, 维持稳态平衡。并且, 某些细胞成分如蛋白质与 mRNA 可以暂时储存在无膜细胞器中, 更快地响应压力。近年来, 已有不少研究表明, 无膜细胞器在细胞应激响应中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。细胞质中的应激颗粒在细胞受到刺激时快速形成, 而在压力消失时解聚, 被认为可以帮助细胞抵抗外部环境变化。而 P-小体在一些细胞类型中是一直存在的, 只是在受到压力时颗粒的大小和数量都会有所增加, 但其成分也会发生变化, 在压力解除时也会同应激颗粒一样消失。核仁和卡哈尔体则是细胞核中的重要无膜细胞器, 参与核糖体合成等, 其在细

胞受到刺激时也会发生相应变化，并且它们的功能维持也对细胞存活至关重要，但其与应激响应的具体联系还需进一步探究。

2 应激颗粒与 P-小体

2.1 压力响应下的组装机制

应激颗粒 (Stress granule, SG) 是最具特征的细胞质无膜细胞器之一，在受到氧化应激、热应激、渗透压力、病毒感染、蛋白酶体抑制、内质网应激、紫外线照射、缺氧、能量消耗等不同的刺激时形成<sup>[13]</sup>。刺激早期，细胞的整体翻译受到抑制，mRNA 从多聚核糖体中解离并在核糖核蛋白 (Ribonucleoprotein, RNP) 复合物中积累。细胞质中 RNP 的浓度增加，并且与一些 RNA 结合蛋白 (RNA-binding proteins, RBPs) 结合，例如激活 SH3 结构域结合蛋白 1 (Ras-GTPase activating SH3 domain-binding protein 1, G3BP1) 和 T 细胞内部抗原-1 (T-cell internal antigen-1, TIA-1)，触发了更多种蛋白质的募集，这些蛋白的共同特征在于其结构中存在 IDR<sup>[14]</sup>。IDR 介导蛋白质和 RNA 成分间的多价相互作用，其中，G3BP1 作为促进 RNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质和 RNA-RNA 相互作用的关键节点，最终促进 LLPS 和 SG 形成。SG 呈现高度动态的特征，在压力恢复后快速解聚，释放存储的 mRNAs 使其再次进入翻译过程<sup>[15]</sup>。不同条件下的 SG 组装通过不同的相互作用。例如，在氧化应激中，G3BP1 和 G3BP2 通过自身相互作用和与 caprin 的相互作用诱导哺乳动物细胞的 SG 形成<sup>[16-17]</sup>。然而，在渗透压力期间，G3BP1/2 和 caprin 并不是 SG 形成所必需的<sup>[18]</sup>。同样，在葡萄糖饥饿期间，酵母中的 Gtr1、Rps1b 和 Hgh1 促进 SG 的形成，但在热休克期间却抑制 SG 的形成<sup>[19]</sup>。这表明颗粒可以根据特定的细胞条件进行不同的组装，并且 SG 可能在不同的环境刺激下具有不同的功能。

压力会触发翻译停滞诱导 SG 形成，其中的作用途径主要分为 2 种：一种是真核翻译起始因子 2 亚基  $\alpha$  (Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit alpha, eIF2 $\alpha$ ) 的激酶响应不同刺激而磷酸化 eIF2 $\alpha$ ，抑制翻译；另一种是一些药物以不依赖磷酸化 eIF2 $\alpha$  的方式诱导 SG 形成。eIF2 $\alpha$  的激酶有 4 种：蛋白质激酶 R (Double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)，一种由病毒感染、热和紫外线照射激活的双链 RNA 依赖性激酶；蛋白激酶 R 样内质网激酶 (Protein kinase R-like ER kinase, PERK)，一种驻留在内质网膜上的蛋白，当未折叠

的蛋白质在内质网腔中积聚时被激活；一般性调控阻遏蛋白激酶 2 (General control nonderepressible 2, GCN2)，一种监测细胞中氨基酸水平并对氨基酸剥夺作出反应的蛋白质；血红素调节起始因子 2 $\alpha$  激酶 (Heme-regulated initiation factor 2 $\alpha$  kinase, HRI)，一种红细胞成熟过程中确保珠蛋白链和血红素的平衡并感知亚硝酸盐产生的氧化应激的蛋白质。这些激酶会磷酸化 eIF2 $\alpha$ ，诱导 SG 形成<sup>[20-23]</sup>。然而，有些情况下 SG 的形成也与 eIF2 $\alpha$  磷酸化无关，例如 Pateamine A 破坏 eIF4A 解旋酶和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 破坏 eIF4F 复合物，导致翻译抑制，从而诱导 SG 的形成<sup>[24-25]</sup>。而在响应渗透压力时，SG 核心蛋白由于分子拥挤作用而局部浓度升高，从而诱导 SG 形成<sup>[26]</sup>。

P-小体 (Processing body, PB) 是细胞质 RNP 颗粒，主要由一些与翻译抑制和 5'→3' mRNA 衰变相关的蛋白质和 mRNA 组成<sup>[7]</sup>。这些 RNP 颗粒在真核生物中是保守的，和 SG 一样，它们也依赖于蛋白质-RNA 相互作用、低复杂性蛋白质序列和 LLPS 形成。PB 在某些细胞系中组成型存在，在应激诱导下，其大小和数量会增加。一些蛋白质的敲除会使组成型和应激诱导的 PB 减少，主要包括 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 6 (ATP-dependent RNA helicase 6, DDX6)、蛋白质 LSM14 同源物 A (LSM14A) 和真核翻译起始因子 4E 转运蛋白 (Eukaryotic translation initiation factor 4E transporter, EIF4ENIF1；也称为 4E-T)<sup>[27-28]</sup>。SG 和 PB 共享一些蛋白质成分，它们可以相互接触，并且都可以由细胞应激诱导<sup>[29]</sup>。而就 mRNAs 而言，SG 含有闭环的多聚腺苷酸化的 mRNAs，而 PB 含有去腺苷酸化的线性 mRNAs<sup>[30]</sup>。PB 是在研究与 5'→3' mRNA 衰变途径相关蛋白质的定位过程中发现的，最初假设其是 mRNA 衰变的细胞位点。然而，mRNA 衰变过程不需要 PB，并且 mRNA 可以从 PB 中释放出来重新进行翻译<sup>[31-32]</sup>。因此，又有专家认为 PB 其实是翻译停滞的 mRNA 和无活性 mRNA 衰变酶的储存位点，是 mRNA 衰变因子在无多核糖体转录本积累时所形成的结果<sup>[33-34]</sup>。但是，PB 在 mRNA 衰变中的功能仍然是一个悬而未决的问题。

2.2 在细胞抵抗压力中的作用

2.2.1 mRNA 分选 基因表达的转录后调控对于发育、分化、免疫信号和神经元可塑性至关重要。转录后，mRNA 还需经过加帽、剪接、多聚腺苷酸化、核输出、与核糖体的结合和最终衰变，而这些都需要相应的 RNA 结合蛋白来协助完成。热应激、



氧化应激、缺血或病毒感染, 会引发翻译停滞, 导致多聚核糖体快速解体<sup>[35]</sup>。从多聚核糖体中释放出来的 mRNA 在许多蛋白质的帮助下进行分流, 该过程决定了 mRNA 的命运。细胞质 SG 是这种分选过程的形态学结果<sup>[36]</sup>。有研究发现, SG 和 PB 还含有 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complexes, RISCs), 表明这些 RNA 颗粒与 microRNA (miRNA) 诱导的翻译沉默途径整合在一起<sup>[37-38]</sup>。

关于哪些特定的 mRNA 包含或不包含在 SG 中, 我们知之甚少。只有 50% 的细胞质 poly(A) RNA 被招募到 SG 中, 这表明 SG 的 mRNA 具有一定选择性<sup>[35]</sup>。编码甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、 $\beta$ -肌动蛋白 ( $\beta$ -actin)、c-MYC、胰岛素样生长因子 II (Insulin-like growth factor II, IGF-II) 和 H19 被募集到 SG 中, 而编码热休克蛋白 70 (HSP70) 和热休克蛋白 90 (HSP90) 的 mRNA 基本被排除在外<sup>[39]</sup>。HSP90 和 HSP70 的 mRNAs 在热激时转录激活, 与 SG 组装同时进行, 并且在这种刺激条件下都被优先翻译, 而其他 mRNAs 则不然。MLN51 是参与剪接的重要蛋白, 它位于 SG 中, 而 HSP70 的 mRNA 缺乏内含子, 避免了剪接过程, 也就不会因为与 MLN51 结合而被招募到 SG 中<sup>[40]</sup>。同时, HSP70 的 mRNA 拥有一个长且结构化的 5' 非翻译区 (UTR), 不需要 eIF4F 依赖的 mRNA 扫描, 因此 eIF4F 失活促进 SG 组装的过程并不影响 HSP70 mRNA 的翻译<sup>[41-42]</sup>。而且有研究采用绿色荧光蛋白 (Green fluorescent protein, GFP) 标记 mRNA, 发现其可以定位于 SG 和 PB 中<sup>[43]</sup>。以上这些发现提示 SG 募集 mRNA 不是依靠序列特异性, 而更可能是依据与该 mRNA 有关的蛋白组分。

PB 的特征在于其含有参与 mRNA 衰变或沉默的蛋白质。典型的 mRNA 衰变开始于蛋白质脱帽复合物从 mRNA 的 5' 端去除帽, 该复合物包含几种定位于 PB 的蛋白质, 即 mRNA 脱帽酶亚基 1A 或 2 (分别为 DCP1A 或 DCP2)、增强子 mRNA 脱壳蛋白 (EDC4, 也称为 Hedls) 和 DDX6。最近的研究认为, mRNAs 被招募到 PB 中取决于其翻译程度, 在 PB 中的 mRNA 可以响应细胞环境变化重新进入翻译阶段<sup>[32, 44]</sup>。而且, 检测 mRNA 衰变中间体的单分子研究表明, 衰变发生在整个细胞, 而不只是在 PB 中<sup>[45-46]</sup>。其次, 对酵母脱帽突变体的研究表明, mRNA 衰变甚至可能在 PB 内受到抑制<sup>[47]</sup>。最后, 在体外重建 LLPS 系统时发现, 脱帽酶 DCP2 的

活性显著降低, 一般认为在凝聚的液滴环境中酶的活性会受到抑制, 但是这种现象的具体机制还不清楚<sup>[48]</sup>。以上这些结果说明 PB 形成是 mRNA 衰变的结果, 而不是 mRNA 衰变的介质<sup>[31]</sup>。因此, 在细胞响应环境刺激时, PB 可以储存翻译停滞的 mRNA, 来帮助细胞优先考虑某些蛋白的翻译或衰减。

2.2.2 信号传导 除了作为 mRNA 分选中心外, SG 还构成了以 RNA 为中心的信号枢纽<sup>[49]</sup>。许多信号蛋白被招募到 SG, 但这个过程是短暂的, 只持续到细胞适应压力而存活或不适应压力而死亡。作为信号中心, SG 传达一种“紧急状态”, 它们短暂存在, 通过拦截和隔离信号成分来改变多个信号通路。在体外和体内试验中, 多价信号蛋白的浓度依赖性聚集促进了它们从可溶性到不混溶液态的分层相变<sup>[9]</sup>。因此, 液相 RNA 颗粒中信号蛋白的隔离可以整合多个应激信号级联反应来协调细胞对压力的反应。

被招募到 SG 的信号蛋白和酶种类繁多, 包括接头/支架蛋白、蛋白质和脂质激酶、磷酸酶、核糖核酸酶、解旋酶、核糖基转移酶、葡萄糖基转移酶、GTP 酶、甲基转移酶和泛素修饰酶等<sup>[49]</sup>。SG 通过隔离促凋亡因子如活化蛋白 C 激酶 1 的受体 (Receptor of activated protein C kinase 1, RACK1) 来抑制细胞凋亡<sup>[50]</sup>。同样, 最近的一项研究发现, SG 通过招募 RNA 解旋酶 DDX3X 来抑制细胞焦亡, 这是一种与炎症相关的细胞死亡形式<sup>[51]</sup>。真核细胞中高度保守的 TORC1 蛋白激酶复合物, 控制细胞生长和代谢<sup>[52]</sup>。在最佳生长条件下, 来自生长因子受体和环境营养物质的信号使 TORC1 在液泡或溶酶体膜上发挥活性, 促进蛋白质合成并抑制自噬。氨基酸剥夺使 TORC1 失活后从溶酶体膜中释放出来<sup>[53]</sup>。失活的 TORC1 在应激诱导下聚集在 SG 中, 酵母和人类细胞中的 SG 通过隔离 TORC1 和下游激酶来改变 TORC1 信号传导, 从而影响应激过程<sup>[54-55]</sup>。在从压力中恢复期间, TORC1 随着分解的 SG 被释放出来, 又重新被激活。

许多信号分子也被发现与 PB 相关, 包括对细胞生长调节很重要的几种蛋白激酶和磷酸酶<sup>[56]</sup>。除了可能跟 SG 类似, 将一些信号通路上的关键分子隔离, 从而抑制信号传导外, 还可以通过保护信号分子免受蛋白降解的途径来稳定信号分子。PB 通常是由对蛋白质稳态产生负面影响的外界刺激引起的。因此, 未能与 PB 结合可能导致相关蛋白质的错误折叠和/或更新。酿酒酵母 Hrr25, 是哺乳动物 CK1 的  $\delta/\epsilon$  同种型的酵母直系同源物<sup>[57]</sup>。这种蛋

白激酶在核糖体成熟、囊泡运输、DNA 修复、网格蛋白介导的内吞作用和减数分裂中具有保守作用<sup>[58-62]</sup>。Hrr25 的激酶活性是其定位到 PB 所必需的, 未能定位到 PB 会导致 Hrr25 以蛋白酶体依赖的方式降解<sup>[63]</sup>。在减数分裂早期, Hrr25 与 PB 的结合能够确保在随后的 2 次减数分裂中使细胞存在临界水平的 Hrr25<sup>[64]</sup>。与 PB 的结合不仅可以保护 Hrr25 免受降解, 还可能影响 Hrr25 底物的磷酸化, 从而对细胞生理学产生重大影响。

2.2.3 抗病毒应激反应 SG 的形成在抗病毒防御和恢复细胞稳态中起重要作用。SG 在功能层面上具有潜在的抗病毒作用, 因为 SG 隔离和结合对病毒复制至关重要的细胞成分。例如, SG 通过结合与负链 RNA 互补的 3' 茎环来隔离 TIA-1 和 TIAR, 这是病毒 RNA 复制所必需的<sup>[65]</sup>。任何病毒的有效复制都需要翻译起始因子, 因此 40S 亚基、eIF4G、eIF4A、eIF4B 和 eIF3 的隔离会对病毒复制产生负面影响。此外, 刺激小 RNA 病毒翻译的内部核糖体进入位点 (Internal ribosome entry site, IRES) 的反式激活因子 (如 PTB、PCBP2 和 UNR) 也被发现隔离在 SG 中<sup>[66]</sup>。PKR 在病毒诱导的 SG 形成中至关重要, 其通过 eIF2 $\alpha$  磷酸化抑制病毒复制, 并促进 I 型干扰素 (Interferon, IFN) 产生<sup>[67-68]</sup>。IFN 的诱导代表了抵御病原体的第 1 道防线, 并且多个 IFN 信号分子也被招募到 SG 中, 来调节它们的活性。因此, SG 的形成也是对病毒感染的先天免疫反应。

一些病毒在感染早期诱导 SG 的形成, 但在后期通过阻断 eIF2 $\alpha$  的磷酸化或切割 SG 支架蛋白如 G3BP1 来抑制 SG 的形成; 而另一些病毒则通过将 SG 蛋白转变为非典型颗粒以促进病毒复制, 例如 HCV、RSV、轮状病毒、哺乳动物正呼肠孤病毒 (Mammalian orthoreovirus, MRV) 和小鼠肝炎冠状病毒 (Mouse hepatitis virus, MHV)<sup>[67, 69-76]</sup>。SG 的形成在病毒复制周期的不同阶段或通过不同的信号通路被诱导或抑制, 表明感染期间 SG 与病毒在互相博弈。

PB 组分还包括 RISCs、miRNA 相关的 Argonaute (Ago) 蛋白、以及为 RISCs 发挥功能提供支架活性的 GW182 蛋白<sup>[77]</sup>。而且, 在病毒感染期间, 人们发现干扰素刺激基因 (Interferon stimulated genes, ISG) 也可以定位于 PB<sup>[78]</sup>。HIV-1 mRNA 与 RISC 蛋白相互作用使病毒 mRNA 在 PB 上积聚, 并且在破坏 PB 结构的情况下, 可观察到病毒的产量增多、感染性增强, 这表明 PB 具有抗病毒感染的能力<sup>[79]</sup>。而某些研究发现, 病毒也会反过来抑制 PB

的形成。脊髓灰质炎病毒 (Poliovirus, PV) 是一种正链 RNA 病毒, 病毒蛋白酶 3C 会降解 PB 的几种成分, 包括 Xrn1 和 DCP1A, 但不影响其他成分, 如 GW182、Edc3 和 Edc4, 在感染 4h 后细胞中的 PB 被破坏<sup>[80]</sup>。轮状病毒则是通过使用病毒 RNA 作为 RNA 结合蛋白的海绵来分解 PB, 使 PB 中的 Ago2、GW182 和 DCP1 重新定位<sup>[81]</sup>。不仅如此, 轮状病毒的 NSP1 蛋白可以降解 PB 的成分 Pan3, 同时重新定位其他 2 种成分 (Xrn1 和 DCP1A)<sup>[82]</sup>。还有研究指出轮状病毒会干扰正常的 SG 和 PB 组装, 但会选择性排除一些成分来促进非典型 SG-PB 结构的形成, 并似乎与病毒质 (Viroplasm, VM) 共同构成更复杂的超分子结构以促进病毒生长<sup>[83]</sup>。

3 核仁与卡哈尔体

3.1 功能特点

核仁的主要功能是快速产生大、小核糖体亚基, 这个过程受到严格的调控以维持正常的细胞增殖和生长。核仁内发生的 3 个主要事件, 包括 pre-rRNA 转录、加工和核糖体 RNP 组装<sup>[84]</sup>。RNA 聚合酶 I 负责 rDNA 基因转录生成的 47S 前核糖体 RNA 转录物 (pre-rRNA) 的合成。pre-rRNA 由小核仁核糖核蛋白 (snoRNP) 加工和修饰, 以生成 28S、18S 和 5.8S rRNA, 它们与核糖体蛋白 (Ribosomal protein, RP) 组装形成大、小核糖体亚基的前体, 再分别输出到细胞质并经过最后的加工步骤生成成熟的 40S 和 60S 核糖体亚基。上述核糖体生成过程中所涉及的分子, 都集中在 3 个不同的亚核仁区室中, 称为原纤维中心 (Fibrillar center, FC)、致密原纤维成分 (Dense fibrillar component, DFC) 和颗粒成分 (Granular component, GC)。人们普遍认为, pre-rRNA 是在 FC 或 FC 和 DFC 之间的边界从 rDNA 转录的。FC 富含 RNA Pol I 机制的成分, 如 UBF, 而 DFC 含有 pre-rRNA 加工因子, 如 snoRNA、snoRNP 蛋白、原纤维蛋白和 Nop58。FC 和 DFC 被 GC 包围进行前核糖体亚基组装。核仁是通过 LLPS 形成的, 具有液滴状的移动特征<sup>[85]</sup>。由于没有脂质膜的限制, 核仁成分在核仁和核质间以及核仁内高速移动。

卡哈尔体 (Cajal body, CB) 是 Cajal 在哺乳动物神经元中发现的核结构<sup>[86]</sup>, 集中了许多分子成分, 包括前 mRNA、前 rRNA 加工所需的线圈蛋白、存活运动神经元 (Survival motor neuron, SMN) 蛋白、核仁蛋白原纤维蛋白、小核 (snRNPs) 和核仁核糖核蛋白 (snoRNPs)<sup>[87]</sup>。CB 的主要结构成分是



p80-coilin 蛋白, 通常用作特征标记。CB 在物理和功能水平上都与核仁密切相关。CB 最初被称为“核仁附属体”, 因其与神经元中的核仁密切相关。此外, CB 参与 snoRNPs 的成熟过程。一般来说, 核仁和 CB 都参与了与细胞生长紧密相连的非多聚 (A) 尾 RNA 的产生, 包括组蛋白 mRNA、CB 中的 snRNA 和 snoRNA、以及核仁中的 rRNA。总之, 这些发现都表明 CB 和核仁存在密切联系。

3.2 压力影响下的结构功能变化

各种刺激会破坏或重塑核仁组织, 导致核仁功能受损, 包括 pre-rRNA 转录和加工。DNA 损伤会引起核仁分离<sup>[88]</sup>。病毒感染还可引起核仁形态大小的特定变化<sup>[89-90]</sup>。快速增殖的动物细胞需要 rDNA 基因的高转录率和 3 种 RNA 聚合酶的活性, 以满足细胞对核糖体的需求。在影响细胞周期进程/细胞内能量状态的刺激条件下, 核糖体亚基生物合成的改变是一种可以保持细胞能量稳态的策略。调节核糖体合成以响应细胞外条件的关键参与者是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target of rapamycin, mTOR), 它通过调节 TIF-1A、SL1 和 UBF 的定位和活性来促进 pre-rRNA 合成, 以及 RPs 的翻译<sup>[91]</sup>。而 1 型单纯疱疹病毒 (HSV-1) 感染则会影响 rRNA 加工, 与 pre-rRNA 合成无关<sup>[92]</sup>。

越来越多的证据表明, 核仁可以作为压力感应细胞器来选择性地激活转录因子 p53。核仁改变会导致核仁成分从核仁快速重新分布到核质, 反之亦然。这种重新分布的蛋白质对抑制 MDM2 (也称为 HDM2, E3 泛素连接酶, 用于在稳态下降解 p53) 起着至关重要的作用, 而这一个过程有助于 p53 的稳定。NPM1 (也称为核磷蛋白或 B23) 从核仁到核质的易位是核仁应激的标志之一, NPM1 通过与 MDM2 互作直接抑制 MDM2。研究表明, 核仁中的氧化是各种应激条件下的常见现象, 会导致 NPM1 的 S-谷胱甘肽化, 而这是 NPM1 易位所必需的<sup>[93]</sup>。此外, 有报道称由核仁的重要组分 RPL5 (uL18)、RPL11 (uL5) 和 5S rRNA 组成的 5S RNP 复合物直接与 MDM2 结合以在压力下稳定 p53<sup>[94-96]</sup>。

在一些刺激情况下 (热应激、DNA 损伤、生理性酸中毒和蛋白酶体抑制), 核质和细胞溶质蛋白会被隔离到核仁中<sup>[97]</sup>。这些被限制在核仁的蛋白质包括参与应激反应、DNA 修复、细胞周期进程和蛋白质折叠的酶。例如, E3 泛素连接酶的隔离可防止其底物降解。许多核仁靶向蛋白含有携带正电荷的核仁定位信号, 这对携带负电荷的核仁 RNA 或几种核仁中枢蛋白的相互作用很重要<sup>[98-99]</sup>。未折叠或错

误折叠的蛋白质和 HSP (例如 HSP70) 在某些刺激条件下进入核仁<sup>[100-101]</sup>。未折叠蛋白质被限制在核仁中, 流动性减慢, 便于在恢复期间被 HSP 伴侣重新折叠或降解。然而长时间的压力会导致核仁区室的液相转变为固相, 引发不可逆的淀粉样蛋白生成和核蛋白稳态的失调。

卡哈尔体的结构也会因不同类型的刺激而改变, 例如 UV 照射、热应激、转录抑制、渗透压力、饥饿和病毒感染。营养剥夺导致卡哈尔体数量减少<sup>[102]</sup>, 而 UV 照射可逆地破坏卡哈尔体, 线圈蛋白会重新分布<sup>[103]</sup>。在 HSV-1 感染的细胞中, ICP0 (病毒蛋白感染的细胞蛋白 0) 的表达诱导着丝粒的不稳定以及随后线圈蛋白、SMN 和原纤维蛋白向受损着丝粒的重新分布<sup>[104]</sup>。而腺病毒诱导线圈蛋白和其他卡哈尔体成分向病毒复制中心外围募集, 参与晚期病毒转录物的加工<sup>[105]</sup>。泛素蛋白酶体系统的功能障碍导致错误折叠的蛋白质聚集体的积累, 从而引起毒性反应。在用硼替佐米 (蛋白酶体抑制剂) 处理后, 作为对蛋白毒性应激的补偿反应, 神经元中核仁的数量和大小, 以及 CB 的数量都有所增加, 这 2 种细胞器产生 snRNA、snoRNA 和 rRNA 的协调活性可能有助于蛋白酶体抑制后的神经元存活<sup>[106]</sup>。

4 无膜细胞器与疾病的关系

因高流动性的物理特性, 无膜细胞器具有快速适应细胞外部环境变化的能力, 其中 SG 和 PB 在压力期间参与翻译调控、信号传导, 抗病毒感染等过程。因此, 这些颗粒的功能异常似乎会影响细胞正常生理活动从而导致疾病。目前, SG 与疾病的关系已有不少研究报道, 通常认为 SG 会促进疾病进展, 或者它们的异常形成与疾病有关。

4.1 SG 与肿瘤的关系

在面对缺氧、营养缺乏、活性氧和高渗透压等诸多不利条件时, 肿瘤细胞可能会促进 SG 的生成, 选择性地 mRNA 翻译, 从而调节细胞信号传导途径、代谢和应激反应, 促进自身存活<sup>[107]</sup>。例如, 在肝癌细胞中, PI3K 和 MAPK/p38 信号通路被激活后, mTOR 活化导致下游效应激酶 S6K1 磷酸化 eIF2α 从而促进 SG 的形成, 并且另一亚型 S6K2 参与 SG 的维持, 从而促进肝癌的发展<sup>[108-109]</sup>。癌症治疗中常用的化疗药物, 如硼替佐米、顺铂或依托泊苷, 可能会刺激肿瘤细胞产生依赖于 eIF2α 磷酸化的 SG, 从而抵抗药物的作用<sup>[110-111]</sup>。抗代谢药物 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 广泛用于治疗实体瘤, 但肿瘤通

常在治疗后期对 5-Fu 产生耐药性。有研究指出在 5-Fu 诱导癌细胞 SG 产生的过程中, RACK1 被限制在 SG 中, 抑制 MTK1-SAPK 及下游肿瘤凋亡信号通路, 导致 5-Fu 的作用减弱<sup>[112]</sup>。对人肉瘤细胞 SG 的研究表明, G3BP1 与 Y-box 结合蛋白 (YB-1) 相互作用, 共同促进 SG 的产生; 同时, G3BP1 和 YB-1 的表达增强提示肿瘤患者的预后较差<sup>[113]</sup>。因此, SG 或许有希望成为一种新型的癌症治疗靶点, 可能通过抑制 SG 的形成来降低肿瘤的发生率、提高抗肿瘤药物的疗效、降低癌症患者的死亡率。

4.2 SG 与心血管疾病的关系

一项临床研究表明, 在先天性扩张型心脏病患者的重编程心肌细胞中发现了人类 RNA 结合基序蛋白 20 (RNA-binding motif protein 20, RBM20) 致病性的 R636S 等位基因突变, 并且含有 RBM20 变体的 mRNP 颗粒在患者心肌细胞的肌浆中异常积聚, 表现出液体状特性, 促进心脏生物大分子相分离并与 SG 融合<sup>[114]</sup>。这种慢性病可能引起细胞内蛋白翻译异常、RBP 失调和 SG 的持续存在, 从而促进心血管疾病的发展。

4.3 SG 与神经退行性疾病的关系

伴随着脑老化、缺血、脑外伤等继发性神经炎症等因素引起的慢性脑病, 老年人的神经系统易发生慢性应激, 而慢性应激的发生又与神经退行性疾病密切相关。脑衰老、脑缺血、脑损伤和神经炎症, 可能会诱导神经元中 SG 的产生。体外研究结果表明, 在病理条件下, SG 从液体转变为黏性/固体淀粉样蛋白并引起 tau 沉积, 从而促进神经退行性疾病<sup>[115]</sup>。当危机消除时, SG 也通过自噬被消除并恢复正常的翻译过程。然而, 在持续的刺激下, C9orf72 突变导致 SG 自噬途径被阻断, 并促进 TDP-43 在细胞质的积累, 导致肌萎缩侧索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和额颞叶痴呆 (Frontotemporal dementia, FTD)<sup>[116-117]</sup>。此外, 蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 在 R218 处对 FUS 精氨酸的甲基化是维持 SG 清除机制的先决条件。在急性应激期间, DJ-1 (蛋白质/核酸脱糖酶) 能够与 SG 结合, 共同调节 RNA 代谢和分流, 发挥神经保护作用<sup>[118]</sup>。然而, 在慢性应激条件下, DJ-1 突变促进了 SG 转化为病理性 SG, 促进了帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的发生。

5 总结与展望

细胞内无膜细胞器可能会诱导一些适应性和可逆反应, 这些反应对细胞外环境的变化非常敏

感, 包括转录或翻译过程的改变。此外, 无膜细胞器通过隔离分子和提高生物分子局部浓度来控制内源性细胞活动, 从而影响多种生物过程, 例如酶促反应或信号转导。当细胞面临外界刺激时, 适应环境维持体内平衡至关重要。压力会导致翻译的全局抑制, 从而触发 SG 和 PB 的形成, 它们是 RNA 和蛋白质的瞬时细胞质无膜区室, 没有膜结构限制和相分离的形成特点赋予了其快速响应环境压力而维持细胞稳态的能力。值得关注的是, 最近有研究发现, 拟南芥中的 2 个新应激颗粒蛋白质组分, RBGD2(RNA-binding glycine-rich group D 2) 和 RBGD4 通过酪氨酸阵列 (Tyr residue array, TRA) 形式诱导蛋白液-液相分离, 进而增强了拟南芥的耐热性<sup>[119]</sup>。由此可见, 应激颗粒是真核细胞响应各种刺激的一种保守机制。而核仁和卡哈尔体是细胞核中重要的无膜细胞器, 参与协调增殖细胞中的主要 RNA 蛋白组装和修饰过程。核仁和卡哈尔体似乎都是由细胞应激反应激活的信号通路的主要目标, 这 2 个细胞器的组织、大小和蛋白质含量在刺激下发生一系列复杂的变化。但关于无膜细胞器在应激反应中的功能和作用仍然存在许多悬而未决的问题。破译无膜细胞器的存在如何改变细胞乃至个体的生物学过程, 可能会进一步阐明这些 RNA 颗粒的特性, 以及它们在细胞稳态中发挥的作用。因此, 揭示蛋白质-蛋白质相互作用网络的动力学和刺激下关键成核蛋白的翻译后修饰变化可能是未来研究方向的重点。而针对这些无膜细胞器的生理功能研究有可能为相关疾病的发病机制和防治提供新的见解。

参考文献:

[1] WANG B, ZHANG L, DAI T, et al. Liquid-liquid phase separation in human health and diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 290.

[2] GUZIKOWSKI A R, CHEN Y S, ZID B M. Stress-induced mRNP granules: Form and function of processing bodies and stress granules[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews-RNA*, 2019, 10(3): e1524.

[3] MITREA D M, KRIWACKI R W. Phase separation in biology: Functional organization of a higher order[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2016, 14: 1-20.

[4] OW Y P, GREEN D R, HAO Z, et al. Cytochrome c: Functions beyond respiration[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, 9(7): 532-542.

[5] WEST A P, SHADEL G S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2017, 17(6): 363-375.

[6] DUMETZ A C, CHOCKLA A M, KALER E W, et al.

- Protein phase behavior in aqueous solutions: Crystallization, liquid-liquid phase separation, gels, and aggregates[J]. *Biophysical Journal*, 2008, 94(2): 570-583.
- [7] BANANI S F, LEE H O, HYMAN A A, et al. Biomolecular condensates: Organizers of cellular biochemistry[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, 18(5): 285-298.
- [8] WANG J, CHOI J M, HOLEHOUSE A S, et al. A molecular grammar governing the driving forces for phase separation of prion-like RNA binding proteins[J]. *Cell*, 2018, 174(3): 688-699.
- [9] LI P, BANJADE S, CHENG H C, et al. Phase transitions in the assembly of multivalent signalling proteins[J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 336-340.
- [10] SU X, DITLEV J A, HUI E, et al. Phase separation of signaling molecules promotes T cell receptor signal transduction[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 595-599.
- [11] BOEYNAEMS S, ALBERTI S, FAWZI N L, et al. Protein phase separation: A new phase in cell biology[J]. *Trends in Cell Biology*, 2018, 28(6): 420-435.
- [12] RIBACK J A, KATANSKI C D, KEAR-SCOTT J L, et al. Stress-triggered phase separation is an adaptive, evolutionarily tuned response[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 1028-1040.
- [13] HOFMANN S, KEDERSHA N, ANDERSON P, et al. Molecular mechanisms of stress granule assembly and disassembly[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2021, 1868(1): 118876.
- [14] CORBET G A, PARKER R. RNP Granule formation: Lessons from P-bodies and stress granules[J]. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 2019, 84: 203-215.
- [15] MATHENY T, VAN TREECK B, HUYNH T N, et al. RNA partitioning into stress granules is based on the summation of multiple interactions[J]. *RNA*, 2021, 27(2): 174-189.
- [16] TOURRIERE H, CHEBLI K, ZEKRI L, et al. The RasGAP-associated endoribonuclease G3BP assembles stress granules[J]. *Journal of Cell Biology*, 2003, 160(6): 823-831.
- [17] SOLOMON S, XU Y, WANG B, et al. Distinct structural features of caprin-1 mediate its interaction with G3BP-1 and its induction of phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$ , entry to cytoplasmic stress granules, and selective interaction with a subset of mRNAs[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2007, 27(6): 2324-2342.
- [18] KEDERSHA N, PANAS M D, ACHORN C A, et al. G3BP-Caprin1-USP10 complexes mediate stress granule condensation and associate with 40S subunits[J]. *Journal of Cell Biology*, 2016, 212(7): 845-860.
- [19] YANG X, SHEN Y, GARRE E, et al. Stress granule-defective mutants deregulate stress responsive transcripts[J]. *PLoS Genetics*, 2014, 10(11): e1004763.
- [20] SRIVASTAVA S P, KUMAR K U, KAUFMAN R J. Phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 mediates apoptosis in response to activation of the double-stranded RNA-dependent protein kinase[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(4): 2416-2423.
- [21] HARDING H P, ZHANG Y, BERTOLOTTI A, et al. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response[J]. *Molecular Cell*, 2000, 5(5): 897-904.
- [22] WEK S A, ZHU S, WEK R C. The histidyl-tRNA synthetase-related sequence in the eIF-2 $\alpha$  protein kinase GCN2 interacts with tRNA and is required for activation in response to starvation for different amino acids[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1995, 15(8): 4497-4506.
- [23] MCEWEN E, KEDERSHA N, SONG B, 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]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(17): 16925-16933.
- [24] LOW W K, DANG Y, SCHNEIDER-POETSCH T, et al. Inhibition of eukaryotic translation initiation by the marine natural product pateamine A[J]. *Molecular Cell*, 2005, 20(5): 709-722.
- [25] EMARA M M, FUJIMURA K, SCIARANGHELLA D, et al. Hydrogen peroxide induces stress granule formation independent of eIF2 $\alpha$  phosphorylation[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 423(4): 763-769.
- [26] BOUNEDJAH O, HAMON L, SAVARIN P, et al. Macromolecular crowding regulates assembly of mRNA stress granules after osmotic stress: New role for compatible osmolytes[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(4): 2446-2458.
- [27] AYACHE J, BENARD M, ERNOULT-LANGE M, et al. P-body assembly requires DDX6 repression complexes rather than decay or Ataxin2/2L complexes[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2015, 26(14): 2579-2595.
- [28] MINSHALL N, KRESS M, WEIL D, et al. Role of p54 RNA helicase activity and its C-terminal domain in translational repression, P-body localization and assembly[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2009, 20(9): 2464-2472.
- [29] STOECKLIN G, KEDERSHA N. Relationship of GW/P-bodies with stress granules[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2013, 768: 197-211.
- [30] IVANOV P, KEDERSHA N, ANDERSON P. Stress granules and processing bodies in translational control[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2019, 11(5): a032813.
- [31] EULALIO A, BEHM-ANSMANT I, SCHWEIZER D,



- et al. P-body formation is a consequence, not the cause, of RNA-mediated gene silencing[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2007, 27(11): 3970-3981.
- [32] BRENGUES M, TEIXEIRA D, PARKER R. Movement of eukaryotic mRNAs between polysomes and cytoplasmic processing bodies[J]. *Science*, 2005, 310(5747): 486-489.
- [33] FRANKS T M, LYKKE-ANDERSEN J. The control of mRNA decapping and P-body formation[J]. *Molecular Cell*, 2008, 32(5): 605-615.
- [34] PARKER R, SHETH U. P bodies and the control of mRNA translation and degradation[J]. *Molecular Cell*, 2007, 25(5): 635-646.
- [35] ANDERSON P, KEDERSHA N. Stressful initiations[J]. *Journal of Cell Science*, 2002, 115(Pt 16): 3227-3234.
- [36] ANDERSON P, KEDERSHA N. RNA granules[J]. *Journal of Cell Biology*, 2006, 172(6): 803-808.
- [37] LEUNG A K, CALABRESE J M, SHARP P A. Quantitative analysis of Argonaute protein reveals microRNA-dependent localization to stress granules[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(48): 18125-18130.
- [38] LIU J, VALENCIA-SANCHEZ M A, HANNON G J, et al. MicroRNA-dependent localization of targeted mRNAs to mammalian P-bodies[J]. *Nature Cell Biology*, 2005, 7(7): 719-723.
- [39] KEDERSHA N, ANDERSON P. Stress granules: Sites of mRNA triage that regulate mRNA stability and translatability[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2002, 30(Pt 6): 963-969.
- [40] BAGUET A, DEGOT S, COUGOT N, et al. The exon-junction-complex-component metastatic lymph node 51 functions in stress-granule assembly[J]. *Journal of Cell Science*, 2007, 120(Pt 16): 2774-2784.
- [41] RUBTSOVA M P, SIZOVA D V, DMITRIEV S E, et al. Distinctive properties of the 5'-untranslated region of human hsp70 mRNA[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(25): 22350-22356.
- [42] MAZROUI R, SUKARIEH R, BORDELEAU M E, et al. Inhibition of ribosome recruitment induces stress granule formation independently of eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  phosphorylation[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2006, 17(10): 4212-4219.
- [43] KEDERSHA N, STOECKLIN G, AYODELE M, et al. Stress granules and processing bodies are dynamically linked sites of mRNP remodeling[J]. *Journal of Cell Biology*, 2005, 169(6): 871-884.
- [44] HUBSTENBERGER A, COUREL M, BENARD M, et al. P-body purification reveals the condensation of repressed mRNA regulons[J]. *Molecular Cell*, 2017, 68(1): 144-157.
- [45] HORVATHOVA I, VOIGT F, KOTRYS A V, et al. The dynamics of mRNA turnover revealed by single-molecule imaging in single cells[J]. *Molecular Cell*, 2017, 68(3): 615-625.
- [46] TUTUCCI E, LIVINGSTON N M, SINGER R H, et al. Imaging mRNA in vivo, from birth to death[J]. *Annual Review of Biophysics*, 2018, 47: 85-106.
- [47] HUCH S, NISSAN T. An mRNA decapping mutant deficient in P body assembly limits mRNA stabilization in response to osmotic stress[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 44395.
- [48] SCHUTZ S, NOLDEKE E R, SPRANGERS R. A synergistic network of interactions promotes the formation of in vitro processing bodies and protects mRNA against decapping[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(11): 6911-6922.
- [49] KEDERSHA N, IVANOV P, ANDERSON P. Stress granules and cell signaling: More than just a passing phase?[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2013, 38(10): 494-506.
- [50] ARIMOTO K, FUKUDA H, IMAJOH-OHMI S, et al. Formation of stress granules inhibits apoptosis by suppressing stress-responsive MAPK pathways[J]. *Nature Cell Biology*, 2008, 10(11): 1324-1332.
- [51] SAMIR P, KESAVARDHANA S, PATMORE D M, et al. DDX3X acts as a live-or-die checkpoint in stressed cells by regulating NLRP3 inflammasome[J]. *Nature*, 2019, 573(7775): 590-594.
- [52] EFEYAN A, ZONCU R, SABATINI D M. Amino acids and mTORC1: From lysosomes to disease[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2012, 18(9): 524-533.
- [53] YAN G, LAI Y, JIANG Y. The TOR complex 1 is a direct target of Rho1 GTPase[J]. *Molecular Cell*, 2012, 45(6): 743-753.
- [54] WIPPICH F, BODENMILLER B, TRAJKOVSKA M G, et al. Dual specificity kinase DYRK3 couples stress granule condensation/dissolution to mTORC1 signaling[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 791-805.
- [55] TAKAHARA T, MAEDA T. Transient sequestration of TORC1 into stress granules during heat stress[J]. *Molecular Cell*, 2012, 47(2): 242-252.
- [56] YOUN J Y, DUNHAM W H, HONG S J, et al. High-density proximity mapping reveals the subcellular organization of mRNA-associated granules and bodies[J]. *Molecular Cell*, 2018, 69(3): 517-532.
- [57] DEMAGGIO A J, LINDBERG R A, HUNTER T, et al. The budding yeast HRR25 gene product is a casein kinase I isoform[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992, 89(15): 7008-7012.
- [58] ARGUELLO-MIRANDA O, ZAGORIY I, MENGOLI V, et al. Casein kinase 1 coordinates cohesin cleavage, gametogenesis, and exit from M phase in meiosis II[J]. *Developmental Cell*, 2017, 40(1): 37-52.
- [59] GHALEI H, SCHAUB F X, DOHERTY J R, et al. Hrr25/CK1 $\delta$ -directed release of Ltv1 from pre-40S ribosomes is necessary for ribosome assembly and cell

- growth[J]. *Journal of Cell Biology*, 2015, 208(6): 745-759.
- [60] HOEKSTRA M F, LISKAY R M, OU A C, et al. HRR25, a putative protein kinase from budding yeast: Association with repair of damaged DNA[J]. *Science*, 1991, 253(5023): 1031-1034.
- [61] LORD C, BHANDARI D, MENON S, et al. Sequential interactions with Sec23 control the direction of vesicle traffic[J]. *Nature*, 2011, 473(7346): 181-186.
- [62] PENG Y, GRASSART A, LU R, et al. Casein kinase 1 promotes initiation of clathrin-mediated endocytosis[J]. *Developmental Cell*, 2015, 32(2): 231-240.
- [63] ZHANG B, SHI Q, VARIA S N, et al. The activity-dependent regulation of protein kinase stability by the localization to P-bodies[J]. *Genetics*, 2016, 203(3): 1191-1202.
- [64] ZHANG B, BUTLER A M, SHI Q, et al. P-body localization of the Hrr25/casein kinase 1 protein kinase is required for the completion of meiosis[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2018, 38(17): e00678-e00617.
- [65] EMARA M M, BRINTON M A. Interaction of TIA-1/TIAR with West Nile and dengue virus products in infected cells interferes with stress granule formation and processing body assembly[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(21): 9041-9046.
- [66] WHITE J P, LLOYD R E. Poliovirus unlinks TIA1 aggregation and mRNA stress granule formation[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(23): 12442-12454.
- [67] RUGGIERI A, DAZERT E, METZ P, et al. Dynamic oscillation of translation and stress granule formation mark the cellular response to virus infection[J]. *Cell Host & Microbe*, 2012, 12(1): 71-85.
- [68] ALBORNOZ A, CARLETTI T, CORAZZA G, et al. 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]. *Journal of Virology*, 2014, 88(12): 6611-6622.
- [69] RAABEN M, GROOT K M, ROTTIER P J, et al. Mouse hepatitis coronavirus replication induces host translational shutoff and mRNA decay, with concomitant formation of stress granules and processing bodies[J]. *Cellular Microbiology*, 2007, 9(9): 2218-2229.
- [70] MONTERO H, ROJAS M, ARIAS C F, et al. Rotavirus infection induces the phosphorylation of eIF2 $\alpha$  but prevents the formation of stress granules[J]. *Journal of Virology*, 2008, 82(3): 1496-1504.
- [71] ABRAHAMYAN L G, CHATEL-CHAIX L, AJAMIAN L, et al. Novel Staufen1 ribonucleoproteins prevent formation of stress granules but favour encapsidation of HIV-1 genomic RNA[J]. *Journal of Cell Science*, 2010, 123(Pt 3): 369-383.
- [72] ROJAS M, ARIAS C F, LOPEZ S. Protein kinase R is responsible for the phosphorylation of eIF2 $\alpha$  in rotavirus infection[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(20): 10457-10466.
- [73] LINDQUIST M E, MAINOU B A, DERMODY T S, et al. Activation of protein kinase R is required for induction of stress granules by respiratory syncytial virus but dispensable for viral replication[J]. *Virology*, 2011, 413(1): 103-110.
- [74] LINERO F N, THOMAS M G, BOCCACCIO G L, et al. Junin virus infection impairs stress-granule formation in vero cells treated with arsenite via inhibition of eIF2 $\alpha$  phosphorylation[J]. *Journal of General Virology*, 2011, 92(Pt 12): 2889-2899.
- [75] FRITZLAR S, AKTEPE T E, CHAO Y W, et al. Mouse norovirus infection arrests host cell translation uncoupled from the stress granule-PKR-eIF2 $\alpha$  axis[J]. *mBio*, 2019, 10(3): e00960-e00919. doi: 10.1128/mBio.00960-19.
- [76] ZHU Y, WANG B, HUANG H, et al. Enterovirus 71 induces anti-viral stress granule-like structures in RD cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 476(4): 212-217.
- [77] SEN G L, BLAU H M. Argonaute 2/RISC resides in sites of mammalian mRNA decay known as cytoplasmic bodies[J]. *Nature Cell Biology*, 2005, 7(6): 633-636.
- [78] HEBNER C M, WILSON R, RADER J, et al. Human papillomaviruses target the double-stranded RNA protein kinase pathway[J]. *Journal of General Virology*, 2006, 87(Pt 11): 3183-3193.
- [79] NATHANS R, CHU C Y, SERQUINA A K, et al. Cellular microRNA and P bodies modulate host-HIV-1 interactions[J]. *Molecular Cell*, 2009, 34(6): 696-709.
- [80] DOUGHERTY J D, WHITE J P, LLOYD R E. Poliovirus-mediated disruption of cytoplasmic processing bodies[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(1): 64-75.
- [81] OCEGUERA A, PERALTA A V, MARTINEZ-DELGADO G, et al. Rotavirus RNAs sponge host cell RNA binding proteins and interfere with their subcellular localization[J]. *Virology*, 2018, 525: 96-105.
- [82] BHOWMICK R, MUKHERJEE A, PATRA U, et al. Rotavirus disrupts cytoplasmic P bodies during infection[J]. *Virus Research*, 2015, 210: 344-354.
- [83] DHILLON P, RAO C D. Rotavirus induces formation of remodeled stress granules and P bodies and their sequestration in viroplasms to promote progeny virus production[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(24): e01363-e01318. doi: 10.1128/JVI.01363-18.
- [84] KRESSLER D, HURT E, BASSLER J. Driving ribosome assembly[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2010, 1803(6): 673-683.
- [85] CORRELL C C, BARTEK J, DUNDR M. The nucleolus: A multiphase condensate balancing ribosome synthesis and translational capacity in health, aging and ri-

- bosomopathies[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 869. doi: 10.3390/cells8080869.
- [86] LAFARGA M, CASAFONT I, BENGOCHEA R, et al. Cajal's contribution to the knowledge of the neuronal cell nucleus[J]. *Chromosoma*, 2009, 118(4): 437-443.
- [87] MACHYNA M, HEYN P, NEUGEBAUER K M. Cajal bodies: Where form meets function[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews-RNA*, 2013, 4(1): 17-34.
- [88] AL-BAKER E A, OSHIN M, HUTCHISON C J, et al. Analysis of UV-induced damage and repair in young and senescent human dermal fibroblasts using the comet assay[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2005, 126(6/7): 664-672.
- [89] GRECO A. Involvement of the nucleolus in replication of human viruses[J]. *Reviews in Medical Virology*, 2009, 19(4): 201-214.
- [90] HISCOX J A. RNA viruses: Hijacking the dynamic nucleolus[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, 5(2): 119-127.
- [91] XIAO L, GROVE A. Coordination of ribosomal protein and ribosomal RNA gene expression in response to TOR signaling[J]. *Current Genomics*, 2009, 10(3): 198-205.
- [92] BELIN S, KINDBEITER K, HACOT S, et al. Uncoupling ribosome biogenesis regulation from RNA polymerase I activity during herpes simplex virus type 1 infection[J]. *RNA*, 2010, 16(1): 131-140.
- [93] YANG K, WANG M, ZHAO Y, et al. A redox mechanism underlying nucleolar stress sensing by nucleophosmin[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 13599.
- [94] DONATI G, PEDDIGARI S, MERCER C A, et al. 5S ribosomal RNA is an essential component of a nascent ribosomal precursor complex that regulates the Hdm2-p53 checkpoint[J]. *Cell Reports*, 2013, 4(1): 87-98.
- [95] SLOAN K E, BOHNSACK M T, WATKINS N J. The 5S RNP couples p53 homeostasis to ribosome biogenesis and nucleolar stress[J]. *Cell Reports*, 2013, 5(1): 237-247.
- [96] BURSAC S, BRDOVCAK M C, PFANNKUCHEN M, et al. Mutual protection of ribosomal proteins L5 and L11 from degradation is essential for p53 activation upon ribosomal biogenesis stress[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(50): 20467-20472.
- [97] LATONEN L. Phase-to-phase with nucleoli - stress responses, protein aggregation and novel roles of RNA[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, 13: 151.
- [98] EMMOTT E, HISCOX J A. Nucleolar targeting: The hub of the matter[J]. *EMBO Reports*, 2009, 10(3): 231-238.
- [99] AUDAS T E, JACOB M D, LEE S. Immobilization of proteins in the nucleolus by ribosomal intergenic spacer noncoding RNA[J]. *Molecular Cell*, 2012, 45(2): 147-157.
- [100] FROTTIN F, SCHUEDER F, TIWARY S, et al. The nucleolus functions as a phase-separated protein quality control compartment[J]. *Science*, 2019, 365(6451): 342-347.
- [101] MEDIANI L, GUILLEN-BOIXET J, VINET J, et al. Defective ribosomal products challenge nuclear function by impairing nuclear condensate dynamics and immobilizing ubiquitin[J]. *EMBO Journal*, 2019, 38(15): e101341.
- [102] ANDRADE L E, TAN E M, CHAN E K. Immunocytochemical analysis of the coiled body in the cell cycle and during cell proliferation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993, 90(5): 1947-1951.
- [103] CIOCE M, BOULON S, MATERA A G, et al. UV-induced fragmentation of Cajal bodies[J]. *Journal of Cell Biology*, 2006, 175(3): 401-413.
- [104] MORENCY E, SABRA M, CATEZ F, et al. A novel cell response triggered by interphase centromere structural instability[J]. *Journal of Cell Biology*, 2007, 177(5): 757-768.
- [105] JAMES N J, HOWELL G J, WALKER J H, et al. The role of Cajal bodies in the expression of late phase adenovirus proteins[J]. *Virology*, 2010, 399(2): 299-311.
- [106] PALANCA A, CASAFONT I, BERCIANO M T, et al. Reactive nucleolar and Cajal body responses to proteasome inhibition in sensory ganglion neurons[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 2014, 1842(6): 848-859.
- [107] ANDERSON P, KEDERSHA N, IVANOV P. Stress granules, P-bodies and cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Genetic Regulatory Mechanisms*, 2015, 1849(7): 861-870.
- [108] HEBERLE A M, RAZQUIN N P, LANGELAAR-MAKKINJE M, et al. The PI3K and MAPK/p38 pathways control stress granule assembly in a hierarchical manner[J]. *Life Science Alliance*, 2019, 2(2): e201800257. doi: 10.26508/lsa.201800257.
- [109] SFAKIANOS A P, MELLOR L E, PANG Y F, et al. The mTOR-S6 kinase pathway promotes stress granule assembly[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2018, 25(10): 1766-1780.
- [110] VILAS-BOAS F A, DA S A, DE SOUSA L P, et al. Impairment of stress granule assembly via inhibition of the eIF2 $\alpha$  phosphorylation sensitizes glioma cells to chemotherapeutic agents[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2016, 127(2): 253-260.
- [111] FOURNIER M J, GAREAU C, MAZROUI R. The chemotherapeutic agent bortezomib induces the formation of stress granules[J]. *Cancer Cell International*, 2010, 10: 12.
- [112] KAEHLER C, ISENSEE J, HUCHO T, et al. 5-Fluorouracil affects assembly of stress granules based on RNA incorporation[J]. *Nucleic Acids Research*, 2014,



42(10): 6436-6447.

[113] SOMASEKHARAN S P, EL-NAGGAR A, LEPRIVIER G, et al. YB-1 regulates stress granule formation and tumor progression by translationally activating G3BP1[J]. *Journal of Cell Biology*, 2015, 208(7): 913-929.

[114] SCHNEIDER J W, OOMMEN S, QURESHI M Y, et al. Dysregulated ribonucleoprotein granules promote cardiomyopathy in RBM20 gene-edited pigs[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(11): 1788-1800.

[115] WEGMANN S, EFTEKHARZADEH B, TEPPER K, et al. Tau protein liquid-liquid phase separation can initiate tau aggregation[J]. *EMBO Journal*, 2018, 37(7): e98049.

[116] CHEW J, COOK C, GENDRON T F, et al. Aberrant deposition of stress granule-resident proteins linked to C9orf72-associated TDP-43 proteinopathy[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2019, 14(1): 9.

[117] DENG Z, LIM J, WANG Q, et al. ALS-FTLD-linked mutations of SQSTM1/p62 disrupt selective autophagy and NFE2L2/NRF2 anti-oxidative stress pathway[J]. *Autophagy*, 2020, 16(5): 917-931.

[118] REPICI M, HASSANJANI M, MADDISON D C, et al. The Parkinson's disease-linked protein DJ-1 associates with cytoplasmic mRNP granules during stress and neurodegeneration[J]. *Molecular Neurobiology*, 2019,

56(1): 61-77.

[119] ZHU S, GU J, YAO J, et al. Liquid-liquid phase separation of RBGD2/4 is required for heat stress resistance in Arabidopsis[J]. *Developmental Cell*, 2022, 57(5): 583-597.



文继开, 教授, 博士, 广东省农业生物蛋白质功能与调控重点实验室副主任。在已有 RNA 调控的研究基础上, 致力于研究霉菌毒素对动物细胞的分子毒理和表达调控的影响, 重点关注代表性霉菌毒素在动物体内或细胞中的毒理效应机制、表达调控影响和重要 RNA 关联性事件。在《Cell Death & Differentiation》《EMBO Journal》《Environmental Pollution》等杂志发表研究论文 50 余篇, 申请专利 8 项 (授权 6 项)。主持国家自然科学基金面上项目、“十三五”重点研发子课题、广东省自然科学基金等项目。主要学术兼职包括广东省生物化学与分子生物学学会常务理事、广东省生物物理学会常务理事等。

【责任编辑 霍 欢】