

应激颗粒及其与逆转录病毒的相互作用

吴夏俊鹏, 张旭, 赵铁军*

浙江师范大学生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月23日; 发布日期: 2023年3月31日

摘要

逆转录病毒感染严重威胁人类健康, 它与疾病发生息息相关, 可引起恶性肿瘤和免疫缺陷症。近年来, 越来越多的研究表明, 逆转录病毒能够通过与应激颗粒(Stress granules, SGs)的相互作用, 在病毒感染以及疾病发生过程中发挥重要功能。本文主要总结了应激颗粒的形成和组分, 以及逆转录病毒与应激颗粒的相互作用在病毒感染过程中的作用, 为研究逆转录病毒感染以及相关疾病的发生提供新的思路。

关键词

应激颗粒, 逆转录病毒, HTLV-1, HIV

Interaction between Stress Granules and Retroviruses

Xiajunpeng Wu, Xu Zhang, Tiejun Zhao*

College of Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 23rd, 2023; published: Mar. 31st, 2023

Abstract

Retrovirus infection is a serious threat to human health. It is closely related to the occurrence of diseases and can cause malignant tumors and immunodeficiency. In recent years, more and more studies have shown that retroviruses can play an important role in viral infection and disease occurrence by interacting with stress granules (SGs). This paper mainly summarizes the formation and composition of stress particles, and the role of the interaction between retrovirus and stress particles in the process of virus infection. It provides new ideas for the study of retroviral infection and the occurrence of related diseases.

*通讯作者。

Keywords

Stress Granules, Retrovirus, HTLV-1, HIV

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在与病毒漫长的对抗过程中，宿主细胞演化出了一系列对抗病毒感染的机制。应激颗粒是哺乳动物细胞在压力环境下，在细胞胞浆中形成的一种可逆动态结构。病毒感染宿主细胞后挟持宿主细胞以完成自身的复制和翻译。病毒感染对于宿主细胞而言是一种强烈的刺激，能够诱导宿主细胞 SGs 的形成，进而干扰病毒的复制[1]。例如在被 HCV、RSV 和 PRRSV 等病毒感染的初期，宿主细胞都能够在一定程度上被诱导产生 SGs 以拮抗病毒的复制[2] [3] [4]。因此在病毒感染宿主细胞的过程中，SGs 在宿主细胞抑制病毒复制方面发挥重要作用，从而发挥抗病毒功能[5]。逆转录病毒是一种含有正向 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。近年来，越来越多的文献指出许多病毒在感染宿主细胞的不同阶段通过抑制 SGs 的生成，从而维持病毒自身的复制[6]。也有相关报道指出有部分病毒会在复制过程中在一定程度上诱导 SGs，进而维持细胞内的平衡。在本文中，我们主要讨论了逆转录病毒对应激颗粒调控的研究进展，为进一步了解逆转录病毒的发病机制以及靶向药物研发提供参考。

2. 应激颗粒

应激颗粒是一种真核细胞在压力环境下(如热刺激、电离辐射、低氧、内质网压力和病毒感染等)，细胞内形成的一种可逆的动态结构[7] [8]。SGs 最早发现在植物细胞中。在热刺激下，胞浆内会出现包含 mRNA 以及 RNA 结合蛋白 TIA-1、TIAR、G3BP1 等蛋白质凝聚体[9] [10]。从上世纪九十年代起，研究者陆续在真核细胞内发现，当细胞受到外界压力时，尤其在病毒感染过程中，翻译起始因子 eIF2 α 发生磷酸化，细胞内出现包含未翻译的 mRNA 以及其他结合蛋白的可逆相分离。在真核细胞中，SGs 的形成往往伴随着 mRNA 翻译起始的停滞[1] [11]。SGs 通常包含翻译起始必须的 mRNAs，40S 核糖体亚基，翻译起始因子(eIF4G、eIF4E、eIF4A、eIF4B、eIF2 α 等)，以及一些 RNA 结合蛋白(G3BP1、G3BP2、TIA-1、TIAR, Caprin1 等)。尽管大多数 SGs 作为翻译停滞复合物，其中主要的标志蛋白大致相同，但是根据 SGs 种类不同，组分也有一定差异[12]。

根据真核细胞 SGs 的发生机制，主要分为经典 SGs 和非经典 SGs。一般认为经典 SGs 是宿主细胞对抗病毒感染过程中产生的一种结构，包含病毒 mRNA，宿主细胞的 mRNA 以及翻译起始因子，能够抑制病毒的复制[13]。而非经典的 SGs 则仅包含了病毒的 mRNA，以便于病毒的复制[14] [15]。真核细胞 SGs 的发生机制具体如下：依赖 eIF2 α 磷酸化的经典途径，和不依赖 eIF2 α 磷酸化的非经典途径，病毒感染宿主细胞的过程主要通过 eIF2 α 磷酸化诱导 SGs 形成。eIF2 α 是将启动子 tRNA (Met-tRNA^{Met})加载到 40S 核糖体亚基上的异三聚体 eIF2 复合物的基本成分。eIF2 α 被磷酸化后会导致 eIF2-GTP-Met-tRNA^{Met} 三元复合物的形成受到抑制，进而诱导 SGs 的生成[7]。在哺乳动物细胞中，目前发现四种能够使得 eIF2 α 磷酸化的激酶，在不同刺激条件下能够被激活，诱导 SGs (图 1)。PKR (Protein Kinase R)是干扰素反应的组成部分，主要受到 dsRNA 的调控，例如在病毒感染宿主细胞时，产生 dsRNA 的病毒 RNA 复制的中间产

物等[16]; PERK (PKR-like endoplasmic reticulum (ER) kinase)在内质网应激条件下被激活, 与较小的病毒群相关, 其中许多病毒表达膜糖蛋白(例如疱疹病毒等) [17]; HRI (Heme-regulated inhibitor)在氧化损伤和热激条件下被激活[18] [19]; GCN2 (General control non-derepressible 2)在紫外辐射和氨基酸缺乏的条件下被激活[20] [21]。

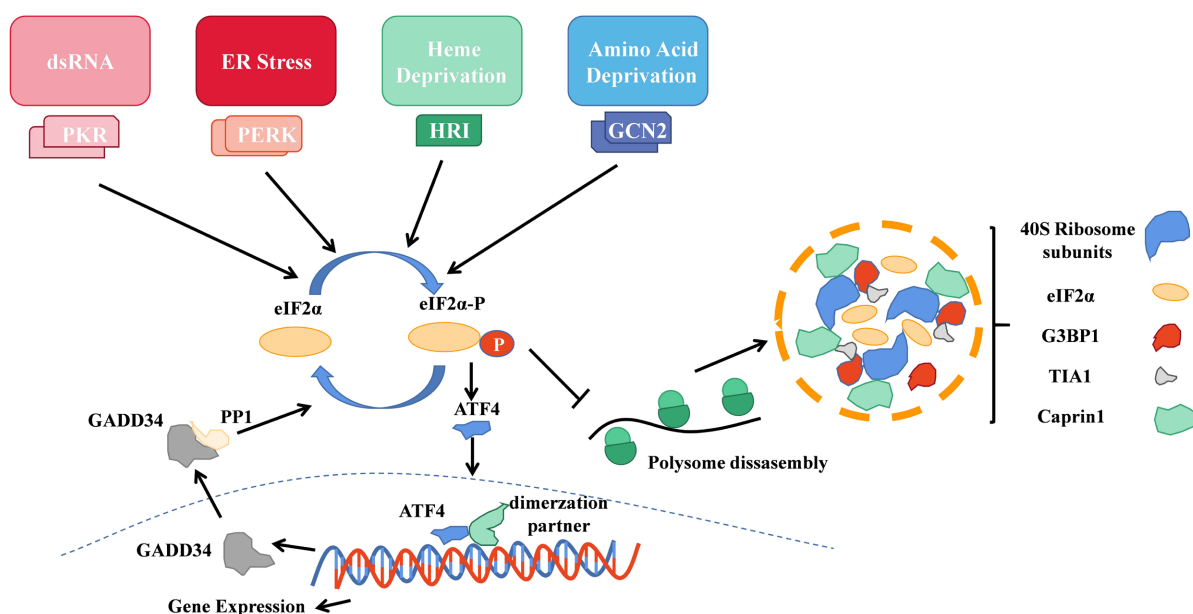


Figure 1. The model of classical SGs formation mechanism and formation

图 1. 经典 SGs 形成机制和组分模式图

当外界的不利环境解除、压力消失时, SGs 也会在很短的时间内解聚直至最终消失, 翻译重新进行[22] [23]。在解聚前, 胞浆中的 SGs 逐渐变成颗粒较大、数量较小的形式。Anderson 等人的研究表明, SGs 的解聚具有一致性, 显微镜下观察细胞内的绝大部分 SGs 是同时被解聚的[24] [25]。SGs 中某些蛋白的磷酸化对于 SGs 的解聚是必要的, 如 FAK 会致使 Grb7 发生磷酸化, 从而促进 SGs 解聚[26]。

在病毒感染宿主细胞时, 宿主细胞本能的会进行一系列的应激反应。逆转录病毒是 RNA 病毒的一种, 在病毒感染宿主细胞时, 进入细胞后, 以 tRNA 为引物, 在病毒的逆转录酶的作用下, 以病毒正链 RNA 为模板, 合成与之互补的反义 DNA 链, 形成 RNA-DNA 杂合双链[27]。目前研究表明逆转录病毒对于 SGs 的调控比较复杂, 不同种类病毒对于 SGs 的调控不同, 引起的生物学功能也不尽相同。以下就不同种类逆转录病毒讨论其与 SGs 的调控关系(图 2)。

3. HTLV-1 与 SGs

人类 T 细胞白血病病毒 1 型(Human Leukemia Virus type1, HTLV-1)是成人 T 细胞白血病(Adult T-cell leukemia, ATL)的病原因子, 于 19 世纪 80 年代从成人 T 细胞白血病患者的 T 细胞中分离出来, 是第一个被发现与人类疾病相关的逆转录病毒[28] [29] [30]。

HTLV-1 前病毒包含 9032 个核苷酸, 除了编码 *Gag*、*Pol*、*Env* 等病毒结构基因外, 还编码一系列的调节基因, 例如 *Tax*、*HBZ*、*Rex*、*p12*、*p13*、*p30* 等[31]。其中 *Tax* 蛋白是 HTLV-1 病毒编码的重要病毒蛋白, 参与调控细胞内多条信号通路, 如 NF- κ B、TGF- β /Smad、Wnt 等, 影响肿瘤的增殖与发生[32]。近年来有研究指出, 病毒蛋白 *Tax* 在 HTLV-1 对 SGs 的调控中发挥重要功能。Legros 等人的研究指出 NaAsO₂ 能够显著诱导 *Tax* 出核。Tax 从原先的以核定位为主转为全部在胞浆中分布, *Tax* 出核后显著抑

制了 NaAsO₂ 诱导形成的 SGs。HDAC6 能够与 G3BP1 相互作用, 并通过调节运动蛋白的驱动的单个 SGs 成分沿着微管反向运动, 进而协调 SGs 的组装[33] [34] [35]。而 Tax 能够通过 C 端结构域与 SGs 组装的关键调节因子 HDAC6 的结合, 阻碍 HDAC6 与 G3BP1 的结合, 从而阻止 SGs 的组装, 进而抑制 SGs 的形成[36]。Takahashi 等人的研究显示 Tax 可以与抗应激因子 USP10 结合, 通过与 USP10 的相互作用, 抑制 NaAsO₂ 诱导产生的 SGs, 进而刺激 ROS 的产生, 诱导 ROS 依赖的细胞凋亡[37], 这也为 HTLV-1 的治疗提供了新的思路。

4. HIV-1 与 SGs

人免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus Type 1, HIV-1)是一种能够引起艾滋病(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)的逆转录病毒科慢病毒属的病毒[38]。HIV-1 起源于中非, 20 世纪 80 年代在美国首次被识别, 能够选择性地侵犯 CD4⁺T 淋巴细胞和单核巨噬细胞亚群, 是引起获得性免疫缺陷综合征的主要毒株[39]。

HIV 病毒能够编码病毒结构基因 *Gag*、*Pol*、*Env* 等。在 HIV 拮抗宿主细胞应激反应的过程中, *Gag* 发挥重要功能。目前研究显示, 在 HIV-1 感染宿主细胞过程中, 病毒编码的 *Gag* 对 SGs 有较大影响。Rao 等人的研究发现 HIV-1 的核衣壳蛋白(Nucocapsid, NC)是 *Gag* 前体多聚蛋白 pr55Gag 的 N 端蛋白, 能够与宿主 dsRNA 结合蛋白 Staufen1 相互作用, 从而调节病毒复制周期中的几个重要步骤。过表达 NC 会诱导 PKR 和 eIF2 α 的磷酸化, 在早期减少宿主细胞 mRNA 的翻译, 进而诱导 SGs。但是宿主细胞产生的 Staufen1 能够抑制 NC 对 PKR、eIF2 α 磷酸化, 拮抗 NC 诱导的 SGs 的组装、宿主的翻译以及病毒的包装[40]。Fernando 等人发现 *Gag* 末端的 NC 也可以与宿主细胞的 eEF2 相互作用, 阻断 NaAsO₂ 或 PatA 诱导的 SGs。亲环素 A(CypA)稳定了 *Gag* 与 eEF2 的结合。*Gag* 和 eEF2 的相互作用阻碍了 SGs 的组装, 但随着时间的推移, G3BP1 取代了 *Gag* 中的 eEF2, 进而促进了 SG 的解聚。而对于 SGs 而言, eEF2 的消耗解除了 SGs 的组装; 但是在 eEF2 缺失的情况下, vRNA 在多聚体中重新定位, 导致了 HIV-1 在应激条件下对于 SGs 组装的抑制能力受到影响。同时在氧化应激条件下, *Gag* 的表达能够抑制 ROS 的产生, 进而拮抗氧化应激带来的影响[41]。同时 Cinti 等人的研究表明 *Gag* 可以改变 mRNA 的帽子结合复合物(Cap-binding-complex), 从而抑制由亚硒酸盐(Se)诱导的 SGs。Se 通过改变 eIF4E 的结合蛋白 eEFBP1 的帽结合活性来抑制翻译起始, 从而诱导 SGs。而 HIV-1 的 *Gag* 通过与 eIF4E 的相互作用, 从而减少了与 5'端帽子相关的低磷酸化的 4EBP1 的数量, 从而抑制 Se 诱导的 SGs。Jorge 等人发现 HIV-1 编码的 Nef 在 HIV-1 复制和致病过程中起重要作用。它由完全剪接的 HIV-1 RNA 翻译而来, 其表达在病毒 DNA 转录和 RNA 剪接水平上受到内在调节。同时发现 Sam68 的两个 NLS 缺失突变体 Δ 321 和 Δ 410, 能够通过诱导 SGs 生成和隔离 HIV-1 Nef 的 mRNA 产物隔离, 从而抑制 HIV-1 Nef 的表达, 进而促进宿主细胞的存活[42]。这表明 Nef 在抑制应激颗粒产生过程中扮演重要角色, 也为新药研发提供思路。这些研究都指向 HIV-1 在感染过程中主要依赖对于 SGs 的抑制, 以完成自身正常功能。

5. HIV-2 与 SGs

HIV-2 是 20 世纪 80 年代中期从西非患者中分离出来的另一种逆转录病毒, 可引起获得性免疫缺陷综合征。其主要分布于西非, 但现在已经在美国、欧洲、南非、印度等国家和地区发现, 我国也发现少数 HIV-2 感染病例[43]。

HIV-2 的致病性较低, 这与 HIV-2 更易受到免疫系统的有效调控有关[44]。但是, HIV-1 和 HIV-2 具有相同的致病潜力和建立前病毒状态的能力[45]。Ricardo 等人的研究揭示了这部分机制可能与这两种病毒对于 SGs 不同的调控方式相关。与 HIV-1 对于 SGs 鲜明的抑制效果不同, HIV-2 的表达反而会诱导

SGs 的组装。HIV-2 的表达诱导了含有 G3BP1、TIAR 以及翻译起始因子 eIF4GI 和 eIF3 等经典标记的经典应激颗粒的自发组装。有趣的是, 相关研究发现 HIV-1 能够干扰 HIV-2 诱导的应激颗粒组装, 这表明对应激颗粒组装的调节可以解释两种病毒之间复制的差异。尽管 HIV-2 诱导应激颗粒的组装与 eIF2 α 的低水平磷酸化有关, 但是并不影响宿主细胞的正常翻译过程[46]。以上研究表明, 在表达 HIV-2 的细胞中组装应激颗粒可能是病毒复制过程中的重要一步, 而不会破坏宿主细胞的正常翻译。这也揭示在逆转录病毒感染宿主细胞的过程中, SGs 的存在并不一定完全制约病毒的复制, 在一定条件下病毒反而能利用 SGs 完成自身增殖。

综上所述不同的逆转录病毒与应激颗粒的相互作用不尽相同, 但是就目前的文献显示, 如 HIV 编码的 NC、Gag 以及 HTLV-1 编码的病毒蛋白 Tax 都能够抑制宿主细胞形成 SGs, 表明逆转录病毒更多的通过抑制应激颗粒的形成和组装, 籍此来抵消应激颗粒对于复制的影响。但是也有像 HIV-2 能够自发促进 SGs 的形成以完成自身复制的现象, 表明 SGs 对于逆转录病毒复制而言并不单纯只有消极影响, 也为日后研究逆转录病毒的感染提供了新的思路。

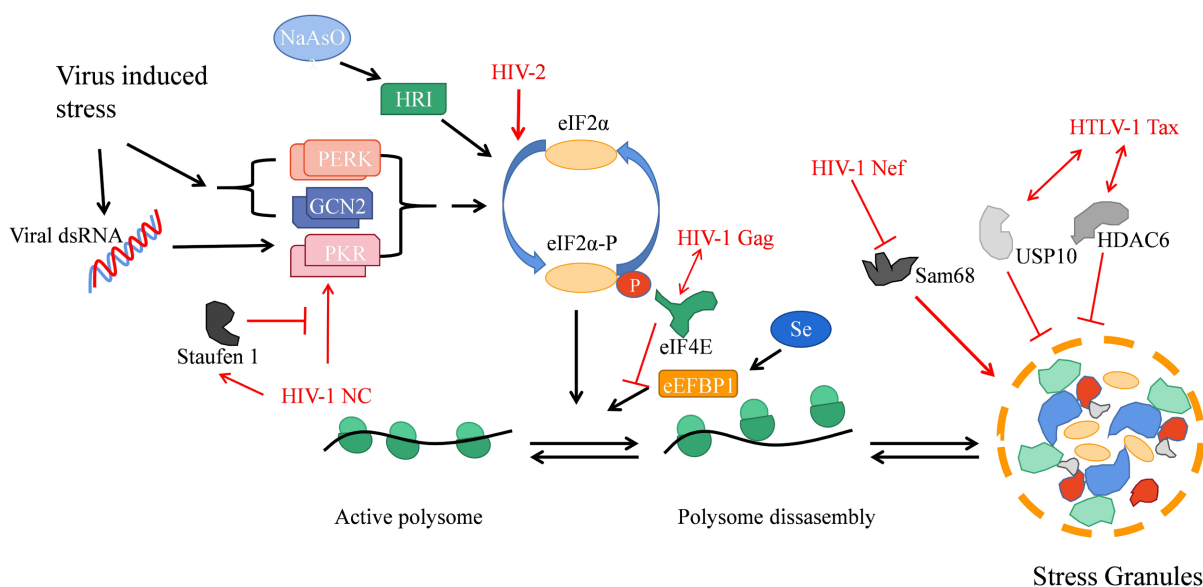


Figure 2. The interaction schematic of SGs and retroviruses

图 2. SGs 和逆转录病毒相互作用模式图

6. 总结与展望

应激颗粒最初在植物中被发现, 在细胞遭遇压力、逆境, 尤其在病毒感染方面, 对宿主细胞起到一个重要的保护作用。但是近年来, 越来越多的研究表明一些病毒也可以通过调控应激颗粒, 从而拮抗宿主细胞的翻译抑制, 促进自身增殖。本文主要概括了应激颗粒的形成与组分以及逆转录病毒对应激颗粒的调控, 旨在阐明逆转录病毒通过应激颗粒对宿主细胞进行调控的机制, 为针对于逆转录病毒新药的研发以及通过应激颗粒抑制相关肿瘤的发生提供新的想法和思路。

尽管有相当一部分研究表明逆转录病毒通过调控应激颗粒, 从而影响相关疾病的发生, 但仍有许多关键问题亟待解决。例如在大多数情况下, SGs 的形成都意味着宿主细胞翻译的停滞。而就目前研究来看, 逆转录病毒大都能够通过抑制 SGs 的形成, 从而促进自身的增殖。但是 HIV-2 的表达却能够促进 SGs 的组装, HIV-2 诱导的 SGs 甚至在病毒复制过程中可能扮演重要作用。这提示了 SGs 的产生对于有些逆转录病毒而言并不完全是消极因素, 部分逆转录病毒在长久的进化中可能逐渐演化出能够利用 SGs 的机

制。而 HTLV-1 病毒蛋白 Tax 在表达时能够诱导 SGs 的形成；但是在 NaAsO₂ 的作用下，Tax 却能够反过来抑制 SGs 的形成。这也暗示 SGs 可能在病毒复制的不同阶段扮演不同角色，而病毒可能能够利用 SGs 的动态变化完成自身复制，以达到持续增殖的过程。目前来看，关于逆转录病毒对应激颗粒的调控方面，仍有很大的研究空间，亟需更进一步的研究二者的调控，以便拓宽我们对于逆转录病毒发病机制的了解。

近年来，由于新冠疫情在全世界范围内的肆虐，有越来越多的研究从 SGs 切入，探究通过 SGs 靶向多肽促进天然免疫，以达到抗病毒的功能[47]。Wang 等人研究发现 SARS-CoV-2 的衣壳蛋白的二聚化区域(SARS-NP)可以靶向液-液相分离，通过抑制 Lys63 的多泛素化和 MAV 的聚集，抑制了天然免疫。进而发现干扰肽 NIP-V 能够靶向 SARS-NP，抑制其液-液相分离功能，以达到抑制 SARS-CoV-2 复制和挽救天然抗病毒免疫的作用[48]。Kruse 等人报道了人 G3BP1/2 蛋白和 SARS-CoV-2 核衣壳(N)蛋白中的 ΦxFG 多肽基序之间的特异性相互作用，以达到支持病毒复制，并通过其 ΦxFG 基序 N 重新连接 G3BP1/2 相互作用体以破坏应激颗粒。该研究研发出一种基于多肽的抑制剂，破坏 G3BP1/2 和 ΦxFG 的相互作用，抑制了 SARS-CoV-2 的感染[49]。这些研究表明通过靶向 SGs，对症下药，能够达到抗病毒的效果。但是这方面的研究在逆转录病毒领域鲜有报道，因此深入探究逆转录病毒与 SGs 的相互作用对相关疾病的治疗与靶向药物的开发，显得尤为重要。

参考文献

- [1] Eiermann, N., *et al.* (2020) Dance with the Devil: Stress Granules and Signaling in Antiviral Responses. *Viruses*, **12**, E984. <https://doi.org/10.3390/v12090984>
- [2] Garaigorta, U., *et al.* (2012) Hepatitis C Virus (HCV) Induces Formation of Stress Granules Whose Proteins Regulate HCV RNA Replication and Virus Assembly and Egress. *Journal of Virology*, **86**, 11043-11056. <https://doi.org/10.1128/JVI.07101-11>
- [3] Cheng, J., *et al.* (2020) Typical Stress Granule Proteins Interact with the 3'-UTR of Enterovirus D68 to Inhibit Viral Replication. *Journal of Virology*, **94**, e02041-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02041-19>
- [4] Catanzaro, N. and Meng, X.-J. (2019) Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)-Induced Stress Granules Are Associated with Viral Replication Complexes and Suppression of Host Translation. *Virus Research*, **265**, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.02.016>
- [5] Valiente-Echeverría, F., Melnychuk, L. and Moulant, A.J. (2012) Viral Modulation of Stress Granules. *Virus Research*, **169**, 430-437. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.06.004>
- [6] Brownsword, M.J. and Locker, N. (2023) A Little Less Aggregation a Little More Replication: Viral Manipulation of Stress Granules. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, **14**, e1741. <https://doi.org/10.1002/wrna.1741>
- [7] Kedersha, N.L., *et al.* (1999) RNA-Binding Proteins TIA-1 and TIAR Link the Phosphorylation of eIF-2α to the Assembly of Mammalian Stress Granules. *The Journal of Cell Biology*, **147**, 1431-1442. <https://doi.org/10.1083/jcb.147.7.1431>
- [8] Buchan, J.R. and Parker, R. (2009) Eukaryotic Stress Granules: The Ins and Outs of Translation. *Molecular Cell*, **36**, 932-941. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.11.020>
- [9] Kimball, S.R., *et al.* (2003) Mammalian Stress Granules Represent Sites of Accumulation of Stalled Translation Initiation Complexes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **284**, C273-C284. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00314.2002>
- [10] Jackson, R.J., Hellen, C.U. and Pestova, T.V. (2010) The Mechanism of Eukaryotic Translation Initiation and Principles of Its Regulation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 113-127. <https://doi.org/10.1038/nrm2838>
- [11] Anderson, P. and Kedersha, N. (2006) RNA Granules. *The Journal of Cell Biology*, **172**, 803-808. <https://doi.org/10.1083/jcb.200512082>
- [12] Riggs, C.L., *et al.* (2020) Mammalian Stress Granules and P Bodies at a Glance. *Journal of Cell Science*, **133**, jcs242487. <https://doi.org/10.1242/jcs.242487>
- [13] Wolozin, B. and Ivanov, P. (2019) Stress Granules and Neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, **20**, 649-666. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0222-5>
- [14] Yang, X., *et al.* (2018) Picornavirus 2A Protease Regulates Stress Granule Formation to Facilitate Viral Translation. *PLoS Pathogens*, **14**, e1006901. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006901>

- [15] Yang, X., *et al.* (2019) SG Formation Relies on eIF4GI-G3BP Interaction Which Is Targeted by Picornavirus Stress Antagonists. *Cell Discovery*, **5**, 1. <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0068-4>
- [16] Garcia, M., Meurs, E. and Esteban, M. (2007) The dsRNA Protein Kinase PKR: Virus and Cell Control. *Biochimie*, **89**, 799-811. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.03.001>
- [17] Harding, H.P., *et al.* (2000) Perk Is Essential for Translational Regulation and Cell Survival during the Unfolded Protein Response. *Molecular Cell*, **5**, 897-904. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80330-5](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80330-5)
- [18] Lu, L., Han, A.-P. and Chen, J.-J. (2001) Translation Initiation Control by Heme-Regulated Eukaryotic Initiation Factor 2 α Kinase in Erythroid Cells under Cytoplasmic Stresses. *Molecular and Cellular Biology*, **21**, 7971-7980. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.23.7971-7980.2001>
- [19] Kedersha, N. and Anderson, P. (2009) Regulation of Translation by Stress Granules and Processing Bodies. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **90**, 155-185. [https://doi.org/10.1016/S1877-1173\(09\)90004-7](https://doi.org/10.1016/S1877-1173(09)90004-7)
- [20] Anda, S., Zach, R. and Grallert, B. (2017) Activation of Gcn2 in Response to Different Stresses. *PLOS ONE*, **12**, e0182143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182143>
- [21] Deng, J., *et al.* (2002) Activation of GCN2 in UV-Irradiated Cells Inhibits Translation. *Current Biology*, **12**, 1279-1286. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01037-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01037-0)
- [22] Hofmann, S., *et al.* (2021) Molecular Mechanisms of Stress Granule Assembly and Disassembly. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1868**, Article ID: 118876. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118876>
- [23] Sidibé, H. and Vande Velde, C. (2022) Collective Learnings of Studies of Stress Granule Assembly and Composition. In: Matějů, D. and Chao, J.A., Eds., *The Integrated Stress Response: Methods and Protocols*, Springer, Berlin, 199-228. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1975-9_13
- [24] Anderson, P. and Kedersha, N. (2008) Stress Granules: The Tao of RNA Triage. *Trends in Biochemical Sciences*, **33**, 141-150. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2007.12.003>
- [25] Kolobova, E., *et al.* (2009) Microtubule-Dependent Association of AKAP350A and CCAR1 with RNA Stress Granules. *Experimental Cell Research*, **315**, 542-555. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.11.011>
- [26] Tsai, N.P., Ho, P.C. and Wei, L.N. (2008) Regulation of Stress Granule Dynamics by Grb7 and FAK Signalling Pathway. *The EMBO Journal*, **27**, 715-726. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.19>
- [27] Asante-Appiah, E. and Skalka, A.M. (1997) Molecular Mechanisms in Retrovirus DNA Integration. *Antiviral Research*, **36**, 139-156. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(97\)00046-6](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(97)00046-6)
- [28] Takatsuki, K. (2005) Discovery of Adult T-Cell Leukemia. *Retrovirology*, **2**, 16. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-16>
- [29] Takatsuki, K., Matsuoka, M. and Yamaguchi, K. (1996) Mini Review: Adult T-Cell Leukemia in Japan. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **13**, S15-S19. <https://doi.org/10.1097/00042560-199600001-00004>
- [30] Gallo, R.C. (2005) The Discovery of the First Human Retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*, **2**, 17. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-17>
- [31] Barbeau, B. and Mesnard, J.-M. (2011) Making Sense Out of Antisense Transcription in Human T-Cell Lymphotropic Viruses (HTLVs). *Viruses*, **3**, 456-468. <https://doi.org/10.3390/v3050456>
- [32] Mohanty, S. and Harhaj, E.W. (2020) Mechanisms of Oncogenesis by HTLV-1 Tax. *Pathogens*, **9**, 543. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070543>
- [33] Gal, J., *et al.* (2019) The Acetylation of Lysine-376 of G3BP1 Regulates RNA Binding and Stress Granule Dynamics. *Molecular and Cellular Biology*, **39**, e00052-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00052-19>
- [34] Kwon, S., Zhang, Y. and Matthias, P. (2007) The Deacetylase HDAC6 Is a Novel Critical Component of Stress Granules Involved in the Stress Response. *Genes & Development*, **21**, 3381. <https://doi.org/10.1101/gad.461107>
- [35] Gwon, Y., *et al.* (2021) Ubiquitination of G3BP1 Mediates Stress Granule Disassembly in a Context-Specific Manner. *Science*, **372**, eabf6548. <https://doi.org/10.1126/science.abf6548>
- [36] Legros, S., *et al.* (2011) The HTLV-1 Tax Protein Inhibits Formation of Stress Granules by Interacting with Histone Deacetylase 6. *Oncogene*, **30**, 4050-4062. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.120>
- [37] Takahashi, M., *et al.* (2013) HTLV-1 Tax Oncoprotein Stimulates ROS Production and Apoptosis in T Cells by Interacting with USP10. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, **122**, 715-725. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-493718>
- [38] Stevenson, M. (2003) HIV-1 Pathogenesis. *Nature Medicine*, **9**, 853-860. <https://doi.org/10.1038/nm0703-853>
- [39] Douek, D.C., *et al.* (2002) HIV Preferentially Infects HIV-Specific CD4+ T Cells. *Nature*, **417**, 95-98. <https://doi.org/10.1038/417095a>
- [40] Rao, S., *et al.* (2018) HIV-1 NC-Induced Stress Granule Assembly and Translation Arrest Are Inhibited by the dsRNA

- Binding Protein Staufen1. *RNA*, **24**, 219-236. <https://doi.org/10.1261/rna.064618.117>
- [41] Valiente-Echeverría, F., *et al.* (2014) eEF2 and Ras-GAP SH3 Domain-Binding Protein (G3BP1) Modulate Stress Granule Assembly during HIV-1 Infection. *Nature Communications*, **5**, 4819. <https://doi.org/10.1038/ncomms5819>
- [42] Cinti, A., *et al.* (2016) HIV-1 Gag Blocks Selenite-Induced Stress Granule Assembly by Altering the mRNA Cap-Binding Complex. *MBio*, **7**, e00329-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.00329-16>
- [43] Visseaux, B., *et al.* (2016) Hiv-2 Molecular Epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*, **46**, 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.010>
- [44] Azevedo-Pereira, J.M. and Santos-Costa, Q. (2016) HIV Interaction with Human Host: HIV-2 as a Model of a Less Virulent Infection. *AIDS Reviews*, **18**, 44-53.
- [45] Whittle, H., *et al.* (1994) HIV-2-Infected Patients Survive Longer than HIV-1-Infected Patients. *Aids*, **8**, 1617-1620. <https://doi.org/10.1097/00002030-199411000-00015>
- [46] Soto-Rifo, R., *et al.* (2014) HIV-2 Genomic RNA Accumulates in Stress Granules in the Absence of Active Translation. *Nucleic Acids Research*, **42**, 12861-12875. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1017>
- [47] Wang, F., *et al.* (2020) Targeting Stress Granules: A Novel Therapeutic Strategy for Human Diseases. *Pharmacological Research*, **161**, Article ID: 105143. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105143>
- [48] Wang, S., *et al.* (2021) Targeting Liquid-Liquid Phase Separation of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Promotes Innate Antiviral Immunity by Elevating MAVS Activity. *Nature Cell Biology*, **23**, 718-732. <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00710-0>
- [49] Kruse, T., *et al.* (2021) Large Scale Discovery of Coronavirus-Host Factor Protein Interaction Motifs Reveals SARS-CoV-2 Specific Mechanisms and Vulnerabilities. *Nature Communications*, **12**, 6761. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26498-z>