

Paulina Niedźwiedzka-Rystwej¹, Beata Tokarz-Deptuła^{1*}, Wiesław Deptuła²

¹Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

²Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Wpłynęło w październiku 2015 r.

Zaakceptowano w lutym 2016 r.

1. Wprowadzenie. 2. Granule stresu (SG – stress granules). 3. Ciałka degradujące (PB – processing bodies). 4. Granule egzosomalne (EG – exosome granules). 5. Granule powodowane promieniowaniem UV (UVG – UV granules). 6. Granule EGP (glucose depletion granules). 7. Podsumowanie

Granule RNA – nowe elementy odporności regulujące homeostazę organizmu

Abstract: One of the mechanisms of mRNA protection in dangerous conditions, such as stress or viral infections, is the formation of RNA granules. This mechanism depends on mRNA gathering within a granule, until the cell conditions are again stable enough to fulfill its functions. So far a number of RNA granule types have been described: stress granules (SG), processing bodies (PB), exosome granules, granules caused by UV, and glucose depletion P-bodies. Those elements are not only an extremely important factor influencing cell homeostasis, but also a new element of immunity.

1. Introduction. 2. Stress granules (SG). 3. Processing bodies (PB). 4. Exosome granules (EG). 5. UV granules (UVG). 6. Granule EGP (glucose depletion granules). 7. Summary

Słowa kluczowe: granule RNA, mRNA, odporność

Key words: RNA granules, mRNA, immunity

1. Wprowadzenie

Informacja genetyczna zawarta w RNA stanowi niezbędny element funkcjonowania każdej komórki, jednakże ze względu na fakt, że w większości przypadków występuje ono jako jednoniciowe, zwiększa się jego podatność na zniszczenie. Przyjmuje się, że w czasie ewolucji wykształciły się mechanizmy chroniące RNA przed degradacją informacji w nim zawartej, jako że materiał ten nadzoruje i kontroluje ekspresję genów, zapewniając komórce m.in. możliwość do dostosowania się do różnych sytuacji, w tym takich jak ekspozycja na stres wywołana różnymi czynnikami, w tym np. zakażeniami wirusowymi [2]. W obrębie RNA wyróżnia się RNA kodujące – informacyjne – mRNA (messenger RNA), które są transkryptami genów kodujących białka, stąd ulegają translacji do białek w drugim etapie ekspresji genomu oraz RNA niekodujące, w skład którego wchodzi RNA rybosomowy (rRNA) oraz RNA transportujący (tRNA) [7]. Wspomniane mechanizmy ochronne dotyczą głównie RNA informacyjnego – mRNA i jedną z jego strategii ochronnych, jest tworzenie się struktur komórkowych, określanych jako granule RNA, do których zaliczyć należy granule stresu (SG – stress granules), ciała degradujące (PB – processing bodies) [27], granule egzosomalne (exosome granules), a także niedawno opisane granule

powodowane promieniowaniem UV oraz granule EGP (glucose depletion P-bodies) [2, 10, 13, 30]. Ochronna rola tych elementów polega na przechowywaniu mRNA w komórce w postaci skupiska, tworzącego pęcherzyk (granulę), których rolę wykazano w wielu procesach, w tym patologicznych, np. w zakażeniach wirusowych, przez co uznaje się je także za nowy element odporności naturalnej [27].

2. Granule stresu (SG – stress granules)

Elementy te występują głównie w cytoplazmie, choć także jako mRNP (messenger ribonucleoprotein) w jądrze i są to struktury dynamiczne, pojawiające się w czasie występowania niesprzyjających warunków. Tworzenie ich u wielu gatunków jest procesem konserwatywnym i dotyczy zarówno komórek zwierzęcych, jak i roślinnych [7]. SG cechują się dużą koncentracją czynników inicjujących translację np. eIF4e (eukaryotic translation initiation factor 4E), podjednostek rybosomu 40S oraz szeregu białek, takich jak m.in.: Ago2 (argonaute protein), APOBEC3 (polipoprotein B mRNA-editing, enzyme-catalytic, polypeptide-like 3G), PCB2 (3,8-divinyl protochlorophyllide a 8-vinyl reductase), TTP (tristetraprolin), występujących również w ciałkach degradujących (PB) [3, 5, 29, 34]. Ponadto

* Autor korespondencyjny: Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, Szczecin 71-412; tel. 91 44 41 605; fax 91 44 41 606; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

w tych granulach znajdują się także białka wiążące RNA, takie jak TIA-1 (cytotoxic granule-associated RNA binding protein) i G3BP (Ras GTPase-activating protein-binding protein 1), które zawierają domeny istotne dla agregacji granul stresu i są to elementy wyciszające komórkowy mRNA [3, 5]. Ze względu na zawartość w SG kompleksów inicjujących podjednostki głównie rybosomu 43S i 48S (43S and 48S ribosomal preinitiation complexes), granule te stanowią tymczasowe „magazyny”, dzięki czemu w momencie stresu oksydacyjnego w komórce lub w czasie zakażenia wirusowego, kompleksy te mogą zostać w szybkim tempie uaktywnione [29]. W granulach SG występują także białka, które nie są w sposób jednoznaczny związane z metabolizmem RNA, takie jak TRAF 2 (TNF-receptor associated factor 2), fakofylina 1 i 3, będące elementami cytoszkieletu komórki, co ma szczególne znaczenie podczas zakażeń wirusowych [3]. Początkowo uważano, że SG są jedynie biernymi magazynami funkcjonalnego mRNA, który akumuluje w warunkach niekorzystnych dla komórki, jednakże okazało się, że w wyniku takiej akumulacji SG mogą chronić komórkowy mRNA i ponownie inicjować jego translację, gdy warunki staną się korzystne [3]. Najbardziej prawdopodobny scenariusz tworzenia się SG pod wpływem stresu wskutek np. zakażenia wirusowego, rozpoczyna się aktywacją jednej z kinaz eIF2 α , która fosforyluje podjednostkę alfa tej kinazy i blokuje translację, wymuszając w ten sposób akumulację aktywnych kompleksów 43S i 48S [29] i to jest charakterystyczna i swoista cecha tylko dla granul SG [3]. Nie zawsze aktywacja SG, jak i ich zawartość jest jednakowa, jako że zależy to od rodzaju czynnika niekorzystnego oddziałującego na komórki makroorganizmu [29]. Na skutek stresu wywołanego szokiem cieplnym, tworzą się HS-SG (heat shock SG), zawierające dużą koncentrację białek szoku cieplnego – hsp27 [29], zaś pod wpływem działania czynników chemicznych, np. arsenu, tworzą się Ars-SG (arsenite SG), natomiast w wyniku stresu powstającego w wyniku zakażenia wirusowego, tworzą się V-SG (viral SG). Stres prowadzi do wstępnego łączenia się SG, co związane jest z działaniem białek wiążących RNA, takich jak TIA-1 (cytotoxic granule-associated RNA binding protein), CPEB (cytoplasmic polyadenylation element binding protein), G3BP (Ras GTPase-activating protein-binding protein 1) oraz czynników BRF1 (TBP associated factor 1), FMRP (fragile X mental retardation 1), SMN (survival of motor neuron), a także receptorów TIAR (cytotoxic granule-associated RNA binding protein receptor) i genu FXR1 (gene coding fragile X mental retardation 1) – co łączy się z powstawaniem „jądra” SG [3]. W czasie, gdy „jądro” SG jest już w pewnym stopniu ukonstytuowane, następuje tworzenie się „pnia” SG, który utworzony jest przez czynniki translacyjne, to jest eIF3 i eIF4F oraz białko PABP-1 (poly(A)-binding pro-

tein 1) [3]. Następnie dochodzi do tzw. drugorzędowej agregacji, w wyniku której SG stają się strukturą większą – widzialną w mikroskopie i mającą zdolność do przekazywania sygnałów w obrębie całej komórki [3]. Należy także wspomnieć o roli białek będących składnikami cytozolu, których zadanie polega na „eskortowaniu” mRNA do i z SG i jest to TTP (tristetraprolin), BFR1 (TBP associated factor 1) i ZBP1 (zipcode-binding protein 1) [3]. W przypadku ustabilizowania się homeostazy w komórce, w przeciągu kilku minut dochodzi do rozpadu SG, co w obrazie mikroskopowym przypomina bardziej rozpuszczenie, niż defragmentację.

Jak dotychczas, rolę SG udokumentowano w zakażeniach wirusowych [1, 3–5, 8, 17–19, 26, 29, 32, 34], a także w procesie nowotworzenia [23] oraz w wyniku działania radioterapeutycznego i w chorobach genetycznych, np. zespole łamliwego chromosomu X [11], rdzeniowym zaniku mięśni [25] oraz w zespole poreperfuzyjnym [15]. Według wielu Autorów [16, 21, 33], że SG to coś więcej niż tylko struktury służące do przechowywania materiału genetycznego, jako że tworzenie się SG w komórce narażonej np. na stres, dochodzi do zmniejszenia produkcji reaktywnych form tlenu, co między innymi zapobiega apoptozie [33]. Ponadto niezwykłość struktur SG, ściśle powiązana jest z mechanizmami obronnymi organizmu [16], jako że granule te służą nie tylko do przechowywania mRNA, ale w czasie zagrożenia w komórce, stają się centrami sygnałowymi i informacyjnymi, bo przekazują sygnał zagrożenia do całej komórki, co wydaje się być bardzo ważnym elementem w teorii zagrożenia opisaną przez Polly Metzinger w 1994 roku, która jest odmienną od fundamentalnych założeń w immunologii – polegających na rozróżnianiu struktur własnych (self) od struktur obcych (non-self) i reagowaniu na te drugie odpowiednią odpornością. W teorii zagrożenia ważnymi i fundamentalnymi elementami są sygnały „niebezpieczeństwa” – DAMP (damage-associated molecular patterns – wzorce molekularne towarzyszące zniszczeniu), które są przyczyną rozpoczęcia reakcji obronnej – odpornościowej, mimo faktu, iż stanowią one fizjologiczny, a nie obcy element komórki, bo są to m.in. HSP, DNA mitochondrialne, czy też ATP i kwas moczowy, a także białka powstające w trakcie martwicy czy apoptozy komórek np. białko S100 i S200 [20]. Stąd teoria zagrożenia pozwala w odróżnieniu od zasady self-non-self na wyjaśnienie zjawisk związanych m.in. z reakcją immunologiczną na sygnały niebezpieczeństwa, np. uszkodzenie tkanek [20]. Wśród białek sygnalnych, które związane są z SG, a jednocześnie znane są także ze swej roli uaktywniania wielu mechanizmów odpornościowych, należy wymienić ścieżkę RACK1/p38/JNK, jak też ścieżkę sygnałową mTOR (mechanistic TOR), których rola jest udokumentowana przy aktywacji receptorów TLR, które dzięki swoistemu wiązaniu

PAMP (pathogen-associated molecular patterns) bakterii, wirusów, grzybów i pierwotniaków, są superaktywatorami układu odpornościowego [16]. Rolę SG udowodniono również przy przekazywaniu informacji [21], wykazując, że są one ściśle powiązane z jąderkiem komórkowym, którego rolą jest właśnie „wyczuwanie” nadchodzącego stresu w komórce i stanie na straży homeostazy komórkowej. Stąd można by przyjąć, że tworzenie się SG jest ważnym elementem i podstawą warunkującą homeostazę, bo stabilizują mRNA, wpływając na przeżycie komórki, blokując apoptozę oraz, co wspomniano, wpływają na uaktywnienie szeregu ścieżek sygnałnych, które aktywują procesy odporności naturalnej, m.in. poprzez TLR [21].

3. Ciałka degradujące (PB – processing bodies)

PB w komórkach wielu organizmów eukariotycznych, są stałymi strukturami głównie cytoplazmatycznymi, jednak nie tworzącymi się, tak jak SG, tylko w niesprzyjających warunkach [5, 6, 29]. Składają się one z wielu enzymów i białek fizjologicznie występujących w komórkach w stanie spoczynku, choć ciągle nieznaną jest do końca ich budowa i zawartość, a jedynie udokumentowano, że występują w nich takie enzymy, jak Dcp1/Dcp2 (decapping enzymes) i eksonukleazy Xrn1 [5], które stanowią ogniwo pośrednie produktów degradacji mRNA [2]. Początkowo uważano [2], że PB mogą służyć jako miejsca, w których labilne RNA „oczekuje” na degradację, co potwierdzone zostało odkryciem, że inaktywacja białek zaangażowanych w rozpad mRNA, takich jak Xrn1, wzmagą formowanie PB. Podstawą mechanizmu molekularnego tworzenia się PB jest agregacja białek łączących RNA na zasadzie białko-białko, jak też samego mRNA, czego konsekwencją jest fakt, że PB łatwo ulegają degradacji, chociażby na skutek działania RNaz [5, 29]. Przypuszcza się, że PB współdziałają z SG, poprzez dynamiczną wymianę swoich zawartości, co najprawdopodobniej dzieje się dzięki białkom Roquin [2, 29]. Adjibade i Mazroui wykazali [2], że oprócz informacyjnego mRNA, również regulatorowe miRNA, może być w niektórych przypadkach kierowane do PB, co jest bardzo ważnym faktem w kontekście roli miRNA w komórkach, w tym w procesach odpornościowych [14]. Ponadto istnieje przypuszczenie, że po odzyskaniu homeostazy w komórce, kiedy nie zachodzi już potrzeba formowania się SG, mRNA może być w komórce przechowywany, w celu późniejszej translacji, właśnie w PB [5]. W przypadku roli PB, w odróżnieniu od SG, mówi się jedynie o ich znaczeniu w zakażeniach wirusowych takimi wirusami jak polio, wirus Coxsackie, adenowirusy, wirus grypy typu A, wirus żółtej febry, Dengue i Zachodniego Nilu oraz wirus zapalenia wątroby typu C [5, 6, 9, 24, 29, 31, 35].

4. Granule egzosomalne (EG – exosome granules)

Oprócz zarejestrowania występowania granul SG, PB, opisano także granule EG, które powstają zarówno w warunkach stresowych, jak i też w warunkach braku stresu i są związane z egzosomami – pęcherzykami spontanicznie tworzącymi się w komórkach [2]. Egzosomy, zwane także pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi (extracellular vesicles) produkowane są przez niemal wszystkie komórki ustroju i mogą swobodnie przenikać do płynów ustrojowych [30]. Zawierają one białka, tłuszcze i kwasy nukleinowe swoiste dla komórki macierzystej, z której się wywodzą [30]. Są to niezwykle istotne struktury w komunikacji międzykomórkowej – tak lokalnej, jak i systemowej, jako że zdolne są transferować swoistą zawartość pomiędzy komórkami [30]. Są one również uważane za elementy mające zdolności zarezerwowane uprzednio jedynie dla SG i PB, tj. ochronę mRNA w warunkach stresowych dla komórki [2, 30]. Według Zurla i wsp. [36], granule EG tworzą się jedynie wtedy, gdy zagrożony transkrypt (odcinek RNA powstały w wyniku transkrypcji odcinka DNA) jest związany z siateczką śródplazmatyczną, co wykazano w stosunku do komórek epitelialnych, w których mRNA związane z centrum organizującym mikrotubule MTOC (microtubule organizing center), tworzyły EG, zaś te związane z cytoszkieletem formowały SG [36]. Wykazano, że EG, podobnie jak SG, odgrywają rolę w procesach zapalnych, chorobach autoimmunizacyjnych i nowotworowych, jak też stwierdzono ich udział w procesach immunologicznych [30]. Według Robbins i Morelli [30], pęcherzyki EG pochodzące z linii limfocytów B biorą udział w reakcjach odpornościowych, jako że posiadają na swej powierzchni antygeny MHC klasy II oraz szereg cząsteczek kostymulujących i adhezyjnych, co dowodzi, że mogą one stymulować limfocyty T z receptorem CD4+. Podobnie pęcherzyki EG uwalniane z komórek prezentujących antygen, wykazują na swej powierzchni antygeny MHC klasy I i II, przez co zdolne są do aktywacji limfocytów T CD8+, jak i T CD4+ [30]. Nadto wykazano, że aktywacja limfocytów T CD8+ i CD4+, choćby poprzez EG, może być wzmagana dodatkowo przez interakcję z komórkami dendrytycznymi, poprzez interakcje z cząsteczkami adhezyjnymi CD54 [30]. Rolę EG wykazano także w trakcie infekcji takimi wirusami jak wirus Epstein-Barr, cytomegalowirus i wirus grypy, podczas których aktywowały one wydzielanie IFN γ [30]. Stwierdzono także, że EG, oprócz funkcji swoistego transportera mRNA, mogą także służyć jako „nosiciele” antygenów, co zaobserwowano w przypadku chorób bakteryjnych i wirusowych, a co może wskazywać na ich rolę jako nośników antygeny szczepionkowego [30]. Dodać należy, że oprócz ich roli w promowaniu odpowiedzi immunologicznej, wykazują one także efekt immu-

nosupresyjny, gdyż doustne podanie albuminy (OVA) powodowało pojawienie się w surowicy EG posiadających antygeny MHC klasy II, które wykazywały zdolność hamowania reakcji specyficznych dla OVA i określono je jako tolerosomy [28].

5. Granule powodowane promieniowaniem UV (UVG – UV granules)

Granule UV zostały niedawno po raz pierwszy zidentyfikowane w komórkach drożdży i różnią się one zarówno od SG, jak i PB [2]. Formowanie UVG koreluje z destabilizacją mRNA powodowaną przez promieniowanie UV, jako że UVG, niezależnie od działania promieni UV, posiadają stabilny reporter mRNA (stable mRNA reporter), który wraz z endogennym RNA posiadającym łańcuch poli (A), doprowadza do sytuacji, że mRNA związane z UVG, ulega zniszczeniu, choć według Adjibae i Mazroui [2] promieniowanie UV zapobiega deadenylacji niektórych rodzajów mRNA. Stąd uważa się obecnie, że UVG to granule występujące tylko u drożdży, w których znajduje się uszkodzony poli(A) RNA [2], zaś u innych organizmów rolę tę spełniają granule SG [2]. Według Gaillard i Aguilera [10] UVG są jednak zbliżone do PB, a to, co je różni od PB, to fakt, że tworzą się w wyniku działania UV, nie w trakcie innych sytuacji stresowych dla komórki. Niezależnie jednak od tych faktów, badania dotyczące UVG wykazują [2], że istnieje związek między odpowiedzią na zniszczenie DNA pojawiające się w jądrze, a formowaniem się granul RNA w cytoplazmie, co dowodziłoby roli UVG w ochronie organizmu.

6. Granule EGP (glucose depletion granules)

Powstawanie granul EGP udokumentowano jedynie, tak jak w przypadku granul UV, u drożdży, w sytuacji braku niezbędnej dla ich rozwoju glukozy w środowisku [10]. Zarejestrowano, że w momencie inaktywacji translacji w komórce, na skutek obniżonego poziomu glukozy, mRNA przechowywane jest w EGP [13]. Wykazano, że w obrębie tych struktur znajdują się również takie czynniki translacyjne jak eIF4E i eIF4G, które występują także w innych typach granul mRNA, np. SG [10]. Gaillard i Aguilera wykazali [10], że ciała EGP są odmienne od granul UVG, ale cechuje ich współwystępowanie z granulami PB [10]. Od granul UVG różnią się tym, że w czasie ich tworzenia dochodzi do rozpadu polisomu, czego nie obserwuje się w przypadku granul UVG [10]. Natomiast współlistnienie z PB [13] następuje w warunkach braku glukozy, choć w niektórych przypadkach mogą konkurować o wytworzenie swoich granuli w celu ochrony mRNA. Ponadto granule

EGP mogą tworzyć się dzięki procesowi dojrzewania PB, w trakcie którego dochodzi do wydalania takich komponentów jak Dcp1 i Dcp2, które są niezbędne dla dalszego funkcjonowania komórki, a które stają się integralną częścią EGP. Wyniki badań dotyczących EGP sugerują również możliwość ich tworzenia de novo, niezależnie od ścieżki dojrzewania PB [13].

7. Podsumowanie

Poznanie nowych struktur komórkowych – granul RNA, takich jak granule stresu (SG), ciała degradujące (PB), granule egzosomalne (EG) oraz granule UV (UVG) i granule EGP, stanowi istotne rozszerzenie wiedzy na temat mechanizmów, których zadaniem jest szeroko rozumiane utrzymanie homeostazy w ustroju. Mechanizm ich funkcjonowania, polegający na ochronie materiału genetycznego, jest także bardzo ważnym elementem odporności ustroju. Jednakże wciąż wiele kwestii związanych z granulami RNA jest nierozwiązanych i wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Abrahamyan L.G., Chatel-Chaix L., Ajamian L., Milev M.P., Monette A., Clément J.-F., Song R., Lehmann M., DesGroseillers L., Laughrea M., Boccaccio G., Mouland A.J.: Novel Staufen 1 ribonucleoproteins prevent formatting of stress granules but favour encapsidation of HIV-1 genomic RNA. *J. Cell. Sci.* **123**, 369–383 (2010)
2. Adjibade P., Mazroui R.: Control of mRNA turnover: implication of cytoplasmic RNA granules. *Semin. Cell Dev. Biol.* **34**, 15–23 (2014)
3. Anderson P., Kedersha N.: Stress granules: the Tao of RNA triage. *Trends Biochem. Sci.* **33**, 141–150 (2007)
4. Ariumi Y., Kuroki M., Kushima Y., Osugi K., Hijikata M., Maki M., Kieda M., Kato N.: Hepatitis C virus hijacks P-body and stress granule components around lipid droplets. *J. Virol.* **85**, 6882–6892 (2011)
5. Balagopal V., Parker R.: Polysomes, P bodies and stress granules: states and fates of eukaryotic mRNAs. *Curr. Opin. Cell Biol.* **21**, 403–408 (2009)
6. Beckham C.J., Parker R.: P bodies, stress granules, and viral cycles. *Cell Host Microbe*, **3**, 206–212 (2008)
7. Brown T.A.: Genomy, PWN, Warszawa, 2001
8. Crestea I.M., Rozjabeck H., Molloy K.R., Karki S., White L.L., Rice C.M., Rout M.P., Chait B.T., MacDonald M.R.: Host factors associated with Sindbis virus RNA-dependent RNA polymerase: role for G3BP1 and G3BP2 in virus replication. *J. Virol.* **84**, 6720–6732 (2010)
9. Dougherty J.D., White J.P., Lloyd R.E.: Poliovirus-mediated disruption of cytoplasmic processing bodies. *J. Virol.* **85**, 64–75 (2011)
10. Gaillard H., Aguilera A.: A novel class of mRNA-containing cytoplasmic granules are produced in response to UV-irradiation. *Mol. Biol. Cell.* **19**, 4980–4992 (2008)
11. Garber K., Smith K.T., Reines D., Warren S.T.: Transcription, translation and fragile X syndrome. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **16**, 270–275 (2006)

12. Greer A.E., Hearing P., Ketner G.: The adenovirus E4 11K protein binds and relocalizes the cytoplasmic P-body component Ddx6 to aggresomes. *Virology*, **417**, 161–168 (2011)
13. Hoyle N.P., Castelli L.M., Campbell S.G., Holmes L.E.A., Ashe M.P.: Stress-dependent relocalization of translationally primed mRNPs to cytoplasmic granules that are kinetically and spatially distinct from P-bodies. *J. Cell Biol.* **179**, 65–74 (2007)
14. Hukowska-Szematowicz B., Deptuła W.: Biologiczna rola mikroRNA (miRNA) – nowe dane. *Post. Biol. Kom.* **37**, 585–597 (2010)
15. Kayali F., Montie H.L., Rafols J.A., DeGracia D.J.: Prolonged translation arrest in reperfused hippocampal cornu Ammonis 1 is mediated by stress granules. *Neuroscience*, **134**, 1223–1245 (2005)
16. Kedersha N., Ivanov P., Anderson P.: Stress granules and cell signaling: more than just a passing phase? *Trends Biochem. Sci.* **38**, 494–506 (2013)
17. Khapersky D.A., Hatchette T.F., McCormick C.: Influenza a virus inhibits cytoplasmic stress granule formation. *FASEB J.* **26**, 1629–1639 (2011)
18. Legros S., Boxus M., Gatot J.S., Van Lint C., Krays V., Kettmann R., Twizere J.C., Dequiedt F.: The HTLV-1 Tax protein inhibits formation of stress granules by interacting with histone deacetylase 6. *Oncogene*, **30**, 4050–4062 (2011)
19. Li W., Li Y., Kedersha N., Anderson P., Emará M., Swiderk K.M., Moreno G.T., Brinton M.A.: Cell proteins TIA-1 and TIAR interact with the 3' stemloop of the West Nile virus complementary minus-strand RNA and facilitate virus replication. *J. Virol.* **76**, 11989–12000 (2002)
20. Lin W.J., Duffy A., Chen C.Y.: Localization of AU-rich element containing mRNA in cytoplasmic granules containing exosome subunits. *J. Biol. Chem.* **282**, 19958–19968 (2007)
21. Mahboubi H., Stochaj U.: Nucleoli and stress granules: connecting distant relatives. *Traffic*, **15**, 1179–1193 (2014)
22. Matzinger P.: Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat. Immunol.* **8**, 11–13 (2007)
23. Moeller B.J., Cao Y., Li C. Y., Dewhirst M. W.: Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell*, **5**, 429–441 (2004)
24. Mok B., Song W.-Y., Wang P., Tai H., Chen Y., Zheng M., Wen X., Lau S.-Y., Wu W.L., Matsumoto K., Yuen K.-Y., Chen H.: The NS1 protein of influenza virus interacts with cellular processing bodies (P-bodies) and stress granules through RNA-associated protein 55 (RAP55) during virus infection. *J. Virol.* **86**, 12695–12707 (2012)
25. Monani U.R.: Spinal muscular atrophy: a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease. *Neuron*, **48**, 885–896 (2005)
26. Montero H., Rojas M., Arias C.F., López S.: Rotavirus infection induces the phosphorylation of eIF2 α but prevents the formation of stress granules. *J. Virol.* **82**, 1496–1504 (2008)
27. Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Granule stresu i ciała degradujące – ważne mechanizmy obronne w zakażeniach wirusowych. *Med. Weter.* **70**, 400–403 (2014)
28. Ostman S., Taube M., Telemo E.: Tolerosome-induced oral tolerance is MHC dependent. *Immunol.* **116**, 464–476 (2005)
29. Reineke L.C., Lloyd R.E.: Diversion of stress granules and P-bodies during viral infection. *Virology*, **436**, 255–267 (2013)
30. Robbins P.D., Morelli A.E.: Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat. Rev. Immunol.* **14**, 195–208 (2014)
31. Smith J.A., Schmechel S.C., Raghavan A., Abelson M., Reilly C., Katze M.G., Kaufman R.J., Bohjanen P.R., Schiff L.A.: Reovirus induces and benefits from an integrated cellular stress response. *J. Virol.* **80**, 2019–2033 (2006)
32. Takahara T., Maeda T.: Transient sequestration of TORC1 into stress granules during heat stress. *Mol. Cell.* **47**, 242–252 (2012)
33. Takahashi M., Higuchi M., Matsuki H., Yoshita M., Ohsawa T., Oie M., Fujii M.: Stress granules inhibit apoptosis by reducing reactive oxygen species production. *Mol. Cell Biol.* **33**, 815–829 (2013)
34. Valiente-Echeverría F., Melnychuk L., Moulant A.J.: Viral modulation of stress granules. *Vir. Res.* **169**, 430–437 (2012)
35. White J.P., Cardenas A.M., Marissen W.E., Lloyd R.E.: Inhibition of cytoplasmic mRNA stress granule formation by a viral proteinase. *Cell Host Microbe*, **2**, 295–305 (2007)
36. Zurla C., Lifland A.W., Santangelo P.J.: Characterizing mRNA interactions with RNA granules during translation initiation inhibition. *PLoS One*, **6**, e19727 (2011)