

倪敏舒,陈 丽,鲍 熹,等. 内质网应激与病毒感染(综述)[J]. 江苏农业科学,2022,50(17):180-186.

doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2022.17.029

内质网应激与病毒感染(综述)

倪敏舒^{1,2}, 陈 丽², 鲍 熹², 恽君雯^{2,3}, 徐 悦², 冯 磊^{1,2}

(1. 江苏大学药学院,江苏镇江 212013; 2. 江苏省农业科学院动物免疫工程研究所,江苏南京 210014; 3. 扬州大学,江苏扬州 225009)

摘要:内质网在细胞内负责蛋白质和脂类合成、加工及成熟。当病毒感染细胞时,也同样会利用内质网完成病毒本身蛋白质合成。同时,大量病毒蛋白堆积,会诱发内质网的应激反应,随后内质网调控各种信号通路维持细胞稳态与生命体的整体利益,进而引起细胞自噬及凋亡、代谢综合征。有些病毒会通过改变对自身复制不利应激通路的蛋白表达,同时,维持对自身有益的方面来加强病毒本身的复制。本文对内质网应激和未折叠蛋白反应信号通路及对一些病毒感染与内质网应激的相互作用和一些病毒感染导致的代谢综合征进行简要综述,总结了关于内质网应激与病毒感染的最新研究成果,旨在为内质网应激有关的抗病毒感染研究提供思路。

关键词:内质网应激;病毒感染;未折叠蛋白反应;代谢综合征

中图分类号:R511;S852.65 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2022)17-0180-07

内质网(ER)是细胞中一种重要的膜性网状细胞器,主要负责蛋白质的合成、折叠、修饰、分泌和转运,是病毒蛋白翻译和成熟的关键细胞器。当外源病原体入侵细胞进行复制增殖,其结构蛋白和非结构蛋白大量表达,破坏内质网平衡,导致错误折叠和未折叠蛋白在内质网中迅速积累,钙离子水平骤变,最终内质网面临巨大压力,使细胞处于应激状态,这种状态被命名为内质网应激(ERS)^[1],细

胞自噬、凋亡甚至代谢均与内质网应激息息相关。研究内质网应激,对治疗病毒感染及相关代谢综合征均具有重要意义。

1 UPR 反应通路介绍

未折叠蛋白反应(UPR)是一种细胞适应性反应,用以恢复内质网稳态以应对内质网应激。通过上调分子伴侣免疫球蛋白重链(BIP)结合蛋白以促进蛋白质折叠,抑制蛋白质合成,增强内质网相关降解(ERAD),消除错误折叠和未折叠蛋白质^[1-2]。

BIP 又被称为葡萄糖调节蛋白 78(GRP78),是热休克蛋白家族的一员。BIP 是 UPR 反应的标志性分子,静息状态时与 3 个近端的 UPR 传感分子结合且抑制其活性。3 个 UPR 传感分子分别为激活转

收稿日期:2021-09-23

基金项目:江苏省重点研发计划(编号:BE2020407)。

作者简介:倪敏舒(1996—),男,江苏常州人,硕士研究生,主要从事内质网应激和病毒感染研究。E-mail:847497386@qq.com。

通信作者:冯 磊,副研究员,主要从事兽用生物制品研究。

E-mail:fenglei@jaas.ac.cn。

[26]尹丽卿,苏 琳,靳 烨. 肌纤维特性与鱼肉品质的关系及其调控技术的研究进展[J]. 食品工业,2015,36(2):231-234.

[27]Sun L C, Zhou L G, Du C H, et al. Glucose-6-phosphate isomerase is an endogenous inhibitor to myofibril-bound serine proteinase of crucian carp (*Carassius auratus*) [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(12):5549-5555.

[28]查锡良,药立波. 生物化学与分子生物学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013.

[29]李连之,黄仲贤. 细胞色素 c 氧化酶研究新进展[J]. 无机化学学报,2001,17(6):761-774.

[30]Tang J L, Faustman C, Hoagland T A, et al. Postmortem oxygen consumption by mitochondria and its effects on myoglobin form and stability[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53(4):1223-1230.

[31]Bachs O, Agell N, Carafoli E. Calcium and calmodulin function in the cell nucleus [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes, 1992, 1113(2):259-270.

[32]田兴国,陈瑶生,凌 飞,等. 猪骨骼肌快肌肌钙蛋白 C2 基因的 cDNA 克隆与表达分析[J]. 遗传,2006,28(8):949-955.

[33]陈 韬. 宰后肌肉蛋白质和组织结构变化与冷却猪肉持水性的关系研究[D]. 南京:南京农业大学,2005.

[34]Panaretou B, Zhai C. The heat shock proteins; their roles as multi-component machines for protein folding [J]. Fungal Biology Reviews, 2008, 22(3/4):110-119.

[35]Picard B, Gagaoua M, Micol D, et al. Inverse relationships between biomarkers and beef tenderness according to contractile and metabolic properties of the muscle [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(40):9808-9818.

录因子 6(ATF6)、RNA- 依赖的蛋白激酶样 ER 驻留激酶(PERK)和 I 型 ER 转膜蛋白激酶(IRE1)^[3-4]。

当未折叠蛋白及错误折叠蛋白在内质网中堆积时,BIP 被错误折叠或未折叠蛋白隔离,断开与 UPR 传感器的连接,相应激活 3 条反应通路^[4]。BIP 在细胞中不仅可作为一种伴侣蛋白,促进蛋白的折叠或组装,在应激反应初期,还可作为检测未折叠或错误折叠的病毒蛋白传感分子^[5]。

1.1 ATF6 通路

ATF6 转录因子是碱性亮氨酸拉链蛋白 ATF/cAMP 反应元件结合蛋白家族的成员,是一种 II 型内质网跨膜蛋白,其 NH₂ 末端的 DNA 结合域面向胞浆,COOH 末端位于内质网管腔内。ATF6 与 BIP 断开连接后,移位至高尔基体中,被 site-1 和 site-2 蛋白酶切割成活性转录因子。被蛋白酶水解释放的氨基酸末端结构域移位至细胞核中,诱导编码蛋白或折叠酶基因表达,如 BIP、葡萄糖调节蛋白 94 和 P58IPK。值得一提的是,ATF6 通路的末端分子 P58IPK 是 PERK 的抑制剂,因此 ATF6 通路往往与 PERK 途径联合研究^[6](图 1)。

1.2 PERK-eIF-2 α 通路

未折叠或错误折叠蛋白的积累激活了 PERK 通路,PERK 在丝氨酸 51 处磷酸化^[7],随后磷酸化 PERK 磷酸化 eIF-2 α ,eIF-2 α 的磷酸化进而诱导激活转录因子 4(ATF4)的表达^[8],ATF4 是一种刺激 C/EBP 同源蛋白(CHOP)、生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 34(Gadd34)表达的转录因子,其本身也可增加蛋白质分泌,促进细胞存活^[9]。

CHOP,也称为生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 153(GADD153),是 CCAAT/增强子结合蛋白的显性负抑制因子。当在哺乳动物细胞中表达时,CHOP/GADD153 促进凋亡^[10-11]。

Gadd34 在 DNA 损伤、生长停滞等条件下表达。相关文献表明,Gadd34 是蛋白磷酸酶 1 的一个调节亚单位,通过羧基末端招募蛋白磷酸酶 1。招募到的蛋白磷酸酶 1 可使 eIF-2 α 去磷酸化,负反馈调节 PERK 通路,缓解内质网应激的翻译抑制和应激条件的基因表达^[9,12](图 1)。

1.3 IRE1-XBP-1 通路

IRE1 是一种在细胞质中含有 ER 羟氨基末端结构域、跨膜区、丝氨酸/苏氨酸激酶结构域和羧基末端核酸内切酶结构域的蛋白质。当超量的错误折叠蛋白质在内质网中堆积,与 GRP78 结合的

IRE1 单体释放并二聚化和交叉磷酸化,会激活 IRE1 作为核酸内切酶的活性,从 XBP-1 mRNA 中切割去除 26 个核苷酸内含子,形成移码转录本拼接的 XBP-1(XBP-1s)^[13]。未剪接的 XBP-1(XBP-1u) mRNA 编码 UPR 的抑制因子。XBPIs 转录因子激活靶基因,如促进 ER 降解的 α -甘露糖苷样蛋白(EDEM),该蛋白促进错误折叠蛋白的降解^[14](图 1)。

2 内质网应激与自噬和凋亡之间的联系

自噬是一个细胞主要的分解代谢过程,它将蛋白质、细胞质成分和细胞器碎片运送到溶酶体中进行降解循环。目前,已鉴定出 30 多个自噬相关基因(ATG)精心编码自噬程序^[15-16]。现已证明,PERK-eIF2 α 在内质网应激中的自噬诱导中起关键作用,PERK 途径下游信号分子 ATF4 和 CHOP 在转录过程中上调出超过 12 个 ATG 基因^[17]。

在 IRE1 途径中,依赖于肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TRAF2)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的激活导致 Bcl-2 磷酸化,使 Beclin-1(一种自噬调节蛋白)解离,进而激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)复合物和自噬^[15]。

在内质网应激下,所产生的 ERAD 主要是通过泛素-蛋白酶系统(UPS)降解被泛素化的未折叠或错误折叠的蛋白,而自噬也是一种非典型的 ERAD 途径^[18-19]。一些因为形成聚合体或一些特殊结构不能被典型的 ERAD 机制降解的错误折叠蛋白质,可通过自噬高效的降解去除。如突变的 A1-抗胰蛋白酶或错误折叠的促性腺激素释放激素受体(GnRHR)^[20-21]。

与内质网有着密切联系的另一个细胞生理活动是凋亡,细胞为维持内环境稳定,由基因控制程序性死亡。凋亡是细胞面对内环境失调,能够更好地适应环境所选择的主动过程。在凋亡过程中,半胱氨酸蛋白酶家族扮演重要角色。通过半胱氨酸蛋白酶家族成员 Caspase-8 招募诱导死亡的刺激复合物(DISC)激活凋亡^[22-23];或通过 Caspase-9,在线粒体损伤后介导凋亡信号^[24]。当内质网应激长时间处于高度紧张状态而无法缓解时,UPR 反应也可最终调控细胞凋亡。因此,内质网应激也被认为是细胞死亡的另一个调控中心^[25]。IRE1 可招募 TRAF2,并反过来招募激活 c-Jun N 末端激酶(JNK)途径的近端成分 ASK^[26]。ASK 和 JNK 的长

期激活会导致细胞凋亡^[27]。内质网调控细胞凋亡的另一条路径是诱导线粒体释放细胞色素和激活 Caspase-8 途径。Bcl-2/CB5 蛋白是一种针对内质网的 Bcl-2 蛋白,能够抑制内质网应激介导的细

胞色素 c 释放^[28]。网格蛋白家族中的 RNT-Xs 通过内质网与 Bcl-2 相互作用,可以降低 Bcl-2 和 Bcl-XL 在衣霉素诱导的细胞死亡中的抗凋亡活性^[29](图 1)。

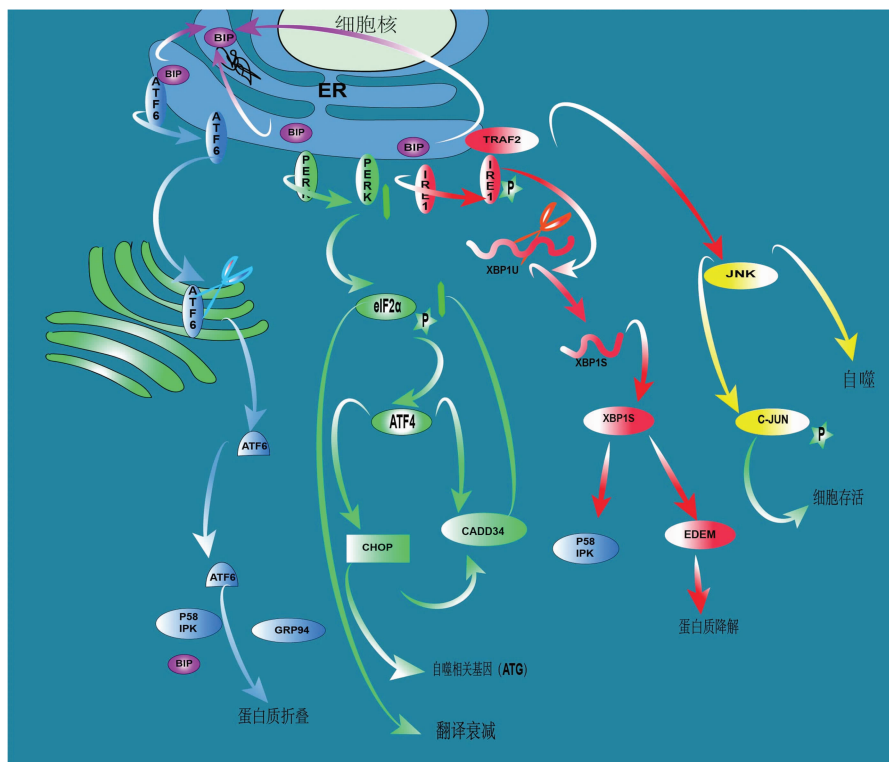


图1 未折叠蛋白反应信号通路

3 内质网应激和病毒感染

病毒在其感染过程中,合成大量病毒蛋白使内质网处于应激状态。细胞为了维持自身稳态,常常会启动 UPR 介导的蛋白降解途径(ERAD)及宿主细胞凋亡、自噬等调控机制,抑制或降解病毒蛋白的合成和堆积来维持细胞稳态。与此同时,病毒则会通过反调控或利用 UPR 反应,为其在宿主体内复制增殖提供适宜的环境,最终成功复制。病毒感染引起的持续 UPR 和炎症反应可能也是病毒疾病的重要病因之一。病毒诱发内质网应激过程中,会特异性调控 UPR 反应中的某一特定通路,使 UPR 反应能够以有利于病毒复制;或者通过调控内质网应激所诱导的细胞自噬,缓解细胞自身压力,让细胞免于凋亡,最终实现持续感染。接下来将对几种会诱发内质网应激的病毒作简要概述。

3.1 RNA 病毒

3.1.1 登革热病毒(DENV) DENV 在病毒感染的不同时期会诱发 UPR 反应的不同通路,在感染早

期激活 PERK 通路,在感染中期激活 IRE1 通路,在感染后期激活 ATF6 通路^[30]。通过早期的 PERK 通路所带来的蛋白质翻译削弱而抑制病毒的复制,可随后该通路被病毒迅速逆转,确保蛋白质的翻译水平,从而顺利装配病毒粒子^[30-31]。中期激活 IRE1 途径,并且激活 XBP-1 的靶基因,如 EDEM。这类靶基因有利于降解部分蛋白质缓解内质网压力,使细胞免于凋亡,有利于病毒持续感染^[32]。XBP-1 通路的激活是由 ER 相关的 DENV 糖蛋白(PRM、E 和 NS1)和较小的疏水性 ER 锚定病毒蛋白(NS2A、NS2B 和 NS4B)诱导的;并且 DENV 能够抑制该通路的下游凋亡基因,提高细胞存活率,有利于病毒感染。DENV 所介导的内质网应激和 UPR 会激活细胞自噬反应^[33],在感染过程中 PERK 途径上调了对维持高自噬水平有着重要作用的活性氧(ROS),有利于产生成熟和具有感染性的病毒颗粒^[33]。而自噬的激活过程中,所形成的双膜小泡为病毒复制提供平台^[34],最终使细胞内外的病毒载量提高,同时促进细胞脂质的 β 氧化,为病毒提供三磷酸腺

昔^[35]。总之,DENV 所诱导的 ERS 可通过调控 UPR 和自噬反应,促进自身复制。

3.1.2 丙型肝炎病毒(HCV) HCV 的基因组编码 2 个包膜蛋白 E1 和 E2,它们在内质网中成熟,形成非共价键结合的天然复合物和二硫键结合的聚集体。该病毒的非结构蛋白在核周区网状的 ER 膜上形成核糖核蛋白复合体^[36],在病毒基因组复制和肝细胞建立感染过程中起关键性作用。这种病毒蛋白给内质网带来了巨大压力,诱导内质网应激,随后引起未折叠蛋白反应^[37]。HCV 所诱导的 UPR 反应中,ATF6 切割水平明显增高,诱导了 UPR 的标志分子 GRP78。在 UPR 另外一条道路 PERK 中,病毒抑制 eIF-2 α 的磷酸化,阻断了该通路的翻译抑制,是病毒蛋白正常表达^[38]。HCV 复制改变了 UPR 信号通路的典型特征,延长病毒存活时间,从而有利于病毒自身的增殖^[37]。

3.1.3 猪流行性腹泻病毒(PEDV) PEDV 的结构蛋白 S、M 以及非结构蛋白 ORF3,均可诱发内质网应激,并且诱导 BIP 升高^[39]。这些蛋白主要激活 UPR 信号通路中的 PERK 通路,使 PERK 和 eIF-2 α 的磷酸化水平明显增加。病毒对 ATF6 的蛋白酶切割水平和 IRE1 通路中 XBP-1 转录编码的剪切作用却无明显影响^[40]。PEDV 通过诱导内质网应激进一步刺激细胞自噬,从而导致细胞死亡。在感染 PEDV 的细胞中,使用特异性增强 PERK 信号通路激活的药物 Salubrinal 处理能够抑制病毒的复制^[41],这也提示了内质网通过 PERK 途径抑制病毒感染。关于 PEDV 是否可抵抗 UPR 的抑制作用,还需更加深入研究。

3.2 DNA 病毒

3.2.1 乙型肝炎病毒(HBV) HBV 可通过表达病毒调节蛋白 X(HBx),诱导内质网应激,激活未折叠蛋白反应(UPR)的 IRE1-XBP-1 通路。现有研究表明,乙型肝炎病毒表面抗原 HBSAG 是 HBV 诱导内质网应激的主要原因^[42]。XBP-1 的靶基因 EDEM 与 HBV 的生命周期紧密相连,有趣的是,病毒并未抑制其靶基因的转录,而是刺激内质网相关降解(ERAD)途径,上调 *EDEM1*、*EDEM2* 等相关降解基因^[43]。进而减少包膜蛋白数量,减轻内质网压力,抑制因长时间内质网应激所带来的细胞凋亡,从而促进病毒增殖,建立持续感染。在感染 HBV 小鼠中发现了磨玻璃肝细胞(GGH)现象。GGH 的形成是由于内质网中表面抗原过多而导致细胞质均

匀暗淡,最终呈现玻璃样外观^[44]。慢性 HBV 与肝癌细胞紧密相关,而 GGH 被证实是肝细胞癌的标志物,这些线索可能暗示由乙型肝炎病毒所诱发的肝癌细胞与内质网应激有某种内在联系。

3.2.2 人巨细胞病毒(HCMV) HCMV 诱发 ERS,可调控 3 条 UPR 反应通路从而利于自身复制。HCMV 诱导 PERK 和 eIF-2 α 的磷酸化,有研究表明,在 HCMV 感染的细胞中,磷酸化的 eIF-2 α 并未造成翻译抑制。在 ATF6 通路中,HCMV 会诱导 ATF6 糖基化,并转位至高尔基体中,却抑制其在高尔基体中的剪切,也就抑制了 ATF6 的转录活性,导致下游的 BIP 或 GRP94 的表达受阻。在 IRE1 通路中,HCMV 感染刺激了 XBP-1 mRNA 的剪接,然而在 HCMV 感染的细胞中未检测到 XBP-1 靶基因 EDEM。EDEM 等蛋白的表达能够抑制病毒复制,病毒通过抑制这类蛋白,触发 UPR 反应,从而创造利于自身复制的条件^[45]。在 HCMV 感染过程中,病毒的 US12 家族基因可编码 1 种离子通道的病毒蛋白 US12,减少 Ca^{2+} 在细胞内质网中的堆积,缓解内质网应激,使细胞免于持续的内质网应激而凋亡,从而促进细胞存活,延长病毒复制时间^[46]。总之,在 HCMV 感染期间,UPR 被诱导,但以有利于病毒感染的方式进行修饰,抑制不利于病毒复制的作用,维持有利的作用。

3.2.3 伪狂犬病病毒(PRV) 在 PRV 感染的早期阶段,BIP 的表达增加,诱导了内质网应激。PK-15 细胞在感染早期,BIP 被上调,强化内质网中的蛋白质折叠功能,有利于病毒感染。随后 BIP 表达被抑制,以免严重的内质网应激,而导致细胞凋亡,阻碍病毒的持续感染。对 UPR 3 个分支的检测表明,IRE1-XBP-1 通路在 PRV 感染过程中被激活,但抑制该通路的表达对病毒复制并无显著影响,内在的复杂机制还未得到很好解释^[47]。

3.2.4 猪圆环病毒 2 型(PCV2) PCV2 ORF5 蛋白定位于内质网,会诱发内质网腔发生扩张和肿胀,上调应激标志分子 BIP 和 GRP94 的蛋白水平,从而诱导内质网应激^[48]。现有研究表明,PCV2 激活 PERK 途径,并且选择性激活通路的下游因子,在用丹参素抑制了 eIF-2 α 去磷酸化后,PCV2 的复制也明显被抑制。因此,PCV2 可能通过 eIF-2 α 的去磷酸化恢复细胞翻译水平,加强病毒蛋白表达,有利于自身复制^[49]。牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)本身可通过强化蛋白质折叠而缓解内质网应激,在使

用 TUDCA 处理细胞后,PCV2 的复制得到明显加强^[50]。TUDCA 配合 PCV2 衣壳蛋白的折叠装配,与其本身的抗凋亡作用,也为 PCV2 的感染提供有利场所。

4 内质网应激与病毒感染导致的代谢综合征

在细胞的生理活动中,内质网不仅作为蛋白质的折叠加工及分泌场所,在脂肪和葡萄糖代谢中也起着关键作用,许多代谢通道的传感、信号机制存在于内质网膜上或结构域中^[51]。如负责调控脂质代谢的关键因子 SREBPs,在正常状态下附着在内质网膜上,当机体脂质水平较低时,便会移位至高尔基体,并被蛋白酶水解切割活化,转移至细胞核内调控脂质基因,内质网通过这种途径启动胆固醇合成^[52]。通过这种途径,内质网应激与多种病毒性肝炎密切相关。在各种肝脏病毒所诱导的慢性内质网应激中,也会诱发脂质代谢的紊乱。

并且现在越来越多的证据表明,内质网应激与糖尿病、动脉粥样硬化也均有意想不到的联系。正常状态下,激活的胰岛素受体磷酸化酪氨酸残基上的近端信号分子,也称胰岛素受体底物(IRS-1),与胞浆靶标相互作用发挥胰岛素功能。在肥胖、遗传、饮食不当等情况下,这种磷酸化被 JNK 关联的 IRS-1 丝氨酸磷酸化通路抑制^[53],而与肥胖相关的 JNK 激活机制与内质网应激有关。内质网应激通过 IRE1 通路,直接触发 JNK 级联反应^[26]。通过激活 JNK 家族,内质网参与了脂毒作用途径,进而诱导代谢综合征,其特征就是葡萄糖耐受和胰岛素抵抗^[54]。

在研究肝炎病毒或其他一些诱发生命体代谢紊乱的相关病毒及代谢综合征中,内质网的系列途径也是未来非常重要的探究方向。

5 总结

细胞产生的内质网应激属于细胞自身适应环境的机制,以不同的通路选择解决各种因外部环境所造成的内质网压力,其目的是为了细胞存活的整体生存利益时,细胞将会采用自噬或者凋亡的手段,维持生物体的稳态。

当病毒侵入宿主细胞,大量的病毒蛋白翻译合成,在内质网中堆积,或造成内质网 Ca^{2+} 失衡时,均会造成内质网应激,不同病毒在面对内质网应激时

的拮抗反应不同。一方面,有些病毒可控制内质网应激反应,诱导 UPR 从而利于病毒蛋白折叠和病毒复制,或者通过自噬使病毒能够对机体造成持续感染^[55]。另一方面,UPR 的结果,如减弱翻译、ERAD 和细胞凋亡,均限制病毒复制^[47]。在对抗 UPR 反应的过程中,不同的病毒有着不同的策略。单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)触发 PERK 的激活并介导 eIF-2 α -p 去磷酸化^[56],HSV-1 的糖蛋白 B(gB)通过与 PERK 相关来调节病毒蛋白的积累,以维持内质网稳态^[57]。HSV-1 被发现能在病毒感染的早期有效解除 UPR 武装,并在 HSV-1 复制的最后阶段激活 eIF2 α -ATF4 信号通路^[58]。然而,蜱传脑炎病毒(TBEV)触发了 UPR 的 IRE1 途径和 ATF6,IRE1 抑制剂(3,5-二溴水杨醛)显著限制了 TBEV 在 Vero E6 细胞中的复制^[59]。

对内质网应激的研究不仅是理解病毒对细胞感染的复杂机制,也是在目前对抗病毒、利用病毒的重要手段。在上述中的 TBEV 中,采用 UPR 抑制剂便可作为全新的治疗策略来对抗病毒感染。在 HIV 蛋白酶抑制剂的研究过程中,药物本身虽然可提高艾滋病患者的生存质量,也可造成脂质失调和动脉硬化,其关键原因便是药物本身对内质网应激的激活^[60]。

深入研究内质网应激及随后的 UPR 与细胞自噬、凋亡、代谢过程密切结合,能够更加深入透彻地研究病毒,也为研究病毒和一些复杂的生理特征提供了全新的方向。在对抗病毒的过程中,UPR 反应中的各个因子也可能是抑制病毒复制的有效靶点,针对这些靶点开发新的药物或疫苗对减少病毒对人体或动物的侵害具有重大意义。

参考文献:

- [1] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. Science, 2011, 334(6059): 1081 - 1086.
- [2] Travers K J, Patil C K, Wodicka L, et al. Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation[J]. Cell, 2000, 101(3): 249 - 258.
- [3] Shen J S, Chen X, Hendershot L, et al. ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals[J]. Developmental Cell, 2002, 3(1): 99 - 111.
- [4] Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot L M, et al. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded - protein response[J].

- Nature Cell Biology, 2000, 2(6): 326–332.
- [5] He B. Viruses, endoplasmic *Reticulum* stress, and interferon responses[J]. Cell Death & Differentiation, 2006, 13(3): 393–403.
 - [6] van Huizen R, Martindale J L, Gorospe M, et al. P58IPK, a novel endoplasmic *Reticulum* stress – inducible protein and potential negative regulator of eIF2 α signaling [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(18): 15558–15564.
 - [7] Novoa I, Zhang Y H, Zeng H Q, et al. Stress – induced gene expression requires programmed recovery from translational repression [J]. The EMBO Journal, 2003, 22(5): 1180–1187.
 - [8] Harding H P, Novoa I, Zhang Y H, et al. Regulated translation initiation controls stress – induced gene expression in mammalian cells[J]. Molecular Cell, 2000, 6(5): 1099–1108.
 - [9] Ma Y J, Hendershot L M. Delineation of a negative feedback regulatory loop that controls protein translation during endoplasmic *Reticulum* stress [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(37): 34864–34873.
 - [10] McCullough K D, Martindale J L, Klotz L O, et al. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic *Reticulum* stress by down – regulating Bcl₂ and perturbing the cellular redox state [J]. Molecular and Cellular Biology, 2001, 21(4): 1249–1259.
 - [11] Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic *Reticulum* stress [J]. Nature Cell Biology, 2011, 13(3): 184–190.
 - [12] Brush M H, Weiser D C, Shenolikar S. Growth arrest and DNA damage – inducible protein GADD34 targets protein phosphatase 1 alpha to the endoplasmic *Reticulum* and promotes dephosphorylation of the alpha subunit of eukaryotic translation initiation factor 2[J]. Molecular and Cellular Biology, 2003, 23(4): 1292–1303.
 - [13] Lee K, Tirasophon W, Shen X H, et al. IRE1 – mediated unconventional mRNA splicing and S2P – mediated ATF₆ cleavage merge to regulate XBP₁ in signaling the unfolded protein response [J]. Genes & Development, 2002, 16(4): 452–466.
 - [14] Lee A H, Iwakoshi N N, Glimcher L H. XBP – 1 regulates a subset of endoplasmic *Reticulum* resident chaperone genes in the unfolded protein response [J]. Molecular and Cellular Biology, 2003, 23(21): 7448–7459.
 - [15] Deegan S, Saveljeva S, Gorman A M, et al. Stress – induced self – cannibalism; on the regulation of autophagy by endoplasmic *Reticulum* stress[J]. Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS, 2013, 70(14): 2425–2441.
 - [16] Senft D, Ronai Z A. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response [J]. Trends in Biochemical Sciences, 2015, 40(3): 141–148.
 - [17] B'chir W, Maurin A C, Carraro V, et al. The eIF2 α /ATF4 pathway is essential for stress – induced autophagy gene expression [J]. Nucleic Acids Research, 2013, 41(16): 7683–7699.
 - [18] Christianson J C, Ye Y. Cleaning up in the endoplasmic *Reticulum*; ubiquitin in charge [J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2014, 21(4): 325–335.
 - [19] Ruggiano A, Foresti O, Carvalho P. Quality control; ER – associated degradation; protein quality control and beyond [J]. The Journal of Cell Biology, 2014, 204(6): 869–879.
 - [20] Teckman J H, Perlmutter D H. Retention of mutant alpha(1) – antitrypsin Z in endoplasmic *Reticulum* is associated with an autophagic response [J]. American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology, 2000, 279(5): G961–G974.
 - [21] Houck S A, Ren H Y, Madden V J, et al. Quality control autophagy degrades soluble ERAD – resistant conformers of the misfolded membrane protein GnRHR [J]. Molecular Cell, 2014, 54(1): 166–179.
 - [22] Muzio M, Chinnaiyan A M, Kischkel F C, et al. FLICE, A novel FADD – homologous ICE/CED – 3 – like protease, is recruited to the CD95 (fas/APO – 1) death – inducing signaling complex [J]. Cell, 1996, 85(6): 817–827.
 - [23] Kischkel F C, Hellbardt S, Behrmann I, et al. Cytotoxicity – dependent APO – 1 (Fas/CD95) – associated proteins form a death – inducing signaling complex (DISC) with the receptor [J]. The EMBO Journal, 1995, 14(22): 5579–5588.
 - [24] Zou H, Li Y, Liu X, et al. An APAF – 1. cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase – 9 [J]. The Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(17): 11549–11556.
 - [25] Ferri K F, Kroemer G. Organelle – specific initiation of cell death pathways [J]. Nature Cell Biology, 2001, 3(11): E255–E263.
 - [26] Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1 [J]. Science, 2000, 287(5453): 664–666.
 - [27] Tournier C, Hess P, Yang D D, et al. Requirement of JNK for stress – induced activation of the cytochrome c – mediated death pathway [J]. Science, 2000, 288(5467): 870–874.
 - [28] Häcki J, Egger L, Monney L, et al. Apoptotic crosstalk between the endoplasmic *Reticulum* and mitochondria controlled by bcl – 2 [J]. Oncogene, 2000, 19(19): 2286–2295.
 - [29] Tagami S, Eguchi Y, Kinoshita M, et al. A novel protein, RTN – xS, interacts with both Bcl – xL and Bcl – 2 on endoplasmic *Reticulum* and reduces their anti – apoptotic activity [J]. Oncogene, 2000, 19(50): 5736–5746.
 - [30] Peña J, Harris E. Dengue virus modulates the unfolded protein response in a time – dependent manner [J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(16): 14226–14236.
 - [31] Umareddy I, Pluquet O, Wang Q Y, et al. Dengue virus serotype infection specifies the activation of the unfolded protein response [J]. Virology Journal, 2007, 4: 91.
 - [32] Yu C Y, Hsu Y W, Liao C L, et al. *Flavivirus* infection activates the XBP1 pathway of the unfolded protein response to cope with endoplasmic *Reticulum* stress [J]. Journal of Virology, 2006, 80(23): 11868–11880.
 - [33] Datan E, Roy S G, Germain G, et al. Dengue – induced autophagy, virus replication and protection from cell death require ER stress (PERK) pathway activation [J]. Cell Death & Disease, 2016, 7

- (3):e2127.
- [34] Jain B, Chaturvedi U C, Jain A. Role of intracellular events in the pathogenesis of dengue; an overview [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2014, 69/70: 45–52.
- [35] Perera N, Miller J L, Zitzmann N. The role of the unfolded protein response in dengue virus pathogenesis [J]. *Cellular Microbiology*, 2017, 19(5): e12734.
- [36] Liberman E, Fong Y L, Selby M J, et al. Activation of the grp78 and grp94 promoters by hepatitis C virus E2 envelope protein [J]. *Journal of Virology*, 1999, 73(5): 3718–3722.
- [37] Tardif K D, Mori K, Siddiqui A. Hepatitis C virus subgenomic replicons induce endoplasmic *Reticulum* stress activating an intracellular signaling pathway [J]. *Journal of Virology*, 2002, 76(15): 7453–7459.
- [38] Ke P Y, Chen S S L. Activation of the unfolded protein response and autophagy after hepatitis C virus infection suppresses innate antiviral immunity *in vitro* [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(1): 37–56.
- [39] Ye S Y, Li Z H, Chen F Z, et al. Porcine epidemic diarrhea virus ORF3 gene prolongs S–phase, facilitates formation of vesicles and promotes the proliferation of attenuated PEDV [J]. *Virus Genes*, 2015, 51(3): 385–392.
- [40] 马艳龙, 薛美, 符芳, 等. 猪流行性腹泻病毒 S 蛋白诱导内质网应激的研究 [J]. *中国预防兽医学报*, 2018, 40(11): 1043–1048.
- [41] Liao Y, Fung T S, Huang M, et al. Upregulation of CHOP/GADD153 during coronavirus infectious bronchitis virus infection modulates apoptosis by restricting activation of the extracellular signal–regulated kinase pathway [J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(14): 8124–8134.
- [42] Xu Z, Jensen G, Yen T S. Activation of hepatitis B virus S promoter by the viral large surface protein via induction of stress in the endoplasmic *Reticulum* [J]. *Journal of Virology*, 1997, 71(10): 7387–7392.
- [43] Li Y, Xia Y C, Cheng X M, et al. Hepatitis B surface antigen activates unfolded protein response in forming ground glass hepatocytes of chronic hepatitis B [J]. *Viruses*, 2019, 11(4): 386.
- [44] Gerber M A, Hadziyannis S, Vissoulis C, et al. Electron microscopy and immunoelectron microscopy of cytoplasmic hepatitis B antigen in hepatocytes [J]. *The American Journal of Pathology*, 1974, 75(3): 489–502.
- [45] Isler J A, Skalet A H, Alwine J C. Human *Cytomegalovirus* infection activates and regulates the unfolded protein response [J]. *Journal of Virology*, 2005, 79(11): 6890–6899.
- [46] Laganini A, di Nardo G, Munaron L, et al. Human *Cytomegalovirus* US₂₁ protein is a viroporin that modulates calcium homeostasis and protects cells against apoptosis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(52): E12370–E12377.
- [47] Yang S B, Zhu J J, Zhou X L, et al. Induction of the unfolded protein response (UPR) during pseudorabies virus infection [J]. *Veterinary Microbiology*, 2019, 239: 108485.
- [48] Ouyang Y L, Xu L, Lü J M, et al. Porcine *Circovirus* type 2 ORF5 protein induces endoplasmic *Reticulum* stress and unfolded protein response in porcine alveolar macrophages [J]. *Archives of Virology*, 2019, 164(5): 1323–1334.
- [49] Zhou Y S, Qi B Z, Gu Y X, et al. Porcine *Circovirus* 2 deploys PERK pathway and GRP78 for its enhanced replication in PK–15 cells [J]. *Viruses*, 2016, 8(2): 56.
- [50] Berger E, Haller D. Structure–function analysis of the tertiary bile acid TUDCA for the resolution of endoplasmic *Reticulum* stress in intestinal epithelial cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 409(4): 610–615.
- [51] Fu S N, Watkins S M, Hotamisligil G S. The role of endoplasmic *Reticulum* in hepatic lipid homeostasis and stress signaling [J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(5): 623–634.
- [52] Brown M S, Goldstein J L. Cholesterol feedback: from schoenheimer's bottle to scap's MELADL [J]. *Journal of Lipid Research*, 2009, 50: S15–S27.
- [53] Sun X J, Rothenberg P, Kahn C R, et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS–1 defines a unique signal transduction protein [J]. *Nature*, 1991, 352(6330): 73–77.
- [54] Mota M, Banini B A, Cazanave S C, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1049–1061.
- [55] Cai Y, Arikath J, Yang L, et al. Interplay of endoplasmic *Reticulum* stress and autophagy in neurodegenerative disorders [J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 225–244.
- [56] Cheng G F, Feng Z D, He B. Herpes simplex virus 1 infection activates the endoplasmic *Reticulum* resident kinase PERK and mediates eIF–2 α dephosphorylation by the $\gamma(1)_{34.5}$ protein [J]. *Journal of Virology*, 2005, 79(3): 1379–1388.
- [57] Mulvey M, Arias C, Mohr I. Maintenance of endoplasmic *Reticulum* (ER) homeostasis in *Herpes simplex* virus type 1–infected cells through the association of a viral glycoprotein with PERK, a cellular ER stress sensor [J]. *Journal of Virology*, 2007, 81(7): 3377–3390.
- [58] Burnett H F, Audas T E, Liang G Q, et al. *Herpes simplex* virus–1 disarms the unfolded protein response in the early stages of infection [J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2012, 17(4): 473–483.
- [59] Yu C, Achazi K, Niedrig M. Tick–borne encephalitis virus triggers inositol–requiring enzyme 1 (IRE1) and transcription factor 6 (ATF₆) pathways of unfolded protein response [J]. *Virus Research*, 2013, 178(2): 471–477.
- [60] Zhou H P, Pandak W M Jr, Lyall V, et al. HIV protease inhibitors activate the unfolded protein response in macrophages; implication for atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. *Molecular Pharmacology*, 2005, 68(3): 690–700.