

[文章编号] 1007-3949(2019)27-02-0169-06

· 文献综述 ·

真核翻译起始因子 2 α 在动脉粥样硬化等增殖性疾病中的研究进展

郭林亚^{1,2}, 阳芳¹ 综述, 李严兵^{2,3}, 王爱平^{1,2} 审校

(1. 南华大学附属南华医院临床研究所, 湖南省衡阳市 421002; 2. 南华大学衡阳医学院应用解剖与生殖医学研究所, 湖南省衡阳市 421001; 3. 南方医科大学基础医学院人体解剖学教研室, 广东省广州市 510515)

[关键词] 真核翻译起始因子 2 α ; 动脉粥样硬化; 肺动脉高压; 靶点

[摘要] 真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α)是真核翻译起始因子 2 的一种调节亚基,是催化蛋白质合成起始的关键蛋白。以往研究证实,磷酸化的 eIF2 α 对蛋白质的合成能够起到负反馈调控的作用;最近研究发现,磷酸化的 eIF2 α 还能特异性激活某些 mRNA 的翻译以合成特定蛋白质来调节靶基因的表达,进而促进疾病的发生发展。研究发现,eIF2 α 在动脉粥样硬化、肺动脉高压、肿瘤等增殖性疾病中差异表达,这些证据提示 eIF2 α 可能在人类心血管病和肿瘤等增殖性疾病中发挥重要的作用。因此,进一步探讨 eIF2 α 在增殖性疾病中的作用及机制,对于人类心血管病和肿瘤等增殖性疾病的防治具有重要意义。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research advances on eukaryotic translation initiation factor 2 α in proliferative diseases such as atherosclerosis

GUO Linya^{1,2}, YANG Fang¹, LI Yanbing^{2,3}, WANG Aiping^{1,2}

(1. Institute of Clinical Medicine, Nanhua Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China; 2. Institute of Applied Anatomy and Reproductive Medicine, School of Medicine, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] eukaryotic translation initiation factor 2 α ; atherosclerosis; pulmonary arterial hypertension; target point

[ABSTRACT] Eukaryotic translation initiation factor 2 α (eIF2 α) is a regulatory subunit of eukaryotic translation initiation factor 2 and is the key protein to catalyze the initiation of protein synthesis. Previous studies have confirmed that phosphorylated eIF2 α can play a negative feedback regulation on protein synthesis. Recent studies have found that phosphorylated eIF2 α can also specifically activate the translation of certain mRNA to synthesize specific proteins to regulate the expression of target genes, thereby promoting the occurrence and development of diseases. It has been found that eIF2 α is differentially expressed in proliferative diseases such as atherosclerosis, pulmonary arterial hypertension and tumors. These evidences suggest that eIF2 α may play an important role in human proliferative diseases such as cardiovascular diseases and tumors. Therefore, further exploring the role and mechanism of eIF2 α in proliferative diseases is of great significance for the prevention and treatment of proliferative diseases such as cardiovascular diseases and tumors.

蛋白质的生物合成都需要 mRNA 进行翻译,而 mRNA 翻译的过程是动态的,它是控制哺乳动物细

胞中蛋白质水平的重要阶段^[1]。翻译的过程通常分为翻译的起始、延伸和终止 3 个阶段,翻译的起始

[收稿日期] 2018-07-10

[修回日期] 2018-08-08

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81600040);中国博士后基金面上项目(2017M622589);湖南省自然科学基金青年项目(2017JJ3279);湖南省大学生创新性课题(352)

[作者简介] 郭林亚,硕士研究生,研究方向为肺动脉高压发病机制,E-mail 为 2214765239@qq.com。通信作者李严兵,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为数字骨科解剖基础、数字血管解剖基础,E-mail 为 hnlybup001@163.com。通信作者王爱平,博士,副教授,研究方向为肺动脉高压发病机制,E-mail 为 waiping2011@163.com。

是翻译的限速步骤,而真核翻译起始因子(eukaryotic translation initiation factor, eIF)则是翻译起始的关键蛋白^[1]。在 mRNA 翻译的起始阶段,由于 mRNA 5'端的特殊帽状结构,核糖体不能直接与 mRNA 相结合,而是需要 eIF 的帮助,eIF 形成的起始复合物使核糖体结合到 mRNA 上从而启动蛋白质的翻译,这就表明 eIF 在翻译起始过程中发挥重要作用^[2]。eIF 包括 eIF1、eIF2、eIF3、eIF4、eIF5 等^[3-4]。eIF2 由 eIF2 α 、eIF2 β 、eIF2 γ 3 个亚基组成,eIF2 α 作为 eIF2 中的调节亚基,参与细胞的生长、增殖和细胞周期的调控^[5-7]。以往研究发现,eIF2 α 与肿瘤的发生、发展密切相关^[2,8-9]。新近研究证实,eIF2 α 参与了多种心血管疾病的发生发展,如动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)等心血管增殖性疾病。然而,目前有关 eIF2 α 在增殖性疾病中的作用及作用机理尚未完全阐明,本文拟综合相关研究成果,分别介绍 eIF2 α 的特征与功能及其与 As、PAH 和肿瘤等增殖性疾病的相关性,为探索防治相关疾病提供新思路。

1 真核翻译起始因子 2 α 的功能与上游调控通路

在蛋白质翻译的起始阶段,eIF2 的主要功能是通过与三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)和起始甲硫氨酸 tRNA 形成三元复合物(eIF2-GTP-Met-tRNA_i),然后与 eIF4F 复合物一起募集 40 S 核糖体小亚基形成 43 S 预起始复合物^[10],43 S 复合物通过 5'UTR 扫描 mRNA 直至遇到起始密码子,则启动翻译的起始。此时,三元复合物中的 GTP 被水解释放出 eIF2-GDP 复合物,并且起始密码子甲硫氨酰 tRNA 碱基对的反密码子环与起始密码子对在 40 S 核糖体亚基的 P 位点上,在识别起始密码子并连接 40 S 和 60 S 核糖体亚基之后,将 80 S 核糖体引发到后续的翻译延伸和随后的多肽合成^[10-11]。而 eIF2 α 作为 eIF2 的调节亚基,其主要作用是催化蛋白质合成起始的早期调控,促进起始甲硫氨酸 tRNA(Met-tRNA_i)、eIF2 和 GTP 所形成的三元复合物与 40 S 核糖体小亚基的结合,而 eIF2 α 在上述过程中发挥关键的调控作用^[12]。

eIF2 α 作为翻译起始过程中的关键调控蛋白,其 eIF2 α 的磷酸化水平在不同疾病、不同时空过程中发挥的作用不同^[13]。然而目前调控 eIF2 α 的磷酸化主要包括以下 4 种蛋白激酶,即血红素调节抑

制因子激酶(heme regulatory inhibitor, HRI)、一般对照非抑制性 2 激酶(general control nonderepressible 2, GCN2)、双链 RNA 依赖性蛋白激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)和蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)^[1]。已有研究发现这 4 种激酶的结构域是非常保守的,并且调节结构域也有所不同,这也为其在不同刺激条件下的激活提供了不同的可能性^[13]。

1.1 血红素调节抑制因子激酶

血红素是血红蛋白合成过程中不可或缺的元素,血红素的缺乏能使蛋白质的合成被严重抑制,而 HRI 是这个过程的主要参与者。HRI 首先是以一种无活性的形式(pro HRI)存在于类红细胞中,当血红素缺乏时则会激活 HRI,进而影响下游 eIF2 α 的磷酸化,从而抑制细胞蛋白质的合成^[14]。研究表明,除血红素缺乏外,砷诱导的氧化应激、渗透压应激和热休克可激活网织红细胞当中的 HRI,导致下游 eIF2 α 的磷酸化,从而抑制蛋白质的合成^[15]。

1.2 一般对照非抑制性 2 激酶

细胞中的 GCN2 有多个结构域,共同调控 GCN2 的激活,而 GCN2 主要是细胞中氨基酸饥饿的一个重要传感器,并且是响应于氨基酸缺失的基因表达变化的主要调节剂^[16]。在酵母细胞中,当氨基酸缺乏时,胞内空载 tRNA 含量则会增加。当空载 tRNA 被运送到核糖体的相应位置时,就会被检测并与 GCN2 的 HisRS-like 结构域结合,使 GCN2 发生磷酸化,改变构象,暴露激酶位点,磷酸化 eIF2 α ,抑制蛋白的合成^[17-18]。近年来发现,除氨基酸缺乏外,葡萄糖缺乏、雷帕霉素处理和细胞内酸化也可以激活 GCN2,导致 eIF2 α 磷酸化的发生,但具体的活化过程有待深入研究。

1.3 双链 RNA 依赖性蛋白激酶

PKR 在细胞生理学中起着重要的作用,它可以被不同的信号所激活,如氧化应激和内质网应激以及细胞因子和生长因子等^[19]。最初发现 PKR 是作为响应病毒感染而磷酸化 eIF2 α 的激酶,通过 eIF2 α 磷酸化功能减弱 mRNA 翻译功能,以此阻断病毒蛋白的合成和诱导细胞凋亡来抑制病毒复制^[20]。临床资料表明,癌症患者中,癌细胞磷酸化型“PKR 和 eIF2 α ”较多者存活时间较长,这可能是作为对 I、II 级癌症患者预后评估的指标之一^[21],同时也预示着 PKR 介导的 eIF2 α 磷酸化在肿瘤方面可能具有一定的应用^[21]。

1.4 蛋白激酶 R 样内质网激酶

PERK 为内质网应激跨膜蛋白,它主要位于内质网膜上^[22]。PERK 可磷酸化 eIF2 α ,并且只有磷酸化的 PERK 才可磷酸化 eIF2 α 蛋白的第 51 位丝氨酸^[22]。在内质网应激的情况下,磷酸化 PERK 可使 eIF2 的 α -亚基磷酸化并使其失活,阻断 eIF2-GDP 向 eIF2-GTP 的转化,从而影响了启动子甲硫氨酸 tRNA 和 40 S 核糖体亚基蛋白复合物的募集和启动,导致蛋白质合成暂停以减少内质网蛋白负荷并恢复细胞稳态^[4]。然而,持续的内质网应激可上调转录因子 4 mRNA 的表达,从而促进某些特定蛋白的合成,影响疾病的发生发展^[23]。

2 真核翻译起始因子 2 α 与增殖性疾病

磷酸化的 eIF2 α 能对蛋白质的合成起抑制或促进作用,进而调控细胞的生长、增殖和细胞周期^[5-7],影响心血管及肿瘤增殖性疾病的发生与发展。下面主要介绍 eIF2 α 在 As、PAH、肿瘤等增殖性疾病中的作用,进而评估抑制或激活 eIF2 α 对增殖性疾病的影响。

2.1 真核翻译起始因子 2 α 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的关键病理基础,它是以血管壁产生粥样斑块为特征的一种慢性炎症性疾病^[24-25]。近年来,随着对 As 发病机制研究的不断深入,许多基础或临床研究已经证实 As 为多因素和多途径协同作用下的结果,然而其具体机制尚未完全阐明。目前认为应激是心血管疾病的病理生理机制之一,并且发现在内质网应激中 eIF2 α 参与调节 As 的形成^[26]。内质网是真核细胞蛋白分泌和转运途径中的重要通道,已被运输至内质网的蛋白质必须通过折叠,装配并结合形成至二硫键,然后才能将其运输至蛋白质功能位点或运输至高尔基体以进行进一步加工和修饰^[27]。然而内质网应激是一种由于内外环境变化而导致的错误折叠与未折叠蛋白质在内质网腔内聚集以及钙离子平衡紊乱的状态,当内质网中未折叠或错误折叠的蛋白质聚集增加时,细胞会启动未折叠的蛋白质反应(unfolded protein response, UPR); UPR 的启动在于适应环境的改变,重建内质网稳态^[27]。当发生 UPR 时,有许多适应性机制参与了内质网稳态的重建;首先激活的是 PERK-eIF2 α 信号通路, eIF2 α 是 mRNA 翻译蛋白复合物中的关键蛋白,在 UPR 过程中,活化的 PERK 可磷酸化 eIF2 α ,阻止 mRNA 翻译并抑制蛋白质合成,从而减少内质网中错误折叠的

蛋白质聚集^[28]。研究证实,内质网应激参与从动脉内皮细胞功能障碍、泡沫样细胞形成到动脉粥样斑块破裂的每一个环节,表明内质网应激在 As 的形成和发展中发挥着重要作用,而由巨噬细胞转变而来的泡沫细胞构成了 As 斑块内的主要细胞成分,巨噬细胞向泡沫细胞的转化增加了斑块的不稳定性并加速 As 的发展。在上述过程中,PERK-eIF2 α 通路的激活可促进泡沫细胞形成从而加速 As 斑块的破裂^[26]。

As 是遗传、环境等多因素综合作用所致的疾病,在 As 众多的发病因素中,脂质代谢紊乱,尤其是高胆固醇血症与该疾病的关系最为密切,载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 与 LDL 受体相关蛋白的配体,主要介导血载脂蛋白特别是乳糜微粒和 LDL 的代谢与清除,缺乏 ApoE 则会激活 PERK-eIF2 α 信号通路,导致血液循环中富含胆固醇的物质增加^[26]。实验研究表明,在 ApoE 基因敲除的小鼠模型中或者在 ApoE 基因缺乏的人群中,由于血浆中含载脂蛋白 B48 基因 (E-/B48) 的脂蛋白聚集, E-/B48 脂蛋白通过激活 PERK-eIF2 α 信号通路,降低脂质和溶酶体水解酶的合成,抑制脂质的降解,从而引起脂质在巨噬细胞内的聚集,导致巨噬细胞发生泡沫样化改变^[26]。更为重要的是,研究还表明用 E-/B48 脂蛋白处理巨噬细胞激活细胞内 eIF2 α 蛋白激酶 PERK,后者又使 eIF2 α 磷酸化,磷酸化的 eIF2 α 下调溶酶体水解酶的表达,降解 E-/B48 的脂质和蛋白质组分,导致脂蛋白在溶酶体中积累,从而加速 As 的发展^[26]。Zhao 等^[8] 研究发现 eIF2 α -S51A 突变体的过表达减弱了 E-/B48 脂蛋白对溶酶体水解酶合成的抑制作用,从而导致了细胞内脂质含量下调。上述研究结果提示在内质网应激中 eIF2 α 的磷酸化可以加速 As 的病情进展,而抑制 eIF2 α 磷酸化能减弱 E-/B48 脂蛋白对溶酶体水解酶合成的抑制作用,从而促进胆固醇流出,缓解 As。此外,在喂食高脂肪饮食的 ApoE 基因敲除小鼠中,采用一种大豆苷元的天然特异性代谢产物雌马酚对小鼠进行干预,发现雌马酚可通过下调内质网应激中磷酸化 PERK (p-PERK) 和磷酸化 eIF2 α (p-eIF2 α) 的蛋白表达而改善 As^[29]。不仅如此, Yang 等^[30] 最新研究发现,醛类代谢中的关键线粒体酶醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 的基因多态性与 As 密切相关, ALDH2 可能通过降低大鼠平滑肌细胞中内质网应激中 p-PERK、p-eIF2 α 蛋白表达来减缓 As 的进展。由此可见, eIF2 α 在 As 的

发展中发挥了重要作用,但其具体作用及作用机制仍有待深入探索。

2.2 真核翻译起始因子 2 α 与肺动脉高压

肺动脉高压是心血管系统中的一种恶性疾病^[31]。它是一种进行性疾病,其特征在于持续的肺血管阻力和增加的肺动脉压力,最终导致患者心力衰竭而死亡。研究表明,PAH 患者肺动脉阻力增高的主要原因是肺血管重构导致的肺动脉狭窄,而肺血管重构是 PAH 的关键病理特征^[32]。PAH 肺血管重构涉及多种细胞包括血管内皮细胞、炎性细胞及肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cell, PASM),其中 PASM 增殖和肥大引起的肺血管重构是导致 PAH 肺血管重构的关键病理因素^[32]。PASM 增殖的机制较复杂,涉及平滑肌细胞来源多途径,包括内皮细胞源性、系膜细胞源性(细胞转化)以及平滑肌细胞本身增殖源性。以往研究证明某些影响因素如氧化应激、炎症、内皮素 1、转化生长因子 β 等是通过影响下游功能蛋白(如周期蛋白、增殖细胞核抗原、原癌基因表达产物等)的表达来调节 PASM 的增殖^[32-34]。最近的研究表明,翻译起始因子在调节某些功能性蛋白质促进细胞增殖方面发挥了关键的作用^[3]。eIF2 α 作为翻译起始因子家族中的重要成员参与调节细胞生长、增殖和细胞周期的调控,并参与调节气道平滑肌细胞增殖、肥大和迁移^[31,33-34]。我们课题组前期研究也证实无论是低氧诱导 PAH 大鼠的肺动脉组织还是低氧处理的 PASM 增殖中,p-eIF2 α 、eIF2 α 的表达均上调,并且在低氧促 PASM 增殖中,eIF2 α 表达显著上调,伴随 c-myc mRNA 和蛋白表达也显著上调,而上述作用可被 eIF2 α siRNA 所取消。在低氧促 PASM 增殖中,转染 eIF2 α siRNA 后,能显著抑制 PASM 的增殖,流式细胞仪检测结果显示,细胞被阻滞于 S 期^[2]。以上结果首次揭示了 eIF2 α 作为一种新的促增殖蛋白在低氧性 PAH 肺血管重构中的作用。这预示阻断 eIF2 α 的活化或表达有可能减轻、延缓 PAH 的发生发展。但是到目前为止,有关 eIF2 α 磷酸化促进 PASM 增殖从而影响 PAH 发生发展的报道并不是很多,并且 PAH 的发生发展是多因素参与和多阶段病变累积形成的病理生理过程,还需要进一步的深入研究。

2.3 真核翻译起始因子 2 α 与肿瘤

在肿瘤进展期间,癌细胞的特征在于对营养物质缺乏和缺氧的显著耐受性,这是由于功能失调的肿瘤微血管系统灌注不足造成的^[35]。p-eIF2 α 在响应这些细胞应激中起关键作用,从而影响肿瘤的进

展。越来越多的证据表明,eIF2 α 的表达水平和磷酸化状态与肿瘤的发生和进展显著相关。

PKR 是一种调节细胞凋亡的蛋白激酶,目前研究发现,PKR 的活化导致的 eIF2 α 磷酸化能诱导多种肿瘤细胞的凋亡,发挥抗肿瘤的特性^[36-37]。PKR 是对双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)具有高亲和力的蛋白激酶,其在活化后显示出抗增殖、抗病毒、诱导凋亡作用,激活的 PKR 识别并诱导 eIF2 α 的第 51 位丝氨酸残基磷酸化,磷酸化的 eIF2 α 可抑制翻译起始并最终导致蛋白质合成完全被抑制,最后抑制细胞生长,促进细胞凋亡^[38]。研究报道,重组腺病毒载体(adenoviral-mediated overexpression of the melanoma differentiation associated gene 7, Ad-mda7)可诱导并激活 PKR,导致 eIF2 α 磷酸化从而诱导肺癌细胞凋亡,抑制肺癌细胞的生长^[39]。研究还表明,宫颈癌患者中磷酸化 PKR(p-PKR)和 p-eIF2 α 的激活可抑制其进展,而在宫颈病变中乳头瘤病毒 E6 可显著抑制 PKR-eIF2 α 通路的激活,进而导致宫颈癌的发生,并与宫颈癌患者预后不良密切相关^[40]。有趣的是,研究发现在多种肿瘤患者中,p-PKR 和 p-eIF2 α 高表达患者的生存期明显长于 p-eIF2 α 低表达的患者^[9]。上述研究结果表明,PKR-eIF2 α 的激活可有效抑制肿瘤的发生发展,促进 PKR-eIF2 α 通路的激活可能成为防治肿瘤的策略。此外,PERK-eIF2 α 通路在内质网应激中所诱导的凋亡与肿瘤的发生发展密切相关,激活 PERK 可激活 eIF2 α 的磷酸化,减少蛋白质合成;然而,持续的内质网应激则会持续增加 eIF2 α 的磷酸化,从而启动细胞凋亡^[41]。研究发现在内质网应激中 PERK-eIF2 α 途径介导的细胞凋亡与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发展密切相关,其具体机制为 Sin 草内酯依次诱导 PERK 和 eIF2 α 的磷酸化,促进细胞凋亡,从而具有抗 HCC 的作用^[42]。因此,eIF2 α 作为调控蛋白质合成的重要翻译起始因子,在肿瘤进程中发挥着关键作用,但其作用机制仍有待进一步研究。

3 展 望

过去大量的研究工作已经在很大程度上确认了参与蛋白质翻译和转录的各种组分。而作为启动蛋白质翻译的关键蛋白,eIF2 α 在翻译起始的限速步骤上起了决定性的作用。如真核生物通过在刺激条件下激活蛋白激酶来磷酸化 eIF2 α ,使其在翻译水平上抑制下游蛋白的表达,进而影响 As、

PAH、肿瘤等增殖性疾病的发展。然而,除了抑制大多数 mRNA 翻译之外,eIF2 α 磷酸化还能特异性激活某些 mRNA 的翻译以合成特定蛋白质来调节靶基因的表达。但是到目前为止我们对 eIF2 α 调控疾病的具体机制研究还不是很明确,仍有很多问题有待解决。例如,eIF2 α 对 As 及肿瘤产生影响所涉及的具体机制是什么?在 PAH 当中 eIF2 α 除了在缺氧状态下起作用以外,在其他模型中是否也具有相同的调节作用?随着科技的不断进步,相信可以通过对 eIF2 α 更深入的了解和研究,有可能在未来几年不断丰富对它的理解,有望为防治增殖性疾病提供新的研究思路。

[参考文献]

- [1] Baird TD, Wek RC. Eukaryotic initiation factor 2 phosphorylation and translational control in metabolism[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(3): 307-321.
- [2] Wang AP, Li XH, Yang YM, et al. A critical role of the mTOR/eIF2 α pathway in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130806.
- [3] Gallie DR. Eukaryotic initiation factor eIFiso4G1 and eIFiso4G2 are isoforms exhibiting distinct functional differences in supporting translation in arabidopsis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(3): 1501-1513.
- [4] Sanz MA, González Almela E, Carrasco L. Translation of sindbis subgenomic mRNA is independent of eIF2, eIF2A and eIF2D[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 43876.
- [5] Liu Y, László C, Liu Y, et al. Regulation of G1 arrest and apoptosis in hypoxia by PERK and GCN2-mediated eIF2 α phosphorylation[J]. *Neoplasia*, 2010, 12(1): 61-68.
- [6] Bennett RL, Pan Y, Christian J, et al. The RAX/PACT-PKR stress response pathway promotes p53 sumoylation and activation, leading to G1 arrest[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(2): 407-417.
- [7] Liu X, Bennett RL, Cheng X, et al. PKR regulates proliferation, differentiation, and survival of murine hematopoietic stem/progenitor cells[J]. *Blood*, 2013, 121(17): 3364-3374.
- [8] Zhao Y, Guo Z, Lin X, et al. Apolipoprotein E-deficient lipoproteins induce foam cell formation by activation of PERK-eIF-2 α signaling cascade[J]. *J Bioanal Biomed*, 2010, 2(5): 113-120.
- [9] Schewe DM, Aguirre-Ghisso JA. Inhibition of eIF2 α dephosphorylation maximizes bortezomib efficiency and eliminates quiescent multiple myeloma cells surviving proteasome inhibitor therapy[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1545-1552.
- [10] Aktas BH, Bordelouis P, Peker S, et al. Depletion of eIF2 $\cdot$ GTP $\cdot$ Met-tRNAi translation initiation complex up-regulates BRCA1 expression in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9): 6902-6914.
- [11] Palam LR, Baird TD, Wek RC. Phosphorylation of eIF2 facilitates ribosomal bypass of an inhibitory upstream ORF to enhance CHOP translation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13): 10939-10949.
- [12] Page AB, Owen CR, Kumar R, et al. Persistent eIF2 α (P) is colocalized with cytoplasmic cytochrome c in vulnerable hippocampal neurons after 4 hours of reperfusion following 10-minute complete brain ischemia[J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 106(1): 8-16.
- [13] 韩钦, 杨克恭. eIF2 α 激酶和 eIF2 α 磷酸化对特异的蛋白质合成的激活作用研究进展[J]. *国外医学分子生物学分册*, 2002, 24(6): 325-329.
- [14] Burwick N, Aktas BH. The eIF2- α kinase HRI: a potential target beyond the red blood cell[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(12): 1171-1177.
- [15] Joncas FH, Adjibade P, Mazroui R. Role of HRI in apoptosis resistance[J]. *Med Sci (Paris)*, 2014, 30(10): 882-888.
- [16] Castilho BA, Shanmugam R, Silva RC, et al. Keeping the eIF2 α kinase Gcn2 in check[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(9): 1948-1968.
- [17] Roobol A, Roobol J, Bastide A, et al. p58IPK is an inhibitor of the eIF2 α kinase GCN2 and its localization and expression underpin protein synthesis and ER processing capacity[J]. *Biochem J*, 2015, 465(2): 213-225.
- [18] Cambiaghi TD, Pereira CM, Shanmugam R, et al. Evolutionarily conserved IMPACT impairs various stress responses that require GCN1 for activating the eIF2 kinase GCN2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 592-597.
- [19] Liao Y, Gu F, Mao X, et al. Regulation of de novo translation of host cells by manipulation of PERK/PKR and GADD34-PP1 activity during Newcastle disease virus infection[J]. *J Gen Virol*, 2016, 97(4): 867-879.
- [20] Feng H, Lenarcic EM, Yamane D, et al. NLRX1 promotes immediate IRF1-directed antiviral responses by limiting dsRNA-activated translational inhibition mediated by PKR[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1299-1309.
- [21] He Y, Correa AM, Raso MG, et al. The role of PKR/eIF2 α signaling pathway in prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e24855.
- [22] Chesnokova E, Bal N, Kolosov P. Kinases of eIF2 α switch translation of mRNA subset during neuronal plasticity[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): E2213.
- [23] Dias-Teixeira KL, Calegari-Silva TC, Medina JM, et al. Emerging role for the PERK/eIF2 α /ATF4 in human cutaneous leishmaniasis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17074.
- [24] 于红红, 吴玛莉, 冷玲, 等. 自噬与动脉粥样硬化的

- 关系及中药的干预作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(7): 736-740.
- [25] 李靓, 谢巍, 姜志胜, 等. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1182-1188.
- [26] Wu D, Yang H, Zhao Y, et al. 2-Aminopurine inhibits lipid accumulation induced by apolipoprotein E-deficient lipoprotein in macrophages: potential role of eukaryotic initiation factor-2 alpha phosphorylation in foam cell formation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(2): 395-405.
- [27] Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1722-1740.
- [28] Mozzini C, Cominacini L, Garbin U, et al. Endoplasmic reticulum stress, NRF2 signalling and cardiovascular diseases in a nutshell[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 19(8): 33.
- [29] Zhang T, Hu Q, Shi L, et al. Equol attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress via activation of Nrf2 in endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167020.
- [30] Yang MY, Wang YB, Han B, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase 2 slows down the progression of atherosclerosis via attenuation of ER stress and apoptosis in smooth muscle cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(1): 48-58.
- [31] Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(2): 245-257.
- [32] Jing X, Jiang T, Dai L, et al. Hypoxia-induced autophagy activation through NF- κ B pathway regulates cell proliferation and migration to induce pulmonary vascular remodeling[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368(2): 174-183.
- [33] Yefidoff-Freedman R, Fan J, Yan L, et al. Development of 1-[(1,4-trans)-4-aryloxycyclohexyl]-3-arylurea activators of heme-regulated inhibitor as selective activators of the eukaryotic initiation factor 2 alpha (eIF2 alpha) phosphorylation arm of the integrated endoplasmic reticulum stress response[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(13): 5392-5406.
- [34] Jiang L, Zang D, Yi S, et al. A microRNA-mediated decrease in eukaryotic initiation factor 2 alpha promotes cell survival during PS-341 treatment[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 21565.
- [35] Zheng Q, Ye J, Cao J. Translational regulator eIF2 alpha in tumor[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6255-6264.
- [36] Montero H, Trujillo-Alonso V. Stress granules in the viral replication cycle[J]. *Viruses*, 2011, 3(11): 2328-2338.
- [37] Del Castillo CS, Hikima J, Ohtani M, et al. Characterization and functional analysis of two PKR genes in fugu (*Takifugu rubripes*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2012, 32(1): 79-88.
- [38] Kazemi S, Papadopoulou S, Li S, et al. Control of subunit of eukaryotic translation initiation factor 2 (eIF2) phosphorylation by the human papillomavirus type 18 E6 oncoprotein: Implications for eIF2-dependent gene expression and cell death [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(8): 3415-3429.
- [39] Pataer A, Vorburger SA, Barber GN, et al. Adenoviral transfer of the melanoma differentiation-associated gene 7 (mda7) induces apoptosis of lung cancer cells via up-regulation of the double-stranded RNA-dependent protein kinase (PKR)[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(8): 2239-2243.
- [40] 罗远材, 瞿全新, 糜若然. HPV (16/18) E6、PKR、p-PKR、p-EIF2 α 在宫颈病变组织表达的意义[J]. 天津医科大学学报, 2010, 16(1): 109-112.
- [41] Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, et al. The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress[J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(6): 533-544.
- [42] Chen YJ, Su JH, Tsao CY, et al. Sinulariolide induced hepatocellular carcinoma apoptosis through activation of mitochondrial-related apoptotic and PERK/eIF2 alpha/ATF4/CHOP pathway [J]. *Molecules*, 2013, 18(9): 10146-10161.

(此文编辑 曾学清)