

eIF4E 抑制性蛋白翻译调控机制

徐德立*

(曲阜师范大学生命科学学院, 曲阜 273165)

摘要 真核生物 mRNA 的翻译调控, 通常发生在起始阶段。异源三聚体复合物 eIF4F 中的 eIF4E 与 mRNA 5' 端帽子结构的结合是该阶段的核心, 而 eIF4E 抑制性蛋白正是通过与 eIF4E 的相互作用而调控着翻译起始过程, 进而调控着翻译的速率。eIF4E 抑制性蛋白对翻译的这种调控作用对细胞的生长、发育、癌症以及神经生物学方面有巨大影响, 现主要就 eIF4E 抑制性蛋白的翻译调控机制进行综述。

关键词 真核生物 mRNA ; eIF4E; eIF4E 抑制性蛋白; 翻译调控

真核细胞在生长和分化过程中, 基因组中绝大多数的基因不被转录, 只有少数基因得以表达, 这些基因经过转录及转录后加工后, 变为成熟的 mRNA, 并在细胞质中的核糖体上翻译为多肽链。mRNA 翻译存在多种水平的调控, 其中对翻译起始阶段的调控是非常重要的机制之一; 在真核生物的翻译起始阶段, 需要多种真核起始因子(eukaryotic initiation factors, eIFs)如 eIF1、eIF2、eIF3、eIF4A、eIF4B、eIF4C、eIF4E、eIF4G 等的参与, 特别是 eIF4E 与 mRNA 5' 端的帽子结构 7 甲基鸟嘌呤残基(7mG)的直接结合能启动翻译; 越来越多的证据表明, 对这两者的结合进行调控, 进而决定 mRNA 能否翻译是一种极为重要的机制^[1]。eIF4E 抑制性蛋白(inhibitory proteins)具有抑制 eIF4E 活性的功能, 由于能与 eIF4E 结合, 又被称为 eIF4E 结合蛋白(eIF4E binding proteins, 4E-BPs)。eIF4E 抑制性蛋白就是通过与 eIF4E 的结合而破坏翻译的起始过程, 结果抑制了 mRNA 翻译(图 1)。eIF4E 抑制性蛋白的这种翻译调控作用对于真核细胞的生长和分化、肿瘤的形成以及关键的神经元事件如突触可塑性等具有极重要的影响。

1 eIF4E 抑制性蛋白翻译调控的一般机制

mRNA 翻译一般分为起始、延伸和终止 3 个阶段, 其中起始是翻译的限速步骤, 也是翻译调控最通常的靶位。翻译起始阶段中有多种因子参与, 一般过程为: 40S 核糖体与 eIF2、GTP、Met-tRNA_i^{Met} 先形成四元络合物, 在 eIF4A、eIF4F、ATP 的帮

助下开始与 mRNA 5' 端结合, 然后 40S 核糖体就开始沿 mRNA 的 5' → 3' 端移动至起始 AUG, 再与 60S 核糖体及其他因子结合形成 80S 起始复合物, 然后翻译就进入延伸阶段^[2]。eIF3、eIF4G、eIF4E 相互作用形成异源三聚体复合物 eIF4F, 然后再与 mRNA 5' 端帽子结构结合是该阶段的核心(图 1 a)。eIF3 是一种多亚基因子, 在 40S 核糖体与 eIF4E 之间起桥梁作用; eIF4G 不仅能与 eIF3 结合, 而且还能与 eIF4E 结合。eIF4E 抑制性蛋白就是通过与 eIF4E 结合而破坏 eIF4G 与 eIF4E 之间的作用, 进而破坏 eIF4F 复合物的形成, 结果使得 eIF4E 无法与 mRNA 的 5' 端帽子结构结合, 结果抑制了翻译的起始(图 1 b)。

eIF4G 上与 eIF4E 之间结合的序列高度保守, 大约含 15 个氨基酸残基, 形成肽模体(peptide motif)结构^[3]; 同样, eIF4E 抑制性蛋白也含有类似肽模体结构, 共有序列为 YXXXXLΦ, 其中 Φ 为任意疏水性氨基酸残基, 该序列几乎形成相同的 α 螺旋结构。eIF4E 抑制性蛋白正是通过肽模体结构而同 eIF4G 竞争性地结合 eIF4E, 从而有效地阻止翻译起始。

2 eIF4E 抑制性蛋白翻译调控的其他机制

对于绝大多数不含特异序列的 mRNA, eIF4E 抑制性蛋白通过直接与 eIF4E 结合而抑制翻译; 但

收稿日期: 2005-05-27 接受日期: 2005-07-22

* 通讯作者。Tel: 0537-4458281, Fax: 0537-4458471, E-mail: xudl1975@163.com

有些少数含特异序列如细胞质多聚腺苷酸元件(cytoplasmic polyadenylation element, CPE)等的mRNA, 还需要RNA结合蛋白的参与(图1c, 图1d, 图1e); 此外eIF4E抑制性蛋白的活性还受到激酶FRAP/mTOR的调节。

2.1 eIF4E抑制性蛋白对含有CPE元件的mRNA翻译调控

在动物早期发育中, 其特征之一是先合成mRNA并贮存起来, 对于这些mRNA翻译调控的机制有多种, 但最重要的是对poly(A)尾巴长度的调节。通常情况下, mRNA的3'端有多聚腺苷酸的尾巴结构, 含150~200个腺苷酸残基, 具有增加mRNA稳定性和提高翻译效率的作用。然而在处于减数分裂前期I末的蛙(*Xenopus*)卵母细胞中, 存在几种含量高且稳定的mRNA, 但它们的poly(A)尾巴结构较短, 约含20~40个腺苷酸残基, 其3'未翻译区(untranslation region, UTR)含有CPE元件, CPE结合蛋白(CPE binding protein, CPEB)是一种RNA结合蛋白, 可与之结合。eIF4E抑制性蛋白Maskin既可以与eIF4E结合, 也可与CPEB结合。它抑制这种mRNA翻译的机制是, Maskin与eIF4E的结合破坏了eIF4F复合体的形成, 再结合上CPEB而形成CPEB-Maskin-eIF4E复合物, 从而抑制了翻译(图1c, 图2a)^[4]。但是这种抑制作用可被解除, 重新启动翻译; 例如在外界刺激作用下, 蛙卵母细胞完

成减数分裂时, 激酶Aurora A被活化, 继而使CPEB发生磷酸化, 结果诱导mRNA 3'端发生多聚腺苷酸化, poly(A)尾被延长至约150个残基, 然后poly(A)尾结合蛋白[poly(A) binding protein, PABP]结合其上, 通过eIF4G而破坏eIF4E与Maskin之间的结合, 从而解除Maskin的翻译抑制作用, 启动翻译(图2b)^[5]。

2.2 eIF4E抑制性蛋白对含有BRE元件的mRNA翻译调控

eIF4E抑制性蛋白Cup蛋白能控制果蝇(*Drosophila*)生殖细胞的形成以及轴的特异化(axis specification)。Cup蛋白具有类似于Maskin的功能, 除能与eIF4E结合外, 还可与RNA结合蛋白Bruno结合, 从而特异性地抑制含Bruno反应元件(Bruno response element, BRE)的mRNA的翻译。*oskar* mRNA含有BRE元件, 在抚育细胞(nurse cell)中合成后, 通过胞质桥(cytoplasmic bridges)转运至卵母细胞的后区(posterior region), 然后才开始翻译; 但在其转运过程中, *oskar* mRNA的翻译被抑制, 这是由于Cup与Bruno、eIF4E结合形成Bruno-Cup-eIF4E复合物, 结果破坏了eIF4F复合体的形成, 翻译受到抑制(图1d)^[6]。

2.3 eIF4E抑制性蛋白对含有BBR元件的mRNA翻译调控

最近在果蝇(*Drosophila*)卵细胞内发现了另一种

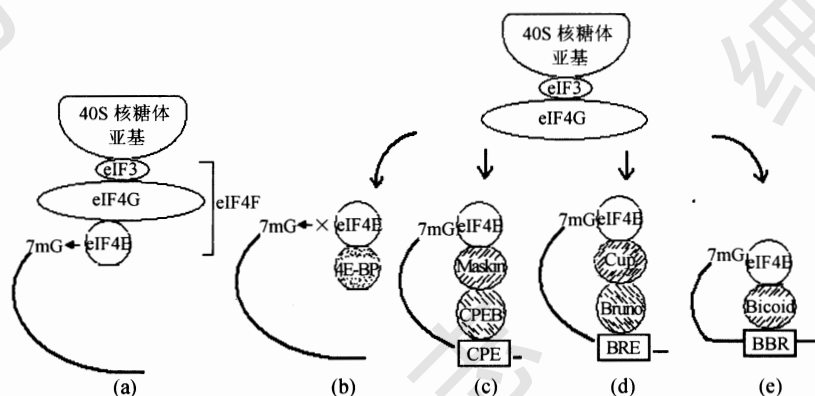
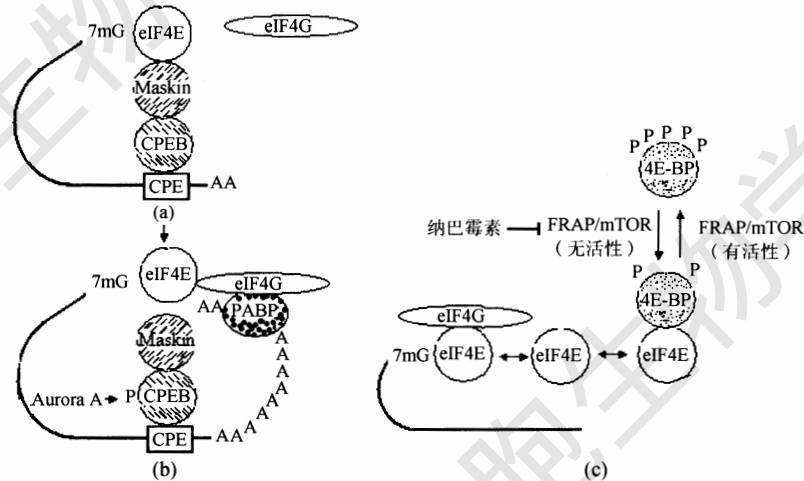


图1 eIF4E抑制性蛋白的翻译调控机制^[1]

a: eIF3、eIF4G、eIF4E相互作用形成异源三聚体eIF4F, 40S核糖体通过该复合体中eIF4E与mRNA的5'端帽子结构7mG结合启动翻译起始。b: 4E-BP对绝大多数不含特异性序列的mRNA翻译抑制的机制是通过结合eIF4E而破坏eIF4G与eIF4E之间的相互作用, eIF4F复合体被破坏, 结果抑制了翻译的起始。c、d和e是特殊例子。c: 非洲爪蟾属(*Xenopus*)中eIF4E抑制性蛋白Maskin抑制含CPE元件的mRNA翻译机制, Maskin和CPEB结合后, 与eIF4E相互作用, 形成CPEB-Maskin-eIF4E复合体, 结果eIF4F复合体被破坏, 翻译的起始受到抑制。d: 果蝇(*Drosophila*)中eIF4E抑制性蛋白Cup抑制含BRE元件的mRNA翻译机制, Cup和Bruno结合后, 与eIF4E相互作用, 形成Bruno-Cup-eIF4E复合体, 结果eIF4F复合体被破坏, 翻译的起始受到抑制。e: 果蝇(*Drosophila*)中eIF4E抑制性蛋白Bicoid抑制含BBR元件的mRNA翻译机制, Bicoid具有结合eIF4E和RNA结合蛋白的双重作用, Bicoid与eIF4E结合形成Bicoid-eIF4E复合体, 结果破坏了eIF4F复合体, 含BBR元件的mRNA翻译被抑制。

图2 eIF4E抑制蛋白的调控作用^[1]

a: eIF4E 抑制性蛋白 Maskin 抑制含 CPE 元件的 mRNA 翻译机制。b: 细胞质多聚腺苷酸化可解除 Maskin 对翻译的抑制作用, 外界刺激可使激酶 Aurora A 活化, 然后催化 CPEB 发生磷酸化而诱导 mRNA 3' 端发生多聚腺苷酸化, 新延长的 poly(A) 尾被 PABP 结合, 然后通过 eIF4G 与 eIF4E 相互作用而破坏 Maskin-eIF4E 间的结合, 从而启动翻译。c: 激酶 FRAP/mTOR 使 4E-BP 上几个位点发生超磷酸化, 导致 eIF4E 从 4E-BP-eIF4E 复合物中解离出来, 从而促进翻译; FRAP/mTOR 特异性抑制剂纳巴霉素 (rapamycin) 通过抑制其活性, 可导致超磷酸化的 4E-BP 去超磷酸化, 然后与 eIF4E 结合, 抑制翻译过程。

eIF4E 抑制性蛋白 Bicoid, 它特异地调控 3'UTR 含 Bicoid 结合序列(Bicoid binding region, BBR)的 *Caudal* mRNA 翻译。与 Maskin、Cup 蛋白不同之处在于, Bicoid 具有与 eIF4E、BBR 元件结合的双重功能。Bicoid 通过与 eIF4E 的结合形成了 Bicoid-eIF4E 复合物, 其在功能上类似于 CPEB-Maskin-eIF4E 复合物, 结果 eIF4F 复合体被破坏, 翻译被抑制(图 1e)。

2.4 通过对 eIF4E 抑制性蛋白活性的调节而调控翻译

eIF4E 抑制性蛋白还受到激酶 FRAP/mTOR 的调节, 从而间接地调控着 eIF4E 的浓度。eIF4E 抑制性蛋白存在超磷酸化(hyperphosphorylate)与去超磷酸化(hypophosphorylate)的形式, 只有去超磷酸化形式的 eIF4E 抑制性蛋白才可与 eIF4E 结合。有活性的激酶 FRAP/mTOR 能催化 eIF4E 抑制性蛋白发生超磷酸化, 这样 eIF4E 抑制性蛋白就失去结合 eIF4E 活性, 结果使得 eIF4E 的实际的活性浓度增加, 促进翻译, 因此激酶 FRAP/mTOR 的活性过高, mRNA 的翻译水平过度增加, 可引起各种疾病包括肿瘤等; 反之, 当激酶 FRAP/mTOR 的活性受到其特异性抑制剂纳巴霉素(rapamycin)的抑制时, 超磷酸化形式的 eIF4E 抑制性蛋白发生去超磷酸化, 这样再与 eIF4E 结合而破坏 eIF4F 复合体的形成, 结果翻

译受到抑制(图 2c)^[7]。

3 eIF4E 抑制性蛋白的作用

由于 eIF4E 具有促进肿瘤形成的潜能, 而 eIF4E 抑制性蛋白又能抑制 eIF4E 的活性, 因此 eIF4E 与 eIF4E 抑制性蛋白之间的相互作用对于许多疾病包括肿瘤的形成具有重要作用。研究表明, eIF4E 的过表达不仅能引起啮齿类成纤维细胞和人类乳腺上皮细胞的恶性转化, 而且能促进转基因鼠的肿瘤形成, 另外人类肿瘤中也表达异常高的 eIF4E^[8-10], 另外的一些研究发现, eIF4E 抑制性蛋白在转化细胞中的异位表达(ectopic expression)能部分恢复转化表型, 这些结果提示, eIF4E 抑制性蛋白以及激酶 FRAP/mTOR 的抑制剂可作为抗肿瘤药物进行使用, 目前纳巴霉素作为抗癌剂的试验正在进行中^[7,11]。

eIF4E 抑制性蛋白的翻译调控对于研究中枢神经系统也具有重要意义, 众所周知, 突触是神经元之间交流的结构, 并且具有可塑性, 而突触的可塑性依赖于蛋白质的合成, 这可能是学习和记忆的细胞与分子生物学基础, 因此, 有关 eIF4E 抑制性蛋白的翻译调控机制的最新研究进展, 对于神经生物学的研究具有重大意义。外界刺激作用时, 突触经历生化和形态学的改变, 神经元为了快速对同样刺激

起反应;就必须在突触中建立“标签(tag)”,以便在相同刺激出现时,神经元能识别这个“标签”并对它起快速反应^[12]。研究表明,激酶FRAP/mTOR以及eIF4E抑制性蛋白就参与了“标签”的建立^[13,14]。

4 展望

对于eIF4E抑制性蛋白翻译调控机制的认识,有助于理解其在真核生物的发育、肿瘤发生以及神经生物学等领域中的重要作用;另外,eIF4E抑制性蛋白对细胞周期和代谢影响的研究也取得了长足进展^[1,15]。虽然现在只发现了少数种类的eIF4E抑制性蛋白,但随着研究的深入,更多新的eIF4E抑制性蛋白一定会被发现,它们在各种生物过程中的将展现其重要作用,这为最终揭开发育之谜、治疗癌

症以及揭开学习和记忆的机制打下坚实基础。

参考文献 (References)

- [1] Richter JD *et al. Nature*, 2005, **433**: 477
- [2] Dever TE. *Cell*, 2002, **108**: 545
- [3] Mader S *et al. Mol Cell Biol*, 1995, **15**: 4990
- [4] Stebbins-Boaz B *et al. Mol Cell*, 1999, **4**: 1017
- [5] Cao Q *et al. EMBO J*, 2002, **21**: 3852
- [6] Nakamura A *et al. Dev Cell*, 2004, **6**: 69
- [7] Wilhelm JE *et al. J Cell Biol*, 2003, **163**: 1197
- [8] Avdulov S *et al. Cancer Cell*, 2004, **5**: 553
- [9] Ruggero D *et al. Nat Med*, 2004, **10**: 484
- [10] Wendel HG *et al. Nature*, 2004, **428**: 332
- [11] Rousseau D *et al. Oncogene*, 1996, **13**: 2415
- [12] Martin KC *et al. Nat Rev Neurosci*, 2002, **3**: 813
- [13] Kelleher RJ *et al. Cell*, 2004, **116**: 467
- [14] Alarcon JM *et al. Learn Mem*, 2004, **11**: 318
- [15] Heesom KJ *et al. Curr Biol*, 2001, **11**: 1374

The Mechanism of Translation Control by eIF4E Inhibitory Proteins

De-Li Xu*

(College of Life Science, Qufu Normal University, Qufu 273165, China)

Abstract Translation control of eukaryotic messenger RNAs often occurs in the initiation step. The binding of eIF4E, which is one component of the heterotrimeric eIF4F complex, to the mRNA 5' cap structure is the focal point for initiation. It is through its interaction with eIF4E that eIF4E inhibitory proteins regulate the translation rate. This translation control of eIF4E inhibitory proteins has a great impact on such processes as cell growth, development, cancer and neurobiology. This paper mainly reviews the molecular mechanisms by which eIF4E inhibitory proteins control translation.

Key words eukaryotic messenger RNAs; eIF4E; eIF4E inhibitory proteins; translation control

Received: May 27, 2005 Accepted: July 22, 2005

*Corresponding author. Tel: 86-537-4458281, Fax: 86-537-4458471, E-mail: xudl1975@163.com