

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.008

· 基础研究 ·

丝氨酸和富含精氨酸剪接因子 1 基因通过调控翻译过程影响神经胶质瘤 U87 细胞的增殖

熊焰¹, 汪奇柏² (1. 重庆市第九人民医院 神经外科, 重庆 400700; 2. 重庆市红十字会医院 神经外科, 重庆 400020)

[摘要] **目的:** 探讨丝氨酸和富含精氨酸剪接因子 1 (SRSF1) 基因对神经胶质瘤 U87 细胞增殖和细胞周期的影响及其作用机制。**方法:** 采用基因沉默技术抑制 SRSF1 基因表达, 获得 2 种不同靶点的 SRSF1 稳定沉默细胞系 (shSRSF1-1 组和 shSRSF1-2 组)。用 CCK-8 法检测 SRSF1 沉默对神经胶质瘤 U87 细胞的增殖活性, 流式细胞技术检测 SRSF1 沉默对 U87 细胞周期的影响, qPCR 和 WB 实验检测 SRSF1 沉默对细胞分裂相关基因 (CEP70 和 SMC4) mRNA 和蛋白表达水平的影响, 用 WB 实验检测 SRSF1 沉默对翻译起始蛋白 4E-BP1 磷酸化的影响。**结果:** shSRSF1-1 组和 shSRSF1-2 组 U87 细胞中 SRSF1 蛋白表达均明显低于对照组 ($P < 0.01$), shSRSF1-1 组和 shSRSF1-2 组 U87 细胞增殖能力被显著抑制 ($P < 0.01$), 并且处在 G2 期的细胞数量明显高于对照组 ($P < 0.01$)。与对照组比较, shSRSF1-1 组和 shSRSF1-2 组细胞中细胞分裂相关基因 CEP70 和 SMC4 mRNA 水平无明显差异 ($P > 0.05$), 但是蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.01$)。shSRSF1-1 组和 shSRSF1-2 组 U87 细胞中翻译起始蛋白 4E-BP1 磷酸化程度要明显低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:** 沉默 SRSF1 基因通过降低翻译起始蛋白 4E-BP1 磷酸化水平抑制细胞分裂相关基因 CEP70 和 SMC4 的翻译过程, 最终使细胞阻滞在 G2 期, 进而减弱神经胶质瘤 U87 细胞的增殖能力。

[关键词] 丝氨酸和富含精氨酸剪接因子 1; 神经胶质瘤; 增殖; 细胞周期

[中图分类号] R739.41; R739.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-0983-05

Serine and arginine-rich splicing factor-1 gene affects the proliferation of glioma U87 cells by regulating the translation process

XIONG Yan¹, WANG Qibai² (1. Department of Neurosurgery, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China; 2. Department of Neurosurgery, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of serine and arginine rich splicing factor 1 (SRSF1) on proliferation and cell cycle of U87 cells and to explore the underlying mechanisms. **Methods:** Gene silencing technology was used to knockdown SRSF1, and stable SRSF1 knockdown cell lines with two different targeting sites (shSRSF1-1 and shSRSF1-2) were obtained. Cell counting kit (CCK-8) was performed to detect proliferation of U87, and flow cytometry was performed to detect cell cycle of U87 with or without SRSF1 knockdown. qPCR and WB were used to detect the mRNA and protein expressions of cell division related genes (CEP70 and SMC4). WB was performed to detect the effect of SRSF1 knockdown on phosphorylation of translation initiation protein 4E-BP1. **Results:** Compared with control group, the protein level of SRSF1 was significantly decreased in U87 cells of shSRSF1-1 and shSRSF1-2 groups ($P < 0.01$), and the proliferation was significantly decreased ($P < 0.01$); in addition, U87 cells were remarkably arrested at G2 phase in shSRSF1-1 and shSRSF1-2 groups ($P < 0.01$). Although the mRNA levels of CEP70 and SMC4 did not change significantly ($P > 0.05$), the protein levels of CEP70 and SMC4 were lower in U87 cells of shSRSF1-1 and shSRSF1-2 groups as compared with control group (all $P < 0.01$). And the levels of phosphorylated 4E-BP1 were also inhibited in U87 cells of shSRSF1-1 and shSRSF1-2 groups as compared with control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** SRSF1 knockdown decreased the phosphorylation of 4E-BP1 and inhibited the translation process of CEP70 and SMC4, thereby resulting in cell cycle retardant in G2 phase and proliferation repression of glioma U87 cells.

[Key words] serine and arginine rich splicing factor 1 (SRSF1); glioma; proliferation; cell cycle

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(9): 983-987. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.09.008]

[作者简介] 熊焰 (1977-), 男, 本科, 主治医师, 主要从事颅脑肿瘤治疗的研究, E-mail: 17282445@qq.com

[通信作者] 汪奇柏 (WANG Qibai, corresponding author), 硕士, 主治医师, 主要从事颅脑肿瘤手术治疗的研究, E-mail: 1004628139@qq.com

丝氨酸和富含精氨酸剪接因子1 (serine and arginine rich splicing factor 1, SRSF1) 是SR蛋白家族成员之一, 该家族蛋白成员包含特殊的SR结构域(富含丝氨酸/精氨酸的重复序列), 在基因的剪切调节过程中扮演着至关重要的角色^[1-2]。在多种类型的癌组织中, SRSF1蛋白表达量会显著高于正常组织表达, 因此SRSF1被认为是潜在的原癌基因^[3]。有研究^[4-7]显示, 人正常乳腺细胞过表达SRSF1会导致细胞具有更强的增殖能力和抗凋亡能力; 另外肺腺癌细胞过表达SRSF1也会增加癌细胞对卡铂和紫杉醇的抗药性。另外, SRSF1具有可变剪切功能, 对DNA修复、RNA翻译和基因组稳定性等过程的调节具有重要的功能^[6,8-10]。研究^[11]显示, SRSF1还可以通过调节RNA翻译过程来控制细胞的分裂增殖。虽然SRSF1对多种肿瘤的生长和抗药性具有重要作用, 但该基因是否在神经胶质瘤的发展过程中起到作用尚不明确。U87细胞系常用于神经胶质瘤相关研究, 并从神经胶质瘤组织中分离获得。因此, 本研究选取U87细胞系为研究对象, 使用基因沉默技术检测SRSF1基因对U87细胞系增殖和细胞周期的影响及其作用机制, 旨在为神经胶质瘤靶向治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞株、主要材料和试剂

U87细胞株购自北京协和细胞库。DMEM培养液购自美国Gibco公司, 胎牛血清购自杭州四季青生物工程材料有限公司, 携带有特异性针对人SRSF1基因的shRNA (shSRSF1-1和shSRSF1-2) 和阴性对照shRNA质粒均购买自Sigma-Aldrich公司, CCK-8试剂盒购买自碧云天生物技术公司, 碘化丙啶(PI)染料购自美国Thermo公司, TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司, RT-PCR试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司, 实时定量PCR试剂购买自美国Roche公司, 兔抗人SRSF1多克隆抗体(ab38017)和SMC4多克隆抗体(ab17958)购自美国Abcam公司, 兔抗人CEP70多克隆抗体(sc-99846)购自美国Santa Cruz公司, 兔抗人Phospho-4E-BP1 (mAb#2855)和山羊抗兔二抗均购买自美国Cell Signaling Technology公司, 蛋白磷酸酶抑制剂购买自美国Roche公司。

1.2 包装shSRSF1慢病毒载体及构建稳定SRSF1基因沉默细胞系

shSRSF1-1和shSRSF1-2质粒包含如下特异性序列5'-CCGGCAACCACGAAACCTGTAATACTCGAGTATTACAGGTTTCGTGGTTGCTTTTTT-3'和5'-CCGGCAACCACGAAACCTGTAATACTCGAGTATTACAGGTTTCGTGGTTGCTTTTTT-3'。按Lipo-

fectamine™2000试剂盒说明操作进行转染。将空载体pLKO.1-empty, shRNA载体shSRSF1-1和shSRSF1-2等3个质粒分别同慢病毒包装载体pVSVG和pDVPR质粒(质量比1:9:1)共转染293T细胞, 48 h后收集上清病毒液。将上述获得的3种病毒液分别感染U87细胞, 24 h后更换含有终浓度为2 μg/ml嘌呤霉素的新鲜培养基, 每2 d更换1次培养基, 连续培养1周。1周后依然存活的细胞认为是基因组稳定整合的shRNA细胞。

1.3 qPCR实验检测U87细胞中SRSF1 mRNA的表达水平

按TRIzol试剂说明提取U87细胞总RNA(细胞量约 1×10^6 个)。随后根据宝生物RT-PCR试剂盒说明反转录成cDNA。根据Roche荧光定量试剂盒说明书进行实时定量PCR反应。每个样品反应总体系10 μl: cDNA模板1 μl, SYBR Green 5 μl, 灭菌水3 μl, 正向引物1 μl。反应体系按照如下程序反应: 95 °C 10 min; 随后95 °C 5 s, 55 °C 30 s, 共40个循环。定量PCR相关引物序列如下: CEP70基因正向引物为5'-AGAACAACGAGCTAATGACTTGG-3'; CEP70基因反向引物为5'-AGCCCTACTTAGT-GATTCATCCT-3'。SMC4基因正向引物为5'-GGCTGTATGGGCGAAAAAGAT-3'; SMC4基因反向引物为5'-TTGTGGCTTGATCCAAGTTGT-3'。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算U87细胞中SRSF1 mRNA的相对表达量。实验重复3次。

1.4 CCK-8法检测U87细胞的增殖能力

U87细胞用含10%胎牛血清的EMEM培养液, 置于37 °C、5% CO₂的培养箱中进行培养。细胞按1:4~1:8比例进行传代培养。将对照组和沉默组U87细胞以 1×10^3 /孔的密度接种于96孔板, 每组细胞5个平行样。分别在24、48和72 h后收取细胞, 按照CCK-8试剂盒相应说明进行细胞活性检测, 并用酶标仪在450 nm处测定光密度(D)值。

1.5 流式细胞术检测U87细胞的细胞周期

收集对照组和沉默组U87细胞, 细胞固定后加入碘化丙啶(PI)染料于37 °C避光反应15 min, 随后流式细胞仪进行检测, 分析处于不同细胞周期的细胞数量。实验重复3次。

1.6 WB实验检测U87细胞分裂相关基因(CEP70和SMC4)及4E-BP1蛋白磷酸化水平

收取对照组和沉默组U87细胞(细胞数约 1×10^6 个), 使用SDS裂解液裂解细胞并使用Nanodrop检测样品蛋白浓度。如果后续检测磷酸化蛋白, 在相应样品中加入磷酸酶抑制剂。相应蛋白样品经SDS-PAGE分离后转至尼龙膜上, 5%脱脂牛奶室温封闭

0.5 h后,4℃度孵育一抗过夜。不同一抗稀释比例如下: SRSF1 抗体 1:2 000; Phospho-4E-BP1 抗体 1:3 000; CEP70 抗体 1:500; SMC4 抗体 1:1 000; GAPDH 抗体 1:5 000。随后室温孵育山羊抗兔二抗(1:5 000 稀释),1 h后进行显影,以目的蛋白和 GAPDH 内参蛋白信号强度比值表示目的蛋白相对表达量。实验重复3次。

1.7 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 *t* 检验和近似 *t* 检验,多组间的均数比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 shSRSF1-1 和 shSRSF1-2 均能有效沉默 SRSF1 mRNA 的表达

WB 实验检测结果(图1)显示,与对照组比较,shSRSF1-1 和 shSRSF1-2 组细胞中 SRSF1 蛋白水平均明显降低(均 $P < 0.01$)。与 shSRSF1-1 组比较,shSRSF1-2 组细胞中 SRSF1 蛋白表达水平明显提高($P < 0.05$)。表明 shSRSF1-1 和 shSRSF1-2 均有效沉默了 SRSF1 基因的表达,并且 shSRSF1-1 组沉默效率显著高于 shSRSF1-2 组。

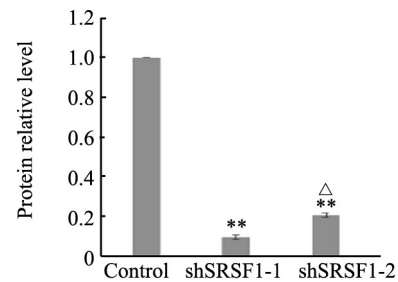
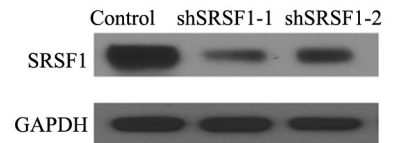
2.2 沉默 SRSF1 抑制 U87 细胞增殖

CCK-8 法检测结果(图2)显示,沉默 SRSF1 基因后,与对照组比较,shSRSF1-1 和 shSRSF1-2 组 U87 细胞在 24、48、72 h 增殖能力显著降低($P < 0.01$)。表明 SRSF1 基因沉默可以显著抑制 U87 细胞增殖。

2.3 SRSF1 沉默引起 U87 细胞 G2 分裂阻滞

流式细胞技术检测结果(图3)显示,沉默 SRSF1 基因后,shSRSF1-1 组和 shSRSF1-2 组 U87 细胞处于 G2 期比率显著高于对照组细胞处于 G2 期比率($P <$

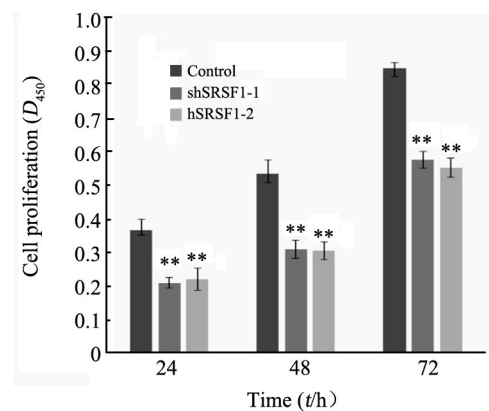
0.01)。表明 SRSF1 基因沉默使 U87 细胞阻滞在 G2 期,进而抑制 U87 细胞增殖能力。



** $P < 0.01$ vs Control group, $^{\Delta}P < 0.05$ vs shSRSF1-1 group

图1 shSRSF1 慢病毒感染对 SRSF1 蛋白表达的影响

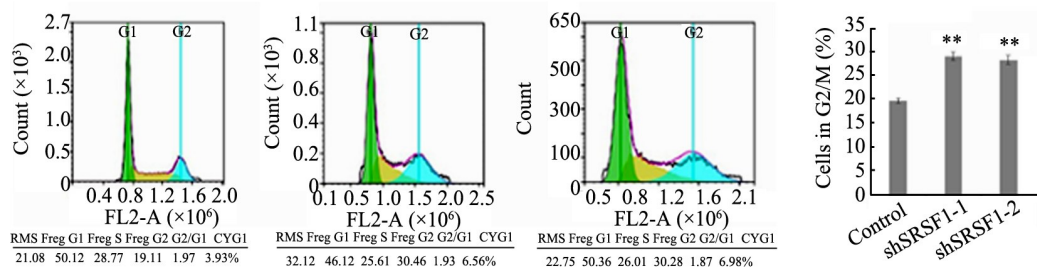
Fig. 1 Effects of shSRSF1 lentivirus infection on SRSF1 protein expression



** $P < 0.01$ vs Control group

图2 CCK-8 法检测 SRSF1 沉默对 U87 细胞增殖的影响

Fig. 2 The effect of SRSF1 knockdown on proliferation of U87 cells by CCK-8



** $P < 0.01$ vs Control group

图3 流式细胞技术检测 SRSF1 沉默对 U87 细胞周期的影响

Fig. 3 The effect of SRSF1 knockdown on cell cycle of U87 cells

2.4 SRSF1 抑制 U87 细胞分裂相关蛋白 CEP70 和 SMC4 表达

qPCR 实验检测结果(图4)显示,沉默 SRSF1 基因后,与对照组比较,shSRSF1-1 组和 shSRSF1-2 组

对U87细胞分裂相关基因(CEP70和SMC4)mRNA表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。表明SRSF1沉默不影响CEP70和SMC4 mRNA的表达水平。

WB实验检测检测结果(图5)显示,沉默SRSF1

基因后,与对照组比较,shSRSF1-1组和shSRSF1-2组U87细胞分裂相关基因(CEP70和SMC4)蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),表明SRSF1沉默降低U87细胞CEP70和SMC4蛋白表达水平。

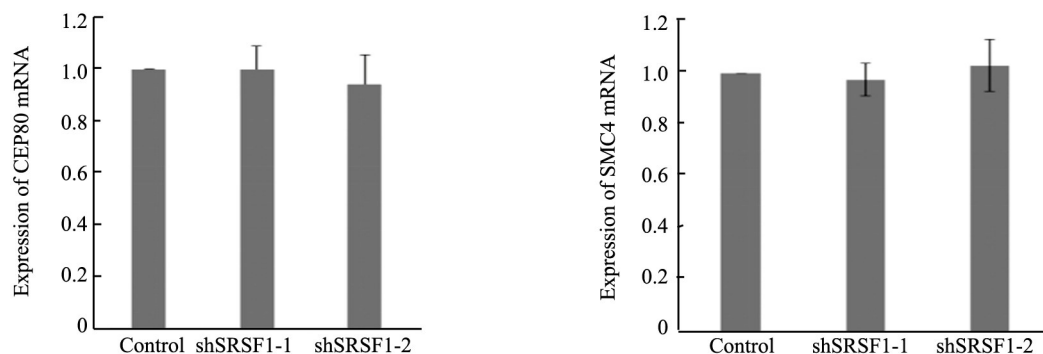


图4 SRSF1 沉默对 CEP70 和 SMC4 mRNA 水平的影响

Fig.4 The effect of SRSF1 knockdown on mRNA levels of CEP70 and SMC4 in U87 cells

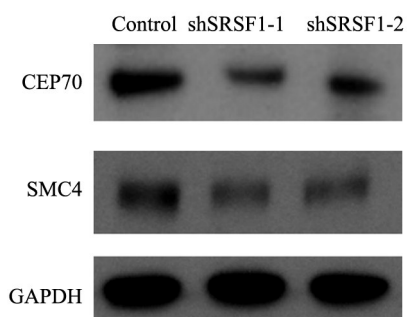


图5 SRSF1 沉默对 U87 细胞中 CEP70 和 SMC4 蛋白水平的影响

Fig.5 The effect of SRSF1 knockdown on protein levels of CEP70 and SMC4 in U87 cells

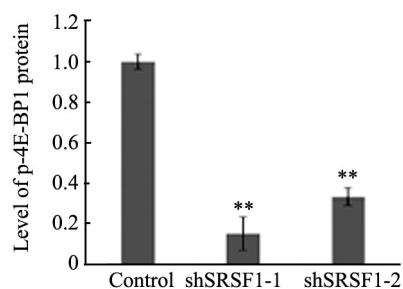
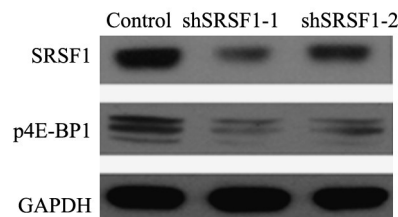
2.5 SRSF1 沉默通过抑制 4E-BP1 蛋白磷酸化影响 mRNA 翻译

WB实验检测结果(图6)显示,沉默SRSF1基因后,与对照组比较,shSRSF1-1组和shSRSF1-2组U87细胞4E-BP1磷酸化水平明显降低($P<0.01$),且shSRSF1-1组U87细胞4E-BP1磷酸化水平低于shSRSF1-2组($P<0.05$),表明4E-BP1磷酸化程度依赖于SRSF1蛋白表达剂量。

3 讨论

SRSF1被认为是潜在的原癌基因,在多种实体肿瘤组织中异常高表达,并且与肿瘤的生长、侵袭及不良预后密切相关^[3]。SRSF1可以通过调节RON基因11号外显子剪切进而促进癌细胞出现表皮间质转化(EMT),从而增强癌细胞侵袭能力^[2];另外SRSF1通过调节一些凋亡相关基因的剪切产生抗凋亡剪切变体,使癌细胞具有更强的抗凋亡能力^[5]。但是,

SRSF1基因在神经胶质瘤发生发展过程中所扮演的角色尚未有相关报道,因此本研究选取人神经胶质瘤细胞U87作为研究对象,使用基因沉默技术探寻SRSF1基因对U87细胞增殖和细胞周期的影响。



** $P<0.01$ vs Control group, [^] $P<0.05$ vs shSRSF1-1 group

图6 SRSF1 沉默对 U87 细胞中 4E-BP1 蛋白磷酸化修饰的影响

Fig.6 The effect of SRSF1 knockdown on phosphorylation of 4E-BP1 in U87 cells

本研究首先通过慢病毒介导的干扰RNA技术获得两种稳定SRSF1沉默细胞系,随后进行细胞增殖能力检测,发现SRSF1基因沉默会显著抑制U87细胞的增殖能力,流式细胞术检测发现SRSF1沉默会使U87细胞周期阻滞在G2期,提示SRSF1可以通过影响细胞周期来调节细胞增殖能力。有研究^[11]表明,

SRSF1可以调节细胞分裂相关蛋白的表达来影响细胞分裂,因此本研究进一步检测SRSF1沉默对细胞分裂相关基因(CEP70和SMC4)在mRNA和蛋白水平的影响。CEP70蛋白是组成中心体的重要蛋白^[13],而SMC4是极缩素(condensin)复合物成员之一^[14],这两种蛋白正常表达对细胞的正常分裂至关重要。因此本研究选取这两个重要基因检测SRSF1沉默对其mRNA和蛋白水平的影响。本研究结果显示,SRSF1沉默虽然会抑制CEP70和SMC4蛋白表达,但是对CEP70、SMC4 mRNA水平几乎没有影响。本结果提示,SRSF1蛋白可能在翻译水平抑制CEP70和SMC4基因的蛋白翻译效率。另外,有研究^[15-16]显示,SRSF1蛋白可以通过mTOR信号通路调节4E-BP1蛋白磷酸化,而4E-BP1蛋白是翻译起始的重要因子,该蛋白磷酸化程度直接影响mRNA翻译过程。因此本研究最后检测SRSF1沉默对4E-BP1蛋白磷酸化修饰的影响,结果显示,在U87细胞中,SRSF1沉默会降低4E-BP1蛋白磷酸化修饰,进而抑制CEP70和SMC4翻译过程。

综上所述,在U87细胞中,SRSF1蛋白可能通过调节4E-BP1磷酸化修饰,影响细胞分裂相关基因翻译过程,并最终导致细胞G2分裂期阻滞和细胞增殖能力减弱。这一结果提示,SRSF1基因可能在神经胶质瘤的发生过程中扮演着重要的角色,而通过对SRSF1蛋白有关作用调控机制的研究,可以为神经胶质瘤的预防与治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] CHO S, HOANG A, CHAKRABARTI S, et al. The SRSF1 linker induces semi-conservative ESE binding by cooperating with the RRM5[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(21): 9413-9421[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241662/>. DOI:10.1093/nar/gkr663.
- [2] TRIPATHI V, SONGD Y, ZONG X Y, et al. SRSF1 regulates the assembly of pre-mRNA processing factors in nuclear speckles[J/OL]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(18): 3694-3706[2015-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442416/>. DOI: 10.1091/mbc.E12-03-0206.
- [3] DAS S, ANCZUKÓW O, AKERMAN M, et al. Oncogenic splicing factor SRSF1 is a critical transcriptional target of MYC[J/OL]. *Cell Rep*, 2012, 1(2): 110-117[2015-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334311/>. DOI:10.1016/j.celrep.2011.12.001.
- [4] GOUT S, BRAMBILLA E, BOUDRIA A, et al. Abnormal expression of the pre-mRNA splicing regulators SRSF1, SRSF2, SRPK1 and SRPK2 in non small cell lung carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46539[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468597/>. DOI:10.1371/journal.pone.0046539.
- [5] ANCZUKÓW O, AKERMAN M, CLÉRY A, et al. SRSF1-regulated alternative splicing in breast cancer[J]. *Mol Cell*, 2015, 60(1): 105-117. DOI:10.1016/j.molcel.2015.09.005.
- [6] FREGOSO I, DAS S, AKERMAN M, et al. Splicing-factor oncoprotein SRSF1 stabilizes p53 via RPL5 and induces cellular senescence[J/OL]. *Mol Cell*, 2013, 50(1): 56-66[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628402/>. DOI:10.1016/j.molcel.2013.02.001.
- [7] JIANG L, HUANG J, HIGGS B W, et al. Genomic landscape survey identifies srsf1 as a key oncogene in small cell lung cancer[J/OL]. *PLoS Genet*, 2016, 12(4): e1005895[2019-05-15]. <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1005895>. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.341.
- [8] DAS S, KRAINER R. Emerging functions of SRSF1, splicing factor and oncoprotein, in RNA metabolism and cancer[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(9): 1195-1204[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4163531/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-14-0131.
- [9] LOMBARDO B, CHUAK F, MOSTOSLAVSKY R, et al. DNA repair, genome stability, and aging[J]. *Cell*, 2005, 120(4): 497-512. DOI:10.1016/j.cell.2005.01.028.
- [10] ANCZUKÓW O, ROSENBERG Z, AKERMAN M, et al. The splicing factor SRSF1 regulates apoptosis and proliferation to promote mammary epithelial cell transformation[J/OL]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(2): 220-228[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3272117/>. DOI:10.1038/nsmb.2207.
- [11] MASLON M, HERASS R, BELLORA N, et al. The translational landscape of the splicing factor SRSF1 and its role in mitosis[J/OL]. *Elife*, 2014: e02028[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4027812/>. DOI:10.7554/eLife.02028.
- [12] BONOMI S, DI MATTEO A, BURATTI E, et al. HnRNP A1 controls a splicing regulatory circuit promoting mesenchymal-to-epithelial transition[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(18): 8665-8679[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794575/>. DOI:10.1093/nar/gkt579.
- [13] SHI X J, SUN X O, LIU M, et al. CEP70 protein interacts with γ -tubulin to localize at the centrosome and is critical for mitotic spindle assembly[J/OL]. *J Biol Chem*, 2011, 286(38): 33401-33408[2019-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3190865/>. DOI:10.1074/jbc.M111.252262.
- [14] BARYS Z H, KIM J H, CHEN Z A, et al. Three-dimensional topology of the SMC2/SMC4 subcomplex from chicken condensin I revealed by cross-linking and molecular modelling[J]. *Open Biol*, 2015;5(2):150005-150009. DOI: 10.1098/rsob.150005.
- [15] MICHLEWSKI G, SANFORD R, CÁCERES J F. The splicing factor SF2/ASF regulates translation initiation by enhancing phosphorylation of 4E-BP1[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2): 179-189. DOI:10.1016/j.molcel.2008.03.013.
- [16] ALAN G, HINNEBUS C H. Translational homeostasis via eIF4E and 4E-BP1[J]. *Mol Cell*, 2012, 46(6): 717-719. DOI:10.1016/j.molcel.2012.06.00.

[收稿日期] 2019-06-11

[修回日期] 2019-07-18

[本文编辑] 王映红