

综述

整合应激反应在阿尔茨海默病发病中作用的研究进展

孙 慧, 金宏福, 郭沈睿, 冯奕源, 尹雅芙, 王 辉, 程维维

上海交通大学医学院附属新华医院核医学科, 心血管发育与再生医学研究所, 上海 200092

[摘要] 整合应激反应是细胞受到应激刺激后产生的适应性反应, 由多个磷酸激酶、磷酸酶及其他蛋白严格调控, 从而维持蛋白质稳态。研究表明在阿尔茨海默病中整合应激反应被异常激活; 靶向调控整合应激反应通路的不同蛋白则可抑制异常激活的整合应激反应, 恢复蛋白质稳态, 并缓解阿尔茨海默病模型的神经病理改变及记忆障碍。这些证据提示整合应激反应或许可成为干预阿尔茨海默病病程的新靶点。该文对整合应激反应在阿尔茨海默病中的异常激活、调控机制, 以及以其为靶点在阿尔茨海默病相关模型中的研究现状进行了综述。

[关键词] 整合应激反应; 阿尔茨海默病; 整合应激反应抑制剂; 蛋白质稳态

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.06.012 **[中图分类号]** R742 **[文献标志码]** A

Research progress of integrated stress response in pathogenesis of Alzheimer's disease

SUN Hui, JIN Hongfu, GUO Shenrui, FENG Yiyuan, YIN Yafu, WANG Hui, CHENG Weiwei

Department of Nuclear Medicine/Institute of Cardiovascular Development and Regenerative Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Integrated stress response (ISR) is a cellular adaptive response induced by stress, which is strictly regulated by multiple phosphokinases, phosphatases and other proteins to maintain protein homeostasis. Studies have shown that ISR is abnormally activated in Alzheimer's disease, and targeted regulation of different proteins in ISR pathway inhibits the abnormal activation of ISR, leading to restoration of protein homeostasis and alleviation of the neuropathological changes and memory impairment in Alzheimer's disease models. These lines of evidence suggest that ISR has the potential to be a therapeutic target in Alzheimer's disease treatment. This paper reviews the abnormal activation and regulation mechanism of ISR in Alzheimer's disease and discusses the application of ISR as therapeutic targets to Alzheimer's disease models.

[Key words] integrated stress response; Alzheimer disease; integrated stress response inhibitor; protein homeostasis

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 起病隐匿, 病程呈缓慢进行性, 是老年人最常见的神经系统退行性疾病。患者主要表现出渐进性记忆障碍、认知障碍及精神障碍等症状, 严重影响其生活质量。据估计, 全球痴呆症患者人数将从2019年的57.4万增加到2050年的152.8万^[1], 其中AD患者占60%~80%^[2]。这将给国家和家庭都带来沉重负担。目前AD的临床治疗缺乏有效方法, 亟需研发新的治疗手段。研究表明, 整合应激反应 (integrated stress response, ISR)

持续激活在AD疾病的发生和发展中发挥重要作用。ISR是指细胞在接收到应激信号后, 迅速减少整体的蛋白质合成, 同时增加特定蛋白翻译以维持细胞稳态的反应。蛋白质合成在突触可塑性调控和长期记忆巩固中起关键作用, ISR的持续过度激活抑制蛋白质合成, 导致突触丢失、神经元死亡, 从而影响记忆功能。已有研究报道, 通过靶向调控ISR通路上的不同分子可恢复细胞蛋白质合成, 减少 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积, 从而在AD动物模型

[基金项目] 国家自然科学基金 (81901162); 上海市科委基金 (20QA1406300, 23ZR1441200)。

[作者简介] 孙 慧 (1999—), 女, 硕士生; 电子信箱: shshshe@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 程维维, 电子信箱: wcheng37@outlook.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81901162); Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (20QA1406300, 23ZR1441200).

[Corresponding Author] CHENG Weiwei, E-mail: wcheng37@outlook.com.

中起到保护神经元、改善记忆缺陷的作用。本文对 ISR 在 AD 中的异常激活及其调控机制进行综述。

1 ISR

ISR 是一种进化保守的细胞内信号网络, 帮助细胞、组织和机体适应环境的变化并维持健康状态。当受到营养缺乏、病毒感染或氧化还原失衡等刺激后, ISR 通过控制翻译效率来维持蛋白质稳态^[3]。通过下调 mRNA 的整体翻译水平为细胞在应激条件下修复应激损伤提供时间, 同时上调特定蛋白质的合成以修复损伤。然而, 如果应激不能及时解除, ISR 会触发细胞凋亡以清除受损细胞。

1.1 ISR 的机制

ISR 的本质特征是调节细胞内真核翻译起始因子 2 (eukaryotic translation initiation factor 2, eIF2) 三元复合物 (ternary complex, TC) 的浓度。TC 由 eIF2、GTP 和 Met-tRNA_i 组成, 它的形成是整个翻译起始过程中的限速步骤^[4]。蛋白翻译起始由 TC 识别 AUG 密码子后触发, 同时 GTP 水解, Met-tRNA_i 移至核糖体的 P 位, 标志着蛋白质合成开始。GTP 水解后的 eIF2-GDP 需在 eIF2 的专用鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF) eIF2B 的催化下转化为 eIF2-GTP 后才可以使 eIF2 恢复到活化状态^[5]。在细胞受到应激后, ISR 被激活, eIF2 的 α 亚基在 Ser51 位点磷酸化, 导致 eIF2 α 构象发生改变, 并与 eIF2B 发生强结合, 使 eIF2 无法恢复到活化状态。细胞内 eIF2 的含量远远高于 eIF2B, 因此少量的 eIF2 被磷酸化即可对 eIF2B 产生明显的抑制效果, 从而实现 TC 及整体蛋白合成的调控^[6]。与此同时, TC 可用性降低也会上调一些特异性 mRNA 的翻译, 其中最经典、最常见的是转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)。ATF4 蛋白被翻译后, 被转运到细胞核, 参与调控一系列与应激相关的基因转录, 包括伴侣蛋白、热休克蛋白以及与翻译恢复相关的蛋白如 GADD34 蛋白, 从而实现负反馈控制, 在应激解除后迅速将蛋白质合成恢复到正常水平^[7]。

1.2 异常的 ISR

在包括 AD、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症等多

种神经退行性疾病的患者及动物模型中均存在 ISR 异常激活。据研究^[4]报道, 消融性白质脑病 (vanishing white matter disease, VWMD) 患者存在 eIF2B 亚基突变, 突变的 eIF2B 活性下降导致 TC 浓度降低, 表现为 ISR 过度激活, 导致疾病发生。在其他疾病包括肿瘤^[8-9]及心血管疾病^[10]中, ISR 过度激活也被证实在疾病发生和发展中发挥重要作用。反之, ISR 过度抑制同样会引起疾病发生, 如 eIF2 α 磷酸化位点突变致使 ISR 过度抑制, 可导致小鼠缺乏胰腺 β 细胞并在出生后 18 h 内死于低血糖^[11]。这些证据提示 ISR 活性水平的精准调控对于机体生长发育及维持健康至关重要。

2 ISR 的调控

机体对 ISR 的调控涉及多种激酶、磷酸酶及蛋白的共同参与及相互协作。根据其靶点位置不同, 可将其分为 3 类。

2.1 eIF2 α 激酶

不同的应激信号主要通过 4 种激酶被细胞感知^[12], 分别为一般性调控阻遏蛋白激酶 2 (general control non-derepressible-2 kinase, GCN2)、双链 RNA 活化蛋白激酶 (double-stranded RNA-activated protein kinase, PKR)、PKR 样内质网激酶 (PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、血红素调节抑制剂激酶 (heme-regulated inhibitor kinase, HRI)。氨基酸缺乏、紫外线等应激信号可使 GCN2 在 Thr⁸⁹⁸/Thr⁹⁰³ 位点发生自磷酸化, 继而磷酸化 eIF2 α 。未折叠或错误折叠蛋白可促使 PERK 发生二聚化及自磷酸化, 进而使 eIF2 α 发生磷酸化。PKR 可感知病毒来源的 dsRNA 和类似于 mRNA 上 dsRNA 的二级结构, 随后发生自磷酸化, 激活 ISR。低血红素浓度可导致 HRI 自磷酸化, 随后磷酸化 eIF2 α 并调节蛋白质稳态^[13]。研究表明, AD 等神经退行性疾病患者大脑中 PERK 长期过度激活, 致使其下游 eIF2 α 过度磷酸化, 蛋白质合成持续下调, 进而导致小鼠记忆障碍和神经元损失^[14]。在 APP/PS1 AD 模型小鼠中, 敲除 eIF2 α 激酶 GCN2 或 PERK 基因后, eIF2 α 磷酸化减少, ISR 受抑制, 蛋白质合成恢复, 可减缓 A β 诱导的突触可塑性损伤和空间记忆障碍^[15]。在 5xFAD 模型中, 敲除 PKR 基因可抑制 ISR, 以及小鼠的脑淀

粉样变性,减轻神经炎症、细胞凋亡,改善记忆障碍^[16]。以上证据提示:可通过激活或抑制ISR上游激酶对ISR进行调控。

2.2 eIF2B

eIF2B是一种双重对称的异十聚体复合物,由2组5个亚基(α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ)组成。机体细胞感知不同应激激活4种激酶后,eIF2 α 被磷酸化,致使其构象发生改变,并与eIF2B发生强结合,使eIF2B无法催化eIF2-GDP为eIF2-GTP,从而抑制整体mRNA的翻译水平^[4]。据报道,VWMD患者存在的相关eIF2B突变,如编码eIF2B ϵ 亚基的EIF2B5基因发生R113H突变,编码eIF2B γ 亚基的EIF2B3基因发生I346T突变等,会破坏eIF2B十聚体的稳定性,造成其催化活性受损,使得ISR持续激活,最终导致疾病发生和发展^[17]。通过基因编辑或药物作用等方式增强eIF2B稳定性或活性,可抑制持续激活的ISR,恢复蛋白质稳态。

2.3 eIF2 α 磷酸酶

eIF2 α 磷酸化直接受其下游2个磷酸酶复合物PP1/CReP和PP1/GADD34严格调控。PP1/CReP持续性地对磷酸化eIF2 α (phospho-eIF2 α , P-eIF2 α)进行去磷酸化,使得蛋白合成保持在一个稳定的状态^[18];PP1/GADD34则是在应激情况下促进P-eIF2 α 去磷酸化^[19],从而实现对TC浓度及蛋白质翻译速率的调控。在朊病毒感染小鼠中,过表达GADD34可有效降低P-eIF2 α 水平,恢复细胞的蛋白翻译速率,挽救突触缺陷和神经元损失^[20]。过表达PP1则被证实可纠正小鼠年龄相关的记忆缺陷^[21]。因此,提高eIF2 α 磷酸酶表达水平或活性可有效抑制ISR。

3 AD中ISR的异常激活

AD的病因及发病机制错综复杂,尚未被阐明。已有研究报道AD患者脑内及相关小鼠模型中ISR为持续异常激活状态。免疫组织化学检测^[22]和蛋白质印迹分析^[23]证实AD患者脑内P-eIF2 α 显著增加。基于细胞及动物模型的研究证实AD的特征病理蛋白及多种危险因素均能激活ISR。A β 形成的淀粉样斑块可通过引起微血管缺氧、神经元过度活化、神经炎症和内质网中未折叠蛋白的过度积累等病理变化激活

ISR^[24]。在AD小鼠模型A β 沉积物的周围,eIF2 α 磷酸化和ATF4的表达水平升高^[25]。过表达突变Tau蛋白的rTg4510小鼠中PERK/P-eIF2 α 可被激活,蛋白质合成速率下降;小鼠可于6月龄出现记忆障碍和海马神经元丢失,8月龄出现广泛的前脑萎缩和明显的记忆缺陷^[26]。载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, ApoE4)基因型是AD发病的危险因素。已有研究证实ApoE4小鼠脑组织中存在脂质代谢失调^[27],可通过促进炎症发展等过度激活PKR/P-eIF2 α ,上调的ATF4蛋白随后促进与应激相关的基因转录,包括利于细胞周期停滞的C/EBP同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)和分子伴侣等,从而促进细胞凋亡,最终导致突触可塑性缺陷和认知障碍^[28]。综上,异常的ISR可能是构成AD记忆损伤的基础,AD的多种病理改变及危险因素可过度激活ISR,减少蛋白翻译,损害突触可塑性及记忆功能^[29];上调的ATF4蛋白可促进细胞凋亡,进一步激活ISR^[30],加重AD的疾病进展^[7]。

4 ISR抑制剂在AD中的作用

鉴于ISR在AD及其他神经退行性疾病中的重要病理作用,众多研究提出可以ISR为靶点,调控细胞内蛋白稳态,从而延缓或逆转神经退行性疾病的进程。目前,靶向ISR的药物不在少数,根据这些药物的作用靶点不同,大致可将其分为3类。

4.1 靶向eIF2 α 激酶

AD患者及疾病模型中PERK、PKR、GCN2存在持续激活,故靶向抑制这些激酶或许可有效减轻AD中ISR的过度激活。注射A β 寡聚物的雄性小鼠接受了含0.3% PKR抑制剂SAR439883的饮食2周后,P-eIF2 α 和ATF4表达受到抑制,突触蛋白丢失减少,促炎细胞因子白细胞介素1 β 水平降低,A β 诱导的认知障碍及记忆缺陷得到明显改善^[31]。rTg4510小鼠口服50 mg/kg特异性PERK抑制剂GSK2606414 2个月, P-PERK、P-eIF2 α 和ATF4水平显著降低,蛋白质合成恢复,CA1锥体神经元损失减少,显示出明显的神经保护作用^[26]。然而,GSK2606414的临床应用受到其腺毒性的限制。GCN2iB是GCN2的一种抑制剂,使用1 μ mol/L GCN2iB处理小鼠睾丸间质细胞1 h后,GCN2和eIF2 α 磷酸化水平下降,细胞中蛋

白合成增加^[32]。但GCN2iB在AD等神经退行性疾病模型中的作用, 尚未见研究报道。

4.2 靶向eIF2B

整合应激反应抑制剂 (integrated stress response inhibitor, ISRIB) 是一种可透过血脑屏障的小分子化合物。ISRIB可促进eIF2B十聚体的组装并维持其稳定性, 利于eIF2恢复至活性状态, 从而恢复蛋白质的合成^[33]。ISR被激活时, eIF2B十聚体与P-eIF2 α 发生结合, 成为eIF2B的非活性形式, 并最终被消耗殆尽。ISRIB可通过促进eIF2B四聚体的聚合并参与十聚体的组装, 产生新的具有活性的eIF2B十聚体; 但随着eIF2B四聚体被不断消耗, ISRIB无法进一步补充具有活性的eIF2B十聚体, 最终对ISR的调控变弱甚至消失。因此, 当ISR被强烈或持续激活时, ISRIB将无法影响ISR^[34]。因此, 与PERK抑制剂在小鼠中引起胰腺毒性不同, ISRIB不会对细胞生长或增殖过程中某些阶段相关的高P-eIF2 α 水平产生负面影响。

研究^[35]表明, ISRIB可减轻A β 诱导的神经元细胞死亡而不影响A β 产生。使用50 nmol/L ISRIB处理过度表达淀粉样前体蛋白 (amyloid β precursor protein, APP) 基因的HEK293T细胞系40 h, APP的表达及A β 的产生不受影响; 但用12.5~25 nmol/L的ISRIB处理PC12神经元细胞系48 h, 可显著减轻A β 诱导的神经元细胞死亡。给予AD小鼠模型0.25 mg/kg ISRIB腹腔注射, 可在不影响P-eIF2 α 增加的情况下恢复小鼠海马区神经元的蛋白合成, 并修复受损的突触可塑性, 改善记忆力^[36]。

衰老是AD的最大风险因素, ISR在衰老过程中可被激活。连续3 d使用2.5 mg/kg ISRIB腹腔注射19月龄老年小鼠, 可有效抑制老龄小鼠大脑中的ISR, 其神经元兴奋性提高, 树突棘密度增加, 衰老诱导的干扰素及T细胞的表达降低, 老龄小鼠的空间记忆缺陷得以改善, 神经元功能可恢复至与3月龄小鼠神经元相当的水平^[37]。基于以上这些证据, ISRIB可能成为治疗AD的有效药物, 但目前尚无ISRIB临床试验的相关报道。

4.3 靶向eIF2 α 磷酸酶

增强ISR下游的磷酸酶活性以降低P-eIF2 α 水平, 也被认为是靶向抑制ISR的重要方法。有文献^[29]报

道, APP23转基因小鼠口服0.02 g槲皮素20周可诱导小鼠大脑中GADD34的表达, 促进磷酸化eIF2 α 去磷酸化, 抑制细胞中早老素1 (presenilin 1, PS1) 的表达和A β 分泌, 降低ATF4表达, 从而改善记忆功能。

此外, 在以eIF2 α 磷酸酶为靶点的相关研究中, 一种用于治疗高血压的 α_2 肾上腺素受体激动剂Guanabenz可通过改变GADD34调节亚基的构象, 干扰其与催化亚基PP1的结合, 选择性抑制eIF2 α 全磷酸酶PP1/GADD34的活性, 使得应激后的高P-eIF2 α 水平得以维持, 蛋白合成持续降低, 蛋白酶体负荷得以减轻, 从而起到保护细胞的作用^[38]。有研究报道, 在利用链脲菌素处理小鼠神经母细胞瘤N2A细胞及大鼠所构建的AD细胞和大鼠模型中, Guanabenz可显著降低Tau磷酸化、淀粉样前体蛋白等病理指标, 并对AD大鼠记忆能力具有明显改善作用。同时, Guanabenz还可减弱AD相关的氧化应激、内质网应激、线粒体功能损伤、DNA损伤和神经元凋亡^[39]。Sephin1作为Guanabenz的衍生物, 同样可选择性抑制PP1/GADD34, 通过维持eIF2 α 磷酸化水平保护细胞免受错误折叠蛋白的损伤。与Guanabenz相比, Sephin1缺乏 α_2 肾上腺素能活性, 因此不良反应更少^[40]。已有研究表明, 口服Sephin1可以预防肌萎缩侧索硬化症小鼠模型的运动障碍, 但其在AD中的应用尚未见报道^[41]。

综上, 调控eIF2 α 磷酸酶活性或其表达水平或许可成为延缓AD疾病进程的有效靶点^[42]。

5 结语

ISR通过调节细胞内TC的浓度实现对蛋白质合成的控制, 已有研究证实了ISR在AD中异常激活。在多种AD疾病模型中, 使用ISR磷酸激酶抑制剂或增强磷酸酶的活性可有效减轻AD的多种病理变化, 明显改善记忆。ISR有望成为延缓AD疾病进展的有效治疗靶点。eIF2 α 激酶为ISR通路的上游蛋白, 对其进行干预, 可能会引起较多下游蛋白表达水平的变化, 易引发多种不良反应, 如磷酸激酶抑制剂GSK2606414存在显著胰腺毒性。靶向eIF2B的ISRIB和eIF2 α 磷酸酶抑制剂可能更具有临床应用前景。然而, ISRIB的溶解度较低, 可能会限制其临床应用, 新型eIF2B激活剂亟待开发。eIF2 α 磷酸酶抑制剂Guanabenz已应用于肌萎缩侧索硬化症和多发硬

化症的临床试验, Sephin1 尚未见相关临床应用报道。Guanabenz 在临床试验中的成功应用, 将会大大推动以 ISR 为靶点治疗 AD 这一策略的临床转化。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

程维维负责文章选题设计和写作指导; 孙慧、金宏福、郭沈睿、

冯奕源、尹雅芙、王辉参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The topic selection and writing instruction were performed by CHENG Weiwei. The manuscript was drafted and revised by SUN Hui, JIN Hongfu, GUO Shenrui, FENG Yiyuan, YIN Yafu, and WANG Hui. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-02-21
- Accepted: 2023-04-18
- Published online: 2023-06-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] GBD 2019 DEMENTIA FORECASTING COLLABORATORS. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2022, 7(2): e105-e125.
- [2] ASSOCIATION A. 2008 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's Dement*, 2008, 4(2): 110-133.
- [3] HARDING H P, ZHANG Y, ZENG H, et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress[J]. *Mol Cell*, 2003, 11(3): 619-633.
- [4] COSTA-MATTIOLI M, WALTER P. The integrated stress response: from mechanism to disease[J]. *Science*, 2020, 368(6489): eaat5314.
- [5] ALGIRE M A, MAAG D, LORSCH J R. Pi release from eIF2, not GTP hydrolysis, is the step controlled by start-site selection during eukaryotic translation initiation[J]. *Mol Cell*, 2005, 20(2): 251-262.
- [6] KENNER L R, ANAND A A, NGUYEN H C, et al. eIF2B-catalyzed nucleotide exchange and phosphoregulation by the integrated stress response[J]. *Science*, 2019, 364(6439): 491-495.
- [7] OLIVEIRA M M, KLANN E. eIF2-dependent translation initiation: memory consolidation and disruption in Alzheimer's disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 125:101-109.
- [8] GARCÍA-JIMÉNEZ C, GODING C R. Starvation and pseudo-starvation as drivers of cancer metastasis through translation reprogramming[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2): 254-267.
- [9] VERGINADIS I I, AVGOUSTI H, MONSLOW J, et al. A stromal integrated stress response activates perivascular cancer-associated fibroblasts to drive angiogenesis and tumour progression[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(6): 940-953.
- [10] CHATTOPADHYAY A, KWARTLER C S, KAW K, et al. Cholesterol-induced phenotypic modulation of smooth muscle cells to macrophage/fibroblast-like cells is driven by an unfolded protein response[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 302-316.
- [11] SCHEUNER D, SONG B, MCEWEN E, et al. Translational control is required for the unfolded protein response and *in vivo* glucose homeostasis[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(6):1165-1176.
- [12] WEK R C. Role of eIF2 α kinases in translational control and adaptation to cellular stress[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(7): a032870.
- [13] SANTOS-RIBEIRO D, GODINAS L, PILETTE C, et al. The integrated stress response system in cardiovascular disease[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(4): 920-929.
- [14] MORADI MAJD R, MAYELI M, RAHMANI F. Pathogenesis and promising therapeutics of Alzheimer disease through eIF2 α pathway and correspondent kinases[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(8): 1241-1250.
- [15] MA T, TRINH M A, WEXLER A J, et al. Suppression of eIF2 α kinases alleviates Alzheimer's disease-related plasticity and memory deficits[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9): 1299-1305.
- [16] TIBLE M, MOUTON LIGER F, SCHMITT J, et al. PKR knockout in the 5xFAD model of Alzheimer's disease reveals beneficial effects on spatial memory and brain lesions[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12887.
- [17] WONG Y L, LEBON L, BASSO A M, et al. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integrated stress response[J]. *Elife*, 2019, 8: e42940.
- [18] JOUSSE C, OYADOMARI S, NOVOA I, et al. Inhibition of a constitutive translation initiation factor 2 α phosphatase, CREP, promotes survival of stressed cells[J]. *J Cell Biol*, 2003, 163(4): 767-775.
- [19] NOVOA I, ZENG H, HARDING H P, et al. Feedback inhibition of the unfolded protein response by GADD34-mediated dephosphorylation of eIF2 α [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(5): 1011-1022.
- [20] MORENO JA, RADFORD H, PERETTI D, et al. Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration[J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 507-511.
- [21] JAWAID A, WOLDEMICHAEL B T, KREMER E A, et al. Memory decline and its reversal in aging and neurodegeneration involve miR-183/96/182 biogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5): 3451-3462.
- [22] CHANG R C, WONG A K, NG H K, et al. Phosphorylation of eukaryotic initiation factor-2 α (eIF2 α) is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's disease[J]. *Neuroreport*, 2002, 13(18): 2429-2432.
- [23] O'CONNOR T, SADLEIR K R, MAUS E, et al. Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis[J]. *Neuron*, 2008, 60(6): 988-1009.
- [24] HU Z, YU P, ZHANG Y, et al. Inhibition of the ISR abrogates mGluR5-dependent long-term depression and spatial memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 96.
- [25] HAYAKAWA M, ITOH M, OHTA K, et al. Quercetin reduces eIF2 α phosphorylation by GADD34 induction[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(9): 2509-2518.
- [26] RADFORD H, MORENO J A, VERITY N, et al. PERK inhibition prevents tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of frontotemporal dementia[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5): 633-642.
- [27] TCW J, QIAN L, PIPALIA N H, et al. Cholesterol and matrisome pathways dysregulated in astrocytes and microglia[J]. *Cell*, 2022, 185(13): 2213-2233.
- [28] OLIVEIRA M M, LOURENCO M V. Integrated stress response: connecting ApoE4 to memory impairment in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(4): 1053-1055.



- [29] NAKAGAWA T, OHTA K. Quercetin regulates the integrated stress response to improve memory[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): E2761.
- [30] KASAI S, YAMAZAKI H, TANJI K, et al. Role of the ISR-ATF4 pathway and its cross talk with Nrf2 in mitochondrial quality control[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2019, 64(1): 1-12.
- [31] LOPEZ-GRANCHA M, BERNARDELLI P, MOINDROT N, et al. A novel selective PKR inhibitor restores cognitive deficits and neurodegeneration in Alzheimer disease experimental models[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 378(3): 262-275.
- [32] LI J, GAO L, CHEN J, et al. Mitochondrial ROS-mediated ribosome stalling and GCN2 activation are partially involved in 1-nitropyrene-induced steroidogenic inhibition in testes[J]. *Environ Int*, 2022, 167: 107393.
- [33] ANAND AA, WALTER P. Structural insights into ISRIB, a memory-enhancing inhibitor of the integrated stress response[J]. *Febs J*, 2020, 287(2): 239-245.
- [34] RABOUW H H, LANGEREIS M A, ANAND A A, et al. Small molecule ISRIB suppresses the integrated stress response within a defined window of activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(6): 2097-2102.
- [35] HOSOI T, KAKIMOTO M, TANAKA K, et al. Unique pharmacological property of ISRIB in inhibition of A β -induced neuronal cell death[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(4): 292-295.
- [36] OLIVEIRA M M, LOURENCO M V, LONGO F, et al. Correction of eIF2-dependent defects in brain protein synthesis, synaptic plasticity, and memory in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Sci Signal*, 2021, 14(668): eabc5429.
- [37] KRUKOWSKI K, NOLAN A, FRIAS E S, et al. Small molecule cognitive enhancer reverses age-related memory decline in mice[J]. *Elife*, 2020, 9: e62048.
- [38] TSAYTLER P, HARDING H P, RON D, et al. Selective inhibition of a regulatory subunit of protein phosphatase 1 restores proteostasis[J]. *Science*, 2011, 332(6025): 91-94.
- [39] SINGH A, GUPTA P, TIWARI S, et al. Guanabenz mitigates the neuropathological alterations and cell death in Alzheimer's disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 388(2): 239-258.
- [40] RUIZ A, ZUAZO J, ORTIZ-SANZ C, et al. Sephin1 protects neurons against excitotoxicity independently of the integrated stress response[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): E6088.
- [41] CARRARA M, SIGURDARDOTTIR A, BERTOLOTTI A. Decoding the selectivity of eIF2 α holophosphatases and PPP1R15A inhibitors[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(9): 708-716.
- [42] VAGNARELLI P, ALESSI D R. PP1 phosphatase complexes: undruggable no longer[J]. *Cell*, 2018, 174(5): 1049-1051.

[本文编辑] 吴洋

学术快讯

上海交通大学医学院附属仁济医院夏强、左小磊团队提出移植免疫学与合成生物学及材料学交叉融合新策略

2023年5月,上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科、上海市器官移植研究中心(重中之重)、上海市器官移植与免疫工程技术研究中心夏强教授课题组和上海交通大学医学院分子医学研究院左小磊课题组在 *Cell* 子刊 *Med* 在线发表题目为 *A new paradigm in transplant immunology: at the crossroad of synthetic biology and biomaterials* 的长篇综述。该综述系统性梳理了合成生物学及生物材料在实体器官移植中的应用,同时创新性提出移植免疫学如何与合成生物学及材料学交叉融合,从而增加供体器官来源、改良器官保存技术、优化免疫监测与免疫调控策略以及开发新型细胞基因疗法。