

真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1

骆慧惠¹, 黄波¹, 周平坤^{1,2}

(1. 南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所)

专家简介: 周平坤, 博士, 系军事医学科学院放射与辐射医学研究所研究员、科技委主任, 北京市《放射生物学重点实验室》主任, 南华大学公共卫生学院环境医学与放射卫生学研究所所长, 国家杰出青年基金获得者, 湖南省政府特聘芙蓉学者, 从事放射生物学专业。周平坤研究员领导的实验室主要研究领域有: 1) 电离辐射所致哺乳类细胞 DNA 损伤修复与细胞放射敏感性; 2) 低剂量辐射效应与辐射致癌机制; 3) 空间(重离子)辐射效应与危害评价; 4) 放射性核素内污染损伤与医学处置; 5) 放射损伤的生命组学与生物剂量学转化。近年来, 周平坤研究员团队以 DNA-PK 复合物为核心开展了 DNA 双链断裂损伤响应和修复调控机制的深入研究, 鉴定和阐明了 DNA-PKcs 活性及 DNA 双链断裂信号响应的关键调节分子与作用机制; 在深入研究电离辐射致癌效应机制的基础上, 研发出了能阻断正常组织细胞恶性转化的安全有效干预措施。在 *Cancer Research*、*Mol Cancer*、*FASEB J*、*Cell Cycle*、*Oncogene*、*Int J Cancer*、*Int J Radiat Oncol*、*FRBM* 等 SCI 期刊发表论文 60 余篇, 论文被国际同行引用 600 余次。



周平坤 研究员

关键词: 真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1; mTOR 信号通路; 肿瘤侵袭、耐药性; 细胞周期; 细胞凋亡

中图分类号: Q7 **文献标识码:** A

真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1) 是一种高度保守的小分子蛋白, 在蛋白翻译起始途径选择中发挥重要的功能。4E-BP1 通过与脚手架蛋白 eIF4G 竞争性结合转录起始因子 eIF4E, 抑制 eIF4E 的功能及帽依赖性蛋白质翻译起始。4E-BP1 受 PI3K/AKT/mTOR、MEK/ERK/MAPK 等多种信号通路的调节, 4E-BP1 发生磷酸化修饰后与 eIF4E 解离。除负调控蛋白翻译起始功能外, 4E-BP1 还通过调节 cyclinD1 的翻译、与 PLK1 相互作用等, 从而影响细胞周期进程。mTOR/4E-BP1 通路还参与调节线粒体依赖性凋亡通路。临床研究还发现, 4E-BP1 与肿瘤细胞侵袭力、肿瘤对化疗耐药性和肿瘤预后有关。

1 4E-BP1 的基本功能: 负调控帽依赖性蛋白翻译起始

真核细胞蛋白翻译起始主要有两种调节机制,

即 5' 端帽 (Cap/m⁷GpppX) 依赖和帽非依赖调节机制。其中帽依赖的翻译起始调节模式是在 mRNA 的 5' 端 m⁷GpppX 帽结构形成一个前起始 eIF4F 复合物, 由 RNA 解旋酶 eIF4A、帽结合蛋白 eIF4E 和支架蛋白 eIF4G 三个亚基构成。eIF4E 能够与 mRNA 的 5' Cap 结构结合, 并通过 eIF4G 与 eIF4A 共同形成 eIF4F 复合物, eIF4F 可打开 5' 非翻译区 (UTR) 的二级结构, 促进核糖体与 mRNA 5' 末端结合。eIF4E-结合蛋白 1 (eIF4E-binding protein, 4E-BP1) 是一种高度保守的小分子蛋白, 属于 eIF4E 蛋白家族, 是 eIF4F 功能负调节分子, 即 4E-BP1 可与 eIF4G 竞争性结合 eIF4E 分子, 促使其与 eIF4F 复合物解聚。在静止细胞中, 低磷酸化形式的 4E-BP1 在 mRNA 帽端与转录起始因子 eIF4E 紧密结合, 从而抑制蛋白翻译起始 eIF4F 复合物的形成。细胞受生长因子或其它因素刺激后, 4E-BP1 在多个位点发生磷酸化修饰, 磷酸化的 4E-BP1 与 eIF4E 解离, 后者随即与 eIF4G 结合, 形成有功能性的 eIF4F 复合物, 促进蛋白质翻译^[1]。因此, 4E-BP1 在帽依赖翻译中发挥限速作用, 是蛋白翻译起始途径选择中的一个重要的功能调节分子, 它参与蛋白质合成、细胞的存活和细胞的生长、增殖和代谢。4E-BP1 磷酸化

和稳定性可以受多个信号转导通路和激酶的调控,包括 PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路、mTOR 信号通路等^[2,3]。mTOR 信号通路通过两条途径促进蛋白合成:其一是磷酸化 4E-BP1 使其失活,从而促进蛋白翻译起始复合物的形成;其二是磷酸化和激活核糖体蛋白 S6 激酶 1 (S6K1)。

真核细胞的蛋白翻译终止点是蛋白合成的另一个调控点,由两个相互结合的释放因子 eRF1 和 eRF3 介导的,哺乳动物细胞中有两个基因编码 eRF3 产物,即 eRF3a/GSPT1 和 eRF3b/GSPT2。eRF3a/GSPT1 是哺乳类细胞中执行翻译终止功能的主要因子,eRF3b/GSPT2 可以替代此功能。最近有研究发过表达 eRF3b 蛋白可促进 HepG2 细胞有 G1 期进入 S 期,与此同时,4E-BP1 的 S65 位点呈超磷酸化状态^[4]。4E-BP1 最初 eRF3b 蛋白的差异表达为作为肝细胞癌生物标志物而发现,能够改变细胞周期的同时影响 HepG2 中 4E-BP1 Ser65 位的磷酸化状态。此前就有报道,敲低 eRF3a 后会诱发 G1 期阻滞,通过抑制 mTOR 活动导致蛋白翻译速率下降^[5]。

2 调节 4E-BP1 的上游信号通路

4E-BP1 是 PI3K/Akt/mTOR 和 RAS/RAF/MEK/ERK 两条信号转导通路下游的关键靶分子之一^[6]。

2.1 PI3K/Akt/mTOR 途径调节 4E-BP1 磷酸化

磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)信号转导通路是一个调节细胞增殖,生存,代谢和生长的重要通路,主要调节其重要的下游效应器如蛋白激酶 B(PKB 或 Akt)和哺乳类雷帕霉素靶(mTOR)通路。在磷脂激酶 PI3K 作用下,磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸($PI^{[4,5]}P_2$)被磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP_3), PIP_3 一方面将 Akt 招募到胞浆膜处,另一方面激活磷脂肌醇依赖激酶 1 (PDK1)。Akt 被 PDK1 和 mTOR 复合物 2 (mTORC2)磷酸化激活。在 PI3K 信号通路中,磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)能催化 PIP_3 去磷酸化,使其反转成为 $PI^{[4,5]}P_2$,因而 PTEN 是 PI3K 信号通路的重要负调控分子,也是其发挥肿瘤抑制功能的重要作用机制。Akt 属于激酶 AGC 家族(AMP/GMP 激酶和蛋白激酶 C)^[7],是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,Akt 激酶活性依赖于其 Thr308 和 Ser473 位点的磷酸化。如上所述,PDK1 催化 Thr308 位点磷酸化,而且此磷酸化对 Ser473 位点磷酸化有调节作用^[8,9]。催化 Akt

的 Ser473 位磷酸化的激酶有 mTORC2^[10]、DNA-PKcs^[11]和 ATM^[12]。Akt 有一系列下游底物,其中包括结节性硬化症复合物 2(TSC2)。TSC2 是 GTP 酶激活蛋白,通过小 G 蛋白 Rheb 负调节 mTOR。mTOR 有两种复合物形式 mTORC1 和 mTORC2^[13],mTORC1 对雷帕霉素敏感,主要调控 p70S6 激酶(S6K1)和 4E-BP1 的磷酸化。

2.2 RAS/RAF/MEK/ERK 途径调节 4E-BP1

Ras 蛋白为癌基因 ras 的产物,具有活化态的 GTP 结合构象与失活态的 GDP 结合构象,激活的 Ras 与丝/苏氨酸蛋白激酶 Raf-1 的氨基端结合,并激活 Raf-1。Raf-1 进一步磷酸化 MEK。MEK 属于少有的双重特异性激酶,使丝/苏氨酸和酪氨酸磷酸化,最后高度选择性地激活 ERK。Raf1/MEK/ERK/MAPK 通路和 PI3K/Akt/mTOR 通路共同调节 4E-BP1 的磷酸化^[14,15]。但也有研究报道,造血细胞系在丙二醇甲醚醋酸酯(PMA)作用下,4E-BP1 的转录活性和蛋白表达水平均降低,此反应依赖于 ERK/MAPK 的激活^[16]。

此外,磷酸酶 PPM1G 通过促使 4E-BP1 去磷酸化,负调节蛋白翻译起始^[17]。

3 4E-BP1 对细胞周期的调节

细胞周期蛋白(Cyclin D1)是细胞周期中短暂出现的基因表达产物,具有严格的周期顺序性,与特定的 CDK(周期素依赖性激酶)结合构成复合体,可在 G_1/S 交界处将信号转导途径与细胞周期调控联系起来,完成各个时期的转换,而后降解。其过度表达可缩短 G_1 期,并减少对生长因子的依赖性。故可在限制正常细胞生长的条件下越过 G_0/S 和(或) G_1/S 过渡点而持续分裂增殖^[18]。Raf-1 是 4E-BP1 磷酸化的主要上游调节分子之一,其通过 4E-BP1 来调节 cyclin D1 的翻译^[18]。

过表达 4E-BP1 蛋白可以恢复阻滞在 G_0/G_1 期的细胞。4E-BP1 在缺乏营养或生长因子时去磷酸化,与真核生物翻译起始因子 4E(eIF4E)结合,而后阻止丝裂原诱导的 G_1 期向 S 期的过渡^[19]。mTOR 和/或 ERK 磷酸化 4E-BP1 后使其从 eIF4E 上解离下来,游离的 eIF4E 能够与脚手架蛋白 eIF4G 结合,而后组成翻译起始复合物 eIF4F,加速细胞生长及细胞周期的进展^[20]。这些调控作用的分子机制之一可能是 4E-BP1 与翻译起始因子 eIF4E 的结合而

阻滞了细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1) 的翻译, 因为 eIF4E 可以诱发细胞周期蛋白 D1 的 mRNA 从细胞核到细胞浆的运输^[21]。

抑制 PI3K/Akt 信号通路影响发育后期的胚胎视网膜母细胞的细胞周期 G₂/M 期过渡^[22]。免疫荧光实验发现, 在鸡胚视网膜细胞和完整组织中揭示了细胞有丝分裂中存在磷酸化的 Akt 和 4E-BP1。视网膜外植体用 PI3K 抑制剂 LY294002 作用 24 小时后, 显示磷酸化 Akt、磷酸化 GSK-3 以及磷酸化 4EBP1 的表达大幅下降。虽然没有检测到细胞周期蛋白 B1 表达的改变, 但 CDK1 表达显著下降^[22]。由时相专一激酶复合物组成的细胞周期蛋白和细胞周期依赖蛋白激酶以及 PI3K/Akt 信号通路共同作用促进了细胞周期进程和 G1/S 期的进程。

有研究报道 4E-BP1 蛋白在细胞有丝分裂期磷酸化水平升高^[23]。我们课题组用 TdR 双阻断的方法将 HeLa 细胞阻滞于 G1 期, 然后 TdR 释放后细胞进入有丝分裂期, 同样观察到 4E-BP1 蛋白磷酸化水平在 TdR 双阻断释放后细胞进入有丝分裂期时升高^[24]。mTORC1 复合体中的重要组分 Raptor 多个磷酸化位点可在有丝分裂期发生磷酸化, 这种磷酸化作用促使 mTORC1 激活, 磷酸化下游靶分子 4E-BP1 等, 促进 IRES (Internal Ribosome Entry Site) 途径蛋白质翻译^[23]。CDK1 激酶在有丝分裂期也是 4E-BP1 上游激酶。我们的研究发现 T37/T46 位点磷酸化的 4E-BP1 蛋白在细胞有丝分裂期特异地定位在中心体位置^[24], 沉默 4E-BP1 细胞出现有 G2/M 期阻滞, 纺锤体结构不稳定。进一步的研究揭示, 4E-BP1 可与细胞有丝分裂关键调控分子 PLK1 相互作用, 同时可在体外磷酸化 4E-BP1^[24]。

4 4E-BP1 与细胞凋亡

抗癌药 Enzastaurin 可抑制 Akt/mTOR 信号通路中蛋白的磷酸化, 包括对 4E-BP1 中 T37/46、S65 和 T70 等多个位点磷酸化的抑制作用^[25], 由此增加了 eIF4E 与 4E-BP1 的结合, 相应地减少了 eIF4E 与 eIF4G 的结合, 抑制 eIF4F 翻译起始复合物的形成。另一方面, eIF4E 表达上调和 4E-BP1 表达下调会选择性地降低癌细胞对 Enzastaurin 诱导细胞凋亡的敏感性。敲低 4E-BP1 将阻止 Enzastaurin 诱发的细胞凋亡。4E-BP1 可能是通过 PI3K/Akt/mTOR 通路来参与细胞凋亡的调控。当 mTOR 通路被抑制时, 细胞凋亡相关的 Bim、Bid、

p-Bad 和 Caspase3 蛋白表达上调, 而 Bcl-2 和 ERK 蛋白水平明显下调^[26]。Bax 基因与 Bim 基因是 BH 家族成员, 属于 Bcl-2 家族中的促凋亡基因。Bim 可以直接激活 Bax 诱发细胞色素 C 释放, 是依赖线粒体途径的细胞凋亡通路的核心^[27,28]。

细胞对肿瘤坏死因子 α 相关死亡诱导配体 (TRAIL) 的反应之一就是控制蛋白的合成。有研究报道, 当 4E-BP1 的表达水平降低时, TRAIL 诱发凋亡也相应受到抑制^[29]。

5 4E-BP1 与肿瘤细胞侵袭和预后的相关性

PI3K/Akt/mTOR 和/或 RAS/RAF/MEK/ERK 通路的多处激活是在人类癌症发生的常见现象。肿瘤细胞中, 4E-BP1 频繁地被其上游 PI3K/AKT 信号通路和 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路磷酸化, 导致 4E-BP1 从 eIF4E 上解离下来, 4E-BP1 功能失活同时游离的 eIF4E 增多。在各种人类肿瘤细胞中经常可以观察到 eIF4E 的过表达。4E-BP1 高度磷酸化或表达增加与肿瘤恶性进展相关联, 提示预后差^[30-32], 而去磷酸化的 4E-BP1 已被确定为预测抗肿瘤治疗反应的一个重要生物标志物^[14]。

Snail1 是一种锌指转录因子, 作为关键的转录阻遏物起作用, 抑制 E-钙粘蛋白表达^[33]。E-钙粘蛋白是介导上皮细胞间连接的一种跨膜糖蛋白。在胚胎发育过程期间, E-钙粘蛋白的下调是上皮-间充质细胞转换 (EMT) 的标志^[34]。EMT 期间, 上皮性肿瘤细胞失去其上皮的极性同时彼此粘附的上皮细胞转变成间充质细胞, 转变成具有较强迁移能力和侵袭能力^[35]。过表达的 Snail 或 E-钙粘蛋白表达降低与较高的肿瘤分级、淋巴结转移、肿瘤复发等密切相关, 并提示各种癌症患者临床预后差^[35]。4E-BP1 的功能缺失能激活帽状结构依赖翻译, 选择性地上调 Snail 表达来增强 EMT 功能, 增强细胞迁移、侵袭和转移能力。4E-BP1 表达减少导致 EMT 发生, Snail 的表达上调, 促进癌症细胞迁移、侵袭和转移。在直肠癌、结肠癌、乳腺癌和其他一些癌症中, 4E-BP1 的表达已被证明是与肿瘤进展成反比的^[32,36]。去磷酸化的 4E-BP1 抑制 Snail 的表达与肿瘤细胞迁移和侵袭。磷酸化状态的 4E-BP1 能够调节 Snail 的表达及其活性。

磷酸化的 4E-BP1 还与乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌和黑色素瘤的预后相关^[37,38]。4E-BP1

总蛋白的表达水平(而不是磷酸化的4E-BP1)与胃肠道癌症的严重程度呈正相关^[39]。4E-BP1表达下降会导致HepG2细胞和HeLa细胞中多倍体和异常有丝分裂的增加^[24]。

4E-BP1可调节脑胶质瘤对化疗药物卡莫司汀的敏感性。4E-BP1在耐药的SWOZ2-BCNU脑胶质瘤细胞中的表达显著低于SWOZ2细胞株。此外,用siRNA下调4E-BP1后能显著影响SWOZ2和U251细胞对卡莫司汀(BCNU)的敏感性。回转4E-BP1的质粒能够恢复这种敏感性。4E-BP1通过PI3K/Akt/mTOR-依赖通路来调控人脑胶质瘤细胞对化疗药物的敏感性^[40]。

6 4E-BP1的研究展望

目前已有的信息表明4E-BP1是一个调控细胞增殖等的多功能蛋白,还可能是逆转肿瘤细胞耐药的潜在药物作用靶标。加强对4E-BP1作用机制特别是其相互作用蛋白的研究,可以拓宽我们对肿瘤发生发展和对药物治疗敏感性机制的认识,并且为耐药肿瘤治疗新措施的研究提供思路。

关于4E-BP1在细胞周期和细胞凋亡中的调控作用机制,目前还不是很清楚,其作用是通过调控上述过程中的某些关键蛋白的翻译活性还是其它新的机制,还有待更深入的研究阐明。4E-BP1除已知与eIF4G竞争性结合eIF4E分子的作用机制外,对其其它生化功能目前还知之甚少,还需要通过结构生物学等手段等,去解析其作用分子机制。

参考文献:

[1] Peter D, Igreja C, Weber R, et al. Molecular architecture of 4E-BP translational inhibitors bound to eIF4E[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(6):1074-1087.

[2] Lv C, Wu C, Zhou YH, et al. Alpha lipoic acid modulated high glucose-induced rat mesangial cell dysfunction via mTOR/p70S6K/4E-BP1 pathway[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014:658589.

[3] Park SH, Kim BR, Lee JH, et al. GABARBP down-regulates HIF-1 α expression through the VEGFR-2 and PI3K/mTOR/4E-BP1 pathways[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(7):1506-1513.

[4] Li M, Wang J, Yang L, et al. eRF3b, a biomarker for hepatocellular carcinoma, influences cell cycle and phosphorylation status of 4E-BP1[J]. *PLoS one*, 2014, 9(1):e86371.

[5] Chauvin C, Salhi S, Jean O. Human eukaryotic release factor 3a depletion causes cell cycle arrest at G1 phase

through inhibition of the mTOR pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(16):5619-5629.

- [6] Hsieh AC, Costa M, Zollo O, et al. Genetic dissection of the oncogenic mTOR pathway reveals druggable addiction to translational control via 4EBP-eIF4E[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(3):249-261.
- [7] Bellacosa A, Kumar CC, Cristofano A, et al. Activation of AKT kinases in cancer: implications for therapeutic targeting[J]. *Adv Cancer Res*, 2005, 94:29-86.
- [8] Dangelmaier C, Manne BK, Liverani E, et al. PDK1 selectively phosphorylates Thr(308) on Akt and contributes to human platelet functional responses[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(3):508-517.
- [9] Yung HW, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Regulation of AKT phosphorylation at Ser473 and Thr308 by endoplasmic reticulum stress modulates substrate specificity in a severity dependent manner[J]. *PLoS one*, 2011, 6(3):e17894.
- [10] Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex[J]. *Science*, 2005, 307(5712):1098-1101.
- [11] An J, Yang DY, Xu QZ, et al. DNA-dependent protein kinase catalytic subunit modulates the stability of c-Myc oncoprotein[J]. *Mol Cancer*, 2008, 7:32.
- [12] Halaby MJ, Hibma JC, He J, et al. ATM protein kinase mediates full activation of Akt and regulates glucose transporter 4 translocation by insulin in muscle cells[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(8):1555-1563.
- [13] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2):274-293.
- [14] She QB, Halilovic E, Ye Q, et al. 4E-BP1 is a key effector of the oncogenic activation of the AKT and ERK signaling pathways that integrates their function in tumors[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(1):39-51.
- [15] Liu Y, Vertommen D, Rider MH, et al. Mammalian target of rapamycin-independent S6K1 and 4E-BP1 phosphorylation during contraction in rat skeletal muscle[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(9):1877-1886.
- [16] Rolli-Derkinderen M, Machavoine F, Baraban JM, et al. ERK and p38 inhibit the expression of 4E-BP1 repressor of translation through induction of Egr-1[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(21):18859-18867.
- [17] Liu J, Stevens PD, Eshleman NE, et al. Protein phosphatase PPM1G regulates protein translation and cell growth by dephosphorylating 4E binding protein 1 (4E-BP1)[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(32):23225-23233.
- [18] Cohen JD, Gard JM, Nagle RB, et al. ERK crosstalks with 4EBP1 to activate cyclin D1 translation during quinol-thioether-induced tuberous sclerosis renal cell carcinoma[J]. *Toxicol Sci*, 2011, 124(1):75-87.
- [19] Liu L, Li F, Cardelli JA, et al. Rapamycin inhibits cell motility by suppression of mTOR-mediated S6K1 and 4E-BP1 pathways[J]. *Oncogene*, 2006, 25(53):7029-7040.

- [20] Liu L, Chen L, Chung J, et al. Rapamycin inhibits F-actin reorganization and phosphorylation of focal adhesion proteins[J]. *Oncogene*, 2008, 27(37):4998-5010.
- [21] Chen L, Liu L, Luo Y, et al. MAPK and mTOR pathways are involved in cadmium-induced neuronal apoptosis[J]. *J Neurochem*, 2008, 105(1):251-261.
- [22] Ornelas IM, Silva TM, Fragel-Madeira L, et al. Inhibition of PI3K/Akt pathway impairs G2/M transition of cell cycle in late developing progenitors of the avian embryo retina[J]. *PloS one*, 2013, 8(1):e53517.
- [23] Ramirez-Valle F, Badura ML, Braunstein S, et al. Mitotic raptor promotes mTORC1 activity, G(2)/M cell cycle progression, and internal ribosome entry site-mediated mRNA translation[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(13):3151-3164.
- [24] Shang ZF, Yu L, Li B, et al. 4E-BP1 participates in maintaining spindle integrity and genomic stability via interacting with PLK1[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(18):3463-3471.
- [25] Dumstorf CA, Konicek BW, McNulty AM, et al. Modulation of 4E-BP1 function as a critical determinant of enzalutamide-induced apoptosis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(12):3158-3163.
- [26] Zhao L, Teng B, Wen L, et al. mTOR inhibitor AZD8055 inhibits proliferation and induces apoptosis in laryngeal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(2):337-347.
- [27] Zamorano S, Rojas-Rivera D, Lisbona F, et al. A BAX/BAK and cyclophilin D-independent intrinsic apoptosis pathway[J]. *PloS one*, 2012, 7(6):e37782.
- [28] Gogada R, Yadav N, Liu J, et al. Bim, a proapoptotic protein, up-regulated via transcription factor E2F1-dependent mechanism, functions as a prosurvival molecule in cancer[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(1):368-381.
- [29] Chakravarthy R, Clemens MJ, Pirianov G, et al. Role of the eIF4E binding protein 4E-BP1 in regulation of the sensitivity of human pancreatic cancer cells to TRAIL and celestrol-induced apoptosis[J]. *Biol Cell*, 2013, 105(9):414-429.
- [30] Silvera D, Formenti SC, Schneider RJ. Translational control in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(4):254-266.
- [31] Armengol G, Rojo F, Castellvi J, et al. 4E-binding protein 1: a key molecular "funnel factor" in human cancer with clinical implications[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16):7551-7555.
- [32] Kim YY, Von Weyern L, Larsson O, et al. Eukaryotic initiation factor 4E binding protein family of proteins: sentinels at a translational control checkpoint in lung tumor defense[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21):8455-8462.
- [33] Battle E, Sancho E, Franci C, et al. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(2):84-89.
- [34] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871-890.
- [35] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420-1428.
- [36] Avdulov S, Li S, Michalek V, et al. Activation of translation complex eIF4F is essential for the genesis and maintenance of the malignant phenotype in human mammary epithelial cells[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(6):553-563.
- [37] Korkolopoulou P, Levidou G, El-Habr EA, et al. Phosphorylated 4E-binding protein 1 (p-4E-BP1): a novel prognostic marker in human astrocytomas[J]. *Histopathology*, 2012, 61(2):293-305.
- [38] O'Reilly KE, Warycha M, Davies MA, et al. Phosphorylated 4E-BP1 is associated with poor survival in melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(8):2872-2878.
- [39] Martin ME, Perez MI, Redondo C, et al. 4E binding protein 1 expression is inversely correlated to the progression of gastrointestinal cancers[J]. *Int Biochem Cell Biol*, 2000, 32(6):633-642.
- [40] Zhu HL, Xie SM, Fang M, et al. 4E-BP1 regulates the sensitivity of human glioma cells to chemotherapy through PI3K/Akt/mTOR-independent pathway[J]. *Neuropathology*, 2014, 34(3):227-235.