

• 综 述 •

ATF4 在中枢神经系统疾病发展中的作用及其研究进展

张楠 董晓宇

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)01-0093-09

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.01.018

转录激活因子 4 (Activating transcription factor 4, ATF4) 具有碱性亮氨酸拉链结构域 (Basic region leucine zipper, bZip), 属于 ATF/环磷酸腺苷单磷酸 (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 家族。作为参与内质网应激 (Endoplasmic reticulum stress, ERS) 通路的主要蛋白, 近年来受到广泛关注。有研究发现 ATF4 控制着内质网应激、氧化应激、线粒体自噬、炎症反应、铁死亡、突触可塑性等多种过程, 在各种病理生理的进程中具有多方面的作用。本研究就 ATF4 在不同中枢神经系统疾病中的治疗潜力展开综述。

1 ATF4 概述

1.1 ATF4 的结构特征

激活转录因子 (ATFs) 是一类通过识别和结合 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 来激活基因表达的转录因子。ATFs 的不同类型包括 ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF5, ATF6 和 ATF7^[1]。人类的 ATF4 基因位于 22 号染色体上的 q13.1, 基因长度约为 2122 bp^[2]。人类的 ATF4mRNA 在多种组织和肿瘤细胞株中均广泛表达, 其结构包括位于非编码区 (5' Untranslated Region, 5'UTR) 的 3 个短的开放阅读框 (Open reading frames, ORFs), ORFs 参与调控内质网应激 (Endoplasmic reticulum stress, ERS) 和缺氧等应激反应。ATF4 蛋白又称 CREB-2, 由 351 个氨基酸组成, 含有多个功能相关的结构域^[3]: p300/CREB 结合蛋白 (p300/CREB-binding protein, p300/CBP) 相关因子结构域、脯氨酸-4 羟化酶 (Prolyl 4-hydroxylase, P4H) 结构域、氧依赖降解结构域、含 β -传导素重复结构的蛋白基序以及碱性区域亮氨酸拉链 (Basic region-leucine zipper, bZip)。ATF4 的 N-末端区域表现出差异性, 而 C-末端用于 DNA 结合和二聚化作用的 bZip 结构域是非常保守的^[4]。其中 bZip 结构域外的序列占蛋白质的约 82%, 包含大多数已知的 ATF4 翻译后修饰位点^[1]。同源或异源二聚体的形成使细胞能够协调来自多种途径的信号^[5]。ATF4 是许多具有独特和高度上下文相关功能的异源二聚体 bZip 转录因子的限速成分^[6], 其活性的表达、激

活和持续时间可能是决定细胞命运的重要参数^[7]。

1.2 ATF4 在不同组织中的表达

ATFs 作为细胞基因启动子存在于细胞中, 参与调节与多种细胞生理过程相关的哺乳动物基因的表达^[6], 现有研究发现其在大脑、肝脏、肺、肾脏和心脏等组织中高度表达^[8], 并在维持细胞内稳态中起着重要的作用^[9]。Fagerberg 等人对从 95 个人类个体中分离的组织样本进行了 RNA-seq, 以确定所有蛋白质编码基因的组织特异性, 发现 ATFs 在人体组织中存在差异表达^[10]。在 ATF 家族中 ATF2, ATF4 和 ATF6 在脑组织中大量表达, 而其他 ATF 分子 (ATF1, ATF3, ATF5 和 ATF7) 在脑组织中的表达相对于人体其他组织相对较低^[9]。不同的转录因子在细胞内的定位也不同, ATF1, ATF3, ATF4, ATF6 分布在细胞核, 而 ATF2, ATF5 和 ATF7 在细胞核和细胞质中都有分布^[4]。据报道 ATF4 在许多组织器官中广泛表达并发挥重要作用。Luo 等人的研究表明急性 ERS 通过 ATF4 介导的生长因子受体结合蛋白 10 (Growth factor receptor-bound protein 10, Grb10) 基因复活增加诱导 Grb10 转录, 从而在肝脂肪变性的早期发展中起重要作用^[11]。Klotho (KL) 是由肾脏产生的 1 个长寿基因, 其在慢性肾脏病和急性肾损伤等肾脏疾病中表达严重减少。ATF4 的激活可增强未折叠蛋白反应 (Unfolded protein response, UPR), 使内质网伴侣葡萄糖蛋白 78 (Glucose regulated protein 78, GRP78) 高表达, 增加 Klotho 蛋白的生成, 改善肾间质纤维化^[12]。有研究表明 ATF4 在血流动力学应激条件下通过调节胞质和线粒体产生还原型辅酶 II (Nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate, NADPH) 在心脏中起关键作用, 通过拮抗氧化应激而保护心脏免于衰竭^[13]。ATF4 促进骨髓间充质干细胞 β -连环蛋白 (β -catenin) 表达及成骨分化^[14], 其中 Wntless integration site (Wnt)/ β -catenin 信号传导与骨内稳态密切相关^[15]。Yan 和同事发现 ATF4 缺陷引起具有多方面衰老样表型的严重造血干细胞 (Hematopoietic stem cell, HSC) 缺陷, 并通过调节缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α) 来减少白血病发生^[16]。ATF4 也在多种恶性肿瘤中呈高表达如胃癌^[17]、前列腺癌^[18]、乳腺癌^[19]、结直肠癌^[20]、胰腺癌^[21]、白血病^[22]、肾细胞癌^[23]等 (图 1)。图 1 来源于 <https://www.gtexportal.org>。

1.3 ATF4 的合成与降解

真核翻译起始因子 2 α (Eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (Mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 调控

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目 (No. 2021JH2/10300103)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院神经内科

[张楠 董晓宇 (通信作者)]

ATF4 Gene Expression from GTEx (Release V8)

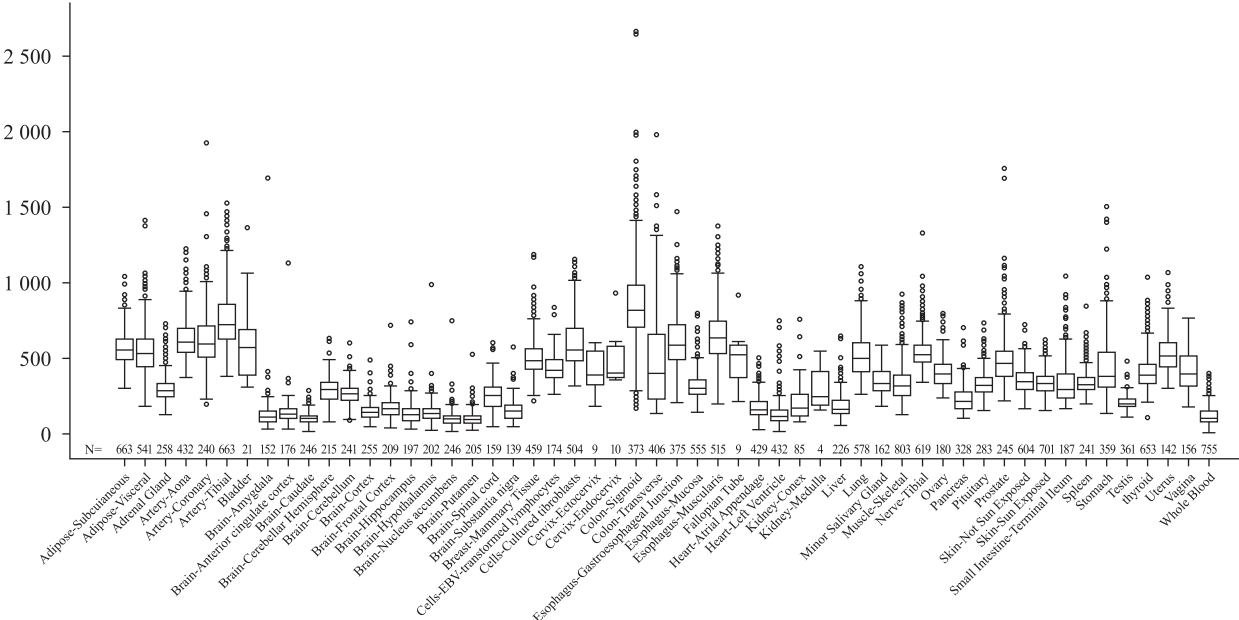


图1 GTEx 数据库截止到 2019 年 8 月的 RNA-seq 数据,基于从 948 个成年个体死后获得的 17382 个组织样本的数据

ATF4 的合成。生理状态下细胞的核糖体翻译机器识别利用 ATF4 mRNA 的 OFR1 阅读框架翻译 ATF4 蛋白,ATF4 mRNA 在细胞中呈低水平表达,而当细胞暴露于各种刺激因素如 ERS、氧化应激、氨基酸缺乏时 eIF2 的 α 亚基发生磷酸化,磷酸化的 eIF2 α 抑制 eIF2B,使 eIF2 \cdot 鸟嘌呤二磷酸核苷(Guanosine diphosphate, GDP)转化为 eIF2 \cdot 三磷酸鸟苷(Guanosine triphosphate, GTP)的比例下降,而且影响下调相应复合体功能,关闭一般性蛋白的翻译,同时核糖体扫描识别旁路 ATF4 mRNA 的 OFR2 阅读框架翻译 ATF4 蛋白。mTOR 则通过上游开放阅读框架(Upstream open reading frame, uORF)控制 ATF4 的翻译,但机制不需要 eIF2 α 的磷酸化^[24]。

mTOR 主要通过 eIF4F 调控来控制一般蛋白质的合成,抑制 mTOR 和 eIF4F 将减少 ATF4 的翻译^[24]。蛋白激酶 A (Protein kinase A, PKA)、核糖体 S6 激酶 2(Ribosomal S6 kinase 2, RSK2)、蛋白激酶 CK2(Protein kinase CK2, CK2)和 RET 酪氨酸激酶(RET tyrosine kinase, RET)则通过磷酸化降解 ATF4^[7, 25-26]。

1.4 ATF4 相关的的信号通路

1.4.1 ERS

ATF 与诸多信号级联反应存在广泛的交联,其中与 ERS 的蛋白激酶受体样内质网激酶(Protein kinase receptor like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/eIF2 信号通路的关联尤为密切^[27]。内质网作为真核细胞最大的膜结合细胞器,负责翻译和组装通往内质网、溶酶体、质膜、细胞外空间和细胞质蛋白子集的蛋白质,参与调控蛋白质合成与加工、脂质合成以及 Ca^{2+} 的储存与释放、启动和维持最佳的免疫应答等多种生理过程^[28-29]。内质网稳态对于控制各种细胞内生理功能至关重要,然而组织微环境改变会引起内质网稳态失衡,称为 ERS,其激活未折叠蛋白反应(Unfolded pro-

tein response, UPR),可促进细胞稳态恢复,也可导致细胞凋亡^[30]。内质网伴侣葡萄糖蛋白 78(Glucose regulated protein 78, GRP78),也被称为 BiP,是 ERS 的关键调节因子。它具有抗凋亡的特性,并能通过结合-释放机制控制跨膜 ERS 传感器[蛋白激酶受体样内质网激酶(Protein kinase receptor like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、需肌醇酶 1(Inositol requiring kinase-1, IRE1)和 ATF6]的激活^[31]。

生理状态下 PERK、IRE1、ATF6 三种感受器蛋白质与 BiP 结合,当错误折叠的蛋白质增多时结合状态解离,为促进蛋白质的正确折叠,GRP78 转而结合未折叠蛋白质,但当 GRP78 达到极限不能彻底清除堆积的蛋白,从而使得细胞损伤不可逆时解离后的三种蛋白激活并作为转录因子启动 UPR 信号级联反应^[32]。IRE1 是一种具有核酸内切酶活性的内质网 I 型跨膜蛋白,当发生 ERS 时发生同源二聚化和自身磷酸化,从而激活核糖核酸酶(Ribonuclease, RNase)结构域^[33]。活化的 IRE1 能剪接 X 盒结合蛋白 1(X-box-binding protein-1, XBP1)前体 mRNA 的部分核苷酸序列,然后翻译成具有活性的 XBP1^[34]。XBP1 是含有 bZip 结构的转录因子,其进入细胞核后能调节 UPR 相关基因的表达^[35]; ATF6 是一种作为内质网 II 型跨膜蛋白的转录因子,当 ERS 发生时 ATF6 以囊泡运输方式从内质网进入到高尔基体,在高尔基体蛋白酶的作用下 ATF6 被切割成转录因子,转移到细胞核之后调节 BiP, GPP94 等相关基因的表达,使内质网压力得以缓解^[36]。PERK 通路是真核生物中最保守的 UPR 通路,最先在胰腺中被发现。ATF4 在 ERS 细胞中的表达依赖 PERK 介导的 eIF2 α 磷酸化^[37]。哺乳动物有 4 种 eIF2 α 激酶:一般对照非抑制性 2 激酶、血红素调节抑制刺激酶、PERK 和双链 RNA 依赖性蛋白激酶^[38]。一旦发生 UPR, PERK 通过激活下游 eIF2 α 来减缓新生蛋白的合成,从而减少未折叠蛋白在内质网上的蓄积^[39]。因为 ATF4 在

其 5' 非翻译区具有上游开放阅读框。在正常情况下这些上游开放阅读框阻止了 ATF4 的翻译,但是当 eIF2 α 被磷酸化时能促使核糖体结合到 ATF4 的开放阅读框,诱导 ATF4 mRNA 的表达,增加 ATF4 的翻译。磷酸化的 eIF2 α 又可促进 ATF4 以及增强子结合蛋白同源蛋白(Enhancer binding protein homologous protein, CHOP)等蛋白的表达,引起一系列生理过程^[40]。然而,过多的 ERS 通过 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路会引起神经元损伤^[41]。当轻中度 ERS 发生时 UPR 和 ATF4 介导的蛋白质如帕金蛋白(Parkin protein, Parkin)可以保护细胞,然而在严重 ERS 的情况下 eIF2 α -ATF4-CHOP 途径被激活,最终导致细胞凋亡^[42-43]。eIF2 α 磷酸化下调其他蛋白质 mRNA 的翻译,而上调 ATF4 蛋白的翻译。综合应激反应可以在细胞中产生两种相互矛盾的结果:促进生存或凋亡^[27]。CHOP 又称生长停滞和 DNA 损伤诱导基因,是 ERS 诱导凋亡的重要指标,可以上调 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl2)关联 X 蛋白(Bcl2 associated X protein, Bax)/Bcl2 比率和半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(CysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase)-3 切割^[44-45]。CHOP 的另 1 个靶基因是生长抑制和 DNA 损伤诱导 34 蛋白(Growth arrest and DNA damage 34, GADD34), GADD34 能诱导蛋白磷酸酯酶-1(Protein phosphatase 1, PP1)的调节亚单位活化,使 eIF2 α 发生去磷酸化,从而在 ERS 过程中与 PERK 共同调控蛋白质的合成^[46-47]。

1.4.2 其他相关通路

除了作为 ERS 的主要成员,ATF4 还被发现参与氧化应激、线粒体自噬、炎症反应、铁死亡、突触可塑性等多种过程。ATF4 是一种氧化还原调控的转录激活因子,在氧化应激过程中表达。有文献报道,在血液动力学应激条件下 ATF4 通过控制细胞质和线粒体还原型辅酶 II (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的产生在心脏中起关键作用^[13]。核因子 E2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是氧化应激反应的主要调节因子,在诱导细胞抗氧化反应中起重要作用。ATF4 通过触发 PERK 激活 Nrf2,刺激 Nrf2 快速表达,这增强了 Nrf2 的抗氧化反应和细胞保护功能^[48]。线粒体自噬是细胞通过溶酶体选择性地消除线粒体的过程,是保证线粒体质量的重要机制^[49]。磷酸酶和张力蛋白质磷酸酶基因(Phosphatase and tensin homolog, PTEN)诱导假定激酶 1(PTEN induced putative kinase 1)/Parkin 是线粒体自噬的调节因子,有证据表明 ATF4 可以通过促进线粒体自噬的调节因子 Parkin 表达来促进线粒体自噬活性^[50]。B'Chir 等人的研究表明,ATF4 通过调控许多参与自噬体形成、扩张和功能发挥的基因表达而在应激诱导的凋亡中发挥作用。缺氧状态下 PERK 诱导的 ATF4 增加了微管相关蛋白 1 轻链 3 β 和自噬相关基因 5 等基本自噬基因的转录^[51]。以 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, M6A)依赖的方式靶向 ATF4 诱导的自噬被认为是协同谷氨酰胺溶解靶向治疗癌症的一种新策略^[52]。突触可塑性是突触在形态、结构和功能上的可变性和可修饰性,与神经系统的发育和学习记忆等脑的高级功能

密切相关。有研究报道 ATF4 可以对突触可塑性进行调控^[53-54]。Pasini 等人使用慢病毒递送的短发夹 RNA(Short hairpin RNA, shRNA)在体外和体内特异性下调啮齿动物神经元中的 ATF4 表达,导致了小鼠长时程增强作用和长期抑郁的严重损害,并由此得出 ATF4 是突触可塑性和记忆所必需的生理状态的关键调节因子的结论^[55]。eIF2 α 介导的 PERK 抑制通过抑制核苷酸寡聚结合域蛋白(Nucleotide binding oligomerization domain, NOD)样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体来减少 Caspase-1 活化和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)成熟,表明 ERS 参与了 NLRP3 炎症小体的活化^[56]。据报道 ERS 和铁死亡之间联系密切,铁死亡的诱导剂激活 ERS 反应^[57],并且铁营养剂青蒿琥酯(Artesunate, ART)增强 ATF4 下游基因的表达^[58]。ATF4 的上调减轻了铁诱导的自噬功能不良和铁死亡,而 ATF4 表达的沉默损害了自噬,并导致线粒体活性氧(Reactive oxygen species, ROS)产生和铁死亡增加^[59](图 2)。

2 ATF4 与中枢神经系统相关疾病

2.1 ATF4 与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中占有所有脑卒中病例的约 87%^[60],由于病死率、残疾率非常高,严重影响个人健康,给社会和经济带来巨大负担^[61]。缺血性脑卒中目前最有效的治疗是美国食品和药物管理局(Food and drug administration, FDA)批准的组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(Tissue-type plasminogen activator, t-PA)静脉溶栓^[62]。但是由于缺血性脑卒中的复杂病理学,治疗过程中恢复供血的大脑可能会伴随严重的病理损伤如脑水肿、脑内出血和神经元死亡,这种现象被称为大脑局部缺血再灌注损伤(Ischemia-reperfusion injury, CIRI)^[63]。

许多研究已经证实 ERS 诱导的凋亡在缺血性脑卒中中起着至关重要的作用^[64-65]。Ke 等人通过生物信息学分析探讨大鼠脑缺血再灌注损伤相关的关键基因,发现 ATF4 可能影响 CIRI 的发生和进展^[66]。Hadley 等人对雄性 Wistar 大鼠进行假性或 10 min 的短暂性全脑缺血,显微解剖 CA1 和 CA3 区,分析再灌注 3 和 12 h 后定量 ERS 蛋白表达水平,结果提示 CA3 神经元缺血后再灌注 3h ERS 蛋白(p-eIF2 α 和 ATF4)表达水平降低,CA1 神经元缺血后再灌注 12 h ERS 蛋白表达水平升高^[67]。He 等人将腺病毒相关病毒和小干扰 RNA(Small interfering RNA, siRNA)分别注射到大脑中动脉梗阻模型(Middle cerebral artery occlusion model, MACO)大鼠体内过表达和敲低 ATF4 的表达,发现腺病毒相关病毒诱导的 ATF4 过表达对 CIRI 有保护作用,能够减少脑梗死体积,上调 Parkin 的表达,增强线粒体自噬活性并抑制 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应^[68]。Dhir 等人发现 eIF2 α -ATF4-CHOP 活化在大脑局部缺血中起着至关重要的作用^[69]。柄花素的磺化衍生物芒柄花素-3-磺酸钠(Sodium formononetin-3'-sulphonate, Sul-F)是一种治疗缺血性脑卒中的潜在有效药物,通过抑制 eIF2 α -ATF4-CHOP 信号通路来抑制 ERS 介导的缺血半暗带细胞凋亡,从而减

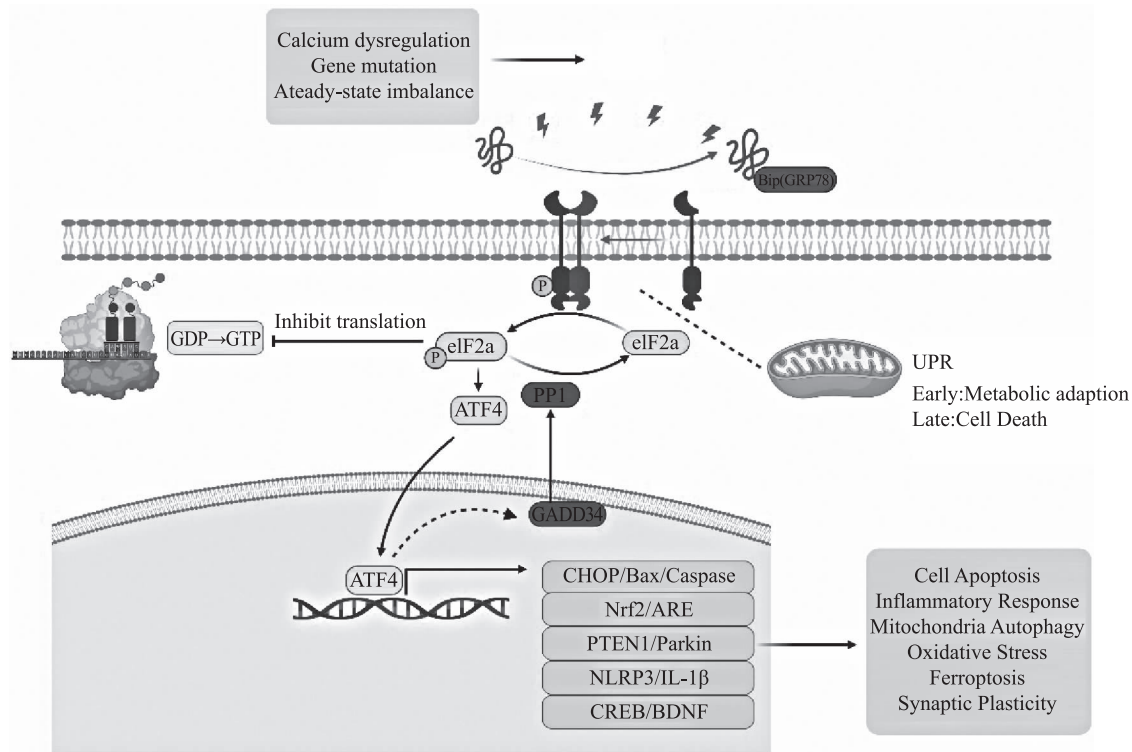


图 2 ATF4 参与的部分信号通路

轻 CIRI^[70]。有研究发现褪黑激素可防止大脑 CIRI,而神经保护的机制与抑制氧化应激来减弱上调的 ATF4 水平,进而促进抗凋亡作用有关^[71]。Apelin 在缺血性脑卒中中发挥保护作用,有助于脑卒中后恢复。据报道 Apelin-13 通过减弱 eIF2 α -ATF4-CHOP 介导的神经元凋亡对 CIRI 发挥保护作用^[63]。香叶醇被发现可以减少 CIRI 引起的神经损伤和凋亡的发生,其机制可能与 ERS 相关的 PERK-ATF4-CHOP 信号通路有关^[72]。伏替西汀是一种多模式抗抑郁药物,平衡并抑制 5-羟色胺转运体。Emam 等人发现伏替西汀通过抑制大鼠局灶性 CIRI 后的 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号通路来减轻神经元损伤^[73]。上述研究结果提示 ATF4 在缺血性脑卒中的发生发展过程中发挥着重要作用。

2.2 ATF4 与神经退行性疾病

包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)等疾病在内的神经退行性疾病,其病理学特征包括错误折叠的蛋白质在大脑中的积累,导致 ERS 诱导的神经元凋亡^[74-75]。内质网功能的紊乱被认为是导致异常蛋白质聚集的原因^[76-77]。在 1 个单一的高通量筛选集中在神经退行性疾病的研究中相互作用组图谱提供了 1 个神经退行性疾病蛋白质网络,提示 ATF4 蛋白与神经退行性疾病有关^[78]。

2.2.1 ATF4 与 AD

AD 是最常见的痴呆类型, 占有痴呆患者的 60%~80%^[79]。AD 是发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,给社会

和家庭带来了沉重的负担^[80-81]。目前还没有有效的治疗方法来减缓、治疗或逆转 AD,因此对 AD 的早发现、早诊断显得尤为重要。

有文献报道 ATF4 可作为 AD 治疗的新靶点,ATF4 在单独的神经元或大脑区域的精细调节可能有利于 AD 的治疗^[82]。Ohno 等人发现 AD 患者大脑轴突中 ATF4 蛋白和 mRNA 水平高于健康对照组^[83]。Pasini 等人通过 ATF4 敲除小鼠模型,印证了 ATF4 在突触可塑性和记忆改善中的重要作用^[55]。有研究发现 ATF4 通过参与 eIF2 α 磷酸化调控的过程进而增加 β -淀粉样前体蛋白酶 1 (Beta-secretase 1, BACE1) 的活性^[84]。Hayakawa 等人发现 GADD34 通过抑制 eIF2 磷酸化来改善 AD 模型小鼠的认知功能^[85]。Baleriola 等人也得出了相似的结论,发现轴突合成的 ATF4 通过脑区传递神经退行性变信号,AD 患者脑内轴突 eIF2 α 和 ATF4 水平升高,敲除轴突 ATF4 mRNA 可减少体内 A β 1-42 诱导的神经退行性疾病^[86]。应激调节的异二聚体转录复合体如 CHOP/ATF4 诱导神经元产生死亡蛋白 TRIB3 家族调控蛋白 3 (Tribbles Homolog 3, Trib3)^[87], Trib3 在包括 AD 在内的多种神经退行性疾病中发挥重要作用^[88-89]。Yang 等人从 ERS、凋亡、神经炎症、氧化应激和自噬几个方面总结了 ATF4s 在 AD 发病中的潜在作用,证明 ATF4 通过调节 ERS 和调节 A β 的积累而参与 AD 的进展^[9]。有文献报道在 AD 中抑制 ERS 可促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型的转化,进而减轻炎症反应^[90]。在 5 个家族性基因突变的 APP/PS1 AD 转基因模型 (Transgenic mice with five familial Alzheimer's disease, 5 \times FAD) 小鼠中 PERK 基因单倍剂量不足可以抑制 ATF4 的表达并促进 CREB 的表达,改善

AD 小鼠记忆功能缺陷, CREB 对突触可塑性相关基因如脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达有促进作用^[91]。Sen 等人则发现 PERK 的过度激活可以抑制 CREB 的活性和突触后密度蛋白 95 抗体 (Post-synaptic density protein-95, PAD-95) 的表达, 从而导致突触棘丢失, 说明 PERK-eIF2 α -ATF4 信号的激活可能是突触可塑性、学习和记忆过程的负调控机制^[92]。以上研究结果充分证实了 ATF4 在 AD 中的调控作用。

2.2.2 ATF4 与 PD

PD 是我国中老年人中第二大常见的中枢神经系统变性疾病, 临床主要表现为静止性震颤、动作迟缓、肌强直、姿势步态不稳等运动障碍症状^[93]。根据起病方式 PD 分为散发性和家族性, 其中以散发性多见。大脑黑质特定区域多巴胺能神经元的丢失和神经元内 α 突触核蛋白错误折叠聚集形成的路易体被认为是 PD 的神经病理学特征^[94]。

有研究发现 ATF4 与 PD 的疾病进展密切相关。Sun 等人所研究的人类 PD 脑切片中近半数切片含有近 80% 的神经黑色素阳性神经元, 这些神经元都显示出强烈的 ATF4 免疫染色, 其余 50% 的切片显示 ATF4 染色与对照脑一致。PD 平均病程显著影响 ATF4 表达, PD 病程越长, ATF4 表达水平越高^[95]。Gorbatyuk 等人对大鼠 α 突触核病进展的研究表明, PD 进展期间发生的 ATF4 水平升高与酪氨酸羟化酶 (Tyrosine hydroxylase, TH) 阳性细胞的丢失、多巴胺水平的降低和行为缺陷的增加有关^[96]。Wu 及其同事指出, ATF4 对于上调 ERS 抑制剂 Salubrinal 介导的针对鱼藤酮诱导的多巴胺能细胞死亡所发挥的保护作用有至关重要的作用^[97]。Demmings 等人通过建立 PD 的细胞模型, 发现 ATF4 能够减少 6-OHDA 或 MPP⁺ 诱导的细胞死亡, 促进细胞存活, 表明 ATF4 是 PD 的潜在治疗靶点^[98]。Ham 及同事利用培养的小鼠多巴胺能神经元揭示了铁螯合剂地拉西罗诱导神经保护的新机制, 发现 ATF4 激活的 Parkin 诱导有助于地拉西罗发挥对 PD 细胞的保护作用^[99]。阿扑吗啡是一种非选择性的多巴胺受体激动剂, 已被用于 PD 的临床治疗。Hara 等人发现阿扑吗啡通过抑制应激活化蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 ATF4 信号通路来发挥神经保护作用^[100]。

2.2.3 ATF4 与肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

ALS 是一种进行性麻痹性疾病, 涉及脊髓腹角、大部分脑干和大脑皮层运动神经元的选择性变性^[101]。在几乎所有 ALS 病例中运动神经元都携带 TAR DNA binding protein-43 (TDP-43) 蛋白的胞浆包涵体。部分携带超氧化物歧化酶 1 (Superoxide dismutase 1, SOD1) 和 Fused in sarcoma/translocated in liposarcoma (FUS) 单基因性突变的患者, 在致病性内含物中分别发现了 SOD1 和 FUS 蛋白^[102]。

有研究发现, ALS 相关的突变 FUS 蛋白在运动神经元中从细胞核向细胞质的易位与 ERS 和高尔基体断裂有关^[103]。Matus 等人强化了 ERS 是 ALS 发病机制中 1 个关键事件的概念, 并将 ATF4 确定为未来治疗干预发展的 1 个新靶点。他们发现 SOD1 突变小鼠中 ATF4 表达水平的下

降可能通过降低包括 CHOP 在内的凋亡成分的水平来预防 ALS^[104]。Luan 等人利用表达人类 TDP-43 蛋白的 Ribosomal RNA large subunit methyltransferase K (RNL58) 转基因小鼠模型, 使用定量聚合酶链反应 (Quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 阵列分析发现包括 ATF4 在内的几种关键整合应激反应蛋白在疾病发作之前在 RNL58 小鼠的皮层中上调^[105]。

2.3 ATF4 与中枢神经系统肿瘤

多形性胶质细胞瘤 (Glioblastoma multiforme, GBM) 是人类发现的最具侵袭性的癌症之一, 也是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤^[106]。GBM 占有胶质瘤的 57% 和原发性中枢神经系统恶性肿瘤的 48%^[107]。尽管几十年来在手术、放疗和化疗方面的努力和进步, GBM 患者的预后仍然不令人满意^[108]。

Peñaranda 等人使用含有来自 148 例原发性 GBM 患者的标本的组织微阵列 (Tissue microarray, TMA) 来检验 BiP/GRP78, ATF4 和 XBP1 的表达水平, 针对 TMA 的原发性 GBM 标本中 UPR 生物标志物表达水平的评估显示高水平的 ATF4 与初治患者的不良预后相关^[109]。Chen 等人得出了相似的结论, 发现在 GBM 标本中 ATF4 依赖性果糖分解是维持 GBM 生长所必需的, 并且 ATF4 是 GBM 患者的不良预后指标, 突出 ATF4 作为 GBM 的代谢特征和潜在的治疗靶点^[110]。已有文献报道 ATF4 促进肿瘤介导的神经毒性和肿瘤血管生成, 并可以通过铁死亡诱导剂爱拉斯汀 (Erastin) 和 GSH 过氧化物酶 4 抑制剂 (Ras selective lethal 3, RSL3) 来缓解。因此, ATF4 是肿瘤细胞抗肿瘤策略和诱导铁死亡的重要靶点^[111]。ATF4 的过度表达被认为可以增强癌细胞对铁死亡的易感性^[112]。Xu 等人再次验证了这一结论。为了揭示七氟醚 (Sevoflurane, Sev) 诱导胶质瘤细胞铁死亡的确切途径, 他们筛选了差异表达的基因, 提示 Sev 以剂量依赖性方式增强 ATF4 的 mRNA 和蛋白质表达水平, 通过上调 ATF4-谷胱甘肽特异性 γ -谷氨酰环转移酶 1 (Glutamine- α -ketoglutarate amidotransferase 1, CHAC1) 通路来激活铁死亡, 抑制了胶质瘤细胞的增殖^[113]。选择性赖氨酸特异性组蛋白脱甲基酶 1 (Lysine specific demethylase 1, LSD1) 抑制剂被证实可以通过放松对保护性 ATF4 依赖性综合应激反应的调节, 影响胶质母细胞瘤的肿瘤发生学^[114]。文献报道光辉霉素 (Mithramycin A, MMA) 通过 ATF4 和细胞色素 C 在 GBM 细胞中诱导细胞死亡^[115]。Liu 等人发现泛素激活酶 E1 (Ubiquitin-activating enzyme 1, UBA1) 抑制剂 TAK-243 在 GBM 细胞系、原代细胞和人源肿瘤异种移植 (Patient derived tumor xenograft, PDX) 动物模型中表现出良好的抗肿瘤活性, 可以激活 PERK/ATF4 和 IRE1 α /X 盒结合蛋白 (X-box binding protein, XBP) 信号轴, 进而诱导 GBM 的细胞凋亡^[116]。替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 是恶性胶质瘤的一线治疗药物, ATF4 被发现可以增强人类神经胶质瘤中的 TMZ 的化学抗性^[117]。Zielke 等人探讨了胶质母细胞瘤细胞中自噬细胞死亡 (Autophagic cell death, ACD) 触发化合物洛哌丁胺的自噬诱导机制, 发现化合物洛哌丁胺触发的网状细胞吞噬依赖于 ATF4^[118]。

2.4 ATF4 与中枢神经系统其他疾病

Yu 等人发现 ATF4 介导的线粒体未折叠蛋白反应(Mitochondrial unfolded protein response, mtUPR)可能通过减少活性氧(Reactive oxygen species, ROS)介导的活化来延缓凋亡途径的级联氧化应激,从而减轻癫痫发作诱导的应激损伤^[119]。有文献报道 PERK 通过激活 ATF4 进而协同刺激视神经损伤后轴突再生和神经退行性转录程序^[120]。Sbodio 等人对 HD 发病机制的研究发现,ATF4 作为细胞内氨基酸稳态的主要调节因子,功能障碍对分子神经退行性变有重要作用。他们提出在细胞中氧化应激持续或超过一定水平的条件下 ATF4 失去了恢复细胞反应和体内平衡的能力。这意味着 HD 患者可能受益于 ATF4 活性的恢复^[121]。

3 结束语

ERS 是目前研究的热点,ATF4 作为 PERK-eIF2 α -ATF4 信号通路的重要分子,是中枢神经系统疾病研究进展中的重要分子,并为中枢神经系统疾病的治疗提供了更多的研究方向和思路。随着更多更深入的临床研究的开展,ATF4 蛋白有望成为中枢神经系统疾病的防治突破口和新的治疗靶点,预计可作为中枢神经系统疾病的生化标志物,为神经系统疾病诊断、评价疗效及判断预后提供重要的临床意义。

参 考 文 献

[1] Chen ML, Liu YJ, Yang YQ, et al. Emerging roles of activating transcription factor (ATF) family members in tumorigenesis and immunity; implications in cancer immunotherapy [J]. *Genes Dis*, 2022, 9(4): 981-999.

[2] Ameri K, Harris AL. Activating transcription factor 4 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(1): 14-21.

[3] 陈美艳, 温海霞, 徐恩. 转录激活因子 4 在脑缺血中的作用及其机制 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 28(3): 227-232.

[4] 李琪. 人转录激活因子 (ATF/CREB) 家族 5' 非翻译区内部核糖体进入位点的研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2015.

[5] Li MM, Yao T, Lin WR, et al. Double DAP-seq uncovered synergistic DNA binding of interacting bZip transcription factors [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2600.

[6] Cui AY, Ding D, Li Y. Regulation of hepatic metabolism and cell growth by the ATF/CREB family of transcription factors [J]. *Diabetes*, 2021, 70(3): 653-664.

[7] Pitale PM, Gorbatyuk O, Gorbatyuk M. Neurodegeneration; keeping ATF4 on a tight leash [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 410.

[8] 杨钊, 齐婧姝, 平大冰, 等. 转录激活因子参与器官纤维化的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(4): 739-746.

[9] Yang T, Zhang YH, Chen LX, et al. The potential roles of ATF family in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114544.

[10] Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(2): 397-406.

[11] Luo LP, Jiang WX, Liu H, et al. De-silencing Grb10 contributes

to acute ER stress-induced steatosis in mouse liver [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(4): 285-297.

[12] Li SS, Kong JW, Yu LX, et al. Abnormally decreased renal Klotho is linked to endoplasmic reticulum-associated degradation in mice [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(2): 321-330.

[13] Wang XD, Zhang GY, Dasgupta S, et al. ATF4 protects the heart from failure by antagonizing oxidative stress [J]. *Circ Res*, 2022, 131(1): 91-105.

[14] Yu SB, Zhu K, Lai YM, et al. Atf4 promotes β -catenin expression and osteoblastic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(3): 256-266.

[15] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease; from human mutations to treatments [J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 179-192.

[16] Sun Y, Lin XL, Liu BD, et al. Loss of ATF4 leads to functional aging-like attrition of adult hematopoietic stem cells [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(52): eabj6877.

[17] Feng LF, Li MC, Hu XY, et al. CK1 δ stimulates ubiquitination-dependent proteasomal degradation of ATF4 to promote chemoresistance in gastric cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(10): e587.

[18] Yu Y, Liu B, Li XX, et al. ATF4/CEMP/KC α promotes anoikis resistance by enhancing protective autophagy in prostate cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 46.

[19] WEI W, LI Y, WANG C, et al. Diterpenoid vinigrol specifically activates ATF4/DDIT3-mediated PERK arm of unfolded protein response to drive non-apoptotic death of breast cancer cells [J]. *Pharmacol Res*, 2022: 106285.

[20] Liu LF, Liu TY, Tao WW, et al. Flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don exert antitumor activity in colorectal cancer through inhibited autophagy and promoted apoptosis via ATF4/sestrin2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154007.

[21] Wei LS, Lin Q, Lu YN, et al. Cancer-associated fibroblasts-mediated ATF4 expression promotes malignancy and gemcitabine resistance in pancreatic cancer via the TGF- β 1/SMAD2/3 pathway and ABCC1 transactivation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 334.

[22] Zhang ZJ, Wu QF, Ren AQ, et al. ATF4 renders human T-cell acute lymphoblastic leukemia cell resistance to FGFR1 inhibitors through amino acid metabolic reprogramming [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023.

[23] Kang L, Wang D, Shen T, et al. PDIA4 confers resistance to ferroptosis via induction of ATF4/SLC7A11 in renal cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 193.

[24] Park Y, Reyna-Neyra A, Philippe L, et al. mTORC1 balances cellular amino acid supply with demand for protein synthesis through post-transcriptional control of ATF4 [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6): 1083-1090.

[25] Li TF, Yukata K, Yin G, et al. BMP-2 induces ATF4 phosphorylation in chondrocytes through a COX-2/PGE2 dependent signaling pathway [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3): 481-489.

[26] Bagheri-Yarmand R, Sinha KM, Gururaj AE, et al. A novel dual kinase function of the RET proto-oncogene negatively regulates activating transcription factor 4-mediated apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(18): 11749-11761.

- [27] Neill G, Masson GR. A stay of execution; ATF4 regulation and potential outcomes for the integrated stress response[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1112253.
- [28] Phillips MJ, Voeltz GK. Structure and function of ER membrane contact sites with other organelles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(2): 69-82.
- [29] Di Conza G, Ho PC, Cubillos-Ruiz JR, et al. Control of immune cell function by the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(9): 546-562.
- [30] Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 169-181.
- [31] Hetz C, Zhang KZ, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438.
- [32] Bi XK, Zhang GY, Wang XD, et al. Endoplasmic reticulum chaperone GRP78 protects heart from ischemia/reperfusion injury through Akt activation[J]. *Circ Res*, 2018, 122(11): 1545-1554.
- [33] Adams CJ, Kopp MC, Larburu N, et al. Structure and molecular mechanism of ER stress signaling by the unfolded protein response signal activator IRE1[J]. *Front Mol Biosci*, 2019, 6: 11.
- [34] Kopp MC, Larburu N, Durairaj V, et al. UPR proteins IRE1 and PERK switch BiP from chaperone to ER stress sensor[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(11): 1053-1062.
- [35] Yücel SS, Stelzer W, Lorenzoni A, et al. The metastable XBP1u transmembrane domain defines determinants for intramembrane proteolysis by signal peptide peptidase[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(11): 3087-3099. e11.
- [36] Guo SC, Wehbe A, Syed S, et al. Cerebral glucose metabolism and potential effects on endoplasmic reticulum stress in stroke[J]. *Aging Dis*, 2023, 14(2): 450-467.
- [37] Jones JA, Wei N, Cui H, et al. Nuclear translocation of an aminoacyl-tRNA synthetase may mediate a chronic integrated stress response[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(6): 112632.
- [38] Tweedie A, Nissan T. Hiding in plain sight: formation and function of stress granules during microbial infection of mammalian cells[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 647884.
- [39] Shacham T, Patel C, Lederkremer GZ. PERK pathway and neurodegenerative disease: to inhibit or to activate? [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 354.
- [40] Park SM, Kang TI, So JS. Roles of XBP1s in transcriptional regulation of target genes[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 791.
- [41] Yi SY, Chen K, Zhang LH, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in stress-induced hypothalamic neuronal injury in rats via the PERK-ATF4-CHOP and IRE1-ASK1-JNK pathways[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 190.
- [42] Broz P, von Moltke J, Jones JW, et al. Differential requirement for Caspase-1 autoproteolysis in pathogen-induced cell death and cytokine processing[J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(6): 471-483.
- [43] Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(2): 89-102.
- [44] Cao GS, Zhou HN, Jiang N, et al. YiQiFuMai powder injection ameliorates cerebral ischemia by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5493279.
- [45] Li YY, Zhang YJ, Fu HD, et al. Hes1 knockdown exacerbates ischemic stroke following tMCAO by increasing ER stress-dependent apoptosis via the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(2): 134-142.
- [46] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation [J]. *Science*, 2011, 334(6059): 1081-1086.
- [47] Dedigama-Arachchige PM, Acharige NPN, Pflum MKH. Identification of PP1-Gadd34 substrates involved in the unfolded protein response using K-BIPS, a method for phosphatase substrate identification[J]. *Mol Omics*, 2018, 14(2): 121-133.
- [48] Sarcinelli C, Dragic H, Piecyk M, et al. ATF4-dependent NRF2 transcriptional regulation promotes antioxidant protection during endoplasmic reticulum stress[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 569.
- [49] Strack R. A clearer view of mitophagy[J]. *Nat Methods*, 2020, 17(7): 656.
- [50] Zhang XN, Yuan Y, Jiang L, et al. Endoplasmic reticulum stress induced by tunicamycin and thapsigargin protects against transient ischemic brain injury; involvement of PARK2-dependent mitophagy[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1801-1813.
- [51] Rouschop KMA, van den Beucken T, Dubois L, et al. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 127-141.
- [52] Han ST, Zhu LY, Zhu YR, et al. Targeting ATF4-dependent pro-survival autophagy to synergize glutaminolysis inhibition [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8464-8479.
- [53] Langille JJ, Brown RE. The synaptic theory of memory: a historical survey and reconciliation of recent opposition[J]. *Front Syst Neurosci*, 2018, 12: 52.
- [54] 张腾腾, 涂婉玉, 李晨晨, 等. 脑内 ATF4 对学习记忆的调节作用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45(1): 172-178.
- [55] Pasini S, Corona C, Liu J, et al. Specific downregulation of hippocampal ATF4 reveals a necessary role in synaptic plasticity and memory[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(2): 183-191.
- [56] Han CY, Rho HS, Kim A, et al. FXR inhibits endoplasmic reticulum stress-induced NLRP3 inflammasome in hepatocytes and ameliorates liver injury[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(11): 2985-2999.
- [57] Lee YS, Lee DH, Choudry HA, et al. Ferroptosis-induced endoplasmic reticulum stress: cross-talk between ferroptosis and apoptosis[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1073-1076.
- [58] Chen YY, Zheng SH, Wang ZW, et al. Artesunate restrains maturation of dendritic cells and ameliorates heart transplantation-induced acute rejection in mice through the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 2481907.
- [59] Wang YY, Wang M, Liu YS, et al. Integrated regulation of stress responses, autophagy and survival by altered intracellular Iron stores[J]. *Redox Biol*, 2022, 55: 102407.
- [60] Ajoolabady A, Wang SY, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: from molecular mechanisms to clinical therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.

- [61] Parvez S, Kaushik M, Ali M, et al. Dodging blood brain barrier with “nano” warriors; novel strategy against ischemic stroke [J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 689-719.
- [62] Fukuta T, Asai T, Yanagida Y, et al. Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke [J]. *FASEB J*, 2017, 31(5): 1879-1890.
- [63] Wu F, Qiu J, Fan Y, et al. Apelin-13 attenuates ER stress-mediated neuronal apoptosis by activating *Gai/Gaq*-CK2 signaling in ischemic stroke [J]. *Exp Neurol*, 2018, 302: 136-144.
- [64] Lin YW, Chen TY, Hung CY, et al. Melatonin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 182-192.
- [65] Xu F, Zhang GX, Yin JW, et al. Fluoxetine mitigating late-stage cognition and neurobehavior impairment induced by cerebral ischemia reperfusion injury through inhibiting ERS-mediated neurons apoptosis in the hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 370: 111952.
- [66] Ke H, Zhang XL, Cheng L, et al. Bioinformatic analysis to explore key genes associated with brain ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(10): 945-954.
- [67] Hadley G, Neuhaus AA, Couch Y, et al. The role of the endoplasmic reticulum stress response following cerebral ischemia [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(4): 379-390.
- [68] He Q, Li ZY, Meng CC, et al. Parkin-dependent mitophagy is required for the inhibition of ATF4 on NLRP3 inflammasome activation in cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 897.
- [69] Dhir N, Jain A, Sharma AR, et al. PERK inhibitor, GSK2606414, ameliorates neuropathological damage, memory and motor functional impairments in cerebral ischemia via PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP signaling [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(4): 1177-1192.
- [70] Bai Y, He ZW, Duan WS, et al. Sodium formononetin-3'-sulphonate alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis [J]. *BMC Neurosci*, 2022, 23(1): 74.
- [71] Han Y, Shen XY, Gao ZK, et al. Pre-ischaemic treatment with enriched environment alleviates acute neuronal injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-dependent autophagy and apoptosis [J]. *Neuroscience*, 2023, 513: 14-27.
- [72] Wu Y, Fan XM, Chen S, et al. Geraniol-mediated suppression of endoplasmic reticulum stress protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via the PERK-ATF4-CHOP pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 544.
- [73] Emam AM, Saad MA, Ahmed NA, et al. Vortioxetine mitigates neuronal damage by restricting PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in rats subjected to focal cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Life Sci*, 2021, 283: 119865.
- [74] Schepers W, Hoozemans JJM. The unfolded protein response in neurodegenerative diseases: a neuropathological perspective [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(3): 315-331.
- [75] Roussel BD, Kruppa AJ, Miranda E, et al. Endoplasmic reticulum dysfunction in neurological disease [J]. *The Lancet Neurol*, 2013, 12(1): 105-118.
- [76] Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335.
- [77] Hetz C, Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(8): 477-491.
- [78] Haenig C, Atias N, Taylor AK, et al. Interactome mapping provides a network of neurodegenerative disease proteins and uncovers widespread protein aggregation in affected brains [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(7): 108050.
- [79] Chiong W, Tolchin BD, Bonnie RJ, et al. Decisions with patients and families regarding aducanumab in Alzheimer disease, with recommendations for consent: AAN position statement [J]. *Neurology*, 2021; 10. 1212/WNL. 0000000000013053.
- [80] DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 32.
- [81] Guo ZW, Liu K, Li JP, et al. Disrupted topological organization of functional brain networks in Alzheimer's disease patients with depressive symptoms [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 810.
- [82] Wei N, Zhu LQ, Liu D. ATF4: a novel potential therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1765-1770.
- [83] Ohno M. Roles of eIF2 α kinases in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 22.
- [84] 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.
- [85] Hayakawa-Ogura M, Tana, Nakagawa T, et al. GADD34 suppresses eIF2 α phosphorylation and improves cognitive function in Alzheimer's disease-model mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 654: 112-119.
- [86] Baleriola J, Walker CA, Jean YY, et al. Axonally synthesized ATF4 transmits a neurodegenerative signal across brain regions [J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1159-1172.
- [87] Aimé P, Karuppagounder SS, Rao A, et al. The drug adaptaquin blocks ATF4/CHOP-dependent pro-death Trib3 induction and protects in cellular and mouse models of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 136: 104725.
- [88] Lorenzi M, Altmann A, Gutman B, et al. Susceptibility of brain atrophy to TRIB3 in Alzheimer's disease, evidence from functional prioritization in imaging genetics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(12): 3162-3167.
- [89] Tang ZB, Chen HP, Zhong D, et al. LncRNA RMRP accelerates autophagy-mediated neurons apoptosis through miR-3142/TRIB3 signaling axis in Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2022, 1785: 147884.
- [90] Wang ZY, Vilekar P, Huang JB, et al. Furosemide as a probe molecule for the treatment of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(24): 4152-4168.
- [91] Devi L, Ohno M. PERK mediates eIF2 α phosphorylation responsible for BACE1 elevation, CREB dysfunction and neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(10): 2272-2281.
- [92] Sen T, Gupta R, Kaiser H, et al. Activation of PERK elicits

- memory impairment through inactivation of CREB and down-regulation of PSD95 after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(24): 5900-5911.
- [93] van Vliet EF, Knol MJ, Schifflers RM, et al. Levodopa-loaded nanoparticles for the treatment of Parkinson's disease[J]. *J Control Release*, 2023, 360: 212-224.
- [94] Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2004, 363(9423): 1783-1793.
- [95] Sun XT, Liu J, Cray JF, et al. ATF4 protects against neuronal death in cellular Parkinson's disease models by maintaining levels of parkin[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(6): 2398-2407.
- [96] Gorbatyuk MS, Shabashvili A, Chen WJ, et al. Glucose regulated protein 78 diminishes α -synuclein neurotoxicity in a rat model of Parkinson disease[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(7): 1327-1337.
- [97] Wu L, Luo N, Zhao HR, et al. Salubrinal protects against rotenone-induced SH-SY5Y cell death via ATF4-parkin pathway[J]. *Brain Res*, 2014, 1549: 52-62.
- [98] Demmings MD, Tennyson EC, Petroff GN, et al. Activating transcription factor-4 promotes neuronal death induced by Parkinson's disease neurotoxins and α -synuclein aggregates[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5): 1627-1643.
- [99] Ham S, Kim JH, Kim H, et al. ATF4-activated parkin induction contributes to deferasirox-mediated cytoprotection in Parkinson's disease[J]. *Toxicol Res*, 2023, 39(2): 191-199.
- [100] Hara H, Kimoto D, Kajita M, et al. Apomorphine prevents LPS-induced IL-23 p19 mRNA expression via inhibition of JNK and ATF4 in HAPI cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 795: 108-114.
- [101] Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis; a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(3): 185-212.
- [102] Fisher EMC, Greensmith L, Malaspina A, et al. Opinion; more mouse models and more translation needed for ALS[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 30.
- [103] Farg MA, Soo KY, Warraich ST, et al. Ataxin-2 interacts with FUS and intermediate-length polyglutamine expansions enhance FUS-related pathology in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(4): 717-728.
- [104] Matus S, Lopez E, Valenzuela V, et al. Functional contribution of the transcription factor ATF4 to the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e66672.
- [105] Luan W, Wright AL, Brown-Wright H, et al. Early activation of cellular stress and death pathways caused by cytoplasmic TDP-43 in the rNLS8 mouse model of ALS and FTD[J]. *Mol Psychiatry*, 2023.
- [106] Bikfalvi A, da Costa CA, Avril T, et al. Challenges in glioblastoma research: focus on the tumor microenvironment[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(1): 9-27.
- [107] Weller M, Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 87: 102029.
- [108] Wang MM, Wang XJ, Jin XY, et al. Cell-based and cell-free immunotherapies for glioblastoma: current status and future directions[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1175118.
- [109] Peñaranda-Fajardo NM, Meijer C, Liang YK, et al. ER stress and UPR activation in glioblastoma: identification of a non-canonical PERK mechanism regulating GBM stem cells through SOX2 modulation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 690.
- [110] Chen C, Zhang ZX, Liu CY, et al. ATF4-dependent fructolysis fuels growth of glioblastoma multiforme[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6108.
- [111] Chen D, Fan Z, Rauh M, et al. ATF4 promotes angiogenesis and neuronal cell death and confers ferroptosis in a xCT-dependent manner[J]. *Oncogene*, 2017, 36(40): 5593-5608.
- [112] Bai T, Liang RP, Zhu RT, et al. MicroRNA-214-3p enhances erastin-induced ferroptosis by targeting ATF4 in hepatoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7/8): 5637-5648.
- [113] Xu YY, Zhang N, Chen C, et al. Sevoflurane induces ferroptosis of glioma cells through activating the ATF4-CHAC1 pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 859621.
- [114] Faletti S, Osti D, Ceccacci E, et al. LSD1-directed therapy affects glioblastoma tumorigenicity by deregulating the protective ATF4-dependent integrated stress response[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(623): eabf7036.
- [115] Linke C, Freitag T, Riess C, et al. The addition of arginine deiminase potentiates mithramycin A-induced cell death in patient-derived glioblastoma cells via ATF4 and cytochrome C[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 38.
- [116] Liu GZ, Yu JF, Wu RQ, et al. GRP78 determines glioblastoma sensitivity to UBA1 inhibition-induced UPR signaling and cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 733.
- [117] Chen DS, Rauh M, Buchfelder M, et al. The oxido-metabolic driver ATF4 enhances temozolamide chemo-resistance in human gliomas[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51164-51176.
- [118] Zielke S, Kardo S, Zein L, et al. ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2432-2448.
- [119] Yu XM, Wang XY, Xie YY, et al. Activating transcription factor 4-mediated mitochondrial unfolded protein response alleviates hippocampal neuronal damage in an in vitro model of epileptiform discharges[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(7): 2253-2264.
- [120] Somasundaram P, Farley MM, Rudy MA, et al. Coordinated stimulation of axon regenerative and neurodegenerative transcriptional programs by Atf4 following optic nerve injury[J]. *bioRxiv*, 2023; 2023. 03. 29. 534798.
- [121] Sbodio JI, Snyder SH, Paul BD. Transcriptional control of amino acid homeostasis is disrupted in Huntington's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(31): 8843-8848.

(2023-07-15 收稿)