

DOI: 10.13376/j.cbls/2023071

文章编号: 1004-0374(2023)05-0601-08

# 亚精胺对EIF5A的hypusine修饰的生理病理功能研究进展

段兵兵, 王方珂, 周远飞\*

(华中农业大学动物科学技术学院/动物医学院, 武汉 430070)

**摘要:** 亚精胺是生物体内普遍存在的生物活性小分子——多胺家族的一员, 具有多种重要的生物学功能, 其中最特别的是参与真核翻译起始因子 5A (eukaryotic translation initiation factor 5A, EIF5A) 的活化, 对 EIF5A 上一个特定赖氨酸残基进行修饰, 称为 hypusine 修饰。目前关于亚精胺通过 EIF5A 的 hypusine 修饰对相关生物事件影响的研究备受关注。该文总结了在人生理病理方面亚精胺相关的报道, 重点关注亚精胺通过 EIF5A 的 hypusine 修饰影响生理病理功能的研究进展, 以期为亚精胺在医学和营养健康方面的应用研究提供参考。

**关键词:** 亚精胺; 真核翻译起始因子 5A; hypusine

**中图分类号:** Q5; R587.1; R73; R741 **文献标志码:** A

## Advances in the study of spermidine via hypusine modification of EIF5A in physiopathology

DUAN Bing-Bing, WANG Fang-Ke, ZHOU Yuan-Fei\*

(College of Animal Sciences & Technology/College of Veterinary Medicine,  
Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

**Abstract:** Spermidine is a member of the polyamine family, a family of biologically active small molecules prevalent in living organisms, and has a variety of important biological functions. The most special one of these functions is its involvement in the activation of eukaryotic translation initiation factor 5A (EIF5A) by modifying a specific lysine residue on the EIF5A molecule, called hypusine modifying effect. Much attention is currently being paid to the study of the effect of spermidine on related biological events through the hypusine modification of EIF5A. This paper summarizes the reports related to spermidine in human physiopathology, focusing on the research progress of spermidine on physiopathology through hypusine modification of EIF5A, in order to provide a reference for research on the application of spermidine in medicine and nutritional health.

**Key words:** spermidine; EIF5A; hypusine

亚精胺是一种三元胺, 属于多胺的一种, 是一种生物体内普遍存在的生物活性小分子, 具有重要的生物学功能。1927年, Dudley等<sup>[1]</sup>提出了亚精胺的化学结构并进行了合成验证, 奠定了现代研究人员对亚精胺的科学研究基础。到20世纪50年代, DNA双螺旋结构的提出标志着分子生物学时代的到来, 对亚精胺的相关研究也深入到了分子和细胞层面。大量研究发现亚精胺作为带正电荷的分子可以与带负电的生物功能性大分子DNA、RNA、蛋白质结合从而调控细胞的生命活动, 还可作为胞内抗氧化剂起作用, 此外还有依赖于细胞自噬途

径的抗衰老等一系列潜在的有益生物学效应。目前研究发现亚精胺在分子生物学领域中最独特的一种效应对真核翻译起始因子5A (eukaryotic translation initiation factor 5A, EIF5A) 上一个特定赖氨酸残基的特殊修饰, 被称为 hypusine 修饰, 而且这种修饰是 EIF5A 获得活性所必需的。EIF5A 是一

收稿日期: 2022-08-29; 修回日期: 2022-12-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(32002187); 湖北重点研发计划项目(2020BBA039, 2021BBA252)

\*通信作者: E-mail: zhouyuanfei@mail.hzau.edu.cn

种在进化上特别保守的功能性蛋白, 存在于所有真核生物中<sup>[2]</sup>。目前, 针对 hypusine 修饰的分子机制和生理学意义的研究备受关注, 本文从亚精胺对 EIF5A 的 hypusine 修饰出发, 对已经报道的此修饰作用的生理病理功能及相关分子机制做一综述。

## 1 亚精胺

亚精胺普遍存在于生物体内, 包括外源性和内源性亚精胺, 它们可以迅速被调动参与各种具体的代谢活动。对人体而言, 外源亚精胺主要由食物和肠道微生物提供, 而且已经有研究结果证明外源亚精胺经肠道吸收时并不会发生降解<sup>[3]</sup>。对动物机体而言, 饮食摄取亚精胺是动物体内亚精胺的主要来源<sup>[4]</sup>。亚精胺是多数谷物、蔬菜和水果中的主要单体多胺, 目前已知亚精胺含量最高的代表性食物是小麦胚芽<sup>[5]</sup>, 而正常饮食基本可以保证人体摄入足量的亚精胺。比较有趣的是, 近年来关于肠道微生物合成亚精胺的研究发现, 人体内经过小肠消化吸收后残留的营养物在大肠中可经肠道微生物作用产生包括亚精胺在内的多胺, 而这些多胺被证实可通过肠肝循环运输到近端肠道吸收<sup>[6]</sup>。亚精胺被吸收入血后通过循环系统运输至全身各处细胞, 经吸收

入胞后发挥作用。

机体内源性亚精胺的合成前体是精氨酸, 精氨酸在精氨酸酶 1 (argininase 1, ARG1) 作用下生成鸟氨酸, 鸟氨酸被鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 催化生成腐胺, 然后亚精胺合酶 (spermidine synthase, SPD) 催化腐胺生成亚精胺。亚精胺可进一步生成精胺, 精胺也可以通过相应催化途径分解产生亚精胺和腐胺, 这一系列代谢网络大大增强了机体亚精胺储备池的稳定性<sup>[7]</sup> (图 1)。外源摄入和内源合成的亚精胺共同构成了人体亚精胺的储备池, 机体通过这个亚精胺浓度控制系统维持体内亚精胺代谢和相应的生物学功能。概括而言, 亚精胺功能包括细胞层面的对细胞增殖、分化、凋亡、信号传递及基因表达等活动的调控和机体层面的癌症控制、抗衰老、改善认知功能、保护心血管系统、影响免疫功能、促进毛囊生长等<sup>[8-10]</sup>。因此, 几乎在从胚胎发生到机体衰老的整个生命周期内亚精胺均发挥着各种不可或缺的生物学作用<sup>[11]</sup>。

## 2 EIF5A与hypusine修饰

1971年, Shiba等<sup>[12]</sup>首次报道了从牛脑组织匀浆中发现了一种特殊的化学分子, 并将其命名为

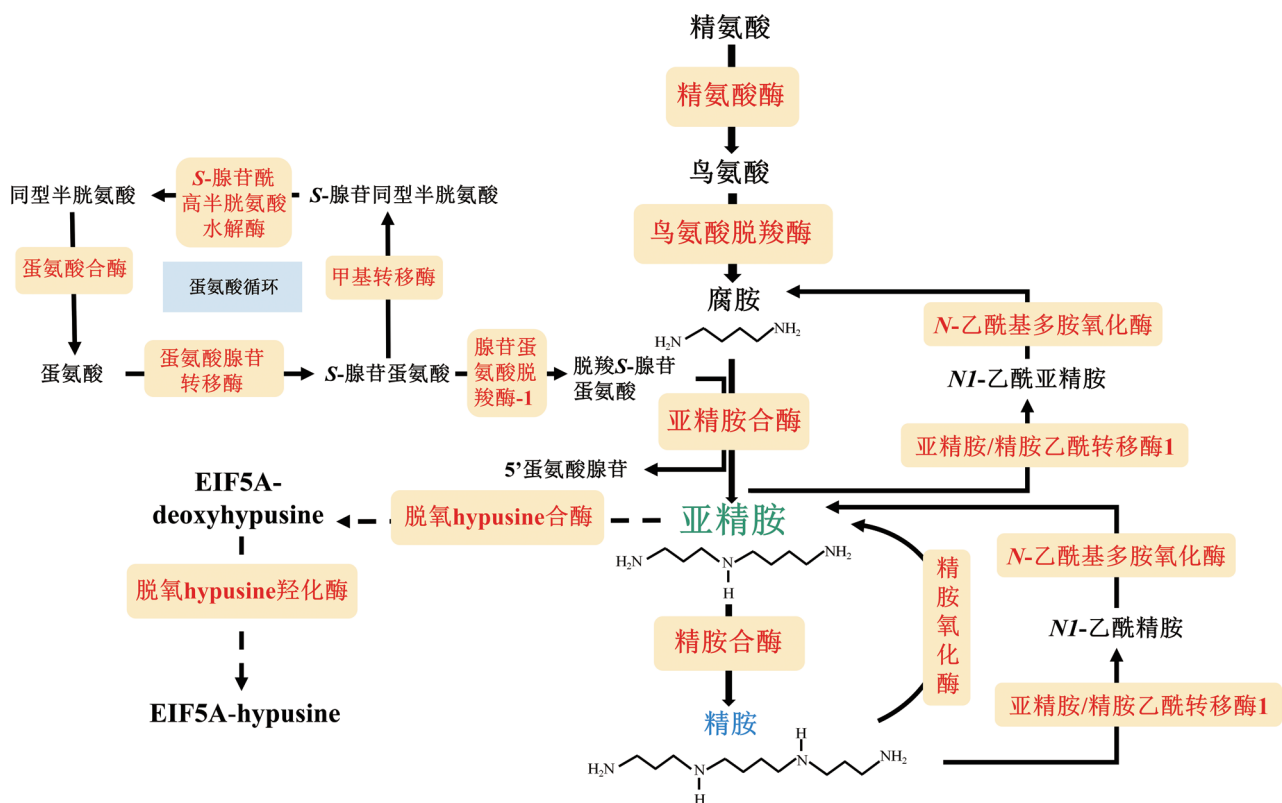


图1 亚精胺代谢和对EIF5A的hypusine修饰通路

hypusine。1993年, Park等<sup>[13]</sup>发现 EIF5A 是唯一含有 hypusine 的细胞蛋白。EIF5A 是真核翻译起始因子家族中的一种, 被认为在促进翻译过程中的肽链延伸、解决核糖体停滞、参与某些特定结构的 mRNA 翻译活动和细胞内一些分子的运输等方面发挥重要作用, 在癌症、神经性疾病、糖尿病、抗感染、抗病毒等方面都有相应研究结果报道<sup>[14-15]</sup>。EIF5A 在胞内合成后不久就会进行 hypusine 修饰, 正常生理条件下机体内似乎不存在未经修饰的 EIF5A 池<sup>[16]</sup>, 而且 hypusine 修饰是不可逆的<sup>[17]</sup>, 尚未有 hypusine 修饰后的 EIF5A 逆转到未修饰状态的相关报道。

研究人员发现 hypusine 修饰过程包括两步催化反应, 涉及脱氧 hypusine 合酶 (deoxyhypusine synthase, DHPS) 和脱氧 hypusine 羟化酶 (deoxyhypusine hydroxylase, DOHH) 两种酶, 催化对 hypusine 修饰前 EIF5A (EIF5A-Lys) 上的特定赖氨酸残基 Lys-50 的修饰活动, 形成 hypusine 活化后 EIF5A (EIF5A-hypusine), 以此激活 EIF5A<sup>[18]</sup>。在蛋白质合成过程中, EIF5A 会与 mRNA 链上的核糖体结合发挥作用, 这个过程的关键是 EIF5A 的 hypusine 残基与核糖体 P 位点 tRNA 受体茎的结合, 而且只有修饰后形成的 hypusine 侧链才能延伸至核糖体的肽基转移酶中心, 这种作用可以限制脯氨酸在核糖体 P 位点 tRNA 的空间位置, 并让肽键合成的底物在空间上更好地对齐, 从而防止核糖体在特定序列上停滞的问题, 如连续 3 个脯氨酸残基序列 (PPP)<sup>[19-20]</sup>。因此, hypusine 修饰的意义就在于使 EIF5A 获得这种结合能力, 从而发挥其生物学功能。翻译活动是生物学中心法则的一个环节, hypusine 和 EIF5A 对细胞的基本生命活动至关重要, hypusine 修饰是众多生理和病理性活动的重要调节靶点, 也是各种相关疾病的重要研究对象。

### 3 EIF5A及其hypusine修饰在疾病治疗中的作用

鉴于亚精胺对 EIF5A 的 hypusine 修饰在细胞生命活动中的重要性, 相应的研究一直如火如荼地进行。hypusine 修饰的正常发生离不开 DHPS 和 DOHH 两种限速酶的参与以及胞内亚精胺的正常供给。因此, 目前主流的研究思路就是对这些关键点施加影响后检测相应指标的变化情况, 从而寻找可能的内在联系机制。主要方法包括: (1) 构建 EIF5A、DHPS、DOHH 等关键基因缺失的动物模型, 如脊椎动物斑马鱼模型和哺乳动物小鼠模型, 从而进行相应研究。不过研究发现 EIF5A 基因或 hypusine 修饰相关基因 DHPS、DOHH 敲除后会造小鼠胚胎

死亡<sup>[21]</sup>, 因此目前多使用条件性敲除小鼠模型来进行局部器官的研究。(2) 通过质粒转染或 siRNA 干扰技术对细胞中 EIF5A、DHPS、DOHH 等关键基因进行编辑, 在细胞层面寻找相应结果证据。(3) 使用相应的化学和生物学试剂, 如 DHPS 的抑制剂 NI-甲脒基-1,7-二氨基庚烷 (NI-guanyl-1,7-diaminoheptane, GC7) 对 hypusine 修饰通路的关键节点进行特异性抑制, 收集相应的生物学指标变化结果进行分析, 不过此方法的缺点是试剂可能有许多局部潜在影响不被人们所知, 因此会对分析造成未知的干扰效应。有文献报道了几种 hypusine 修饰的抑制剂如含羞草碱、去铁胺、去铁酮等在抑制 hypusine 修饰的同时还会抑制脯氨酸羟化酶的活性, 从而对细胞代谢产生额外的影响, 干扰试验结果<sup>[22]</sup>。结合近几年的研究结果, 发现 hypusine 修饰的影响集中在癌症、糖尿病和神经性疾病领域, 而其他方面也有相关的报道。

#### 3.1 癌症

EIF5A 在哺乳动物体内存在两种亚型: EIF5A1 和 EIF5A2, EIF5A1 在大部分正常组织中都有表达, 而 EIF5A2 只在特定的几种正常组织中有表达, 比如脑和睾丸<sup>[23]</sup>。研究发现, 多种癌症细胞中 EIF5A1 和 EIF5A2 均存在高表达水平的现象, 其中 EIF5A2 在正常组织中的低表达水平和在癌症组织中的高表达水平的显著差异使其成为比 EIF5A1 更敏感的癌细胞诊断的生物标志物<sup>[24]</sup>。有研究指出, 人类 EIF5A2 基因主要在癌细胞内广泛表达, 且 EIF5A2 主要在肿瘤的维持和发展过程中发挥作用, 对正常组织的稳态并无关键性影响, 因此 EIF5A2 基因有望成为某些癌症控制和治疗的靶点<sup>[25]</sup>。

EIF5A 及其 hypusine 修饰在癌症发生中发挥着重要作用, 其首要研究证据就是多项 EIF5A1 与 EIF5A2 在不同类型癌症组织中表达水平增加的研究报道。2008年, 对结直肠癌的研究发现 EIF5A2 的表达水平与结直肠癌细胞的增殖能力显著相关<sup>[26]</sup>。2009年, 针对膀胱 pTa/pT1 尿路上皮癌的研究揭示了 EIF5A2 的表达水平与肿瘤风险相关<sup>[27]</sup>。2011年, EIF5A2 被发现在多数非小细胞肺癌组织中表达水平较高, 而在所有正常肺组织样本中表达水平较低<sup>[28]</sup>。2014年, 在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 组织中发现了高水平的 EIF5A2 mRNA, 同时肿瘤组织中的 EIF5A2 阳性染色频率显著高于非肿瘤组织<sup>[29]</sup>。2016年, 研究发现 EIF5A2 表达水平与胃癌患者的总生存时间



存在相关性<sup>[30]</sup>。在宫颈癌细胞中高水平的 EIF5A2 会加快肿瘤的发展,且降低患者的存活时间<sup>[31]</sup>。2019年,在前列腺癌的研究中同样得到了 EIF5A2 高表达水平的结果,而且这和低存活率存在相关性<sup>[32]</sup>。研究人员在多种癌症组织中均发现了 EIF5A 的两种亚型蛋白表达水平升高的现象,揭示了 EIF5A 在癌症发生发展过程中有潜在重要作用。另一方面,癌症组织中的亚精胺水平也被发现有显著上升<sup>[33-34]</sup>。编码亚精胺合成相关的 ODC 基因更被认为是一种潜在的致癌基因,癌症组织中 ODC 含量显著增加,而降低 ODC 表达水平或抑制 ODC 的活性均能抑制癌症组织的形成和发展和肿瘤细胞的增殖与侵袭<sup>[35-40]</sup>。2022年, Gobert 等<sup>[41]</sup>采用精胺氧化酶 (spermine oxidase, SMOX) 基因敲除小鼠进行结肠炎相关癌症的研究,结果证明 SMOX 基因的缺失引起的亚精胺合成减少会导致结肠炎加重、肠道菌群失调,而再补充亚精胺可以逆转这些影响,表明其具有化学预防结肠癌发生的医疗潜力。

与癌症组织中亚精胺水平和 EIF5A 表达水平升高的结果一致, hypusine 修饰在癌症发生过程中也扮演着重要角色。2018年, Liu 等<sup>[42]</sup>发现了 EIF5A1 基因在人宫颈鳞状癌组织中存在高表达,而使用 siRNA 干扰技术敲低宫颈癌相关的 HPV16 E6 基因,使 HPV16 E6 基因 mRNA 水平降低,结果发现 EIF5A1 水平也随之降低。另一方面,将 HPV16 E6 基因转入试验用癌细胞系 C33a 细胞和 SiHa 细胞后发现 EIF5A1 表达水平同样增加,同时增强了这些细胞的生存、迁移和增殖能力。为了研究 hypusine 修饰在其中的影响,研究人员同时使用 siRNA 干扰技术抑制 EIF5A1 基因表达和使用特定抑制剂 ciclopirox (CPX) 阻断 DOHH 功能,结果显示这两种处理都会消除 EIF5A1 基因的高表达对癌细胞的生存、迁移和增殖能力的影响。2014年, Fujimura 等<sup>[43]</sup>利用免疫荧光染色技术发现人胰腺导管腺癌组织中 EIF5A-Lys 和 EIF5A-hypusine 水平均显著升高,而分别抑制参与 hypusine 修饰的两种酶 DHPS 和 DOHH 的活性均可有效抑制癌细胞增殖,且这种抑制作用是剂量依赖性的。此外,研究人员通过 RNA 干扰技术抑制胞内 EIF5A1 和 EIF5A2 基因的表达,也得到了体外培养癌细胞生长受到抑制、体内肿瘤组织重量显著降低的结果。Memin 等<sup>[44]</sup>在研究人宫颈癌时也发现抑制 EIF5A1、DHPS 或 DOHH 表达均可显著抑制癌细胞的增殖。另有相关研究仅针对参与 hypusine 修饰的 DHPS 进行了研究,发现

DHPS 基因的高表达与肺腺癌患者的较差生存率相关,对 DHPS 活性的抑制可以显著减少体内肿瘤生成<sup>[45-46]</sup>。2018年,一项针对上皮性卵巢癌的研究报道了 EIF5A1 通过控制癌细胞增殖相关蛋白 c-Myc 的表达而发挥促进癌细胞转移的作用。相关试验结果表明 EIF5A1 基因高表达会上调增殖相关蛋白 cyclin D1 和 c-Myc 的水平,诱导上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 作用,并增加基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2) 的表达。而使用 DHPS 的抑制剂 GC7 处理后, hypusine 修饰和 EIF5A1 活性受到抑制,从而解除了 EIF5A1 基因高表达对癌细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT 等一系列活动的促进作用。而如果将 hypusine 修饰的作用位点 Lys-50 突变从而阻断 hypusine 修饰,结果发现 GC7 的处理效应随之消失<sup>[47]</sup>。总的来说, EIF5A 合成和其 hypusine 修饰在癌症发展过程中的作用是连续一致的,阻断这个链条的任何一点均会抑制癌细胞的增殖、转移和侵袭作用,缓解乃至抑制癌症的发展。

### 3.2 糖尿病

关于亚精胺和 EIF5A 的 hypusine 修饰在糖尿病中的影响,目前的研究结果主要包括两个方面,一方面是 EIF5A 在胰腺发育中扮演的角色,另一方面是对胰岛素和血糖代谢的影响。鉴于 EIF5A 或 DOHH、DHPS 基因缺失会造成小鼠胚胎死亡,结合 EIF5A 及其 hypusine 修饰在进化上的保守性,研究者首先选取斑马鱼作为脊椎动物模型研究 EIF5A 及其 hypusine 修饰对胰腺发育的影响。研究结果表明抑制亚精胺合成会影响胰腺发育,这是通过影响外分泌细胞的分化而不是祖细胞的数量而形成的,抑制亚精胺合成会减少胰岛  $\beta$  细胞分化后的总量,而亚精胺再补充可以补偿此种表型缺陷。此外,直接敲除 DHPS 基因抑制 hypusine 修饰会严重影响斑马鱼胚胎的胰腺发育,同时胰岛  $\beta$  细胞分化数量减少,这种结果和亚精胺合成抑制造成的结果十分类似<sup>[48]</sup>。2021年, Padgett 等<sup>[49]</sup>使用条件性敲除小鼠模型实现了在哺乳类模式动物身上研究亚精胺和 hypusine 修饰对胰腺发育的影响。结果表明,小鼠胰腺 DHPS 基因或 EIF5A 基因缺失导致胰腺外分泌部发育受阻,与斑马鱼身上的研究结果一致。但是同时结果也表明胰腺的内分泌部发育并未受到 DHPS 基因或 EIF5A 基因缺失的影响。进一步的分子层面的分析发现,腺泡细胞的生长和功能表达主要是在 mRNA 翻译的水平上受到影响和调控, DHPS

基因缺失导致 mRNA 翻译延长受到阻碍, 从而对细胞生理活动造成了后续放大性的影响。2019 年, Levasseur 等<sup>[50]</sup>发现条件性 *DHPS* 基因敲除小鼠摄入高脂饮食会导致  $\beta$  细胞总量减少和细胞增殖能力受损, 诱发糖尿病。分子层面的试验结果表明胰岛细胞 mRNA 的正常翻译活动受到了阻碍, 尤其是与  $\beta$  细胞增殖相关的 cyclin D2 蛋白的合成受阻, 同时调节细胞增殖的关键因子 c-Myc 诱导的细胞促增殖作用也受到了抑制。研究人员认为在胰岛  $\beta$  细胞中亚精胺与 mRNA 翻译过程紧密联系, 从而影响  $\beta$  细胞的兼性增殖和葡萄糖稳态调节, 这些结果对传统的观点——亚精胺在胚胎发育中的主要功能是促进细胞增殖进行了补充, 亚精胺可通过 hypusine 修饰对细胞内的基因表达过程和分子调控网络形成不同程度的影响, 从而发挥对细胞的分化和功能性表达的调控作用。

与之相对的, 也有研究报道了 EIF5A 及其 hypusine 修饰在促进胰腺炎症、诱发糖尿病方面的影响, 这些影响还与免疫系统有一定联系。2010 年, Maier 等<sup>[51]</sup>研究了 EIF5A 及其 hypusine 修饰在小鼠胰岛  $\beta$  细胞炎症发生中的作用, 结果揭示了一种分子机制: 早期胰岛中出现的细胞因子诱导的应激反应, 通过激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 导致一氧化氮合成酶 2 (nitric oxide synthase 2, Nos2) 基因转录, 而 Nos2 mRNA 穿过核膜运输时需要 EIF5A-hypusine 的参与, 且后续在胞质中的翻译过程也需要 EIF5A-hypusine 的持续结合。Nos2 会产生一氧化氮, 抑制 ATP 的产生, 从而阻碍胰岛素的释放, 引发葡萄糖代谢障碍和糖尿病表型。Imam 等<sup>[52]</sup>研究发现, 抑制 hypusine 修饰可以改善胰腺微环境的炎症倾向, 包括减少相关免疫细胞辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1)、Th17, 增加调节性 T 细胞数量, 降低血清中白介素 17 (interleukin 17, IL17) 和 IL21 细胞因子水平, 以及消除内质网应激。这些可以帮助稳定和改善  $\beta$  细胞的功能, 对免疫介导破坏胰岛  $\beta$  细胞而诱发的 1 型糖尿病 (diabetes mellitus type 1, T1D) 可以起到缓解和改善的作用, 同时降低疾病的严重程度和治疗难度。不过进一步研究发现这种抑制作用对细胞毒性 T 细胞介导诱发的 T1D 影响很小, 这可能是由于细胞毒性 T 细胞中的 EIF5A-hypusine 含量本来就比较低。另外在人 T1D 的模型研究中发现抑制 hypusine 修饰得到的  $\beta$  细胞功能和胰腺内分泌功能的改善只能延缓糖尿病的发生, 但最终病情的恶化是不可避免

的。关于 EIF5A 及其 hypusine 修饰在胰腺发育过程中的不可或缺性和对糖尿病和胰岛炎症相关负面影响两种相反但共存的研究结果, 无疑需要更多的研究案例支持, 进一步的机制研究显然也是必要的。

### 3.3 神经性疾病

鉴于 EIF5A2 只在脑和睾丸中表达的特性, 关于 EIF5A 及其 hypusine 修饰在神经系统发育和神经性疾病中的生物学影响的研究甚多。研究者普遍认为 EIF5A 表达水平不足或者 hypusine 修饰通路受到抑制会导致人类神经发育障碍<sup>[14]</sup>。例如, 2019 年, 有研究在一些家族性孟德尔遗传变异疾病患者中发现了 DHPS 活性降低和 EIF5A 的 hypusine 修饰减弱导致的罕见双等位基因遗传变异, 这种变异与神经发育迟缓和癫痫发作的表型有关, 某些个体还表现出身材矮小、小头畸形、产前母体高血压等疾病表型<sup>[53]</sup>。2021 年, Faundes 等<sup>[54]</sup>报道了 EIF5A 功能受损会导致一种孟德尔疾病, 如发育迟缓和畸形。进一步分子层面研究结果发现 *EIF5A* 基因变异引起的 EIF5A 功能受损会阻碍含多脯氨酸结构 (poly-proline-tract, PPT) 蛋白质的合成, 引发罕见的颅面神经发育障碍。其内在分子机制可能是 hypusine 修饰受阻, EIF5A 活性降低, 减少了 EIF5A 与核糖体的相互作用, 阻碍了相关蛋白质的合成, 而在酵母细胞和脊椎动物模型斑马鱼上的研究结果表明亚精胺再补充可以使部分疾病表型恢复。同年, Kar 等<sup>[55]</sup>通过构造 *EIF5A* 和 *DHPS* 基因神经系统条件敲除小鼠模型来研究其在神经系统发育和功能方面的作用。试验结果发现大脑皮质和海马区域 *EIF5A* 和 *DHPS* 基因缺失会影响小鼠的生长速度和活力, 大脑表现出明显的形态学缺陷, 细胞层面出现皮层和海马区域神经元坏死, 在认知测试中小鼠表现出认知功能受损, 而且 *DHPS* 基因的缺失比 *EIF5A* 的缺失造成的后果更加严重。试验结果证实了 EIF5A 及其 hypusine 修饰在哺乳动物神经系统发育中的不可或缺的作用, 以及对于正常的神经系统认知功能的重要性。Liang 等<sup>[56]</sup>以果蝇作为模式动物的研究也发现亚精胺对 EIF5A 的 hypusine 修饰可以促进细胞线粒体呼吸, 延缓大脑的衰老, 衰老引起的 hypusine 修饰减弱会损伤大脑的代谢和功能, 而人为补充亚精胺可以缓解和改善这种损伤。2022 年, 研究者使用一种从药用植物中分离出的天然小分子 brazilin (BZ), 发现它对脑缺血性损伤具有潜在的神经保护活性。进一步试验发现 DOHH 是 BZ 的直接细胞靶蛋白, BZ 可以与之前未报道过的一种 Cys-232

残基结合来变构诱导 DOHH 的构象变化, 增强 DOHH 对 hypusine 修饰的催化活性, 最终增强线粒体自噬, 发挥神经保护作用, 由此证明了 hypusine 修饰是 BZ 介导的脑缺血性损伤保护作用的关键机制通路<sup>[57]</sup>。

另一方面, 研究结果又证明 EIF5A 和 hypusine 修饰在某些神经性疾病的病情发展中发挥影响, 抑制此通路可以缓解部分神经性疾病的恶化, 也有研究者把对 hypusine 修饰的抑制看成是某些神经性疾病的潜在治疗手段。2021 年, Smeltzer 等<sup>[58]</sup>报道 TAR DNA 结合蛋白 43 (TAR DNA-binding protein 43, TDP-43) 是 mRNA 代谢过程中的一种核 RNA/DNA 结合蛋白, 磷酸化/聚集体 TDP-43 蛋白的形成和胞内错误定位是包括额颞叶疾病和阿尔茨海默病等神经退行性疾病的主要分子病理特征。蛋白质组学和功能性分析结果表明 EIF5A 和 TDP-43 存在 hypusine 依赖性的作用, 对 hypusine 修饰的抑制直接导致了磷酸化和不溶性 TDP-43 水平的降低, 同时抑制了 TDP-43 和 EIF5A-hypusine 在细胞质中的共定位, 最终对神经退行性疾病起到缓解治疗作用。同年, Bourourou 等<sup>[59]</sup>报道了 DHPS 的特异性抑制剂 GC7 具有提高脑卒中后神经元存活率和生理功能恢复的潜在治疗作用。进一步研究其机制时确定了 GC7 的最终作用位点在线粒体, 揭示了 EIF5A 与细胞呼吸的潜在联系。研究人员认为使用 GC7 抑制 EIF5A 的 hypusine 修饰可以抑制细胞内的柠檬酸循环, 阻止线粒体中葡萄糖完全氧化, 在生理条件下抑制神经元中 ATP 的大量生成, 防止产生有毒的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 同时保证足够的 ATP

以维持氧气和葡萄糖缺乏条件下短暂的细胞功能和存活。因此, 通过改变线粒体对供氧的依赖性 (通常对神经元的存活至关重要), GC7 治疗可以在较低的氧合水平下改善细胞水平的代谢, 从而产生更有利的结果。对 hypusine 修饰的抑制成为相关神经性疾病的潜在干预治疗手段。

#### 4 讨论

总的来说, 亚精胺和 hypusine 修饰与 EIF5A 相联系, 是真核细胞基因表达分子系统的基本组成部分, 这部分分子链条的缺失会引起各种不可挽回的生理学缺陷, 严重时甚至会导致胚胎死亡。在神经系统、胰腺发育、免疫系统等多个方面都得到了 EIF5A 及其 hypusine 修饰对这些系统或器官的发育和功能维持都是不可或缺的试验结果。但从另一方面看, 这种分子链条也极易参与到各种对细胞和机体有害的各种病理学过程中去, 例如最为典型的癌细胞增殖, 这点在 *EIF5A2* 基因大量表达于各种人类癌症组织中这项事实上可以得到某种意义上的印证。已经得到了抑制亚精胺供给和 hypusine 修饰通路有助于缓解某些疾病的病理发展过程的试验结果, 也有某些致病微生物的致病性也依赖于 hypusine 修饰的参与<sup>[60-61]</sup>。这两方面的结果看似矛盾, 其实是 hypusine 修饰的生理意义的完整描述, 正常生命活动离不开其参与, 病理状态下此机制也是一个重要的组成链条。因此, 应该辩证看待和应用这种作用, 一方面保证正常生理状态下亚精胺的供给和 EIF5A 及其 hypusine 修饰的正常活动, 促进机体的健康发

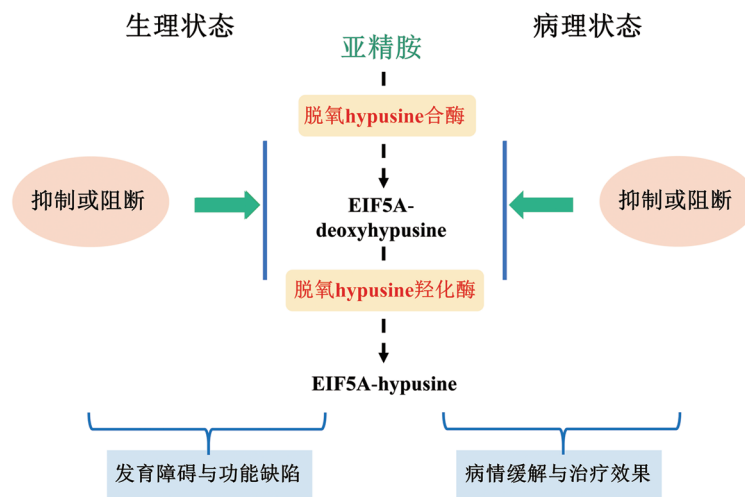


图2 抑制或阻断亚精胺对EIF5A的hypusine修饰的生理和病理影响



育、代谢和衰老过程生理性补偿; 另一方面在病理状态下开发针对亚精胺和 EIF5A 及其 hypusine 修饰通路特异性抑制的新型治疗手段, 促进分子层面研究和治疗的相应研究及应用发展 (图 2)。相信未来针对亚精胺和 hypusine 修饰的生物学研究能够给人们带来更多启示和惊喜。

### [参 考 文 献]

- [1] Dudley HW, Rosenheim O, Starling WW. The constitution and synthesis of spermidine, a newly discovered base isolated from animal tissues. *Biochem J*, 1927, 21: 97-103
- [2] Park MH, Nishimura K, Zanelli CF, et al. Functional significance of eIF5A and its hypusine modification in eukaryotes. *Amino Acids*, 2010, 38: 491-500
- [3] Bardóc S, Grant G, Brown DS, et al. Polyamines in food—implications for growth and health. *J Nutr Biochem*, 1993, 4: 66-71
- [4] Zoumas-Morse C, Rock CL, Quintana EL, et al. Development of a polyamine database for assessing dietary intake. *J Am Diet Assoc*, 2007, 107: 1024-7
- [5] Munoz-Esparza NC, Costa-Catala J, Comas-Baste O, et al. Occurrence of polyamines in foods and the influence of cooking processes. *Foods*, 2021, 10: 1752
- [6] Osborne DL, Seidel ER. Gastrointestinal luminal polyamines: cellular accumulation and enterohepatic circulation. *Am J Physiol*, 1990, 258: G576-84
- [7] Zou D, Zhao Z, Li L, et al. A comprehensive review of spermidine: safety, health effects, absorption and metabolism, food materials evaluation, physical and chemical processing, and bioprocessing. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2022, 21: 2820-42
- [8] Miller-Fleming L, Olin-Sandoval V, Campbell K, et al. Remaining mysteries of molecular biology: the role of polyamines in the cell. *J Mol Biol*, 2015, 427: 3389-406
- [9] Igarashi K, Kashiwagi K. The functional role of polyamines in eukaryotic cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 107: 104-15
- [10] Madeo F, Hofer SJ, Pendl T, et al. Nutritional aspects of spermidine. *Annu Rev Nutr*, 2020, 40: 135-59
- [11] McNamara KM, Gobert AP, Wilson KT. The role of polyamines in gastric cancer. *Oncogene*, 2021, 40: 4399-412
- [12] Shiba T, Mizote H, Kaneko T, et al. Hypusine, a new amino acid occurring in bovine brain: isolation and structural determination. *Biochim Biophys Acta*, 1971, 244: 523-31
- [13] Park MH, Wolff EC, Folk JE. Hypusine: its post-translational formation in eukaryotic initiation factor 5A and its potential role in cellular regulation. *Biofactors*, 1993, 4: 95-104
- [14] Park MH, Wolff EC. Hypusine, a polyamine-derived amino acid critical for eukaryotic translation. *J Biol Chem*, 2018, 293: 18710-8
- [15] Tauc M, Coughon M, Carcy R, et al. The eukaryotic initiation factor 5A (eIF5A1), the molecule, mechanisms and recent insights into the pathophysiological roles. *Cell Biosci*, 2021, 11: 219
- [16] Murphey RJ, Gerner EW. Hypusine formation in protein by a two-step process in cell lysates. *J Biol Chem*, 1987, 262: 15033-6
- [17] Gordon ED, Mora R, Meredith SC, et al. Hypusine formation in eukaryotic initiation factor 4d is not reversed when rates or specificity of protein synthesis is altered. *J Biol Chem*, 1987, 262: 16590-5
- [18] Wang GX, Sima YH, Zhang SX, et al. Cloning and expression profile of deoxyhypusine synthase gene and deoxyhypusine hydroxylase gene in silkworm, *Bombyx mori*. *Agr Sci China*, 2009, 8: 1120-9
- [19] Dever TE, Gutierrez E, Shin BS. The hypusine-containing translation factor eIF5A. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2014, 49: 413-25
- [20] Barba-Aliaga M, Alepuz P. Role of eIF5A in mitochondrial function. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 1284
- [21] Park MH, Kar RK, Banka S, et al. Post-translational formation of hypusine in eIF5A: implications in human neurodevelopment. *Amino Acids*, 2022, 54: 485-99
- [22] Clement PM, Hanauke-Abel HM, Wolff EC, et al. The antifungal drug ciclopirox inhibits deoxyhypusine and proline hydroxylation, endothelial cell growth and angiogenesis *in vitro*. *Int J Cancer*, 2002, 100: 491-8
- [23] Hoque M, Park JY, Chang YJ, et al. Regulation of gene expression by translation factor eIF5A: hypusine-modified eIF5A enhances nonsense-mediated mRNA decay in human cells. *Translation (Austin)*, 2017, 5: e1366294
- [24] Zhao GN. Eukaryotic initiation factor 5A2 (eIF5A2) contributes to ovarian tumor growth and metastasis[D]. Memphis: University of Tennessee Health Science Center, 2020
- [25] Pallmann N, Braig M, Sievert H, et al. Biological relevance and therapeutic potential of the hypusine modification system. *J Biol Chem*, 2015, 290: 18343-60
- [26] Xie D, Ma NF, Pan ZZ, et al. Overexpression of eIF-5A2 is associated with metastasis of human colorectal carcinoma. *Hum Pathol*, 2008, 39: 80-6
- [27] Luo JH, Hua WF, Rao HL, et al. Overexpression of eIF-5A2 predicts tumor recurrence and progression in pTa/pT1 urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer Sci*, 2009, 100: 896-902
- [28] He LR, Zhao HY, Li BK, et al. Overexpression of eIF5A-2 is an adverse prognostic marker of survival in stage I non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer*, 2011, 129: 143-50
- [29] Li Y, Fu L, Li JB, et al. Increased expression of eIF5A2, via hypoxia or gene amplification, contributes to metastasis and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*, 2014, 146: 1701-13.e9
- [30] Yang Q, Ye Z, Zhang Q, et al. Expression of eukaryotic translation initiation factor 5A-2 (eIF5A-2) associated with poor survival in gastric cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37: 1189-95
- [31] Yang SS, Gao Y, Wang DY, et al. Overexpression of eukaryotic initiation factor 5A2 (eIF5A2) is associated

- with cancer progression and poor prognosis in patients with early-stage cervical cancer. *Histopathology*, 2016, 69: 276-87
- [32] Lu J, Zhao HW, Chen Y, et al. Eukaryotic translation initiation factor 5A2 is highly expressed in prostate cancer and predicts poor prognosis. *Exp Ther Med*, 2019, 17: 3741-7
- [33] Russell DH. Increased polyamine concentrations in the urine of human cancer patients. *Nat New Biol*, 1971, 233: 144-5
- [34] Lundell L, Rosengren E. Polyamine levels in human gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol*, 1986, 21: 829-32
- [35] Pegg AE. Regulation of ornithine decarboxylase. *J Biol Chem*, 2006, 281: 14529-32
- [36] Milovic V, Turchanowa L. Polyamines and colon cancer. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31: 381-3
- [37] Devens BH, Weeks RS, Burns MR, et al. Polyamine depletion therapy in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2000, 3: 275-9
- [38] Gamble LD, Purgato S, Murray J, et al. Inhibition of polyamine synthesis and uptake reduces tumor progression and prolongs survival in mouse models of neuroblastoma. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaau1099
- [39] Xu X, Liu Z, Fang M, et al. *Helicobacter pylori* CagA induces ornithine decarboxylase upregulation via SRC/MEK/ERK/C-MYC pathway: implication for progression of gastric diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237: 435-41
- [40] Xu CX, Yan YF, Yang YP, et al. Downregulation of ornithine decarboxylase by pcDNA-ODCr inhibits gastric cancer cell growth *in vitro*. *Mol Biol Rep*, 2011, 38: 949-55
- [41] Gobert AP, Latour YL, Asim M, et al. Protective role of spermidine in colitis and colon carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2022, 162: 813-27.e8
- [42] Liu Z, Teng L, Gao L, et al. The role of eukaryotic translation initiation factor 5A-1 (eIF5A-1) gene in HPV 16 E6 induces cell growth in human cervical squamous carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504: 6-12
- [43] Fujimura K, Wright T, Strnadel J, et al. A hypusine-eIF5A-Peak1 switch regulates the pathogenesis of pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2014, 74: 6671-81
- [44] Memin E, Hoque M, Jain MR, et al. Blocking eIF5A modification in cervical cancer cells alters the expression of cancer-related genes and suppresses cell proliferation. *Cancer Res*, 2014, 74: 552-62
- [45] Muramatsu T, Kozaki KI, Imoto S, et al. The hypusine cascade promotes cancer progression and metastasis through the regulation of RhoA in squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 2016, 35: 5304-16
- [46] Wang C, Chen Z, Nie L, et al. Extracellular signal-regulated kinases associate with and phosphorylate DHPS to promote cell proliferation. *Oncogenesis*, 2020, 9: 85
- [47] Zhang J, Li X, Liu X, et al. EIF5A1 promotes epithelial ovarian cancer proliferation and progression. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 168-75
- [48] Mastracci TL, Robertson MA, Mimira RG, et al. Polyamine biosynthesis is critical for growth and differentiation of the pancreas. *Sci Rep*, 2015, 5: 13269
- [49] Padgett LR, Robertson MA, Anderson-Baucum EK, et al. Deoxyhypusine synthase, an essential enzyme for hypusine biosynthesis, is required for proper exocrine pancreas development. *FASEB J*, 2021, 35: e21473
- [50] Levasseur EM, Yamada K, Pineros AR, et al. Hypusine biosynthesis in  $\beta$  cells links polyamine metabolism to facultative cellular proliferation to maintain glucose homeostasis. *Sci Signal*, 2019, 12: eaax0715
- [51] Maier B, Ogihara T, Trace AP, et al. The unique hypusine modification of eIF5A promotes islet beta cell inflammation and dysfunction in mice. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2156-70
- [52] Imam S, Prathibha R, Dar P, et al. EIF5A inhibition influences T cell dynamics in the pancreatic microenvironment of the humanized mouse model of type 1 diabetes. *Sci Rep*, 2019, 9: 1533
- [53] Ganapathi M, Padgett LR, Yamada K, et al. Recessive rare variants in deoxyhypusine synthase, an enzyme involved in the synthesis of hypusine, are associated with a neurodevelopmental disorder. *Am J Hum Genet*, 2019, 104: 287-98
- [54] Faundes V, Jennings MD, Crilly S, et al. Impaired eIF5A function causes a mendelian disorder that is partially rescued in model systems by spermidine. *Nat Commun*, 2021, 12: 833
- [55] Kar RK, Hanner AS, Starost MF, et al. Neuron-specific ablation of eIF5A or deoxyhypusine synthase leads to impairments in growth, viability, neurodevelopment, and cognitive functions in mice. *J Biol Chem*, 2021, 297: 101333
- [56] Liang Y, Piao C, Beuschel CB, et al. EIF5A hypusination, boosted by dietary spermidine, protects from premature brain aging and mitochondrial dysfunction. *Cell Rep*, 2021, 35: 108941
- [57] Guo Q, Zhang YC, Wang W, et al. Deoxyhypusine hydroxylase as a novel pharmacological target for ischemic stroke via inducing a unique post-translational hypusination modification. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106046
- [58] Smeltzer S, Quadri Z, Miller A, et al. Hypusination of eIF5A regulates cytoplasmic TDP-43 aggregation and accumulation in a stress-induced cellular model. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867: 165939
- [59] Bourourou M, Gouix E, Melis N, et al. Inhibition of eIF5A hypusination pathway as a new pharmacological target for stroke therapy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41: 1080-90
- [60] Fiches GN, Wu Z, Zhou D, et al. Polyamine biosynthesis and eIF5A hypusination are modulated by the DNA tumor virus KSHV and promote KSHV viral infection. *PLoS Pathog*, 2022, 18: e1010503
- [61] Olsen ME, Cressey TN, Muhlberger E, et al. Differential mechanisms for the involvement of polyamines and hypusinated eIF5A in Ebola virus gene expression. *J Virol*, 2018, 92: e01260-18