

## РАЗНООБРАЗИЕ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА EIF4E В СОСТАВЕ EIF4F КОМПЛЕКСА

© 2025 г. В. В. КОЛЕСНИКОВА<sup>1</sup>, О. С. НИКОНОВ<sup>1</sup>, Ф. Т. ДО<sup>2</sup>,  
Е. Ю. НИКОНОВА<sup>1\*</sup>

1 – Институт белка Российской академии наук, Пуццино, Московская область, Россия  
2 – Институт биотехнологии, Вьетнамская академия наук и технологии, Ханой, Вьетнам

I. Введение, II. Кэп-зависимая инициация трансляции и роль eIF4F в ней, III. Структурная информация о белках семейства eIF4E, IV. Регуляция работы комплекса eIF4F, V. Разнообразие изоформ белков семейства eIF4E и их функций, VI. Разнообразие eIF4G и eIF4A, VII Роль eIF4E в развитии онкологических заболеваний, VIII. Значение белков семейства eIF4E растений в развитии вирусной инфекции, IX. Заключение.

### I. ВВЕДЕНИЕ

Инициация трансляции – важный этап в процессе биосинтеза белка. Кэп-зависимый механизм инициации трансляции является основным для эукариот. Существует еще и характерный для вирусов неканонический путь инициации трансляции, включающий CITE, IRES и прочие элементы [1, 2]. В процессе инициации трансляции клеточная мРНК связывается с гетеротримерным комплексом – эукариотическим фактором инициации трансляции 4F (eIF4F), в состав которого входят факторы инициации трансляции 4A (eIF4A), 4E (eIF4E) и 4G (eIF4G). Ключевым этапом в узнавании этим комплексом клеточной мРНК является связывание белком eIF4E кэп структуры, расположенной на ее 5'-конце. eIF4E может взаимодействовать с eIF4G как в свободном, так и в связанном с мРНК состоянии. eIF4A является АТФ-зависимой РНК хеликазой, которая стабилизирует РНК на выходе из рибосомы при сканировании. eIF4G является белком платформой, которая содержит сайты связывания eIF4E, eIF4A, eIF3, PABP и РНК. Комплекс eIF4F взаимодействует с eIF3 и 43S преинициаторным комплексом, образуя 48S инициаторный комплекс, в состав которого входят eIF3, eIF5, eIF1, eIF1A, eIF2-ГТФ-Мет-тРНК, eIF4B, eIF4F, мРНК.

eIF4A, eIF4E и eIF4G в клетках эукариот представлены несколькими изоформами, различные комбинации которых способны образовывать eIF4F комплекс и участвовать в инициации трансляции [3]. При этом наибольшее количество изоформ известно для eIF4E. Для некоторых из них установлена определенная роль, но для большинства – остается неизвестной. Такое разнообразие изоформ белков семейства eIF4E в пределах одного организма наталкивает на вопрос: количество белков с одинаковой функцией избыточно или же каждый из членов семейства выполняет определенную роль в определенных условиях или определенном месте?

В данном обзоре рассматривается разнообразие известных изоформ eIF4E, а также их роль в клетках представителей основных царств эукариот.

\*Адрес для корреспонденции: [katya\\_nik@vega.protres.ru](mailto:katya_nik@vega.protres.ru)

## II. КЭП-ЗАВИСИМАЯ ИНИЦИАЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ И РОЛЬ eIF4F В НЕЙ

Инициация трансляции у эукариот – сложный, хорошо скоординированный и регулируемый процесс, в котором участвуют мРНК, рибосомы, Мет-тРНК<sub>i</sub> и специализированные белковые факторы инициации трансляции, каждый из которых играет важную роль в этом процессе. Факторы инициации трансляции крайне разнообразны: представлены как мономерными, так и мультисубъединичными белками, молекулярный вес которых варьирует от 10 до 800 кДа. Стадия инициации трансляции представляет собой основной этап, на котором осуществляется контроль синтеза белка, т.е., «разрешая» считывание одних или «запрещая» считывание других мРНК, достигается избирательность трансляции и проявляется действие позитивных и негативных регуляторных сигналов. Такая многоуровневая проверка перед запуском энергозатратного процесса позволяет предотвратить синтез «чужих» для клетки белков, например, вирусных.

Модификации мРНК, находящиеся на 5'- и 3'-концах, позволяют отличить транслируемые РНК от нетранслируемых. 3'-конец мРНК полиаденилирован и ассоциирован с поли(А)-связывающими белками (Poly(A)-binding protein, PABP). Расположенный на 5'-конце мРНК 7-метилгуанозин (m<sup>7</sup>G) – важный регуляторный элемент, каноническая функция которого заключается во взаимодействии с кэп-связывающими белками как в ядре (белки СВС), так и в цитоплазме (eIF4E) [4–6]. Cbp20 и Cbp80, компоненты комплекса СВС, способны эффективно и специфично связываться с кэп-структурой [7–11]. За счет ядерного кэп-связывающего комплекса (СВС) осуществляется пионерный или первый раунд трансляции новосинтезированных мРНК [12]. Пионерная трансляция главным образом нужна для контроля качества мРНК, а не для белкового синтеза. При обнаружении в пионерном раунде каких-либо дефектов мРНК, например, преждевременного стоп-кодона, срабатывает система нонсенс-опосредованного распада мРНК (nonsense-mediated mRNA decay – NMD), которая приводит к быстрой деградации дефектной мРНК. Импортин (IMPs)  $\alpha$  и  $\beta$  во время этого раунда у мРНК, прошедших проверку, замещают СВС на eIF4E [13]. eIF4E вовлекает мРНК в трансляцию и обеспечивает ей защиту от деградации [14–16]. Несмотря на то, что данный механизм актуален для многих организмов, существуют исключения. Например, в клетках *S. cerevisiae* мРНК также, как и в клетках млекопитающих, подвергается пионерному раунду трансляции. Однако, eIF4E дрожжей может связывать кэп некоторых транскриптов без предварительного связывания (Cbc)1p (ортолога СВР80) [17].

Помимо нескольких изоформ белка eIF4E существует еще и его гомолог – 4ЕНР (4E homolog protein) [21]. 4ЕНР, также как eIF4E, способен связывать кэп, кэп-аналоги и eIF4G (рис. 1–II) [19, 22, 23]. Белок-платформа eIF4G, связывая eIF4E и хеликазу eIF4A, образует комплекс eIF4F. Каждый из компонентов этого комплекса имеет сайт связывания РНК. eIF4E может взаимодействовать с eIF4G, находясь как в свободном состоянии, так и в комплексе с экипированной мРНК (рис. 1–III). Взаимодействие eIF4E с кэп-мРНК и с eIF4G может происходить независимо, так как при связывании каждого из элементов не происходит конформационных перестроек [24]. Но комплекс мРНК-eIF4E-eIF4G стабильнее, чем мРНК-eIF4E, благодаря тому, что eIF4G также имеет несколько сайтов связывания мРНК, что дополнительно стабилизирует комплекс [25, 26].

eIF4F в комплексе с мРНК взаимодействует с eIF4B и 43S преинициаторным комплексом, включающим 40S субъединицу рибосомы, eIF3, eIF5, eIF1, eIF1A, eIF2-ГТФ-Мет-тРНК<sub>i</sub>, образуя 48S инициаторный комплекс. Инициаторный комплекс выполняет сканирование 5' нетранслируемой области (5'-НТО) в поисках стартового кодона.



Происходит ли во время сканирования диссоциация eIF4E из инициаторного комплекса до сих пор не ясно [27]. Кофактор eIF4B нужен для активации хеликазы eIF4A (необходимой для расплетания структур мРНК, присутствующих в 5'-НТО) [28–30]. Работа хеликазы eIF4A обеспечивает однонаправленное движение инициаторного комплекса при сканировании мРНК и поиске стартового кодона. eIF3 способствует диссоциации 80S рибосомы на 40S и 60S субъединицы и расширяет канал, в котором располагается мРНК. eIF1 и eIF1A не дают 60S субъединице рибосомы преждевременно связаться с малой субъединицей. А также eIF1 участвует в кодон-антикодонном узнавании и, тем самым, помогает найти стартовый кодон. Тройственный комплекс (eIF2-ГТФ-Мет-тРНК) занимает Р-сайт малой субчастицы рибосомы. Узнавание правильного стартового кодона сопряжено с гидролизом ГТФ в тройственном комплексе и последующим высвобождением eIF2-ГДФ из малой субчастицы рибосомы. eIF5 необходим для активации ГТФазной активности eIF2. На старт-кодоне инициаторный комплекс останавливается, происходит диссоциация факторов инициации трансляции и присоединение 60S рибосомной субчастицы с образованием 80S рибосомы [31, 27].

Каждый этап инициации трансляции строго обязателен и связан с совместной работой большого количества белковых факторов, что позволяет тонко регулировать процесс трансляции в ответ на разного рода стрессы или изменения клеточного цикла. Так при некоторых видах стресса eIF2 подвергается фосфорилированию, что переводит его в неактивную форму в комплексе с фактором обмена гуаниновых нуклеотидов eIF2B [32]. Это, в свою очередь, прерывает процесс доставки инициаторной метионил-тРНК в преинициаторный комплекс и подавляет трансляцию клеточной мРНК. Ещё одним из возможных способов регуляции трансляции на этапе инициации является воздействие на кэп-связывающий аппарат. В этом случае регуляция инициации трансляции может также осуществляться как напрямую, за счет фосфорилирования eIF4E, которое препятствует взаимодействию с кэп-мРНК (рис. 1-V), так и опосредованно – с помощью фосфорилирования/дефосфорилирования 4E связывающих белков (4E-ВР). Связывание 4E-ВР (активированного при дефосфорилировании) с eIF4E препятствует взаимодействию с eIF4G и, следовательно, образованию eIF4F комплекса (рис. 1-IV) [33].

### III. СТРУКТУРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЛКАХ СЕМЕЙСТВА EIF4E

Эукариотический фактор инициации трансляции 4E – небольшой глобулярный белок массой около 25–30 кДа. Его основная функция – связывание кэп структуры мРНК с помощью кэп-связывающего кармана. Помимо этого, eIF4E участвует в транспорте мРНК из ядра [34].

eIF4E имеет форму, схожую с формой руки, держащей мяч (рис. 2). Стенки кэп-связывающего кармана eIF4E образованы тремя петлями:  $\beta 1$ – $\beta 2$  (большой палец руки),  $\beta 3$ – $\beta 4$  (указательный, средний и безымянный пальцы руки) и  $\beta 7$ – $\beta 8$  (мизинец); дно кармана выстилают антипараллельные  $\beta$ -тяжи (ладонь руки). Петля  $\beta 3$ – $\beta 4$  является структурно консервативной, содержит узнающий контакт для связывания кэп-структуры. Пространственная структура этой петли, согласно имеющимся данным, сохраняет свою конфигурацию при отсутствии внешних воздействий (например, кристаллических контактов), что может объясняться в том числе дополнительной стабилизацией за счет внутренней дисульфидной связи (или, в некоторых случаях, за счет закрытых от растворителя водородных связей). Считается, что образование и разрушение цистеинового мостика в узнающей петле, может являться частью процесса регуляции работы белка, а значит и инициации трансляции при внутриклеточном окислительном стрессе

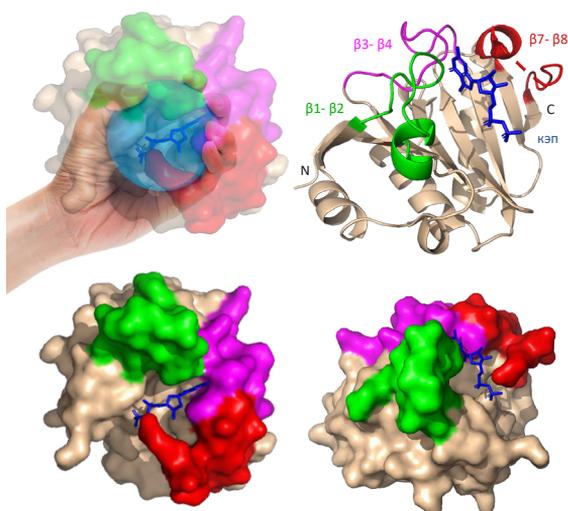


Рис. 2. Структура eIF4E.

Петли, образующие стенки кэп-связывающего кармана, изображены зеленым ( $\beta 1\text{--}\beta 2$ ), красным ( $\beta 7\text{--}\beta 8$ ) и пурпурным ( $\beta 3\text{--}\beta 4$ ) цветом. Кэп показан синим цветом. Белок с лигандом подобен руке, сжимающей мяч: синий мяч в руке имитирует кэп, большой палец – петлю  $\beta 1\text{--}\beta 2$ , указательный, средний и безымянный – петлю  $\beta 3\text{--}\beta 4$ , мизинец – петлю  $\beta 7\text{--}\beta 8$ . Ладонь – дно кэп-связывающего кармана. Для изображения использована структура eIF4E из *Homo sapiens* в комплексе с аналогом кэп (PDB ID: 2wmc).

[35]. Петля  $\beta 1\text{--}\beta 2$  может занимать различные положения: от полностью экспонированного в растворитель до положения, в котором данная петля фактически перекрывает кэп-связывающий карман при отсутствии лиганда либо взаимодействует с ним при его наличии [36], [19]. Являясь частью функционального комплекса 4F, eIF4E связывается с каноническим и неканоническим мотивами eIF4G [24, 37]. Канонический мотив представляет собой последовательность Y(X)4LΨ, где X любой аминокислотный остаток и Ψ – гидрофобный остаток. Неканонический мотив характеризуется преимущественно гидрофобным составом аминокислотной последовательности и отделен от канонического мотива гибкой перемычкой длиной от 15 до 30 аминокислотных остатков.

Пуриновая часть кэп-структуры образует стекинг взаимодействие по меньшей мере с одним триптофаном eIF4E, который находится в узнающей петле  $\beta 3\text{--}\beta 4$ . В классическом варианте при закрытом положении петли  $\beta 1\text{--}\beta 2$  пуриновое основание кэпа интерколирует между двумя триптофанами, при этом второй триптофан, собственно, расположен в петле  $\beta 1\text{--}\beta 2$ . В водном растворе триптофан обладает свойством флуоресценции. При изменении его микроокружения изменяется и спектр флуоресценции. Для раствора белка eIF4E максимум спектра флуоресценции приходится на 340 нм (при длине волны возбуждения 280 нм), а при образовании комплекса с кэп или кэп-аналогом происходит смещение пика флуоресценции [38]. Таким образом, при титровании раствора eIF4E кэпом или кэп-аналогом можно наблюдать постепенное смещение пика флуоресценции. При анализе соответствующих спектроскопических данных можно рассчитать константы диссоциации и ассоциации комплексов eIF4E с кэп и/или кэп-ана-

логами. Данный метод называют флуорометрическим титрованием с синхронизацией по времени (fluorometric time-synchronized titration method) [19]. С его помощью были охарактеризованы изоформы eIF4E *Arabidopsis thaliana*, *Leishmania major* и *Triticum aestivum* [22, 23, 39].

В настоящее время доступен целый ряд структур белков eIF4E из различных представителей эукариот (растений, животных и грибов). Данные структуры были определены различными методами, а именно: методами ядерного-магнитного резонанса, рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микроскопии (табл. 1). Все рентгеноструктурные данные были получены для неполного eIF4E. Согласно данным ЯМР N-концевая часть eIF4E имеет высокую подвижность, что препятствует использованию рентгеноструктурного метода уже на этапе кристаллизации. Наиболее изученными со структурной точки зрения являются белки семейства eIF4E домового мыши и человека (табл. 1). Они – абсолютные лидеры по количеству решенных структур. Интересно, что в базах данных отсутствуют структуры eIF4E модельных объектов растений, таких как *Arabidopsis thaliana* или *Nicotiana tabacum* L. Однако, присутствуют структуры eIF4E хозяйственно значимых культур, таких как горох посевной, пшеница мягкая и дыня обыкновенная (табл. 1). Какие-либо данные о структурах eIF4E птиц или рыб в открытых источниках отсутствуют. Большое количество накопленных структурных данных позволяет с высокой точностью предсказывать структуры гомологов eIF4E и уточнять полученные модели. Эти модели могут быть использованы в молекулярно-динамических экспериментах, что, в свою очередь, позволяет как планировать биохимические эксперименты, так и давать структурную интерпретацию полученных в ходе таких экспериментов данных [40].

Определение структуры белка является трудоемким и дорогостоящим процессом. При этом знание пространственной структуры белка необходимо для объяснения свойств и функций молекулы, понимания механизмов её работы и проектирования новых форм белка с заданными свойствами. Теоретические модели пространственной структуры биомолекул так же позволяют достичь значительного прогресса в этой сфере. Однако, как правило, результаты, полученные на основе экспериментально определенных структур, имеют более высокую надежность и точность, чем результаты, полученные на основе теоретических моделей.

#### IV. РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ EIF4F КОМПЛЕКСА

Взаимодействие eIF4E с кэп-мРНК и eIF4G является необходимым условием для инициации трансляции, поэтому любое препятствие этому взаимодействию сказывается на биосинтезе белка. Регуляция работы eIF4E в клетке осуществляется с помощью сигнальных путей: MAPK (the mitogen-activated protein kinase) и mTOR (the mammalian target of rapamycin) (рис. 3).

MAPK сигнальный путь напрямую регулирует способность eIF4E взаимодействовать с кэп-мРНК. MAP-киназа способна фосфорилировать серин 209 eIF4E (нумерация по eIF4E человека, AAC13647.1), расположенный в кэп-связывающем кармане [41, 42]. В результате такого фосфорилирования создается стерическое препятствие для связывания кэпированной мРНК фактором eIF4E. Кроме того, внесение дополнительного отрицательного заряда может приводить к отталкиванию одноименно заряженных фосфатных групп мРНК [43]. На основе молекулярного моделирования и молекулярно-динамических исследований фосфорилированного eIF4E было выдвинуто

Таблица 1. Определенные на сегодняшний день структуры eIF4E

	Организм	PDB
Животные: Млекопитающие	<i>Homo sapiens</i>	3TF2, 5NVK, 4TQC, 4TPW, 4TQB, 7MEU, 2V8Y, 2V8W, 2V8X, 5GW6, 4DT6, 4DUM, 8SX4, 3U7X, 5NVN, 5EKV, 2JGC, 5ZK7, 2JGB, 3AM7, 2GPQ, 4BEA, 5T46, 7XTP, 1IPC, 5NVL, 5NVM, 7D8B, 1IPB, 7EZW, 1WKW, 4UED, 5XLN, 7F07, 5ZJY, 5ZJZ, 5ZML, 4AZA, 5ZK9, 7D6Y, 2W97, 5EHC, 5EI3, 5EIR, 5ZK5
	<i>Mus musculus</i>	6U06 6U09 4B6U 5J5O 5J5Y 5M7W 5M7X 5M81 6GKJ 6GKK 6YLT 6GKL 6YLV 5M7V 5M80 4B6V 5M7Z 5OSX 1L8B 1EJ1 5M83 1EJH 4B6U, 5M84, 5BXV, 1EJ4
Животные: Насекомые	<i>Drosophila melanogaster</i>	5ABV, 4UEA, 4UEB, 5T47, 4UEC, 5T48, 4AXG, 4UE9, 5ABU, 4UE8
Животные: Круглые черви	<i>Caenorhabditis elegans</i>	5ABY, 5ABX
	<i>Ascaris suum</i>	3M93, 3M94
Грибы	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1AP8, 1RF8, 6FC2, 6FC1, 6FC3
	<i>Chaetomium thermophilum</i>	6FC0
Протисты	<i>Leishmania major</i>	7KCJ
Растения	<i>Pisum sativum</i>	2WMC
	<i>Cucumis melo</i>	5ME6 5ME7 5ME5
	<i>Triticum aestivum</i>	2IDR 2IDV

предположение о том, что, вероятнее всего, остаток фосфорной кислоты препятствует стекинг взаимодействию между eIF4E и кэп [44]. Иными словами, повышение количества фосфорилированной формы eIF4E должно ингибировать трансляцию. Однако, с помощью иммуногистохимического анализа были выявлены случаи, когда повышение количества фосфорилированной формы белка eIF4E приводило к активной пролиферации клеток и, следовательно, повышению уровня трансляции (см. раздел VI). Таким образом, до сих пор нет однозначного понимания функций, выполняемых фосфорилированным фактором. Сайт фосфорилирования, соответствующий 209 серину eIF4E человека, у растений не найден. Однако, на поверхности белковой глобулы некоторых растительных факторов найдены два сайта узнавания киназы SnRK1. Так, например, фосфорилированные этой киназой изоформы eIF4E *A. thaliana* ингибируют трансляцию [45]. В тоже время eIFiso4E *A. thaliana* может быть фосфорилирован казеинкиназой 2 (CSNK2) по 207 серину. Такой фосфорилированный eIFiso4E в бесклеточной системе трансляции, напротив, стимулирует трансляцию как экзипированной так и неэкзипированной РНК [46].

Сигнальный путь mTOR регулирует рост, пролиферацию и переход клеток в апоптоз, а также некоторые другие аспекты жизнедеятельности клетки. Регуляция работы eIF4E с помощью mTOR сигнального пути происходит опосредовано, через фосфорилирование 4E-BP (рис. 3). eIF4E связывает 4E-BP с помощью канонического и неканонического мотивов, совпадающих с мотивами в eIF4G. Иными словами, 4E-BP конку-

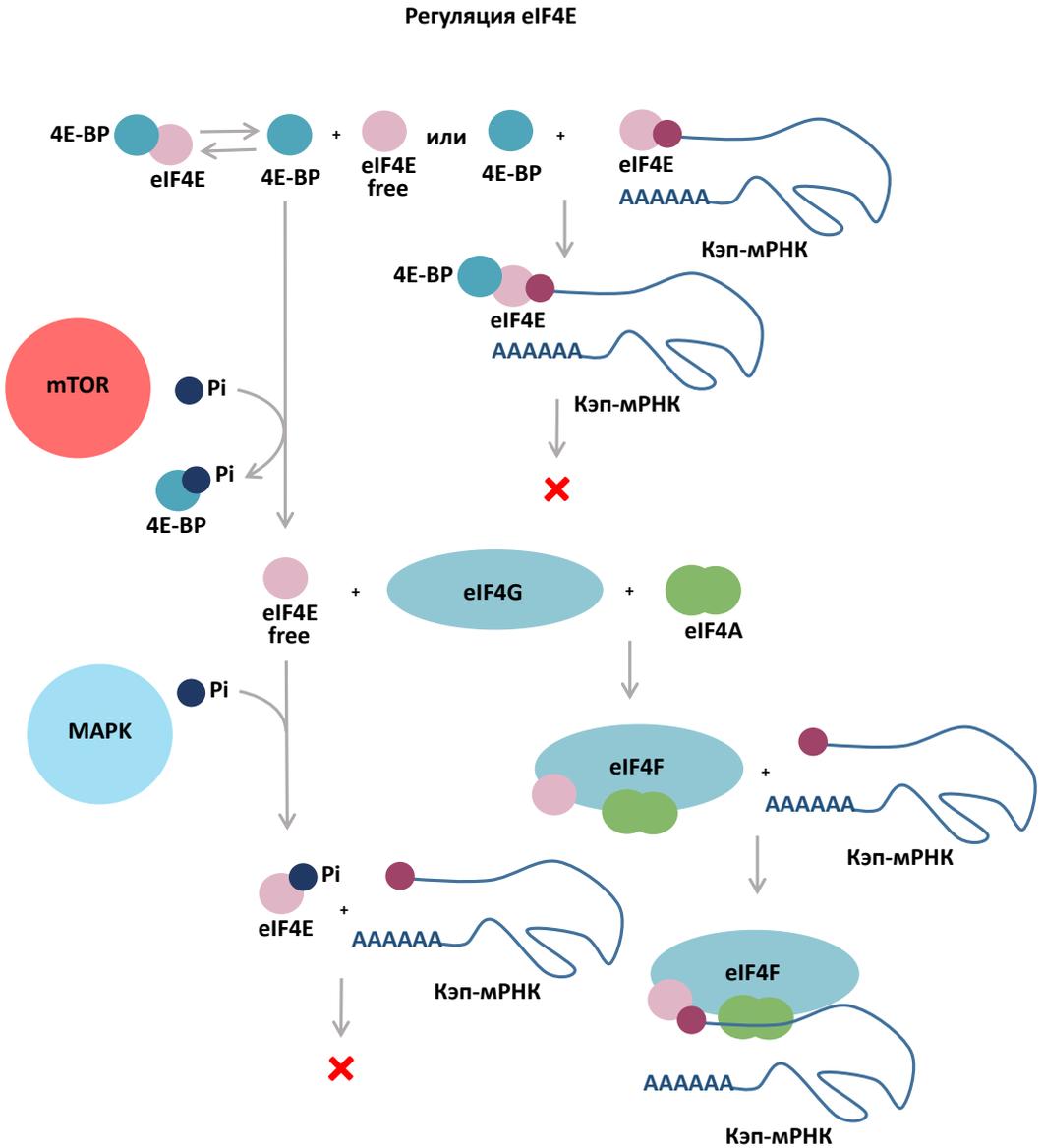


Рис 3. Регуляция работы eIF4E.

4E-ВР может взаимодействовать с eIF4E не зависимо от того, связан ли последний с кэп-мРНК или нет. Комплекс eIF4E–4E-ВР или кэп-мРНК–eIF4E–4E-ВР не может войти в состав eIF4F, так как 4E-ВР конкурирует с eIF4G за место связывания eIF4E, и, как следствие, не может участвовать в инициации трансляции. 4E-ВР фосфорилируется mTOR киназой. 4E-ВР–Pi не может взаимодействовать с eIF4E. MAPK-киназа фосфорилирует свободный eIF4E. eIF4E–Pi не может взаимодействовать с кэп-мРНК, и соответственно не может вовлекать ее в инициацию трансляции.

рирует с eIF4G за связывание с eIF4E. Связанный с 4E-ВР eIF4E не может входить в состав eIF4F комплекса и участвовать в инициации трансляции [47–52]. Фосфорилирование 4E-ВР приводит к потере сродства к eIF4E, а свободный eIF4E может входить в состав комплекса eIF4F и участвовать в инициации трансляции. Нарушение работы mTOR сигнального пути приводит к нарушению регуляции функций eIF4E, что сильно сказывается, например, на эмбриональном развитии млекопитающих [53].

На сегодняшний день описано множество 4E-связывающих белков. В дрожжах обнаружены и описаны EAP1 и p20, которые способны ингибировать трансляцию при связывании с eIF4E [54, 55]. В клетках дрозофилы описан 4E-ВР белок – Cup, который помимо взаимодействия с eIF4E может одновременно связываться и с другими белками-регуляторами для ингибирования трансляции [56]. У человека есть несколько 4E-ВР белков, например, недавно описанный C8ORF88 и специфичный для нервных тканей – нейрогидридин (Neuroguidin) [57, 58]. В арабидопсисе был обнаружен ряд белков, способных связывать eIF4E и eIF(iso)4E: LOX2, VTF3, CBE1 или EXA1 [59, 60] [61]. EXA1 рассматривают как фактор устойчивости к вирусным инфекциям, в том числе и в комплексе с eIF4E [62, 63]. Помимо 4E-ВР, ингибирующих инициацию трансляции, существуют 4E-ВР подобные белки, способные стимулировать трансляцию. Так CERES (4E-ВР подобный белок) способен участвовать в инициации трансляции в комплексе с eIF4E, eIF4A, PABP и eIF3 и стимулировать ее [64].

Все 4E-ВР разделяют на три класса: 4E-ВР1, 4E-ВР2 и 4E-ВР3. Белки 4E-ВР1 являются основным классом, фосфорилируемым mTOR-киназой, и при дефосфорилировании связывающимся с eIF4E. 4E-ВР2 преимущественно экспрессируется в мозге. Нарушение работы этого белка ассоциировано с эпилепсией, гибелью нейронов после ишемии головного мозга [65–68]. Однако, исследования, направленные на изучение корреляции работы 4E-ВР2 с появлением расстройств аутистического характера, показывают достаточно противоречивые результаты [69, 70]. Суперэкспрессия 4E-ВР2 у растений существенно ингибирует их рост [71]. Белки 4E-ВР3 способны связывать eIF4E и участвовать в экспорте мРНК из ядра, однако их работу не регулирует mTOR [72–74].

## В. РАЗНООБРАЗИЕ ИЗОФОРМ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА eIF4E И ИХ ФУНКЦИЙ

На основе филогенетического анализа белки семейства eIF4E подразделяют на три класса или подсемейства [75]. Белки I класса присутствуют у всех эукариот, для них характерно наличие двух триптофанов, участвующих в образовании стекин-взаимодействия с кэп (Trp-43 и Trp-56, нумерация по eIF4E1 *H. sapiens*, AAC13647.1). Для белков II класса характерно наличие триптофана в положении 43, а в 56 – располагается любой остаток из списка: Tyr/Phe/Leu. Белки III класса отличаются от I только заменой в 56 положении на цистеин или тирозин. В геноме одного организма может быть более трех генов, кодирующих eIF4E, но при построении филогенетического дерева все изоформы делятся на три ветви. Часть исследователей придерживаются этой классификации, а другая часть присваивает номера изоформам по мере их идентификации в геноме или протеоме. Классификация на основе филогенетики достаточно удобна, так как не требует дополнительных затрат на выполнение функциональных тестов.

У человека найдено три гена, кодирующих 3 изоформы eIF4E (eIF4E1, eIF4E2 (4E-HP), eIF4E3), по одному представителю каждого филогенетического класса (табл. 2). eIF4E1 и eIF4E2 имеют почти одинаковый молекулярный вес – около 27 кДа. eIF4E3

Таблица 2. Характеристика изоформ генов и белков eIF4E разных видов.

Организм	Изоформа	Gene ID	Locus	Класс	Mr, kDa	Функции, помимо канонических
1	2	3	4	5	6	7
<i>Homo sapiens</i>	eIF4E1	1977	4q23	I	27,2	Участвует в mTOR1 сигнальном пути и в реакции на стресс
	eIF4E2 (4E-HP)	9470	2q37.1	II	27,0	-
	eIF4E3	317649	3p13	III	13,3	-
<i>Mus musculus</i>	eIF4E1	13684	3 G3; 3 64.3 cM	I	25,0	Регулирует переработку липидов
	eIF4E2	26987	1 C5; 1 44.08 cM	II	28,3	Экспрессия в нервных клетках и влияние на социальное поведение
<i>Drosophila melanogaster</i>	eIF4E3	66892	6 D3; 6 45.98 cM	III	22,8	Участвует в ответе на развитие рака
	eIF4E 1	45525	Chromosome 3L	I	29,2	Участвует в созревании мужских половых клеток
	eIF4E 2	43836	Chromosome 4	I	26,4	-
	eIF4E 3	38923	Chromosome 3L	I	26,9	Участвует в созревании мужских половых клеток
	eIF4E 4	38743	Chromosome 3L	I	28,5	-
	eIF4E 5	38878	Chromosome 3L	I	26,9	Участвует в созревании мужских половых клеток
	eIF4E 6	43422	Chromosome 3R	I	20,1	-
eIF4E 7	31059	Chromosome X	I	48,7	Участвует в созревании женских половых клеток	
4E-HP	326255	Chromosome 3R 95D11-95E1; 3-83 cM	II	25,7	Участвует в 3'НТО-зависимой трансляции в условиях гипоксии	

Окончание табл. 2. см. сл. стр.

Окончание табл. 2.

1	2	3	4	5	6	7
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	eIF4E	854026	Chromosome XV	I	24,2	-
	IFE-1 (eIF4E 1)	176755	Chromosome: III	I	24,3	Участвует в созревании мужских половых клеток
	IFE-2 (eIF4E 2)	180393	Chromosome: X	I	25,7	-
	IFE-3 (eIF4E 3)	178536	Chromosome: V	I	28,1	Участвует в созревании женских половых клеток
	IFE-4 (eIF4E 4)	180464	Chromosome: X	II	24,6	Участвует в контроле трансляции определенного набора мРНК
<i>Trichosoma brucei</i>	IFE-5 (eIF4E 5)	174871	Chromosome: II	I	23,3	-
	eIF4E 1	3664375	Chromosome: 11	I	26,0	-
	eIF4E 2	Tb927.10.16070*	Chromosome: 10	-	28,3	-
	eIF4E 3	3665721	Chromosome: 11	II	47,9	-
	eIF4E 4	3657825	Chromosome: 6	II	46,5	-
	eIF4E 5	Tb927.10.5020*		--	21,9	-
eIF4E 6	3658384	Chromosome: 7	-	20,9	Участвует в Трансляции гена вирулентного белка	
<i>Arabidopsis thaliana</i>	eIF4E	827529	Chromosome: 4	I	26,5	-
	eIF4E 1b	839832	Chromosome: 1;	I	27,1	-
	eIF4E 1c	839836	Chromosome: 1;	I	27,3	-
	eIF(iso)4E	833534	Chromosome: 5	I	22,5	Характерна для цветковых растений, участвует в развитии корней.
	nCBP	831929	Chromosome: 5	II	25,7	-

\* ID для поиска по специализированной базе данных «GeneDB» ([www.genedb.org](http://www.genedb.org)).

относительно своих гомологов укорочен с N-конца (13 кДа). Аминокислоты, участвующие в образовании кэп-связывающего кармана, в данной изоформе сохранены. Эти три изоформы eIF4E по-разному участвуют в клеточном ответе на стресс. Белок eIF4E1 участвует в образовании стресс-гранул и процессинговых телец. Стресс-гранулы, в свою очередь, образуются в ответ на ингибирование инициации трансляции. eIF4E3 взаимодействует с eIF4G (eIF4G1 или eIF4G3) и PABP1 и участвует только в образовании стресс-гранул, eIF4E2 можно обнаружить в стресс-гранулах только при тепловом шоке [76].

В геноме домового мыши *Mus musculus* также, как у человека, три гена eIF4E. Несмотря на то, что мышь, как и человек, относится к млекопитающим, подобного большого разброса по длине изоформ eIF4E у нее не наблюдается. Но среди всех eIF4E все же обладает наименьшим молекулярным весом (22, 8 кДа) и также укорочен с N-конца. eIF4E1 и eIF4E2 весят 25 кДа и 28,3 кДа, соответственно. Индукция синтеза eIF4E2 в нервных клетках влияет на социальное поведение мышей [77]. Для eIF4E1 показано участие в метаболизме липидов [78]. Ранее предполагали, что eIF4E1 играет роль в развитии скелетных мышц мышей, однако, эти догадки не подтвердились [79]. eIF4E3 домового мыши не способен образовывать комплекс с eIF4G, но конкурентно связывает кэп-структуру мРНК, тем самым подавляя трансляцию. Эксперименты на клеточной линии эмбриональных фибробластов мыши NIH 3T3 позволили обнаружить, что при развитии острого миелоидного лейкоза уровень экспрессии гена белка eIF4E3 снижается относительно уровня экспрессии этого же гена в здоровых клетках [20].

У *Drosophila melanogaster* – 7 генов eIF4E и один 4E-HP [80]. Все изоформы eIF4E относятся к I классу, а 4E-HP – ко II. Среди изоформ eIF4E дрозофилы нет представителей III филогенетического класса. Все изоформы, за исключением eIF4E6 и eIF4E7, имеют молекулярный вес от 26,4 кДа до 29,2 кДа [81, 82]. Белок eIF4E6 укорочен как с N-конца, так и с C-конца и имеет вес 20, 1 кДа. Ген белка eIF4E7 (Gene ID: 31059) находится на половой X хромосоме, его экспрессия наблюдается в половых клетках, а белок принимает участие в созревании женских половых клеток. Он больше, чем другие eIF4E, его вес – 48,7 кДа. eIF4E1, eIF4E3 и eIF4E5 участвуют в сперматогенезе [83–85]. Что касается других изоформ eIF4E дрозофилы, то их роль в клетке не известна. eIF4E-HP определен как основной фактор, участвующий в 3'НТО-зависимой трансляции мРНК, при синтезе белков, необходимых для выживания в условиях гипоксии [86].

У дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* в геноме найден всего один ген белка eIF4E (табл. 2). Дрожжевой eIF4E имеет молекулярный вес 24,2 кДа и относится к I классу по филогенетической классификации. У другого представителя грибов *Schizosaccharomyces pombe* найдено две изоформы eIF4E: eIF4E1 (Gene ID: 2539870) и eIF4E2 (Gene ID: 2541706) [87]. Показано, что eIF4E1 локализуется в тех же частях клетки, что и eIF4E2, за исключением ядра, а в условиях стресса количество eIF4E2 увеличивается. Предполагается, что eIF4E2 участвует в трансляции определенного пула мРНК, обеспечивающих выживание в стрессовых условиях.

Наличие у *S. cerevisiae* всего одной изоформы eIF4E позволило создать удобный инструмент для исследований: на основе гаплоидного штамма T93C *S. cerevisiae*, в котором с помощью мутагенеза нарушена работа единственного гена, кодирующего eIF4E, была создана бесклеточная система трансляции, зависящая от экзогенного eIF4E [88]. Данный метод позволяет определить, способны ли белки семейства eIF4E различных организмов и их мутантные формы выполнять свои нативные функции *in vitro*. Позже, на основе штамма T93C *S. cerevisiae* было получено множество новых штаммов, с помощью

которых можно определить, способны ли экзогенные eIF4E выполнять свои нативные функции *in vivo*. В основу большинства из них лег модифицированный штамм Jo50, который отличается от оригинального T93C ауксотрофностью по гистидину (отсутствует основной фермент для синтеза гистидина – имидазолглицеролфосфат-дегидратаза HIS3) и наличием дополнительной плазмиды с геном селективности *HIS3* (кодирует фермент HIS3) и экзогенным eIF4E [89]. Плазида с геном человеческого eIF4E обеспечивает жизнедеятельность дрожжей на среде с галактозой, а при пересеве на среду с гистидином и глюкозой не транскрибируются галактозные гены, но индуцируется синтез белка с плазмиды, обеспечивающей селективность на данной среде. Таким образом, наличие роста колоний на селективной среде демонстрирует корректную работу белка, закодированного в плазмиде с *HIS3*, так как для роста дрожжей необходим не только фермент HIS3, но и функционально-активный eIF4E. Например, по наличию роста колоний штамма T93C-U, ауксотрофного по урацилу и содержащего дополнительную плазмиду с eIF4E *A. thaliana*, можно было судить о том, что изоформы eIF4E1 и eIF4E2 *A. thaliana* способны комплементировать, т.е. восстанавливать рост, дрожжей [90]. Аналогичным образом была показана способность изоформ eIF4E *Capsicum annuum*, а также изоформ из *Solanum tuberosum* и *Lactuca sativa* комплементировать отсутствие дрожжевого eIF4E [36, 91, 92]. Помимо анализа функциональной активности изоформ eIF4E растений, подобным образом были проанализированы белки семейства eIF4E дрозофилы и лейшмании (протисты). Среди восьми изоформ белков eIF4E дрозофилы eIF4E5, eIF4E6 и eIF4E8 (4E-HP) не способны поддерживать рост дрожжей с нокаутом гена собственного eIF4E. Это говорит том, что данные изоформы функционально не активны [80]. Несмотря на способность связывать кэп *in vitro*, из четырех исследованных изоформ eIF4E лейшмании (всего шесть изоформ) ни одна не способна поддерживать рост нокаутных по eIF4E дрожжей [22]. Возможно, данная система просто не подходит для проверки eIF4E протистов.

В геноме миллиметровой нематоды *Caenorhabditis elegans* найдено пять изоформ eIF4E, для некоторых из них описаны особые роли [93]. Четыре из пяти изоформ относятся к I классу, и одна IFE-4 (в литературе eIF4E *C.elegans* и IFE-4 – равнозначные аббревиатуры) относится ко II классу (табл. 2). eIF4E1 и eIF4E3 связаны с собственными 4E-BP: PGL-1 и IFET-1. IFET-1 и IFE-4 локализуется в разных органах нематоды и контролирует трансляцию некоторого пула мРНК в клетках [94, 95]. IFE-3 играет роль в развитии женских половых клеток, а IFE-1 – мужских [96, 97].

В геноме представителя протистов *Trypanosoma brucei* найдено шесть изоформ eIF4E и пять eIF4G [98]. eIF4E6 и eIF4G5 образуют специфичный комплекс, участвующий в трансляции мРНК, кодирующей варибельный поверхностный гликопротеин (variant surface glycoprotein (VSG)), необходимый для заражения человека (является основным фактором вирулентности). Надо отметить, что eIF4E6 и eIF4G5 избирательно взаимодействуют друг с другом, образуя специфический контакт [99]. В геноме *Leishmania major* также шесть изоформ eIF4E и пять eIF4G. Изоформы eIF4E1, eIF4E2, eIF4E3 и eIF4E4 не способны комплементировать отсутствие дрожжевого eIF4E. eIF4E1, eIF4E3 и eIF4E4 способны связывать кэп, а eIF4E2 может связывать только кэп-аналоги [22]. Суперэкспрессия гена белка eIF4E5 в клетках лейшмании снижает клеточную пролиферацию [100].

В геноме растений найдено по крайней мере три изоформы eIF4E: канонические eIF4E1, eIF4E2 и характерный для цветковых растений eIF(iso)4E [101]. В геноме неко-

торых представителей растений может содержаться гораздо большее количество генов белков семейства eIF4E. Роль изоформ eIF4E в определенных этапах жизненного цикла у растений мало изучена. Так как eIF(iso)4E присутствует только у цветковых растений, разумно было бы предположить, что у данного белка должна быть специализированная роль в клетках растений, например, регуляция цветения или связанных с ним процессов. Однако, эксперименты на линии *A. thaliana* дикого типа и линии с нокаутом гена eIF(iso)4E показали, что eIF(iso)4E участвует в трансляции определенного набора мРНК, связанных с развитием корней растения [102]. Всего у арабидопсиса описано пять изоформ eIF4E (табл. 2), в число которых входит и nCBP (new cap-binding protein), способный связывать кэп и кэп-аналоги [103, 104, 23]. nCBP относят к белкам семейства eIF4E. После публикации полной сборки генома китайской капусты *Brassica rapa* (BRAD, <http://brassicadb.org/brad/>) было идентифицировано 11 изоформ eIF4E: eIF4E.a, eIF4E.b, eIF4E.c, eIF4E.d, eIF4E.e, eIF(iso)4E.a, eIF(iso)4E.b, eIF(iso)4E.c, 4EHP.a, 4EHP.b, 4EHP.c [105]. *Nicotiana tabacum*, полученный скрещиванием двух видов табака: *Nicotiana sylvestris* и *Nicotiana tomentosiformis*, содержит 12 генов, кодирующих белки семейства eIF4E [106]. При построении филогенетического дерева 12 изоформ eIF4E табака (eIF4E1-S (S10706), eIF4E1-Tc (T021658), eIF4E1-T (T025160), eIF4E1-Tb (T021287), eIF4E2-S (S05588), eIF4E2-T (T015277), eIF(iso)4E-S (S10809), eIF(iso)4E-T (T024242)) делятся на три группы или ветви (eIF4E1, eIF4E2 и eIF(iso)4E) [105].

Суммируя все вышесказанное, становится видно, что I класс eIF4E является наиболее распространенным и присутствует в большинстве организмов. Анализируя таблицу 2, нельзя выявить определенных зависимостей между классом, к которому принадлежит изоформа eIF4E, и особым процессом, в котором данная изоформа участвует или где локализуется.

## VI. РАЗНООБРАЗИЕ eIF4G И eIF4A

eIF4E не единственный из факторов инициации трансляции, который представлен одновременно несколькими гомологами или ортологами. eIF4G и eIF4A, подобно eIF4E, представлены целыми семействами белков.

У человека семейство белков eIF4G представлено тремя изоформами: eIF4GI (eIF4G1, Gene ID: 1981), eIF4GII (eIF4G3, Gene ID: 8672), eIF4GIII (eIF4G2, Gene ID: 1982). Но, например, в клетках у *T. brucei* присутствует пять изоформ eIF4G [98]. В клетках *S. cerevisiae* присутствует только две изоформы: eIF4G1 (Gene ID: 853071) и eIF4G2 (Gene ID: 852833). У *C. elegans* обнаружено две изоформы IFG-1 и IFG-2, которые являются продуктом одного гена (Gene ID: 174322) [107]. В клетках цветковых растений, помимо eIF4GI и eIF4GII, присутствует изоформа eIF(iso)4G. При ассоциации изоформ eIF4G с соответствующими изоформами eIF4E образуются комплексы eIF4F и eIF(iso)4F [108, 109]. При выделении комплекса eIF4F из зародышей пшеницы было обнаружено, что растительный комплекс eIF4F отличается от аналогичного комплекса млекопитающих отсутствием компонента с молекулярным весом около 50 кДа, а именно – eIF4A, обладающего активностью хелигазы, подобно голомогам из млекопитающих [110–112]. Является ли потеря eIF4A при выделении комплекса eIF4F ошибкой, допущенной по причине несовершенства методики, или же растительный комплекс eIF4F действительно отличается от eIF4F млекопитающих до конца не ясно. Если это так, то должны существовать структурные и функциональные различия между eIF4A и eIF4G растений и млекопитающих, обеспечивающие альтернативную сборку eIF4F.

У большинства организмов основной изоформой считается eIF4G1. В литературе при описании кэп-зависимой инициации трансляции под eIF4G имеют в виду именно eIF4G1, так как у этой изоформы белка на N-конце есть сайты связывания eIF4E и PABP и на C-конце сайт узнавания eIF4A. eIF4G1 имеет молекулярный вес около 200-220 кДа. Белок eIF4GII гомологичен eIF4G1 по доменной организации и выполняемым функциям [113–118]. Структура целого eIF4G1 до сих пор не известна. На сегодняшний день получены только структуры отдельных фрагментов (нумерация по eIF4G1 человека), участвующих во взаимодействии с белками-партнерами eIF4G1: eIF4G1(178-203)–PABP (PDB: 4F02), eIF4G1(592–653)–eIF4E (PDB: 5T46), eIF4G(572–853)–eIF4A (PDB: 2VSO) [119–122]. Насколько структурированы остальные части белка остается неизвестным.

eIF4GIII (eIF4G2) отличается от eIF4G1 и eIF4GII молекулярной массой – его вес всего лишь около 100 кДа, и, как следствие, структурой и функцией. Он укорочен с N-конца почти на половину длины. И, как следствие, у eIF4GIII отсутствуют сайты связывания eIF4E и PABP. eIF4GIII упоминается в литературе также, как AAG1, DAP5, NAT1, P97. Высокий уровень синтеза данного белка в клетке связывают с переходом клетки в апоптоз. Истории изучения и роли в клетке eIF4GIII посвящено несколько обзоров [123, 124].

eIF4A является РНК-хеликазой с АТФазной активностью. Данный белок необходим для расплетания вторичных структур мРНК при сканировании 5'-НТО. По всей видимости, eIF4A может входить не только в состав eIF4F комплекса и связывать РНК на выходе из рибосомы при сканировании, но и также взаимодействовать с мРНК на входе в рибосому [122, 125, 27]. eIF4A состоит из двух доменов: NTD и CTD, расположенных на N- и C-концах, соответственно. Белки семейства eIF4A представлены только тремя изоформами. У человека это eIF4AI (Gene ID: 1973), eIF4AII (Gene ID: 1974) и eIF4AIII (Gene ID: 9775). У мыши, дрозофилы и арабидопсиса также три гена, кодирующих три изоформы eIF4A. У дрожжей *S. cerevisiae* присутствует два гена, кодирующих АТФ-зависимые РНК-хеликазы: DED1 (Gene ID: 854379) и FAL1 (Gene ID: 851584). Специфичных для цветковых изоформ eIF4A не обнаружено.

По-видимому, eIF4A1 является основной изоформой, участвующей в инициации трансляции, для клеток человека [126]. eIF4A1 и eIF4A2 имеют высокое сходство по аминокислотной последовательности и свойствам в условиях *in vitro*. Несмотря на высокое сходство с eIF4A1, eIF4A2 способен ингибировать процесс инициации трансляции, находясь в комплексе с белком CNOT1 [127, 128]. Мутации в гене, кодирующем eIF4A2, ассоциированы с мышечной дистонией, эпилепсией, умственной отсталостью и гипотонией [129, 130]. В животноводстве количество копий гена eIF4A2 рассматривают как молекулярный маркер, ассоциированный с хозяйственно-ценными признаками [131].

eIF4A3 имеет большое количество отличий в аминокислотной последовательности относительно eIF4A1 и eIF4A2, но также, как и гомологи обладает АТФазной активностью [132]. eIF4A3 участвует во множестве процессов в клетке. Основной функцией данной изоформы является участие в сплайсинге пре-мРНК, так как eIF4A3 является основной частью комплекса сращивания экзонов (EJC, Exon Junction Complex) [133–135]. Помимо участие eIF4A3 в сплайсинге, данная изоформа стимулирует инициацию трансляции на кольцевых мРНК [136], а также повышает стабильность кольцевых мРНК млекопитающих, которые играют роль в развитии раковых заболеваний и являются терапевтической мишенью [137–142]. eIF4A3 участвует в транспорте РНК и участвует в регуляции аутофагии [143].

Повышенная экспрессия eIF4A1, eIF4A2 и eIF4A3 в клетках человека, также как и повышенная экспрессия eIF4E, может говорить о развитии разных видов онкологических заболеваний [144]. При повышении уровня трансляции мРНК в клетке закономерно увеличение количества всех компонентов eIF4F комплекса, а не только eIF4E, так как чем больше eIF4E участвует в трансляции, тем больше eIF4G и eIF4A необходимо.

Разнообразие eIF4G и eIF4A сопряжено с разнообразием функций, в которых участвуют изоформы данных белков. Для них характерно участие не только в трансляции, но также в сплайсинге, транспорте мРНК и апоптозе. Существование изформ одного белка создает возможность регулировать трансляцию на разных стадиях жизненного цикла клетки или в ответ на стресс.

## VII. РОЛЬ eIF4E В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Активно изучается роль eIF4E в развитии онкологических заболеваний [145, 146]. eIF4E считается протоонкогеном. Повышенная экспрессия гена eIF4E может быть следствием нарушения работы сигнального пути mTOR или MAPK. Повышение уровня eIF4E не является первичной причиной трансформации здоровой клетки в раковую, но является причиной роста опухоли и метастазирования. eIF4E усиливает трансляцию множества мРНК, тем самым увеличивая в клетке количество онкогенов, таких как циклин-D1, c-Мус, Mcl-1, Bcl-2, VEGF, MMP9 и др.

Суперэкспрессия генов белков семейства eIF4E наблюдается при развитии различных видов онкологических заболеваний. На клеточной линии, полученной из глиобластомы, показано, что нокдаун eIF4E снижает способность клеток пролиферировать и повышает их чувствительность к окислительному стрессу [147]. Повышенный уровень eIF4E, также как и циклина D1, относительно его уровня в нормальных тканях, наблюдается в раковых клетках яичников [148]. Повышение количества eIF4E у пациентов с злокачественной опухолью толстой кишки является маркером появления метастаз [149]. При лечении рака молочной железы повышенный уровень eIF4E является маркером рецидива [150–153]. При лечении злокачественной опухоли желудка ингибирование функций eIF4E повышало эффективность терапии и позволяло подавить рост новообразований у мышей [154]. Похожие результаты с ингибитором eIF4E получены при лечении рака шейки матки, носоглотки, печени и колоректального рака [155–157, 158].

Увеличение доли фосфорилированных форм eIF4E в раковых клетках предположительно должно понижать уровень трансляции в клетке и ингибировать пролиферацию [159], [160]. Однако, с помощью иммуногистохимического анализа выявлено, что увеличение доли фосфорилированного по 209 серину eIF4E у пациентов с немелкоклеточным раком легких приводит к прогрессированию заболевания [161–163]. Повышенный уровень eIF4E или его фосфорилированной формы (S209) приводит к повышению уровня RUNX2, что придает резистентность клеткам рака молочной железы при лечении [164, 165]. На колоректальных раковых клетках человека и мышей показано участие фосфорилированной формы eIF4E (S209) в онкогенезе [166].

Все вышеупомянутые факты делают eIF4E терапевтической мишенью для разработки препаратов для лечения онкологических заболеваний [167–171]. Применение низкомолекулярных веществ имеет ряд преимуществ, в первую очередь, потому что такие вещества проще доставить в клетку. Разработан ряд ингибиторов, влияющих на способность eIF4E связывать кэп-мРНК [172–176] и взаимодействовать с eIF4G [177]. Большинство из этих веществ подобраны с опорой на экспериментальные структурные данные.

## VIII. ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА eIF4E РАСТЕНИЙ В РАЗВИТИИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Белки семейства eIF4E активно рекрутируются вирусами семейства *Potyviridae* [178, 179]. Вирусы данного семейства содержат одноцепочечную РНК положительной полярности, к 5'-концу которой ковалентно пришит белок VPg. В данное семейство вирусов входят такие виды как Turnip mosaic virus (TuMV), Potato virus Y (PVY), Tobacco etch virus (TEV). Потивирусы поражают растения семейства Пасленовые (табак, картофель, перец и др.) и Крестоцветные (резуховидка, капуста и др.). Для многих представителей семейства *Potyviridae* было показано, что взаимодействие вирусного геном-связанного белка VPg и белка eIF4E растения-хозяина критично для развития вирусной инфекции [180, 181]. Взаимодействие между VPg и eIF4E может быть нарушено единичными аминокислотными заменами [40, 182].

На сегодняшний день существует две стратегии получения устойчивых к данным вирусам растений: нокаут гена белка eIF4E или внесение в него мутаций, приводящих к потере взаимодействия с вирусным белком VPg.

Нокаут некоторых генов, кодирующих белки семейства eIF4E, негативно сказывается на развитии растений [183–185]. Несмотря на то, что мировое научное сообщество демонстрирует успешный опыт применения технологии CRISPR/Cas9 на растениях, наличие большого количества изоформ белков eIF4E в растениях в дополнение к полиплоидности одомашненных видов делает нокаут или редактирование генов, кодирующих eIF4E, сложной задачей. В связи с этим большое количество работ посвящено определению, с какими из белков семейства eIF4E растений взаимодействует VPg потивирусов, а также, какие аминокислотные остатки являются ключевыми для этого взаимодействия. Определение изоформ, которые используются вирусом, сократит количество генов, которые необходимо отредактировать, для придания устойчивости растению.

Помимо технологии CRISPR/Cas9 нокаут-мутантов можно получить с помощью химического мутагенеза (используя этилметансульфонат – EMS и т.п.). Например, на мутантных линиях табака, полученных с помощью химического мутагенеза, было показано, что большая делеция в eIF4E1 приводит к появлению у растения устойчивости к PVY [181]. Химический мутагенез спонтанен и может вызывать случайные мутации одновременно в разных частях генома. Связывание появления в результате него устойчивости растения к PVY только лишь с одной найденной делецией в гене eIF4E1, может быть ошибочным. Внесение мутаций, вызывающих сдвиг рамки считывания, с помощью технологии CRISPR/Cas9 в eIF4E1 *Nicotiana tabacum* показало аналогичный результат – приобретение устойчивости к вирусу, что дополнительно подтверждает роль eIF4E1 во взаимодействии с вирусом [186]. Для проявления долговременной устойчивости растений к вирусу Y картофеля оказалось недостаточно нокаута только лишь гена белка eIF4E1. Только нокаут четырех генов из восьми, кодирующих eIF4E (eIF4E1-S, eIF4E1-T, eIF4E2-S и eIF4E2-T), привел к полной устойчивости к PVY. Вероятно, VPg PVY использует только изоформы, близкие к eIF4E1 и eIF4E2, но не использует eIF(iso)4E (табл. 3).

В геноме томата *Solanum lycopersicum* всего три гена белка eIF4E: eIF4E1, eIF4E2 и eIF(iso)4E. Растения томата с нокаутом гена, кодирующего eIF4E2, проявляют устойчивость к вирусу пятнистости перца (Pepper veinal mottle virus – PVMV) [187]. Полученные с помощью технологии CRISPR/Cas9 растения с нокаутом генов, кодирующих белки eIF4E1 и eIF4E2, показали устойчивость к PVY [185]. А значит, VPg PVY использует только eIF4E1 и eIF4E2, но не eIF(iso)4E (табл. 3).

Таблица 3. Взаимодействие VPg разных потивирусов с eIF4E разных растений *in planta*

Растение	Изоформа	Взаимодействие с VPg	Вид потивируса
<i>Solanum lycopersicum</i>	eIF4E1	+	PVY, PVMV
	eIF4E2	+	
	eIF(iso)4E	-	
<i>Nicotiana tabacum</i>	eIF4E1-S (S10706)	+	PVY
	eIF4E1-Tc (T021658)	-	
	eIF4E1-T (T025160)	+	
	eIF4E1-Tb (T021287)	-	
	eIF4E2-S (S05588)	+	
	eIF4E2-T (T015277)	+	
	eIF(iso)4E-S (S10809)	-	
	eIF(iso)4E-T (T024242))	-	
<i>Capsicum annuum</i>	eIF4E1	+	TEV
		+	ChiVMV, PVMV
	eIF4E2	-	TEV
		-	ChiVMV, PVMV
	eIF(iso)4E	-	TEV
		+	ChiVMV, PVMV
<i>Solanum tuberosum</i>	eIF4E1	+	PVY
	eIF4E2	+	
	eIF(iso)4E	-	
	nCBP	-	
<i>Arabidopsis thaliana</i>	eIF4E	-	CIYVV
		+	TuMV
	eIF4E 1b	-	CIYVV
		-	TuMV
	eIF4E 1c	-	CIYVV
		-	TuMV
	eIF(iso)4E	+	CIYVV
		-	TuMV
	nCBP	-	CIYVV
		-	TuMV
<i>Brassica rapa</i>	eIF4E.a	+/-	TuMV
	eIF4E.b	-	
	eIF4E.c	+/-	
	eIF4E.d	-	
	eIF4E.e	-	
	eIF(iso)4E.a	+	
	eIF(iso)4E.b	-	
	eIF(iso)4E.c	+	
	4EHP.a	-	
	4EHP.b	-	
	4EHP.c	-	

В клетках картофеля одновременно присутствует четыре представителя белков семейства eIF4E: eIF4E1, eIF4E2, eIF(iso)4E и nCBP. Линия растений картофеля с нокаутом гена белка eIF4E1, полученная с помощью CRISPR/Cas9, обладает частичной устойчивости к PVY [188]. Похожий результат был получен в другом исследовании: сверхэкспрессия одного из генов eIF4E перца придала растениям картофеля устойчивость к PVY. При этом наблюдалось снижение количества белков eIF4E1 и eIF4E2 картофеля, но не изменялось количество eIF(iso)4E и nCBP [189]. Таким образом, опыты на растениях свидетельствуют о том, что VPg PVY, по-видимому, взаимодействует только с eIF4E1 и eIF4E2.

У *Capsicum annuum* устойчивость к PVY и TEV определяется единичными мутациями в гене белка eIF4E1, следовательно, вероятнее всего, VPg PVY и TEV взаимодействует с eIF4E1 [180, 190]. Устойчивость к вирусу мозаики перца чили (Chilli veinai mottle virus – ChiVMV) и к вирусу пятнистости перца (Pepper veinal mottle virus – PVMV) проявляется только у растений перца, несущих мутации в генах белков eIF4E1, и eIF(iso)4E [191, 192].

Исследование, проведенное на двух линиях растений *A. thaliana* с нокаутом генов белков eIF4E1 и eIF(iso)4E, соответственно, показало, что VPg вируса желтой мозаики клевера (Clover yellow vein virus – CIYVV) избирательно взаимодействует с eIF(iso)4E, а VPg вируса мозаики турнепса (Turnip mosaic virus – TuMV) избирательно взаимодействует с eIF4E1 [183]. Несмотря на то, что оба вируса относятся к одному и тому же семейству, VPg TuMV и CIYVV взаимодействуют с разными изоформами eIF4E на одном растении-хозяине. Эксперименты *in planta* показали, что VPg TuMV избирательно взаимодействует с eIF4E.a, eIF4E.c и с eIF(iso)4E.a, eIF(iso)4E.c на *Brassica rapa*, но другие эксперименты показывают, что VPg TuMV физически взаимодействует только с изоформами eIF(iso)4E [193, 194]. Нарabотка в больших количествах мутантных форм eIF(iso)4E придает растениям устойчивость к TuMV, что является дополнительным подтверждением догадки о том, что на *B. rapa* VPg TuMV использует преимущественно eIF(iso)4E [195].

Если бы введение единичных мутаций, найденных среди природного разнообразия eIF4E, являлось эффективным решением в борьбе с вирусами, устойчивые к потивирусам сорта были бы выведены для всех поражаемых этим семейством вирусов культур. Однако, не все природные мутации вообще связаны с устойчивостью к вирусам. В дополнение к этому, между eIF4E и VPg наблюдается коэволюционный процесс, и в ответ на появление мутаций в eIF4E возникают компенсаторные мутации в VPg [91]. Редактирование генома растений – трудозатратный и дорогой процесс, и в связи с вероятностью очень быстрого преодоления приобретенной устойчивости растений вирусами выдвигаются более жесткие требования к подбору и проверке влияния предлагаемых к введению мутаций.

Широко распространенным способом определения физического взаимодействия между белками (например, VPg и eIF4E) является дрожжевой двугибридный анализ (yeast two-hybrid analysis – Y2H). Анализ результатов, полученных для разных представителей eIF4E и VPg, позволяет выявить некоторые закономерности (табл. 4). VPg PVY взаимодействует только с изоформами eIF4E1 и eIF4E2 картофеля [36]. Эти данные коррелирует с результатами, полученными *in planta*. VPg TEV и ChiVMV взаимодействуют только с eIF4E1 перца и не взаимодействуют с eIF(iso)4E [196], [192] (табл. 4).

Таблица 4. Взаимодействие VPg потивирусов с eIF4E растений, определенное с помощью дрожжевого двугибридного анализа

Растение	Изоформы eIF4E	Взаимодействие	Вид вируса
<i>Solanum tuberosum L.</i>	eIF4E-1	+	Potato virus Y
	eIF4E-2	+	
	eIF(iso)4E	-	
	nCBP	ND	
<i>Capsicum annuum</i>	eIF4E	+	Chilli Veinal Mottle Virus
	eIF(iso)4E	-	Tobacco etch virus
	eIF4E	+	
	eIF(iso)4E	ND	
<i>Saccharum sp.</i>	SceIF4Ea	+	Sugarcane mosaic virus
	SceIF4Eb	+	
	SceIF(iso)4E	+	
	ScnCBP	-	
	SceIF4Ea	-	Sorghum mosaic virus
	SceIF4Eb	+	
	SceIF(iso)4E	+	
	ScnCBP	-	
	SceIF4Ea	-	Sugarcane streak mosaic virus
	SceIF4Eb	-	
	SceIF(iso)4E	+	
	ScnCBP	-	
<i>Arabidopsis thaliana</i>	eIF4E-1	-	Turnip mosaic virus
	eIF(iso)4E	+	
	nCBP	-	
<i>Brassica rapa</i>	eIF4E.a	-	Turnip mosaic virus
	eIF4E.b	-	
	eIF4E.c	-	
	eIF4E.d	-	
	eIF4E.e	-	
	eIF(iso)4E.a	+	
	eIF(iso)4E.b		
	eIF(iso)4E.c	+	
	4EHP.a	ND	
	4EHP.b	ND	
	4EHP.c	ND	

\*ND - не определялось

VPg вирусов SCMV, SrMV, SCSMV и TuMV избирательно взаимодействуют с eIF(iso)4E *A. thaliana*, *B. rapa* и *Saccharum*. Только VPg SCMV и SrMV способны взаимодействовать также и с eIF4E [183, 194, 197, 198] (табл. 4).

Анализируя результаты взаимодействий между вирусным белком и белками семейства eIF4E на растениях и в Y2H, можно увидеть закономерность. VPg потивирусов преимущественно взаимодействуют с белками eIF(iso)4E растений семейства крестоцветные (*A. thaliana*, *B. rapa*) и мятликовые и преимущественно с eIF4E1 и/или eIF4E2 – растений семейства пасленовые (*S. tuberosum*, *C. annuum*).

### IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую структурную консервативность и гомологию аминокислотных последовательностей, белки семейства eIF4E могут дифференцированно участвовать в разных процессах. Возможно, избирательное функционирование обеспечивается тканеспецифичной наработкой этих белков, специфичным связыванием с конкретным 4E-VP или каким-то другим альтернативным способом. Большое разнообразие кэп-связывающих белков скорее характерно для высших, чем для низших эукариот. Взаимозаменяемыми являются только некоторые из белков семейства eIF4E. Некоторые из изоформ участвуют в трансляции небольшого набора мРНК в стрессовых условиях.

Повышенный уровень eIF4E в клетках животных часто является маркером прогрессирующего онкологического заболевания. Одновременная блокировка функций eIF4E и применение противораковых препаратов оказывает синергичный эффект при лечении. В растениях белки семейства eIF4E используются вирусами для трансляции собственной РНК. Потивирусы поражают только цветковые растения, в которых есть специфичная только для них изоформа – eIF(iso)4E, и ожидаемо было бы, что именно она будет лимитирующим фактором для развития вирусной инфекции. Однако, оказалось, что только на капустных и мятликовых VPg потивирусов преимущественно взаимодействует с eIF(iso)4E, тогда как на пасленовых вирусы избирательно взаимодействуют с eIF4E1 или eIF4E2.

Интерес к разнообразию изоформ и функций eIF4E обоснован не только стремлением расширить фундаментальные знания о механизме биосинтеза белка, но и возможностью применить полученные знания в прикладной сфере: найти новые терапевтические мишени и создать устойчивые к вирусам сорта сельскохозяйственных культур.

---

**ФИНАНСИРОВАНИЕ.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда: грант № 24-44-04007

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Колесникова – написание текста; О.С. Никонов – редактирование текста статьи; Ф.Т. До – редактирование текста статьи; Е.Ю. Никонова – концепция и руководство работой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сорокин И.И., Василенко К.С., Теренин И.М., Калинина Н.О., Агол В.И., & Дмитриев С.Е. (2021). Неканонические механизмы инициации трансляции мРНК вирусов зукариот. *Биохимия*, **86**(9), 1273–1313. <https://doi.org/10.31857/S0320972521090049>
2. Jackson, R.J. (2005). Alternative mechanisms of initiating translation of mammalian mRNAs. *Biochemical Society Transactions*, **33**(6), 1231–1241. <https://doi.org/10.1042/BST0331231>
3. Robert, F., Cencic, R., Cai, R., Schmeing, T.M., & Pelletier, J. (2020). RNA-tethering assay and eIF4G:eIF4A obligate dimer design uncovers multiple eIF4F functional complexes. *Nucleic Acids Research*, **48**(15), 8562–8575. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa646>
4. Calero, G., Wilson, K.F., Ly, T., Rios-Steiner, J.L., Clardy, J.C., & Cerione, R.A. (2002). Structural basis of m7GpppG binding to the nuclear cap-binding protein complex. *Nature Structural Biology*, **9**(12), 912–917. <https://doi.org/10.1038/nsb874>
5. Strudwick, S., & Borden, K.L.B. (2002). The emerging roles of translation factor eIF4E in the nucleus. *Differentiation*, **70**(1), 10–22. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2002.700102.x>
6. Topisirovic, I., Guzman, M.L., McConnell, M.J., Licht, J.D., Culjkovic, B., Neering, S.J., ... Borden, K.L.B. (2003). Aberrant Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Dependent mRNA Transport Impedes Hematopoietic Differentiation and Contributes to Leukemogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, **23**(24), 8992–9002. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.24.8992-9002.2003>
7. Izaurralde, E., Lewis, J., McGuigan, C., Jankowska, M., Darzynkiewicz, E., & Mattaj, I.W. (1994). A nuclear cap binding protein complex involved in pre-mRNA splicing. *Cell*, **78**(4), 657–668. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90530-4)
8. Lewis, J.D., Izaurralde, E., Jarmolowski, A., McGuigan, C., & Mattaj, I.W. (1996). A nuclear cap-binding complex facilitates association of U1 snRNP with the cap-proximal 5' splice site. *Genes & Development*, **10**(13), 1683–1698. <https://doi.org/10.1101/gad.10.13.1683>
9. Zhang, D., & Rosbash, M. (1999). Identification of eight proteins that cross-link to pre-mRNA in the yeast commitment complex. *Genes & Development*, **13**(5), 581–592. <https://doi.org/10.1101/gad.13.5.581>
10. Laubinger, S., Sachsenberg, T., Zeller, G., Busch, W., Lohmann, J.U., Ratsch, G., & Weigel, D. (2008). Dual roles of the nuclear cap-binding complex and SERRATE in pre-mRNA splicing and microRNA processing in *Arabidopsis thaliana*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**(25), 8795–8800. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802493105>
11. Gonatopoulos-Pournatzis, T., & Cowling, V.H. (2014). Cap-binding complex (CBC). *Biochemical Journal*, **457**(2), 231–242. <https://doi.org/10.1042/BJ20131214>
12. Maquat, L.E., Tarn, W.-Y., & Isken, O. (2010). The Pioneer Round of Translation: Features and Functions. *Cell*, **142**(3), 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.022>
13. Jeong, K., Ryu, I., Park, J., Hwang, H.J., Ha, H., Park, Y., ... Kim, Y.K. (2019). Stauf1 and UPF1 exert opposite actions on the replacement of the nuclear cap-binding complex by eIF4E at the 5' end of mRNAs. *Nucleic Acids Research*, **47**(17), 9313–9328. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz643>
14. Ramanathan, A., Robb, G.B., & Chan, S.-H. (2016). mRNA capping: biological functions and applications. *Nucleic Acids Research*, **44**(16), 7511–7526. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw551>
15. Aregger, M., & Cowling, V.H. (2017). Regulation of mRNA capping in the cell cycle. *RNA Biology*, **14**(1), 11–14. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1251540>
16. Galloway, A., & Cowling, V.H. (2019). mRNA cap regulation in mammalian cell function and fate. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, **1862**(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2018.09.011>

17. Gao, Q., Das, B., Sherman, F., & Maquat, L.E. (2005). Cap-binding protein 1-mediated and eukaryotic translation initiation factor 4E-mediated pioneer rounds of translation in yeast. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**(12), 4258–4263. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500684102>
18. Marcotrigiano, J., Gingras, A.-C., Sonenberg, N., & Burley, S.K. (1999). Cap-Dependent Translation Initiation in Eukaryotes Is Regulated by a Molecular Mimic of eIF4G. *Molecular Cell*, **3**(6), 707–716. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(01\)80003-4](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(01)80003-4)
19. Niedzwiecka, A., Marcotrigiano, J., Stepinski, J., Jankowska-Anyszka, M., Wyslouch-Cieszynska, A., Dadlez, M., ... Stolarski, R. (2002). Biophysical Studies of eIF4E Cap-binding Protein: Recognition of mRNA 5' Cap Structure and Synthetic Fragments of eIF4G and 4E-BP1 Proteins. *Journal of Molecular Biology*, **319**(3), 615–635. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00328-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00328-5)
20. Osborne, M.J., Volpon, L., Kornblatt, J.A., Culjkovic-Kraljacic, B., Baguet, A., & Borden, K.L.B. (2013). eIF4E3 acts as a tumor suppressor by utilizing an atypical mode of methyl-7-guanosine cap recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**(10), 3877–3882. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216862110>
21. Christie, M., & Igreja, C. (2023). eIF4E-homologous protein (4EHP): a multifarious cap-binding protein. *The FEBS Journal*, **290**(2), 266–285. <https://doi.org/10.1111/febs.16275>
22. Yoffe, Y., Zuberek, J., Lerer, A., Lewdorowicz, M., Stepinski, J., Altmann, M., ... Shapira, M. (2006). Binding Specificities and Potential Roles of Isoforms of Eukaryotic Initiation Factor 4E in *Leishmania*. *Eukaryotic Cell*, **5**(12), 1969–1979. <https://doi.org/10.1128/EC.00230-06>
23. Kropiwnicka, A., Kuchta, K., Lukaszewicz, M., Kowalska, J., Jemielity, J., Ginalski, K., ... Zuberek, J. (2015). Five eIF4E isoforms from *Arabidopsis thaliana* are characterized by distinct features of cap analogs binding. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **456**(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.11.032>
24. Miras, M., Truniger, V., Silva, C., Verdaguer, N., Aranda, M.A., & Querol-Audí, J. (2017). Structure of eIF4E in Complex with an eIF4G Peptide Supports a Universal Bipartite Binding Mode for Protein Translation. *Plant Physiology*, **174**(3), 1476–1491. <https://doi.org/10.1104/pp.17.00193>
25. Yanagiya, A., Svitkin, Y.V., Shibata, S., Mikami, S., Imataka, H., & Sonenberg, N. (2009). Requirement of RNA binding of mammalian eukaryotic translation initiation factor 4GI (eIF4GI) for efficient interaction of eIF4E with the mRNA cap. *Molecular and Cellular Biology*, **29**(6), 1661–1669. <https://doi.org/10.1128/MCB.01187-08>
26. Park, E.-H., Walker, S.E., Lee, J.M., Rothenburg, S., Lorsch, J.R., & Hinnebusch, A.G. (2011). Multiple elements in the eIF4G1 N-terminus promote assembly of eIF4G1•PABP mRNPs in vivo. *The EMBO journal*, **30**(2), 302–316. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.312>
27. Brito Querido, J., Díaz-López, I., & Ramakrishnan, V. (2024). The molecular basis of translation initiation and its regulation in eukaryotes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**(3), 168–186. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00624-9>
28. Rogers, G.W., Komar, A.A., & Merrick, W.C. (2002). eIF4A: The godfather of the DEAD box helicases. In *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, **72**, 307–331. [https://doi.org/10.1016/S0079-6603\(02\)72073-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6603(02)72073-4)
29. Nielsen, K.H., Behrens, M.A., He, Y., Oliveira, C.L.P., Sottrup Jensen, L., Hoffmann, S.V., ... Andersen, G. R. (2011). Synergistic activation of eIF4A by eIF4B and eIF4G. *Nucleic Acids Research*, **39**(7), 2678–2689. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1206>
30. Andreou, A.Z., Harms, U., & Klostermeier, D. (2017). eIF4B stimulates eIF4A ATPase and unwinding activities by direct interaction through its 7-repeats region. *RNA Biology*, **14**(1), 113–123. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1259782>

31. Sonenberg, N., & Hinnebusch, A.G. (2009). Regulation of translation initiation in eukaryotes: mechanisms and biological targets. *Cell*, **136**(4), 731–745. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.042>
32. Clemens, M.J. (2001). Initiation Factor eIF2 $\alpha$  Phosphorylation in Stress Responses and Apoptosis. In R. E. Rhoads (Ed.), *Signaling Pathways for Translation*, **27**, 57–89. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-09889-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-09889-9_3)
33. Yang, M., Lu, Y., Piao, W., & Jin, H. (2022). The Translational Regulation in mTOR Pathway. *Biomolecules*, **12**(6), 802. <https://doi.org/10.3390/biom12060802>
34. Osborne, M.J., & Borden, K.L.B. (2015). The eukaryotic translation initiation factor EIF 4E in the nucleus: taking the road less traveled. *Immunological Reviews*, **263**(1), 210–223. <https://doi.org/10.1111/imr.12240>
35. Miyoshi, H. (2002). Discrimination between mono- and trimethylated cap structures by two isoforms of *Caenorhabditis elegans* eIF4E. *The EMBO Journal*, **21**(17), 4680–4690. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf473>
36. Lebedeva, M.V., Nikonova, E.Y., Terentiev, A.A., Taranov, V. V., Babakov, A.V., & Nikonov, O.S. (2021). VPg of Potato Virus Y and Potato Cap-Binding eIF4E Factors: Selective Interaction and Its Supposed Mechanism. *Biochemistry (Moscow)*, **86**(9), 1128–1138. <https://doi.org/10.1134/S000629792109008X>
37. Miras, M., Truniger, V., Querol-Audi, J., & Aranda, M.A. (2017). Analysis of the interacting partners eIF4F and 3'-CITE required for *Melon necrotic spot virus* cap-independent translation. *Molecular Plant Pathology*, **18**(5), 635–648. <https://doi.org/10.1111/mp.12422>
38. Carberry, S.E., Rhoads, R.E., & Goss, D.J. (1989). A spectroscopic study of the binding of m7GTP and m7GpppG to human protein synthesis initiation factor 4E. *Biochemistry*, **28**(20), 8078–8083. <https://doi.org/10.1021/bi00446a017>
39. Monzingo, A.F., Dhaliwal, S., Dutt-Chaudhuri, A., Lyon, A., Sadow, J.H., Hoffman, D.W., ... Browning, K. S. (2007). The Structure of Eukaryotic Translation Initiation Factor-4E from Wheat Reveals a Novel Disulfide Bond. *Plant Physiology*, **143**(4), 1504–1518. <https://doi.org/10.1104/pp.106.093146>
40. Lebedeva, M., Nikonova, E., Babakov, A., Kolesnikova, V., Razhina, O., Zlobin, N., ... Nikonov, O. (2024). Interaction of *Solanum tuberosum* L. translation initiation factors eIF4E with potato virus Y VPg: Apprehend and avoid. *Biochimie*, **219**, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2023.08.005>
41. Flynn, A., & Proud, C.G. (1995). Serine 209, Not Serine 53, Is the Major Site of Phosphorylation in Initiation Factor eIF-4E in Serum-treated Chinese Hamster Ovary Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **270**(37), 21684–21688. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.37.21684>
42. Joshi, B., Cai, A.-L., Keiper, B.D., Minich, W.B., Mendez, R., Beach, C.M., ... Rhoads, R.E. (1995). Phosphorylation of Eukaryotic Protein Synthesis Initiation Factor 4E at Ser-209. *Journal of Biological Chemistry*, **270**(24), 14597–14603. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.24.14597>
43. Zuberek, J., Wyslouch-Cieszyńska, A., Niedzwiecka, A., Dadlez, M., Stepinski, J., Augustyniak, W., ... Darzynkiewicz, E. (2003). Phosphorylation of eIF4E attenuates its interaction with mRNA 5' cap analogs by electrostatic repulsion: Intein-mediated protein ligation strategy to obtain phosphorylated protein. *RNA*, **9**(1), 52–61. <https://doi.org/10.1261/rna.2133403>
44. Lama, D., & Verma, C.S. (2020). Deciphering the mechanistic effects of eIF4E phosphorylation on mRNA-cap recognition. *Protein Science*, **29**(6), 1373–1386. <https://doi.org/10.1002/pro.3798>

45. Bruns, A.N., Li, S., Mohannath, G., & Bisaro, D.M. (2019). Phosphorylation of *Arabidopsis* eIF 4E and eIF iso4E by Sn RK 1 inhibits translation. *The FEBS Journal*, **286**(19), 3778–3796. <https://doi.org/10.1111/febs.14935>
46. Khan, M.A., Yumak, S., & Miyoshi, H. (2024). Poly(A)-binding protein promotes VPg-dependent translation of potyvirus through enhanced binding of phosphorylated eIFiso4F and eIFiso4F-eIF4B. *PLOS ONE*, **19**(5), e0300287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300287>
47. Mader, S., Lee, H., Pause, A., & Sonenberg, N. (1995). The Translation Initiation Factor eIF-4E Binds to a Common Motif Shared by the Translation Factor eIF-4 $\gamma$  and the Translational Repressors 4E-Binding Proteins. *Molecular and Cellular Biology*, **15**(9), 4990–4997. <https://doi.org/10.1128/MCB.15.9.4990>
48. Mizuno, A., In, Y., Fujita, Y., Abiko, F., Miyagawa, H., Kitamura, K., ... Ishida, T. (2008). Importance of C-terminal flexible region of 4E-binding protein in binding with eukaryotic initiation factor 4E. *FEBS Letters*, **582**(23–24), 3439–3444. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.09.003>
49. Gosselin, P., Oulhen, N., Jam, M., Ronzca, J., Cormier, P., Czjzek, M., & Cosson, B. (2011). The translational repressor 4E-BP called to order by eIF4E: new structural insights by SAXS. *Nucleic Acids Research*, **39**(8), 3496–3503. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1306>
50. Paku, K.S., Umenaga, Y., Usui, T., Fukuyo, A., Mizuno, A., In, Y., ... Tomoo, K. (2012). A conserved motif within the flexible C-terminus of the translational regulator 4E-BP is required for tight binding to the mRNA cap-binding protein eIF4E. *Biochemical Journal*, **441**(1), 237–245. <https://doi.org/10.1042/BJ20101481>
51. Peter, D., Igraja, C., Weber, R., Wohlbold, L., Weiler, C., Ebertsch, L., ... Izaurralde, E. (2015). Molecular Architecture of 4E-BP Translational Inhibitors Bound to eIF4E. *Molecular Cell*, **57**(6), 1074–1087. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.01.017>
52. Igraja, C., Peter, D., Weiler, C., & Izaurralde, E. (2014). 4E-BPs require non-canonical 4E-binding motifs and a lateral surface of eIF4E to repress translation. *Nature Communications*, **5**(1), 4790. <https://doi.org/10.1038/ncomms5790>
53. Li, Y., Tang, J., Ji, X., Hua, M.-M., Liu, M., Chang, L., ... Jin, X. (2021). Regulation of the mammalian maternal-to-embryonic transition by eukaryotic translation initiation factor 4E. *Development*, **148**(12), dev190793. <https://doi.org/10.1242/dev.190793>
54. Cosentino, G. P., Schmelzle, T., Haghghat, A., Helliwell, S.B., Hall, M.N., & Sonenberg, N. (2000). Eap1p, a Novel Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Associated Protein in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular and Cellular Biology*, **20**(13), 4604–4613. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.13.4604-4613.2000>
55. Altmann, M. (1997). A novel inhibitor of cap-dependent translation initiation in yeast: p20 competes with eIF4G for binding to eIF4E. *The EMBO Journal*, **16**(5), 1114–1121. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.5.1114>
56. Nelson, M.R., Leidal, A.M., & Smibert, C.A. (2004). Drosophila Cup is an eIF4E-binding protein that functions in Smaug-mediated translational repression. *The EMBO Journal*, **23**(1), 150–159. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600026>
57. Jung, M.-Y., Lorenz, L., & Richter, J.D. (2006). Translational Control by Neuroguidin, a Eukaryotic Initiation Factor 4E and CPEB Binding Protein. *Molecular and Cellular Biology*, **26**(11), 4277–4287. <https://doi.org/10.1128/MCB.02470-05>
58. Pugsley, L., Naineni, S.K., Amiri, M., Yanagiya, A., Cencic, R., Sonenberg, N., & Pelletier, J. (2023). C8ORF88: A Novel eIF4E-Binding Protein. *Genes*, **14**(11), 2076. <https://doi.org/10.3390/genes14112076>

59. Freire, M. A. (2005). Translation initiation factor (iso) 4E interacts with BTF3, the  $\beta$  subunit of the nascent polypeptide-associated complex. *Gene*, **345**(2), 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.11.030>
60. Patrick, R.M., Lee, J.C.H., Teetsel, J.R.J., Yang, S.-H., Choy, G.S., & Browning, K. S. (2018). Discovery and characterization of conserved binding of eIF4E 1 (CBE1), a eukaryotic translation initiation factor 4E-binding plant protein. *Journal of Biological Chemistry*, **293**(44), 17240–17247. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003945>
61. Freire, M.A., Tourneur, C., Granier, F., Camonis, J., El Amrani, A., Browning, K.S., & Robaglia, C. (2000). [No title found]. *Plant Molecular Biology*, **44**(2), 129–140. <https://doi.org/10.1023/A:1006494628892>
62. Nishikawa, M., Katsu, K., Koinuma, H., Hashimoto, M., Neriya, Y., Matsuyama, J., ... Yamaji, Y. (2023). Interaction of EXA1 and eIF4E Family Members Facilitates Potexvirus Infection in *Arabidopsis thaliana*. *Journal of Virology*, **97**(6), e00221-23. <https://doi.org/10.1128/jvi.00221-23>
63. Chen, R., Tu, Z., He, C., Nie, X., Li, K., Fei, S., ... Xie, C. (2022). Susceptibility factor StEXA1 interacts with StnCBP to facilitate potato virus Y accumulation through the stress granule-dependent RNA regulatory pathway in potato. *Horticulture Research*, **9**, uhac159. <https://doi.org/10.1093/hr/uhac159>
64. Toribio, R., Muñoz, A., Castro-Sanz, A.B., Merchante, C., & Castellano, M.M. (2019). A novel eIF4E-interacting protein that forms non-canonical translation initiation complexes. *Nature Plants*, **5**(12), 1283–1296. <https://doi.org/10.1038/s41477-019-0553-2>
65. Ayuso, M.I., Martínez-Alonso, E., Cid, C., De Leciñana, M.A., & Alcázar, A. (2013). The Translational Repressor eIF4E-Binding Protein 2 (4E-BP2) Correlates with Selective Delayed Neuronal Death after Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **33**(8), 1173–1181. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.60>
66. Martínez-Alonso, E., Guerra-Pérez, N., Escobar-Peso, A., Regidor, I., Masjuan, J., & Alcázar, A. (2021). Differential Association of 4E-BP2-Interacting Proteins Is Related to Selective Delayed Neuronal Death after Ischemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(19), 10327. <https://doi.org/10.3390/ijms221910327>
67. Martínez-Alonso, E., Escobar-Peso, A., Guerra-Pérez, N., Roca, M., Masjuan, J., & Alcázar, A. (2023). Dihydropyrimidinase-Related Protein 2 Is a New Partner in the Binding between 4E-BP2 and eIF4E Related to Neuronal Death after Cerebral Ischemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(9), 8246. <https://doi.org/10.3390/ijms24098246>
68. Sharma, V., Sood, R., Lou, D., Hung, T.-Y., Lévesque, M., Han, Y., ... Khoutorsky, A. (2021). 4E-BP2-dependent translation in parvalbumin neurons controls epileptic seizure threshold. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**(15), e2025522118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025522118>
69. Gkogkas, C.G., Khoutorsky, A., Ran, I., Rampakakis, E., Nevarko, T., Weatherill, D.B., ... Sonenberg, N. (2013). Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control. *Nature*, **493**(7432), 371–377. <https://doi.org/10.1038/nature11628>
70. Hooshmandi, M., Truong, V.T., Fields, E., Thomas, R.E., Wong, C., Sharma, V., ... Khoutorsky, A. (2021). 4E-BP2-dependent translation in cerebellar Purkinje cells controls spatial memory but not autism-like behaviors. *Cell Reports*, **35**(4), 109036. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109036>
71. Dong, Y., Srour, O., Lukhovitskaya, N., Makarian, J., Baumberger, N., Galzitskaya, O., ... Ryabova, L.A. (2023). Functional analogs of mammalian 4E-BPs reveal a role for TOR in global plant translation. *Cell Reports*, **42**(8), 112892. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112892>

72. Kleijn, M., Scheper, G.C., Wilson, M.L., Tee, A.R., & Proud, C.G. (2002). Localisation and regulation of the eIF4E-binding protein 4E-BP3. *FEBS Letters*, **532**(3), 319–323. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03694-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03694-3)
73. Chen, C.-C., Lee, J.-C., & Chang, M.-C. (2012). 4E-BP3 regulates eIF4E-mediated nuclear mRNA export and interacts with replication protein A2. *FEBS Letters*, **586**(16), 2260–2266. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.05.059>
74. Tsukumo, Y., Alain, T., Fonseca, B.D., Nadon, R., & Sonenberg, N. (2016). Translation control during prolonged mTORC1 inhibition mediated by 4E-BP3. *Nature Communications*, **7**(1), 11776. <https://doi.org/10.1038/ncomms11776>
75. Joshi, B., Lee, K., Maeder, D.L., & Jagus, R. (2005). Phylogenetic analysis of eIF4E-family members. *BMC Evolutionary Biology*, **5**(1), 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-5-48>
76. Frydryskova, K., Masek, T., Borcin, K., Mrvova, S., Venturi, V., & Pospisek, M. (2016). Distinct recruitment of human eIF4E isoforms to processing bodies and stress granules. *BMC Molecular Biology*, **17**(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12867-016-0072-x>
77. Wiebe, S., Meng, X.Q., Kim, S.-H., Zhang, X., Lacaille, J.-C., Aguilar-Valles, A., & Sonenberg, N. (2020). The eIF4E homolog 4EHP (eIF4E2) regulates hippocampal long-term depression and impacts social behavior. *Molecular Autism*, **11**(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00394-7>
78. Conn, C.S., Yang, H., Tom, H.J., Ikeda, K., Osés-Prieto, J.A., Vu, H., ... Ruggero, D. (2021). The major cap-binding protein eIF4E regulates lipid homeostasis and diet-induced obesity. *Nature Metabolism*, **3**(2), 244–257. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00349-z>
79. Figueiredo, V.C., Englund, D.A., Vechetti, I.J., Alimov, A., Peterson, C.A., & McCarthy, J.J. (2019). Phosphorylation of eukaryotic initiation factor 4E is dispensable for skeletal muscle hypertrophy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **317**(6), C1247–C1255. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00380.2019>
80. Hernández, G., Altmann, M., Sierra, J.M., Urlaub, H., Diez Del Corral, R., Schwartz, P., & Rivera-Pomar, R. (2005). Functional analysis of seven genes encoding eight translation initiation factor 4E (eIF4E) isoforms in *Drosophila*. *Mechanisms of Development*, **122**(4), 529–543. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2004.11.011>
81. Zappavigna, V., Piccioni, F., Villaescusa, J.C., & Verrotti, A.C. (2004). Cup is a nucleocytoplasmic shuttling protein that interacts with the eukaryotic translation initiation factor 4E to modulate *Drosophila* ovary development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**(41), 14800–14805. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406451101>
82. Sechi, S., Frappaolo, A., Karimpour-Ghahnavieh, A., Gottardo, M., Burla, R., Di Francesco, L., ... Giansanti, M.G. (2019). *Drosophila* doublefault protein coordinates multiple events during male meiosis by controlling mRNA translation. *Development*, dev.183053. <https://doi.org/10.1242/dev.183053>
83. Hernández, G., Han, H., Gandin, V., Fabian, L., Ferreira, T., Zuberek, J., ... Lasko, P. (2012). Eukaryotic initiation factor 4E-3 is essential for meiotic chromosome segregation, cytokinesis and male fertility in *Drosophila*. *Development*, **139**(17), 3211–3220. <https://doi.org/10.1242/dev.073122>
84. Ghosh, S., & Lasko, P. (2015). Loss-of-Function Analysis Reveals Distinct Requirements of the Translation Initiation Factors eIF4E, eIF4E-3, eIF4G and eIF4G2 in *Drosophila* Spermatogenesis. *PLOS ONE*, **10**(4), e0122519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122519>
85. Shao, L., Fingerhut, J. M., Falk, B.L., Han, H., Maldonado, G., Qiao, Y., ... Brill, J.A. (2023). Eukaryotic translation initiation factor eIF4E-5 is required for spermiogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Development*, **150**(4), dev200477. <https://doi.org/10.1242/dev.200477>

86. Liang, M., Hody, C., Yammine, V., Soin, R., Sun, Y., Lin, X., ... Gueydan, C. (2023). eIF4EHP promotes Ldh mRNA translation in and fruit fly adaptation to hypoxia. *EMBO reports*, **24**(7), e56460. <https://doi.org/10.15252/embr.202256460>
87. Ptushkina, M., Malys, N., & McCarthy, J.E.G. (2004). eIF4E isoform 2 in *Schizosaccharomyces pombe* is a novel stress-response factor. *EMBO reports*, **5**(3), 311–316. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400088>
88. Altmann, M., Sonenberg, N., & Trachsel, H. (1989). Translation in *Saccharomyces cerevisiae*: Initiation Factor 4E-Dependent Cell-Free System. *Molecular and Cellular Biology*, **9**(10), 4467–4472. <https://doi.org/10.1128/mcb.9.10.4467-4472.1989>
89. Hughes, J.M.X., Ptushkina, M., Karim, Md.M., Koloteva, N., Von Der Haar, T., & McCarthy, J.E.G. (1999). Translational Repression by Human 4E-BP1 in Yeast Specifically Requires Human eIF4E as Target. *Journal of Biological Chemistry*, **274**(6), 3261–3264. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.6.3261>
90. Rodriguez, C. M., Freire, M. A., Camilleri, C., & Robaglia, C. (1998). The *Arabidopsis thaliana* cDNAs coding for eIF4E and eIF(iso)4E are not functionally equivalent for yeast complementation and are differentially expressed during plant development. *The Plant Journal*, **13**(4), 465–473. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313X.1998.00047.x>
91. Charron, C., Nicolăi, M., Gallois, J., Robaglia, C., Moury, B., Palloix, A., & Caranta, C. (2008). Natural variation and functional analyses provide evidence for co-evolution between plant eIF4E and potyviral VPg. *The Plant Journal*, **54**(1), 56–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2008.03407.x>
92. German-Retana, S., Walter, J., Doublet, B., Roudet-Tavert, G., Nicaise, V., Lecampion, C., ... Le Gall, O. (2008). Mutational Analysis of Plant Cap-Binding Protein eIF4E Reveals Key Amino Acids Involved in Biochemical Functions and Potyvirus Infection. *Journal of Virology*, **82**(15), 7601–7612. <https://doi.org/10.1128/JVI.00209-08>
93. Keiper, B.D., Lamphear, B.J., Deshpande, A.M., Jankowska-Anyszka, M., Aamodt, E.J., Blumenthal, T., & Rhoads, R.E. (2000). Functional Characterization of Five eIF4E Isoforms in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Biological Chemistry*, **275**(14), 10590–10596. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.14.10590>
94. Dinkova, T.D., Keiper, B.D., Korneeva, N.L., Aamodt, E.J., & Rhoads, R.E. (2005). Translation of a Small Subset of *Caenorhabditis elegans* mRNAs Is Dependent on a Specific Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Isoform. *Molecular and Cellular Biology*, **25**(1), 100–113. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.1.100-113.2005>
95. Friday, A.J., Henderson, M.A., Morrison, J.K., Hoffman, J.L., & Keiper, B.D. (2015). Spatial and temporal translational control of germ cell mRNAs mediated by the eIF4E isoform IFE-1. *Journal of Cell Science*, **128**(24), 4487–4498. <https://doi.org/10.1242/jcs.172684>
96. Kawasaki, I., Jeong, M.-H., & Shim, Y.-H. (2011). Regulation of Sperm-Specific Proteins by IFE-1, a Germline-Specific Homolog of eIF4E, in *C. elegans*. *Molecules and Cells*, **31**(2), 191–198. <https://doi.org/10.1007/s10059-011-0021-y>
97. Huggins, H.P., Subash, J.S., Stoffel, H., Henderson, M.A., Hoffman, J.L., Buckner, D.S., ... Keiper, B.D. (2020). Distinct roles of two eIF4E isoforms in the germline of *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Cell Science*, **133**(6), jcs237990. <https://doi.org/10.1242/jcs.237990>
98. Freire, E.R., Dhalia, R., Moura, D.M.N., Da Costa Lima, T.D., Lima, R.P., Reis, C.R.S., ... De Melo Neto, O.P. (2011). The four trypanosomatid eIF4E homologues fall into two separate groups, with distinct features in primary sequence and biological properties. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **176**(1), 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2010.11.011>
99. Penteado, R.F., Da Silva, R.S., Moura, D. M.N., De Lima, G.B., Malvezzi, A.M., Monteiro, T.T.D.S., ... Guimarães, B.G. (2024). Structural analysis of the *Trypanosoma brucei* EIF4E6/EIF4G5 complex reveals details of the interaction between unusual eIF4F subunits. *Scientific Reports*, **14**(1), 2178. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52364-1>

100. Shrivastava, R., Tupperwar, N., Schwartz, B., Baron, N., & Shapira, M. (2021). LeishIF4E-5 Is a Promastigote-Specific Cap-Binding Protein in Leishmania. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(8), 3979. <https://doi.org/10.3390/ijms22083979>
101. Patrick, R.M., & Browning, K.S. (2012). The eIF4F and eIFiso4F Complexes of Plants: An Evolutionary Perspective. *Comparative and Functional Genomics*, **2012**, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/287814>
102. Martínez-Silva, A.V., Aguirre-Martínez, C., Flores-Tinoco, C.E., Alejandri-Ramírez, N.D., & Dinkova, T.D. (2012). Translation Initiation Factor AteIF(iso)4E Is Involved in Selective mRNA Translation in Arabidopsis Thaliana Seedlings. *PLoS ONE*, **7**(2), e31606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031606>
103. Ruud, K.A., Kuhlow, C., Goss, D.J., & Browning, K.S. (1998). Identification and Characterization of a Novel Cap-binding Protein from Arabidopsis thaliana. *Journal of Biological Chemistry*, **273**(17), 10325–10330. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.17.10325>
104. Rhoads, R.E. (2009). eIF4E: New Family Members, New Binding Partners, New Roles. *Journal of Biological Chemistry*, **284**(25), 16711–16715. <https://doi.org/10.1074/jbc.R900002200>
105. Li, G., Zhang, S., Li, F., Zhang, H., Zhang, S., Zhao, J., & Sun, R. (2021). Variability in the Viral Protein Linked to the Genome of Turnip Mosaic Virus Influences Interactions with eIF(iso)4Es in Brassica rapa. *The Plant Pathology Journal*, **37**(1), 47–56. <https://doi.org/10.5423/PPJ.OA.07.2020.0125>
106. Julio, E., Cotucheau, J., Decorps, C., Volpatti, R., Sentenac, C., Candresse, T., & Dorlhac De Borne, F. (2015). A Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E (eIF4E) is Responsible for the «va» Tobacco Recessive Resistance to Potyviruses. *Plant Molecular Biology Reporter*, **33**(3), 609–623. <https://doi.org/10.1007/s11105-014-0775-4>
107. Contreras, V., Richardson, M.A., Hao, E., & Keiper, B.D. (2008). Depletion of the cap-associated isoform of translation factor eIF4G induces germline apoptosis in *C. elegans*. *Cell Death & Differentiation*, **15**(8), 1232–1242. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.46>
108. Mayberry, L.K., Allen, M.L., Nitka, K.R., Campbell, L., Murphy, P.A., & Browning, K.S. (2011). Plant Cap-binding Complexes Eukaryotic Initiation Factors eIF4F and eIFISO4F. *Journal of Biological Chemistry*, **286**(49), 42566–42574. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.280099>
109. Browning, K.S., & Bailey-Serres, J. (2015). Mechanism of Cytoplasmic mRNA Translation. *The Arabidopsis Book*, **13**, e0176. <https://doi.org/10.1199/tab.0176>
110. Lax, S.R., Lauer, S.J., Browning, K.S., & Ravel, J.M. (1986). Purification and properties of protein synthesis initiation and elongation factors from wheat germ. *Methods in Enzymology*, **118**, 109–128. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(86\)18068-2](https://doi.org/10.1016/0076-6879(86)18068-2)
111. Lax, S.R., Browning, K.S., Maia, D.M., & Ravel, J.M. (1986). ATPase activities of wheat germ initiation factors 4A, 4B, and 4F. *The Journal of Biological Chemistry*, **261**(33), 15632–15636.
112. Gallie, D.R. (2001). Cap-Independent Translation Conferred by the 5' Leader of Tobacco Etch Virus Is Eukaryotic Initiation Factor 4G Dependent. *Journal of Virology*, **75**(24), 12141–12152. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.24.12141-12152.2001>
113. Yan, R., Rychlik, W., Etchison, D., & Rhoads, R.E. (1992). Amino acid sequence of the human protein synthesis initiation factor eIF-4 gamma. *The Journal of Biological Chemistry*, **267**(32), 23226–23231.
114. Yan, R., & Rhoads, R.E. (1995). Human protein synthesis initiation factor eIF-4 gamma is encoded by a single gene (EIF4G) that maps to chromosome 3q27-qter. *Genomics*, **26**(2), 394–398. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80227-d](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80227-d)

115. Gradi, A., Imataka, H., Svitkin, Y.V., Rom, E., Raught, B., Morino, S., & Sonenberg, N. (1998). A novel functional human eukaryotic translation initiation factor 4G. *Molecular and Cellular Biology*, **18**(1), 334–342. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.1.334>
116. Gradi, A., Svitkin, Y.V., Sommergruber, W., Imataka, H., Morino, S., Skern, T., & Sonenberg, N. (2003). Human rhinovirus 2A proteinase cleavage sites in eukaryotic initiation factors (eIF) 4GI and eIF4GII are different. *Journal of Virology*, **77**(8), 5026–5029. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.8.5026-5029.2003>
117. Clarkson, B.K., Gilbert, W. V., & Doudna, J.A. (2010). Functional overlap between eIF4G isoforms in *Saccharomyces cerevisiae*. *PloS One*, **5**(2), e9114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009114>
118. Macovei, A., Sevilla, N.R., Cantos, C., Jonson, G.B., Slamet-Loedin, I., Čermák, T., ... Chadha-Mohanty, P. (2018). Novel alleles of rice eIF4G generated by CRISPR/Cas9-targeted mutagenesis confer resistance to Rice tungro spherical virus. *Plant Biotechnology Journal*, **16**(11), 1918–1927. <https://doi.org/10.1111/pbi.12927>
119. Safae, N., Kozlov, G., Noronha, A.M., Xie, J., Wilds, C.J., & Gehring, K. (2012). Interdomain Allostery Promotes Assembly of the Poly(A) mRNA Complex with PABP and eIF4G. *Molecular Cell*, **48**(3), 375–386. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.09.001>
120. Grüner, S., Peter, D., Weber, R., Wohlbold, L., Chung, M.-Y., Weichenrieder, O., ... Izaurralde, E. (2016). The Structures of eIF4E-eIF4G Complexes Reveal an Extended Interface to Regulate Translation Initiation. *Molecular Cell*, **64**(3), 467–479. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.09.020>
121. Schütz, P., Bumann, M., Oberholzer, A.E., Bieniossek, C., Trachsel, H., Altmann, M., & Baumann, U. (2008). Crystal structure of the yeast eIF4A-eIF4G complex: An RNA-helicase controlled by protein-protein interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**(28), 9564–9569. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800418105>
122. Brito Querido, J., Sokabe, M., Kraatz, S., Gordiyenko, Y., Skehel, J. M., Fraser, C.S., & Ramakrishnan, V. (2020). Structure of a human 48 S translational initiation complex. *Science*, **369**(6508), 1220–1227. <https://doi.org/10.1126/science.aba4904>
123. Shestakova, E.D., Smirnova, V.V., Shatsky, I.N., & Terenin, I.M. (2023). Specific mechanisms of translation initiation in higher eukaryotes: the eIF4G2 story. *RNA*, **29**(3), 282–299. <https://doi.org/10.1261/rna.079462.122>
124. Liu, Y., Cui, J., Hoffman, A.R., & Hu, J. (2023). Eukaryotic translation initiation factor eIF4G2 opens novel paths for protein synthesis in development, apoptosis and cell differentiation. *Cell Proliferation*, **56**(3), e13367. <https://doi.org/10.1111/cpr.13367>
125. Wang, J., Shin, B.-S., Alvarado, C., Kim, J.-R., Bohlen, J., Dever, T.E., & Puglisi, J.D. (2022). Rapid 40S scanning and its regulation by mRNA structure during eukaryotic translation initiation. *Cell*, **185**(24), 4474–4487.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.005>
126. Rozovsky, N., Butterworth, A.C., & Moore, M.J. (2008). Interactions between eIF4AI and its accessory factors eIF4B and eIF4H. *RNA*, **14**(10), 2136–2148. <https://doi.org/10.1261/rna.1049608>
127. Meijer, H.A., Schmidt, T., Gillen, S. L., Langlais, C., Jukes-Jones, R., de Moor, C.H., ... Bushell, M. (2019). DEAD-box helicase eIF4A2 inhibits CNOT7 deadenylation activity. *Nucleic Acids Research*, **47**(15), 8224–8238. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz509>
128. Wilczynska, A., Gillen, S. L., Schmidt, T., Meijer, H.A., Jukes-Jones, R., Langlais, C., ... Bushell, M. (2019). eIF4A2 drives repression of translation at initiation by Ccr4-Not through purine-rich motifs in the 5'UTR. *Genome Biology*, **20**(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1857-2>

129. Harrer, P., Škorvánek, M., Kittke, V., Dzinovic, I., Borngräber, F., Thomsen, M., ... Zech, M. (2023). Dystonia Linked to *EIF4A2* Haploinsufficiency: A Disorder of Protein Translation Dysfunction. *Movement Disorders*, **38**(10), 1914–1924. <https://doi.org/10.1002/mds.29562>
130. Paul, M.S., Duncan, A.R., Genetti, C.A., Pan, H., Jackson, A., Grant, P.E., ... Agrawal, P.B. (2023). Rare EIF4A2 variants are associated with a neurodevelopmental disorder characterized by intellectual disability, hypotonia, and epilepsy. *The American Journal of Human Genetics*, **110**(1), 120–145. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.11.011>
131. Zhang, Z., Peng, M., Wen, Y., Chai, Y., Liang, J., Yang, P., ... Huang, Y. (2022). Copy number variation of *EIF4A2* loci related to phenotypic traits in Chinese cattle. *Veterinary Medicine and Science*, **8**(5), 2147–2156. <https://doi.org/10.1002/vms3.875>
132. Noble, C.G., & Song, H. (2007). MLN51 Stimulates the RNA-Helicase Activity of eIF4AIII. *PLoS ONE*, **2**(3), e303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000303>
133. Bono, F., Ebert, J., Lorentzen, E., & Conti, E. (2006). The Crystal Structure of the Exon Junction Complex Reveals How It Maintains a Stable Grip on mRNA. *Cell*, **126**(4), 713–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.08.006>
134. Haselbach, D., Komarov, I., Agafonov, D.E., Hartmuth, K., Graf, B., Dybkov, O., ... Stark, H. (2018). Structure and Conformational Dynamics of the Human Spliceosomal Bact Complex. *Cell*, **172**(3), 454–464.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.010>
135. Lupan, B.M., Solecki, R.A., Musso, C.M., Alsina, F.C., & Silver, D.L. (2023). The exon junction complex component EIF4A3 is essential for mouse and human cortical progenitor mitosis and neurogenesis. *Development*, **150**(10), dev201619. <https://doi.org/10.1242/dev.201619>
136. Chang, J., Shin, M.-K., Park, J., Hwang, H.J., Locker, N., Ahn, J., ... Kim, Y.K. (2023). An interaction between eIF4A3 and eIF3g drives the internal initiation of translation. *Nucleic Acids Research*, **i**(20), 10950–10969. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad763>
137. Yu, F., Zhang, Y., Wang, Z., Gong, W., & Zhang, C. (2021). Hsa\_circ\_0030042 regulates abnormal autophagy and protects atherosclerotic plaque stability by targeting eIF4A3. *Theranostics*, **11**(11), 5404–5417. <https://doi.org/10.7150/thno.48389>
138. Wei, Y., Lu, C., Zhou, P., Zhao, L., Lyu, X., Yin, J., ... You, Y. (2021). EIF4A3-induced circular RNA ASAP1 promotes tumorigenesis and temozolomide resistance of glioblastoma via NRAS/MEK1/ERK1–2 signaling. *Neuro-Oncology*, **23**(4), 611–624. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa214>
139. Wang, X., Chen, M., & Fang, L. (2021). hsa\_circ\_0068631 promotes breast cancer progression through c-Myc by binding to EIF4A3. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, **26**, 122–134. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.07.003>
140. Jiang, X., Guo, S., Wang, S., Zhang, Y., Chen, H., Wang, Y., ... Xu, Y. (2022). EIF4A3-Induced circARHGAP29 Promotes Aerobic Glycolysis in Docetaxel-Resistant Prostate Cancer through IGF2BP2/c-Myc/LDHA Signaling. *Cancer Research*, **82**(5), 831–845. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2988>
141. Yang, X., Han, F., Hu, X., Li, G., Wu, H., Can, C., ... Ma, D. (2023). EIF4A3-induced Circ\_0001187 facilitates AML suppression through promoting ubiquitin-proteasomal degradation of METTL3 and decreasing m6A modification level mediated by miR-499a-5p/RNF113A pathway. *Biomarker Research*, **11**(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s40364-023-00495-4>
142. Wei, W., Liu, K., Huang, X., Tian, S., Wang, H., Zhang, C., ... Zhang, X. (2024). EIF4A3-mediated biogenesis of circSTX6 promotes bladder cancer metastasis and cisplatin resistance. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02932-6>

143. Sakellariou, D., & Frankel, L.B. (2021). EIF4A3: a gatekeeper of autophagy. *Autophagy*, **17**(12), 4504–4505. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1985881>
144. Xue, C., Gu, X., Li, G., Bao, Z., & Li, L. (2021). Expression and Functional Roles of Eukaryotic Initiation Factor 4A Family Proteins in Human Cancers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, 711965. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.711965>
145. Salvi, N., Papadopoulos, E., Blackledge, M., & Wagner, G. (2016). The Role of Dynamics and Allosterism in the Inhibition of the eIF4E/eIF4G Translation Initiation Factor Complex. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**(25), 7176–7179. <https://doi.org/10.1002/anie.201603254>
146. Bartish, M., Abraham, M.J., Gonçalves, C., Larsson, O., Rolny, C., & Del Rincón, S.V. (2023). The role of eIF4F-driven mRNA translation in regulating the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **23**(6), 408–425. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00567-5>
147. Liang, J., Yang, Y., Li, X., Cai, G., Cao, J., & Zhang, B. (2022). Expression of eIF4E Gene in Glioma and Its Sensitivity to Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2022/5413035>
148. Zheng, J., Li, X., Zhang, C., & Zhang, Y. (2020). eIF4E Overexpression Is Associated with Poor Prognoses of Ovarian Cancer. *Analytical Cellular Pathology*, **2020**, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/8984526>
149. Li, L., Xu, T., Zong, Y., Peng, L., Kong, S., Zhou, M., ... Sun, X. (2016). Overexpression of eIF4E in colorectal cancer patients is associated with liver metastasis. *OncoTargets and Therapy*, **8**(15), 815. <https://doi.org/10.2147/OTT.S98330>
150. Norton, K.S., McClusky, D., Sen, S., Yu, H., Meschonat, C., Debenedetti, A., & Li, B.D.L. (2004). TLK1B is elevated with eIF4E overexpression in breast cancer. *Journal of Surgical Research*, **116**(1), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2003.08.001>
151. Wolfort, R., De Benedetti, A., Nuthalapaty, S., Yu, H., Chu, Q.D., & Li, B.D. (2006). Up-regulation of TLK1B by eIF4E overexpression predicts cancer recurrence in irradiated patients with breast cancer. *Surgery*, **140**(2), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.05.001>
152. Holm, N., Byrnes, K., Johnson, L., Abreo, F., Sehon, K., Alley, J., ... Li, B.D.L. (2008). A Prospective Trial on Initiation Factor 4E (eIF4E) Overexpression and Cancer Recurrence in Node-Negative Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **15**(11), 3207–3215. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0086-9>
153. Flowers, A., Chu, Q.D., Panu, L., Meschonat, C., Caldito, G., Lowery-Nordberg, M., & Li, B.D.L. (2009). Eukaryotic initiation factor 4E overexpression in triple-negative breast cancer predicts a worse outcome. *Surgery*, **146**(2), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.05.010>
154. Zha, H., Chen, W., Shi, W., & Liao, Y. (2023). Inhibition of Eukaryotic Initiating Factor eIF4E Overcomes Abemaciclib Resistance in Gastric Cancer. *Current Medical Science*, **43**(5), 927–934. <https://doi.org/10.1007/s11596-023-2789-3>
155. Xi, C., Wang, L., Yu, J., Ye, H., Cao, L., & Gong, Z. (2018). Inhibition of eukaryotic translation initiation factor 4E is effective against chemo-resistance in colon and cervical cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**(4), 2286–2292. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.150>
156. Tan, J., Ye, J., Song, M., Zhou, M., & Hu, Y. (2018). Ribavirin augments doxorubicin's efficacy in human hepatocellular carcinoma through inhibiting doxorubicin-induced eIF4E activation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **32**(1), e22007. <https://doi.org/10.1002/jbt.22007>
157. Xu, M., Tao, Z., Wang, S., Jiang, Y., & Qu, M. (2019). Suppression of oncogenic protein translation via targeting eukaryotic translation initiation factor 4E overcomes chemo-resistance in

- nasopharyngeal carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **512**(4), 902–907. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.118>
158. Hu, Z., Zhen, L., Li, Q., Han, Q., & Hua, Q. (2019). Ribavirin sensitizes nasopharyngeal carcinoma to 5-fluorouracil through suppressing 5-fluorouracil-induced ERK-dependent-eIF4E activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **513**(4), 862–868. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.053>
159. Hou, J., Lam, F., Proud, C., & Wang, S. (2012). Targeting Mnks for Cancer Therapy. *Oncotarget*, **3**(2), 118–131. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.453>
160. Wen, Q., Wang, W., Luo, J., Chu, S., Chen, L., Xu, L., ... Fan, S. (2016). CGP57380 enhances efficacy of RAD001 in non-small cell lung cancer through abrogating mTOR inhibition-induced phosphorylation of eIF4E and activating mitochondrial apoptotic pathway. *Oncotarget*, **7**(19), 27787–27801. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8497>
161. Yoshizawa, A., Fukuoka, J., Shimizu, S., Shilo, K., Franks, T.J., Hewitt, S.M., ... Travis, W.D. (2010). Overexpression of Phospho-eIF4E Is Associated with Survival through AKT Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **16**(1), 240–248. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0986>
162. Lu, J., Zang, H., Zheng, H., Zhan, Y., Yang, Y., Zhang, Y., ... Fan, S. (2020). Overexpression of p-Akt, p-mTOR and p-eIF4E proteins associates with metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer. *PLOS ONE*, **15**(2), e0227768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227768>
163. Tang, Y., Luo, J., Yang, Y., Liu, S., Zheng, H., Zhan, Y., ... Wen, Q. (2022). Overexpression of p-4EBP1 associates with p-eIF4E and predicts poor prognosis for non-small cell lung cancer patients with resection. *PLOS ONE*, **17**(6), e0265465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265465>
164. Geter, P.A., Ernlund, A.W., Bakogianni, S., Alard, A., Arju, R., Giashuddin, S., ... Schneider, R.J. (2017). Hyperactive mTOR and MNK1 phosphorylation of eIF4E confer tamoxifen resistance and estrogen independence through selective mRNA translation reprogramming. *Genes & Development*, **31**(22), 2235–2249. <https://doi.org/10.1101/gad.305631.117>
165. Gong, C., Tsoi, H., Mok, K.C., Cheung, J., Man, E.P.S., Fujino, K., ... Khoo, U.-S. (2020). Phosphorylation independent eIF4E translational reprogramming of selective mRNAs determines tamoxifen resistance in breast cancer. *Oncogene*, **39**(15), 3206–3217. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1210-y>
166. Ruan, H., Li, X., Xu, X., Leibowitz, B.J., Tong, J., Chen, L., ... Yu, J. (2020). eIF4E S209 phosphorylation licenses myc- and stress-driven oncogenesis. *eLife*, **9**, e60151. <https://doi.org/10.7554/eLife.60151>
167. Meric-Bernstam, F. (2008). Translation Initiation Factor 4E (eIF4E): Prognostic Marker and Potential Therapeutic Target. *Annals of Surgical Oncology*, **15**(11), 2996–2997. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0116-7>
168. Graff, J.R., Konicek, B.W., Carter, J.H., & Marcusson, E.G. (2008). Targeting the Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E for Cancer Therapy. *Cancer Research*, **68**(3), 631–634. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5635>
169. Carroll, M., & Borden, K.L.B. (2013). The Oncogene eIF4E: Using Biochemical Insights to Target Cancer. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **33**(5), 227–238. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0142>
170. Pettersson, F., Del Rincon, S.V., & Miller, W.H. (2014). Eukaryotic translation initiation factor 4E as a novel therapeutic target in hematological malignancies and beyond. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **18**(9), 1035–1048. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.937426>

171. Lu, C., Makala, L., Wu, D., & Cai, Y. (2016). Targeting translation: eIF4E as an emerging anticancer drug target. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **18**, e2. <https://doi.org/10.1017/erm.2015.20>
172. Chen, X., Kopecky, D. J., Mihalic, J., Jeffries, S., Min, X., Heath, J., ... Wang, Z. (2012). Structure-Guided Design, Synthesis, and Evaluation of Guanine-Derived Inhibitors of the eIF4E mRNA-Cap Interaction. *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**(8), 3837–3851. <https://doi.org/10.1021/jm300037x>
173. Lama, D., Liberatore, A.-M., Frosi, Y., Nakhle, J., Tsomaia, N., Bashir, T., ... Auvin, S. (2019). Structural insights reveal a recognition feature for tailoring hydrocarbon stapled-peptides against the eukaryotic translation initiation factor 4E protein. *Chemical Science*, **10**(8), 2489–2500. <https://doi.org/10.1039/C8SC03759K>
174. Fischer, P.D., Papadopoulos, E., Dempersmier, J.M., Wang, Z.-F., Nowak, R.P., Donovan, K.A., ... Arthanari, H. (2021). A biphenyl inhibitor of eIF4E targeting an internal binding site enables the design of cell-permeable PROTAC-degraders. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **219**, 113435. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113435>
175. Frosi, Y., Ng, S., Lin, Y.-C., Jiang, S., Ramlan, S.R., Lama, D., ... Brown, C.J. (2022). Development of a novel peptide aptamer that interacts with the eIF4E capped-mRNA binding site using peptide epitope linker evolution (PELE). *RSC Chemical Biology*, **3**(7), 916–930. <https://doi.org/10.1039/D2CB00099G>
176. Samykanu, G., Mariyappan, N., & Natarajan, J. (2024). Molecular interaction and MD-simulations: investigation of Sizofiran as a promising anti-cancer agent targeting eIF4E in colorectal cancer. *In Silico Pharmacology*, **12**(1), 33. <https://doi.org/10.1007/s40203-024-00206-3>
177. Papadopoulos, E., Jenni, S., Kabha, E., Takroui, K. J., Yi, T., Salvi, N., ... Wagner, G. (2014). Structure of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E in complex with 4EGI-1 reveals an allosteric mechanism for dissociating eIF4G. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**(31). <https://doi.org/10.1073/pnas.1410250111>
178. Bastet, A., Robaglia, C., & Gallois, J.-L. (2017). eIF4E Resistance: Natural Variation Should Guide Gene Editing. *Trends in Plant Science*, **22**(5), 411–419. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2017.01.008>
179. Zlobin, N., & Taranov, V. (2023). Plant eIF4E isoforms as factors of susceptibility and resistance to potyviruses. *Frontiers in Plant Science*, **14**, 1041868. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1041868>
180. Ruffel, S., Dussault, M., Palloix, A., Moury, B., Bendahmane, A., Robaglia, C., & Caranta, C. (2002). A natural recessive resistance gene against potato virus Y in pepper corresponds to the eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E). *The Plant Journal*, **32**(6), 1067–1075. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313X.2002.01499.x>
181. Michel, V., Julio, E., Candresse, T., Cotucheau, J., Decorps, C., Volpatti, R., ... German-Retana, S. (2019). A complex *eIF4E* locus impacts the durability of *va* resistance to *Potato virus Y* in tobacco. *Molecular Plant Pathology*, **20**(8), 1051–1066. <https://doi.org/10.1111/mpp.12810>
182. Gallois, J.-L., Charron, C., Sanchez, F., Pagny, G., Houvenaghel, M.-C., Moretti, A., ... German-Retana, S. (2010). Single amino acid changes in the turnip mosaic virus viral genome-linked protein (VPg) confer virulence towards *Arabidopsis thaliana* mutants knocked out for eukaryotic initiation factors eIF(iso)4E and eIF(iso)4G. *Journal of General Virology*, **91**(1), 288–293. <https://doi.org/10.1099/vir.0.015321-0>
183. Sato, M., Nakahara, K., Yoshii, M., Ishikawa, M., & Uyeda, I. (2005). Selective involvement of members of the eukaryotic initiation factor 4E family in the infection of *Arabidopsis thaliana* by potyviruses. *FEBS Letters*, **579**(5), 1167–1171. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.12.086>

184. Gauffier, C., Lebaron, C., Moretti, A., Constant, C., Moquet, F., Bonnet, G., ... Gallois, J. (2016). A TILLING approach to generate broad-spectrum resistance to potyvirus in tomato is hampered by eIF4E gene redundancy. *The Plant Journal*, **85**(6), 717–729. <https://doi.org/10.1111/tpj.13136>
185. Kumar, S., Abebie, B., Kumari, R., Kravchik, M., Shnaider, Y., Leibman, D., ... Gal-On, A. (2022). Development of PVY resistance in tomato by knockout of host eukaryotic initiation factors by CRISPR-Cas9. *Phytoparasitica*, **50**(4), 743–756. <https://doi.org/10.1007/s12600-022-00991-7>
186. Le, N.T., Tran, H.T., Bui, T.P., Nguyen, G. T., Van Nguyen, D., Ta, D.T., ... Do, P.T. (2022). Simultaneously induced mutations in eIF4E genes by CRISPR/Cas9 enhance PVY resistance in tobacco. *Scientific Reports*, **12**(1), 14627. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18923-0>
187. Moury, B., Lebaron, C., Szadkowski, M., Ben Khalifa, M., Girardot, G., Bolou Bi, B.A., ... Gallois, J.-L. (2020). Knock-out mutation of eukaryotic initiation factor 4E2 (eIF4E2) confers resistance to pepper veinal mottle virus in tomato. *Virology*, **539**, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2019.09.015>
188. Lucioli, A., Tavazza, R., Baima, S., Fatyol, K., Burgyan, J., & Tavazza, M. (2022). CRISPR-Cas9 Targeting of the eIF4E1 Gene Extends the Potato Virus Y Resistance Spectrum of the *Solanum tuberosum* L. cv. Desirée. *Frontiers in Microbiology*, **13**, 873930. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.873930>
189. Gutierrez Sanchez, P.A., Babujee, L., Jaramillo Mesa, H., Arcibal, E., Gannon, M., Halterman, D., ... Rakotondrafara, A.M. (2020). Overexpression of a modified eIF4E regulates potato virus Y resistance at the transcriptional level in potato. *BMC Genomics*, **21**(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6423-5>
190. Kang, B., Yeam, I., Frantz, J.D., Murphy, J.F., & Jahn, M.M. (2005). The *pvr1* locus in *Capsicum* encodes a translation initiation factor eIF4E that interacts with *Tobacco etch virus* VPg. *The Plant Journal*, **42**(3), 392–405. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2005.02381.x>
191. Ruffel, S., Gallois, J.-L., Moury, B., Robaglia, C., Palloix, A., & Caranta, C. (2006). Simultaneous mutations in translation initiation factors eIF4E and eIF(iso)4E are required to prevent pepper veinal mottle virus infection of pepper. *Journal of General Virology*, **87**(7), 2089–2098. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81817-0>
192. Hwang, J., Li, J., Liu, W.-Y., An, S.-J., Cho, H., Her, N.H., ... Kang, B.-C. (2009). Double Mutations in eIF4E and eIFiso4E Confer Recessive Resistance to Chilli Veinal Mottle Virus in Pepper. *Molecules and Cells*, **27**(3), 329–336. <https://doi.org/10.1007/s10059-009-0042-y>
193. Jenner, C.E., Nellist, C.F., Barker, G.C., & Walsh, J.A. (2010). Turnip mosaic virus (TuMV) Is Able to Use Alleles of Both eIF4E and eIF(iso)4E from Multiple Loci of the Diploid *Brassica rapa*. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, **23**(11), 1498–1505. <https://doi.org/10.1094/MPMI-05-10-0104>
194. Li, G., Qian, W., Zhang, S., Zhang, S., Li, F., Zhang, H., ... Sun, R. (2018). Variability in eukaryotic initiation factor iso4E in *Brassica rapa* influences interactions with the viral protein linked to the genome of Turnip mosaic virus. *Scientific Reports*, **8**(1), 13588. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31739-1>
195. Kim, J., Kang, W., Hwang, J., Yang, H., Dosun, K., Oh, C., & Kang, B. (2014). Transgenic *Brassica rapa* plants over-expressing eIF(iso)4E variants show broad-spectrum Turnip mosaic virus (TuMV) resistance. *Molecular Plant Pathology*, **15**(6), 615–626. <https://doi.org/10.1111/mpm.12120>
196. Estevan, J., Maréna, A., Callot, C., Lacombe, S., Moretti, A., Caranta, C., & Gallois, J.-L. (2014). Specific requirement for translation initiation factor 4E or its isoform drives plant host susceptibility to Tobacco etch virus. *BMC Plant Biology*, **14**(1), 67. <https://doi.org/10.1186/1471-2229-14-67>

197. Yang, Z., Dong, M., Cheng, G., Liu, S., Zhang, H., Shang, H., ... Xu, J. (2021). Selective Interaction of Sugarcane eIF4E with VPgs from Sugarcane Mosaic Pathogens. *Viruses*, **13**(3), 518. <https://doi.org/10.3390/v13030518>
198. Miyoshi, H., Suehiro, N., Tomoo, K., Muto, S., Takahashi, T., Tsukamoto, T., ... Natsuaki, T. (2006). Binding analyses for the interaction between plant virus genome-linked protein (VPg) and plant translational initiation factors. *Biochimie*, **88**(3–4), 329–340. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2005.09.002>