

# 内质网应激与胰腺 $\beta$ 细胞功能失调

费洪强 赵 斌 张宏波 王 沁\*

(上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240)

**摘要** 内质网应激(ER stress)是指细胞内质网生理功能发生紊乱的一种亚细胞器病理状态,是细胞应激的重要组成部分。内质网应激对决定应激细胞的结局如抵抗、适应、损伤以及凋亡有着重要作用,近年来有关其信号通路与效应的研究非常活跃。目前发现内质网应激相关的信号通路与胰腺  $\beta$  细胞功能失调具有密切联系。现就这一领域的最新研究进展作以综述。

**关键词** 内质网应激; 胰腺  $\beta$  细胞; 凋亡; 胰岛素

内质网是细胞合成、加工蛋白质和存储  $\text{Ca}^{2+}$  的主要场所, 对应激尤为敏感。内质网应激表现为错误折叠或未折叠的蛋白质在内质网腔内积聚以及内质网腔内的  $\text{Ca}^{2+}$  平衡发生紊乱。近期研究发现各种应激如高脂、低氧、病毒感染以及突变等可通过破坏内质网腔内  $\text{Ca}^{2+}$  的平衡、改变其氧化还原稳态以减少二硫键的形成、阻碍内质网质量控制系统的灵活运转等, 从而导致错误折叠蛋白在内质网腔内的蓄积, 进而破坏内质网的稳态, 触发内质网应激<sup>[1-3]</sup>。胰腺  $\beta$  细胞的一个重要特征是具有高度发达的内质网, 这对于胰岛素的分泌是非常重要的。研究发现参与内质网应激的相关信号分子如肌醇需求激酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、RNA 依赖的蛋白激酶样激酶(double stranded RNA-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和重链结合蛋白(heavy-chain binding protein, BiP)在  $\beta$  细胞中均有高度表达, 因此,  $\beta$  细胞对内质网应激尤为敏感<sup>[4-6]</sup>。 $\beta$  细胞功能失调是导致糖尿病发病的重要因素。近年来关于内质网应激与  $\beta$  细胞功能失调关系的研究非常活跃, 研究发现持续过度的内质网应激与  $\beta$  细胞凋亡和胰岛素 mRNA 表达及分泌具有密切联系。

## 1 内质网应激反应及其信号传递途径

当细胞发生内质网应激时, 细胞会激活一系列自我保护机制以免于损伤。目前已证实, 哺乳动物细胞在内质网应激时至少发生四个方面的反应: (1)上调内质网中分子伴侣和异构酶的表达, 以增强内质网的蛋白质折叠功能; (2)通过减弱 mRNA 翻译来减少蛋白质的合成, 降低进入内质网的蛋白质量; (3)启动内质网相关蛋白降解(ER-associated protein degradation,

ERAD), 使不能重新折叠的蛋白质通过内质网质量控制系统被转移到胞质中, 并经 26S 蛋白酶作用而降解; (4)当内质网应激过度, 稳态重建失败时, 细胞凋亡被启动。内质网产生的上述适应性反应, 称作内质网应激反应或未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。内质网应激反应主要通过下面几条信号通路进行信号传递, 即 PERK、IRE1、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)以及细胞凋亡信号通路<sup>[7]</sup>。以下作以简要介绍。(1) PERK 信号通路: 在内质网应激状态下, PERK 被磷酸化激活, 从而促使真核细胞翻译起始子  $2\alpha$  (eukaryotic translation initiation factor 2-alpha, eIF2 $\alpha$ ) 在丝氨酸位点发生磷酸化, 磷酸化的 eIF2 $\alpha$  将减弱真核生物翻译的起始。(2) IRE1 信号通路: 在内质网应激状态下, IRE1 被磷酸化激活, 激活的 IRE1 以异常剪接方式将转录因子 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP-1) pre-mRNA 转变为成熟 pXBP1(U) mRNA, pXBP1(U) mRNA 不能发生翻译。激活的 IRE1 还能够迅速降解一些定位在内质网膜和编码特殊氨基酸序列的 mRNA<sup>[8]</sup>。(3) ATF6 信号通路: 在内质网应激状态下, BiP 从 ATF6 上游离下来转而与未折叠蛋白结合。ATF6 通过小泡的形式被转运到高尔基复合体, 从而被位点 1 蛋白酶(site 1 protease, S1P)和位点 2 蛋白酶(site 2 protease, S2P)切割, 其中被切割产生的 pATF6 (N)将转移到细胞核内。并与内质网应激反应元件(ER stress response element, ERSE)结合以调节该基因的转录。(4)内质网应激诱导凋亡的信号通路: 一定

收稿日期: 2008-05-30 接受日期: 2008-09-28

国家自然科学基金资助项目(No.30770837)

\* 通讯作者。Tel: 021-34204843, Fax: 021-34205709, E-mail:

qwangsm@sjtu.edu.cn

程度的内质网应激如分子伴侣的表达可保护细胞免于损伤, 有利于维持细胞正常功能; 而当内质网应激过度或过强, 保护机制将不能与其抗衡, 则导致细胞凋亡。C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 12 (cysteine aspartic acic specific protease 12, caspase-12) 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 等信号通路在内质网应激诱导的细胞凋亡中具有重要作用。

## 2 内质网应激与 $\beta$ 细胞凋亡

研究已证实糖尿病患者的胰腺  $\beta$  细胞数量显著减少, 且  $\beta$  细胞凋亡是导致胰腺  $\beta$  细胞数量减少的主要原因。因而,  $\beta$  细胞凋亡与糖尿病发生密切相关<sup>[9,10]</sup>。目前已报道的关于内质网应激诱导  $\beta$  细胞凋亡的信号通路主要有 CHOP (图 1)、caspase-12 以及糖原合成酶 3 $\beta$  (phospho-glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )。下面将分别作以介绍。

### 2.1 CHOP 信号通路

在由内质网应激诱导  $\beta$  细胞凋亡的信号通路中, 研究较多的是 CHOP 调控的  $\beta$  细胞凋亡信号通路。

Akita 小鼠是一种因胰岛素 2 (*ins2*) 基因第 96 位密码子由半胱氨酸突变为酪氨酸(C96Y)的自发性糖尿病模型。研究发现突变的 *ins2* 使得胰岛素 A 链与 B 链不能形成二硫键, 导致胰岛素分子空间构象发生变化而滞留在内质网腔内, 诱发内质网应激, 最终导致胰岛  $\beta$  细胞凋亡和糖尿病的发生。在 Akita 小鼠发病过程中, 伴随内质网应激的发生, 胰腺中 CHOP mRNA 表达增加; 且在胰岛素瘤细胞中过量表达上述突变的 *ins2* 基因, 也可诱导 CHOP 基因表达并导致  $\beta$  细胞凋亡。将 Akita 小鼠和 CHOP 基因剔除小鼠杂交后发现, 在 CHOP 基因缺失后杂合 Akita 小鼠糖尿病发病延迟<sup>[11]</sup>。研究还发现内质网应激介导了游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 诱导的  $\beta$  细胞凋亡且随着  $\beta$  细胞凋亡 CHOP 基因表达增加<sup>[12,13]</sup>。这些研究结果表明 CHOP 在内质网应激介导的  $\beta$  细胞凋亡中具有重要作用。

此外, 有报道表明 PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路的激活和胞质中  $Ca^{2+}$  浓度的上升与 CHOP 基因表达增加有密切联系。作为内质网应激反应信号通路之一, PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路对细胞具有保护作用, 但在某些情况下也会诱导 CHOP 基因表达<sup>[14]</sup>。

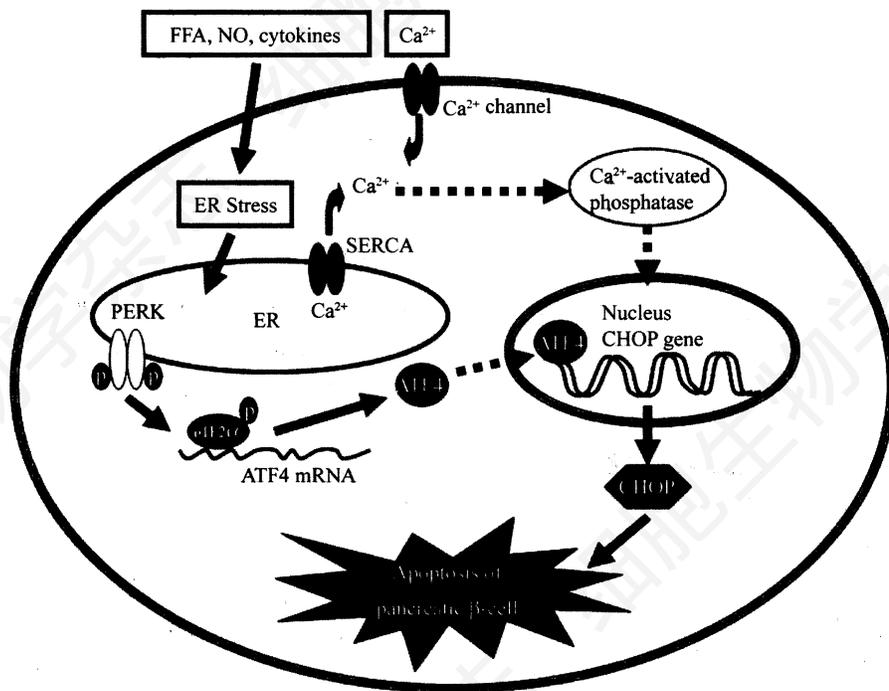


Fig.1 The role of CHOP in ER stress induced-pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis<sup>[15,16]</sup>

Various stressors (FFA, NO, cytokines) cause the ER stress, and trigger the activation of the ER stress response, including phosphorylation of PERK, disruption of  $Ca^{2+}$  homeostasis. Activated PERK phosphorylates translational initiation factor eIF2 $\alpha$ . mRNA of ATF4 is preferentially translated under these conditions. ATF4 enters the nucleus and activates the expression of CHOP gene. Altered  $Ca^{2+}$  turnover activates the  $Ca^{2+}$ -activated phosphatases, and therefore alters CHOP expression. CHOP induction leads to the apoptosis of  $\beta$ -cell.

Cnop等<sup>[15]</sup>发现一种名为 salubrinal 的药物即能诱导原代  $\beta$  细胞凋亡, 又能加剧 FFA 所诱导的  $\beta$  细胞凋亡。Salubrinal 和 FFA 协同作用可加强 PERK 信号通路中 eIF2 $\alpha$  的磷酸化, 并诱导 ATF4 与 CHOP 表达显著上升以及  $\beta$  细胞凋亡增加。该研究表明 CHOP 基因表达上调可能是通过 PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4 信号通路来调控的。

近期研究表明  $Ca^{2+}$  平衡与 CHOP 表达密切相关。Choi 等<sup>[16]</sup>的研究证实, L 型  $Ca^{2+}$  通道活化剂促进 FFA 诱导的  $\beta$  细胞凋亡, 而 L 型  $Ca^{2+}$  通道阻断剂、 $Ca^{2+}$  螯合剂及  $Ca^{2+}$  依赖的磷酸酶抑制剂则抑制 FFA 诱导的  $\beta$  细胞凋亡。同时还发现 L 型  $Ca^{2+}$  通道活化剂促进 CHOP 表达, 而 L 型  $Ca^{2+}$  通道阻断剂延迟 CHOP 表达。该研究证明了  $Ca^{2+}$  内流参与 FFA 诱导的  $\beta$  细胞凋亡并调控与内质网应激相关的 CHOP 表达。研究还发现, 细胞因子能诱导一氧化氮合成酶基因大量表达, 从而产生过量的 NO, 最终导致  $\beta$  细胞凋亡<sup>[17]</sup>。Cardozo 等<sup>[18]</sup>进一步研究发现细胞因子诱导的 NO 合成将抑制肌质网钙离子 -ATP 酶 2b (sarcoendoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase 2b, SERCA2b) 的表达, 从而导致内质网中储存的  $Ca^{2+}$  减少并伴随 CHOP 的表达增加。

## 2.2 Caspase-12 信号通路

Contreras 等<sup>[19]</sup>用内质网应激诱导剂处理人胰岛后发现  $\beta$  细胞凋亡增加并伴随 caspase-12 的激活, 但在过量表达 B 细胞淋巴瘤 / 白血病 -2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 基因后再用内质网应激诱导剂处理人胰岛, 发现  $\beta$  细胞凋亡受到显著抑制。从内质网应激诱导剂处理的胰岛中分离出微粒体组分 (microsomal fractions), 发现微粒体组分中有 caspase-12 和 Bcl-2 的存在, 表明 caspase-12 和 Bcl-2 在内质网中共同存在。该研究表明 Bcl-2 可能是通过抑制 caspase-12 来减弱内质网应激诱导的  $\beta$  细胞凋亡。但 caspase-12 信号通路在内质网应激介导的  $\beta$  细胞凋亡中的作用还有待进一步的研究。

## 2.3 GSK3 $\beta$ 信号通路

已报道, 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 可促进胰岛素瘤细胞的存活。研究发现 IGF-1 作用于  $\beta$  细胞后 GSK3 $\beta$  被磷酸化<sup>[20]</sup>。Srinivasan 等<sup>[21]</sup>进一步研究发现, 内质网应激能诱导  $\beta$  细胞凋亡并抑制 IGF-1 信号传递过程中 GSK3 $\beta$  的磷酸化。为进一步评价 GSK3 $\beta$  在  $\beta$  细胞凋亡中的作用, 该研究利用小干扰 RNA 分子 (small interfering

RNA, siRNA) 技术, 降低  $\beta$  细胞的 GSK3 $\beta$  表达水平, 并发现这些细胞可以抵抗内质网应激诱导的  $\beta$  细胞凋亡。这些研究结果表明内质网应激诱导的  $\beta$  细胞凋亡至少部分通过 GSK3 $\beta$  信号通路实现的。

## 3 内质网应激与胰岛素 mRNA 表达及分泌

目前的研究发现由内质网应激而活化的 IRE1 $\alpha$  和 ATF6 与  $\beta$  细胞胰岛素 mRNA 水平下降 (图 2) 及葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) 的破坏具有密切联系。下面将分别作以介绍。

### 3.1 活化的 IRE1 $\alpha$ 与胰岛素 mRNA 水平下降

Pirot 等<sup>[22]</sup>分别用环匹阿尼酸、毒胡萝卜素和细胞因子处理胰岛素瘤细胞和原代胰岛  $\beta$  细胞以研究过强的内质网应激对  $\beta$  细胞胰岛素基因表达的影响, 结果发现胰岛素 mRNA 水平显著下降。该研究还表明在内质网应激状态下细胞内转录产生的胰岛素 mRNA 会迅速降解。

Lipson 等<sup>[23]</sup>研究证实在持续高糖条件下  $\beta$  细胞会发生内质网应激且伴随胰岛素 mRNA 水平下降。同时还发现 IRE1 $\alpha$  的高度活化与胰岛素 mRNA 水平下降具有密切联系。Hollien 等<sup>[8]</sup>报道在发生内质网应激反应时, IRE1 能够迅速降解一些特殊的 mRNA。在此基础上, Lipson 等<sup>[23]</sup>根据自己的实验结果, 提出在持续高糖条件下, 高度活化的 IRE1 $\alpha$  可通过降解胰岛素 mRNA 使得胰岛素 mRNA 水平下降, 从而导致胰岛素分泌下降。但其具体机制还有待进一步研究。此外, 研究还表明持续的高糖通过氧化应激而激活 JNK, 并通过抑制胰腺十二指肠同源盒 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1) 与胰岛素启动子的结合, 最终降低胰岛素基因的表达<sup>[24]</sup>。研究还发现, 内质网应激活化的 IRE1 $\alpha$  可激活 JNK<sup>[25]</sup>。因而, IRE1 $\alpha$  可能通过激活 JNK 方式来抑制胰岛素基因的表达, 从而引起胰岛素 mRNA 水平部分下降。

### 3.2 活化的 ATF6 与胰岛素基因表达

Seo 等<sup>[26]</sup>研究发现, 在持续高糖条件下  $\beta$  细胞发生内质网应激且 ATF6 向细胞核内转移。同时发现活化的 ATF6 下调胰岛素基因表达并破坏 GSIS。进一步研究表明, 活化的 ATF6 下调胰岛素转录因子 PDX-1 和 MafA (v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue A) 的基因转录并抑制 PDX-1、MafA 和  $\beta$  细胞 E 盒转录激活因子 2 ( $\beta$ -cell E box transactivator 2, BETA2) 对胰岛素启动子活性的协同

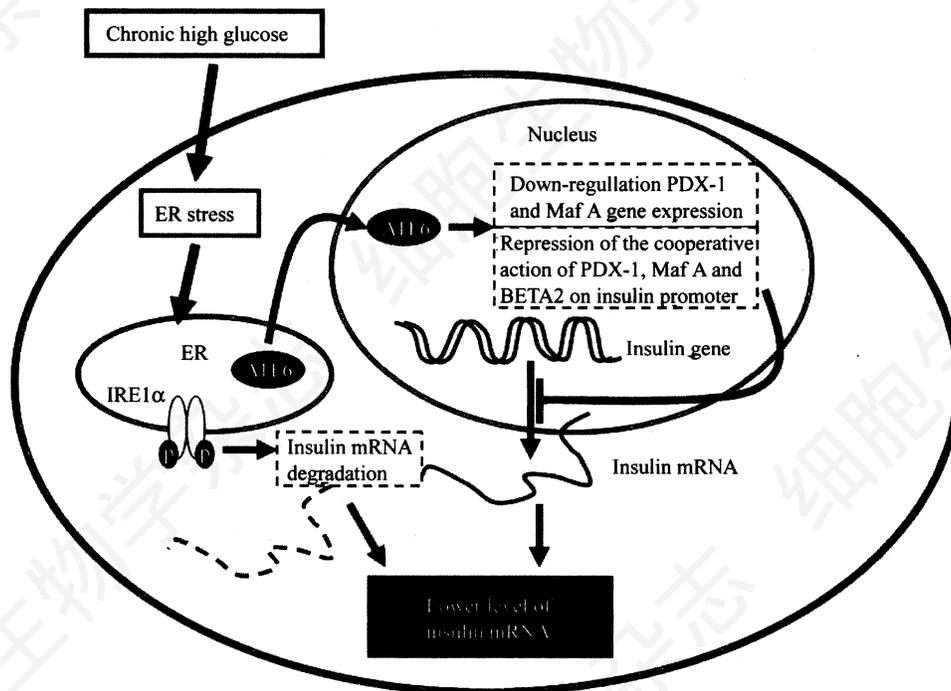


Fig.2 ER stress and insulin mRNA expression [23,26]

Chronic high glucose causes ER stress, and triggers the activation of the ER stress response, including phosphorylation of IRE1 $\alpha$  and activation of ATF6. IRE1 $\alpha$  hyperactivation by chronic high glucose results in selective degradation of insulin mRNA. High glucose increases the nuclear localization of ATF6. In the nuclear, ATF6 down-regulated PDX-1 and MafA gene expression and repressed the cooperative action of PDX-1, MafA, and BETA2 in stimulating insulin transcription. Thus, the level of insulin mRNA is lower.

作用。活化的 ATF6 还通过上调微小异源二聚体伙伴基因(small heterodimer partner gene, SHP)表达, 进而导致  $\beta$  细胞功能失调<sup>[27]</sup>。因此, 内质网应激活化的 ATF6 在  $\beta$  细胞功能失调过程中具有重要作用。

#### 4 小结与展望

胰腺  $\beta$  细胞对内质网应激尤为敏感。大量实验已证明持续内质网应激不仅导致  $\beta$  细胞凋亡, 而且还影响胰岛素的合成与分泌。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度也是影响胰岛素分泌的重要因素, 内质网是细胞内最大的  $\text{Ca}^{2+}$  库, 对胰岛素分泌具有重要作用。然而, 目前还未有关于内质网  $\text{Ca}^{2+}$  平衡紊乱影响胰岛素分泌的报道。研究内质网应激反应信号通路在  $\beta$  细胞功能失调中的作用, 将完善糖尿病致病机制的研究并为开发治疗糖尿病的药物提供重要的理论依据。

#### 参考文献(References)

- [1] Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: coping with stress, *Trends Cell Biol*, 2004, 14(1): 20-28
- [2] Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions, *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2656-2664
- [3] Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls, *Genes Dev*, 1999, 13(10): 1211-1233
- [4] Harding HP, Zeng H, Zhang Y, et al. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in *perk*<sup>-/-</sup> mice reveals a role for translational control in secretory cell survival, *Mol Cell*, 2001, 7(6): 1153-1163
- [5] Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in  $\beta$ -cell glucolipototoxicity, *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 17): 3905-3915
- [6] Ladiges WC, Knoblaugh SE, Morton JF, et al. Pancreatic  $\beta$ -cell failure and diabetes in mice with a deletion mutation of the endoplasmic reticulum molecular chaperone gene P58IPK, *Diabetes*, 2005, 54(4): 1074-1081
- [7] Sundar Rajan S, Srinivasan V, Balasubramanyam M, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress & diabetes, *Indian J Med Res*, 2007, 125(3): 411-424
- [8] Hollien J, Weissman JS. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response, *Science*, 2006, 313(5783): 104-107
- [9] Rhodes CJ. Type 2 diabetes — a matter of  $\beta$ -cell life and death?, *Science*, 2005, 307(5708): 380-384
- [10] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al.  $\beta$ -Cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes, *Diabetes*, 2003, 52(1): 102-110
- [11] Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, et al. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated

- diabetes, *J Clin Invest*, 2002, 109(4): 525-532
- [12] Kharroubi I, Ladrière L, Cardozo AK, *et al.* Free fatty acids and cytokines induce pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor- $\kappa$ B and endoplasmic reticulum stress, *Endocrinology*, 2004, 145(11): 5087-5096
- [13] Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, *et al.* Endoplasmic reticulum stress contributes to  $\beta$  cell apoptosis in type 2 diabetes, *Diabetologia*, 2007, 50(4): 752-763
- [14] Harding HP, Novoa I, Zhang Y, *et al.* Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells, *Mol Cell*, 2000, 6(5): 1099-1108
- [15] Cnop M, Ladriere L, Hekerman P, *et al.* Selective inhibition of eukaryotic translation initiation factor 2  $\alpha$  dephosphorylation potentiates fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress and causes pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and apoptosis, *J Biol Chem*, 2007, 282(6): 3989-3997
- [16] Choi SE, Kim HE, Shin HC, *et al.* Involvement of  $\text{Ca}^{2+}$ -mediated apoptotic signals in palmitate-induced MIN6N8a beta cell death, *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 272(1-2): 50-62
- [17] Størling J, Binzer J, Andersson AK, *et al.* Nitric oxide contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells via potentiation of JNK activity and inhibition of Akt, *Diabetologia*, 2005, 48(10): 2039-2050
- [18] Cardozo AK, Ortis F, Størling J, *et al.* Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ , leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic  $\beta$ -cells, *Diabetes*, 2005, 54(2): 452-461
- [19] Contreras JL, Smyth CA, Bilbao G, *et al.* Coupling endoplasmic reticulum stress to cell death program in isolated human pancreatic islets: effects of gene transfer of Bcl-2, *Transpl Int*, 2003, 16(7): 537-542
- [20] Dickson LM, Lingohr MK, McCuaig J, *et al.* Differential activation of protein kinase B and p70(S6)K by glucose and insulin-like growth factor 1 in pancreatic  $\beta$ -cells (INS-1), *J Biol Chem*, 2001, 276(24): 21110-21120
- [21] Srinivasan S, Ohsugi M, Liu Z, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis is partly mediated by reduced insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and increased glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in mouse insulinoma cells, *Diabetes*, 2005, 54(4): 968-975
- [22] Pirot P, Naamane N, Libert F, *et al.* Global profiling of genes modified by endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta cells reveals the early degradation of insulin mRNAs, *Diabetologia*, 2007, 50(5): 1006-1014
- [23] Lipson KL, Ghosh R, Urano F. The role of IRE1 $\alpha$  in the degradation of insulin mRNA in pancreatic  $\beta$ -cells, *PLoS ONE*, 2008, 3(2): e1648
- [24] Kawamori D, Kajimoto Y, Kaneto H, *et al.* Oxidative stress induces nucleo-cytoplasmic translocation of pancreatic transcription factor PDX-1 through activation of c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase, *Diabetes*, 2003, 52(12): 2896-2904
- [25] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes, *Science*, 2004, 306(5695): 457-461
- [26] Seo HY, Kim YD, Lee KM, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-induced activation of activating transcription factor 6 decreases insulin gene expression via up-regulation of orphan nuclear receptor small heterodimer partner, *Endocrinology*, 2008, 149(8): 3832-3841
- [27] Park KG, Lee KM, Seo HY, *et al.* Glucotoxicity in the INS-1 rat insulinoma cell line is mediated by the orphan nuclear receptor small heterodimer partner, *Diabetes*, 2007, 56(2): 431-437

## Endoplasmic Reticulum Stress and Pancreatic $\beta$ -cell Dysfunction

Hong-Qiang Fei, Bin Zhao, Hong-Bo Zhang, Qin Wang\*

(Laboratory of Signal Transduction, School of Life Sciences and Biotechnology,  
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract** The endoplasmic reticulum (ER) stress, one of important cellular stress, is characterized by disruption of protein folding and  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis. The cells avoid cellular injury through adapting ER stress conditions. However, when ER functions are severely impaired, the cell is eliminated by apoptosis. Concrete evidence now exists to implicate ER stress plays an important role in both the apoptosis of pancreatic  $\beta$ -cell and the biosynthesis and secretion of insulin. Here we show the newest research about ER stress and its involvement in pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction.

**Key words** endoplasmic reticulum stress; pancreatic  $\beta$ -cell; apoptosis; insulin

Received: May 30, 2008      Accept: September 28, 2008

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30770837)

\*Corresponding author. Tel: 86-21-34204843, Fax: 86-21-34205709, E-mail: qwangsm@sjtu.edu.cn