

内质网应激在肝脏糖脂代谢及代谢性肝病中的作用

程涵博 吕颂雅 刘勇*

(武汉大学生命科学学院, 湖北省细胞稳态重点实验室, 武汉 430072)

摘要 在真核细胞中, 内质网是最为丰富的膜性细胞器, 不仅负责胞内钙离子的稳态调节, 而且是膜蛋白和分泌蛋白折叠加工、糖脂合成及其转运的重要场所。当蛋白质合成折叠的负荷超出内质网的加工能力, 或者错误折叠蛋白的过度积累都会引发内质网应激, 从而激活细胞的未折叠蛋白响应。内质网跨膜蛋白IRE1 α 、PERK和ATF6介导3条经典的未折叠蛋白响应通路, 在缓解内质网应激、维持细胞功能稳态、调控细胞生死命运等过程中发挥至关重要的作用。肝细胞含有大量的光面和糙面内质网, 能够感应不同营养代谢状况的变化和外界刺激, 通过激活未折叠蛋白响应信号通路参与机体的糖脂代谢调控。内质网应激在代谢调控和肝脏疾病的发生发展中扮演十分重要的角色。该综述总结近年来未折叠蛋白响应与肝脏糖脂代谢领域的研究进展, 探讨内质网应激与糖脂代谢紊乱及相关代谢性肝病之间的机制关联, 以期深入了解肥胖、2型糖尿病和非酒精性脂肪肝等重大慢性疾病的分子病理学基础。

关键词 内质网应激; 未折叠蛋白响应; 肝脏糖脂代谢; 非酒精性脂肪肝

Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatic Glucose and Lipid Metabolism and Metabolic Liver Diseases

CHENG Hanbo, LÜ Songya, LIU Yong*

(Hubei Key Laboratory of Cell Homeostasis, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract In eukaryotic cells, the ER (endoplasmic reticulum) is the most abundant membrane network that not only regulates the intracellular Ca²⁺ homeostasis, but also controls the folding and maturation of secretory and membrane proteins. The ER is also the critical site for the biosynthesis of various carbohydrates and lipids. When the workload of protein synthesis and folding exceeds the ER's processing capacity, excessive accumulation of unfolded or misfolded proteins results in a state known as ER stress, activating the cellular UPR (unfolded protein response). The ER-localized transmembrane proteins IRE1 α , PERK, and ATF6 mediate the three classical UPR signaling pathways, which act to alleviate ER stress to maintain cell functions and survival in mammals. Liver cells possess a great number of both smooth and rough ER, which can sense changes in nutrient availability and metabolic stimuli. Activation of the UPR in the liver has important roles in the regulation of glucose and lipid metabolism. This review will summarize recent advances in our understanding of the UPR regulation of hepatic metabolism as well as its potential connections with the development of metabolic liver diseases. Elucidation of the metabolic actions of hepatic UPR signaling pathways will provide new insights into the UPR physiology/pathophysiology with respect to ER stress-related mechanisms underlying the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic

收稿日期: 2019-04-18 接受日期: 2019-05-27

国家自然科学基金(批准号: 81420108006)资助的课题

*通讯作者。Tel: 027-68753463, E-mail: liuyong31279@whu.edu.cn

Received: April 18, 2019 Accepted: May 27, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81420108006)

*Corresponding author. Tel: +86-27-68753463, E-mail: liuyong31279@whu.edu.cn

网络出版时间: 2019-12-11 11:30:25

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20191211.1130.034.html>

fatty liver disease.

Keywords ER stress; UPR (unfolded protein response); hepatic lipid and glucose metabolism; non-alcoholic fatty liver disease

内质网是真核细胞中的膜性细胞器,是蛋白质与脂类合成的重要场所。多种影响蛋白折叠或脂质稳态的外界刺激引发内质网应激,激活细胞的未折叠蛋白响应信号通路,与机体的糖脂代谢紊乱密切相关。由于内质网应激参与介导肥胖、2型糖尿病和非酒精性脂肪肝等代谢疾病的发生发展过程,因此调控内质网应激有望为治疗代谢相关疾病提供新的药物干预策略。

1 内质网应激与未折叠蛋白质响应

在真核细胞中,内质网是蛋白质折叠加工与质量控制的关键细胞器,也是细胞内钙离子稳态调节及多种脂类和固醇类分子合成的重要场所,其稳态平衡对于细胞的正常生理功能至关重要。遗传或环境损伤及营养失衡导致的细胞内钙稳态失衡、氧化应激、糖基化抑制和蛋白质错误折叠,都会引发内质网应激,激活细胞的未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)信号通路^[1]。UPR通过调节基因表达程序来提升内质网的应激处理能力,其中包括抑制细胞蛋白质的翻译、提升分子伴侣的表达水平、促进未折叠蛋白降解等^[2]。在哺乳动物细胞中,3个跨内质网膜的蛋白即IRE1(inositol requiring enzyme 1)、PERK(PRKR-like endoplasmic reticulum kinase)和ATF6(activating transcription factor 6),介导了3条UPR信号通路,在缓解内质网应激、维持细胞正常功能方面扮演举足轻重的角色^[1]。

1.1 IRE1 α 信号通路

哺乳动物细胞中的IRE1 α 是位于内质网膜上的I型跨膜蛋白,其胞质段含有丝氨酸/苏氨酸激酶和核酸酶(RNase)结构域,介导进化中最为保守的一条UPR信号通路。在正常条件下,IRE1 α 在内质网腔内与分子伴侣葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein, GRP78或BiP)发生物理性结合;而当内质网内未折叠及错误折叠的蛋白质过度积累时,与BiP解离的IRE1 α 腔内结构域相互结合形成二聚体并促进其反式自身磷酸化,通过引发构象改变激活其RNase结构域,进而催化编码转录因子XBP1(X-box binding protein 1) mRNA的基因内一段26个碱基内含子的剪切(图

1),随后在tRNA连接酶RTCB的作用下将其连接^[3-6]。这种非常规的剪切事件导致XBP1 mRNA的开放阅读框发生位移,使XBP1蛋白由不稳定的非剪接形式XBP1u转变为一种稳定、具有转录活性的XBP1s转录因子。鉴于XBP1具有与其他转录因子相互作用形成异源二聚体的能力,其相关靶基因的调控范围可能因组织、环境刺激的不同而变化^[7]。当细胞处于内质网应激时,XBP1s激活下游UPR相关的基因表达,包括调节蛋白质折叠、分泌、内质网相关蛋白降解(ER-associated protein degradation, ERAD)、蛋白质易位及脂类合成基因等^[8-9]。IRE1 α 的RNase结构域调节一些特定RNA的稳定性,此过程被称为受调控的IRE1 α 依赖型RNA降解(regulated IRE1-dependent decay, RIDD)^[10](图1),其底物包括内质网mRNA、胞质内mRNA、核糖体mRNA和某些pre-microRNA,在糖脂代谢、炎症和细胞凋亡等过程中发挥重要的生物学功能^[11]。

1.2 PERK信号通路

PERK是位于内质网膜上的I型跨膜激酶,在内质网应激时与BiP解离并发生二聚化和反式自身磷酸化激活,进而催化真核翻译起始因子2 α (eIF2 α)在51位丝氨酸的磷酸化^[1],从而影响其与GTP的结合,使其失去启动蛋白质翻译的能力,多肽链合成的起始阶段受阻,细胞内蛋白合成的整体水平下调。同时,磷酸化的eIF2 α 能够促进转录因子ATF4 mRNA的选择性翻译,以此增强细胞的抗氧化反应、提升内质网的折叠能力及细胞自噬能力^[12-13](图1)。然而,在长期内质网应激条件下,ATF4的持续表达会诱导细胞的凋亡。此外,eIF2 α 磷酸化也受其它多种激酶的调控,在炎症、病毒感染、营养缺乏和血红素缺乏等条件下被激活^[14]。

1.3 ATF6信号通路

ATF6是一种II型内质网跨膜蛋白,主要分为ATF6 α 和ATF6 β 2种亚型,其胞质段具有b-ZIP转录活性域。当内质网应激发生时,ATF6与BiP解离后转位到高尔基体上被蛋白酶S1P和S2P切割,释放其胞质段(ATF6f)入核调节靶基因的表达^[15](图1)。切割后的ATF6 α 不仅能诱导与蛋白质折叠及ERAD相

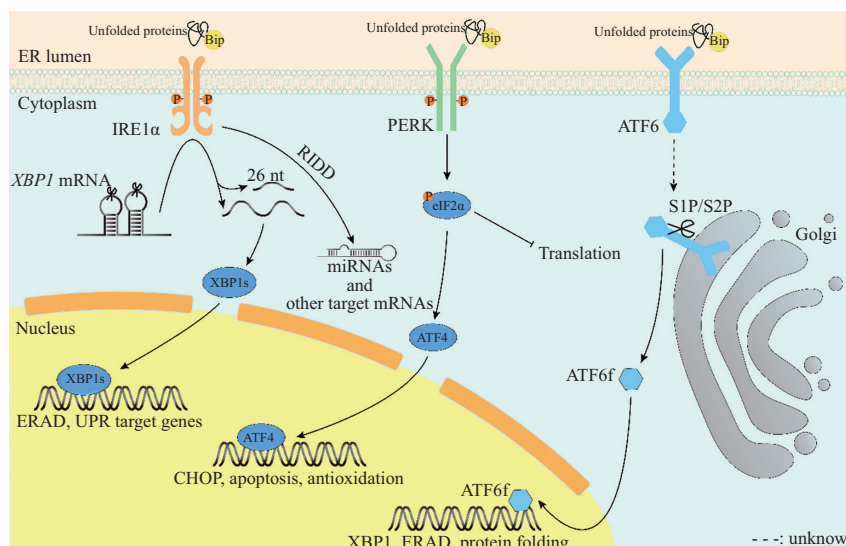


图1 3条UPR信号通路

Fig.1 The three UPR pathways

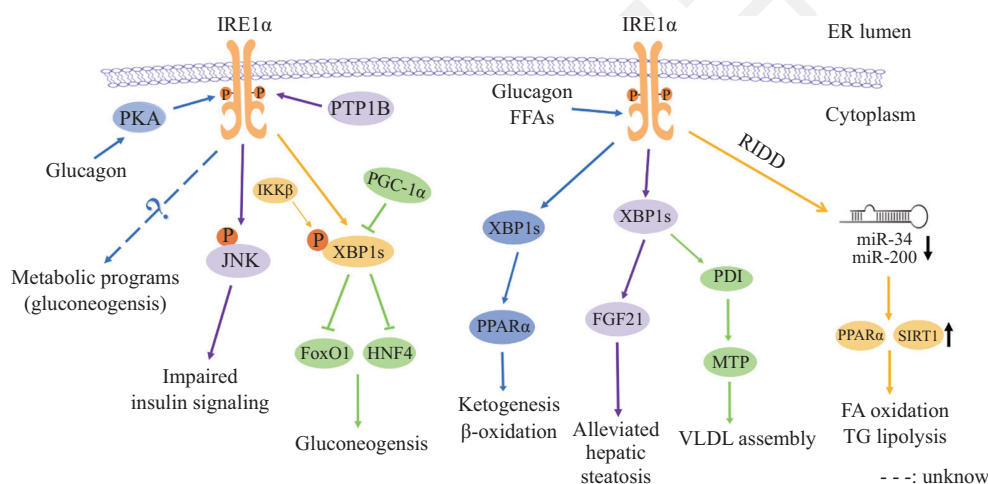


图2 IRE1α信号通路在肝脏糖脂代谢中的调控作用

Fig.2 The IRE1α pathway in the regulation of liver metabolism

关的基因, 而且还能激活XBP1u的转录^[16]。此外, ATF6f还可以通过XBP1s形成异源二聚体来调控特定基因的表达^[17]。ATF6的很多同源家族, 包括OASIS、CREBH、LUMAH、CREB4和BBF2H7, 均和ATF6一样能在高尔基体上被剪切激活, 但具有组织特异性功能^[18]。

综上所述, UPR通过激活3条经典的信号转导通路, 启动特定的应激基因表达程序, 进而恢复内质网内蛋白质稳态平衡并维持细胞的正常生理功能。

2 肝脏UPR信号通路与糖脂代谢

研究表明, 在哺乳动物的不同代谢组织(包括肝脏、脂肪、胰岛和肌肉等)中, UPR通路的激活水平

伴随着机体营养与代谢状况的改变而发生变化^[19-20], 而代谢性内质网应激与肥胖相关的代谢紊乱具有密切的关联^[21-23]。

2.1 IRE1α通路与糖代谢

研究显示, IRE1α-XBP1s信号通路在肝脏糖代谢中起着重要的调节作用。例如, 在禁食条件下小鼠血液的胰高糖素升高, 通过激活肝脏中的蛋白激酶PKA而使IRE1α在Ser724位点发生磷酸化被激活, 进而通过不依赖于XBP1的模式增强糖异生(图2)、促进血糖升高; 在肥胖状况下, 小鼠肝脏中IRE1α在Ser724位点发生高度磷酸化, 而抑制肝脏IRE1α表达则显著降低糖异生相关基因的表达, 进而改善葡萄糖的耐受量^[24]。此外, 蛋白质酪氨酸磷酸酯酶

1B(protein-tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)作为代谢和细胞生长的重要调控因子,在内质网应激时能作用于IRE1 α 诱导JNK的激活和XBP1的剪切,可能由此参与调节胰岛素、瘦素和生长激素的信号通路^[25]。在肥胖小鼠肝脏中,IRE1 α 高度激活并伴随JNK磷酸化升高,可能导致胰岛素受体底物1(insulin-receptor substrate 1, IRS1)丝氨酸磷酸化(pS307)的水平升高,从而抑制IRS1酪氨酸(pY896)以及AKT的磷酸化,导致胰岛素抵抗^[26]。也有研究显示,XBP1s会抑制JNK活性,通过恢复IRS-1酪氨酸磷酸化的水平进而改善胰岛素敏感性^[27];而炎症相关因子p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)及PI3K调控亚基(p85 α/β)被发现可以与XBP1s相互作用^[28-29],其中含溴结构域蛋白7(bromodomain 7, BRD7)能够促进p85 α/β 与XBP1s的相互作用,进而改善胰岛素受体信号通路和糖代谢稳态^[30]。在肥胖小鼠肝脏中,XBP1s与p38和p85的结合能力受损,可能致使其转移到细胞核内的能力下降,从而导致胰岛素抵抗^[28]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)可以激活p38MAPK和I κ B蛋白激酶 β (I κ B kinase beta, IKK β),而p38MAPK能够磷酸化XBP1s的Thr48和Ser61位点促进其入核并增强转录活性;但在肥胖小鼠肝脏内,激活p38MAPK使得XBP1s磷酸化升高,能够缓解高血糖、提高糖耐量^[31];同样,IKK β 也被发现能够通过磷酸化XBP1s来提高胰岛素敏感性、改善肝脏糖代谢^[32](图2)。另外,XBP1s在细胞核内能够直接作用于转录因子FoxO1并促进其降解,从而抑制肝糖异生、提高糖耐量^[33]。最近研究还发现,在小鼠肝脏中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)辅激活因子1 α (PGC-1 α)能够抑制XBP1s,进而激活HNF4 α 和FoxO1来促进肝糖异生^[34](图2)。尽管以上这些结果显示,XBP1s可能具有改善糖代谢紊乱的作用,但也有研究报道,在高脂喂养的小鼠肝脏中,LPS水平升高导致内质网应激并激活IRE1 α -XBP1s通路,致使乙酰转移酶P300的活性升高,进而通过乙酰化IRS1/2阻碍与IR β 的结合而导致胰岛素抵抗^[35]。

综上所述,在不同营养状况导致的内质网应激条件下,IRE1 α 通路的激活在肝脏糖代谢中发挥不同的代谢效应,其催化产生的转录因子XBP1s可能在不同代谢途径中介导不同的调节作用。在胰高糖素刺激下,IRE1 α 磷酸化可以促进糖异生^[24];而在不同代

谢应激条件下,XBP1s在糖代谢调节中的具体功能尚有争议。例如,已有研究发现,在肥胖小鼠肝脏中,XBP1s的表达或活性下降,而过表达XBP1s则改善糖代谢紊乱和胰岛素抵抗;但也有研究表明,XBP1s在小鼠餐后或肥胖患者肝脏中表达上升^[36-37],而在肝脏过表达XBP1s则会促进高血糖和胰岛素抵抗^[35]。由此可见,IRE1 α 和XBP1s在糖代谢调控中具备相对独立的作用,其精确的工作机制可能依赖于不同的营养刺激条件和感应环节,这一点在具体的不同研究体系和条件下有待进一步深入细致的挖掘。

2.2 PERK、ATF6通路与糖代谢

PERK-eIF2 α 通路在肝脏糖代谢中发挥重要作用,通过ATF4-TRB3-AKT轴引发胰岛素抵抗。在肥胖小鼠肝脏中,TRB3(tribbles-like protein 3)的过度激活抑制AKT磷酸化(图3),并与肝脏p70 S6激酶(hepatic p70 S6 kinase, S6K1)协同作用导致胰岛素抵抗^[38];而在肥胖状态下,肝脏钙激酶CAMKII/p38通过激活PERK-ATF4通路诱导TRB3表达,从而抑制AKT磷酸化。在棕榈酸处理的肝细胞或肥胖小鼠肝脏中,敲除CAMKII可增强AKT磷酸化水平并改善糖代谢,其机制在于CAMKII缺乏导致转录因子ATF6及其靶标p58IPK升高,从而抑制PERK-p-eIF2 α -ATF4通路导致TRB3降低^[39]。还有研究显示,eIF2 α 也参与调控肝脏的糖异生过程。在小鼠肝脏中特异性过表达生长停滞和DNA损伤诱导蛋白(growth arrest and DNA damage-inducible protein, GADD34)来促进p-eIF2 α 在Ser51位点的去磷酸化,能够改善糖耐量和胰岛素敏感性^[40]。总体而言,PERK主要通过eIF2 α 和TRB3来调控肝脏糖代谢过程。

ATF6也同样参与肝脏的糖代谢调节。动物模型中的研究表明,肝脏CREB调控转录辅激活因子-2(CREB-regulated transcription coactivator-2, CRTC2)与ATF6相互作用来增强其转录活性,而ATF6则能通过抑制CREB与CRTC2的结合降低肝脏糖异生(图4)^[41]。在肥胖小鼠中,肝脏CaMKII的激活使组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)磷酸化,使共抑制因子1(dachshund homolog 1, DACH1)的泛素化水平降低,通过DACH1与核受体共抑制因子(nuclear receptor corepressor, NCOR)的作用抑制ATF6的活性,进而激活PERK信号通路使TRB3的表达量升高,最终降低胰岛素敏感性并增强糖异生^[42]。作为ATF6的同源蛋白,CREBH也参与肝脏糖异生的

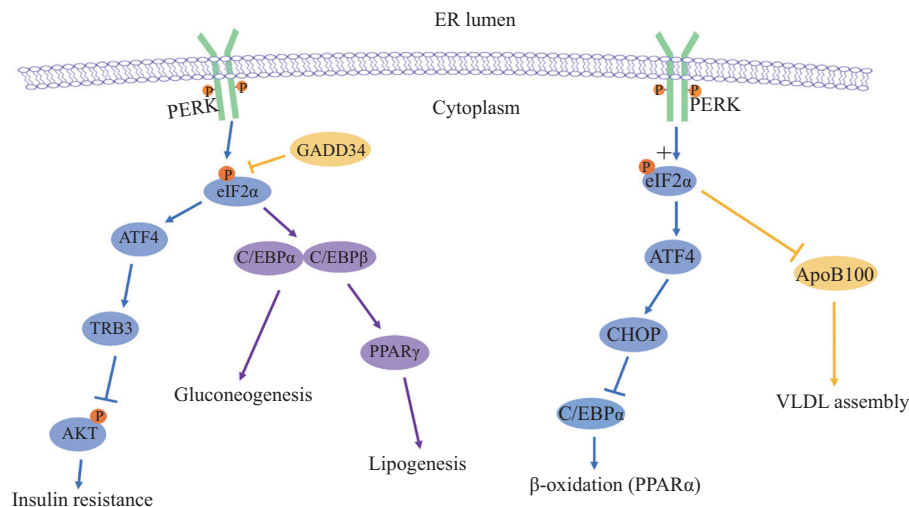


图3 PERK信号通路与肝脏糖脂代谢

Fig.3 The PERK pathway in liver metabolism

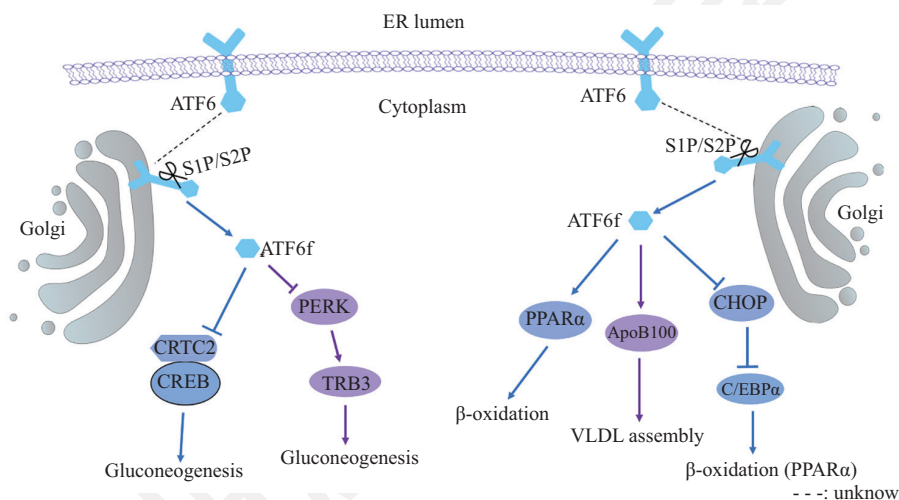


图4 ATF6信号通路与肝脏糖脂代谢

Fig.4 The ATF6 pathway in liver metabolism

调节;然而与ATF6相反,CREBH在肥胖小鼠肝脏中激活并增强糖异生限速酶磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK-C)和葡萄糖-6-磷酸酯酶(glucose-6-phosphat-ase, G6Pase)的转录,进而促进血糖升高^[43]。因此,ATF6在维持肝脏胰岛素敏感性及糖代谢方面发挥重要作用。

总体而言,长期慢性的内质网应激是胰岛素抵抗和2型糖尿病的发病机制之一。但内质网应激也可以降低肝糖异生。有研究报道,在给予小鼠衣霉素(tunicamycin, TM)处理导致急性内质网应激后,小鼠出现低血糖、糖异生基因表达下调等现象。但值得关注的是,衣霉素诱导的急性内质网应激通过增加肝脏甘油三酯(triglyceride, TG)的积累、降低肝糖

原含量而改变肝脏的能量代谢稳态^[44],与饮食所致的慢性内质网应激对糖代谢的影响肯定在机制和效应上具有不同的特征。

2.3 肝脏UPR信号通路与脂代谢

肝脏中糖与脂的代谢具有十分密切的关联。体内过量摄入的碳水化合物,在肝脏中被转化为TG,并被转运到脂肪组织储存。内质网是脂肪合成的场所,肝细胞中脂质含量增多会引起内质网应激,而长期内质网应激又调节肝脏脂肪的合成过程。GRP78/BiP作为内质网中促进蛋白折叠的分子伴侣,也参与肝脏的脂质调控。GRP78能够抑制SREBP-1c(sterol regulatory element-binding protein 1c)的转录活性,从而改善肝脏脂质的过度积累^[45]。

IRE1 α -XBP1s信号通路在肝脏脂质代谢中具有关键的调节功能。在药物刺激诱导的应激条件下, IRE1 α 通过抑制肝脏脂质积累、维持脂蛋白分泌来保持肝脏的脂质稳态^[46-47]。IRE1 α 能够抑制关键脂代谢转录调节因子与代谢酶的表达, 包括CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP β / δ)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)以及参与TG生物合成的酶^[46]。此外, IRE1 α -XBP1s信号通路通过调节微粒体TG-转移蛋白复合物(microsomal TG-transfer protein complex, MTP)及其分子伴侣——蛋白二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)的表达, 从而促进将TG转运到内质网腔内并为VLDL的装配提供底物。虽然肝细胞IRE1 α 缺失不会影响肝脏脂肪生成, 但会损害内质网中VLDL的组装, 使肝脏输出富含TG的VLDL减少, 导致肝脏TG的积累增加^[47]。我们实验室在动物模型研究中发现, 长期禁食或摄入生酮饮食会激活小鼠肝脏中的IRE1 α -XBP1s通路, XBP1s能够直接激活调节饥饿反应的主要因子PPAR α 的转录表达, 进而促进线粒体中脂肪酸的 β -氧化和酮体生成(图2)。在肝细胞中特异性敲除IRE1 α 会导致长期禁食或生酮状态下肝脏脂肪酸 β 氧化和酮体生成受损, 并伴随肝脏脂质积累; 而在肝细胞中恢复表达XBP1s则能逆转IRE1 α 缺陷小鼠中禁食诱导的脂肪肝^[48]。另外, 肝脏中IRE1 α -XBP1通路还可以促进成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)的转录表达, 通过抑制eIF2-ATF4-CHOP通路缓解内质网应激导致的肝脏脂肪积累(图2)^[49]。还有研究发现, 内质网应激和肝脏脂质代谢的调控存在着昼夜节律性, IRE1 α -XBP1通路在肝脏中每隔12个小时被激活, 而其节律上的紊乱会导致SREBP转录因子的异常激活和肝脏脂代谢的失调^[50]。上述结果证明, IRE1 α 通路在维持肝脏脂质代谢平衡中发挥着复杂而重要的调控作用。

另一方面, 高脂喂食等营养过剩状况使IRE1 α 的内切酶活性受到抑制, 从而影响能量消耗并促进脂质的积累。在高脂喂养的小鼠肝脏中, IRE1 α 蛋白上特定半胱氨酸的巯基发生亚硝基化, 致其核酸内切酶的活性降低、RIDD途径被抑制, 进而促进miRNA(包括miR-200和miR-34)的合成, 使PPAR α 、SIRT1以及脂肪酸氧化和脂质分解相关因子的表达降低, 最终导致肝脏脂质的过度积累(图2)^[51]。而同样在营养过剩状况下, 巨噬细胞中IRE1 α 的激活能够

阻遏脂肪组织内巨噬细胞的M2极性活化, 进而诱发脂肪组织炎症、降低能量消耗, 导致肥胖和脂肪肝的发生发展^[52]。因此, 探究如何在组织和细胞水平上特异性抑制IRE1 α 通路的活性, 对于肥胖与2型糖尿病等代谢疾病的防治具有重要的转化意义。

此外, 对于XBP1s在肝脏脂代谢中的精确作用仍具争议。研究显示, 在高碳水饮食喂养下, XBP1s能够与脂肪酸合成基因, 如*Dgat2*、*Scd1*和*Acc2*(*Acacab*)的启动子结合促进其转录表达水平; 肝脏中XBP1的缺失会导致肝脏脂质生成的减少, 产生明显的低胆固醇血症和低甘油三酯血症, 并未伴随肝脂肪变性或蛋白分泌功能受损的现象^[53]。但亦有文献报道, 在肥胖和胰岛素抵抗的小鼠肝脏中, XBP1s能够抑制脂肪合成基因的表达并使TG和甘油二酯的含量降低, 同时还能够促进脂肪分解过程, 最终改善肝脏中的脂质积累^[54]。这些表型上的差异, 可能反映了在不同营养代谢条件下XBP1s自身行使功能的模式会受到其它因子的调节, 从而在肝脏脂质代谢中发挥不同的作用: 在高碳水饮食喂养下, XBP1s能促进脂肪酸合成通路的基因表达增强肝脏脂肪的积累; 而在肥胖和已发生胰岛素抵抗的小鼠肝脏中, XBP1s会发挥与此截然不同的作用, 即抑制脂肪酸的合成并促进脂肪酸的氧化分解。

PERK-eIF2 α 通路也参与肝脏脂代谢的调节过程。在应激状况下, 肝细胞中PERK通过磷酸化eIF2 α 促进ATF4的表达, 进而诱导转录因子C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP), 通过破坏C/EBP的功能来抑制脂代谢相关基因的表达, 从而引起脂肪酸氧化、脂蛋白分泌和其它脂代谢过程的紊乱^[55]。肝细胞中eIF2 α 的磷酸化也会促进C/EBP α 和 β 的表达, 进而激活PPAR γ 诱导脂质的合成途径^[40]。此外, PERK-p-eIF2 α 还能抑制ApoB100的合成, 进而阻遏VLDL的装配过程, 导致肝脏脂肪的积累^[56](图3)。高果糖喂养小鼠肝脏中, ATF4也能够上调PPAR γ 、*SREBP-1c*、*ACC*和*SCD*等脂生成相关基因的表达(图3), 从而诱导肝脏脂质的过度积累^[57]。然而也有研究表明, 在高脂饮食和老龄化诱导的内质网应激条件下, eIF2 α 可通过激活细胞质多腺苷酸结合元件蛋白CPEB4导致肝纤维化的改善; CPEB4敲除小鼠随着年龄的增长会发生严重的脂肪肝, 这主要归因于线粒体脂肪酸 β 氧化的缺损以及三酰甘油合成的增多^[58]。由此可见, PERK-eIF2 α 通路可以

在不同条件下,以不同的机制途径调控肝脏脂代谢,有时甚至会展现相反的代谢表型。

针对ATF6的研究显示,ATF6能够抑制脂质的过度积累,缓解肝脏代谢性疾病的发生。ATF6可以与PPAR α 发生物理性相互作用,增强PPAR α 的转录活性并激活肝细胞中PPAR α 下游的靶基因,如CPT1 α 和MCAD。因此,在饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠中,肝脏中过表达活性形式的ATF6可促进肝脂肪酸氧化并遏制肝脂肪变性^[59](图4);同时,ATF6也能促进ApoB100的表达,进而上调VLDL的合成与分泌,减少药物刺激通过内质网应激引发的肝脏脂肪积累^[60]。此外,肝细胞中ATF6亦能抑制SREBP2的转录激活,进而下调脂质的合成(图4)^[61]。所以,ATF6信号通路在肝脂肪变性中扮演着保护者的角色。

综上所述,3条UPR信号通路都参与肝脏糖脂代谢的调控过程,尽管它们所发挥的作用不同:IRE1 α 和XBP1s在糖脂代谢调控中扮演着不同角色,其中XBP1s的作用尚具争议;PERK-eIF2 α 通路的激活会导致胰岛素抵抗和肝脏脂质的积累,而ATF6的激活则能缓解肝脏代谢性疾病的发生发展。已有的研究结果反映了UPR信号通路调控肝脏糖脂代谢的复杂性和条件依赖性,它们的协同调控模式对于保持机体糖脂代谢的平衡至关重要。

3 内质网应激与脂肪性肝病

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与肥胖密切相关,是广泛存在的肝脏疾病,会经历从脂质过度积累到脂肪性肝炎,进而发展为肝硬化等病理过程,甚至会引发肝癌的发生发展。长期高营养摄入与久坐的生活方式,导致体内脂质过度积累和胰岛素抵抗,激活代谢组织中的内质网应激,通过炎症因子、活性氧以及细胞凋亡等过程导致糖脂毒性(glucolipotoxicity),最终诱发NAFLD。

伴随糖脂代谢紊乱的3条UPR通路被异常激活,上调NF- κ B炎症通路导致肝损伤。IRE1 α 的激活能够通过IKK激酶上调NF- κ B的表达^[62],引发炎症。有趣的是,肝细胞中正常或轻微上调的NF- κ B活性对于肝细胞具有保护作用,能够抑制向NAFLD发展;而NF- κ B活性在一定阈值以上,则促进肝细胞炎症因子和趋化因子的分泌,导致肝细胞的功能恶化,并引起纤维化^[63]。在Kupffer细胞内,NF- κ B的激活会导致IL-1 β 和TNF α 的释放,同样导致肝脏炎症和功

能损伤^[63]。PERK通过抑制I κ B来增加NF- κ B的活性并引发炎症^[64],而ATF6 α 可以通过磷酸化AKT来激活NF- κ B^[65]。不过,在肥胖小鼠肝脏内过表达ATF6会提高胰岛素敏感性^[42]。此外,长期的内质网应激会激活炎症小体并引起细胞凋亡,导致肝损伤。例如,在肥胖小鼠肝脏内用衣霉素或者脂多糖来诱导内质网应激,激活IRE1 α 和PERK,并使CHOP过度表达,进而激活NLRP3炎症小体,诱导肝细胞炎症和凋亡的发生^[66]。此外,IRE1 α 还可以通过与肿瘤坏死因子受体相关因子2(tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2)结合使其与caspase-12分离,从而激活caspase-12^[67],诱导细胞凋亡。

氧化应激产生的活性氧和自由基会引发NAFLD。细胞中脂肪酸和Ca²⁺的过度积累改变线粒体功能,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的增加和脂质过氧化,进而促进炎症细胞因子(TNF- α 、TGF- β 、FasL等)的生成,在细胞死亡、炎症和纤维化中起着关键作用。由于过氧化物酶体(β -氧化)和微粒体(ω -氧化)中的多种氧化途径也被激活,从而产生越来越多的自由基,使细胞脂肪酸氧化处于被抑制的状态,并促进甘油-3-磷酸和脂肪的生成,导致脂质的过度积累^[68-69]。已有研究发现,UPR与氧化应激之间存在内在的联系:IRE1 α 和PERK能够激活硫氧还原蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP),导致ROS和炎症小体NLRP3的活化,从而激活炎症因子IL-1 β 并诱导 β 细胞死亡^[70-71]。但内质网应激是否通过激活氧化应激,加剧NAFLD和肝脏炎症,仍有待进一步的细致探究。

NAFLD主要涉及肝脂肪变性、血液游离脂肪酸水平升高、内质网应激和肝细胞凋亡的现象。NAFLD患者的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)死亡受体5(death receptor 5, DR5)显著升高,使脂肪性肝细胞对TRAIL介导的细胞死亡更为敏感。有研究表明,棕榈酸会导致肝细胞系中PERK和IRE1 α 的活性上升,进而诱导CHOP表达,导致DR5上调并定位于脂质筏,随后募集caspase-8作用于促凋亡因子(BCL-2 associated X protein, BAX),使线粒体功能发生障碍,诱导细胞死亡的发生^[72]。

肝硬化和肝癌主要源于慢性肝病,其主要致病因素包括NAFLD、过量饮酒或病毒性肝炎。肝癌肿瘤微环境所造成的低氧、营养缺乏和酸性废物积累会引发内质网应激,促进肿瘤发生、癌细胞存活

并调节肿瘤侵袭。肝癌细胞内UPR反应动力学的监测研究提示, IRE1 α 信号通路可能在肿瘤发生过程中被激活, PERK信号通路则在肿瘤继续发展过程中被激活, 而ATF6 α 信号通路在已形成的肿瘤中被激活^[73]。在营养过剩状况下, IRE1 α 通过加剧肝脏炎症、提升细胞增殖导致肝细胞癌的快速发生发展, 而肝细胞中特异性敲除IRE1 α 能明显抑制STAT3磷酸化水平及其介导的肝细胞增殖。在高脂喂养条件下, IRE1 α 缺失使IKK β -NF- κ B通路激活水平降低, 进而减轻了肝脏炎症水平, 由此抑制IL-6-STAT3通路介导的肝细胞增殖, 即肝细胞癌的发生与发展^[74]。此外有研究显示, 在人肝癌细胞中XBP1s表达水平普遍升高, XBP1s靶向激活甲胎蛋白(α FP, AFP)的表达^[75], 促进肿瘤的发生。在IRE1 α 的RIDD底物中, 与癌症相关的分子包括基质细胞糖蛋白(secreted protein, acidic and rich in cysteine, SPARC)、miR-17等; 其中SPARC能够通过影响巨噬细胞的吞噬作用而抑制肝癌的发生^[76]。PERK也能够促进肿瘤的形成, 有利于功能性微血管的形成。在低氧环境下, PERK能够促进与细胞黏附、基质重塑和细胞外基质蛋白水解过程相关的血管生成基因的翻译, 进而提高肿瘤细胞对低氧应激的适应能力^[77]。此外, 在肝癌形成过程中, ATF6亦被激活, 尽管目前其作用尚不明确^[78]。

除了3条UPR感应通路, 肝癌的发展还需要多种内质网分子伴侣的参与: 例如GRP78能够维持癌细胞的生存和增殖, 促进微环境中的血管生成, 并且被转运到细胞表面, 作为受体与致癌信号分子结合^[78]; 蛋白二硫异构酶(PDI)能够促进致癌基因的表达以及癌细胞的存活^[79]; CHOP能够促进多种慢性肝病包括肝癌的发生, 同时也提升炎症、肝脏纤维化、细胞坏死以及代谢性增殖的水平^[80]。在患者肝脏活检中, CHOP蛋白水平与脂质过度积累、非酒精性脂肪肝、肝硬化和肝癌的发展过程呈现重要相关性。

4 总结与展望

内质网作为细胞内丰富的膜结构, 与线粒体、高尔基体、质膜和核膜等细胞器或细胞结构都有直接的联系, 不仅是蛋白质合成加工分泌、脂质合成和Ca²⁺储存的场所, 而且是细胞压力信号的感受器和整合器。内质网通过感受细胞的营养与代谢状况,

调整蛋白加工和脂质合成以及炎症反应, 最终经由自噬和凋亡途径参与决定细胞的生死命运。

越来越多的研究证据表明, 伴随机体代谢紊乱的内质网应激在糖尿病和脂肪肝等代谢疾病的发生发展中起着非常关键的作用。3条UPR信号通路都参与肝脏糖脂代谢的调控, 其功能与机制呈现出不同刺激条件下具备的复杂性和组织特异性。深入探索内质网应激的特定效应分子、作用模式及其与其它信号通路的对话机制, 将有助于我们更深入地了解肝脏糖脂代谢的调控机制, 为相关代谢疾病的预防和治疗提供新的视野和策略。

从转化研究的角度而言, 已发现一些调控内质网功能的药物能够缓解糖脂代谢紊乱。例如, 牛磺脱氧胆碱TUDCA和苯丁酸4-PBA作为化学分子伴侣, 能够减轻蛋白质折叠负荷, 展示了逆转糖尿病小鼠模型的高血糖^[21]、恢复人类 β 细胞功能障碍的潜力^[81]; 同时, 它们还可以减轻肥胖和糖尿病小鼠模型中的脂肪肝^[82]。PBA和TUDCA是获得美国食品和药物管理局批准, 分别用于治疗胆汁性肝硬化和尿素循环障碍的临床药物, 在人体内使用的安全性已得到证实。此外, BiP诱导剂2-丙基戊酸钠(valproate)已被批准用于临床治疗神经元疾病, 并已被用于保护 β 细胞免受内质网应激所致细胞凋亡的试验中^[83]。最近, 一种作为ATF6选择性调节剂的小分子化合物, 是其他具有解热镇痛作用分子的结构类似物, 能诱导ATF6核易位但不激活CHOP, 具有恢复胰岛素敏感性的效力^[84]。IRE1 α 的RNase抑制剂, 在载脂蛋白ApoE缺乏的动脉粥样硬化小鼠模型中, 可以缓解内质网应激诱导的巨噬细胞炎症^[85], 有进入临床研究的广阔前景。GSK2606414是PERK抑制剂, 最近研究表明, 它还可能抑制介导细胞凋亡的激酶1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1), 因此可能存在非特异性效应的风险^[86]。靶向PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP通路蛋白的多个小分子抑制剂大都存在非特异效应, 表明与这条通路在细胞中发挥的多重作用有关。因此, 进一步的探索才能让我们全面了解UPR-肝脏代谢紊乱的相互作用机制, 为代谢性疾病的治疗提供新的干预靶点。

参考文献 (References)

- 1 Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011; 334(6059):

- 1081-6.
- 2 Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control. *Mol Cell* 2018; 69(2): 169-81.
- 3 Calfon M, Zeng H, Urano F, Till JH, Hubbard SR, Harding HP, *et al.* IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature* 2002; 415(6867): 92-6.
- 4 Shen X, Ellis RE, Lee K, Liu CY, Yang K, Solomon A, *et al.* Complementary signaling pathways regulate the unfolded protein response and are required for *C. elegans* development. *Cell* 2001; 107(7): 893-903.
- 5 Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, Okada T, Mori K. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell* 2001; 107(7): 881-91.
- 6 Jurkin J, Henkel T, Nielsen AF, Minnich M, Popow J, Kaufmann T, *et al.* The mammalian tRNA ligase complex mediates splicing of XBP1 mRNA and controls antibody secretion in plasma cells. *EMBO J* 2014; 33(24): 2922-36.
- 7 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(2): 89-102.
- 8 Acosta-Alvear D, Zhou Y, Blais A, Tsikitis M, Lents NH, Arias C, *et al.* XBP1 controls diverse cell type- and condition-specific transcriptional regulatory networks. *Mol Cell* 2007; 27(1): 53-66.
- 9 Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 2003; 23(21): 7448-59.
- 10 Hollien J, Weissman JS. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response. *Science* 2006; 313(5783): 104-7.
- 11 Maurel M, Chevet E, Tavernier J, Gerlo S. Getting RIDD of RNA: IRE1 in cell fate regulation. *Trends Biochem Sci* 2014; 39(5): 245-54.
- 12 Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell* 2000; 5(5): 897-904.
- 13 Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calfon M, *et al.* An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell* 2003; 11(3): 619-33.
- 14 Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Lujic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. *EMBO Rep* 2016; 17(10): 1374-95.
- 15 Haze K, Yoshida H, Yanagi H, Yura T, Mori K. Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell* 1999; 10(11): 3787-99.
- 16 Yamamoto K, Sato T, Matsui T, Sato M, Okada T, Yoshida H, *et al.* Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP1. *Dev Cell* 2007; 13(3): 365-76.
- 17 Shoulders MD, Ryno LM, Genereux JC, Moresco JJ, Tu PG, Wu C, *et al.* Stress-independent activation of XBP1s and/or ATF6 reveals three functionally diverse ER proteostasis environments. *Cell Rep* 2013; 3(4): 1279-92.
- 18 Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(7): 519-29.
- 19 Boden G, Duan X, Homko C, Molina EJ, Song W, Perez O, *et al.* Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals. *Diabetes* 2008; 57(9): 2438-44.
- 20 Volmer R, Ron D. Lipid-dependent regulation of the unfolded protein response. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 33: 67-73.
- 21 Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, *et al.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313(5790): 1137-40.
- 22 Piperi C, Adamopoulos C, Papavassiliou AG. XBP1: a pivotal transcriptional regulator of glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(3): 119-22.
- 23 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900-17.
- 24 Mao T, Shao M, Qiu Y, Huang J, Zhang Y, Song B, *et al.* PKA phosphorylation couples hepatic inositol-requiring enzyme 1 α to glucagon signaling in glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(38): 15852-7.
- 25 Gu F, Nguyen DT, Stuble M, Dube N, Tremblay ML, Chevet E. Protein-tyrosine phosphatase 1B potentiates IRE1 signaling during endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2004; 279(48): 49689-93.
- 26 Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. *J Biol Chem* 2000; 275(12): 9047-54.
- 27 Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306(5695): 457-61.
- 28 Park SW, Zhou Y, Lee J, Lu A, Sun C, Chung J, *et al.* The regulatory subunits of PI3K, p85 α and p85 β , interact with XBP-1 and increase its nuclear translocation. *Nat Med* 2010; 16(4): 429-37.
- 29 Winnay JN, Boucher J, Mori MA, Ueki K, Kahn CR. A regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase increases the nuclear accumulation of X-box-binding protein-1 to modulate the unfolded protein response. *Nat Med* 2010; 16(4): 438-45.
- 30 Park SW, Herrema H, Salazar M, Cakir I, Cabi S, Basibuyuk Sahin F, *et al.* BRD7 regulates XBP1s' activity and glucose homeostasis through its interaction with the regulatory subunits of PI3K. *Cell Metab* 2014; 20(1): 73-84.
- 31 Lee J, Sun C, Zhou Y, Lee J, Gokalp D, Herrema H, *et al.* p38 MAPK-mediated regulation of Xbp1s is crucial for glucose homeostasis. *Nat Med* 2011; 17(10): 1251-60.
- 32 Liu J, Ibi D, Taniguchi K, Lee J, Herrema H, Akosman B, *et al.* Inflammation improves glucose homeostasis through IKK β -XBP1s interaction. *Cell* 2016; 167(4): 1052-66, e18.
- 33 Zhou Y, Lee J, Reno CM, Sun C, Park SW, Chung J, *et al.* Regulation of glucose homeostasis through a XBP-1-FoxO1 interaction. *Nat Med* 2011; 17(3): 356-65.
- 34 Lee J, Salazar Hernandez MA, Auen T, Mucka P, Lee J, Ozcan U. PGC-1 α functions as a co-suppressor of XBP1s to regulate glucose metabolism. *Mol Metab* 2018; 7: 119-31.
- 35 Cao J, Peng J, An H, He Q, Boronina T, Guo S, *et al.* Endotoxemia-mediated activation of acetyltransferase P300 impairs

- insulin signaling in obesity. *Nat Commun* 2017; 8(1): 131.
- 36 Porteiro B, Fondevila MF, Delgado TC, Iglesias C, Imbernon M, Iruzubieta P, *et al.* Hepatic p63 regulates steatosis via IKKbeta/ER stress. *Nat Commun* 2017; 8: 15111.
 - 37 Deng Y, Wang ZV, Tao C, Gao N, Holland WL, Ferdous A, *et al.* The Xbp1s/GaIE axis links ER stress to postprandial hepatic metabolism. *J Clin Invest* 2013; 123(1): 455-68.
 - 38 Matsushima R, Harada N, Webster NJ, Tsutsumi YM, Nakaya Y. Effect of TRB3 on insulin and nutrient-stimulated hepatic p70 S6 kinase activity. *J Biol Chem* 2006; 281(40): 29719-29.
 - 39 Ozcan L, Cristina de Souza J, Harari AA, Backs J, Olson EN, Tabas I. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in obesity mediates suppression of hepatic insulin signaling. *Cell Metab* 2013; 18(6): 803-15.
 - 40 Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M, Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2alpha enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab* 2008; 7(6): 520-32.
 - 41 Wang Y, Vera L, Fischer WH, Montminy M. The CREB coactivator CRTC2 links hepatic ER stress and fasting gluconeogenesis. *Nature* 2009; 460(7254): 534-7.
 - 42 Ozcan L, Ghorpade DS, Zheng Z, de Souza JC, Chen K, Bessler M, *et al.* Hepatocyte DACH1 is increased in obesity via nuclear exclusion of HDAC4 and promotes hepatic insulin resistance. *Cell Rep* 2016; 15(10): 2214-25.
 - 43 Lee MW, Chanda D, Yang J, Oh H, Kim SS, Yoon YS, *et al.* Regulation of hepatic gluconeogenesis by an ER-bound transcription factor, CREBH. *Cell Metab* 2010; 11(4): 331-9.
 - 44 Feng B, Huang X, Jiang D, Hua L, Zhuo Y, Wu. Endoplasmic reticulum stress inducer tunicamycin alters hepatic energy homeostasis in mice. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): pii: E1710.
 - 45 Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, Luquet S, Magnan C, Koike T, *et al.* GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(5): 1201-15.
 - 46 Zhang K, Wang S, Malhotra J, Hassler JR, Back SH, Wang G, *et al.* The unfolded protein response transducer IRE1alpha prevents ER stress-induced hepatic steatosis. *Embo J* 2011; 30(7): 1357-75.
 - 47 Wang S, Chen Z, Lam V, Han J, Hassler J, Finck BN, *et al.* IRE1alpha-XBP1s induces PDI expression to increase MTP activity for hepatic VLDL assembly and lipid homeostasis. *Cell Metab* 2012; 16(4): 473-86.
 - 48 Shao M, Shan B, Liu Y, Deng Y, Yan C, Wu Y, *et al.* Hepatic IRE1alpha regulates fasting-induced metabolic adaptive programs through the XBP1s-PPARalpha axis signalling. *Nat Commun* 2014; 5: 3528.
 - 49 Jiang S, Yan C, Fang QC, Shao ML, Zhang YL, Liu Y, *et al.* Fibroblast growth factor 21 is regulated by the IRE1alpha-XBP1 branch of the unfolded protein response and counteracts endoplasmic reticulum stress-induced hepatic steatosis. *J Biol Chem* 2014; 289(43): 29751-65.
 - 50 Cretenet G, Le Clech M, Gachon F. Circadian clock-coordinated 12 Hr period rhythmic activation of the IRE1alpha pathway controls lipid metabolism in mouse liver. *Cell Metab* 2010; 11(1): 47-57.
 - 51 Wang JM, Qiu Y, Yang Z, Kim H, Qian Q, Sun Q, *et al.* IRE1alpha prevents hepatic steatosis by processing and promoting the degradation of select microRNAs. *Sci Signal* 2018; 11(530): pii: eaao4617.
 - 52 Shan B, Wang X, Wu Y, Xu C, Xia Z, Dai J, *et al.* The metabolic ER stress sensor IRE1alpha suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. *Nat Immunol* 2017; 18(5): 519-29.
 - 53 Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, Glimcher LH. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science* 2008; 320(5882): 1492-6.
 - 54 Herrema H, Zhou Y, Zhang D, Lee J, Salazar Hernandez MA, Shulman GI, *et al.* XBP1s is an anti-lipogenic protein. *J Biol Chem* 2016; 291(33): 17394-404.
 - 55 Rutkowski DT, Wu J, Back SH, Callaghan MU, Ferris SP, Iqbal J, *et al.* UPR pathways combine to prevent hepatic steatosis caused by ER stress-mediated suppression of transcriptional master regulators. *Dev Cell* 2008; 15(6): 829-40.
 - 56 Qiu W, Su Q, Rutledge AC, Zhang J, Adeli K. Glucosamine-induced endoplasmic reticulum stress attenuates apolipoprotein B100 synthesis via PERK signaling. *J Lipid Res* 2009; 50(9): 1814-23.
 - 57 Xiao G, Zhang T, Yu S, Lee S, Calabuig-Navarro V, Yamauchi J, *et al.* ATF4 protein deficiency protects against high fructose-induced hypertriglyceridemia in mice. *J Biol Chem* 2013; 288(35): 25350-61.
 - 58 Maillo C, Martin J, Sebastian D, Hernandez-Alvarez M, Garcia-Rocha M, Reina O, *et al.* Circadian- and UPR-dependent control of CPEB4 mediates a translational response to counteract hepatic steatosis under ER stress. *Nat Cell Biol* 2017; 19(2): 94-105.
 - 59 Chen X, Zhang F, Gong Q, Cui A, Zhuo S, Hu Z, *et al.* Hepatic ATF6 increases fatty acid oxidation to attenuate hepatic steatosis in mice through peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes* 2016; 65(7): 1904-15.
 - 60 Yamamoto K, Takahara K, Oyadomari S, Okada T, Sato T, Harada A, *et al.* Induction of liver steatosis and lipid droplet formation in ATF6alpha-knockout mice burdened with pharmacological endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell* 2010; 21(17): 2975-86.
 - 61 Zeng L, Lu M, Mori K, Luo S, Lee AS, Zhu Y, *et al.* ATF6 modulates SREBP2-mediated lipogenesis. *EMBO J* 2004; 23(4): 950-8.
 - 62 Tam AB, Mercado EL, Hoffmann A, Niwa M. ER stress activates NF-kappaB by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK. *PLoS One* 2012; 7(10): e45078.
 - 63 Luedde T, Schwabe RF. NF-kappaB in the liver: linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(2): 108-18.
 - 64 Jiang HY, Wek SA, McGrath BC, Scheuner D, Kaufman RJ, Cavener DR, *et al.* Phosphorylation of the κ subunit of eukaryotic initiation factor 2 is required for activation of NF- κ B in response to diverse cellular stresses. *Molecular and Cellular Biology* 2003; 23(16): 5651-63.
 - 65 Yamazaki H, Hiramatsu N, Hayakawa K, Tagawa Y, Okamura M, Ogata R, *et al.* Activation of the Akt-NF-kappaB pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response. *J Immunol* 2009; 183(2): 1480-7.
 - 66 Lebeauapin C, Proics E, de Bierville CH, Rousseau D, Bonnafous

- S, Patouraux S, *et al.* ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1879.
- 67 Yoneda T, Imaizumi K, Oono K, Yui D, Gomi F, Katayama T, *et al.* Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress. *J Biol Chem* 2001; 276(17): 13935-40.
- 68 Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6(1): 1-28.
- 69 Natarajan SK, Eapen CE, Pullimood AB, Balasubramanian KA. Oxidative stress in experimental liver microvesicular steatosis: role of mitochondria and peroxisomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(8): 1240-9.
- 70 Osowski CM, Hara T, O'Sullivan-Murphy B, Kanekura K, Lu S, Hara M, *et al.* Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced beta cell death through initiation of the inflammasome. *Cell Metab* 2012; 16(2): 265-73.
- 71 Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010; 11(2): 136-40.
- 72 Cazanave SC, Mott JL, Bronk SF, Werneburg NW, Fingas CD, Meng XW, *et al.* Death receptor 5 signaling promotes hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem* 2011; 286(45): 39336-48.
- 73 Vandewynckel YP, Laukens D, Bogaerts E, Paridaens A, Van den Bussche A, Verhelst X, *et al.* Modulation of the unfolded protein response impedes tumor cell adaptation to proteotoxic stress: a PERK for hepatocellular carcinoma therapy. *Hepatol Int* 2015; 9(1): 93-104.
- 74 Wu Y, Shan B, Dai J, Xia Z, Cai J, Chen T, *et al.* Dual role for inositol-requiring enzyme 1alpha in promoting the development of hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice. *Hepatology* 2018; 68(2): 533-46.
- 75 Reimold AM, Etkin A, Clauss I, Perkins A, Friend DS, Zhang J, *et al.* An essential role in liver development for transcription factor XBP-1. *Genes Dev* 2000; 14(2): 152-7.
- 76 Atorrasagasti C, Malvicini M, Aquino JB, Alaniz L, Garcia M, Bolontrade M, *et al.* Overexpression of SPARC obliterates the *in vivo* tumorigenicity of human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer* 2010; 126(11): 2726-40.
- 77 Blais JD, Addison CL, Edge R, Falls T, Zhao H, Wary K, *et al.* Perk-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress. *Mol Cell Biol* 2006; 26(24): 9517-32.
- 78 Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, *et al.* Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis. *J Hepatology* 2003; 38(5): 605-14.
- 79 Won JK, Yu SJ, Hwang CY, Cho SH, Park SM, Kim K, *et al.* Protein disulfide isomerase inhibition synergistically enhances the efficacy of sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017; 66(3): 855-68.
- 80 Scaiewicz V, Nahmias A, Chung RT, Mueller T, Tirosh B, Shibolet O. CCAAT/enhancer-binding protein homologous (CHOP) protein promotes carcinogenesis in the DEN-induced hepatocellular carcinoma model. *PLoS One* 2013; 8(12): e81065.
- 81 Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Sodium phenylbutyrate, a drug with known capacity to reduce endoplasmic reticulum stress, partially alleviates lipid-induced insulin resistance and beta-cell dysfunction in humans. *Diabetes* 2011; 60(3): 918-24.
- 82 Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, Makowski L, Charles KN, Snitow ME, *et al.* Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis. *Nat Med* 2009; 15(12): 1383-91.
- 83 Huang S, Zhu M, Wu W, Rashid A, Liang Y, Hou L, *et al.* Valproate pretreatment protects pancreatic beta-cells from palmitate-induced ER stress and apoptosis by inhibiting glycogen synthase kinase-3beta. *J Biomed Sci* 2014; 21: 38.
- 84 Zhou T, Cheng Y, Yan W, Shi X, Xu X, Zhou J, *et al.* TSPA as a novel ATF6alpha translocation inducer efficiently ameliorates insulin sensitivity restoration and glucose homeostasis in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 499(4): 948-53.
- 85 Tufanli O, Telkoparan Akillilar P, Acosta-Alvear D, Kocaturk B, Onat UI, Hamid SM, *et al.* Targeting IRE1 with small molecules counteracts progression of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(8): E1395-404.
- 86 Rojas-Rivera D, Delvaeye T, Roelandt R, Nerinckx W, Augustyns K, Vandenabeele P, *et al.* When PERK inhibitors turn out to be new potent RIPK1 inhibitors: critical issues on the specificity and use of GSK2606414 and GSK2656157. *Cell Death Differ* 2017; 24(6): 1100-10.