

## 特约综述



我们主要研究细胞内质网应激扰乱机体代谢调控并导致糖脂代谢紊乱的分子基础。利用基因敲除动物模型,在生理学水平上探索细胞未折叠蛋白响应信号通路在营养感应与代谢平衡机制中的功能作用,为肥胖、脂肪肝及2型糖尿病等代谢疾病的预防和治疗提供干预的新靶标。

[http://www.nutrition.ac.cn/PI/PI\\_liuy.asp](http://www.nutrition.ac.cn/PI/PI_liuy.asp)

## 细胞内质网应激与糖脂代谢紊乱的机制关联

毛婷 杨柳 刘勇\*

(中国科学院营养与代谢重点实验室,中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所,上海 200031)

**摘要** 在真核细胞中,内质网是蛋白质合成、折叠、加工及其质量监控的重要场所。当内质网难以承担蛋白折叠的高负荷时则引发内质网应激(ER stress),激活细胞的未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)。细胞通过内质网跨膜蛋白ATF6、PERK和IRE1介导的三条极为关键的UPR信号通路,调控下游相关基因的表达,以增强内质网对蛋白折叠的处理能力。因此,UPR通路在细胞的稳态平衡中具有举足轻重的作用,而这一动态过程的调控对于维持机体的正常生理功能至关重要。近来大量研究表明,在哺乳动物中内质网应激与机体的营养感应和糖脂代谢的调控过程密切相关。在肝脏、脂肪、胰岛以及下丘脑等不同的组织器官中,内质网应激均影响代谢通路的调节机制,因此在糖脂代谢紊乱的发生发展中扮演重要的角色。综上所述,进一步深入了解内质网应激引发代谢异常的生理学机制,可以为肥胖、脂肪肝及2型糖尿病等相关代谢性疾病的防治提供新的潜在药物靶点和重要的理论线索。

**关键词** 内质网应激;未折叠蛋白响应UPR通路;代谢性疾病;糖脂代谢

### 1 内质网应激与未折叠蛋白响应

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞内广泛存在的具有网管状膜结构的细胞器,负责大部分分泌及跨膜蛋白的合成、修饰加工、成熟与转运。同时,内质网也是维持细胞内钙离子平衡的关键场所。作为蛋白折叠、质量控制及其转运定位的中心细胞器,内质网能够调节自身的容量以适应胞内合成、代谢和其它生理状态的需求。当内质网的折叠能力不能满足细胞内新合成的未折叠蛋白需求时,细胞会处于内质网应激状态(ER stress),激活一种精细的适应性细胞反应即未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)<sup>[1]</sup>。

细胞的UPR信号通路主要由三个位于ER膜上

的跨膜蛋白ATF6 (activating transcription factor-6)、IRE1 (inositol requiring enzyme 1)和PERK (PKR-like eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  kinase)介导(图1)。在蛋白折叠的负荷压力不高的内质网中,促进折叠的分子伴侣蛋白Bip/Grp78与这三种UPR感应蛋白的内质网腔内段(IRE1和PERK的氨基端、ATF6的羧基端)结合,使它们处于失活状态;而当内质网处于超负荷应激状态,积累的未折叠或错误折叠蛋白通过招募Bip,使其脱离UPR信号感应蛋白,从而激活UPR信

科技部重大研究计划(No.2011CB910900)和国家基金委创新群体科研基金(No.81021002)资助项目

\*通讯作者。Tel: 021-54920244, E-mail: liuy@sibs.ac.cn

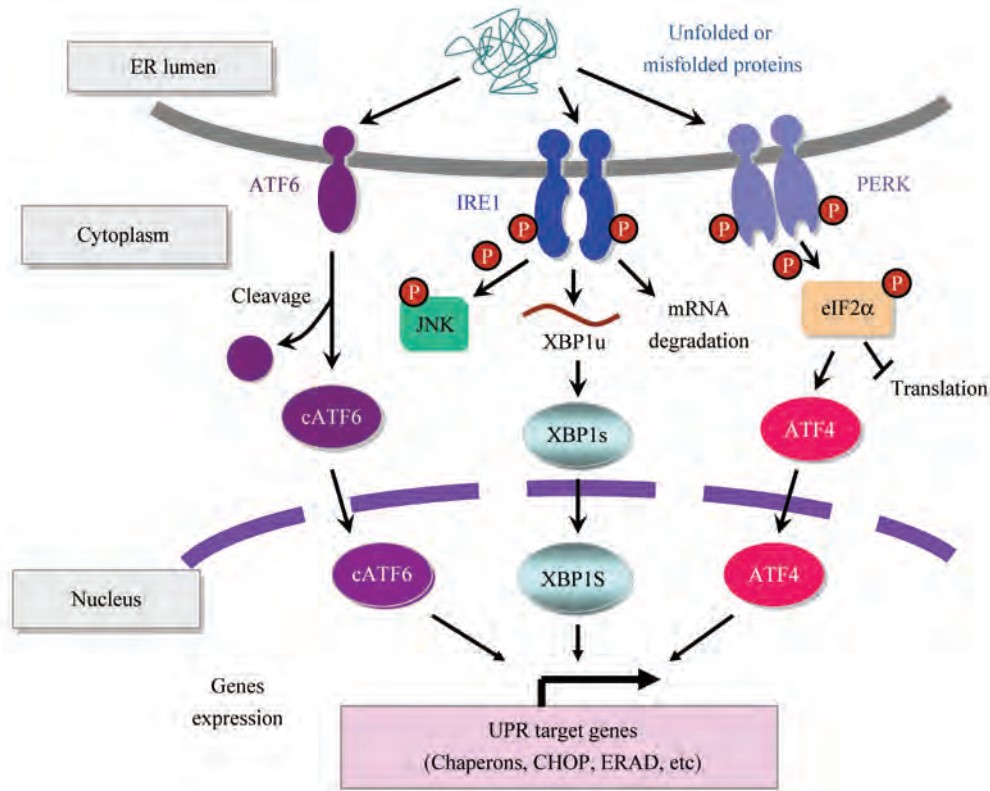


图1 真核细胞中应对内质网应激的三条关键UPR信号通路

Fig.1 The three key signaling branches of the unfolded protein response during the ER stress

号通路<sup>[1]</sup>。目前的研究显示,也可能存在其它的机制参与调节这三条UPR信号的激活过程<sup>[2-3]</sup>。在内质网应激情况下,PERK和IRE1这两种蛋白激酶通过二聚化和自身磷酸化被激活,进而启动复杂的下游信号转导通路;而ATF6转录因子的激活则需要先转移至高尔基体上,被S1P (serine protease site-1 protease)和S2P (metalloprotease site-2 protease)蛋白酶切割,产生由氨基端部分组成的具有活性的转录因子<sup>[4]</sup>。以上三条UPR信号通路最终产生的功能效应是减少细胞的蛋白合成、促进蛋白降解以及增加内质网中促进蛋白折叠的分子伴侣蛋白的产生,从而缓解内质网的蛋白折叠压力。但是,若此时内质网处理折叠负荷的能力仍不能满足需求,细胞的正常生理功能将遭到损坏,甚至最终走向细胞凋亡<sup>[1]</sup>。

IRE1蛋白集激酶(Kinase)与核糖核酸内切酶(Endoribonuclease)于一体,在进化上从酵母、线虫到人具有高度的保守性,因此介导了一支最古老的UPR信号通路。IRE1的氨基端部分是一个面向内质网腔内可以感应未折叠蛋白的结构域,羧基端部分则含有一个包括激酶和核酸内切酶功能的结构域<sup>[5-6]</sup>。

在哺乳动物中,IRE1基因有IRE1 $\alpha$ 和IRE1 $\beta$ 两个成员,前者在不同的组织和细胞中广泛表达<sup>[7]</sup>,而后者主要在胃肠道消化系统的上皮细胞中表达<sup>[8]</sup>。IRE1的内切酶活性作用于编码XBP1(X-box binding protein-1)转录因子的mRNA上,通过非常规形式剪切掉一段26个碱基的内含子,产生的mRNA移码后能够翻译成为具有转录活性的转录因子XBP1s<sup>[9]</sup>。XBP1直接或者与ATF6一起协同作用,激活下游一系列UPR基因的转录,包括分子伴侣、内质网生成、磷脂合成、ER相关蛋白降解(ER-associated protein degradation, ERAD)以及蛋白分泌等过程的相关基因(例如EDEM、ERdj4及PDI)。虽然XBP1是目前唯一已知的IRE1内切酶底物,但也有研究报道IRE1的内切酶活性可以导致一些特定mRNA的降解(regulated IRE1-dependent decay, RIDD),从而减少相关蛋白的翻译以缓解内质网的应激压力<sup>[10-11]</sup>。

ATF6基因有两个成员,ATF6 $\alpha$ 和ATF6 $\beta$ 。激活后ATF6蛋白在高尔基体中被加工剪切,作为转录因子进入细胞核,促进启动子中含有ER stress元件(ERSE-I、ERSE-II)、UPR元件(UPRE)和cAMP响应

元件(CRE)的基因转录,上调ER相关蛋白降解和EDEM(ER degradation-enhancing-mannosidase-like protein)基因的表达水平,提升细胞清除和降解折叠错误蛋白的能力<sup>[12-13]</sup>。迄今人们认为,ATF6和XBP1是UPR激活的转录组的主要调节因子<sup>[14]</sup>。除了调节XBP1基因的表达,ATF6也会直接和XBP1蛋白相互作用,促进UPR质量控制相关蛋白的表达。有趣的是,小鼠中敲除ATF6 $\alpha$ 或ATF6 $\beta$ 基因没有产生明显的表型,但ATF6 $\alpha$ 和ATF6 $\beta$ 双敲除的小鼠却呈致死表型<sup>[15-16]</sup>,提示UPR激活的ATF6有功能活性上的冗余特征。

内质网应激状况下,激活的PERK激酶能磷酸化eIF2 $\alpha$ (eukaryotic translational initiation factor 2)的丝氨酸Ser<sup>51</sup>位点,使其作为eIF2B的竞争抑制剂,抑制细胞整体的蛋白翻译水平,从而减轻内质网的负担<sup>[17-18]</sup>。此外,能磷酸化eIF2 $\alpha$ 的激酶还包括PKR(double-stranded RNA-activated protein kinase)、GCN2(general control non-derepressible kinase 2)及HRI(heme-regulated inhibitor kinase),但这些激酶是否参与内质网应激过程尚不清楚。而最近研究显示,内质网应激可以导致PKR的激活,进而影响相应的炎症通路及代谢调节途径<sup>[19]</sup>。除了抑制细胞整体的蛋白翻译水平,PERK通路也可以通过其它机制对许多基因实施转录调节,包括核糖体RNA的转录调节。在敲除PERK的细胞中,许多UPR诱导的基因不能被内质网应激激活<sup>[20]</sup>;而下调的大部分基因能被激活的PERK以依赖于eIF2 $\alpha$ 磷酸化的方式诱导<sup>[21]</sup>。研究表明,转录因子ATF4作为PERK-eIF2 $\alpha$ 通路的重要下游,在细胞整体蛋白翻译水平被抑制的背景下,其蛋白水平通过一种从酵母到哺乳动物都具保守性的可变翻译机制增加。增加的ATF4能够诱导一系列基因的转录表达,包括与细胞凋亡(CHOP, C/EBP同源蛋白)、内质网氧化还原状态调控(endoplasmic reticulum oxidoreductin, ERO1)、负反馈调节蛋白(growth arrest and DNA damage-inducible protein, Gadd34)和糖代谢(fructose 1,6-bisphosphate, glucokinase及phosphoenolpyruvate carboxykinase)相关的基因<sup>[22-23]</sup>。另有研究还表明,PERK介导的信号通路能通过抑制I $\kappa$ B(inhibitory kappa B)蛋白的翻译而激活NF- $\kappa$ B通路,最终调控炎症因子如IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达<sup>[24-25]</sup>。

## 2 内质网应激与细胞凋亡

细胞的UPR响应机制并非总是能够成功缓解内

质网的负荷压力并重新建立内质网的稳态平衡,严重或长期的内质网应激会导致细胞的凋亡<sup>[26]</sup>。介导内质网应激的致死信号包括PERK诱导的CHOP表达、caspase-12的激活、IRE1 $\alpha$ 通路诱导的JNK激活、以及促凋亡因子Bcl-2家族BAX和BAK的参与<sup>[26-27]</sup>。小鼠中的研究显示,CHOP基因的敲除可以保护衣霉素(tunicamycin)通过抑制新合成蛋白的糖基化而诱导的内质网应激对肾脏的毒性作用<sup>[28-29]</sup>、缺血导致的神经元凋亡<sup>[30]</sup>以及胰岛素原蛋白的错误折叠累积或者NO刺激诱导的 $\beta$ 细胞凋亡<sup>[31]</sup>。研究表明,CHOP促发细胞凋亡的作用与它作为转录因子的功能相关,因为CHOP会诱导一些促凋亡蛋白的转录表达,包括DR5(death receptor 5)<sup>[32]</sup>、TRB3(tribble 3)<sup>[33]</sup>和BIM<sup>[34]</sup>;而同时CHOP也会降低抗凋亡基因BCL2的表达<sup>[35]</sup>。此外,IRE1 $\alpha$ 通过招募TRAF2激活细胞质中的caspase-12,引导细胞走向凋亡<sup>[36]</sup>;而IRE1也介导JNK的激活,可能通过磷酸化使抗凋亡因子Bcl-2失活以诱导细胞的凋亡<sup>[37-38]</sup>。有趣的是,促凋亡蛋白BAX和BAK在内质网上可以形成复合体并促进IRE1的激活;此外,IRE1和PERK还通过激活IKK或者降解p65亚基调控NF- $\kappa$ B-IKK通路<sup>[24,39]</sup>,而ATF6也可以调节NF- $\kappa$ B的通路活性<sup>[40]</sup>。在内质网应激过度延长激活的时候,上述这些信号都能触发启动细胞的凋亡程序。

与被内质网应激调控的其它信号通路一样,通向细胞凋亡的信号也是被严密控制的。但内质网应激信号怎样决定细胞走向凋亡,其中具体的机制仍然不清楚。近期的研究提示,UPR的三条信号通路在不同程度上的激活可能是导致凋亡的关键因素。在内质网长期存在压力的情况下,IRE1和ATF6通路的活性减弱,而PERK信号通路的长期激活则为细胞走向凋亡提供了条件<sup>[41]</sup>。IRE1通过其核酸内切酶活性产生XBP1s,是发挥促进细胞生存作用的保护机制之一;但IRE1激活的JNK活性能产生促凋亡效应,而IRE1导致定位于内质网上的RNA发生降解也与细胞凋亡有关,说明在不同生理状况下,IRE1不同下游信号激活的程度可能将决定细胞在内质网应激条件下的生死命运。因此,IRE1很可能是UPR信号中参与决定细胞凋亡或存活的关键信号分子。

## 3 内质网应激与代谢调控

内质网作为负责蛋白质合成与加工的细胞器,

与高尔基体一起控制着蛋白质的成熟和转运过程。因此,由内质网功能紊乱所导致的病理状态通常被认为与内质网不能适应细胞对蛋白折叠的负荷需求有关。而不同组织细胞的内质网本身需要适应体内精细而复杂多变的能量和营养成分的需求变化,因此也是营养状态的感应器,与代谢响应通路具有密切的联系<sup>[42]</sup>。在以分泌活性调节因子为主要功能的专职细胞中,内质网面临的主要挑战就是应对大量分泌蛋白的工作需求。例如,B细胞需要大量分泌抗体,因此具有发达丰富的内质网腔结构,而且B细胞的发育成熟也与内质网UPR信号密切相关<sup>[1]</sup>;伴随机体代谢状态的变化,胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素来调节体内的血糖水平,而内质网功能的紊乱则导致有活性的胰岛素分泌不足,通常引发高血糖症和糖尿病;肝脏细胞不止分泌大量的蛋白如各种需要精细加工的脂蛋白,并且为人体提供糖类和脂类分子;脂肪细胞除了储存大量脂肪,也分泌丰富的脂肪因子(adipokine)、脂肪酸及其代谢衍生物<sup>[43]</sup>。此外,下丘脑作为监控体内能量代谢平衡的中心器官,需要感应体内血糖、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、以及来自周边组织器官的激素(如胰岛素、瘦素)的变

化,从而协调控制整个机体的代谢,而内质网应激信号也介入了这一过程。如图2所示的大量研究表明,在机体不同器官组织中,内质网应激信号会在不同生理或病理状态下被激活或抑制,从而影响糖脂代谢平衡相关的生理或病理过程,暗示内质网应激相关的众多信号分子可能是代谢性疾病药物作用的潜在靶点。

### 3.1 内质网应激对肝脏代谢的影响

早在2001年,对PERK基因敲除小鼠<sup>[44]</sup>和对eIF2 $\alpha$ -Ser<sup>51</sup>同源突变(eIF2 $\alpha$ -Ser<sup>51</sup>Ala)小鼠的研究<sup>[45]</sup>就显示,内质网应激信号与肝脏糖异生的功能相关。纯合子eIF2 $\alpha$ -Ser<sup>51</sup>Ala小鼠在出生后18小时内死于低血糖;相对于野生型和杂合小鼠,纯合小鼠不仅低血糖,而且肝脏中糖原含量也显著降低。与此一致的是,在肝脏中过表达特异地作用于eIF2 $\alpha$ 的磷酸脂酶GADD34<sup>[46]</sup>,同样可以产生上述类似的表型:肝糖原显著减少、禁食血糖降低、糖异生功能发生障碍;无论是正常进食还是高脂喂养的情况下,肝脏表达GADD34的小鼠呈现明显改善的葡萄糖耐受能力和胰岛素敏感性;在高脂喂养的条件下,小鼠肝脏中的甘油三酯(triglyceride)含量降低,脂肪肝的症状显著减轻。而

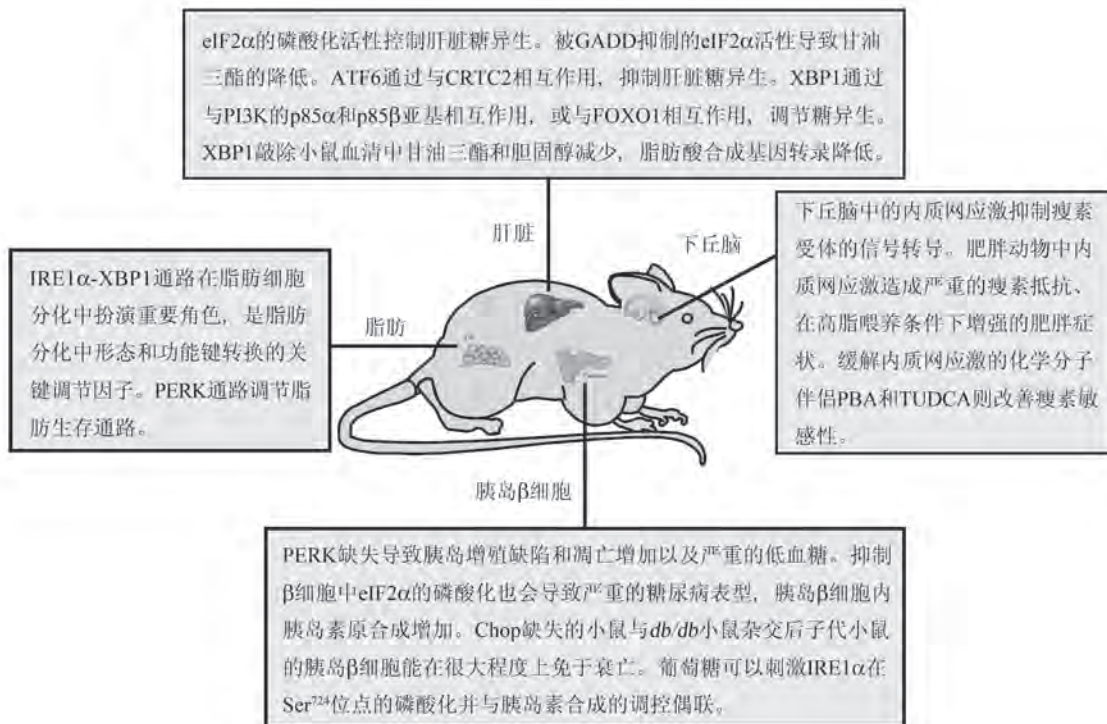


图2 内质网应激信号通路在不同代谢组织中的生理学功能

Fig.2 The ER stress pathways in various organs are linked with the control of glucose and lipid metabolism

就生理学机制而言, 肝脏中eIF2 $\alpha$ 磷酸化的减弱与核受体PPAR $\gamma$ 及其上游调节蛋白C/EBP $\alpha$ 和C/EBP $\beta$ 的降低有关; 而在原代肝细胞中, 激活eIF2 $\alpha$ 的磷酸化则能促进C/EBP蛋白的翻译。这些研究结果都表明, PERK通路导致的eIF2 $\alpha$ 磷酸化影响肝脏代谢途径上关键转录因子的翻译, 在糖脂代谢的调控中扮演了重要的功能角色。

另一方面, 内质网应激激活的转录因子也会直接作用于与糖代谢相关的关键调节因子, 从而控制代谢调控的信号网络与内质网功能的整合。这表现在活化的ATF6能够与调控肝脏糖异生过程的转录因子CRTC2 (CREB-regulated transcription coactivator 2) 发生相互作用<sup>[47]</sup>、XBP1s与PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)的p85 $\alpha$ 和p85 $\beta$ 亚基<sup>[48-49]</sup>、糖异生转录因子FoxO1 (forkhead box O1)之间的相互作用<sup>[50]</sup>。在Wang等<sup>[47]</sup>的研究中, 短期的内质网应激触发CRTC2的去磷酸化和转位入核, 通过与活化的ATF6相互作用, 直接作用于XBP1的启动子, 促进内质网质量控制相关的基因表达。而ATF6激活后能破坏CREB-CRTC2的结合, 以此抑制CRTC2结合到糖异生相关基因的启动子上, 从而减少肝脏糖的产生。同时, ATF6与CRTC2的相互作用可能是在肥胖与糖尿病中抑制糖异生的重要靶点, 因为在肥胖动物中过量表达ATF6能有益的逆转CRTC2对糖异生相关基因的作用。另有研究<sup>[48-49]</sup>显示, 胰岛素的刺激可以导致肝细胞中PI3K的P85 $\alpha$ 和P85 $\beta$ 亚基的解离, 而此异源二聚体解离生成的单体则能与剪切形式的XBP1s相互作用并促进其入核。然而, 这种相互作用在*ob/ob*肥胖小鼠中消失, 结果导致XBP1s发生入核缺陷, 致使内质网应激压力不能得到缓解; 而如果在*ob/ob*小鼠肝脏中过表达p85亚基, 恢复与XBP1s的相互作用, 可以改善其糖尿病的症状。最新报道的研究<sup>[50]</sup>还发现, 剪切形式的XBP1s能与FoxO1相互作用, 促进蛋白酶体介导发生的FoxO1降解; 在胰岛素缺陷或胰岛素抵抗的动物模型中, XBP1s的过表达能改善高血糖症状, 而且这种改善与胰岛素信号通路活性或内质网折叠能力无关; 而过表达无DNA结合活性的突变体XBP1s仍然可以降低*ob/ob*小鼠的血糖水平、提升葡萄糖的耐受性, 进一步证明XBP1s的代谢效应独立于其在内质网应激信号中的作用。这些研究都表明, 内质网应激信号分子参与了肝脏糖代谢的调节网络, 在代谢性疾病的发生发展中扮演不

容忽视的重要角色。

同样, 在肝脏中XBP1s可以调节参与脂肪酸合成基因的转录<sup>[51]</sup>, 包括Scd-1 (stearoyl-CoA desaturase-1)、Acc2 (acetyl-CoA carboxylases 2)和Dgat2 (diacyl glycerol acyl transferase 2)。在特异敲除肝脏XBP1的小鼠中, 血清中甘油三酯和胆固醇减少, 在高碳水化合物喂食促进脂肪合成的条件下不会导致脂肪肝的发生。而另一项研究则显示, 在化合物衣霉素诱导的内质网应激情况下, 不同UPR蛋白功能缺失的小鼠模型中都表现出肝脏脂肪合成的变化, 进一步证明UPR对脂代谢过程的影响<sup>[52]</sup>。衣霉素处理导致肝组织中脂代谢通路的许多基因表达水平降低, 如Fas (fatty acid synthase)、Srebp1 (sterol regulatory element-binding protein 1)、PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator $\alpha$ )、CEBP $\alpha$  (CCAAT enhancer binding protein  $\alpha$ )及PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ )等; 在缺乏ATF6、IRE1或者表达eIF2 $\alpha$ 突变蛋白的小鼠中, 衣霉素处理使肝脏脂代谢相关基因的表达呈现更显著的降低。此外, 缺乏*Chop*基因的小鼠在面临衣霉素刺激的压力时, 却保持肝脏脂代谢基因的表达稳定, 说明CHOP可能是介导剧烈内质网应激导致脂代谢基因表达下降的关键因子。然而, 衣霉素引发了超出内质网在任何生理状态下可能遭遇的应激压力, 甚至超过很多病理状态下内质网所需要承担的压力。不过, 这些研究显然提示内质网应激与脂代谢之间存在密切的因果联系。另外, 在生理状态下, 高脂喂养过表达eIF2 $\alpha$ 磷脂酶GADD34的小鼠, 其脂肪肝的现象减少<sup>[46]</sup>, 虽然这种情况下eIF2 $\alpha$ 的磷酸化被抑制会导致CHOP表达水平的降低。因此, 在严重内质网应激和生理病理状态下, CHOP扮演着不同的功能角色。

### 3.2 内质网应激通路在脂肪细胞中的作用

研究表明, 内质网应激信号通路参与了脂肪细胞生成的调节。在来自Sha等<sup>[53]</sup>的报道中, 研究发现IRE1 $\alpha$ -XBP1通路对脂肪细胞的形成是必不可少的。XBP1敲除的小鼠胚胎成纤维细胞, 或以RNA干扰抑制了IRE1 $\alpha$ 或XBP1表达的3T3-L1细胞, 其分化为脂肪细胞的能力都出现明显的缺陷, 而且都反映在PPAR $\gamma$ 和C/EBP $\alpha$ 这两个关键脂肪生成调节因子的表达上。另一个早期脂肪生成因子C/EBP $\beta$ , 可以通过直接结合*Xbp1*的启动子激活*Xbp1*基因的表达, 随

后XBP1作用于*Cebpa*的启动子并激活其转录表达;同时,剪切后的XBP1s能够逆转由XBP1基因沉默导致的3T3-L1分化为脂肪细胞的缺陷。这些结果都表明,IRE1 $\alpha$ -XBP1通路在脂肪细胞分化中扮演非常重要的角色,可以被视为脂肪分化中形态和功能转换的关键调节因子。另一项研究则发现,PERK通路也调节脂肪生成过程<sup>[54]</sup>。在脂肪细胞分化的条件下,PERK的功能缺失会抑制FAS、ACL和SCD1等基因的表达,暗示PERK可能是脂肪生成通路的生理调节因子之一<sup>[54]</sup>。

在脂肪细胞甚至可能包括肝脏细胞中,内质网也是甘油三酯生成的位点<sup>[55]</sup>。当细胞受到低固醇或低胰岛素水平时,位于内质网上的转录因子SREBP家族蛋白转位到高尔基体中,进而被加工剪切成具有活性的转录因子<sup>[56]</sup>。而内质网应激状态下,SREBP蛋白也会被活化,在胆固醇代谢(SREBP1a和SREBP2)或脂合成(SREBP1c)通路的相关基因表达方面发挥重要调节作用<sup>[43]</sup>。事实上,SREBP家族的转录因子可能是整合脂代谢和UPR信号的关键调控因子。

### 3.3 内质网应激通路在胰岛 $\beta$ 细胞中的作用

大量研究表明,内质网应激和UPR信号通路在控制胰岛 $\beta$ 细胞的存活和维持其正常生理功能方面至为重要。例如,PERK缺失的胰岛 $\beta$ 细胞对内质网应激诱导的细胞凋亡更加敏感;PERK缺失的小鼠出生后由于胰岛增殖缺陷和凋亡而出现严重的高血糖<sup>[57]</sup>;而不同的条件性基因敲除小鼠模型显示,胰岛中PERK的功能更重要地体现在 $\beta$ 细胞的发育上<sup>[58]</sup>。此外,抑制 $\beta$ 细胞中eIF2 $\alpha$ 的磷酸化也会导致严重的糖尿病表型,可能起因于胰岛 $\beta$ 细胞内胰岛素原合成增加、内质网内转运蛋白的缺损、氧化应激程度加剧、压力响应基因和 $\beta$ 细胞特异基因的表达降低;而上述症状可以被抗氧化的饮食改善,因此说明可能是由于引发的氧化应激对 $\beta$ 细胞造成了功能损害<sup>[58]</sup>。另外,内质网分子伴侣p58 (IPK)的缺失也会造成 $\beta$ 细胞的功能紊乱<sup>[59]</sup>。更重要的是,造成PERK功能缺失的突变导致一种可遗传的人类幼年型糖尿病——Wallcot-Rallison综合征,其特点是胰岛 $\beta$ 细胞有严重的缺陷<sup>[58]</sup>。而一种编码内质网蛋白Wolfamin的基因*WFS1*发生突变与Wolfamin综合征病人的糖尿病概率增发有关<sup>[60]</sup>。

在正常生理状态下,胰岛 $\beta$ 细胞需要持续感受

血液中血糖浓度、胰岛素浓度等因素的变化,从而做出适当的响应。如前所述,将eIF2 $\alpha$ 磷酸化位点突变的小鼠中,胰岛素囊泡和葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少,因此eIF2 $\alpha$ 的磷酸化调控可能是葡萄糖控制 $\beta$ 细胞中胰岛素原mRNA翻译的主要机制之一<sup>[45]</sup>。低浓度葡萄糖(<5 mmol/L)会增强eIF2 $\alpha$ 的磷酸化,提示这可能是细胞应对低能量状态以保存能量资源的第一步反应。同时还有研究表明,高浓度葡萄糖刺激大鼠INS-1 $\beta$ 细胞或胰岛都会诱发IRE1 $\alpha$ 在Ser<sup>724</sup>位点的磷酸化,进而提高胰岛素的蛋白合成<sup>[61]</sup>;我们在探索胰岛 $\beta$ 细胞中IRE1 $\alpha$ 的负反馈调控机制的研究中也证实了这一点<sup>[62]</sup>。饱和游离脂肪酸和某些细胞因子在 $\beta$ 细胞系中也会导致内质网应激并激活UPR<sup>[63-64]</sup>。如油酸盐(oleate)能强烈上调UPR靶基因的转录、激活ATF6转录报告基因的表达;棕榈酸盐(palmitate)同样也会上调UPR基因的转录<sup>[65]</sup>。

内质网应激通过影响胰岛 $\beta$ 细胞功能在2型糖尿病中扮演重要的角色,这已是一个普遍被接受的事实。长期的胰岛素抵抗显著提升对胰岛中胰岛素生成的需求,而由于胰岛素原在内质网中得以加工成熟,所以对胰岛素生成的需求增加使内质网面临高负荷的压力,从而激活细胞UPR反应。在糖尿病小鼠或人类的胰岛中,可以检测到内质网应激信号的增强<sup>[66]</sup>。已有的研究显示,CHOP对胰岛细胞的衰亡非常重要。Akita小鼠模型(产生一种突变形式的胰岛素)中CHOP的功能缺失能保护胰岛细胞免于凋亡<sup>[31]</sup>;而*Chop*基因缺失的小鼠与*db/db*糖尿病小鼠杂交后得到的小鼠中,其胰岛 $\beta$ 细胞能在很大程度上免于衰亡<sup>[67]</sup>。此外,对内质网应激压力下的胰岛研究还发现,*Ins1*和*Ins2* mRNA皆发生了早期降解<sup>[68]</sup>。由此可见,2型糖尿病的一个重要病理分支——胰岛素分泌不足与内质网功能的失调密切相关。

### 3.4 内质网应激在下丘脑中的作用

在中枢神经系统感应并整合机体的代谢状况、维持能量平衡上,下丘脑扮演着中心调控的角色。脂肪因子瘦素就是作用于下丘脑中的特定神经元核团,控制能量的摄入和消耗以及周边组织的脂肪储存<sup>[69]</sup>。在肥胖症病人中,由于普遍发生瘦素抵抗现象,所以瘦素不能在能量平衡中发挥正常的调节作用。然而,机体发生瘦素抵抗的分子机制仍不清楚。2007年,来自Ozcan等<sup>[70]</sup>的研究报道显示,肥胖动物的下丘脑中发生的内质网应激和UPR信号通路

的激活会抑制瘦素受体的信号转导能力。肥胖动物中内质网功能受损造成严重的瘦素抵抗,使得在高脂喂养条件下肥胖症状加剧;而缓解内质网应激的化学伴侣分子PBA (4-phenyl butyric acid)和TUDCA (tauroursodeoxycholic acid)则可以增强瘦素的敏感性,发挥减肥的活性效力。

#### 4 内质网应激是连接肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病的关键分子环节

如上所述,在肝脏、脂肪、胰岛及下丘脑中,内质网应激信号通路都影响代谢调节的关键环节,而肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病在发病机制上与这些代谢组织器官的病理变化有密切关联。因此,根据内质网在营养代谢感应中的重要性,我们可以推测肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病的个体伴随着内质网应激信号的变化。事实上,已有研究发现在*ob/ob*或高脂喂养的肥胖小鼠模型中,的确有内质网应激信号的普遍激活<sup>[71-72]</sup>,如PERK、eIF2 $\alpha$ 和IRE1 $\alpha$ 的磷酸化水平显著上升以及Grp78表达水平的上升,提示肥胖会导致内质网应激。同时,内质网应激信号会使胰岛素信号转导通路上胰岛素受体底物蛋白IRS-1的酪氨酸磷酸化和Akt的丝氨酸磷酸化水平降低,而IRS-1的丝氨酸磷酸化水平上升<sup>[71]</sup>,这很大程度上可能是由于IRE1 $\alpha$ 活化引起的JNK激酶被激活所导致的。这些信号事件导致的结果便是胰岛素受体信号通路受到抑制,使得周边组织中发生胰岛素抵抗。此外,在过表达XBP1s的细胞中,内质网应激状况得到缓解,同时IRS-1丝氨酸磷酸化上升和酪氨酸磷酸化下降得到逆转<sup>[71]</sup>。而在高脂喂养的背景下,XBP1敲除杂合子小鼠(其纯合子致死)的体重增加更加显著,血液中的胰岛素、C-peptide和葡萄糖的浓度也显著增高,还出现更明显的葡萄糖耐受水平受损和胰岛素抵抗<sup>[71]</sup>。这些数据表明,在分子、细胞和组织等不同水平上,内质网应激是周边器官胰岛素抵抗和2型糖尿病的中心特征,暗示针对内质网应激信号通路的药物操作可能为治疗肥胖和糖尿病提供新的契机。的确,随后的研究<sup>[72]</sup>也发现,*ob/ob*小鼠口服具有促进蛋白折叠活性的化学分子伴侣PBA (4-phenyl butyric acid)和TUDCA (taurine-conjugated ursodeoxycholic acid)能从细胞和整体水平上缓解肥胖动物的内质网应激,使高血糖恢复到正常血糖水平,而且系统性胰岛素敏感性也得到恢复,脂肪肝症

状得以减轻,肝脏、肌肉或脂肪组织等对胰岛素刺激的响应敏感性增强。因此,这类增强内质网工作能力的化学分子伴侣可以有相当的潜力用于抗糖尿病药物的研发。

另一则研究报道<sup>[73]</sup>发现,在肥胖模型小鼠中过表达分子伴侣GRP78蛋白能够改善肥胖引发的脂肪肝症状。在伴有胰岛素抵抗的肥胖动物中,其脂肪肝的形成往往起因于活跃的脂肪合成,而肝脏的脂肪合成依赖于胰岛素诱导的转录因子SREBP-1c活性增强。遗传性或高脂喂食诱导的肥胖动物中虽然存在胰岛素抵抗,但仍然表现出SREBP1c的激活。在*ob/ob*小鼠肝脏中,通过腺病毒系统过量表达GRP78可以降低内质网应激信号分子的表达、抑制SREBP1c的活化剪切及SREBP1c和SREBP2下游靶基因的表达。此外,在过表达GRP78的小鼠肝脏中,三酰甘油酯和胆固醇的含量显著降低,并伴随胰岛素敏感性的增强。同样,这些代谢表型的改善可能是通过胰岛素受体底物蛋白IRS-2的表达及其酪氨酸磷酸化的上调介导的。在分离出的原代肝脏细胞中,GRP78的过量表达也可以抑制胰岛素诱导的SREBP1c活化剪切。这些结果都显示,GRP78可以抑制依赖于胰岛素和依赖于内质网应激的SREBP1c蛋白剪切,表明肥胖相关的内质网应激在脂肪肝的发生过程中发挥重要的作用。

与此相似,对另一个分子伴侣蛋白ORP15的表达操作研究同样证明内质网应激在胰岛素抵抗和2型糖尿病中的重要作用<sup>[74-75]</sup>。肝脏中过量表达ORP150显著改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐受性。相反,以腺病毒RNA干扰方法抑制肝脏中ORP150的表达(反义ORP150)则降低胰岛素的敏感性;同时,胰岛素受体底物蛋白IRS 1和下游Akt激酶的磷酸化、糖异生中的关键酶PEPCK和G6Pase的表达水平都伴随ORP150的过表达发生相应的变化。这些结果进一步证明在糖尿病状况下,内质网应激参与影响胰岛素的信号转导和糖代谢平衡。与此结论相一致的是,研究发现<sup>[75]</sup>若将2型糖尿病模型Akita小鼠和表达ORP150的小鼠杂交,其子代小鼠中系统表达的ORP150改善Akita小鼠本身的胰岛素抵抗;胰岛素耐受试验和高胰岛素-正常葡萄糖钳夹实验都显示ORP150能增加肝脏对血液中葡萄糖的吸收。这些研究结果证明了ORP150在增强胰岛素敏感性中的重要角色,同时也暗示了其在治疗糖尿病方面可能

具备的潜力。

## 总结

综上所述,内质网应激诱发的UPR信号通路与糖脂代谢调节过程具有密切的关系。在营养过剩或代谢调节信号出现障碍的情况下,作为细胞中蛋白质与脂类合成加工场所的内质网,其负荷压力剧增并导致内质网应激反应;随之发生的UPR响应通过激活IRE1、PERK和ATF6这三支信号通路,在不同的组织器官中参与影响了代谢平衡的调节机制,可能是糖脂代谢紊乱发生发展中特别关键的环节。尽管近年来对内质网应激与代谢相关领域的研究取得了大量令人鼓舞的进展,但在病理生理状态下,代谢性内质网应激(metabolic ER stress)的诱发机制及其分子特征依然扑朔迷离。此外,我们目前对代谢调节异常的进程中三支UPR信号通路之间的机制关联仍然缺乏清晰的认知,对直接介导内质网应激扰乱糖脂代谢平衡的分子细节模糊不清。而针对这些悬而未决的重要问题开展进一步的深入探索,才能有助于全面解析内质网应激信号的生理学功能和机制,为代谢性疾病的防治提供新的干预靶标。

## 参考文献(References)

- Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(7): 519-29.
- Oikawa D, Kimata Y, Kohno K. Self-association and BiP dissociation are not sufficient for activation of the ER stress sensor Ire1. *J Cell Sci* 2007; 120(Pt 9): 1681-8.
- Zhou J, Liu CY, Back SH, Clark RL, Peisach D, Xu Z, *et al*. The crystal structure of human IRE1 luminal domain reveals a conserved dimerization interface required for activation of the unfolded protein response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(39): 14343-8.
- Chen X, Shen J, Prywes R. The luminal domain of ATF6 senses endoplasmic reticulum (ER) stress and causes translocation of ATF6 from the ER to the Golgi. *J Biol Chem* 2002; 277(15): 13045-52.
- Cox JS, Shamu CE, Walter P. Transcriptional induction of genes encoding endoplasmic reticulum resident proteins requires a transmembrane protein kinase. *Cell* 1993; 73(6): 1197-206.
- Mori K, Ma W, Gething MJ, Sambrook J. A transmembrane protein with a cdc2+/CDC28-related kinase activity is required for signaling from the ER to the nucleus. *Cell* 1993; 74(4): 743-56.
- Tirasophon W, Welihinda AA, Kaufman RJ. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. *Genes Dev* 1998; 12(12): 1812-24.
- Wang XZ, Harding HP, Zhang Y, Jolicoeur EM, Kuroda M, Ron D. Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress responses. *EMBO J* 1998; 17(19): 5708-17.
- Sidrauski C, Walter P. The transmembrane kinase Ire1p is a site-specific endonuclease that initiates mRNA splicing in the unfolded protein response. *Cell* 1997; 90(6): 1031-9.
- Hollien J, Weissman JS. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response. *Science* 2006; 313(5783): 104-7.
- Hollien J, Lin JH, Li H, Stevens N, Walter P, Weissman JS. Regulated Ire1-dependent decay of messenger RNAs in mammalian cells. *J Cell Biol* 2009; 186 (3): 323-31.
- Kokame K, Kato H, Miyata T. Identification of ERSE-II, a new cis-acting element responsible for the ATF6-dependent mammalian unfolded protein response. *J Biol Chem* 2001; 276(12): 9199-205.
- Yoshida H, Haze K, Yanagi H, Yura T, Mori K. Identification of the cis-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose-regulated proteins. Involvement of basic leucine zipper transcription factors. *J Biol Chem* 1998; 273(50): 33741-9.
- Yoshida H, Okada T, Haze K, Yanagi H, Yura T, Negishi M, *et al*. ATF6 activated by proteolysis binds in the presence of NF-Y (CBF) directly to the cis-acting element responsible for the mammalian unfolded protein response. *Mol Cell Biol* 2000; 20(18): 6755-67.
- Wu J, Rutkowski DT, Dubois M, Swathirajan J, Saunders T, Wang J, *et al*. ATF6alpha optimizes long-term endoplasmic reticulum function to protect cells from chronic stress. *Dev Cell* 2007; 13(3): 351-64.
- 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 ATF6alpha and XBP1. *Dev Cell* 2007; 13(3): 365-76.
- Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397(6716): 271-4.
- Shi Y, Vattem KM, Sood R, An J, Liang J, Stramm L, *et al*. Identification and characterization of pancreatic eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit kinase, PEK, involved in translational control. *Mol Cell Biol* 1998; 18(12): 7499-509.
- Nakamura T, Furuhashi M, Li P, Cao H, Tuncman G, Sonenberg N, *et al*. Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. *Cell*; 140(3): 338-48.
- 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.
- Lu PD, Jousse C, Marciniak SJ, Zhang Y, Novoa I, Scheuner D,



- et al.* Cytoprotection by pre-emptive conditional phosphorylation of translation initiation factor 2. *EMBO J* 2004; 23(1): 169-79.
- 22 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.
- 23 Ma Y, Brewer JW, Diehl JA, Hendershot LM. Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. *J Mol Biol* 2002; 318(5): 1351-65.
- 24 Deng J, Lu PD, Zhang Y, Scheuner D, Kaufman RJ, Sonenberg N, *et al.* Translational repression mediates activation of nuclear factor kappa B by phosphorylated translation initiation factor 2. *Mol Cell Biol* 2004; 24(23): 10161-8.
- 25 Jiang HY, Wek SA, McGrath BC, Scheuner D, Kaufman RJ, Cavener DR, *et al.* Phosphorylation of the alpha subunit of eukaryotic initiation factor 2 is required for activation of NF-kappaB in response to diverse cellular stresses. *Mol Cell Biol* 2003; 23(16): 5651-63.
- 26 Rao RV, Ellerby HM, Bredesen DE. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death Differ* 2004; 11(4): 372-80.
- 27 Hetz C, Bernasconi P, Fisher J, Lee AH, Bassik MC, Antonsson B, *et al.* Proapoptotic BAX and BAK modulate the unfolded protein response by a direct interaction with IRE1alpha. *Science* 2006; 312(5773): 572-6.
- 28 Zinszner H, Kuroda M, Wang X, Batchvarova N, Lightfoot RT, Remotti H, *et al.* CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 1998; 12(7): 982-95.
- 29 Marciniak SJ, Yun CY, Oyadomari S, Novoa I, Zhang Y, Jungreis R, *et al.* CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 2004; 18(24): 3066-77.
- 30 Tajiri S, Oyadomari S, Yano S, Morioka M, Gotoh T, Hamada JI, *et al.* Ischemia-induced neuronal cell death is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway involving CHOP. *Cell Death Differ* 2004; 11(4): 403-15.
- 31 Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Akira S, Araki E, *et al.* Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109(4): 525-32.
- 32 Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, Gotoh T, Matsumoto M, Wada I, *et al.* Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic beta cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10845-50.
- 33 Ohoka N, Yoshii S, Hattori T, Onozaki K, Hayashi H. TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death. *EMBO J* 2005; 24(6): 1243-55.
- 34 Puthalakath H, O'Reilly LA, Gunn P, Lee L, Kelly PN, Huntington ND, *et al.* ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell* 2007; 129(7): 1337-49.
- 35 McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, Aw TY, Holbrook NJ. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol* 2001; 21(4): 1249-59.
- 36 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.
- 37 Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP, *et al.* Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* 2000; 287(5453): 664-6.
- 38 Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, Saegusa K, Takeda K, Inoue K, *et al.* ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev* 2002; 16(11): 1345-55.
- 39 Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1alpha-mediated NF-kappaB activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol* 2006; 26(8): 3071-84.
- 40 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.
- 41 Lin JH, Li H, Yasumura D, Cohen HR, Zhang C, Panning B, *et al.* IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science* 2007; 318(5852): 944-9.
- 42 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900-17.
- 43 Gregor MG, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: The endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; doi: 10.1194/jlr.R700007-JLR200.
- 44 Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, *et al.* Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell* 2000; 6(5): 1099-108.
- 45 Scheuner D, Song B, McEwen E, Liu C, Laybutt R, Gillespie P, *et al.* Translational control is required for the unfolded protein response and *in vivo* glucose homeostasis. *Mol Cell* 2001; 7(6): 1165-76.
- 46 Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M, Ron D. De-phosphorylation of translation initiation factor 2alpha enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab* 2008; 7(6): 520-32.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 Park SW, Zhou Y, Lee J, Lu A, Sun C, Chung J, *et al.* The regulatory subunits of PI3K, p85alpha and p85beta, interact with XBP1 and increase its nuclear translocation. *Nat Med* 2010; 16(4): 429-37.
- 50 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.
- 51 Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, Glimcher LH. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science* 2008; 320(5882): 1492-6.
- 52 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.
- 53 Sha H, He Y, Chen H, Wang C, Zenno A, Shi H, *et al.* The IRE1alpha-XBP1 pathway of the unfolded protein response is required for adipogenesis. *Cell Metab* 2009; 9(6): 556-64.
- 54 Bobrovnikova-Marjon E, Hatzivassiliou G, Grigoriadou C, Romero M, Cavener DR, Thompson CB, *et al.* PERK-dependent regulation of lipogenesis during mouse mammary gland development and adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(42): 16314-9.
- 55 Wolins NE, Brasaemle DL, Bickel PE. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins. *FEBS Lett* 2006; 580(23): 5484-91.
- 56 Brown MS, Ye J, Rawson RB, Goldstein JL. Regulated intramembrane proteolysis: a control mechanism conserved from bacteria to humans. *Cell* 2000; 100(4): 391-8.
- 57 Zhang P, McGrath B, Li S, Frank A, Zambito F, Reinert J, *et al.* The PERK eukaryotic initiation factor 2 alpha kinase is required for the development of the skeletal system, postnatal growth, and the function and viability of the pancreas. *Mol Cell Biol* 2002; 22(11): 3864-74.
- 58 Zhang W, Feng D, Li Y, Iida K, McGrath B, Cavener DR. PERK EIF2AK3 control of pancreatic beta cell differentiation and proliferation is required for postnatal glucose homeostasis. *Cell Metab* 2006; 4(6): 491-7.
- 59 Ladiges WC, Knoblaugh SE, Morton JF, Korth MJ, Sopher BL, Baskin CR, *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): 1074-81.
- 60 Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, Oka Y, *et al.* WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2005; 280(47): 39609-15.
- 61 Lipson KL, Fonseca SG, Ishigaki S, Nguyen LX, Foss E, Bortell R, *et al.* Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1. *Cell Metab* 2006; 4(3): 245-54.
- 62 Qiu Y, Mao T, Zhang Y, Shao M, You J, Ding Q, *et al.* A crucial role for RACK1 in the regulation of glucose-stimulated IRE1alpha activation in pancreatic beta cells. *Sci Signal* 2010; 3(106): ra7.
- 63 Kharroubi I, Ladriere L, Cardozo AK, Dogusan Z, Cnop M, Eizirik DL. Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor-kappaB and endoplasmic reticulum stress. *Endocrinology* 2004; 145(11): 5087-96.
- 64 Cardozo AK, Ortis F, Storling J, Feng YM, Rasschaert J, Tonnesen M, *et al.* Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca<sup>2+</sup> ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2005; 54(2): 452-61.
- 65 Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, Kench JG, Busch AK, Biankin AV, *et al.* Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(4): 752-63.
- 66 Huang CJ, Haataja L, Gurlo T, Butler AE, Wu X, Soeller WC, *et al.* Induction of endoplasmic reticulum stress-induced beta-cell apoptosis and accumulation of polyubiquitinated proteins by human islet amyloid polypeptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(6): E1656-62.
- 67 Song B, Scheuner D, Ron D, Pennathur S, Kaufman RJ. Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes. *J Clin Invest* 2008; 118(10): 3378-89.
- 68 Pirot P, Naamane N, Libert F, Magnusson NE, Orntoft TF, Cardozo AK, *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): 1006-14.
- 69 Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778): 661-71.
- 70 Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, *et al.* Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab* 2009; 9(1): 35-51.
- 71 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.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuoka TA, *et al.* Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem* 2005; 280(1): 847-51.

- 75 Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhisa M, Takano K, Nakatani Y, Hatazaki M, *et al.* The endoplasmic reticulum chaperone im- proves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(3): 657-63.

## Endoplasmic Reticulum Stress and Metabolic Dysfunction

Mao Ting, Yang Liu, Liu Yong\*

(*Key Laboratory of Nutrition and Metabolism, Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*)

**Abstract** In eukaryotic cells, the endoplasmic reticulum (ER) is a crucial site for protein synthesis, folding and quality control. Increased workload of protein folding during ER stress triggers the cellular unfolded protein response (UPR), and failure of the ER to adapt to ER stress leads to cellular dysfunction and apoptosis. The ER-localized transmembrane proteins ATF6, PERK and IRE1 mediate the three canonical branches of the UPR signaling pathways, which coordinately enhance the functional folding capacity of the ER to manage ER stress. Thus, the UPR is of central importance to cellular homeostasis and survival. Emerging evidence has shown that the UPR pathways are closely associated with cellular nutrient-sensing mechanisms as well as glucose and lipid metabolism. ER stress is found to affect key regulatory programs in metabolically active organs including the liver, adipose tissues, pancreatic islets and hypothalamus, and it is increasingly recognized as a critical player in the derangement of metabolic homeostasis. Thus, a better understanding of the pathogenic role of the ER stress pathways will offer novel targets for developing therapeutic leads against metabolic diseases such as obesity and type 2 diabetes.

**Key words** endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; metabolic diseases; glucose and lipid metabolism

---

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81021002) and Chinese Ministry of Science and Technology (No.2011CB910900)

\*Corresponding author. Tel: 86-21-54920244, E-mail: liuy@sibs.ac.cn