

内质网应激与细胞增殖关系研究的进展



龚奇, 戴朝六

中国医科大学附属盛京医院肝胆脾外科(沈阳 110004)

【摘要】 目的 了解内质网应激在细胞增殖中的研究进展,为组织的损伤修复、器官的增殖再生等研究找到可靠的循证资料依据。**方法** 复习近年来关于内质网应激相关的多条信号通路在细胞增殖和损伤修复中研究进展的相关文献并加以综述。**结果** 内质网应激通过未折叠蛋白反应的 3 条途径在与白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、血管内皮生长因子、Wnt 等多种信号分子发生作用后,通过不同的途径参与了肠上皮细胞、骨骼肌细胞、肝细胞、胰岛细胞等多种不同组织细胞的增殖再生过程。**结论** 尽管内质网应激在决定细胞命运这一领域的研究中众说纷纭,但通过近年来有关内质网应激对维持细胞存活和促进细胞增殖这一方面的研究进行回顾后分析发现了内质网应激在促进细胞增殖这一过程中的复杂性、多样性和重要性,它既能通过与 Wnt 蛋白这种经典的信号通路促进细胞增殖,也能独立于 Notch 通路之外通过与 RNA 结合蛋白 Musashi 蛋白作用发挥其修复组织、促进增殖的作用。这种复杂的反应通路在不同的细胞中与不同的促因子相互作用,为细胞增殖、损伤修复和器官再生的研究提供了研究的方向和探索的可能,让我们看到了内质网应激在细胞增殖中的巨大作用。

【关键词】 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 细胞增殖; 生长因子; 信号分子

Progress of study on relationship between endoplasmic reticulum stress and cell proliferation

GONG Qi, DAI Chaoliu

Department of Hepatobiliary and Splenic Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, P. R. China

Corresponding author: DAI Chaoliu, Email: daicl@sj-hospital.org

【Abstract】 Objective To summarize the progress of study on the relationship between endoplasmic reticulum stress and cell proliferation, and to provide evidence with reliable evidence-based data to the experiment on the field of tissue damage repair, organ proliferation, and regeneration. **Method** The relevant literatures about the progress of multiple signaling pathways related to the endoplasmic reticulum stress in the cell proliferation and injury repair in recent years were reviewed. **Results** The endoplasmic reticulum stress participated in the process of proliferation and regeneration in the intestinal epithelial cells, skeletal muscle cells, islet cells, and hepatocytes through different pathways, which involved the three pathways of unfolded protein reaction that interacted with interleukin-6, tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor, Wnt, etc. **Conclusions** Although endoplasmic reticulum stress has been widely debated in the field of determining cell fate, after we reviewed recent studies on endoplasmic reticulum stress in maintaining cell survival and promoting cell proliferation, the complexity, diversity, and importance of the endoplasmic reticulum stress in promoting cell proliferation have been presented in front of us. It not only promotes cell proliferation through the classical signaling pathway with Wnt protein, but also acts to repair tissue and promote proliferation by interacting with Musashi protein independently of the Notch pathway. What we describe in this article is a litter part of this complex network. The complex reaction pathway interacts with different stimulating factors in different cells, providing research directions and exploration possibilities for cell proliferation, injury repair, and organ regeneration, reveals the critical role of endoplasmic reticulum stress in cell proliferation.

【Keywords】 endoplasmic reticulum stress; unfolded protein reaction; cell proliferation; growth factor; signaling molecule

在真核生物中,内质网(endoplasmic reticulum, ER)是蛋白质折叠和成熟的主要场所^[1]。过多的未折叠蛋白或错误蛋白的聚集将会引起

ER 应激,这可能是由于多种生理或病理因素导致的 ER 内环境的紊乱,如营养缺失、糖基化修饰、钙耗竭、氧化应激、DNA 损伤、能量干扰等^[2-4]。在 ER 应激的早期阶段,ER 中一系列的适应和保护机制在信号感受器的介导下启动,以避免其带来的损伤,借以维持细胞的生存和功能^[5],其发生在多项研究中被证明与多种疾病的发生、发展存在密切关系^[6];同时也对细胞增殖及细胞功能的维持也存在影响,但其是通过何种机制促进细胞增殖的尚不明确。笔者现通过对近年来对有关 ER 应激相关信号通路参与细胞增殖的研究进行回顾,对 ER 应激在细胞增殖、组织修复中的作用机制进行解释,为后续组织修复、器官再生有关的研究提供参考。

1 ER 应激的概念及作用机制

ER 应激是指当细胞受到某些打击(如缺氧、药物毒性等)后,ER 腔内氧化环境被破坏,钙代谢失调,ER 功能发生紊乱,突变蛋白质产生或蛋白质二硫键不能形成,引起未折叠蛋白或错误折叠蛋白在 ER 腔内积聚以及钙平衡失调的状态。

近年来,ER 应激逐渐被证明在细胞命运的决定中起到关键性作用,与多种疾病的发生及发展有着密切关系。如果新合成的蛋白质在 N 末端糖基化、二硫键形成、蛋白质由 ER 向高尔基体装运等过程受阻时,未折叠或错误折叠的新合成蛋白质就会在 ER 中大量堆积,细胞就会启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。免疫球蛋白结合蛋白(binding immunoglobulin protein, BIP)是 ER 腔内的一种分子伴侣,为热休克蛋白 70 家族成员,又称葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78),由 N 端的 ATP 酶结构域和 C 端的待折叠蛋白结合结构域组成。BIP 能结合未折叠蛋白富含疏水氨基酸区域,利用 ATP 水解释放能量帮助蛋白质折叠并阻止未折叠、错误折叠的蛋白质聚集。非应激状态下,GRP78/BIP 与蛋白激酶 R 样 ER 激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶 1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)及转录激活因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)3 种感受器的 ER 腔部分结合,此时的蛋白感受器不具有活性^[7]。当 ER 内蛋白聚集,ER 处于应激状态时,与未折叠蛋白结合能力较强的 BIP 就解离释放到 ER 腔内,执行蛋白折叠功能。此时的 ER 感受器被激活,产生 IRE1-X-盒结合蛋白 1(X-box binding protein 1, XBP1)、PERK-真核细胞起始因子 2 α (eIF2 α)、ATF6 内质网

应激响应元件(ERSE)3 条主要的信号通路进行 UPR,它通过在转录水平诱导转录多种分子伴侣,从而加强 ER 清除未折叠蛋白或错误折叠蛋白和减少蛋白合成的能力来调节 ER 内环境平衡^[7-9]。UPR 发生时通过 3 种 ER 相关的膜蛋白即 IRE1、PERK 及 ATF6 介导发生^[10-13]。研究^[14-16]证明,ER 应激在多种细胞的分化和凋亡以及疾病的发生及发展中起到了不可忽视的作用。现将从 ER 应激的常见通路及其近些年同细胞增殖相关的文献中挖掘相关的信号通路及信号分子来概述 ER 应激在细胞增殖中发挥的作用及其促进组织修复、器官再生的可能。

1.1 IRE1 α -XBP1 信号通路途径

IRE1 α 是最保守的 UPR 感受器,是一种具有双功能胞质激酶和核糖核酸酶结构域的 I 型跨膜蛋白^[17-18]。哺乳动物中存在 2 种 IRE1 的表达形式即 IRE1 α 和 IRE1 β ,其中 IRE1 α 广泛表达于体内多种细胞包括肝细胞^[19],而 IRE1 β 仅表达在胃肠道的上皮细胞中而在肝细胞中表达缺乏^[20]。在基础条件下,尽管有研究^[21]表明 IRE 与热休克蛋白 47 结合,保持其寡聚而不具有活性,但大多数人认为 IRE1 α 与 ER 伴侣 Bip (GRP78)结合而处于失活状态;而在 UPR 过程中,IRE1 α 与 GRP78 解离,随即发生自身磷酸化而活化,活化的 IRE1 α 通过自身的内切酶活性剪切拼接 XBP1 mRNA 中的 26 个内含子,成为成熟的 mRNA 编码 XBP1 蛋白,增加自身和其他 ER 应激相关基因的表达,包括上调编码折叠酶和伴侣蛋白的基因、ER 相关降解(ER-associated degradation, ERAD)机制的组分,以清除末端错误折叠的蛋白质,同时 IRE1 不仅可以激活 ER 相关 mRNA 调节的 IRE1 依赖性衰变(regulated IRE1-dependent decay, RIDD),也可通过调节特定的功能相关基因促进细胞保护^[22],这有助于减少 ER 中新合成的蛋白质负载并提高细胞存活,从而维持 ER 内部的稳定性,以保障组织中蛋白质的适量合成和细胞增生^[23]。

1.2 PERK 信号通路途径

PERK 属于 eIF2 α 蛋白激酶家族成员,与 IRE1 α 类似,是位于 ER 的 I 型膜蛋白, N 端感受 ER 应激信号,存在非配体依赖性的二聚化结构域。非 ER 应激时二聚化位点被 BIP 遮盖, C 端有丝/苏氨酸蛋白激酶功能域,但无核酸内切酶活性,PERK 活化后能够特异性地磷酸化 eIF2 α 的 51 位丝氨酸^[24],使 80S 的核糖体组装和蛋白合成受到抑制,导致 mRNA 翻译停止,使 Met-tRNA 与 eIF2 α 、GTP 无法形成复合物启动蛋白质合成,以下调胞内蛋白合成

的整体水平^[25]。同时 eIF2 α 的磷酸化可以激活与 ER 应激和营养剥夺有关的核因子 (NF)- κ B, 具体的基础机制可能与 NF- κ B 从细胞质移位到细胞核中, 通过 eIF2 α 磷酸化从 NF- κ B 抑制蛋白 (I κ B) 解离后激活转录有关^[26]。而紫外线照射通过磷酸化 eIF2 α 抑制 I κ B α 蛋白的合成, 从而诱导 NF- κ B 的活化调节细胞凋亡^[27], 它能通过调节 150 个以上的效应基因, 在细胞增殖、凋亡中起重要作用^[28]。

1.3 ATF6 信号通路途径

ATF6 是易于在 ER 应激的细胞中发现的 II 型跨膜结构域 UPR 特异性蛋白, 它具有两种膜结合的前体形式, 即 ATF6 α 和 ATF6 β , 它们是碱性亮氨酸拉链转录因子, 其蛋白质以非活性形式合成, 其应力感应结构域存在于 ER 的内腔中。ATF6 与 ER 分子伴侣 BIP/GRP78 结合, 响应于 ER 应激而解离, ATF6 在 UPR 发生时从 ER 迁移到高尔基体并被高尔基体中存在的蛋白酶切割成两半, 由 S1P (位点 1 蛋白酶) 切割的 N 末端部分保持锚定在膜上并随后在释放细胞溶质 DNA 结合片段的膜内区域中被 S2P (位点 2 蛋白酶) 修剪, 该片段转移到细胞核结合几个其他信号分子形成 ER 应激 E 结合复合物并诱导 ER 应激反应基因及反应伴侣^[29], ATF6 (N) 的许多靶基因涉及 ER 质量控制, 包括 ER 伴侣基因和折叠酶基因^[30], 从而加速未折叠蛋白的降解, 促进 ER 恢复稳态, 保障蛋白质的正常合成^[13,31]。

2 ER 应激对增殖的调控

近些年来在增殖的领域研究中, 大多学者所探索的内容仍然是细胞增殖的调控网络, 而 ER 应激因为涉及到 ER 这一对蛋白的合成和装配起关键作用的细胞器, 在越来越多的研究中被探索和解密, 众所周知, ER 涉及许多不同的细胞功能, 它既是蛋白质合成工厂, 同时参与对钙的储存和调节, 进行合成和脂质的储存, 以及葡萄糖代谢, 这些不同的功能表明了其中的关键作用——ER 作为一种动态的“营养传感”细胞器, 协调和调节新陈代谢以及决定细胞命运^[32], 但关于 ER 应激发生时对细胞的作用是促进其增殖或是诱导其凋亡也并未有明确的定论, 至于其发挥相应作用的机制则多种多样, 笔者通过对这些研究进行回顾, 概述了 ER 应激对细胞增殖起促进作用这一方面的可能机制。

2.1 ER 应激与白细胞介素 (IL) -6

IL-6 是肝细胞增生过程中重要的启动因子, 同时也是主要激活 STAT3 的细胞因子, 这一通路在

许多研究中被证实对调节细胞增殖和组织再生起关键作用^[33]。在 ER 应激过程中, IRE1 α 的表达上调能激活细胞中 IL-6 的表达, 并会随着 IRE1 α -XBP1 途径中 XBP1 剪接形式的增加而强烈增加^[34], 其机制可能是通过 XBP1 结合到“ACGT”核心序列的 IL-6 启动子中直接激活 IL-6 的转录有关, 通常 IL-6 与其受体 (IL-6R) 结合, 在与糖蛋白 130 形成共轭体, 激活 JAK/STAT、MAPK 和 PI3K/AKT 通路^[35]。尽管 IL-6R 仅在有限的细胞类型如肝细胞中表达, 但近年来发现可溶形式的 IL-6R 同样可以结合 IL-6 以触发细胞内信号, 被称为 IL-6 反式信号传导^[36]。IL-6 反式信号转导的事件不仅可能发生在 IL-6R 不足的细胞上, 而且可以发挥表达 IL-6R 的肝细胞来延长 STAT3 磷酸化作用并增强 IL-6 在肝脏再生中的作用^[37]。

2.2 ER 应激与肿瘤坏死因子 (TNF) - α

TNF- α 作为细胞周期重要的启动因子, 是一种重要的炎症因子, 其在肝细胞中主要由库普细胞中来自还原型辅酶 II 氧化酶的自由基致 NF- κ B 活化并产生, 其通过与细胞表面 TNF 受体 1 结合后, 依次激活下游的 NF- κ B、IL-6、STAT3, 进而激活核内多种基因表达。在 ER 应激过程中, TNF- α 的表达水平与 ER 应激程度有着密切联系, 但其机制尚不明确, 在部分研究^[38-39]中提出这可能与 ER 应激介导的炎症过程相关。

2.3 ER 应激与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

VEGF 是血管内皮细胞强有力的、特异性的生长因子, 具有促进内皮细胞增殖、血管形成、增加血管通透性等作用, 其在肝脏再生过程中是不可缺少的^[40]。研究^[41]证明, 部分肝切除术后增殖的部分肝细胞可分泌肝血窦内皮细胞分裂增殖所需要的大部分 VEGF, 并通过上调 VEGF 受体调节肝血窦内皮细胞的增殖。肝窦血管网重建是肝脏再生过程中的重要组成部分, 它不仅能给肝细胞提供血供, 而且能促进肝脏结构的重构。在 ER 应激的过程中, ER 应激能通过活性氧簇的产生而增强表皮生长因子受体的活化, 从而在肝脏再生过程中起到促进作用^[42]。

2.4 ER 应激与其他信号分子

细胞增生在机体正常功能的维持和恢复中起着至关重要的作用, 但其复杂的机制因涉及的细胞不同和涉及的通路之多而显得难以捉摸。新近的研究中提出经典的 Wnt/ β -catenin 途径是细胞增生和分化的重要通路, 这一途径的改变涉及动物生物

体内许多发育、生长和平衡异常,同时也是各种肿瘤发生、发展的原因之一。而腺瘤样结肠息肉蛋白2 (APC2)作为一个 Wnt/ β -catenin 途径的负调节因子,也是 ER 应激细胞中 miR-3648 的靶标^[43], ER 应激能通过上调 miR-3648 来抑制 APC2 的表达,从而增加了细胞增殖^[44]。

3 ER 应激与细胞增殖

由于人体各个器官组织的细胞类型不同,它们增殖所涉及的信号通路也不尽相同,而在 ER 中发生的应激通路也存在多种,这一复杂的信号通路网络共同构成了人体细胞增殖、组织修复过程中重要的一环。现通过对这些研究进行总结,简单地描绘了这些复杂网络中可能存在的通路,而更多的通路在这一领域中等待着被发现。

3.1 ER 应激与肠上皮细胞增生

长期维持屏障上皮细胞的组织稳态需要细胞应激和炎症反应与再生过程的精确协调,而 ER 应激中的 UPR 在干细胞和分化细胞起到了调节蛋白折叠能力的作用,并因此影响增殖性动态平衡、细胞分化和上皮炎症反应^[45]。在小鼠研究^[46]中表明,ER 应激可以促进细胞从原始状态进入过度增殖状态,从而直接影响肠道中上皮细胞的再生过程^[46],在肠上皮细胞的研究中进一步指出了 PERK 是其增生过程中重要的的调控者,它同时响应于系统和局部的 ER 应激而激活,这个过程经由 JNK/STAT 信号传导通路激活使得 PERK 参与到细胞周期的调控和基因的复制而促进上皮细胞的增殖^[45],这一发现与在果蝇体内的研究^[47]结果类似。

3.2 ER 应激与骨骼肌细胞再生

骨骼肌细胞在受到损伤时表现出显著的再生能力,这主要归因于被称为卫星细胞的肌肉前体细胞群^[48],在没有遭受到损伤时这些单核细胞静默地存在于基底膜与基膜之间,当受到损伤时卫星细胞则能迅速地激活、增殖、分化以修复损伤的肌纤维^[49],其功能的作用涉及到多种信号通路的作用,包括 JNK/STAT 信号通路、Wnt 和 NK- κ B 介导的信号通路^[50],同时也受到细胞内在应激和外在应激的影响^[51]。在小鼠的研究^[52]中,通过敲除 ER 应激相关的 PERK 基因后,小鼠的骨骼肌再生表现出明显的缺陷,同时通过免疫组织化学染色记录了小鼠体内与骨骼肌增生相关的卫星细胞的数量,证明 PERK 敲除的骨骼肌受损小鼠体内卫星细胞数量明显减少,且在缺少 PERK 组的细胞培养中,细胞在 2~3 d 大量死亡,存活的细胞并未表现出有效的增殖,这为

说明 PERK 在骨骼肌再生的过程中发挥作用提供了证据。有研究^[53-54]通过对 PERK 的抑制及对多条通路的标志蛋白进行检测,发现磷酸化的 p38MAPK 蛋白水平明显增高,在后续的实验中证明 PERK 的抑制对于在分化培养基中孵育的细胞激活 p38MAPK 起重要作用,而激活的 p38MAPK 能引起细胞死亡,这可能是在 PERK 敲除小鼠中骨骼肌生长抑制的机制,通过对 p38MAPK 的抑制能改善 PERK 敲除小鼠的存活和其骨骼肌的再生过程,但 MAPK 同样能响应与细胞的应激状态并且是细胞凋亡的重要通路之一,其对骨骼肌再生的作用是否是通过 ER 应激的 PERK 途径直接作用还有待进一步研究。

3.3 ER 应激与胰岛细胞增生

在糖尿病的研究过程中发现,在胚胎发育过程中起着重要作用的 Notch 信号途径同样在成人的胰岛细胞正常功能的维持上起到作用,通过抑制和过表达的研究验证了其作用,但对于它的上游调控机制却不甚明了。有研究^[55]发现,在与糖尿病形成的条件之一的 ER 应激中,一种 RNA 结合蛋白 Musashi 表现出明显的增加,在其细胞研究中, Musashi-1 (MSI1) 在小鼠胰岛瘤细胞系 6 (mouse insulinoma cell line 6, MIN6) β 细胞中过度表达能增加 Hes1 的基因表达,并且观察到胰岛细胞的增殖和胰岛素基因表达下调,而敲减则表现出相反的作用,从而发现了 Musashi 蛋白能影响胰岛细胞的增殖;通过对糖尿病基因表达分析发现,糖尿病患者 Hes1 基因表达明显增加,尽管肥胖和游离脂肪酸能通过引起细胞分化、凋亡而增加糖尿病的风险这一观点在早先的研究^[56]中被提出,但该实验结果提示 MSI1 基因表达并不受血糖浓度的影响,而这种增高的机制可能是与 ER 应激相关,于是再使用毒胡萝卜素诱导 ER 应激,结果显示,MSI1 和 Hes 的 mRNA 水平显著升高,而对 Notch 通路蛋白起到相反的效果,于是认为 MSI1 蛋白与 Hes 蛋白之间存在一条不同于经典 Notch 途径而响应于 ER 应激的增殖信号通路的可能。而在另外一项研究^[57]中,通过对 IRE1 α 基因的敲除发现,小鼠胰岛发育不良,但胰岛细胞的大小及功能却没有明显变化,这发育不良的可能只是胰岛 β -细胞增殖减少的结果,进一步的实验证明,IRE1 α 对于胰岛细胞增殖的作用是通过 XBP1 剪切,然后结合于 ACGT 序列后参与细胞周期素 D1 (cyclinD1) 调控的细胞周期过程中,促进细胞从 G1 期进入 S 期而发挥作用,这被称之为“IRE1 α -XBP1s-cyclinD1 轴”,并

通过蛋白分析提出 CCND1 基因可能作为这一过程的调控点参与其中,但未予以证明。

3.4 ER 应激与肝细胞再生

多种功能蛋白质的正确合成都有赖于 ER 中与折叠相关蛋白的加工体来加工合成^[58],而这种在 ER 中折叠和成熟受到 ER 质量控制程序的严密监控,以确保只有正确的功能蛋白和膜蛋白分泌^[59],以参与到 ER 应激过程中促进了多种细胞的增殖。现有研究^[60]表明,在肝细胞增生过程中,ER 应激是不可或缺的过程。对于找到 ER 应激过程中促进和控制肝细胞增生的潜在通路和位点对于临床肝癌手术和治疗具有重大意义,因此也成为了本领域中的热点研究。在急性肝损伤的过程中,ER 应激持续存在被证明是细胞维持正常功能及促进肝细胞恢复所必需的^[61]。在增生的肝脏中,有持续存在的 IRE1 α 的表达、活化的 ATF6、磷酸化的 eIF2 α 、GRP78/BIP 的表达上调,均体现了肝细胞增殖过程中 ER 应激的重要作用^[60]。而当持续存在 ER 应激时,细胞能通过 PERK 通路和 IRE1 α 信号通路激活相应的 CHOP 机制或减少蛋白合成降低 ER 负荷而减弱 ER 应激^[62-63],以终止外界持续存在的损伤并维持机体的正常功能。

4 小结与展望

尽管目前发现 ER 应激在多种细胞的增殖、分化以及肿瘤的发生、发展、新生血管形成等多方面都有着密切联系,但很多问题尚未明确,如 ER 应激促进细胞增殖和细胞凋亡的平衡点及其相关的机制、ER 应激在细胞增殖终止过程中扮演的角色等。相信随着研究的深入,其对于细胞增殖的调控将日渐明朗,也将对科研研究中细胞增殖点调控点的选择提供参考,从而为揭示细胞增殖、器官损伤后修复再生的秘密奠定基础。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们无相互竞争的利益。

作者贡献声明:龚奇在戴朝六的指导下负责对相关文献进行综述、完成文章撰写及修稿;戴朝六负责了本文的校验和修改。

参考文献

- Schröder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74: 739-789.
- Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(12): 1013-1030.
- Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, *et al*. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep*, 2006, 7(9): 880-885.
- Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2656-2664.
- Liu MQ, Chen Z, Chen LX. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4): 425-443.
- Schönthal AH. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. *Scientifica (Cairo)*, 2012, 2012: 857516.
- Amin-Wetzel N, Saunders RA, Kamphuis MJ, *et al*. A J-protein co-chaperone recruits BiP to monomerize IRE1 and repress the unfolded protein response. *Cell*, 2017, 171(7): 1625-1637.e13.
- Lynch JM, Maillet M, Vanhoutte D, *et al*. A thrombospondin-dependent pathway for a protective ER stress response. *Cell*, 2012, 149(6): 1257-1268.
- Remondelli P, Renna M. The endoplasmic reticulum unfolded protein response in neurodegenerative disorders and its potential therapeutic significance. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 187.
- Promlek T, Ishiwata-Kimata Y, Shido M, *et al*. Membrane aberrancy and unfolded proteins activate the endoplasmic reticulum stress sensor Ire1 in different ways. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(18): 3520-3532.
- Teske BF, Wek SA, Bunpo P, *et al*. The eIF2 kinase PERK and the integrated stress response facilitate activation of ATF6 during endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(22): 4390-4405.
- Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, *et al*. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(6): 326-332.
- Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control. *Molecular cell*, 2018, 69(2): 169-81.
- Tadros S, Shukla SK, King RJ, *et al*. De novo lipid synthesis facilitates gemcitabine resistance through endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2017, 77(20): 5503-5517.
- Thivolet C, Vial G, Cassel R, *et al*. Reduction of endoplasmic reticulum-mitochondria interactions in beta cells from patients with type 2 diabetes. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0182027.
- Li Y, Chen Y, Huang H, *et al*. Autophagy mediated by endoplasmic reticulum stress enhances the caffeine-induced apoptosis of hepatic stellate cells. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1405-1414.
- Tufanli O, Telkoparan Akillilar P, Acosta-Alvarez D, *et al*. Targeting IRE1 with small molecules counteracts progression of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(8): E1395-E1404.
- Abdullah A, Ravanan P. The unknown face of IRE1 α -Beyond ER stress. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(5): 359-368.
- Greenman C, Stephens P, Smith R, *et al*. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*, 2007, 446(7132): 153-158.
- Martino MB, Jones L, Brighton B, *et al*. The ER stress transducer IRE1 β is required for airway epithelial mucin production. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(3): 639-654.
- Sepulveda D, Rojas-Rivera D, Rodríguez DA, *et al*. Interactome screening identifies the ER luminal chaperone Hsp47 as a regulator of the unfolded protein response transducer IRE1 α . *Mol Cell*, 2018, 69(2): 238-252.e7.
- Bae D, Moore KA, Mella JM, *et al*. Degradation of Blos1 mRNA by

- IRE1 repositions lysosomes and protects cells from stress. *J Cell Biol*, 2019, 218(4): 1118-1127.
- 23 Cnop M, Toivonen S, Igoillo-Esteve M, *et al.* Endoplasmic reticulum stress and eIF2 α phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic β cells. *Mol Metab*, 2017, 6(9): 1024-1039.
- 24 Holcik M, Sonenberg N. Translational control in stress and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(4): 318-327.
- 25 Hinnebusch AG, Lorsch JR. The mechanism of eukaryotic translation initiation: new insights and challenges. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(10): pii: a011544.
- 26 Jiang HY, Wek SA, McGrath BC, *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): 5651-5663.
- 27 Jiang HY, Wek RC. GCN2 phosphorylation of eIF2alpha activates NF-kappaB in response to UV irradiation. *Biochem J*, 2005, 385(Pt 2): 371-380.
- 28 Qiao Q, Sun C, Han C, *et al.* Endoplasmic reticulum stress pathway PERK-eIF2 α confers radioresistance in oropharyngeal carcinoma by activating NF- κ B. *Cancer Sci*, 2017, 108(7): 1421-1431.
- 29 Hillary RF, FitzGerald U. A lifetime of stress: ATF6 in development and homeostasis. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 48.
- 30 Belmont PJ, Chen WJ, San Pedro MN, *et al.* Roles for endoplasmic reticulum-associated degradation and the novel endoplasmic reticulum stress response gene Derlin-3 in the ischemic heart. *Circ Res*, 2010, 106(2): 307-316.
- 31 Sarvani C, Sireesh D, Ramkumar KM. Unraveling the role of ER stress inhibitors in the context of metabolic diseases. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 412-421.
- 32 Almanza A, Carlesso A, Chintha C, *et al.* Endoplasmic reticulum stress signalling—from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J*, 2019, 286(2): 241-278.
- 33 Lin L, Liu A, Peng Z, *et al.* STAT3 is necessary for proliferation and survival in colon cancer-initiating cells. *Cancer Res*, 2011, 71(23): 7226-7237.
- 34 Chen C, Zhang X. IRE1 α -XBP1 pathway promotes melanoma progression by regulating IL-6/STAT3 signaling. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 42.
- 35 Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5): 475-487.
- 36 Nechemia-Arbely Y, Shriki A, Denz U, *et al.* Early hepatocyte DNA synthetic response posthepatectomy is modulated by IL-6 trans-signaling and PI3K/AKT activation. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 922-929.
- 37 Drucker C, Gewiese J, Malchow S, *et al.* Impact of interleukin-6 classic- and trans-signaling on liver damage and regeneration. *J Autoimmun*, 2010, 34(1): 29-37.
- 38 Tabas I. The role of endoplasmic reticulum stress in the progression of atherosclerosis. *Circ Res*, 2010, 107(7): 839-850.
- 39 Espada S, Stavik B, Holm S, *et al.* Tissue factor pathway inhibitor attenuates ER stress-induced inflammation in human M2-polarized macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2): 442-448.
- 40 Bockhorn M, Goralski M, Prokofiev D, *et al.* VEGF is important for early liver regeneration after partial hepatectomy. *J Surg Res*, 2007, 138(2): 291-299.
- 41 Shimizu H, Mitsuhashi N, Ohtsuka M, *et al.* Vascular endothelial growth factor and angiopoietins regulate sinusoidal regeneration and remodeling after partial hepatectomy in rats. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(46): 7254-7260.
- 42 Takayanagi T, Kawai T, Forrester SJ, *et al.* Role of epidermal growth factor receptor and endoplasmic reticulum stress in vascular remodeling induced by angiotensin II. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1349-1355.
- 43 Nakagawa H, Murata Y, Koyama K, *et al.* Identification of a brain-specific APC homologue, APCL, and its interaction with beta-catenin. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5176-5181.
- 44 Rashid F, Awan HM, Shah A, *et al.* Induction of miR-3648 upon ER stress and its regulatory role in cell proliferation. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): pii: E1375.
- 45 Wang L, Ryoo HD, Qi Y, *et al.* PERK limits drosophila lifespan by promoting intestinal stem cell proliferation in response to ER stress. *PLoS Genet*, 2015, 11(5): e1005220.
- 46 Heijmans J, van Lidth de Jeude JF, Koo BK, *et al.* ER stress causes rapid loss of intestinal epithelial stemness through activation of the unfolded protein response. *Cell Rep*, 2013, 3(4): 1128-1139.
- 47 Wang L, Zeng X, Ryoo HD, *et al.* Integration of UPRER and oxidative stress signaling in the control of intestinal stem cell proliferation. *PLoS Genet*, 2014, 10(8): e1004568.
- 48 Relaix F, Zammit PS. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development*, 2012, 139(16): 2845-2856.
- 49 Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 23-67.
- 50 Dumont NA, Wang YX, Rudnicki MA. Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function. *Development*, 2015, 142(9): 1572-1581.
- 51 Brack AS, Muñoz-Cánoves P. The ins and outs of muscle stem cell aging. *Skelet Muscle*, 2016, 6: 1.
- 52 Xiong G, Hindi SM, Mann AK, *et al.* The PERK arm of the unfolded protein response regulates satellite cell-mediated skeletal muscle regeneration. *Elife*, 2017, 6: pii: e22871.
- 53 Cosgrove BD, Gilbert PM, Porpiglia E, *et al.* Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. *Nat Med*, 2014, 20(3): 255-264.
- 54 Bernet JD, Doles JD, Hall JK, *et al.* p38 MAPK signaling underlies a cell-autonomous loss of stem cell self-renewal in skeletal muscle of aged mice. *Nat Med*, 2014, 20(3): 265-271.
- 55 Szabat M, Kalynyak TB, Lim GE, *et al.* Musashi expression in β -cells coordinates insulin expression, apoptosis and proliferation in response to endoplasmic reticulum stress in diabetes. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e232.
- 56 Jeffrey KD, Alejandro EU, Luciani DS, *et al.* Carboxypeptidase E mediates palmitate-induced beta-cell ER stress and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(24): 8452-8457.
- 57 Xu T, Yang L, Yan C, *et al.* The IRE1 α -XBP1 pathway regulates metabolic stress-induced compensatory proliferation of pancreatic β -cells. *Cell Res*, 2014, 24(9): 1137-1140.
- 58 Graham JB, Canniff NP, Hebert DN. TPR-containing proteins control protein organization and homeostasis for the endoplasmic reticulum. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54(2): 103-118.
- 59 Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(3): 396-413.
- 60 Liu Y, Shao M, Wu Y, *et al.* Role for the endoplasmic reticulum

- stress sensor IRE1 α in liver regenerative responses. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 590-598.
- 61 Argemí J, Kress TR, Chang HCY, *et al*. X-box binding protein 1 regulates unfolded protein, acute-phase, and DNA damage responses during regeneration of mouse liver. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 1203-1216.e15.
- 62 Walter F, Schmid J, Düssmann H, *et al*. Imaging of single cell responses to ER stress indicates that the relative dynamics of IRE1/XBP1 and PERK/ATF4 signalling rather than a switch between signalling branches determine cell survival. *Cell Death Differ*, 2015, 22(9): 1502-1516.
- 63 Shore GC, Papa FR, Oakes SA. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(2): 143-149.

收稿日期: 2019-05-14 修回日期: 2019-09-04
本文编辑: 蒲素清