

基因突变、氧化应激、细胞能量代谢紊乱等都会使蛋白质的正确折叠发生障碍，引发内质网应激反应，持续应激最终导致细胞的凋亡，这一现象在神经系统中尤为明显。开展内质网应激及其调控研究不但对相关儿童疾病的认识和治疗具有启示，同时对探索老年痴呆症早期发病机制也具有一定的启示。

——吴晔

内质网应激后未折叠蛋白反应在神经退行性疾病发病机制中的作用*

陈娜 代丽芳 姜玉武 吴晔**

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

摘要 内质网(endoplasmic reticulum, ER)负责蛋白质的正确折叠。当 ER 受到干扰, 细胞内未折叠或错误折叠蛋白蓄积增多, 引发 ER 应激, 激活未折叠蛋白反应(UPR)来改变细胞的转录翻译水平, 其目的是为了增加 ER 的蛋白质折叠能力、减轻细胞的损伤。然而, 持续的 ER 应激会使细胞走向凋亡。UPR 由 3 条内质网跨膜受体介导, 分别是 PERK(PKR-like endoplasmic reticulum kinase)、ATF6(activating transcription factor6)以及 IRE1(inositol requiring enzyme 1)。首先激活的 PERK 通过将真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α) 磷酸化来减少下游蛋白质的翻译, 而磷酸化的 eIF2 α 促使 ATF4 (activating transcription factor4)以及一些下游分子的翻译。随后激活的 ATF6 以及 IRE1 共同参与 ER 应激。目前 ER 应激与一些神经退行性疾病发病机制的关联研究主要集中在阿尔茨海默病、帕金森病、白质消融性白质脑病、佩梅病、腓骨肌萎缩症以及 CAG 三核苷酸重复所致的亨廷顿病、脊髓小脑共济失调等。

关键词 内质网应激, 未折叠蛋白反应, 神经退行性疾病, 遗传性白质脑病

学科分类号 R74

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00097

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是分泌蛋白质、膜结合蛋白以及一些细胞器靶蛋白合成和折叠的场所^[1]。目前已知内质网中参与蛋白质折叠的主要分子伴侣有 3 类: 热休克蛋白家族(HSP)的糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, Grp78), 又称为免疫球蛋白重链结合蛋白(immunoglobulin binding protein, BiP); 外源凝集素类的钙联接蛋白/钙网织蛋白(CNX/CRT); 以及蛋白质二硫化物异构酶家族中的巯基氧化还原酶^[2]。内质网对蛋白质的折叠能力与新合成的蛋白质量总是处于动态平衡^[3]。当未折叠的多肽链超过了内质网的处理能力时, 内质网中未折叠蛋白蓄积, 通过位于内质网膜

上的跨膜传感器激活胞液中的信号级联反应以减少蛋白质的翻译合成^[4], 这一过程称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[5]。UPR 主要由 3 种内质网跨膜受体介导: PERK(PKR-like endoplasmic reticulum kinase)、ATF6(activating transcription factor6)以及 IRE1(inositol requiring enzyme 1)(图 1)。UPR 既可以使蛋白质合成减少以

* 国家自然科学基金(81171065)和教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-83573238, E-mail: dryewu@263.net

收稿日期: 2012-02-26, 接受日期: 2012-07-11

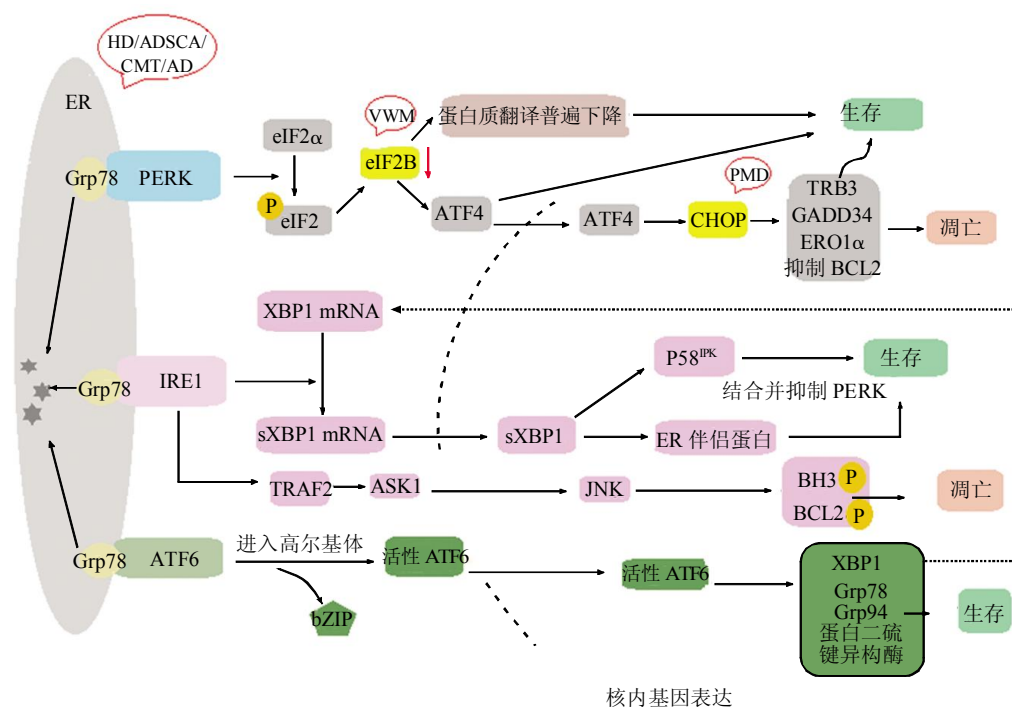


Fig. 1 The UPR pathway, triggered by ER stress

图1 ER 应激诱导的 UPR 通路

当 ER 应激发生时, Grp78 与大量的未折叠蛋白结合, 并与 PERK、IRE1、ATF6 分离, 3 条通路因此激活. a. PERK 将 eIF2 α 磷酸化, 磷酸化的 eIF2 是通过抑制 eIF2B 而使蛋白质翻译下降, 以减少未折叠蛋白的产生, 促进细胞生存. 同时还可以促使 ATF4 表达, ATF4 进入细胞核内, 诱导 CHOP 表达, 然后促进 TRB3、GADD34、ERO1 α 表达, 抑制 BCL2 表达, 促使细胞凋亡, 但其中 TRB3 可通过负反馈抑制 CHOP 而抗凋亡. b. IRE1 可将无活性的 XBP1 mRNA 剪切为有活性的 sXBP1, 后者进入核内诱导翻译 ER 伴侣蛋白和 P58^{IPK}, 二者都可以促使细胞生存. IRE1 还可以通过 IRE1-TRAF2-ASK1 通路激活 JNK 引起细胞凋亡. c. ATF6 进入高尔基体内, 裂解、释放 bZIP, 成为活性形式, 进入核内, 激活 XBP1、CHOP、Grp78、Grp94、蛋白质二硫键异构酶而促进细胞生存. VWM 的致病基因是由于 EIF2B 突变所致, PMD/HD/ADSCA/CMT/AD 均存在 ER 应激反应.

减轻 ER 应激, 也可以激活凋亡信号通路而使细胞走向凋亡. 另外, 细胞还可启动内质网相关的蛋白降解途径 (ER-associated protein degradation, ERAD) 来清除错误折叠的蛋白质^[9]. 近年来内质网应激在神经变性病中的作用逐渐被认识, 相关研究主要集中在一些神经变性病如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)以及一些遗传性白质脑病(白质消融性白质脑病(VWM)以及佩梅病(PMD))、腓骨肌萎缩症(CMT), 以及三核苷酸重复所致的亨廷顿病(HD)、脊髓小脑共济失调(ADSCA)等.

1 UPR 的三条通路

首先是 PERK 通路的激活: 正常情况下 Grp78 与 PERK、IRE1 处于结合状态. 当内质网应激时, 大量未折叠蛋白与 Grp78 蛋白结合, 从而导致其与

PERK、IRE1 分离^[7], 启动激酶二聚化与自身磷酸化, PERK 途径即被激活. PERK 具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性, 可将真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α) 第 51 位丝氨酸磷酸化, 从而抑制真核翻译起始因子 2B (eIF2B) 的活性, 进而抑制了翻译启动复合物 eIF2-GTP-Met-tRNA^{iMet} 的形成使蛋白质合成受阻. 其目的是减轻内质网的蛋白质合成负荷, 使细胞得以生存. 但持续的 ER 应激可激活具有上游开放读码框架基因的 5'非翻译区调控序列而绕过 eIF2 α 依赖的蛋白质翻译障碍^[9]. ATF4 即是其中之一, 它编码一种 cAMP 反应元件结合转录因子(C/EBP), 既可促进细胞生存, 也以促进细胞凋亡. 其促生存作用通过诱导参与氨基酸代谢、氧化还原反应、应激反应和蛋白质分泌反应的基因表达^[9], 以及激活 ATF6 而实现^[9]. 其促凋亡是通过诱导 CHOP(C/EBP homologous protein), 又称 GADD153(growth-arrest-

and DNA-damage inducible gene153), 基因转录水平增加来实现. CHOP 是从生存到凋亡的重要信号分子^[10].

其次是 ATF6 通路的激活: 作为 ER 应激感受器, ATF6 是编码胞浆内亮氨酸拉链(bZIP)转录因子的 II 型转膜域蛋白质. 当内质网蛋白质折叠受阻后, ATF6 与 BiP 蛋白分离, 进入高尔基体内裂解释放 bZIP, 成为有活性的形式. 随后 ATF6 进入细胞核内, 与定位于 UPR 靶基因启动子区的 ER 应激反应元件(ER stress response elements, ERSEs) 和未折叠蛋白反应元件(unfolded protein response elements, UPRs)结合^[11], 促进分子伴侣 Grp78、Grp94、蛋白质二硫键异构酶、CHOP 和转录因子 XBP1(X box-binding protein1)的表达. 目前认为 ATF6 通路主要起促生存作用.

最后是 IRE1 通路的激活: IRE1 具有核酸内切酶活性, 激活后可以移去 XBP1mRNA 上 26 个位于内含子的核苷酸, 使之成为有活性的 sXBP1, 进而促进 ER 分子伴侣和 P58^{IPK} 表达. P58^{IPK} 结合并抑制 PERK, 从而解除对蛋白质翻译的抑制作用^[12], 这可能意味着 UPR 的结束, 此时 ER 可能恢复正常功能, 细胞存活. 但如果应激持续存在, 解除 PERK 介导的蛋白质翻译抑制作用将促进凋亡发生. IRE1 还可以通过激活激酶通路促进细胞凋亡, 主要通过招募 ASK1 (apoptosis signal regulating kinase) 和 JNK (c-Jun N-terminal kinase)^[1]. 实验证明, Ask1^{-/-}小鼠的神经元可以抵抗致死性的 ER 应激, 而 ASK1 的过表达可以诱导凋亡的发生^[13-14].

2 内质网应激后的 UPR 在神经变性病中的作用

少突胶质细胞和施万细胞分别构成中枢和外周神经纤维的髓鞘. 髓鞘既有绝缘作用, 又可使动作电位传导速度加快. 上述两种细胞需要合成大量的髓鞘蛋白, 因此对内外界干扰非常敏感, 持续的 ER 应激可以通过 UPR 激活凋亡信号通路, 这可能与一些神经退行性疾病的发生机制有关^[15-17].

2.1 PERK 通路参与为主的白质消融性白质脑病

遗传性白质脑病是儿童期起病、以大脑白质受累为主的一类疾病. 通常表现为进行性运动智力倒退、视听障碍, 可伴惊厥, 常导致早期死亡, 目前无特效治疗. 白质消融性白质脑病(leukoencephalopathy with vanishing white matter, VWM)又称为儿童共济失调伴中枢神经系统髓鞘化

不良 (childhood ataxia with central nervous system hypomyelination, CACH)(OMIM#603896)是儿童期起病的常见遗传性白质脑病之一, 属常染色体隐性遗传. 起病年龄可早至胎儿期或晚至成年期, 以 1~5 岁发病最为多见, 多于发病后 2~5 年死亡. 该病具有独特的临床特征: a. 遇发热、轻微头部外伤或突然惊吓常导致病情明显加重, 甚至导致死亡, 部分患者可逐渐缓解, 因此临床常呈现进行性倒退性病程中伴发作性加重的病程特点; b. 大脑白质病变显著重于其他遗传性白质脑病, 表现为大脑白质的进行性液化, 最终被脑脊液所代替, 即“白质消融”. 该病的致病基因于 2001 年被确定为 EIF2B1~5. 该基因编码的蛋白质有 5 个亚单位 eIF2B $\alpha \sim \epsilon$. EIF2B1~5 中任一基因突变均可导致发病^[18]. 该病也是人类第一个已知由于真核细胞蛋白质翻译启动异常所导致的人类遗传病. eIF2B 具有鸟苷酸转移酶(GEF)活性, 使 eIF2 从无活性的 GDP 结合形式变成有活性的 GTP 结合形式(图 1), 从而形成翻译启动前复合物(eIF2-GTP-Met-tRNAi^{Met}), 确保翻译启动过程的不断进行, 这一过程是蛋白质翻译的限速过程^[18]. VWM 中 eIF2B 突变导致其 GEF 活性不同程度下降. eIF2B 恰是前述 UPR 中 PERK-eIF2-ATF4-CHOP 通路上的关键分子, PERK 通路的激活, 是通过 eIF2 磷酸化抑制 eIF2B 从而抑制蛋白质翻译过程, 并激活 ATF4-CHOP 等下游基因的表达. 而 VWM 患者的 eIF2B 突变细胞在基础状态下即存在 eIF2B 活性降低^[19], 因此可能无需 PERK-eIF2 α 作用即可导致下游 ATF4-CHOP 等基因的表达增加, 即在基础状态下可能即存在 UPR 相关基因高表达, 并可能存在细胞凋亡. ER 应激发生时, PERK 激活导致 eIF2 磷酸化, 进而抑制 eIF2B 活性, 使本已低活性的 eIF2B 功能进一步降低, 导致 ATF4-CHOP 水平的进一步增高, 同时还可通过 IRE1 等其他 UPR 通路导致细胞发生凋亡. 一些研究为上述推论提供了线索: a. eIF2B 突变患者尸解脑白质中可见 ATF4、GADD34、CHOP 和 ATF6 水平的增高, 且这种现象在少突胶质细胞和星形胶质细胞最为明显^[20-21]; b. 一项利用大鼠来源的胶质细胞系进行的研究表明, 转染 eIF2B ϵ -p. R195H 突变质粒可导致该细胞在静息状态下 ATF4 及下游基因表达的高水平, 以及在 ER 应激诱导后的过度反应^[22]. 因此, VWM 患儿遇感染易出现病情加重可能与 eIF2B 突变导致胶质细胞对于 ER 应激的敏感性增加有关.

2.2 佩梅病与内质网应激

佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD)是一种X连锁隐性遗传的白质脑病,由位于Xq22.2的蛋白脂蛋白1(proteolipid protein 1)的编码基因PLP1的重复、缺失或点突变引起^[23-25],其中重复突变占60%~70%^[26]。临床表现为运动发育落后渐出现倒退、眼球震颤、肌张力低下、还可伴有认知功能损害和锥体外系异常表现,婴儿期起病的经典型最常见,头颅核磁共振成像(MRI)提示大脑髓鞘发育显著落后或未发育^[27]。PLP1是大脑髓鞘蛋白的主要成分,占50%~70%。PLP1的重复及点突变为功能获得性突变(gain of function mutation),临床表型较重,而丧失功能的缺失突变的表型反而较轻,这提示该病的发病并非主要与PLP1蛋白的减少有关^[28]。一些研究表明,突变的PLP1蛋白无法在ER中被正确折叠并转运,导致其蓄积并激活UPR,引起少突胶质细胞的凋亡^[29]。通过将含有PLP1错义突变的质粒转染COS-7细胞,使其内质网中表达PLP突变蛋白,与转染野生型PLP1质粒对照,检测到ER应激的一些标志物CHOP、Grp78以及ATF3的表达增加。在PLP1突变小鼠大脑的少突胶质细胞核中发现CHOP升高,也提示发生了ER应激^[30]。

2.3 三核苷酸CAG重复序列扩增性疾病中的错误蛋白质堆积

三核苷酸拷贝数的扩增或突变发生在世代传递过程中,由于拷贝数在世代间的改变,所以被称为动态突变,由于拷贝数的多态性引起疾病的发生。包括亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、常染色体显性遗传的脊髓小脑共济失调(autosomal dominant spinocerebellar ataxia, ADSCA)等。HD是在成人中常见的神经退行性疾病之一。其临床特点为肌张力不全、舞蹈、肌阵挛、精神症状及进行性痴呆,影像学常表现为尾状核头萎缩。HD的分子遗传机制是由于IT15基因5'端CAG重复序列异常增加所致。该基因位于4p16.3,编码Huntington蛋白(Htt)。CAG重复序列异常扩增可致PolyQ(多聚谷氨酰胺)的病理性延长进而使得突变的亨廷顿蛋白(mHtt)在神经元内堆积。有研究表明,mHtt可以激活ER应激。在111个PolyQ敲入(knock-in)的小鼠纹状体神经元中,Grp78可与未折叠或错误折叠的蛋白质结合,导致在应激状态下游离的Grp78明显增加,使得mHtt的纹状体神经元内Grp78迁移率明显下降。表达mHtt的细胞对

分泌途径中错误折叠的蛋白质极度敏感,削弱了细胞本身对错误折叠蛋白逆转的能力,使ER应激的阈值降低,从而增加了细胞对刺激的敏感性,随后细胞出现凋亡^[31]。ADSCA包括SCA1~21亚型^[32]。其中SCA3为常见类型之一。临床主要表现为进行性共济失调,可伴有锥体外系症状、视听障碍以及锥体束受累。虽然Hubener等^[33]在研究SCA3小鼠模型ataxin-3^{Q40}时未发现ER中有急性应激反应,但是他们却发现在杂合小鼠模型中CHOP和Grp78的mRNA表达有上调,提示ER的慢性应激反应。

2.4 干扰分泌途径引起的腓骨肌萎缩症

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)又称遗传性运动感觉神经病(hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN),是一类常见的周围神经单基因遗传病,包括多种临床病理类型的慢性进行性周围神经变性。主要表现为进行性四肢肌无力、肌肉萎缩、足部畸形、腱反射消失以及日益明显的感觉和植物神经症状。遗传方式多样,包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和X连锁遗传。其中常染色体显性遗传的CMT I型最常见,包括CMT1A、CMT1B和CMT1C,是由于编码施万细胞髓鞘蛋白的基因突变所导致,以周围神经脱髓鞘表现为主。CMT1B是由于髓鞘糖蛋白P0(MPZ/P0)突变所致,其中第63位丝氨酸缺失(P0S63del)的蛋白质会在ER中堆积。MPZ是周围神经髓鞘的重要构成。研究表明MPZ的突变可引起施万细胞的ER应激反应^[34-35]。Trembler-J CMTD小鼠模型中此突变可扰乱MPZ β 链C端的疏水性,使突变蛋白在施万细胞的ER中滞留,导致施万细胞内UPR激活^[34]。CMT1A与周围神经髓鞘蛋白22(PMP22)基因拷贝数重复有关。PMP22是一种在外周神经系统髓鞘中含量丰富的膜蛋白,其在施万细胞的发育和再生中起作用,并且对于髓鞘的形成和维持也很重要。PMP22基因拷贝数改变可导致膜蛋白表达增高,这对施万细胞的髓鞘化具有毒性作用。研究表明,用姜黄素化合物处理后可以提升错误折叠的蛋白质从内质网转运到浆膜,明显缓解施万细胞的凋亡并且改善由p.leu16Pro的突变导致小鼠的神经病理学表型^[36]。

2.5 ER应激与阿尔茨海默病的早期发病

在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病人大脑中可见老年斑(senile plaques, SP)、神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)、海马和皮层

等脑区的神经元缺失. 在 AD 早期发病机理的研究中发现, 当细胞受到饥饿、缺血和氧化应激时, 内质网中蛋白质的合成与成熟受阻, 错误折叠的蛋白质在 ER 中蓄积后可引起氧化应激和代谢紊乱, 同时伴有蛋白酶体活性的降低. 为了避免更大程度上的组织坏死, UPR 途径被激活. 通过一些分子伴侣如 Bip/Grp78 将其重新折叠, 或者通过 PERK 通路将 eIF2 α 磷酸化以抑制蛋白质的合成, 也可通过磷酸化 JNK 和激活定位于 ER 的 caspase-4/12 使细胞走向凋亡. SP 与 AD 的发生和发展密切相关, 其主要成分是 β -淀粉样蛋白(beta-amyloid, A β), A β 蛋白是由淀粉样前体蛋白(APP)通过激活 β -分泌酶和 γ -分泌酶剪切而成. APP 属于跨膜蛋白, 需要在内质网中进行折叠与修饰, 然后通过高尔基复合体运送到细胞膜外被溶酶体吞噬. γ -分泌酶可产生不同长度的 A β , 最常产生的是 β -40 和 β -42, 而 SP 中最多的蛋白质是 A β -42 蛋白. A β 可以引起 ER 应激及其介导的细胞凋亡, 用 A β 处理过的小鼠神经元, 其 caspase-12 剪切体增多、LDH 释放增加, 并且在 AD 病人死后的脑内海马区、相关边缘系统以及下顶叶其蛋白酶体活性下降^[37]. 早老蛋白(presenilin protein)是 γ -分泌酶复合体的成分之一, 广泛表达于内质网和高尔基体, 并主要影响 ER 应激中的 IRE1 和 PERK 通路, 在 AD 病人死后的脑组织中发现 PERK 通路是处于激活状态的, 而早老蛋白突变后可以通过 PERK 通路中 eIF2 α 磷酸化增加以减少蛋白蓄积^[38], 故 PERK 通路对 AD 发病的作用尚待进一步研究.

3 展 望

神经退行性疾病是一大类疾病的统称, 其发病因素和机制十分复杂, 基因变异^[39-40]、表观遗传学^[41]、内外环境因素^[42-43]、蛋白质异常修饰及在脑内的沉积^[44-45]、神经营养及可塑性改变^[46-47]、氧化应激^[48-49]、离子通道^[50]、金属离子代谢^[51]及能量代谢紊乱^[52]都可导致其发生, 但细胞内质网应激后的未折叠蛋白反应(UPR)作为细胞应激后的反应, 既有保护作用, 又有致凋亡作用, 在不同疾病中的角色各不相同. 但总体上来说, 都是通过上调与蛋白质折叠有关的分子伴侣、使 eIF2 α 磷酸化从而减少蛋白质的合成而发挥保护作用. 但当 ER 应激持续发生时, 为了避免更大程度的组织损伤, 使内质网负荷过重的部分细胞走向凋亡. 综上所述, UPR 可能在多种遗传性神经变性病的发生和疾病进展中

起到一定作用, 但其确切的作用机制远未阐明. 通过进一步对 UPR 各通路在上述疾病中的作用进行研究, 将可能作为切入点, 为此类疾病的临床干预提供理论依据.

参 考 文 献

- [1] Szegezdi E, Logue S E, Gorman A M, *et al.* Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep*, 2006, **7**(9): 880-885
- [2] Trombetta E S, Parodi A J. Quality control and protein folding in the secretory pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2003, **19**: 649-676
- [3] Schroder M, Kaufman R J. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem*, 2005, **74**: 739-789
- [4] Harding H P, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature*, 1999, **397**(6716): 271-274
- [5] Wiseman R L, Haynes C M, Ron D. SnapShot: The unfolded protein response. *Cell*, 2010, **140**(4): 590
- [6] Travers K J, Patil C K, Wodicka L, *et al.* Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell*, 2000, **101**(3): 249-258
- [7] 李 明, 丁 健, 缪泽鸿. 未折叠蛋白反应的信号转导. *生命科学*, 2008(2): 246-252
Li M, Ding J, Miao Z H. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2008(2): 246-252
- [8] Harding H P, Zhang Y, Zeng H, *et al.* An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*, 2003, **11**(3): 619-633
- [9] Teske B F, Wek S A, 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
- [10] Zinszner H, Kuroda M, Wang X, *et al.* CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev*, 1998, **12**(7): 982-995
- [11] Adachi Y, Yamamoto K, Okada T, *et al.* ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct*, 2008, **33**(1): 75-89
- [12] Yan W, Frank C L, Korth M J, *et al.* Control of PERK eIF2 α kinase activity by the endoplasmic reticulum stress-induced molecular chaperone P58IPK. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(25): 15920-15925
- [13] Hatai T, Matsuzawa A, Inoshita S, *et al.* Execution of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation. *J Biol Chem*, 2000, **275**(34): 26576-26581
- [14] Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, *et al.* ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev*, 2002, **16** (11): 1345-1355

- [15] Dimcheff D E, Askovic S, Baker A H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress is a determinant of retrovirus-induced spongiform neurodegeneration. *J Virol*, 2003, **77**(23): 12617–12629
- [16] Davis R L, Shrimpton A E, Holohan P D, *et al.* Familial dementia caused by polymerization of mutant neuroserpin. *Nature*, 1999, **401**(6751): 376–379
- [17] Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, *et al.* Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature*, 2000, **403**(6765): 98–103
- [18] van der Knaap M S, Pronk J C, Scheper G C. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol*, 2006, **5**(5): 413–423
- [19] Horzinski L, Kantor L, Huyghe A, *et al.* Evaluation of the endoplasmic reticulum-stress response in eIF2B-mutated lymphocytes and lymphoblasts from CACH/VWM patients. *BMC Neurol*, 2010, **10**: 94
- [20] van der Voorn J P, van Kollenburg B, Bertrand G, *et al.* The unfolded protein response in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, **64**(9): 770–775
- [21] van Kollenburg B, van Dijk J, Garbern J, *et al.* Glia-specific activation of all pathways of the unfolded protein response in vanishing white matter disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, **65**(7): 707–715
- [22] Kantor L, Pinchasi D, Mintz M, *et al.* A point mutation in translation initiation factor 2B leads to a continuous hyper stress state in oligodendroglial-derived cells. *PLoS One*, 2008, **3** (11): e3783
- [23] Gencic S, Abuelo D, Ambler M, *et al.* Pelizaeus-Merzbacher disease: an X-linked neurologic disorder of myelin metabolism with a novel mutation in the gene encoding proteolipid protein. *Am J Hum Genet*, 1989, **45**(3): 435–442
- [24] Hudson L D, Puckett C, Berndt J, *et al.* Mutation of the proteolipid protein gene PLP in a human X chromosome-linked myelin disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**(20): 8128–8131
- [25] Raskind W H, Williams C A, Hudson L D, *et al.* Complete deletion of the proteolipid protein gene (PLP) in a family with X-linked Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Hum Genet*, 1991, **49** (6): 1355–1360
- [26] Hurst S, Garbern J, Trepanier A, *et al.* Quantifying the carrier female phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Genet Med*, 2006, **8**(6): 371–378
- [27] Garbern J, Cambi F, Shy M, *et al.* The molecular pathogenesis of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Arch Neurol*, 1999, **56**(10): 1210–1214
- [28] Roboti P, Swanton E, High S. Differences in endoplasmic-reticulum quality control determine the cellular response to disease-associated mutants of proteolipid protein. *J Cell Sci*, 2009, **122**(Pt 21): 3942–3953
- [29] Southwood C, Gow A. Molecular pathways of oligodendrocyte apoptosis revealed by mutations in the proteolipid protein gene. *Microsc Res Tech*, 2001, **52**(6): 700–708
- [30] Southwood C M, Garbern J, Jiang W, *et al.* The unfolded protein response modulates disease severity in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neuron*, 2002, **36**(4): 585–596
- [31] Lajoie P, Snapp E L. Changes in BiP availability reveal hypersensitivity to acute endoplasmic reticulum stress in cells expressing mutant huntingtin. *J Cell Sci*, 2011, **24**(Pt 19): 3332–3343
- [32] Whaley N R, Fujioka S, Wszolek Z K. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, **6**: 33
- [33] Hubener J, Vauti F, Funke C, *et al.* N-terminal ataxin-3 causes neurological symptoms with inclusions, endoplasmic reticulum stress and ribosomal dislocation. *Brain*, 2011, **134** (Pt 7): 1925–1942
- [34] Wrabetz L, D'Antonio M, Pennuto M, *et al.* Different intracellular pathomechanisms produce diverse Myelin Protein Zero neuropathies in transgenic mice. *J Neurosci*, 2006, **26** (8): 2358–2368
- [35] Pennuto M, Tinelli E, Malaguti M, *et al.* Ablation of the UPR-mediator CHOP restores motor function and reduces demyelination in Charcot-Marie-Tooth 1B mice. *Neuron*, 2008, **57**(3): 393–405
- [36] Sakakura M, Hadziselimovic A, Wang Z, *et al.* Structural basis for the Trembler-J phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease. *Structure*, 2011, **19**(8): 1160–1169
- [37] Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y, *et al.* Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol*, 2004, **165**(3): 347–356
- [38] Hoozemans J J, van Haastert E S, Nijholt D A, *et al.* The unfolded protein response is activated in pretangle neurons in Alzheimer's disease hippocampus. *Am J Pathol*, 2009, **174**(4): 1241–1251
- [39] Zhou J. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348–355
- [40] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54–62
- [41] Tong Z, Han C, Luo W, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *Age (Dordr)*, 2012
- [42] He R, Lu J, Miao J. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399–1404
- [43] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine for maldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 31–41
- [44] Liu Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated {alpha}-synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol*, 2011, **3**(4): 239–249
- [45] 许玉霞, 王洪权, 赵红, 等. 海马注射 β -淀粉样蛋白前体蛋白抗体诱导神经元的退行性变及学习记忆障碍(英文). *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(10): 908–918
- Xu Y X, Wang H Q, Zhao H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(10): 908–918
- [46] Zhang X, Poo M M. Progress in neural plasticity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 322–329
- [47] Yuan X. Axon guidance and neuronal migration research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 304–314
- [48] Zhang M, Zhao Z, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress

- markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112–124
- [49] Sun P, Zhang Q, Han J, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 223–228
- [50] Wang Y, Xu T. Ion channels in neuronal survival. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 342–347
- [51] Luo Y, Zhang J, Liu N, *et al.* Copper ions influence the toxicity of beta-amyloid (1 ~ 42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(6): 527–534
- [52] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚 锴, 等. 淀粉样肽 A β 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(2): 154–160
- Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(2): 154–160

Pathogenic Role of UPR (Unfolded Protein Response) Among Hereditary Leukoencephalopathy and Neurodegenerative Disorders After Endoplasmic Reticulum Stress*

CHEN Na, DAI Li-Fang, JIANG Yu-Wu, WU Ye**

(Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract Endoplasmic reticulum (ER) is the protein-folding compartment. When the aggregation of unfolded or misfolded protein in the ER lumen exceeds its folding capacity, unfolded protein response (UPR) and ER-associated protein degradation (ERAD) would be activated to eliminate the overload of nascent protein. However, the persistent ER stress would trigger apoptosis pathway and lead to cell death. There exist three pathways in the UPR process, which are mediated by three membrane receptors: PERK, ATF6 or IRE1 respectively. The first activated PERK would down regulates the protein synthesis through the phosphorylation of eukaryotic initiation factor (eIF) 2 α (eIF2 α) and activate the upstream open reading frame. ATF6 and IRE1 also make the contribution to UPR. Up to now, the most studied neurodegenerative diseases that related to ER stresses are Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Vanishing White Matter disease, Pelizaeus-Merzbacher disease, Charcot-Marie-Tooth disease and CAG triplet repeat diseases (as Huntington's disease and Spinocerebellar ataxia).

Key words endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response, neurodegenerative disorder

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00097

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81171065) and Sponsor Program for The New Century Elites from The Ministry of Education of China.

**Corresponding author.

Tel: 86-10-83573238, E-mail: dryewu@263.net

Received: February 26, 2012 Accepted: July 11, 2012