

内质网应激介导的细胞凋亡*

关丽英 许彩民** 潘华珍

(中国医学科学院 基础医学研究所, 生物化学与分子生物学国家重点实验室, 北京 100005)
 (中国协和医科大学)

摘要 内质网是细胞内重要的细胞器, 内质网功能的损伤引起 ER 应激 (ERS). 内质网通过激活未折叠蛋白质反应 (UPR) 以保护由内质网应激所引起的细胞损伤, 恢复细胞功能, 包括暂停早期蛋白质合成、内质网分子伴侣和折叠酶的转录激活、内质网相关性降解 (ERAD) 的诱导. 长期过强的内质网应激诱导内质网相关性细胞凋亡, 清除受损细胞, 包括内质网应激诱导 CHOP / GADD153 表达、JNK 的激活以及 caspase-12 蛋白水解酶的活化等一系列生物学效应.

关键词 内质网应激, 未折叠蛋白响应, 细胞凋亡

学科分类号 Q255

细胞凋亡又称程序性细胞死亡, 广泛存在于多细胞生物的各种组织中, 是细胞内一个积极主动的程序性生理过程. 死亡受体活化(外源性途径)和线粒体损伤途径(内源性途径)是细胞内两条经典的凋亡途径, 内质网应激启动的凋亡途径是近年才发现的一种新的凋亡途径.

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是细胞内重要的细胞器, 是调节蛋白质合成及合成后折叠、聚集的场所, 是调节细胞的应激反应及细胞钙水平的场所, 也是胆固醇、类固醇及许多脂质合成的场所. 多种生理或病理条件例如蛋白质糖基化的抑制、钙离子的流失、蛋白质不能形成正常的二硫键结合、突变蛋白表达以及氧化还原状态的改变等会引起未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网聚集, 损伤内质网的正常生理功能, 称为内质网应激(ER stress, ERS). 内质网通过激活未折叠蛋白反应^[1] (unfolded protein response, UPR) 以保护由 ERS 所引起的细胞损伤, 恢复细胞功能, 包括暂停早期蛋白质合成、内质网分子伴侣和折叠酶的转录激活、内质网相关性降解 (ER-associated degradation, ERAD) 的诱导. UPR 可以促进内质网对蓄积在 ER 内的错误折叠或未折叠蛋白质的处理, 有利于维持细胞的正常功能并使之存活, 但是如果损伤太过严重, 内环境稳定不能及时恢复, ERS 可以引起细胞凋亡, 信号由促生存向促凋亡转换. 这些作用既能为受损细胞提供修复机会, 又能最大限度清除过

度损伤的细胞, 为维护机体的生理平衡和内环境的稳定起到重要作用^[2].

1 内质网应激诱导的生存途径

UPR 是由一个内质网分子伴侣 GRP78/BIP (glucose-regulated protein 78 / binding immunoglobulin protein) 和 3 个 ER 应激感受蛋白所介导的, 分别是 PERK (PKR-like ER kinase), ATF6 (activating transcription factor 6) 和 IRE-1 (inositol-requiring enzyme 1). 无 ERS 时, PERK、ATF6、IRE-1 分别与分子伴侣 GRP78 / BIP 结合, 处于无活性状态, ERS 存在时, 未折叠蛋白在内质网内堆积使 GRP78 / BIP 从 3 种跨膜蛋白上解离, 转而去结合未折叠蛋白. 解离后的感受蛋白被活化并启动 UPR, 降低未折叠或错误折叠蛋白在内质网内的积累, 恢复内质网的正常功能, 是一个促生存响应 (图 1).

1.1 PERK-eIF2 α 介导的生存信号途径

PERK, 是内质网 I 型跨膜蛋白, 属丝 / 苏蛋白激酶, 与 GRP78 解离后 PERK 通过胞浆内结构域的自身二聚化和磷酸化而激活, 激活的 PERK 使真核翻译起始因子 eIF2 α 的第 51 位丝氨酸发生磷酸化, 磷酸化的 eIF2 α 不能受 eIF2 β 对 GTP-GDP

* 国家自然科学基金资助项目(30370348 和 30770491).

** 通讯联系人. Tel: 010-65296445, E-mail: caiminxu@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-03-15, 接受日期: 2007-06-30

的交换作用, 从而减缓或暂停了蛋白质的合成. 蛋白质合成的减少或暂停是内质网应激调控蛋白质表达速度最快捷的方式, 结果减少新合成蛋白质进入内质网, 进而降低内质网对新蛋白质折叠需求的压力. 用诱导ERS试剂处理 PERK 双敲除的小鼠胚胎纤维原细胞不能抑制蛋白质的合成, 细胞死亡增加. 用放线(菌)酮人为地阻断蛋白质的合成降低了ERS介导的细胞凋亡, 证明阻断新生蛋白质在内质网内的积累对于细胞的生存非常重要^[3]. 磷酸化的 eIF2 α 虽然暂停了多数蛋白质的合成, 但少数与应激相关的基因却表达上调, 这种矛盾现象的协调一方面是磷酸化的 eIF2 α 会发生去磷酸化, 另一方面是这些应激蛋白 mRNA 基因上的特殊结构起着重要的协调作用, 如上游开放阅读框架(upstream open reading frame, uORFs)和内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)可以使这些基因 mRNA 在应激初期逃避蛋白质合成的抑制作用得以优先翻译. ATF4 (activating transcription factor 4)^[4]是 cAMP 反应元件结合转录因子(CREB)家族成员, 研究发现, ATF4 mRNA 5' - 非翻译序列(5' -untranslation region, 5' -UTR)的 uORFs 在非应激条件下形成的空间构象阻止了 ATF4 ORF 的翻译, eIF2 α 的磷酸化使核糖体在扫描过程中忽略其 uORFs 的起始作用而直接开始 ATF4 ORF 的翻译. 这种蛋白质翻译机制称作“uORFs 扫描忽略”, 但其具体机制目前尚不完全清楚. 我们在研究硒诱导急性早幼粒白血病 NB4 细胞凋亡机制时发现, 硒通过介导蛋白质中—SH / —S—S 的相互转化, 可能导致蛋白质的错误折叠, 引起内质网应激^[5]. 在硒作用早期或低浓度硒处理 NB4 细胞, PERK、eIF2 α 被诱导激活, 且 eIF2 α 的磷酸化激活稍晚于 PERK 的激活, 而随着作用时间的延长或作用浓度的增加, PERK、eIF2 α 的激活被抑制, ATF4 的表达则被诱导. PERK 也能够激活 NF- κ B (nuclear factor- κ B), 在 ERS 过程中 NF- κ B 正向调节抗凋亡蛋白, 如 Bcl-2, 从而激活细胞促生存途径^[6].

1.2 ATF6 转录诱导的生存信号

ATF6 是真核细胞内质网膜上的 II 型跨膜蛋白, 属于 ATF / CREB (ATF / cAMP response-element - binding) 转录因子家族成员. N 端是含 b-ZIP 的转录激活功能域, C 端是位于 ER 腔内应激响应结构域, 在非 ERS 状态下 ATF6 主要以酶原形式(P90ATF6)存在于内质网, ERS 诱导与 GRP78 解离后转运入高尔基体, 在高尔基体 S1P

和 S2P(site-1 protease 和 site-2 protease)蛋白酶作用下水解成只含有 N 端胞质结构域的 50 ku 活性片段, 硒作用引起的 ERS 过程中检测到了 50 ku 的 ATF6 的剪切激活, 激活的 ATF6 入核与通用型转录因子 NF-Y(nuclear factor-Y)以同源或异源二聚体的形式结合于启动子 ERSE (ER stress response element)元件, 诱导内质网应激基因(如 GRP78 / 94、PDI、XBP1、CHOP 等)的转录表达^[7].

1.3 IRE-1 介导的生存信号

IRE-1 同 PERK 一样, 是内质网膜 I 型跨膜蛋白, 具有丝 / 苏氨酸蛋白激酶和位点特异的核酸内切酶活性. 解离后的 IRE-1 通过胞浆内结构域的自身二聚化和磷酸化而激活. 激活的 IRE-1 剪接由 ATF6 诱导表达的 XBP-1 前体 mRNA 分子内 26 bp 的内含子, 剪接后的 mRNA 发生翻译框移, 编码产生一个含 b-ZIP 结构域有活性的转录因子 XBP-1s(X-box binding protein-1 splicing)^[8]. 转录因子 XBP-1s 不仅可以与 ERSE 结合诱导 GRP78、CHOP 基因的转录, 而且能够特异地与启动子区的 UPRE(unfolded protein response element)结合诱导 EDEM (ER degradation-enhancing -mannosidase-like protein) 基因的转录. EDEM 是内质网 II 型跨膜蛋白, 能够与错误折叠糖蛋白中的 8 个甘露糖结构结合增加该错误折叠糖蛋白的降解. 因此 IRE-1-XBP1 途径不仅可以诱导 ER 分子伴侣的表达增加蛋白质的折叠能力, 而且可以诱导 EDEM 的表达增加 ER 相关的蛋白质的降解^[9]. 我们通过检测 XBP-1s 的表达作为硒激活 IRE-1 的替代标志, 发现硒作用早期诱导了 XBP-1s 激活, 随着作用时间的延长, XBP-1s 的作用被抑制, 而且我们也通过 RT-PCR 检测了 EDEM 基因的转录, 与 XBP-1s 的激活相一致, EDEM 的转录也是早期被诱导而随后被抑制. 另外, XBP1s 还能够诱导 HSP40 家族蛋白 P58^{IPK} 的表达^[9]. P58^{IPK} 是 PERK 抑制蛋白, 能下调 PERK 磷酸化水平及激酶活性, 负反馈抑制 ERS 引起的蛋白质合成暂停, 有利于蛋白质合成的恢复. P58^{IPK} 上调的诱导发生在 PERK 和 eIF2 α 被磷酸化激活之后. P58^{IPK} 通过恢复蛋白质的正常合成, 诱导了内质网细胞凋亡相关基因 CHOP 的表达, 诱导细胞凋亡.

2 内质网应激诱导的凋亡途径

PERK、ATF6 以及 IRE-1 信号不仅能够启动 ERS 的生存途径, 严重或长时间的 ERS 损伤了 ER

的功能时, 这 3 个信号通路同样能够启动由 ERS 所介导的凋亡信号通路, 诱导细胞凋亡, 以去除受损伤的细胞. 然而它们并不是直接引起细胞凋亡的, 而是通过激活下游的凋亡信号分子(图 1), 如 CHOP/GADD153、JNK、caspase 以及 Bcl-2 家族等^[10].

2.1 转录因子 GADD153 /CHOP 的激活转录

GADD153 /CHOP (growth arrest and DNA-damage-inducible gene 153 或 C/EBP-homologous protein)是内质网应激特异的转录因子^[11], 属 C/EBP 转录因子家族成员. 在非应激状态下, 它的表达水平很低, 而在 ERS 中, 其表达量大大增加. PERK、ATF6 以及 IRE-1 都能够诱导 CHOP 的转录, 然而 PERK-eIF2 α -ATF4 是 CHOP 蛋白表达所必需的^[12]. 因此, PERK 信号通路的激活在 ERS 早期通过抑制蛋白质的合成对细胞起保护作用、促进细胞的生存, 随着 ERS 时间的延长, PERK 通过诱导 CHOP 的表达而促进细胞的凋亡. 在我们的研究中发现, 3 个 UPR 信号通路在硒作用早期或低浓度硒处理 NB4 细胞均被诱导激活, 但随着硒作用时间的延长或高浓度硒的作用, UPR 的激活被抑制, 而与 ERS 相关的凋亡分子如 ATF4、CHOP、caspase-4 等被激活, 细胞发生凋亡. 因此在硒作用早期或低浓度硒处理, 硒通过激活 UPR 发挥其保护作用, 随着作用时间的延长或高浓度硒的处理, 激活凋亡信号分子, 发挥其抗癌作用. CHOP 是一个由抗凋亡向促凋亡转换的重要的信号分子. CHOP 的活性也受到翻译后水平的调节, MAPK 家族激酶可能通过翻译后修饰 CHOP 而增加其活性^[13].

虽然对 CHOP 的上游调节机制有了一定的了解, 但其下游的调节机制还不清楚. TRB3 是新鉴定的 CHOP 的靶基因, ERS 可诱导 TRB3 的表达, 其表达要晚于 CHOP, 抑制 CHOP 的表达会影响 TRB3 的诱导. 因此 TRB3 可能参与了 CHOP 诱导的细胞凋亡, 而且 TRB3 可以与 CHOP 结合抑制其转录活性, 从而形成一个反馈调节环调节自身的表达^[14]. TRB3 反馈调节 CHOP, 可阻断其促凋亡功能从而使细胞恢复正常功能, 然而长时间的 ERS 会诱导 TRB3 的高表达, 促进细胞的凋亡. 研究发现, TRB3 是一个激酶类似蛋白^[15], 它具有激酶结构域, 却缺乏激酶的激活结构域, 因此能够直接与丝 / 苏氨酸蛋白激酶 AKT 结合, 抑制 AKT 激酶中 Thr308 和 Ser473 的磷酸化而抑制其活性,

AKT 是重要的抗凋亡信号分子, 因此 CHOP 可能是通过诱导 TRB3 的表达进而抑制 AKT 的活性, 促进细胞凋亡. 在我们的研究中也发现, 利用 RNA 干扰降低 CHOP 的表达明显抑制了硒诱导的 AKT Thr308 的磷酸化. Hu 等^[16]用 ERS 诱导试剂 tumicamycin (N 端糖基化抑制剂)或 thapsigargin (ER 膜上钙泵抑制剂)处理 MCF-7 细胞可短暂诱导 AKT 的表达, 而阻断 AKT 活性使得 MCF-7 细胞对于 ERS 诱导的细胞凋亡更为敏感, 表明 AKT 的激活诱导了 ERS 介导的生存途径.

2.2 激酶 ASK1 (apoptosis-signal-regulating kinase) /JNK (c-Jun NH2-terminal kinases) 的激活

IRE-1 介导的 XBP1 剪接诱导的 UPR 能够促进细胞的生存, Wang 等^[17]发现 IRE-1 的过表达会促进 HEK193 细胞的凋亡. 激活的 IRE-1, 其胞浆的酶结构域招募接头分子 TRAF2 (TNF-receptor-associated factor2), 并与 ASK1 共同形成 IRE-1-TRAF2-ASK1 复合物, 既而激活 JNK. 过表达 ASK1 会诱导细胞的凋亡, 而在 Ask1 -/- 细胞中, ERS 则不能诱导的 JNK 的激活以及细胞凋亡, 表明 ASK1 是 ERS 诱导 JNK 的激活以及细胞凋亡所必需的^[18]. JNK 磷酸化 BCL-2 抑制其抗凋亡活性, 也可以磷酸化 BIM 增加其促凋亡功能. ASK1 也可激活 P38 进而磷酸化修饰 CHOP 调节细胞的凋亡, 因此在 ERS 过程中, PERK 和 IRE-1 可能通过调节 CHOP 活性增加彼此的促凋亡效果.

同 PERK 一样, IRE-1 能够介导 ERS 相关的促凋亡和抗凋亡信号, 那么 IRE-1 是如何协调这两个相反作用的呢? 利用酵母双杂交, Oono^[19]筛选到了和 IRE-1 相互作用的 2 个蛋白质: JIK 和 JAB1, JIK 是 c-jun N 端抑制激酶, 它能够结合 IRE-1 和 TRAF2, 调节 TRAF2 的招募以及 MAPK 信号通路的激活. JAB1 是 jun 激活结构域结合蛋白 1, 在非应激的细胞中与 IRE-1 结合, 轻度的 ERS 增加二者的相互作用, 而重度的 ERS 降低二者的相互作用. 这样, JAB1 通过与 IRE-1 的结合和解离来调节细胞发生 UPR 或凋亡. IRE-1 被认为是 UPR 信号中最后一个被激活的分子, PERK 最先被激活, 随后是 ATF6. 在内质网应激早期, PERK 和 ATF6 被激活以拮抗 ERS, IRE-1 一旦被激活, 首先通过剪接 XBP-1 诱导 UPR, 随后诱导 P58^{IPK} 的表达恢复蛋白质合成, 使细胞恢复到正常状态, 但如果应激继续加重, IRE-1 就会通过激活 JNK 激酶诱发细胞凋亡.

2.3 Caspases 的激活

Caspase-12 定位于 ER 外膜, 是介导 ERS 凋亡的关键分子, 在死亡受体或线粒体凋亡途径中不被活化. Caspase-12 缺陷鼠能抵抗 ERS 引起的凋亡而其他死亡刺激仍可诱导其发生凋亡. 表明 Caspase-12 与 ERS 介导凋亡的机制有关, 而非 ERS 介导的凋亡无关. Caspase-12 与其他 caspases 一样以无活性的酶原形式存在. ERS 引起 caspase-12 激活, 激活的 caspase-12 切割并激活 caspase-9, 活化的 caspase-9 激活 caspase-3 等效应 caspases, 导致细胞凋亡. Caspase-12 对 caspase-9 的激活不依赖线粒体凋亡途径成分 Apaf-1 和细胞色素 c.

ERS 诱导 caspase-12 激活主要有以下几种方式^[20] (图 1). a. Ca^{2+} 依赖的 calpain 活化: calpain 是细胞质中另一半胱氨酸蛋白酶家族成员, 其活化依赖于 Ca^{2+} 的存在, 在 ERS 时, 细胞内 Ca^{2+} 水平的升高引起细胞质 calpain 活化, 剪切定位于 ER 膜上的 procaspase-12, 使之活化并释放入细胞质. b. TRAF2 依赖性机制: 在非应激细胞中, TRAF2 与 procaspase-12 形成稳定的复合物, 而 ERS 可导致 procaspase-12 与 TRAF2 分离, 引起 caspase-12 活

化. c. Caspase-7 ER 转位: ERS 引起 caspase-7 移位至内质网表面, 与 caspase-12 形成复合物并在 Asp94 和 Asp341 处切割 procaspase-12, 破坏了膜与 caspase-12 的联系, 使之活化并释放于细胞质.

研究发现, 还存在不依赖 caspase-12 的 ERS 凋亡通路, procaspase-8 的同型体 procaspase-8L 也定位于 ER 外膜, 其调节凋亡可能和 BAP31 有关^[21], BAP31 (B-cell receptor-associated protein 31) 是一个 ER 跨膜蛋白, ERS 诱导凋亡的过程中, procaspase-8L 选择性地募集 BAP31 并被激活, 激活的 caspase-8L 剪切 BAP31 产生一个 20 ku 片段, 该激活的片段诱导 ER 释放 Ca^{2+} 、促进 Ca^{2+} 诱导的线粒体 PTP 孔开放、细胞色素 c 的释放、以及线粒体的分裂.

迄今仅在鼠细胞中克隆出具有活性的 caspase-12 基因产物. 序列分析表明, 人的 caspase-12 基因出现移码突变和不成终止密码子, 不能正确表达 caspase-12 全长蛋白质, 丧失其催化活性. caspase-4^[22] 是在人细胞中鉴定的 caspase-12 的同源物, 定位于 ER 膜并被 ERS 特异地剪切激活, 小干扰 RNA 降低 caspase-4 的表达能够保护 ERS 诱导的细胞凋亡. 表明 caspase-4 可能

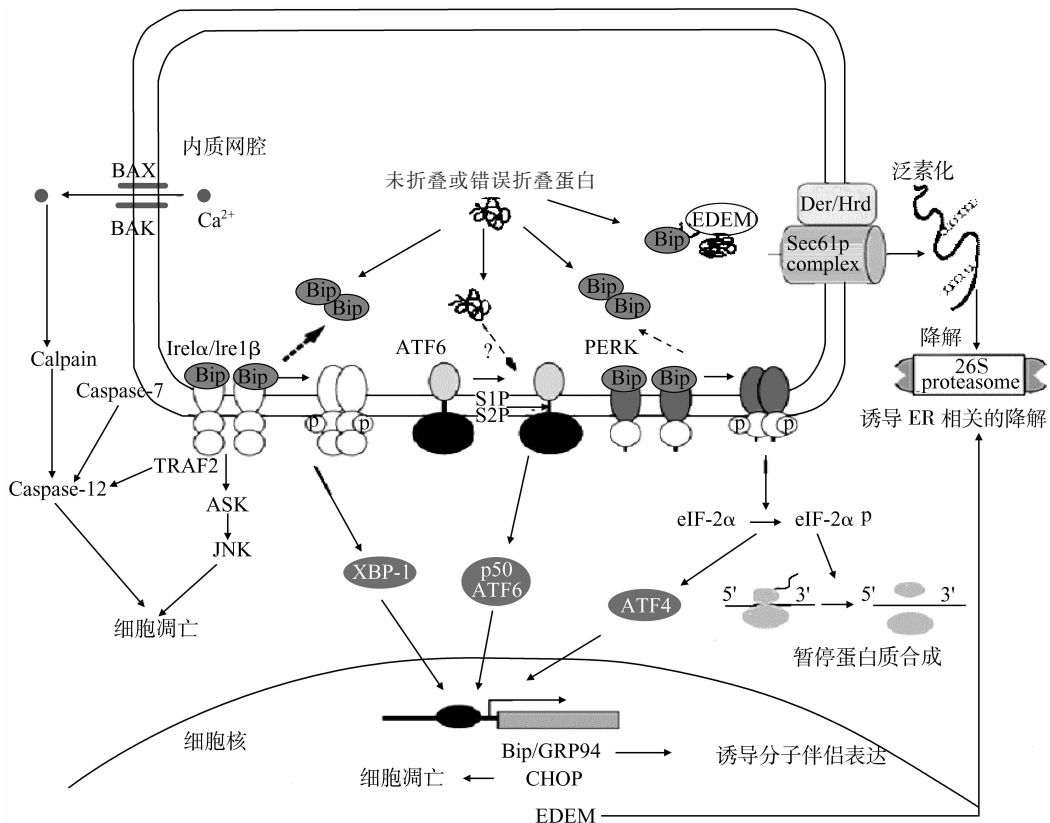


Fig. 1 ER stress-mediated unfolded protein response and apoptosis pathways^[24]

图 1 内质网应激诱导的未折叠蛋白响应和凋亡途径^[24]

是人细胞中 ERS 诱导激活的特异 caspase. 在硒诱导人急性早幼粒白血病 NB4 细胞凋亡过程中明显诱导了与 ERS 相关的 caspase-4, -7 的激活.

2.4 Bcl-2 家族成员的激活和钙离子信号

Bcl-2 家族在 ERS 反应性凋亡中的作用目前已有报道. Bcl-2 家族成员不仅存在于线粒体上, 而且也定位于内质网膜上并影响 ER 的稳态. Bcl-2/Bcl-xl 能够抑制 ERS 引起的细胞凋亡, Bax 和 Bak 的缺失都可以保护由 ERS 引起的细胞凋亡. 表明 Bcl-2 家族参与了 ERS 诱导的细胞凋亡. 非应激时, 位于内质网膜上的促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 结合而处于无活性状态. ER 应激激活 CHOP 蛋白和 JNK 激酶. 二者均可以削弱 Bcl-2 的抗凋亡功能. 从而诱导 ER 膜上 Bax 和 Bak 构象变化并寡聚化最终导致 ER 膜完整性的破坏和 Ca^{2+} 的外流. 另外, JNK 还可以磷酸化促凋亡蛋白 Bim 使其从动力蛋白释放出来执行其促凋亡功能. ERS 可诱导 Bim 由胞质向内质网转移, 表明 Bim 在 ERS 诱导凋亡过程中的作用. Bik/Bcl-2 异二聚体可在 ER 表面交叉连接, 高比率的 Bik : Bcl-2 可作用于 ER, 导致 Ca^{2+} 释放, 细胞质内 Ca^{2+} 浓度的升高可诱发细胞凋亡, 但其机制比较复杂^[23], Ca^{2+} 可活化 calpain, calpain 再活化 caspase 酶联反应, 诱发细胞凋亡, 细胞胶质内 Ca^{2+} 浓度的升高可促使磷酸酶 calcineurin 活化, 从而使 BAD 分子去磷酸化, 诱发细胞凋亡, Ca^{2+} 能诱导线粒体 PTP 孔开放, 促进细胞色素 c 释放, 从而诱发细胞凋亡. 因此, Bcl-2 家族蛋白有可能促使内质网内 Ca^{2+} 的释放, 从而诱发细胞凋亡. 其他的单一 BH3 结构 Bcl-2 家族蛋白如 tBid、Noxa 和 Puma 也有类似的作用.

3 结 语

近年来的研究表明, ERS 与肿瘤的发生、发展及细胞凋亡都密切相关. 不同于线粒体介导的凋亡途径, ERS 引起的细胞凋亡有一套自身的信号传递通路, 称为内质网相关性死亡(ER-associated death, ERAD)途径. 而且参与 ERS 的分子伴侣和感受蛋白是 ERS 特异诱导的, 因此能够作为治疗的有效靶点. 对 ERS 作用机制的研究, 可使我们进一步加深对肿瘤细胞生物学自我调控的了解. 根据引发 ERS 的机制及细胞内的自我调控机制, 可以对肿瘤采取一些新的干预、治疗措施, 达到预防和治疗的目的是. ERS 诱导的细胞凋亡是一类新的

凋亡途径, 许多方面仍未确定, 因此需要进一步的研究来阐明该细胞凋亡途径的调节机制.

参 考 文 献

- 1 Ma Y, Hendershot L M. The role of the unfolded protein response in tumor development: friend or foe?. *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**: 966~977
- 2 Sundar Rajan S, Srinivasan V, Balasubramanyam M. Endoplasmic reticulum (ER) stress & diabetes. *Indian J Med Res*, 2007, **125**: 411~424
- 3 Harding H P, Zhang Y, Bertolotti A, *et al.* Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell*, 2000, **5**: 897~904
- 4 Harding H P, Zhang Y, Zeng H. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*, 2003, **11**: 619~633
- 5 Zu K, Bihani T, Lin A, *et al.* Enhanced selenium effect on growth arrest by BiP/GRP78 knockdown in p53-null human prostate cancer cells. *Oncogene*, 2006, **25** (4): 546~554
- 6 Jiang H Y, Wek R C. Phosphorylation of the alpha-subunit of the eukaryotic initiation factor-2 (eIF2alpha) reduces protein synthesis and enhances apoptosis in response to proteasome inhibition. *J Biol Chem*, 2005, **280**: 14189~14202
- 7 Wang Y, Shen J, Arenzana N. Activation of ATF6 and ATF6 DNA binding site by the endoplasmic reticulum stress response. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 27013~27020
- 8 Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, *et al.* XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE-1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*, 2001, **107**: 881~891
- 9 Lee A H, Iwakoshi N N, Glimcher L H. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol Cell Biol*, 2003, **3**: 7448~7459
- 10 Eva S, Susan E L, Adrienne M, *et al.* Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO reports*, 2006, **7** (9): 880~885
- 11 Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ*, 2004, **11**: 381~389
- 12 Diane R F, Constantinos K. The PERK/eIF2a/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth. *Cancer Biology & Therapy*, 2006, **5** (7): 723~728
- 13 Woo K J, Lee T J, Lee S H, *et al.* Elevated gadd153/chop expression during resveratrol-induced apoptosis in human colon cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 2007, **73**: 68~76
- 14 Nobumichi O, Satoshi Y, Takayuki H. TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death. *The EMBO Journal*, 2005, **24**: 1243~1255
- 15 Hegedus Z, Czibula A, Kiss-Toth E. Tribbles: novel regulators of cell function; evolutionary aspects. *Cell. Mol. Life Sci*, 2006, **63** (14): 1632~1641
- 16 Hu P, Han Z, Couvillon A D, *et al.* Critical role of endogenous Akt/IAPs and MEK1/ERK pathways in counteracting endoplasmic reticulum stress-induced cell death. *J Biol Chem*, 2004, **279**:

- 49420~49429
- 17 Wang X Z, Harding H P, Zhang Y, *et al.* Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress responses. The EMBO Journal, 1998, **17**: 5708~5717
 - 18 Hatai T, Matsuzawa A, Inoshita S, Yonehara S, *et al.* Execution of apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1)-induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation. J Biol Chem, 2000, **275**: 26576~26581
 - 19 Oono K. JAB1 participates in unfolded protein responses by association and dissociation with IRE1. Neurochem Int, 2004, **45**: 765~772
 - 20 Eva S, Una F, Afshin S. Caspase-12 and ER-stress-mediate apoptosis the story so far. Ann N Y Acad Sci, 2003, **1010**: 186~194
 - 21 Breckenridge D G, Nguyen M, Kuppig S, *et al.* The procaspase-8 isoform, procaspase-8L, recruited to the BAP31 complex at the endoplasmic reticulum. Proc Natl Acad Sci, 2002, **99**: 4331~4336
 - 22 Junichi H, Taiichi K, Yutaka E. Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and A β -induced cell death. The Journal of Cell Biology, 2004, **165** (3): 347~356
 - 23 Xu C Y, Beatrice B M, John C R. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. The Journal of Clinical Investigation, 2005, **115** (10): 2656~2664
 - 24 Oyadomari S, Araki E, Mori M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic β -cells. Apoptosis, 2002, **7**: 335~345

Endoplasmic Reticulum Stress-induced Apoptosis*

GUAN Li-Ying, XU Cai-Min**, PAN Hua-Zhen

(National Laboratory of Medical Molecular Biology, Basic Institute of Medical Science,
The Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract Endoplasmic reticulum is an important organelle in cells. Normal functions of the ER could be impaired and that causes endoplasmic reticulum stress (ERS). ERS activates unfolded protein response (UPR), including immediate stoppage of new protein synthesis, up-regulation of ER chaperones and folding enzymes, and inducement of ER-associated degradation as a self-protective mechanism and induces rescue or adaptive response. If stress is prolonged and functions of the ER are severely impaired, to protect the organism by eliminating the damaged cells, apoptotic signals are generated through several mechanisms including: induction of C/EBP homologous protein CHOP, IRE-1-mediated activation of ASK1/JNK, cleavage and activation of procaspase-12 and Bcl-2-regulated Ca²⁺ release from the ER.

Key words endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response, cell apoptosis

* This work was supported by a grant from The National Sciences Foundation of China (30370348 and 30770491).

** Corresponding author. Tel: 86-10-65296445, E-mail: caiminxu@yahoo.com.cn

Received: March 15, 2007 Accepted: June 30, 2007