

DOI: 10.13376/j.cblls/2014144

文章编号: 1004-0374(2014)10-1004-08

· 评述与综述 ·

## 内质网应激与脂类代谢

孟 冉<sup>1</sup>, 阮国良<sup>1</sup>, 杨代勤<sup>1,2,3\*</sup>

(1 长江大学动物科学学院, 荆州 434025; 2 淡水水产健康养殖湖北省协同创新中心, 武汉 430070; 3 湿地生态与农业利用教育部工程研究中心, 荆州 434025)

**摘 要:** 内质网应激激活的未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 是维持机体代谢平衡的重要信号通路。同时, 内质网与脂类合成、转运和分解密切相关。近来研究发现 UPR 对脂类代谢具有调节作用。主要讨论内质网应激激活的 UPR 对脂类合成、转运和分解的影响及其机制。

**关键词:** 内质网应激; 脂类合成; 脂类转运; 脂解

**中图分类号:** Q257; Q291 **文献标志码:** A

## Intersection of ER stress and lipid metabolism

MENG Ran<sup>1</sup>, RUAN Guo-Liang<sup>1</sup>, YANG Dai-Qin<sup>1,2,3\*</sup>

(1 College of Animal Science, Yangtze University, Jingzhou 434025, China;

2 Hubei Collaborative Innovation Center for Freshwater Aquaculture, Wuhan 430070, China; 3 Engineering Research Center of Ecology and Agricultural Use of Wetland, Ministry of Education, Jingzhou 434025, China)

**Abstract:** The unfolded protein response (UPR) was identified as a signal transduction system that is activated by endoplasmic reticulum (ER) stress. Recent studies revealed a critical role of the UPR in lipid metabolism. This paper focuses on the mechanism of ER stress-induced signalings on lipogenesis, lipid transport and lipolysis.

**Key words:** endoplasmic reticulum stress; lipogenesis; lipid transport; lipolysis

机体代谢网络需要对摄入的各种形式的能量 (脂肪、蛋白质和糖) 作出适应性反应<sup>[1]</sup>。能量长期过多摄入将会对机体适应性反应造成压力, 导致持久、低水平的炎性和应激反应 (代谢性炎症), 最终引起代谢性疾病 (如肥胖、糖尿病和冠心病等)<sup>[1]</sup>。不管在正常生理营养波动还是在营养过剩情况下, 内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 在调节代谢网络适应性、维持细胞和机体平衡中起着关键作用<sup>[2]</sup>。

### 1 内质网

内质网是蛋白质、脂类和糖类代谢的主要细胞器, 同时还具有调节细胞内钙离子浓度的功能。内质网是附着核糖体的细胞器, 是合成并转运分泌蛋白、膜蛋白、溶酶体蛋白等的初始场所。在内质网腔内的分子伴侣结合免疫球蛋白 BiP (binding immunoglobulin protein, 也称为 78 kDa glucose-regulated protein, GRP-78)、钙连蛋白 (calnexin) 和钙网蛋白

(calreticulin) 等协同下, 多肽链折叠成正确的空间结构, 然后转运至高尔基体, 在高尔基体进行进一步的加工、分选, 再转运至分泌小泡或初级溶酶体, 最后分泌到细胞外或融合成膜蛋白或滞留于细胞浆中。正常生理情况下, 内质网腔内未折叠蛋白或错误折叠蛋白将通过泛素蛋白酶体途径降解; 当内质网未折叠蛋白累积时, 会对内质网造成应激, 从而诱发未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)<sup>[3-4]</sup>。除了未折叠蛋白累积外, 内质网膜脂成分改变、内质网腔钙离子减少、脂毒性、病毒入侵、自由基和炎性因子等都可引起内质网应激, 诱发 UPR<sup>[5-7]</sup>。

收稿日期: 2014-04-23; 修回日期: 2014-05-18

基金项目: 公益性行业(农业)科研专项(201003076);

国家科技支撑计划资助项目(2013BAD20B06)

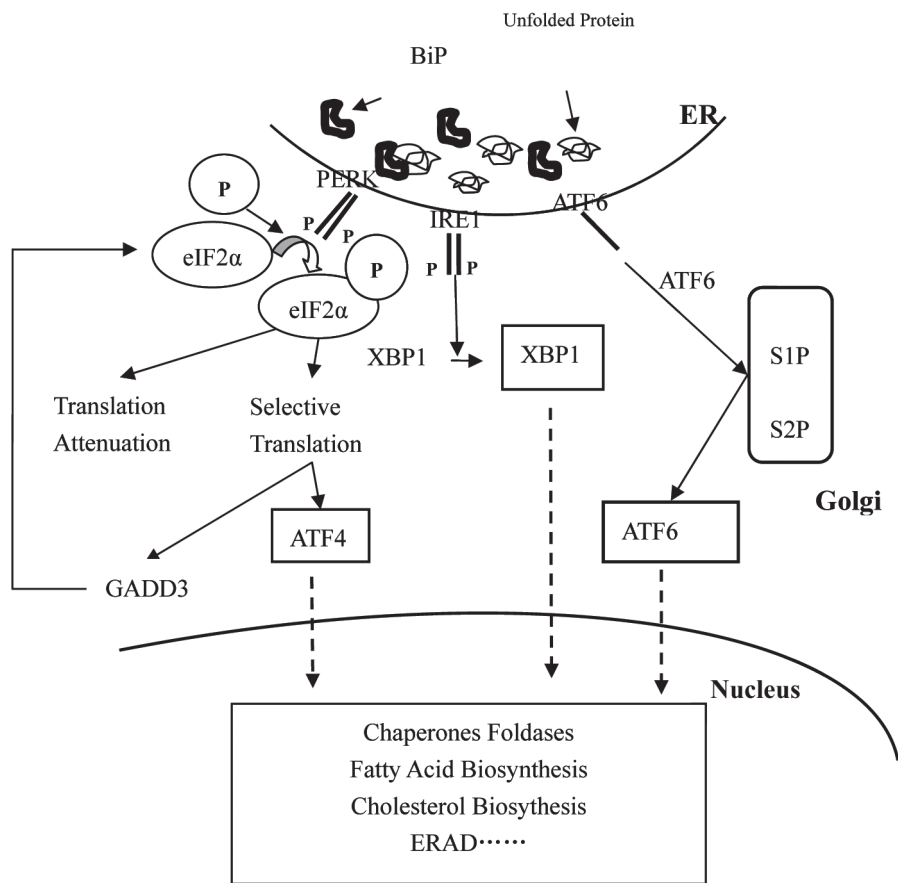
\*通信作者: E-mail: yangdaiq@163.com

营养 (如脂肪) 摄入过剩导致脂类代谢异常, 而内质网是脂类代谢的重要细胞器。胆固醇是生物膜磷脂的重要组成部分, 其合成和清除受到内质网途径的调控<sup>[1]</sup>。内质网通过固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2) 感知细胞内胆固醇浓度, 调节胆固醇合成关键酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR); 此外, 胆固醇清除过程中的关键酶胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶也位于内质网膜, 受到细胞内胆固醇浓度调节<sup>[2]</sup>。脂类从头合成增加是脂类代谢异常的重要特点之一, 脂类从头合成的主要转录调控因子固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c) 和相关合成酶酰基-辅酶 A 去饱和酶、脂肪酸去饱和酶 2、长链脂肪酸延伸相关蛋白、脂肪酸去饱和酶 1、甘油-3-磷酸乙酰转移酶、二酰甘油酰基转移酶都位于内质网膜上, 受到内质网生理状态调控<sup>[1]</sup>。肝脏从头合成甘油三酯 (TG) 以脂滴 (LD) 形式储存, 或以极低密度脂蛋白 (VLDL) 形式输出, 或进入氧化途径氧化<sup>[1]</sup>。肝脏 LD 和

VLDL 分泌增加是脂类代谢异常的主要特征, LD 以出芽的形式在内质网形成, 同时 VLDL 在内质网包装后分泌至血液<sup>[2]</sup>。因此, 内质网在脂类代谢中起着核心作用, 与脂类代谢异常密切相关。

## 2 内质网应激

在内质网应激情况下, UPR 反应启动, 如图 1。真核生物中, 内质网膜蛋白 PERK (PKR-like eukaryotic initiation factor 2a kinase)、肌醇需求酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1) 和活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 对内质网应激进行监测, 确保 UPR 适时启动<sup>[1-7]</sup>。在内质网功能正常或无应激情况下, 跨膜蛋白 PERK、IRE1 和 ATF6 的内质网腔面端 (PERK、IRE1 的 N 端和 ATF6 的 C 端) 分别与 BiP/GRP78 结合, 保持未激活状态<sup>[1-7]</sup>。当内质网内未折叠蛋白增加或出现应激时, 分子伴侣 BiP/GRP78 与过多未折叠蛋白结合, 导致 PERK、IRE1 和 ATF6 与 BiP/GRP78 解离, 从



UPR激活后, 通过PERK、ERI1和ATF6三条信号通路诱导分子伴侣、脂类合成和ERAD相关因子转录。

图1 未折叠蛋白反应(UPR)<sup>[1-2]</sup>

而激活 UPR 的 3 条信号通路<sup>[1-7]</sup>: PERK 和 IRE1 与 BiP/GRP78 解离后分别形成二聚体, 然后引发自磷酸化, 从而激活下游信号通路; ATF6 与 BiP/GRP78 解离后转移至高尔基体, 在高尔基体丝氨酸位点 1 蛋白酶 (site-1 protease, S1P) 和丝氨酸位点 2 蛋白酶 (site-2 protease, S2P) 的作用下裂解为具有活性的转录调节因子, 进入核内调节相关基因表达<sup>[1-7]</sup>。PERK、IRE1 和 ATF6 这 3 条 UPR 通路激活抑制蛋白质翻译, 促进内质网未折叠蛋白降解和增强分子伴侣的转录等, 最终缓解内质网应激。当细胞遇到不可逆转内质网应激时, UPR 也参与诱导细胞进入程序性凋亡<sup>[1-7]</sup>。

IRE1 信号通路在进化上最为保守, 从酵母到人类中都存在该信号通路<sup>[6-7]</sup>。IRE1 激活后具有核糖核酸酶活性, 该酶剪切掉 XBP-1 (X-box binding protein-1) mRNA 中的 26 个碱基后, XBP-1 形成具有活性的 XBP-1s<sup>[1-7]</sup>。XBP-1s 单独或与 ATF6 $\alpha$  结合, 形成转录调控因子, 进而促进分子伴侣转录、内质网生成蛋白合成、磷脂合成、内质网相关蛋白降解 (ER-associated protein degradation, ERAD) 和分泌<sup>[6-7]</sup>。此外, So 等<sup>[8]</sup> 研究发现, IRE1 还具有降解其他 mRNA 的功能, 其目的可能是阻止蛋白质翻译来缓解内质网应激。因此, IRE1-XBP-1s 信号通路在促进内质网蛋白质折叠和缓解内质网应激中起着重要作用。IRE1 还参与其他信号通路, 如 IRE1 与肿瘤坏死因子- $\alpha$  受体相关因子 2 (TNF- $\alpha$ -receptor-associated factor 2, TRAF2) 相互作用, 通过凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signaling-regulating kinase 1, ASK1) 激活 JNK 和 NF- $\kappa$ B<sup>[7]</sup>。

ATF6 包括一个碱性亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZIP) 结构域, 属于 cAMP- 反应元件结合蛋白 (CREB/ATF) 家族转录因子。ATF6 被内质网应激激活后从内质网膜释放, 在高尔基体加工后进入核内调节分子伴侣和 XBP-1 转录<sup>[2]</sup>。与 ATF6 同源的蛋白还包括环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 3 (cAMP responsive element-binding protein 3, CREB3)、CREB3L1 (CREB3-like 1)、CREB3L2、肝细胞特异性环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CREB, hepatocyte specific, CREBH) 和 Tisp40 (transcript induced in spermiogenesis 40), 目前对 CREBH 在内质网应激反应中的作用和机制较为明确<sup>[2]</sup>。CREBH 在肝脏特异性表达, 被内质网应激激活后诱发炎症反应和调节脂类代谢<sup>[9]</sup>。

PERK 激活后导致真核起始因子 2 $\alpha$  (eukaryotic

initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ ) 和 Nrf2 (nuclear erythroid 2 p45-related factor 2) 磷酸化<sup>[1-7]</sup>。eIF2 $\alpha$  磷酸化抑制蛋白质翻译, 同时还通过降低 NF- $\kappa$ B 抑制物 I $\kappa$ B 的丰度而激活 NF- $\kappa$ B, 诱发炎症反应; Nrf2 磷酸化诱导 Nrf2/Keap1 复合物解体, Nrf2 进入核内调控自由基平衡相关基因转录<sup>[1-2,7]</sup>。此外, eIF2 $\alpha$  磷酸化还可激活活化转录因子 4 (ATF4) 转录, ATF4 进入核内诱导 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein, CHOP) 和 GADD34 (growth arrest and DNA damage-inducible protein 34) 表达, GADD34 可对 eIF2 $\alpha$  进行去磷酸化, 形成反馈调节<sup>[1-7]</sup>。eIF2 $\alpha$  磷酸化状态除受到 PERK 调节外, 病毒感染后可通过 PKR (dsRNA-activated protein kinase) 磷酸化 eIF2 $\alpha$ ; 氨基酸不平衡时, 可通过 GCN2 (general control nonderepressible 2 kinase) 对 eIF2 $\alpha$  进行磷酸化; 在网状细胞中, eIF2 $\alpha$  磷酸化还受到 HRI (heme-regulated inhibitor kinase) 调节<sup>[1-7]</sup>。PERK、PKR、GCN2 和 HRI 对 eIF2 $\alpha$  磷酸化状态的调节被称为整合应激反应 (integrated stress response)<sup>[10]</sup>。

### 3 内质网应激反应与脂类代谢

内质网应激反应信号通路对脂类代谢影响较早就有研究<sup>[11-12]</sup>。Özcan 等<sup>[13]</sup> 发现内质网应激与肥胖和胰岛素抵抗相关。随后该研究小组发现, 通过化学药物抑制肥胖引起的内质网应激, UPR 的 3 条通路活性降低, 对小鼠 2 型糖尿病具有缓解作用<sup>[14]</sup>。目前, 借助特异性的内质网应激剂和抑制剂, 利用基因敲除和过表达技术, 从在体和离体水平分别对 PERK、IRE1 和 ATF6 等 3 条信号通路的关键分子及内质网应激调节蛋白 BiP/GRP78 与脂类代谢相互关系进行了大量研究。现就内质网应激与脂类合成、转运、分解等相关研究现状作简单综述。此外, 内质网应激还可通过胰岛素抵抗、炎症、脂肪因子、mTOR (mammalian target of rapamycin) 信号通路、氧化应激和线粒体通路等间接影响脂类代谢<sup>[1-7]</sup>, 在此未涉及。

#### 3.1 内质网应激与脂类合成(图 2A)

##### 3.1.1 内质网应激直接激活 SREBPs

脂类合成酶的活性受到转录后调控, 但主要是在转录水平进行调控。SREBP-1c 和 ChRBP (carbohydrate response element binding protein) 是调节脂类合成酶基因转录的关键因子<sup>[15]</sup>。SREBP-1c 属于 bHLH-LZ (basic-helix-loop-helix-leucine zipper) 家族转录因子,

其家族的另外两个成员 SREBP-2 和 SREBP-1a 主要调节胆固醇合成相关酶基因转录<sup>[15]</sup>。SREBPs 合成后以无活性的前体形式结合于内质网膜上, 与 SCAP (SREBP cleavage-activating protein) 和胰岛素诱导基因 (insulin-induced gene, INSIG) 形成复合体。SREBPs 激活时, INSIG 与复合体解离, SCAP 和 SREBPs 转移至高尔基体, 在 S1P 和 S2P 作用下释放 SREBPs N 端, 形成活性转录因子, 进入核内调节脂类合成相关酶基因表达<sup>[1-7,15]</sup>。内质网应激可以激活 SREBP-1, 促进脂肪和胆固醇合成。用内质网应激剂毒胡萝卜素 (Tg) 和衣霉素 (TM) 处理大鼠胰腺  $\beta$  细胞和胰腺组织发现, 内质网应激可以激活 SREBP-1, 从而上调脂肪和胆固醇合成相关基因 *FAS*、*ACC* (乙酰辅酶 A 羧化酶)、*HMGR* 表达<sup>[16]</sup>; 但内质网应激对另一生脂转录因子 ChREBP 无激活作用, 由此可知, 内质网应激激活 SREBP-1 促进脂肪生成在胰腺  $\beta$  细胞糖脂毒性中起着重要作用<sup>[16]</sup>。以 HeLa 和 MCF7 细胞为对象, 2007 年, Colgan 等<sup>[17]</sup> 研究了内质网应激对细胞胆固醇合成影响。内质网应激剂 Tg 促进 SREBP-2 以蛋白酶解途径激活, SREBP-2 激活不依赖于 caspase 活性, 但被 S1P 抑制剂 AEBSF 所抑制, 同时观察到 Tg 处理后细胞内游离胆固醇含量上升。由此得出, 内质网应激激活 SREBP-2 转移至高尔基体, SREBP-2 在高尔基体通过蛋白酶解激活后促进胆固醇合成。内质网应激对 SREBP-1c 调节作用研究较多, 2012 年, Zhang 等<sup>[18]</sup> 研究表明, 在高糖日粮诱导的小鼠脂肪肝模型中, 内质网应激激活 SREBP-1c 是脂肪合成增加的主要原因。采用肝细胞和肝癌细胞, 2013 年, Fang 等<sup>[19]</sup> 也证实内质网应激诱导的脂肪累积通过上调 SREBP-1c 实现。该研究还发现, 内质网应激激活 SREBP-1c, 进而促进生脂酶 *FAS* 和 *ACC1* 表达; 在内质网应激条件下, SREBP-1c 敲除可直接减少生脂基因表达从而降低脂肪合成。事实上, 内质网应激激活 SREBP-1c 促进脂肪从头合成增加是脂肪肝发生的重要机制之一<sup>[15]</sup>。

### 3.1.2 IRE1与脂类合成

磷脂酰胆碱是内质网膜的主要磷脂, NIH-3T3 成纤维细胞过表达 XBP-1s 可有效诱导磷脂酰胆碱合成, 促进内质网生成<sup>[11]</sup>。XBP-1s 通过胞苷二磷酸胆碱 (cytidine diphosphocholine, CDP-choline) 途径增强磷脂酰胆碱合成, 提高内质网膜磷脂含量, 增加内质网膜表面积和粗面内质网体积<sup>[11]</sup>。同时, Lee 等<sup>[20]</sup> 研究发现, *XBPI* 是肝脏脂类合成必需基因。高糖饲

料激活肝 *XBPI*, 促进脂肪生成。当肝脏特异性敲除 *XBPI* 后, 肝脂肪合成显著下降, 导致血浆 TG、胆固醇和游离脂肪酸含量显著降低。基因表达分析发现, *XBPI* 显著上调脂肪生成相关基因 *SCD-1*、*DGAT2* 和 *ACC2*, 但 *SREBPs* 和 *ChREBP* 表达未受到肝 *XBPI* 敲除影响, 由此可见, *XBPI* 促进肝脂肪合成不依赖于 *SREBPs* 和 *ChREBP* 途径<sup>[20]</sup>。Lee 等<sup>[20]</sup> 研究还发现, 肝 *XBPI* 敲除反馈激活 *IRE1 $\alpha$* , 在内质网应激另外两条通路 (*PERK* 和 *ATF6*) 未激活情况下, *IRE1 $\alpha$*  活性还受其下游因子 *XBPI* 反馈调节。在前期研究基础上, 该课题组继续探讨了 *XBPI* 反馈调节 *IRE1 $\alpha$*  活性在脂类合成中的作用<sup>[8]</sup>。*XBPI* 敲除反馈激活上游 *IRE1 $\alpha$* , *IRE1 $\alpha$*  通过 *RIDD* (regulated *IRE1*-dependent decay) 途径降解胞质 mRNA。*RIDD* 在肝敲除 *XBPI* 引起的脂肪合成减少中起着重要作用, RNA 干扰 *RIDD* 和敲除 *IRE1 $\alpha$*  能恢复由于肝 *XBPI* 敲除导致的脂肪合成下降, 同时显著改善血浆中 TG、胆固醇和游离脂肪酸含量<sup>[8]</sup>。基因表达分析显示, RNA 干扰 *RIDD* 和敲除 *IRE1 $\alpha$*  能显著提高脂肪合成基因 *DGAT2* 和 *ACC2* 表达<sup>[8]</sup>。*XBPI* 通过促进肝脏脂肪生成相关基因表达调节脂肪合成, 肝 *XBPI* 敲除后通过 *RIDD* 途径降低肝脂肪合成。

### 3.1.3 ATF6与脂类合成

2009 年, Bommiasamy 等<sup>[12]</sup> 以 CHO 和 NIH-3T3 细胞为模型, 运用基因增强表达技术研究了 *ATF6 $\alpha$*  在 TG 和磷脂合成中的作用。其结果表明, 增强表达 *ATF6 $\alpha$*  使细胞内磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺分别升高 50%~60%, 同时细胞内 TG 含量上升 3~3.5 倍; *ATF6 $\alpha$*  通过 CDP-choline 途径增强磷脂酰胆碱合成, 而促进脂肪合成则是通过上调脂肪合成酶 *FAS* 和 *ACC2* 实现<sup>[12]</sup>。*ATF6* 同源蛋白 *CREBH* 在脂肪合成中同样具有重要作用。*CREBH* 敲除小鼠饲喂正常饲料时肝脂肪含量稍微下降, 而血液中 TG 含量略有上升<sup>[9]</sup>。当饲喂高脂饲料时, 肝脏大量脂类代谢中间产物累积, 血浆 TG 显著上升。基因表达和免疫共沉淀分析表明, *CREBH* 在脂类从头合成、脂类转运和脂肪氧化中起着重要作用。结合增强表达技术, 证实 *CREBH* 通过 *LXR $\alpha$*  (liver X receptor  $\alpha$ )、*ChREBP*、*FAS* (fatty acid synthase)、*SCD-1*、*ACC1*、*ACC2* 和 *DGAT2* 调节脂类合成<sup>[9]</sup>。

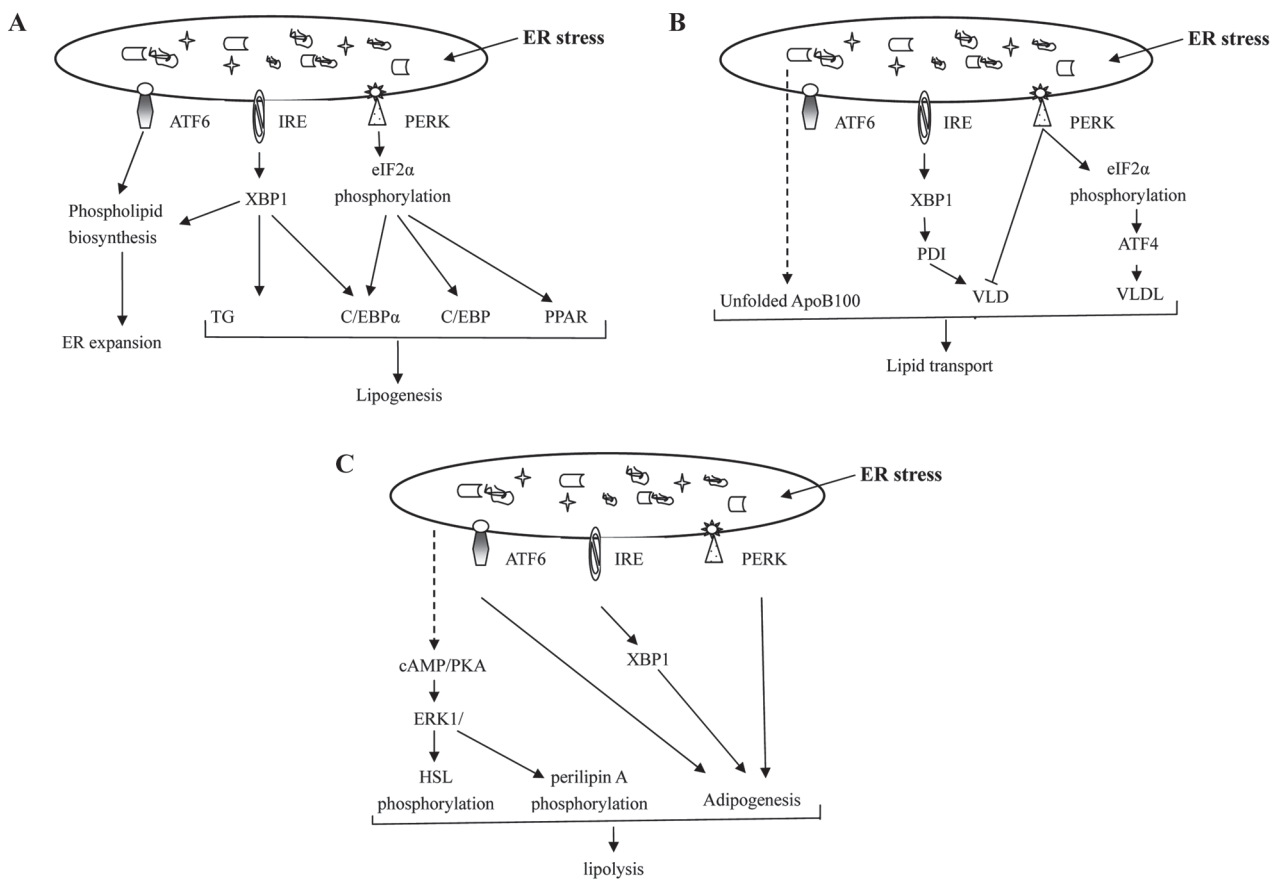
### 3.1.4 PERK与脂类合成

Bobrovnikova-Marjon 等<sup>[21]</sup> 研究表明, *PERK* 对小鼠乳腺细胞脂类合成具有重要作用, 小鼠乳腺敲除 *PERK* 后, 其分泌乳汁脂类含量减少, 脂肪酸组

成改变; *PERK* 敲除后, 伴随着脂肪合成调控因子 SREBP-1 表达下降, 脂肪合成酶基因 *FAS*、*ACL* (ATP citrate lyase) 和 *SCD-1* 表达下调; 还发现 *PERK* 磷酸化 eIF2 $\alpha$  阻碍蛋白质翻译过程具有激活 *INSIG* 与 SREBP-1 解离的作用, 促进 SREBP-1 由内质网向高尔基体转移形成活性形式。如前所述, eIF2 $\alpha$  磷酸化促进脂肪合成, 那么抑制 eIF2 $\alpha$  磷酸化是否对脂肪合成具有抑制作用。2008 年, Oyadomari 等<sup>[22]</sup> 通过增强表达 eIF2 $\alpha$  磷酸化反馈调节因子 GADD34, 研究了降低 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平对脂类代谢的影响, 其结果表明在饲喂高脂日粮情况下, 伴随着 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平降低, GADD34 过表达小鼠肝脂肪含量明显降低, 脂肪合成相关转录因子 PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ )、C/EBP $\alpha$  (CCAAT-enhancer-binding proteins  $\alpha$ ) 和 C/EBP $\beta$  及相关酶基因 *FAS*、*ACC1*、*ACC2* 和 *SCD-1* 表达显著降低。因此, eIF2 $\alpha$  磷酸化介导的整合应激反应在阻碍蛋白质翻译的同时对调节脂肪合成也具有重要作用。

### 3.2 内质网应激与脂类转运

营养过剩型脂类代谢异常的特征之一是脂类转运改变, 如肝 VLDL 分泌增加、血浆 HDL 降低等, 内质网应激是营养过剩型脂类代谢异常的重要机制<sup>[15]</sup>, 在调控脂类转运方面起着重要作用, 见图 2B。ApoB100 是 VLDL 重要成分, 内质网应激抑制 ApoB100 合成、装配和分泌。葡萄糖胺诱导的内质网应激抑制 ApoB100 N-糖基化和正确折叠, 通过蛋白酶体途径和非蛋白酶体途径降解 ApoB100<sup>[23-24]</sup>。此外, *PERK* 信号通路可以直接抑制 ApoB100 合成<sup>[23]</sup>。为了检测脂肪酸对肝内质网应激和 VLDL 分泌的影响, 2008 年, Ota 等<sup>[25]</sup> 证实, 轻微内质网应激将促进 ApoB100 分泌, 而严重或长期内质网应激将导致 ApoB100 分泌减少, 促进脂肪肝发生; 在脂肪酸诱导的脂肪肝动物模型和人类中, 初期 VLDL 分泌可能高于正常水平, 随着疾病的发展, 过度内质网应激将导致 VLDL 分泌下降。2012 年, Wang 等<sup>[26]</sup> 探索了内质网应激如何影响 VLDL 分泌, 发现



A: 内质网应激与脂类合成; B: 内质网应激与脂类转运; C: 内质网应激与脂类分解

图2 内质网应激与脂类代谢

肝 IRE1 $\alpha$  敲除减少内质网 TG, 阻碍 TG-VLDL 装配, 但对 TG 合成和 ApoB100 合成、分泌无影响; 研究还发现, MTP (microsomal triglyceride-transfer protein) 活性下降引起 PDI (protein disulfide isomerase) 表达下调是阻碍肝 IRE1 $\alpha$  敲除小鼠 VLDL 装配的主要原因, 肝细胞增强表达 PDI 显著逆转 IRE1 $\alpha$  敲除造成的 VLDL 分泌下降, IRE1 $\alpha$ -XBP1s-PDI 轴在调节 VLDL 装配中起着重要作用。肥胖导致 VLDL 分泌增加, ApoB100 在内质网过度累积诱发未折叠蛋白反应是脂肪酸诱导内质网应激的途径之一<sup>[27-28]</sup>。

饮食中脂类在肠道吸收后以乳糜微粒 (CM) 形式运输至肝脏或外周组织, 肝脏 TG 主要以 VLDL 形式转运至外周组织利用或存储, 因此, 组织对 CM 和 VLDL 等脂蛋白的有效吸收决定了脂类在机体的分布和利用。极低密度脂蛋白受体 (VLDLR) 属于 LDLR 超家族成员之一, 是富含 TG 脂蛋白 CM、VLDL 和 IDL 的重要组成成分 APOE (apolipoprotein E) 的受体, 在组织脂类摄入中起着重要作用<sup>[29]</sup>。2013 年, Jo 等<sup>[30]</sup> 研究发现, 内质网应激通过上调肝脏 VLDLR 表达促进脂肪肝发生。内质网应激通过 PERK-ATF4 途径上调 VLDLR 表达, VLDLR 和 APOE 基因敲除小鼠能够有效防止 TM 诱导的脂肪肝发生。内质网应激上调 VLDLR 表达, 促进肝脏 TG 摄取, 可能是内质网应激诱导脂肪肝发生的机制之一。

### 3.3 内质网应激与脂细胞生成和脂类分解

肥胖是脂肪细胞直径增大和数量增多的结果, 脂细胞生成和分化与脂类代谢密切相关。在脂肪异位沉积初期, 脂细胞分化有利于脂肪储存于外周脂肪组织, 从而不影响非脂肪组织器官的正常运行。随着脂肪组织储存脂肪能力达到极限, 脂肪细胞分化停止, 外周脂肪组织脂解产生的脂肪酸流入肝脏、腹腔等非脂肪储存器官, 造成脂肪异常沉积。内质网应激促进脂肪细胞生成分化, PERK<sup>[21]</sup>、ATF6 $\alpha$ <sup>[31]</sup> 和 IRE1 $\alpha$ -XBP1<sup>[32-33]</sup> 均是脂细胞生成和分化的必需因子, 如图 2C。缓解内质网应激化学分子伴侣 4-PBA (4-phenylbutyrate) 通过抑制 UPR 阻碍 3T3-L1 前脂肪细胞分化。同时, 高脂饲料中添加 4-PBA 显著降低小鼠脂肪组织体积<sup>[33]</sup>; Han 等<sup>[34]</sup> 研究表明, 在小鼠中内质网应激通过 eIF2 $\alpha$ -CHOP 途径抑制脂肪细胞分化。应激诱导 CHOP 表达, CHOP 具有抑制脂肪细胞分化的作用<sup>[35]</sup>; Puri 等<sup>[36]</sup> 研究表明, 人类非酒精性脂肪肝存在 UPR, 而 CHOP 表达却未改变。内质网应激通过 CHOP 影响脂细胞生成和分

化可能与应激强度和持续时间相关。

非酒精性脂肪肝肝脏中沉积的 TG 主要 (59%) 来源于外周脂肪组织脂解产生的游离脂肪酸<sup>[37]</sup>。内质网应激在脂肪组织中刺激脂解, 促进脂肪酸由脂肪组织流向非脂肪储存器官, 造成脂肪异位沉积。2012 年, Deng 等<sup>[38]</sup> 研究发现, 内质网应激通过 cAMP/PKA 和 ERK1/2 信号通路刺激脂肪分解, 内质网应激不改变脂解酶 ATGL (adipose triglyceride lipase) 和 HSL (hormone-sensitive lipase) 表达, 但可通过磷酸化 HSL 的 563、660 位丝氨酸促进胞质 HSL 转位至脂滴表面。脂滴相关蛋白 perilipins 磷酸化或表达下调促进脂解<sup>[39-40]</sup>。内质网应激还可通过下调 perilipin A<sup>[41]</sup> 和磷酸化 perilipins<sup>[38]</sup> 来促进脂肪分解; 但 2010 年, Xu 等<sup>[42]</sup> 用内质网应激剂 Tu 刺激分离的小鼠脂肪细胞发现, Tu 诱导内质网应激且抑制脂肪分解。上述研究结果不一致的可能原因是各研究中所用的内质网应激剂不同所致。事实上, 不同的内质网应激剂通过不同途径诱导内质网应激<sup>[43]</sup>。Jo 等<sup>[44]</sup> 以线虫为模型研究了饥饿状态下内质网应激通路对脂解影响机制, 研究发现 IRE-1 和 HSP-4 (BiP/GRP78 同源蛋白) 为脂解必需因子, 饥饿状态下 IRE-1 和 HSP-4 通过增强脂解酶 FIL-1 和 FIL-2 (ATGL 同源蛋白) 活性来分解线虫体内脂肪颗粒。

此外, 肝内质网应激抑制脂肪氧化相关酶基因 PPAR $\alpha$  和 PGC1 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1) 表达<sup>[45]</sup>, 内质网应激还可通过激活 CREBH 抑制肝脂解和脂肪氧化<sup>[9]</sup>。内质网应激抑制脂肪氧化的生物学意义可能在于促进氧化蛋白在内质网折叠<sup>[46]</sup>。

## 4 结语

内质网应激在脂类代谢中起着重要的调节作用, 随着营养过剩型脂类代谢异常发病率的升高, 内质网应激在脂类代谢异常中的作用受到了广泛关注<sup>[13,47-48]</sup>。高脂饮食或内质网应激剂诱导内质网应激可导致脂类代谢异常<sup>[13,49]</sup>, 增强表达内质网应激调节蛋白 BiP/GRP78 改善了肥胖导致的胰岛素抗性和脂类代谢<sup>[50]</sup>, 而敲除肝 BiP/GRP78 导致内质网应激, 引起脂肪肝<sup>[51]</sup>。一些药物也被证实通过缓解内质网应激来调节脂类代谢平衡<sup>[14,48,52]</sup>。内质网应激通过 PERK、IRE1 和 ATF6 信号通路引起脂类代谢异常, 但阻断这些信号通路并不能阻止高脂诱导的脂类代谢异常, 相反会导致更严重的内质网应激

和脂类代谢失衡<sup>[45,53]</sup>。内质网作为细胞内感受外界能量变化、维持代谢平衡的重要细胞器,在遇到外界能量波动时,通过UPR调节脂类代谢可能本身就是内质网保持细胞稳态的措施之一。

### [参 考 文 献]

- [1] Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 623-34
- [2] Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*, 2010, 140(6): 900-17
- [3] Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med*, 2012, 18(1): 59-68
- [4] Flamment M, Hajduch E, Ferré P, et al. New insights into ER stress-induced insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(8): 381-90
- [5] Lee AH, Glimcher LH. Intersection of the unfolded protein response and hepatic lipid metabolism. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(17): 2835-50
- [6] Pagliassotti MJ. Endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Nutr*, 2012, 32: 17-33
- [7] Gentile CL, Frye M, Pagliassotti MJ. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(2): 505-21
- [8] So JS, Hur KY, Tarrío M, et al. Silencing of lipid metabolism genes through IRE1 $\alpha$ -mediated mRNA decay lowers plasma lipids in mice. *Cell Metab*, 2012, 16(4): 487-99
- [9] Zhang C, Wang G, Zheng Z, et al. Endoplasmic reticulum-tethered transcription factor cAMP responsive element-binding protein, hepatocyte specific, regulates hepatic lipogenesis, fatty acid oxidation, and lipolysis upon metabolic stress in mice. *Hepatology*, 2012, 55(4): 1070-82
- [10] Harding HP, Zhang Y, Zeng H, et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*, 2003, 11(3): 619-33
- [11] Sriburi R, Jackowski S, Mori K, et al. XBP1 a link between the unfolded protein response, lipid biosynthesis, and biogenesis of the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol*, 2004, 167(1): 35-41
- [12] Bommiasamy H, Back SH, Fagone P, et al. ATF6 $\alpha$  induces XBP1-independent expansion of the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci*, 2009, 122(10): 1626-36
- [13] Özcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, 2004, 306(5695): 457-61
- [14] Özcan U, Yilmaz E, Özcan L, 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
- [15] Ferre P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for *de novo* lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(s2): 83-92
- [16] Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in  $\beta$ -cell glucolipotoxicity. *J Cell Sci*, 2005, 118(17): 3905-15
- [17] Colgan SM, Tang D, Werstuck GH, et al. Endoplasmic reticulum stress causes the activation of sterol regulatory element binding protein-2. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(10): 1843-51
- [18] Zhang C, Chen X, Zhu RM, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in hepatic SREBP-1c activation and lipid accumulation in fructose-fed mice. *Toxicol Lett*, 2012, 212(3): 229-40
- [19] Fang D, Wan Y, Shen W, et al. Endoplasmic reticulum stress leads to lipid accumulation through upregulation of SREBP-1c in normal hepatic and hepatoma cells. *Mol Cell Biochem*, 2013, 381(1-2): 127-37
- [20] Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, et al. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science*, 2008, 320(5882): 1492-6
- [21] Bobrovnikova-Marjon E, Hatzivassiliou G, Grigoriadou C, 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
- [22] Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, et al. Dephosphorylation of translation initiation factor 2 $\alpha$  enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 520-32
- [23] Qiu W, Su Q, Rutledge AC, et al. Glucosamine-induced endoplasmic reticulum stress attenuates apolipoprotein B100 synthesis via PERK signaling. *J Lipid Res*, 2009, 50(9): 1814-23
- [24] Qiu W, Avramoglu RK, Rutledge AC, et al. Mechanisms of glucosamine-induced suppression of the hepatic assembly and secretion of apolipoprotein B-100-containing lipoproteins. *J Lipid Res*, 2006, 47(8): 1749-61
- [25] Ota T, Gayet C, Ginsberg HN. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodent. *J Clin Invest*, 2008, 118(1): 316-32
- [26] Wang S, Chen Z, Lam V, et al. IRE1 $\alpha$ -XBP1s induces PDI expression to increase MTP activity for hepatic VLDL assembly and lipid homeostasis. *Cell Metab*, 2012, 16(4): 473-86
- [27] Su Q, Tsai J, Xu E, et al. Apolipoprotein B100 acts as a molecular link between lipid-induced endoplasmic reticulum stress and hepatic insulin resistance. *Hepatology*, 2009, 50(1): 77-84
- [28] Su Q, Rutledge AC, Dekker M, et al. Apolipoprotein B: not just a biomarker but a causal factor in hepatic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance. *Clin Lipidol*, 2010, 5(2): 267-76
- [29] Takahashi S, Suzuki J, Kohno M, et al. Enhancement of the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the very low density lipoprotein receptor by apolipoprotein E and lipoprotein lipase. *J Biol Chem*, 1995, 270(26): 15747-54

- [30] Jo H, Choe SS, Shin KC, et al. Endoplasmic reticulum stress induces hepatic steatosis via increased expression of the hepatic very low density lipoprotein receptor. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1366-77
- [31] Lowe CE, Dennis RJ, Obi U, et al. Investigating the involvement of the ATF6 $\alpha$  pathway of the unfolded protein response in adipogenesis. *Int J Obesity*, 2012, 36(9): 1248-51
- [32] Sha H, He Y, Chen H, et al. The IRE1 $\alpha$ -XBP1 pathway of the unfolded protein response is required for adipogenesis. *Cell Metab*, 2009, 9(6): 556-64
- [33] Basseri S, Lhoták Š, Sharma AM, et al. The chemical chaperone 4-phenylbutyrate inhibits adipogenesis by modulating the unfolded protein response. *J Lipid Res*, 2009, 50(12): 2486-501
- [34] Han J, Murthy R, Wood B, et al. ER stress signalling through eIF2 $\alpha$  and CHOP, but not IRE1 $\alpha$ , attenuates adipogenesis in mice. *Diabetologia*, 2013, 56(4): 911-24
- [35] Batchvarova N, Wang XZ, Ron D. Inhibition of adipogenesis by the stress-induced protein CHOP (Gadd153). *EMBO J*, 1995, 14(19): 4654
- [36] Puri P, Mirshahi F, Cheung O, et al. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 568-76
- [37] Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1343-51
- [38] Deng J, Liu S, Zou L, et al. Lipolysis response to endoplasmic reticulum stress in adipose cells. *J Biol Chem*, 2012, 287(9): 6240-49
- [39] Zu L, He J, Jiang H, et al. Bacterial endotoxin stimulates adipose lipolysis via toll-like receptor 4 and extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem*, 2009, 284(9): 5915-26
- [40] Brasaemle DL. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res*, 2007, 48(12): 2547-59
- [41] Zhou QG, Zhou M, Hou FF, et al. Asymmetrical dimethylarginine triggers lipolysis and inflammatory response via induction of endoplasmic reticulum stress in cultured adipocytes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E869-78
- [42] Xu L, Spinass GA, Niessen M. ER stress in adipocytes inhibits insulin signaling, represses lipolysis, and alters the secretion of adipokines without inhibiting glucose transport. *Horm Metab Res*, 2010, 42(09): 643-51
- [43] Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev*, 1999, 13(10): 1211-33
- [44] Jo H, Shim J, Lee JH, et al. IRE-1 and HSP-4 contribute to energy homeostasis via fasting-induced lipases in *C. elegans*. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 440-8
- [45] Rutkowski DT, Wu J, Back SH, 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
- [46] Tyra HM, Spitz DR, Rutkowski DT. Inhibition of fatty acid oxidation enhances oxidative protein folding and protects hepatocytes from endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(5): 811-9
- [47] Lake AD, Novak P, Hardwick RN, et al. The adaptive endoplasmic reticulum stress response to lipotoxicity in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Toxicol Sci*, 2014, 137(1): 26-35
- [48] Yang JS, Kim JT, Jeon J, et al. Changes in hepatic gene expression upon oral administration of taurine-conjugated ursodeoxycholic acid in ob/ob mice. *PLoS One*, 2010, 5(11): e13858
- [49] Lee JS, Zheng Z, Mendez R, et al. Pharmacologic ER stress induces non-alcoholic steatohepatitis in an animal model. *Toxicol Lett*, 2012, 211(1): 29-38
- [50] Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, 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
- [51] Ji C, Kaplowitz N, Lau MY, et al. Liver-specific loss of glucose-regulated protein 78 perturbs the unfolded protein response and exacerbates a spectrum of liver diseases in mice. *Hepatology*, 2011, 54(1): 229-39
- [52] Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis. *Nat Med*, 2009, 15(12): 1383-91
- [53] Basseri S, Austin RC. ER stress and lipogenesis: a slippery slope toward hepatic steatosis. *Dev Cell*, 2008, 15(6): 795-6