

综述

内质网应激响应在脂肪组织中的代谢调节作用

胡雨荣, 陈勇, 刘勇*

湖北省细胞稳态重点实验室, 武汉大学生命科学院, 武汉 430072

摘要: 在真核细胞中, 内质网是蛋白合成、加工及质量监控的关键细胞器, 也是Ca²⁺储存及脂质合成的重要场所。细胞通过未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)感应外界不同刺激引发的内质网应激, 在维持细胞功能稳态中发挥至关重要的作用。在哺乳动物中, 三个位于内质网的跨膜蛋白——肌醇依赖酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、PKR样内质网激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和活化转录因子6 (activating transcription factor 6, ATF6)能够感应内质网腔内未折叠蛋白或错误折叠蛋白的积累, 协同介导三条经典的UPR信号通路, 通过促进下游靶基因的表达恢复内质网的蛋白折叠能力。近期大量研究表明, UPR参与细胞代谢与能量平衡的精细调节过程。脂肪组织是机体能量储存与消耗的关键场所, 通过分泌多种脂肪因子调节机体的能量平衡和糖脂代谢; 而在营养过剩状态下, 多种内在因素和外部环境相互作用导致脂肪组织发生代谢炎症和功能异常, 尤其是脂肪组织中的内质网应激响应与脂肪组织的功能紊乱密切相关, 在肥胖和2型糖尿病等代谢疾病的发生和发展中发挥重要的作用。本综述旨在总结近年来有关UPR通路调节脂肪组织功能稳态方面的重要进展, 探讨内质网应激响应与脂肪组织代谢紊乱的机制关联, 以期促进我们深入了解肥胖及其相关代谢疾病的病理生理学基础。

关键词: 内质网应激; 未折叠蛋白响应; 脂肪组织; 代谢炎症; 肥胖

中图分类号: Q493.5

Role of endoplasmic reticulum stress response in regulation of adipose tissue metabolism

HU Yu-Rong, CHEN Yong, LIU Yong*

Hubei Key Laboratory of Cell Homeostasis, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

Abstract: In eukaryotic cells, the endoplasmic reticulum (ER) is the key quality control organelle for cellular protein synthesis and processing. It also serves as an important site for Ca²⁺ storage and lipid biosynthesis. In response to a variety of external stimuli, a cellular unfolded protein response (UPR) is activated to handle ER stress caused by increased accumulation of unfolded or misfolded proteins at the ER. The UPR plays a crucial role in maintaining ER homeostasis and cell functions. Three ER-localized transmembrane proteins, inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α), PKR-like ER kinase (PERK), and activating transcription factor 6 (ATF6), act to sense ER stress and mediate three canonical UPR signaling pathways. Besides restoring the protein folding capability to relieve ER stress, the UPR pathways have also been implicated in the regulation of cell metabolism and energy balance. In the state of overnutrition, ER stress has been documented to occur in adipose tissue that has a key role in energy storage and consumption. As an endocrine organ, adipose tissue regulates glucose and lipid metabolism through secreting adipocyte cytokines, and it undergoes metabolic inflammation during pathogenic development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. In this review, we attempt to summarize the recent progress with regard to the UPR regulation of adipose tissue physiology. We wish to focus upon the mechanism by which ER stress response is linked to adipose tissue dysfunction, hoping to promote our current understanding of UPR signaling in the pathophysiology of obesity and related metabolic diseases.

Key words: endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; adipose tissue; metabolic inflammation; obesity

Received 2020-04-06 Accepted 2020-05-13

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31690102).

*Corresponding author. Tel: +86-27-68755923; E-mail: liuyong31279@whu.edu.cn

脂肪组织过去一直被认为是一种单调无趣的能量储存器官。然而,随着对脂肪组织分子生理学研究的不断深入,人们逐渐发现脂肪组织不仅作为能量储存库参与维持机体能量的代谢平衡,而且还通过合成和分泌一系列的脂肪细胞因子与其它代谢器官相互交流,对机体的代谢稳态发挥系统性的重要调节作用^[1]。内质网是真核细胞内蛋白质合成、加工与分泌的重要细胞器,细胞通过内质网中的未折叠蛋白响应(unfolded protein response, UPR)来应对不同的外界因素刺激。近期研究表明,脂肪细胞及脂肪组织驻存的免疫细胞中发生内质网应激响应,在脂肪组织功能紊乱乃至肥胖、2型糖尿病等多种慢性代谢疾病的发生、发展中扮演至关重要的角色^[2,3]。

1 内质网应激与UPR

内质网存在于所有真核细胞中,是负责膜蛋白与分泌蛋白合成、加工及质量监控的关键细胞器,也是 Ca^{2+} 储存、脂质合成的重要场所。蛋白质合成超负荷、蛋白泛素化和蛋白酶体降解途径受损、自噬缺陷、营养缺乏或过剩、钙稳态或氧化还原稳态失衡、炎症及低氧等一系列因素都会使内质网稳态失衡,从而导致内质网腔中未折叠或错误折叠蛋白的过度堆积而引发内质网应激状况,激活细胞的UPR^[4]。在哺乳动物中,UPR信号通路由三个内质网跨膜蛋白——肌醇依赖酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、PKR样内质网激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)和活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)通过应激感应来介导执行。在正常状态下,这三个应激感应跨膜蛋白与分子伴侣重链免疫球蛋白结合蛋白(immunoglobulin heavy chain binding protein, BiP),又称葡萄糖调节蛋白78 [glucose-regulated protein 78, GRP78, 属于热休克蛋白70 (heat shock protein 70, HSP70)]相结合而处于非激活状态;而当内质网腔内未折叠蛋白或错误折叠蛋白发生超负荷堆累,分子伴侣BiP则与腔内未折叠蛋白或错误折叠蛋白相结合,进而使三个UPR感应蛋白解离激活,随之激活下游的UPR靶基因表达,抑制细胞的蛋白质合成,促进内质网相关蛋白降解(endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD),增强内质网的蛋白折叠能力,进而恢复内质网的稳态。然而,当UPR响应不能有效缓解持续过度的内质网应激时,则会启动细胞的凋亡程序^[5]。因此,在多种应激状况下,

UPR信号通路维持着细胞的功能稳态并决定了细胞的生死抉择(图1)。

1.1 IRE1 α 信号通路

IRE1 α 是定位于内质网上的I型跨膜蛋白,由*Ern1*基因编码,在进化上从酵母到人类高度保守,是三条UPR信号通路中最古老的一条^[6-8]。作为内质网应激感应分子,其N-末端的腔内结构域可以感知内质网腔内的蛋白折叠状态,而C-末端的胞质效应结构域则具有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶和核糖核酸内切酶的双重酶活性。在内质网应激状态下,IRE1 α 通过二聚化/寡聚化及反式自磷酸化导致C-末端的RNase结构域变构激活^[9,10]。IRE1 α 作为核糖核酸内切酶能够从转录因子X-box结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)的mRNA中特异性地切割一段26个核苷酸的内含子片段^[4],由此产生剪切后的*XBPIs* (spliced X-box binding protein-1) mRNA通过移码翻译出具有活性的转录因子XBP1s,进而入核启动下游UPR靶基因的表达^[11]。同时,激活的IRE1 α 内切酶还能通过被称为“受调控的IRE1依赖性剪切(regulated IRE1-dependent decay, RIDD)”机制降解特定的mRNAs,进而发挥其应对内质网应激的功能^[12]。此外,IRE1 α 又与多种细胞信号转导调节蛋白相互作用,可能通过不同的蛋白复合物行使关键的信号平台功能^[11]。近期研究表明,在机体不同组织中IRE1 α 信号通路通过特定依赖于细胞类型的作用机制参与糖脂代谢和组织稳态平衡的调控过程^[11]。

1.2 PERK信号通路

PERK与IRE1 α 同样是位于内质网膜上的I型跨膜蛋白,其胞质结构域具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性。在内质网应激状态下,PERK二聚化并通过反式自磷酸化激活,进而使真核翻译起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)的51位丝氨酸(eIF2 α -P)磷酸化,通过影响其与鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)的结合来短暂阻断蛋白质的翻译起始,从而缓解内质网的蛋白折叠负荷。同时,激活转录因子4(activating transcription factor, ATF4)的mRNA由于其5'-非翻译区具有上游开放式阅读框架,在eIF2 α 功能受限时可以被优先翻译^[13],由此表达上调产生的ATF4蛋白入核后激活编码抗氧化反应蛋白和氨基酸生物合成及其转运所需蛋白的基因表达。此外,ATF4还激活转录因子CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-

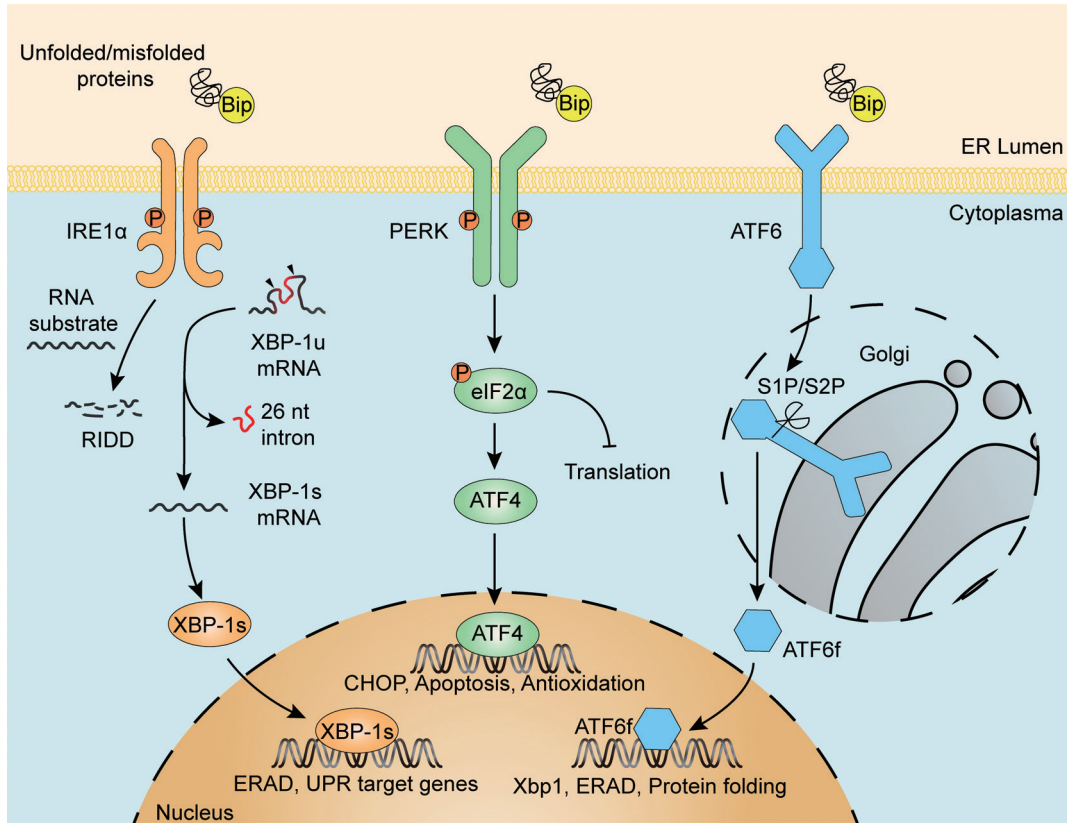


图 1. 哺乳细胞中未折叠蛋白响应(UPR)信号通路

Fig. 1. The three canonical unfolded protein response (UPR) pathways in mammals. The UPR comprises three signaling branches mediated by the endoplasmic reticulum (ER)-resident transmembrane proteins, inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α), PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) and activating transcription factor 6 (ATF6). Under normal conditions, immunoglobulin heavy chain binding protein (BiP) binds constitutively to the ER-luminal domains of ATF6, IRE1 α and PERK, and sequesters them in an inactive form. When the amount of unfolded or misfolded proteins in the ER increases, they bind to BiP and cause its release from the UPR sensors. This in turn triggers the activation of IRE1 α and PERK, which involves their homodimerization and autophosphorylation. Subsequent activation of their downstream effector mechanisms, including spliced X-box binding protein-1 (XBP1s), regulated IRE1-dependent decay (RIDD), and eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α)-ATF4, leads to enhanced ER protein folding capacity and suppressed cellular protein translation, thereby restoring the ER homeostasis. Activation of ATF6 causes its trafficking to the Golgi apparatus for its proteolytic processing by S1P and S2P, releasing a cytosolic fragment, ATF6 fragment (ATF6f) that enters the nucleus to induce the expression of its UPR target genes.

binding protein homologous protein, CHOP) 的转录, 并与之形成异二聚体来上调下游基因的表达, 在持续内质网应激条件下, ATF4 和 CHOP 的高水平表达会诱导细胞凋亡发生^[4]。值得关注的是, eIF2 α 的磷酸化也受到其它多种激酶的调控, 在炎症、病毒感染、营养缺乏或血红素缺乏等条件下均能够被激活^[14]。

1.3 ATF6信号通路

ATF6 是一个具有较大腔内结构域的 II 型内质网跨膜蛋白, 在哺乳动物中存在 ATF6 α 和 ATF6 β 两种亚型, 二者结构相似并具有同样的活化机制。

在未折叠蛋白过度积累时, 激活的 ATF6 从内质网上脱离并被包装进运输囊泡转送到高尔基体^[15], 进而由高尔基体上的蛋白酶 S1P 和 S2P (Site-1 和 Site-2 蛋白酶) 分别将其腔内域和跨膜锚切割移除^[16, 17], 由此产生的 N 端胞质游离片段 (约 50 kDa) 则是成熟的转录因子 ATF6f (ATF6 fragment), 能够进入细胞核激活其 UPR 靶基因的表达, 随后快速被蛋白酶体所降解^[18]。ATF6 的靶基因不仅包括一些重要的参与蛋白折叠的内质网驻留蛋白, 如 BiP、蛋白二硫键异构酶、葡萄糖调节蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94, 属于 HSP90 家族), 也包括内

质网相关降解通路的相关基因。此外, ATF6 还可以与 XBP1s 形成异二聚体来促进靶基因的表达^[19]。

综上所述, 在内质网应激状态下, 三条 UPR 信号通路协同发挥作用, 通过激活下游的 UPR 靶基因表达抑制蛋白翻译、增强蛋白折叠能力, 从而缓解内质网应激以维持细胞稳态及其正常的生理功能(图 1)。

2 脂肪组织与代谢平衡

脂肪组织是由多种细胞组成的异质性器官, 包括脂肪细胞和间充质血管组分(stromal vascular fraction, SVF)中的微血管及各种免疫细胞等。它具有离散的解剖学结构、特定的血管和神经分布、复杂的细胞学形态以及高度的生理可塑性特征^[20, 21]。脂肪组织作为一个主要能量储存器官, 往往分布于皮下和内脏器官周围, 并参与生物体许多重要的生理过程, 包括产热、泌乳、免疫反应和新陈代谢^[22]。根据其生理学功能, 哺乳动物的脂肪组织可被划分为三种, 即白色脂肪组织、棕色脂肪组织和米色脂肪组织^[23]。

2.1 白色脂肪组织

白色脂肪组织是机体能量储存的主要部位, 主要由单泡脂肪细胞集聚而成, 细胞中含有一个大的脂滴。同时, 白色脂肪组织还作为缓冲区域来保护其他器官免受机械损伤^[24]。近几年广泛深入的研究显示, 白色脂肪组织也是重要的分泌器官, 能够合成并分泌一系列脂肪细胞因子参与调节整个机体的能量代谢^[24–26]。此外, 白色脂肪组织还分布有少量神经、微血管及免疫细胞。白色脂肪组织中免疫细胞的数量伴随组织所处的环境而发生动态变化。例如在营养过剩的条件下, 肥大的脂肪细胞会通过分泌脂肪细胞因子募集并激活免疫细胞, 导致免疫细胞的数目增多; 而随着肥胖状况的改善, 免疫细胞在脂肪组织中的占比又会恢复到较低的水平^[27]。白色脂肪组织内免疫细胞如巨噬细胞的大量浸润, 是脂肪组织发生代谢炎症的关键特征, 在糖脂代谢紊乱中扮演至关重要的角色^[27–29]。

2.2 棕色脂肪组织

棕色脂肪组织的特点是含有丰富的毛细血管, 而脂肪细胞内则散布着许多小脂滴和密集的线粒体, 特别是特异性高表达位于线粒体内膜上的解耦联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1)。在交感神经的支配下, UCP1 能够驱动质子渗漏, 从而将线粒

体呼吸链与 ATP 合成解耦联, 促进热能的产生, 由此参与机体的体温维持^[30]。在寒冷刺激下, 交感神经分泌的儿茶酚胺作用于 β -肾上腺能受体激活腺苷酸环化酶, 进而通过产生环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), PKA 则通过使环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)磷酸化进入细胞核, 同时磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK), 从而激活包括 UCP1 在内的下游产热基因的表达, 促进机体的产热过程^[31, 32]。近期的研究还表明, 寒冷刺激会促进棕色脂肪组织内 M2 抗炎型巨噬细胞的积累, 以白介素 -4 (interleukin, IL-4) 受体依赖的方式由儿茶酚胺介导提升机体的产热能力^[33]。

2.3 米色脂肪组织

米色脂肪组织 (beige/brite adipose tissue) 既拥有白色脂肪组织的形态学特征, 也具有棕色脂肪组织的产热功能。但米色脂肪细胞中, UCP1 及其它产热相关元件的基础表达水平较低。目前, 关于米色脂肪细胞来源有三种不同的观点: (1) 由成熟白色脂肪细胞经诱导转分化形成; (2) 由米色脂肪的前体细胞分化形成; (3) 由棕色或白色脂肪细胞前体细胞分化而来^[34–36]。米色脂肪同样拥有较高的线粒体含量, 在寒冷刺激、锻炼、过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 激动剂和组织损伤等多种因素刺激下, 通过激活产热基因的表达发挥产热效能^[36]。基于米色脂肪细胞的这一特性, 人们试图诱导白色脂肪的“棕色化”, 即期望通过人工干预使肥胖病人多余的白色脂肪转化成为米色脂肪, 从而消耗掉冗余的能量, 以此达到治疗肥胖及其相关代谢疾病的目的。

由此可见, 脂肪组织是一种复杂的异质性组织, 直接参与能量储存和释放、产热、脂肪细胞因子分泌、免疫代谢调节等多种生理学过程。脂肪组织的功能紊乱将导致机体的内环境稳态失衡, 在多种代谢疾病的发生和发展中具有重要的病理生理学作用。

3 UPR信号通路与脂肪组织的代谢功能

近年来, 内质网应激响应与代谢平衡之间的机制关联是国际代谢研究的前沿领域。例如, 本研究组近期在动物模型中针对 IRE1 α 通路的一系列研究表明, 在不同代谢组织细胞中 IRE1 α 可以被视为内质网上非常灵敏的营养感应分子。肝脏组织的 IRE1 α

在禁食状态下可以被 PKA 磷酸化激活，参与糖异生过程的调节^[37]；而在长期禁食条件下，IRE1 α 则通过 XBP1s 调节饥饿响应的关键调控因子——核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α) 的转录表达，进而促进肝脏脂肪酸氧化和酮体生成^[38]。在营养过剩状况下，肝脏 IRE1 α 还通过促进核因子 κ B (nuclear factor kappaB, NF- κ B) 通路加剧肝脏炎症，同时加强信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化水平从而促进肝细胞癌的发生、发展^[39]。此外，肝脏 IRE1 α -XBP1s 通路可以促进成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 的表达，从而缓解内质网应激诱发的脂肪肝相关病变^[40]。在胰岛 β 细胞中，IRE1 α 不仅响应葡萄糖刺激进而调节胰岛素的生物合成^[41]，而且在代谢应激情况下促进胰岛的代偿性增殖过程^[42]。而在下丘脑的阿黑皮素原 (proopiomelanocortin, POMC) 神经细胞中，IRE1 α 能够抑制棕色脂肪的活化，促进营养过剩导致的肥胖及相关代谢疾病的发生、发展^[43]。而目前越来越细致的研究力图深入解析包括 IRE1 α 在内的 UPR 信号通路如何参与并影响脂肪组织的代谢调节过程及其与肥胖和相关代谢疾病的内在机制联系。

3.1 IRE1 α 信号通路对脂肪组织代谢平衡的影响

在脂肪细胞的分化成熟以及脂肪组织慢性炎症的引发过程中，IRE1 α 通路发挥着非常重要的作用 (图 2)^[11]。已有研究显示，IRE1 α -XBP1 信号通路是脂肪细胞分化成熟所必需的。脂肪分化早期调控因子 CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β) 可以直接结合到 *Xbp1* 基因的启动子近端诱导其表达，而 *Xbp1* mRNA 被 IRE1 α 剪切后翻译产生成熟的 XBP1s 蛋白入核，与另一关键的脂肪分化转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α) 基因的启动子区域结合激活其转录表达，从而协同促进脂肪细胞的分化^[44]。XBP1 缺失的小鼠胚胎成纤维细胞和 IRE1 α 或 XBP1 敲低的 3T3-L1 脂肪前体细胞均表现出严重的脂肪分化缺陷；而恢复 XBP1s 的表达则能恢复脂肪细胞的正常分化^[44]。还有研究显示，依赖 PKA 激活的 IRE1 α -XBP1 通路可以增强小鼠原代棕色脂肪细胞中的 *Ucp1* 表达^[45]。不过最近的一项动物模型研究表明，无论是正常饮食还是高脂饮食条件下，脂肪细胞中 XBP1 的缺失都不影

响脂肪组织的形成，但会阻碍哺乳期乳汁的分泌，加剧哺乳期的脂肪堆积^[46]。与此相反，在脂肪细胞中过表达 XBP1 能够遏制饮食诱导或遗传型的小鼠肥胖表型，而且在生理学机制上可能与 XBP1s 诱导尿苷合成，进而提升机体的产热能力相关^[47, 48]。此外，脂肪细胞中过表达 XBP1s 还可以促进脂联素 (adiponectin) 的多聚化，进而显著改善正常小鼠和肥胖小鼠的胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性^[49]；在高脂喂养的肥胖小鼠模型中，*XBP1* 等位基因敲除的脂肪组织呈现出对胰岛素的敏感性受损^[50]。而特别值得关注的是，小鼠脂肪组织巨噬细胞中的 IRE1 α 直接参与调节脂肪组织巨噬细胞的 M1/M2 极性活化；在高脂诱导的肥胖模型中，IRE1 α 通过抑制抗炎型 M2 巨噬细胞的活化而加剧脂肪组织的代谢炎症，进而减弱小鼠棕色脂肪和米色脂肪的产热能力，最终导致机体能量消耗的下降，从而促进肥胖、2 型糖尿病和代谢综合征的发生、发展^[51]。

以上的研究表明，脂肪细胞中 IRE1 α 通过 XBP1s 在脂肪组织代谢及脂肪细胞分化中所发挥的确切作用仍有待于进一步的深入探讨，特别是在不同营养与代谢应激条件下，IRE1 α 是否存在不依赖于 XBP1s 的精细调节机制，目前依然存在许多悬而未决的关键问题。同时，IRE1 α 在脂肪组织驻留的巨噬细胞中如何感应机体能量代谢状态的变化，又是如何通过巨噬细胞 M1/M2 极性活化调控脂肪细胞的代谢过程，都是值得进一步深入详尽解析的重要问题。

3.2 PERK信号通路对脂肪组织代谢功能的影响

PERK 信号通路在脂肪细胞分化、棕色脂肪功能维持以及脂肪组织代谢的调控过程中也具有重要的功能 (图 2)。研究显示，PERK 激活后导致 eIF2 α 的磷酸化，进而通过激活转录因子固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1) 诱导下游脂质合成基因的表达，对脂肪细胞的分化调节十分重要^[52]。在 PERK 缺失的小鼠胚胎成纤维细胞诱导分化为脂肪细胞的过程中，脂质合成的限速酶 ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACL)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 以及硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1/2 (stearyl-CoA desaturase 1 and 2, SCD1/SCD2) 均被下调，导致脂质积累的动力学速度降低，使脂肪生成减缓^[52]。然而，在小鼠肥胖模型和 3T3-L1 细胞模型中，eIF2 α 磷酸化和下游 CHOP 表达的升高都会抑制脂肪生成^[53]。同时，PERK 还可被非经典的内质网应激因素激活，通过

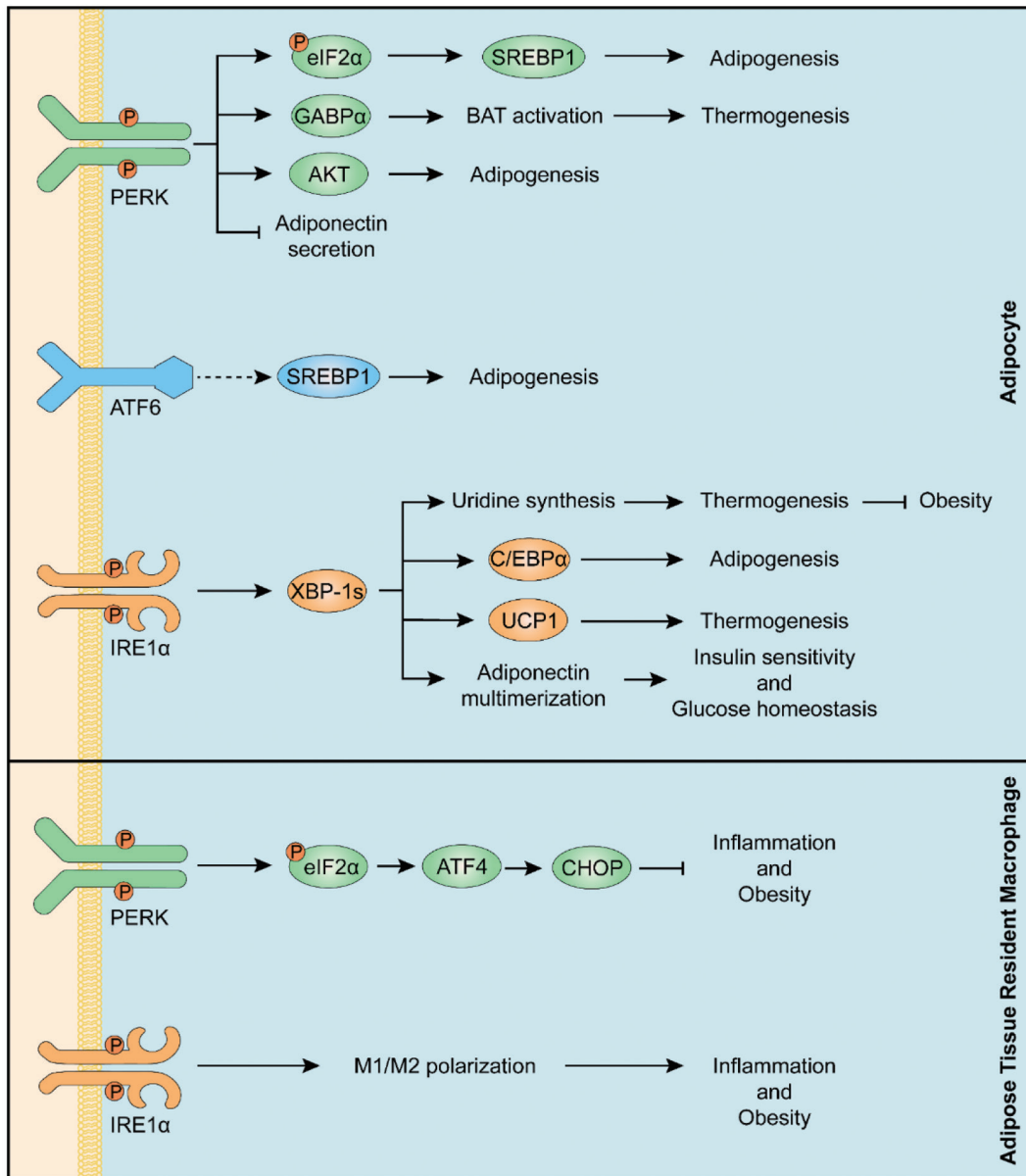


图 2. 未折叠蛋白响应(UPR)通路对脂肪组织的代谢调节作用

Fig. 2. Illustration of the unfolded protein response (UPR) pathways in regulation of adipose function and metabolism. Inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α), PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) and activating transcription factor 6 (ATF6) are implicated in adipocyte differentiation, adipose thermogenesis, insulin sensitivity and glucose homeostasis, employing the indicated mechanisms in distinct (patho)physiological settings. eIF2 α , eukaryotic initiation factor 2 α ; SREBP1, sterol regulatory element binding protein 1; GABP α , glycolic acid-binding protein α ; BAT: brown adipose tissue; XBP-1s, spliced X-box binding protein-1; C/EBP α , CCAAT/enhancer binding protein α ; UCP1, uncoupling protein 1; CHOP, CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein.

诱导乙醇酸结合蛋白转录因子 α (glycolic acid-binding protein α , GABP α) 的转录、表达, 增强棕色脂肪组织的线粒体功能, 进而参与调节机体的体温平衡^[54]。此外, PERK 还可以利用固有的脂质激酶活性, 以甘油二酯为底物合成磷脂酸介导蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 的活化, 从而促进脂肪细胞的分

化^[55]。在 3T3-L1 脂肪细胞中, 药理性抑制 PERK 的磷酸化能够阻断低氧诱导的脂联素水平下降^[56]。在高脂喂养的肥胖小鼠模型中, 脂肪组织巨噬细胞中 CHOP 的缺失则可以增强巨噬细胞对白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 的敏感性, 加剧脂肪组织的炎症和饮食诱导的肥胖^[57]。

这些研究结果表明，PERK 信号通路对脂肪细胞分化和代谢过程的调节作用还存在争议。PERK 信号通路究竟如何影响脂肪分化的调节过程，同时在脂肪组织的代谢炎症和棕色脂肪组织的活性方面如何发挥明确的调节作用，仍然有待在生理学层面上进一步开展细致的深入探究。

3.3 ATF6信号通路对脂肪组织功能的影响

迄今为止，ATF6 信号通路在脂肪组织中的生理学功能还十分模糊。已有的有限研究显示，与 PERK 和 IRE1 α 信号通路类似，ATF6 α 在脂肪细胞的分化过程中可能扮演着重要的角色（图 2），在构建的 ATF6 α 敲低效率 >70% 的 C3H10T1/2 细胞系中，当细胞被定向诱导分化成脂肪细胞时，ATF6 α 缺失显著抑制 C/EBP β 和脂肪分化关键因子 PPAR γ 的表达^[58]。此外，固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transport protein 4, GLUT4) 和脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4/AP2) 的表达水平与对照组相比也明显降低；油红 -O 染色也显示 ATF6 α 缺失会导致脂质积累受损，脂滴明显减少^[58]。但从生理学功能角度而言，ATF6 α 是否在脂肪细胞和脂肪组织微环境稳态中发挥与 ATF β 重叠的代谢调节效应，特别是在代谢应激中如何参与糖脂代谢紊乱的发生和发展，目前依然需要在机体层面上进一步深入探索。

3.4 内质网应激响应与脂肪组织代谢紊乱的临床关联

多项临床研究证据表明，脂肪组织中内质网应激的发生与肥胖以及糖尿病等代谢疾病具有紧密关联。例如相对于健康个体，肥胖患者脂肪组织中内质网应激相关蛋白的表达明显上调^[59-63]；而成功减肥后，脂肪组织的内质网应激信号则随之降低^[60]。同样，糖尿病患者脂肪组织中的内质网应激相关基因表达和蛋白水平也明显升高^[59]。还有的临床研究显示，给健康受试者注射胰岛素会引发脂肪组织中的内质网应激，这可能是由胰岛素诱导的蛋白质合成、泛素相关蛋白积累以及翻译后修饰的加强所导致的^[64]。然而在 2 型糖尿病患者中，胰岛素却不能进一步增强脂肪组织的内质网应激响应^[65]，提示胰岛素抵抗可能是一种阻止内质网应激过度加剧的适应性防御机制。值得关注的是，给健康受试者脂肪组织输注脂质会抑制胰岛素信号通路，造成脂肪组织发生急性胰岛素抵抗，并且减缓胰岛素诱导的内质网应激^[65]。此外，在减肥成功后体重反弹的受试

者中，脂肪组织内质网应激相关蛋白 HSP70 的表达明显上升，意味着脂肪组织内质网应激可能是导致体重反弹的潜在因素^[66]。而代谢综合征患者在进餐后，其脂肪组织中 XBP1s 和 BiP 基因的表达水平升高，其中 BiP 基因表达水平较低的患者血清中甘油三酯 (triglycerides, TG) 含量相对较高，提示进餐后充足的内质网应激响应可能是有效动员甘油三酯的关键^[67]。另外，脂肪组织的内质网应激还可能会增加妊娠糖尿病的风险^[61]。

由此可见，脂肪组织的内质网应激与肥胖及其相关代谢紊乱疾病密切相关。尽管目前靶向内质网应激改善脂肪组织代谢功能的研究仍处在模式动物的实验阶段，但深入解析内质网应激导致脂肪组织功能紊乱的精确分子机制，将为我们通过干预脂肪组织内质网应激治疗人类肥胖相关代谢疾病提供临床转化的原理验证。

4 总结与展望

内质网不仅是参与细胞蛋白质合成加工、脂质合成和 Ca²⁺ 储存的重要场所，还是细胞感受外界压力并通过 UPR 响应调节细胞代谢与稳态的关键细胞器^[3]。而在脂肪细胞中，内质网必须行使其独特的功能以适应脂肪代谢相关的蛋白合成及分泌需求、脂滴形成过程中的能量储存需求，同时还要感受脂肪细胞中的营养代谢状态并做出适当的应答响应。因此，本综述谈及的三条 UPR 信号通路在脂肪组织的营养感应机制上发挥十分重要的生理学调节作用。由于机体时时需要应对营养环境的动态变化，所以脂肪组织中的不同类型细胞可能通过 UPR 信号通路发挥着依赖于代谢环境状况的不同特定作用。

本文中提及的研究显示，UPR 信号通路在脂肪细胞分化过程以及糖脂代谢稳态中的调控作用尚存争议。可以预见的是，由于脂肪细胞分化过程中蛋白质和脂类合成的需求增加，内质网应激响应被激活可以协助应对细胞分化的压力从而促进分化过程。此外，IRE1 α 和 PERK 信号通路都可以通过促进 UCP1 表达参与棕色脂肪组织的功能调节^[45, 54]。近期的研究还显示，内质网应激激活的 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 可以通过介导 PPAR γ 降解来抑制小鼠米色脂肪中 UCP1 的表达水平^[68]，而过表达 XBP1s 可以诱导尿苷合成增加机体产热效能、促进脂裂解，从而导致肥胖小鼠

的脂肪含量减少^[47,48]。但也有动物体内的研究表明, XBP1 的缺失并不影响脂肪细胞的分化^[46]。此外, PERK 信号通路的下游分子 CHOP 和 eIF2 α 均能抑制脂质的积累, 影响脂肪细胞分化^[52]。同时, IRE1 α 以及 PERK 通路在脂肪细胞的代谢功能中也发挥着调节作用。例如, XBP1s 过表达可以促进脂联素的多聚化以维持糖代谢稳态, 改善肥胖小鼠的胰岛素抵抗^[49]; 而敲除 XBP1s 会损伤脂肪细胞的胰岛素信号通路^[50]。在 3T3-L1 细胞模型中, PERK 及其下游信号会抑制脂联素的分泌, 提示 PERK 信号通路也可能是对抗糖尿病和肥胖症的一个潜在靶点^[56]。在高脂诱导的小鼠肥胖模型中, 脂肪组织巨噬细胞中 IRE1 α 的缺失显著降低脂肪组织的炎症反应^[51], 而脂肪组织巨噬细胞中 CHOP 缺失则能明显加剧脂肪组织的炎症^[57]。由此可见, 尽管关于内质网应激响应对脂肪细胞分化及其代谢调控作用的具体机制还存在很多争议, 但可以肯定的是, 内质网 UPR 在脂肪细胞的分化、代谢及其功能异常方面具有十分重要且复杂的作用。

在营养过剩导致的肥胖和代谢应激背景下, 脂肪组织的慢性炎症和功能紊乱在代谢疾病发生和发展的病理过程中发挥关键的作用。在正常生理情况下, UPR 信号通路可能参与脂肪组织的分化以及棕色脂肪组织的活性调控过程, 通过增加脂肪组织的能量储存或消耗能力以应对机体营养状况的动态变化; 而在长期营养过剩状况下, UPR 信号通路的过度激活则可能对脂肪组织的分泌功能产生不良的影响, 同时会介导脂肪组织代谢炎症的持续恶化, 从而促进肥胖引发的系统性糖脂代谢紊乱。已有的研究表明, 在胰岛素抵抗的肥胖小鼠模型中, 分子伴侣 4-苯基丁酸 (4-phenylbutyrate, 4-PBA) 或牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA, 低分子量化合物, 具有提高内质网蛋白折叠能力的化学小分子伴侣) 均可通过降低 UPR 激活程度而显著改善机体对胰岛素的敏感性和葡萄糖耐受水平^[69]。当前, 尽管米色脂肪细胞的诱导、分化和激活由于具有特殊的临床转化潜能而备受关注, 但米色前体细胞的来源、种类及其动态转换特性依然是众说纷纭; 因此, 全面解析 UPR 信号通路如何感应不同环境刺激进而影响米色脂肪细胞的功能稳态, 将是具有重要临床意义的前沿领域。

总之, 在多种营养过剩和不同代谢应激刺激条件下, 深入细致地探索内质网应激响应通路在不同

脂肪组织中依赖于不同细胞类型的代谢调控模式, 将有助于我们从病理生理学角度, 根据内质网应激的具体信号通路和作用机制获取精确的靶向干预策略, 为肥胖、2 型糖尿病及其相关代谢紊乱疾病的预防和治疗提供新的理论基础。

参考文献

- 1 Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005; 184(4): 285–293.
- 2 Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; 48(9): 1905–1914.
- 3 Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900–917.
- 4 Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011; 334(6059): 1081–1086.
- 5 Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control. *Mol Cell* 2018; 69(2): 169–181.
- 6 Schröder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Ann Rev Biochem* 2005; 74: 739–789.
- 7 Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 519–529.
- 8 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): 1031–1039.
- 9 Shamu CE, Walter P. Oligomerization and phosphorylation of the Ire1p kinase during intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus. *EMBO J* 1996; 15(12): 3028–3039.
- 10 Welihinda AA, Kaufman RJ. The unfolded protein response pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. Oligomerization and trans-phosphorylation of Ire1p (Ern1p) are required for kinase activation. *J Biol Chem* 1996; 271(30): 18181–18187.
- 11 Huang S, Xing Y, Liu Y. Emerging roles for the ER stress sensor IRE1 α in metabolic regulation and disease. *J Biol Chem* 2019; 294(49): 18726–18741.
- 12 Maurel M, Chevet E, Tavernier J, Gerlo S. Getting RIDD of RNA: IRE1 in cell fate regulation. *Trends Biochem Sci* 2014; 39(5): 245–254.
- 13 Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature* 2016; 529(7586): 326–335.

- 14 Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calfon M, Sadri N, Yun C, Popko B, Paules R, Stojdl DF, Bell JC, Hettmann T, Leiden JM, Ron D. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell* 2003; 11(3): 619–633.
- 15 Schindler AJ, Schekman R. *In vitro* reconstitution of ER-stress induced ATF6 transport in COPII vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(42): 17775–17780.
- 16 Haze K, Yoshida H, Yanagi H, Yura T, Mori K. Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell* 1999; 10(11): 3787–3799.
- 17 Ye J, Rawson RB, Komuro R, Chen X, Davé UP, Prywes R, Brown MS, Goldstein JL. ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell* 2000; 6(6): 1355–1364.
- 18 Doroudgar S, Glembotski CC. ATF6 and thrombospondin 4: the dynamic duo of the adaptive endoplasmic reticulum stress response. *Circ Res* 2013; 112(1): 9–12.
- 19 Shoulders MD, Ryno LM, Genereux JC, Moresco JJ, Tu PG, Wu C, Yates JR 3rd, Su AI, Kelly JW, Wiseman RL. Stress-independent activation of XBP1s and/or ATF6 reveals three functionally diverse ER proteostasis environments. *Cell Rep* 2013; 3(4): 1279–1292.
- 20 Cinti S. Adipose tissues and obesity. *Ital J Anat Embryol* 1999; 104(2): 37–51.
- 21 Cinti S. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med* 2011; 43(2): 104–115.
- 22 Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 73(1): 9–15.
- 23 Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell* 2014; 156(1–2): 20–44.
- 24 Żelechowska P, Agier J, Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. *Obes Rev* 2018; 19(5): 686–697.
- 25 Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444(7121): 847–853.
- 26 Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(4): 355–365.
- 27 Ferrante AW Jr. The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15 Suppl 3(0 3): 34–38.
- 28 Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017; 127(1): 1–4.
- 29 McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014; 41(1): 36–48.
- 30 Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17(11): 691–702.
- 31 Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013; 19(10): 1252–1263.
- 32 Elabd C, Chiellini C, Carmona M, Galitzky J, Cochet O, Petersen R, Pénicaud L, Kristiansen K, Bouloumié A, Casteilla L, Dani C, Ailhaud G, Amri EZ. Human multipotent adipose-derived stem cells differentiate into functional brown adipocytes. *Stem Cells* 2009; 27(11): 2753–2760.
- 33 Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, Mukundan L, Brombacher F, Locksley RM, Chawla A. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011; 480: 104–108.
- 34 Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2010; 285(10): 7153–7164.
- 35 Pisani DF, Djedaini M, Beranger GE, Elabd C, Scheideler M, Ailhaud G, Amri EZ. Differentiation of human adipose-derived stem cells into “brite” (brown-in-white) adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 87.
- 36 Sponton CH, Kajimura S. Multifaceted roles of beige fat in energy homeostasis beyond UCP1. *Endocrinology* 2018; 159(7): 2545–2553.
- 37 Mao T, Shao M, Qiu Y, Huang J, Zhang Y, Song B, Wang Q, Jiang L, Liu Y, Han JD, Cao P, Li J, Gao X, Rui L, Qi L, Li W, Liu Y. PKA phosphorylation couples hepatic inositol-requiring enzyme 1alpha to glucagon signaling in glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(38): 15852–15857.
- 38 Shao M, Shan B, Liu Y, Deng Y, Yan C, Wu Y, Mao T, Qiu Y, Zhou Y, Jiang S, Jia W, Li J, Li J, Rui L, Yang L, Liu Y. Hepatic IRE1α regulates fasting-induced metabolic adaptive programs through the XBP1s-PPARα axis signalling. *Nat Commun* 2014; 5: 3528.
- 39 Wu Y, Shan B, Dai J, Xia Z, Cai J, Chen T, Lv S, Feng Y, Zheng L, Wang Y, Liu J, Fang J, Xie D, Rui L, Liu J, Liu Y. Dual role for inositol-requiring enzyme 1α in promoting the development of hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice. *Hepatology* 2018; 68(2): 533–546.
- 40 Jiang S, Yan C, Fang QC, Shao ML, Zhang YL, Liu Y, Deng YP, Shan B, Liu JQ, Li HT, Yang L, Zhou J, Dai Z, Liu Y, Jia WP. Fibroblast growth factor 21 is regulated by the IRE1α-XBP1 branch of the unfolded protein response and counteracts endoplasmic reticulum stress-induced hepatic

- steatosis. *J Biol Chem* 2014; 289(43): 29751–29765.
- 41 Qiu Y, Mao T, Zhang Y, Shao M, You J, Ding Q, Chen Y, Wu D, Xie D, Lin X, Gao X, Kaufman RJ, Li W, Liu Y. A crucial role for RACK1 in the regulation of glucose-stimulated IRE1 α activation in pancreatic beta cells. *Sci Signal* 2010; 3(106): ra7.
- 42 Xu T, Yang L, Yan C, Wang X, Huang P, Zhao F, Zhao L, Zhang M, Jia W, Wang X, Liu Y. The IRE1 α -XBP1 pathway regulates metabolic stress-induced compensatory proliferation of pancreatic β -cells. *Cell Res* 2014; 24(9): 1137–1140.
- 43 Xiao Y, Xia T, Yu J, Deng Y, Liu H, Liu B, Chen S, Liu Y, Guo F. Knockout of inositol-requiring enzyme 1 α in pro-opiomelanocortin neurons decreases fat mass via increasing energy expenditure. *Open Biol* 2016; 6(8): 160131.
- 44 Sha H, He Y, Chen H, Wang C, Zenno A, Shi H, Yang X, Zhang X, Qi L. The IRE1 α -XBP1 pathway of the unfolded protein response is required for adipogenesis. *Cell Metab* 2009; 9(6): 556–564.
- 45 Asada R, Kanemoto S, Matsuhisa K, Hino K, Cui M, Cui X, Kaneko M, Imaizumi K. IRE1 α -XBP1 is a novel branch in the transcriptional regulation of Ucp1 in brown adipocytes. *Sci Rep* 2015; 5: 16580.
- 46 Gregor MF, Misch ES, Yang L, Hummasti S, Inouye KE, Lee AH, Bieri B, Hotamisligil GS. The role of adipocyte XBP1 in metabolic regulation during lactation. *Cell Rep* 2013; 3(5): 1430–1439.
- 47 Deng Y, Wang ZV, Gordillo R, Zhu Y, Ali A, Zhang C, Wang X, Shao M, Zhang Z, Iyengar P, Gupta RK, Horton JD, Hill JA, Scherer PE. Adipocyte Xbp1s overexpression drives uridine production and reduces obesity. *Mol Metab* 2018; 11: 1–17.
- 48 Deng Y, Wang ZV, Gordillo R, An Y, Zhang C, Liang Q, Yoshino J, Cautivo KM, De Brabander J, Elmquist JK, Horton JD, Hill JA, Klein S, Scherer PE. An adipo-biliary-uridine axis that regulates energy homeostasis. *Science* 2017; 355(6330): eaaf5375.
- 49 Sha H, Yang L, Liu M, Xia S, Liu Y, Liu F, Kersten S, Qi L. Adipocyte spliced form of X-box-binding protein 1 promotes adiponectin multimerization and systemic glucose homeostasis. *Diabetes* 2014; 63(3): 867–879.
- 50 Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306(5695): 457–461.
- 51 Shan B, Wang X, Wu Y, Xu C, Xia Z, Dai J, Shao M, Zhao F, He S, Yang L, Zhang M, Nan F, Li J, Liu J, Liu J, Jia W, Qiu Y, Song B, Han JJ, Rui L, Duan SZ, Liu Y. The metabolic ER stress sensor IRE1 α suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. *Nat Immunol* 2017; 18(5): 519–529.
- 52 Bobrovnikova-Marjon E, Hatzivassiliou G, Grigoriadou C, Romero M, Cavener DR, Thompson CB, Diehl JA. PERK-dependent regulation of lipogenesis during mouse mammary gland development and adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(42): 16314–16319.
- 53 Han J, Murthy R, Wood B, Song B, Wang S, Sun B, Malhi H, Kaufman RJ. ER stress signalling through eIF2 α and CHOP, but not IRE1 α , attenuates adipogenesis in mice. *Diabetologia* 2013; 56(4): 911–924.
- 54 Kato H, Okabe K, Miyake M, Hattori K, Fukaya T, Tanimoto K, Beini S, Mizuguchi M, Torii S, Arakawa S, Ono M, Saito Y, Sugiyama T, Funatsu T, Sato K, Shimizu S, Oyadomari S, Ichijo H, Kadowaki H, Nishitoh H. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. *Life Sci Alliance* 2020; 3(3): e201900576.
- 55 Bobrovnikova-Marjon E, Pytel D, Riese MJ, Vaites LP, Singh N, Koretzky GA, Witte ES, Diehl JA. PERK utilizes intrinsic lipid kinase activity to generate phosphatidic acid, mediate Akt activation, and promote adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol* 2012; 32(12): 2268–2278.
- 56 Guo Q, Jin S, Hu H, Zhou Y, Yan Y, Zong H, Wang Y, He H, Oh Y, Liu C, Gu N. Hypoxia in 3T3-L1 adipocytes suppresses adiponectin expression via the PERK and IRE1 unfolded protein response. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 493(1): 346–351.
- 57 Grant R, Nguyen KY, Ravussin A, Albarado D, Youm YH, Dixit VD. Inactivation of C/ebp homologous protein-driven immune-metabolic interactions exacerbate obesity and adipose tissue leukocytosis. *J Biol Chem* 2014; 289(20): 14045–14055.
- 58 Lowe CE, Dennis RJ, Obi U, O’Rahilly S, Rochford JJ. Investigating the involvement of the ATF6 α pathway of the unfolded protein response in adipogenesis. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36(9): 1248–1251.
- 59 Boden G, Duan X, Homko C, Molina EJ, Song W, Perez O, Cheung P, Merali S. Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals. *Diabetes* 2008; 57(9): 2438–2444.
- 60 Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, Mohammed BS, Eagon JC, Hotamisligil GS, Klein S. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes* 2009; 58(3): 693–700.
- 61 Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress is increased in adipose tissue of women with gestational diabetes. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122633.
- 62 Sharma NK, Das SK, Mondal AK, Hackney OG, Chu WS, Kern PA, Rasouli N, Spencer HJ, Yao-Borengasser A, Elbein

- SC. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): 4532–4541.
- 63 Alhusaini S, McGee K, Schisano B, Harte A, McTernan P, Kumar S, Tripathi G. Lipopolysaccharide, high glucose and saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress in cultured primary human adipocytes: Salicylate alleviates this stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 397(3): 472–478.
- 64 Boden G, Cheung P, Salehi S, Homko C, Loveland-Jones C, Jayarajan S, Stein TP, Williams KJ, Liu ML, Barrero CA, Merali S. Insulin regulates the unfolded protein response in human adipose tissue. *Diabetes* 2014; 63(3): 912–922.
- 65 Boden G, Cheung P, Kresge K, Homko C, Powers B, Ferrer L. Insulin resistance is associated with diminished endoplasmic reticulum stress responses in adipose tissue of healthy and diabetic subjects. *Diabetes* 2014; 63(9): 2977–2983.
- 66 Roumans NJ, Camps SG, Renes J, Bouwman FG, Westerterp KR, Mariman EC. Weight loss-induced stress in subcutaneous adipose tissue is related to weight regain. *Br J Nutr* 2016; 115(5): 913–920.
- 67 Camargo A, Meneses ME, Rangel-Zuñiga OA, Perez-Martinez P, Marin C, Delgado-Lista J, Paniagua JA, Tinahones FJ, Roche H, Malagon MM, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Endoplasmic reticulum stress in adipose tissue determines postprandial lipoprotein metabolism in metabolic syndrome patients. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57(12): 2166–2176.
- 68 Yuliana A, Daijo A, Jheng HF, Kwon J, Nomura W, Takahashi H, Ara T, Kawada T, Goto T. Endoplasmic reticulum stress impaired uncoupling protein 1 expression via the suppression of peroxisome proliferator-activated receptor γ binding activity in mice beige adipocytes. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2): 274.
- 69 Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, Görgün CZ, Hotamisligil GS. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313(5790): 1137–1140.