

学校编码: 10384

分类号____密级____

学号: 21620131152535

UDC _____

廈門大學

碩 士 学 位 论 文

PERK-eIF2 α -Yap 信号通路与肝癌相关性的研究

The Role of PERK-eIF2 α -Yap Signaling in the Development of Hepatocellular Carcinoma

江铭婷

指导教师姓名: 周大旺教授

专 业 名 称: 细胞生物学

论文提交日期: 2016 年 4 月

论文答辩时间: 2016 年 5 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2016 年 05 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	II
1. 前言.....	1
1.1 内质网概述.....	1
1.1.1 内质网功能.....	1
1.1.2 内质网关键分子伴侣.....	2
1.2 未折叠蛋白反应.....	3
1.2.1 PERK 信号通路.....	4
1.2.2 IRE1 信号通路.....	5
1.2.3 ATF6 信号通路.....	7
1.2.4 引发内质网应激的药物及其机制.....	8
1.3 内质网应激调控细胞命运.....	9
1.3.1 适应阶段的内质网应激.....	9
1.3.2 凋亡阶段的内质网应激.....	10
1.4 内质网应激与肿瘤生成.....	11
1.5 Hippo 信号通路概述.....	12
1.5.1 Hippo 信号通路的核心成员.....	13
1.5.2 Hippo 信号通路的上游信号.....	16
1.6 Hippo 信号通路与肿瘤发生.....	19
2. 实验材料与方法.....	21
2.1 实验材料.....	21
2.1.1 细胞系与实验小鼠.....	21
2.1.2 人类肝癌样品.....	21
2.1.3 药品与试剂.....	21
2.1.4 仪器与耗材.....	23
2.2 实验方法.....	24

2.2.1 细胞相关实验	24
2.2.2 小鼠相关实验	26
2.2.3 蛋白质相关实验	27
2.2.4 免疫组织化学实验	30
3. 结果与分析	33
3.1 慢性内质网应激激活 Yap 从而促进细胞增殖	33
3.1.1 低剂量 TM 刺激抑制 Hippo 信号通路	33
3.1.2 低剂量 TM 处理促进细胞增殖	35
3.1.3 在慢性内质网应激下敲低 Yap 可促进细胞凋亡	36
3.2 PERK 在 DEN 诱导的肝细胞癌中被激活	37
3.2.1 TUDCA 削弱由 DEN 引起的 PERK 激活和 Yap 上调	37
3.2.2 TUDCA 削弱由 DEN 诱发的肝脏变大和成瘤表型	39
3.3 人类肝癌中的 PERK-eIF2α-Yap 信号通路	41
4. 讨论与展望	45
参考文献	47
致 谢	61

Table of contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
1. Introduction	1
1.1 Introduction of Endoplasmic Reticulum	1
1.1.1 The functions of Endoplasmic Reticulum	1
1.1.2 Key Chaperones.....	2
1.2 The unfolded protein responses	3
1.2.1 PERK signaling pathway	4
1.2.2 IRE1 signaling pathway.....	5
1.2.3 ATF6 signaling pathway	7
1.2.4 The reagents to induce ER stress	8
1.3 The UPR and cell fate determination	9
1.3.1 Adaptive UPR.....	9
1.3.2 Apoptotic UPR.....	10
1.4 ER stress and tumorigenesis	11
1.5 Introduction of Hippo pathway	12
1.5.1 The components of the Hippo pathway	13
1.5.2 The regulations of Hippo pathway	16
1.6 Hippo pathway and tumorigenesis	19
2. Materials and methods	21
2.1 Materials	21
2.1.1 Cell line and mice	21
2.1.2 Human HCC sample	21
2.1.3 Chemicals and reagents	21
2.1.4 Equipments and consumables.....	23
2.2 Methods	24

2.2.1 Experiments and methods for cell	24
2.2.2 Experiments and methods for mice	26
2.2.3 Experiments and methods for protein.....	27
2.2.4 Immunohistochemistry	30
3. Results and Analysis	33
3.1 Chronic ER stress promoted cell growth through Yap	33
3.1.1 Hippo signaling was inhibited by low dosage of TM.....	33
3.1.2 Low dosage of TM increased cell proliferation	35
3.1.3 Knockdown of Yap promoted cell apoptosis under chronic ER stress	36
3.2 The PERK branch of UPR signaling pathway was activated by DEN treatment	37
3.2.1 TUDCA downregulated PERK and Yap in the DEN-treated mice.....	37
3.2.2 TUDCA downregulated the liver masses and the numbers of HCC tumours in the DEN-challenged mice.....	39
3.3 PERK-eIF2α-Yap signaling is implicated in human HCC development....	41
4. Discussion and prospect	45
Reference	47
Acknowledgement.....	61

摘要

已有研究证实，Hippo 信号通路失活会造成肝脏肿大和肿瘤发生，其中 Yap 的活性在 Mst1/2 双敲除小鼠肝细胞癌的发生中非常重要；内质网稳态的异常调节也在多种癌症中出现，但未折叠蛋白反应(UPR)在组织稳态中的调节作用还不清楚。我们之前的研究工作发现，在 Mst1/2 双敲除的小鼠肝脏中 UPR 被明显激活；进一步研究发现，UPR 中的 PERK 支路能够调控 Yap 的转录。因此，我们想探究 Hippo 信号通路和 UPR 信号通路在肝癌发生发展中的关系。

我们认为 Mst1/2 双敲除小鼠肝脏中存在的慢性内质网应激，是导致肿瘤产生的重要原因。因此，我们用低剂量的衣霉素(tunicamycin, TM)刺激 HepG2 细胞，模拟慢性内质网应激，发现在慢性内质网应激下，Hippo 信号通路被抑制，Yap 蛋白水平上调，细胞增殖和成瘤能力增强；而敲低 Yap 加剧了慢性内质网应激下细胞的凋亡。我们发现在 DEN 诱导的小鼠肝癌模型中，Yap 的表达量增加和 UPR 的 PERK 信号通路被激活；而用可缓解内质网应激的牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA)处理 DEN 诱导的肝癌模型小鼠后，PERK 和 eIF2 α 蛋白的磷酸化水平下降，同时 Yap 的蛋白水平也降低；此外，我们还观察到 TUDCA 长期处理能有效削弱由 DEN 诱发的肝脏肿大及肿瘤形成。最后，我们发现在人类肝癌样品中，Yap 的蛋白水平和 PERK 的表达水平、eIF2 α 的磷酸化水平都具有显著的相关性。

综上所述，本文研究得出结论，Yap 是 Hippo 信号通路失活和 UPR 通路活化的主要效应分子，能够促进肝细胞的恶性转化，导致肝癌的发生；TUDCA 能够缓解内质网应激，减缓由致癌物引起的肝细胞癌的形成，或许是一个具有良好应用前景的癌症治疗潜在药物。

关键词：内质网应激；Yap；肿瘤生成

Abstract

It has been well established that Hippo pathway deficiency leads to liver overgrowth and tumorigenesis and Yap activation is critical for hepatocellular carcinoma (HCC) development and maintenance. Endoplasmic Reticulum (ER) homeostasis is dysregulated in a variety of cancers, however the role of the unfolded protein responses (UPR) in tissue homeostasis remains unknown. Previous studies showed that Mst1/2 double knockout livers exhibited greatly enhanced UPR and the UPR signaling, PERK-eIF2 α -ATF4 axis regulates the Yap transcription; Therefore, we investigated whether the Hippo pathway cross talking with UPR signaling pathways plays a role in HCC development.

To mimic the effects of chronic ER stress, we treated HepG2 cells with a low dose of tunicamycin (TM). Hippo signaling is inhibited in cells undergoing chronic ER stress. The low-dose TM-treated HepG2 cells exhibited the consistently increased expression level of Yap, grew more vigorously and formed larger tumour masses in the nude mice compared with the dimethylsulfoxide-treated control cells. In addition, the knockdown of Yap promoted cell death under chronic ER stress. PERK branch of UPR signaling was upregulated in DEN-treated livers compared with that in the control livers. The expression levels of phospho-PERK, phospho-eIF2 α , and Yap in the DEN-treated liver were downregulated following the ER stress inhibitor, TUDCA, treatment. The treatment of TUDCA decreased the liver masses and the numbers of HCC tumors in the DEN-challenged mice. Significantly, the Yap expression was correlated with the levels of PERK and phospho-eIF2 α in a substantial fraction of human HCC.

Taken together, we conclude that Yap integrates the inactivation of Hippo signaling and the upregulation of UPR signaling, drives liver cell malignant transformation, promotes tumorigenesis; Treatment with TUDCA that alleviates ER stress, abolishes the DEN-induced HCC formation, Highlighting that TUDCA treatment could be a promising therapeutic strategy for human HCC.

Key word: ER stress; Yap; tumorigenesis

1. 前言

1.1 内质网概述

1.1.1 内质网功能

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞中,具有辅助蛋白折叠、修饰、分泌以及脂质合成、Ca²⁺储存和释放等功能,由封闭的管状或扁平囊状膜系统及其包被的腔形成的互相沟通的三维网络结构,是细胞内膜系统的重要组成部分^[1]。根据结构与功能的差异,内质网可以分为光面内质网(smooth endoplasmic reticulum, sER)和糙面内质网(rough endoplasmic reticulum, rER)。

光面内质网常为分支管状,表面没有核糖体附着,是脂质合成的重要场所。细胞内几乎不含有纯的光面内质网,它们只是作为内质网连续结构的一部分。糙面内质网因表面附着有核糖体而得名,多为扁囊状,排列整齐。分泌蛋白、膜整合蛋白、细胞器中的可溶性驻留蛋白均是在细胞质游离的核糖体上起始合成后,转移到糙面内质网上继续延伸并完成蛋白质合成的^[2]。

蛋白质在分泌到细胞外、转运至膜上或细胞器前,需要在内质网中进行正确折叠和组装,因此内质网中含有大量的分子伴侣和折叠酶,如免疫球蛋白结合蛋白(Immunoglobulin Binding protein, Bip)、钙连蛋白、钙网蛋白、二硫键氧化还原酶、蛋白二硫键异构酶(protein disulfide isomerase,PDI)等来保证蛋白质进行合适的折叠。一些共翻译修饰和后翻译修饰如:二硫键的形成、糖基化、磷脂酰肌醇锚的添加等,都是在内质网中进行的^[3],因此内质网腔中蛋白浓度高、环境复杂,与细胞质有很大的不同。据估计,内质网腔中蛋白质浓度大约有100mg/ml,这样的浓度会促进蛋白质聚合;此外,在内质网中有大量的蛋白同时进行折叠,增加了恶性聚合的可能^[4]。然而,由于内质网存在“质量管理”机制,通过确保转录、翻译的准确性;分子伴侣与新合成的多肽、错误折叠的蛋白结合;选择性降解未正确折叠的多肽等来抑制聚合物的形成,进行质量监控^[5]。

1.1.2 内质网关键分子伴侣

免疫球蛋白结合蛋白(Bip)也称为葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein 78, GRP78), 属于热休克蛋白 70(heat shock protein 70, Hsp70)家族。Bip 的 C 端具有底物结合位点, 与多肽的疏水结构域作用后, 其 N 端的 ATPase 活性被激活, 当结合的 ATP 水解成 ADP, Bip 与多肽链的亲合力增加, 防止蛋白错误折叠。当 ATP 把 Bip 上的 ADP 置换下来, 底物也与 Bip 解离继续折叠^[6]。Bip 与其他 Hsp70 家族的蛋白一样, 发挥分子伴侣的作用需要含有 J-结构域的 Hsp40 家族的共分子伴侣援助^[7,8]。Bip 与新合成的蛋白短暂结合, 与未正确折叠、低糖基化的、未组装的蛋白长时间作用, 使得蛋白滞留在内质网中^[9, 10]。Bip 除了是内质网腔中蛋白质折叠所必须的, 还具有协助新生肽穿越内质网膜^[11]、将异常的蛋白质转运出内质网进入蛋白酶体降解途径等功能^[12, 13]。

钙连蛋白和钙网蛋白是负责糖蛋白质量监控的凝集素蛋白, 钙连蛋白是跨膜蛋白, 钙网蛋白则是内质网腔中的可溶性蛋白, 二者互为同源。N-连接的糖基化, 是在 Asn-X-Ser/Thr 残基出现后, 核心寡糖链从磷酸多萜醇上转移到天冬酰胺残基, 由葡萄糖苷酶 I、II 剪切去掉三个葡萄糖、 α -1,2-甘露糖苷酶作用去掉一个甘露糖。这一系列糖残基的剪切都是由钙连蛋白和钙网蛋白监控^[14]。

与钙连蛋白和钙网蛋白结合的糖蛋白停留在内质网中, 被二硫键异构酶 PDI 催化异构化或交换二硫键, 确保蛋白具有正确的三级结构。ERp57, 是一种二硫键氧化还原酶, 可以使糖蛋白形成暂时的二硫键, 与钙连蛋白/钙网蛋白共同约束糖蛋白^[15]。正确折叠的糖蛋白被输送到高尔基体进行进一步的加工, UGGT(uridine diphosphate glucose : glycoprotein glucosyl transferase)识别未正确折叠糖蛋白的错误构象, 促进后者与钙连蛋白结合, 在 EDEM(ER degradation enhancing α -mannosidase like protein)作用下, 错误折叠蛋白被转运到细胞质中, 进入蛋白酶体降解途径^[16, 17]。从钙连蛋白上释放出来, 而又未能被 UGGT 识别的错误折叠蛋白, 可被 Bip 结合, 促进其重新折叠或者调控其降解。

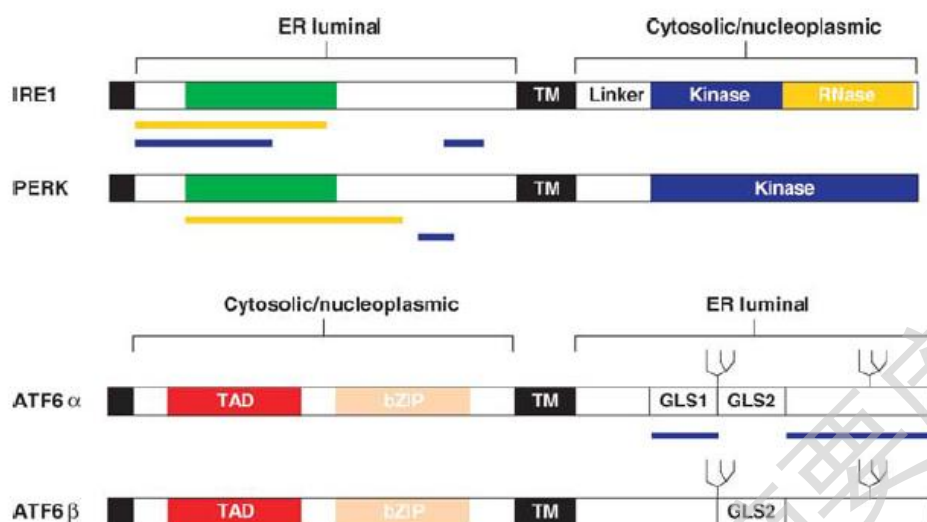
因此, 内质网中多种分子伴侣协同作用, 促进肽链正确折叠或促进未折叠蛋白降解, 防止内质网腔中蛋白过量积累, 维持内质网稳态。

1.2 未折叠蛋白反应

Ca²⁺稳态失衡、能量缺失、氧化还原环境改变、局部缺血、病毒感染等都会造成内质网压力(ER stress)。当内质网稳态受到干扰时,影响蛋白质的正确折叠,使得细胞中错误折叠蛋白增多,聚合物累积,对细胞造成伤害^[18,19]。

为了限制蛋白量、缓解内质网压力,细胞产生应激反应,称之为内质网压力应答(the ER stress response)或未折叠蛋白反应(the unfolded protein response, UPR)^[20,21]。在适应阶段,UPR 激活三种保护措施:(1)上调内质网分子伴侣如 Bip,使得蛋白重新折叠^[22];(2)通过激活 PERK-eIF2 α 信号通路,减少蛋白质的翻译^[23];(3)通过蛋白酶体途径降解错误折叠的蛋白,也称内质网相关联的降解(ER associated degradation, ERAD)^[24,25]。当适应失败,细胞通过激活 NF-KB,促进宿主防御相关基因的表达,发出警示信号^[26]。而过度或长时间的内质网压力,细胞适应失败,会诱使细胞走向凋亡^[27]。

不同的内质网压力感应分子位于内质网膜上可以起始不同的UPR信号通路,如PKR类似内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)、肌醇需求酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、转录激活因子6(activating transcription factor 6, ATF6),这些感应分子都是跨膜蛋白,内质网腔部分感应腔内蛋白质折叠环境;胞质部分具有结合调节转录或翻译装置的效应区域。在没有内质网压力的情况, Bip与这类跨膜蛋白的内质网腔部分结合,阻止它们的聚合,抑制其活性。当内质网中错误折叠的蛋白积累, Bip被未折叠蛋白的疏水结构域竞争性结合,使得这些感应分子被释放出来, UPR信号通路由此被激活^[28](图1.1黄色线条表示信号传导或二聚化必须区域,紫色线条表示Bip结合域,黑色框表示信号肽,绿色框表示IRE1和PERK之间的同源序列; bZIP:basic leucine zipper; GLS1, GLS2:Golgi localization sequences 1 and 2; TAD:transcriptional activation domain; TM:Transmembrane domain)。

图1.1 内质网压力感应分子的一级结构^[29]Figure 1.1 Primary structure of the ER stress sensors^[29]

1.2.1 PERK 信号通路

PERK 属于 I 型内质网跨膜蛋白，当 Bip 解离，PERK 在膜上形成二聚体，发生自磷酸化，同时活化了 C 端的激酶结构域。激活后的 PERK 磷酸化真核翻译起始因子 2 α 亚基(eIF2 α)的 51 位丝氨酸，磷酸化的 eIF2 α 抑制鸟嘌呤核苷酸交换因子 eIF2B，使 eIF2 α 不能形成 GTP 结合的活化形式，抑制了 eIF2 α 的翻译起始活性^[30]。eIF2 α 的活性被抑制后，大多数蛋白的翻译受到抑制，从源头上减少了进入内质网中的蛋白量，缓解内质网压力^[31]。PERK 引起的磷酸化作用是暂时的，会被磷酸酶如 CReP(constitutive repressor of eIF2 α phosphorylation)、生长停滞和 DNA 损伤蛋白 34(growth arrest and DNA damage 34, GADD34)、p58IPK(58 kDa-inhibitor of protein kinase)等去磷酸化。其中 CReP 是组成型表达的，而 GADD34 和 p58IPK 在内质网应激情况下分别被 PERK 和 ATF6 信号通路诱导表达^[32](图 1.4)。

在 eIF2 α 蛋白磷酸化水平高的情况下，大多数蛋白的翻译减少，而一些在 5' 非翻译区(5'UTR)含有短的、抑制性的上游开放阅读框(upstream open reading frames, uORFs)的 mRNA 得到了翻译的优势，如转录因子 ATF4。在正常细胞中，核糖体从 5'UTR 向 3'端移动的过程中容易从 uORFs 的终止密码子上解离下来，

ATF4 不能被正常翻译。而在内质网应激情况下，被磷酸化的 eIF2 α 不能行使翻译起始功能，增加了核糖体结合 ATF4 编码阅读框的几率(图 1.2)。ATF4 蛋白水平上升,进入细胞核促进下游靶基因转录^[33, 34]，如转录天冬氨酰合酶参与氨基酸代谢、调控转录因子 CHOP 转录促进细胞凋亡、转录细胞因子参与氧化应激等^[35]。

eIF2 α 除了能被内质网应激中的 PERK 磷酸化，还可以在病毒感染时被 PKR(dsRNA-dependent protein kinase)、氨基酸饥饿时被 GCN2(general control of amino-acid synthesis 2)、血红素缺陷时被 HRI(heme-regulated translational inhibitor) 等激酶磷酸化^[36-38]。因此，磷酸化 eIF2 α 参与的细胞应答，称为综合应激反应(integrated stress response)，对于细胞存活至关重要。

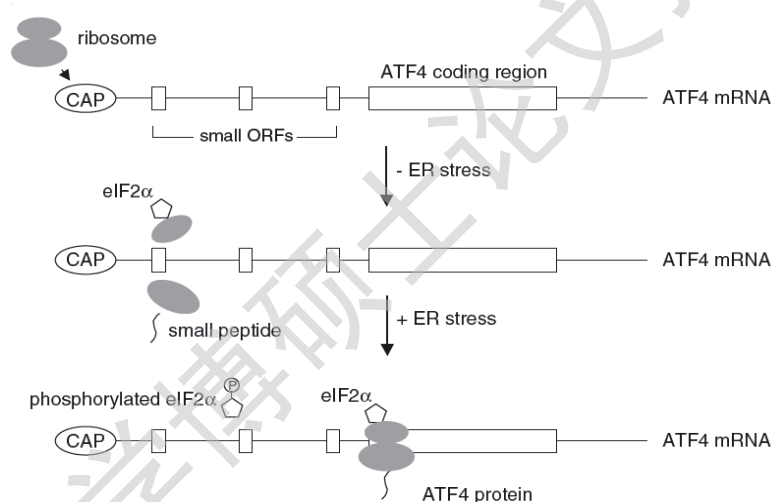


图 1.2 ATF4 表达的调控^[39]

Figure1.2 Regulation of ATF4 expression^[39]

1.2.2 IRE1 信号通路

IRE1 有 IRE1 α 和 IRE1 β 两类,其中 IRE1 α 在各种组织中均有表达,而 IRE1 β 特异性的在肠道上皮细胞中表达。IRE1 与 PERK 相似,属于 I 型内质网跨膜蛋白,感应未折叠蛋白累积后,IRE1 二聚化后,活化 C 端的激酶活性,使得 IRE1 发生自磷酸化。但与 PERK 活化不同的是,IRE1 信号通路并没有产生传统的激酶级联反应,目前已知的 IRE1 激酶的底物只有它本身^[40, 41]。但 IRE1 的自磷酸化激活了其精确的核酸内切酶切割活性,在酵母中切割转录因子

Hac1(homologous to ATF/CREB1)的 mRNA，在多细胞动物中切割 Xbp1(X-box binding proteijn-1)的 mRNA。因此，IRE1 同时具有蛋白激酶活性和特殊位点核酸内切酶活性，其活性受其自身激酶活性的调控^[42-45](图 1.4)。

Xbp1 前体 mRNA 具有两个部分重叠的开放阅读框 ORF1 和 ORF2，分别编码 261 和 222 个氨基酸。活化的 IRE1 α 切掉位于 ORF1 的 26nt 长度的内含子，5'mRNA 和 3'mRNA 片段连接在一起，得到切割形式的 mRNA，因此前体 mRNA 和切割 mRNA 分别编码氨基酸个数为 261 的 Xbp1 和 376 的 Xbp1s(图 1.3)。在前体 mRNA 待切割位置形成的颈环结构中特定位置的碱基组成影响切割^[46]。Xbp1s 较稳定^[46]，可以激活内质网关联降解(ERAD)的相关成员，如 Derlin-2, Derlin-3, EDEM, HRD1^[47]，也能诱导脂质合成、内质网生物合成相关蛋白以及分子伴侣的表达^[48, 49]。而前体 mRNA 翻译出的蛋白 Xbp1 不稳定，并且可以抑制 UPR 靶基因。UPR 引起 Xbp1 的 mRNA 水平上调，当内质网应激得到缓解时，IRE1 α 活性被抑制，但 Xbp1 的 mRNA 水平仍然保持上升，Xbp1 蛋白竞争性结合 Xbp1s 的活性位点，形成异源二聚体，从细胞核转运至细胞质，被蛋白酶体降解，抑制 Xbp1 信号通路^[50]。

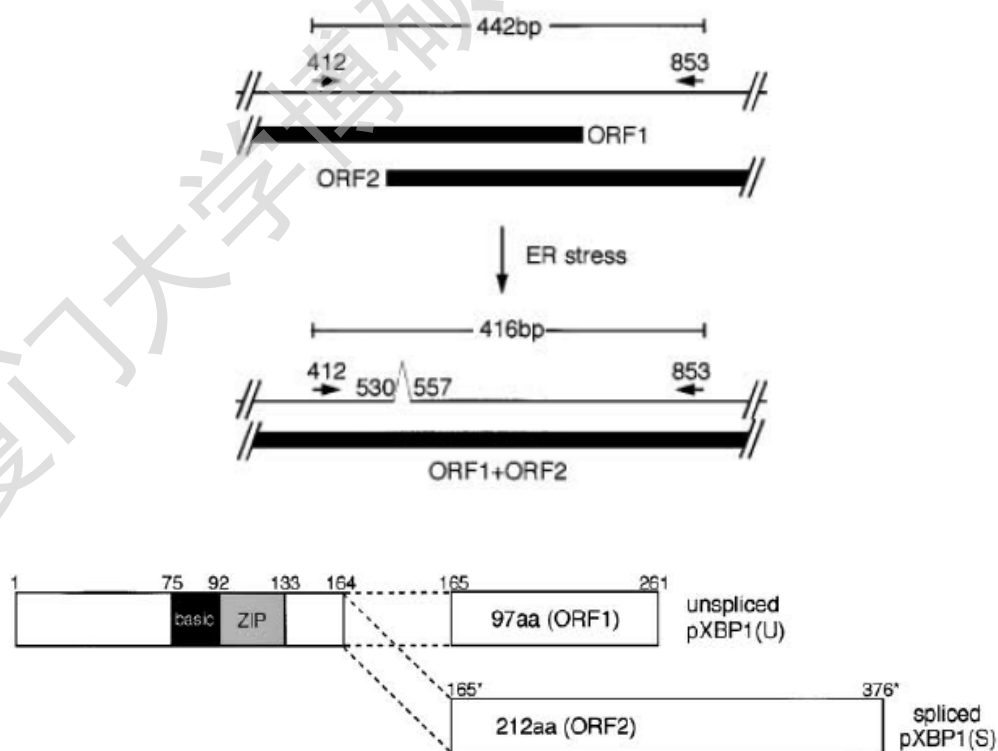


图 1.3 内质网应激条件下 Xbp1 mRNA 被剪接^[46]

Figure 1.3 Xbp1 mRNA is spliced in response to ER stress^[46]

1.2.3 ATF6 信号通路

ATF6 是内质网上的另一个感应蛋白。与 IRE1 和 PERK 不同的是, ATF6 属于 II 型跨膜蛋白, N 端胞质部分有包含碱性亮氨酸拉链基序(bZIP)的 DNA 结合位点和转录活性结构域。C 端感应内质网腔中未折叠蛋白积累, 与 Bip 蛋白解离后, ATF6 没有二聚化, 而是通过膜泡运输, 从内质网向高尔基体转运^[51]。在高尔基体上, 分别被蛋白酶 S1P(site-1-protease)、S2P(site-2-protease)在高尔基体腔内位置、跨膜区域进行剪切, 释放出 N 端胞质部分 ATF6(N)。ATF6(N) 具有 DNA 结合位点^[52], 可以进入细胞核, 作用内质网应激顺式作用元件(ER stress response element, ERSE), 促进部分分子伴侣如 Bip, GRP94 和钙网蛋白等的转录, ERSE 的序列一般为 CCAAT-(N9)-CCACG, ATF6 作用在 CCACG,而一般的转录因子如 NF-Y(nuclear factor Y)作用在 CCAAT 序列。ATF6 通过促进 Xbp1 的转录, 提高 Xbp1 的 mRNA 水平, 与 IRE1 发生协同作用(图 1.4)。

近来, 有一些定位于内质网, 像 ATF6 经过膜内蛋白水解调节(regulated intramembrane proteolysis, RIP)的 bZIP 转录因子被发现。环腺苷酸应答元件结合蛋白 H(cAMP response element-binding protein H, CREBH)在肝脏特异性表达, 在应答内质网压力时, 被 S1P、S2P 剪切, 活化, 转录参与急性炎症反应的基因^[53]; 老星形细胞特殊性诱导物(old astrocyte specifically induced substance, OASIS), 在星形细胞中被 S1P, S2P 剪切, 激活 Bip 的转录, 应答内质网压力^[54]; 精细胞特殊转录因子 Tisp40(transcript induced in spermiogenesis 40) 被 S1P, S2P 剪切, 激活 EDEM 转录^[55]。这些组织特异性 ATF6 样分子可能都在内质网应激中起重要作用。

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.