

## Endoplasmic Reticulum (ER) 스트레스와 혈관 합병증

경북대학교 의과대학 내분비내과

김희경 · 이인규

## Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Vascular Complication

Hee Kyung Kim, In Kyu Lee

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University

## 서론

산화질소 (NO)는 혈관확장조절, 항동맥경화 효과를 포함한 생리적, 병리적 과정과 관련된 다기능 생체분자이다. 그러나 과량의 산화질소는 숙주에 유해하며, 세포사멸 (apoptosis), 패혈성 쇼크, 당뇨병과 같은 여러 질환의 원인이 된다<sup>1-3)</sup>. iNOS (Inducible-form NO synthase)는 췌도염 (insulinitis)과 동맥 경화를 포함한 염증성 질환에서 유도된다. ER stress 경로 (endoplasmic reticulum [ER] stress pathway)는 소포체 기능을 보존하기 위한 세포의 중요한 보상기전이다. ER Stress 경로는 소포체 내 폴딩 안 된 단백질 (unfolding protein)이 축적되면 이를 해결하기 위한 세포 반응과정으로 처음 발견되었다<sup>4)</sup>. 또한 ER stress 경로는 다양한 세포성 스트레스에서 세포를 보호하기 위하여 활성화되고, 스트레스가 심하면 손상된 세포를 제거하기 위해 세포사멸을 유도한다. 이 과정에서 C/EBP 전사인자와 연관된 CHOP/GADD153가 유도되어 세포사멸을 매개한다<sup>4)</sup>. 산화질소에 의해 유도된 ER Stress 경로는 다양한 혈관질환의 발생기전과 깊은 관련이 있다<sup>5,6)</sup>. 최근 Gotoh 등은 산화질소와 ER stress가 혈관질환의 발생기전 및 세포사멸에 밀접한 관련이 있음을 발표하였다<sup>6)</sup>.

## 본론

산화질소는 혈관확장과 면역반응조절, 신경전달물질로서의 기능을 포함한 다양한 생리적, 병리적 과정에 관련된 중요한 다기능성 생체분자이다<sup>1-3)</sup>. 산화질소는 산화질소합성효소 (NOS)에 의해 아르기닌 (arginine)에서 합성된다. 산화질소합성효소에는 neuronal (신경세포형) NOS (nNOS,

NOS1), inducible (유도형) NOS (iNOS, NOS2)과 내피세포형 NOS (eNOS, NOSIII)인 3가지의 아형 (isoform)이 있다. nNOS와 eNOS는 지속적으로 발현되므로 cNOS라고도 불린다. cNOS는 생성량이 적은 산화질소 합성효소이며, calmodulin과 세포질 내 칼슘이온 농도에 의해 활성이 조절된다. iNOS는 생성량이 많은 산화질소합성효소이며, 지질 다당질 (lipopolysaccharide, LPS)과 IFN- $\gamma$ 와 같은 사이토카인에 의해 유도된다. iNOS의 활성은 calmodulin 또는 세포질 내 칼슘이온 농도에 비 의존적이며, 주로 전사농도에 의해 조절된다. 산화질소합성효소의 산화질소 합성속도는 세포 내 아르기닌의 농도 의존적이다<sup>6)</sup>. 또한 산화질소합성효소의 활성에는 heme, FAD, NADPH, tetrahydrobiopterin과 같은 부가적 보조인자가 필요하다<sup>6)</sup>. 심혈관계에서 산화질소는 주로 내피세포의 eNOS로 부터 합성된다. 내피세포는 혈액역학적 전단응력 (hemodynamic shear stress)에 반응하여 eNOS로부터 산화질소를 합성하고 평활근 이완유도, 혈소판 부착과 응집을 억제, 평활근의 증식을 억제한다<sup>3)</sup>. eNOS knockout mice에서는 혈압이 증가되었다. 이와 같이 eNOS에 의해 생성된 산화질소는 고혈압, 동맥경화, 심부전과 심근경색과 같은 심혈관 질환을 예방한다<sup>2,3)</sup>. 그러므로 내피세포가 손상되어 산화질소 분비에 이상이 초래되면 심혈관 질환 유발이 증가된다. 반면에 패혈성 쇼크, 뇌경색, 당뇨병, 신경변성질환은 산화질소 과생성과 관련이 있다<sup>6,7)</sup>. 내피세포에서 eNOS의 발현은 진행된 죽상경화성 병변에서 감소되나, iNOS와 nNOS는 정상혈관에서는 발견되지 않고, macrophages (대식세포), 내피세포, 그리고 내막세포와 관련된 초기 또는 진행성 죽상경화성 질환 병변에서는 발견된다<sup>8)</sup>. 산화질소는 단백질과 핵산의 반응을 포함한 몇 가지 세포독성효과를 가지며 죽상경화성 병변에서 생성되는 과량의 산화질소는 이들 조직의 세포죽음과 관련이 있다<sup>7)</sup>.

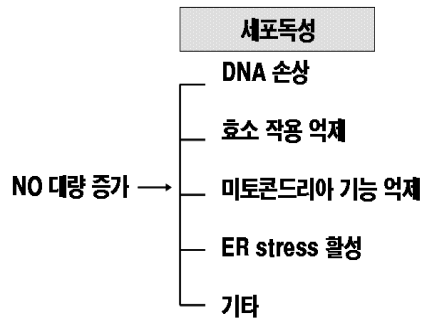


Fig. 1. 과량의 산화질소가 숙주에 미치는 다양한 세포독성효과.

단백질에서 산화질소의 주된 표적은 heme 내의 SH group<sup>8)</sup>과 활성부위인 철 (Fe)이다<sup>9)</sup>. 핵 속에서 산화질소는 유전자<sup>10,11)</sup> 변이를 일으키고, DNA 재생효소를 억제하고<sup>12,13)</sup>, DNA strand break를 매개한다<sup>14)</sup>. 산화질소로 인한 세포사멸은 일반적으로 DNA 손상과 미토콘드리아 손상에 의해 매개되는 것으로 생각되어 왔으나, 산화질소에 의한 세포죽음의 연속단계가 완전히 밝혀지지는 않았다<sup>6)</sup>. 최근에 CHOP/GADD153을 포함한 ER Stress 경로가 세포의 산화질소로 인한 세포사멸에서 중요하다고 보고되었다<sup>4,5)</sup>. 칼슘항상성의 장애는 산화질소 유도 ER Stress 경로를 활성화한다<sup>5)</sup>. 세포의 소포체 내에 폴딩이 안 된 단백질 (unfolding protein)이 축적되면, 소포체 기능을 보존하기 위해서 세포성 스트레스에서 세포를 보호하는, 다양한 기전이 활성화되고<sup>15,16)</sup>, 스트레스가 더 심하면 손상된 세포를 제거하기 위해 세포사멸이 유도된다. 이 글에서는 산화질소와 ER Stress 경로의 병리적 역할에 대해 검토하였다 (Fig. 1).

### ER stress 경로 (ER stress pathway)

소포체는 분비물, 세포막, 골지체와 lysosome이 유기적으로 연관된 지정된 단백질의 합성과 폴딩 (folding)에 중요 부위이다<sup>16)</sup>. 소포체는 신생 단백질의 당화, 이황화결합 (disulfide bonds), 폴딩 (folding)과 조립을 포함한 몇 가지 중요한 기능을 한다. 단백질은 소포체에서 적절한 입체형태로 폴딩 및 변형이 일어나야 한다. 폴딩되지 않거나 잘못 폴딩된 단백질은 골지체로 운반될 수 없다. 소포체 내 비정상적인 단백질의 축적은 소포체 기능을 방해하고, 세포생존을 위협할 수 있다. 또한 소포체는 세포 내 칼슘이온 저장소로서 sarcoplasmic/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase (SERCA)를 통해 소포체 내로 칼슘이온을 펌핑하거나, inositol 1,4,5-trisphosphate (Inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>) receptor와 ryanodine receptor [RyR])의해 소포체에서부터 칼슘이온을 배출함으로써 칼슘이온 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 한다<sup>16)</sup>. 소포체 내의 높은 칼슘이온의 농도는 신생 단백

질의 폴딩과 이황화결합 형성과 같은 소포체 기능에 필수적이다. 왜냐하면 calreticulin, calnexine와 단백질 이황화 이성화효소 (disulfide isomerase)와 같은 몇 가지 소포체 샤페론 (ER chaperones)의 기능이 고농도의 칼슘이온에 의존적이기 때문이다. 그러므로 소포체에서 칼슘이온 항상성이 파괴되면 소포체 기능이 저하된다<sup>16)</sup>. 뒤에 언급하겠지만, 과량의 산화질소는 소포체 칼슘이온 항상성을 방해한다<sup>16)</sup>. 이와 같이 소포체의 적절한 기능은 세포생존을 위해 필수이나, 그 기능의 장애시 세포손상을 유도하여 세포사멸을 초래한다.

소포체 기능이 손상되었을 때, 폴딩되지 않거나 잘못 폴딩된 단백질 (unfolded or misfolded proteins)이 소포체 내에 축적된다. ER Stress 반응과정은 소포체 기능을 회복하고 유지하기 위해 활성화 된다<sup>16)</sup> (Fig. 2). 소포체 막에는 3개의 소포체 스트레스 감지기 (ER stress sensors, Ire1, ATF6, PERK)가 있다<sup>17-19)</sup>. 스트레스가 없는 상태에서는 소포체 샤페론 BiP는 3개 감지기의 소포체 내강의 도메인에 결합되어 있다. 폴딩되지 않거나 잘못 폴딩된 단백질이 소포체 내에 축적되면, 소포체 스트레스 감지기에서부터 BiP가 분리되어 비정상적인 단백질에 결합한다<sup>20-23)</sup>. BiP의 분해는 소포체 스트레스 감지기의 활성화를 유도한다. Ire1과 PERK는 이량체 (dimer) 형성에 의해 활성화된 후 자가인산화 (autophosphorylation)된다. 비활성형 ATF6 (p90ATF6)는 골지체로 운반된 후 Site-1 protease (S1P)와 Site-2 protease (S2P)에 의해 2단계 절단 (cleavage)에 의해 활성화되면서 활성형 ATF6 (p50ATF6)으로 바뀐다<sup>24)</sup>. p50ATF6 활성형은 핵 속으로 운반되어 소포체 스트레스 관련 유전자들의 전사 활성인자로서 작용한다<sup>18)</sup>. 소포체 스트레스 반응 단계는 4가지로 나누어 설명한다<sup>25)</sup>. 첫 번째 단계는 활성화된 PERK가 eIF-2 $\alpha$  ( $\alpha$  subunit of eukaryotic initiation factor2)의 인산화를 통해 단백질합성의 전이과정을 감소시켜서 새로운 단백질 합성을 감소시키는 과정이다<sup>23)</sup>. 두 번째 단계는 소포체 내에 단백질 폴딩 활동을 증강시키기 위해 BiP와 같은 소포체 샤페론을 유도하는 것이다. 세 번째 단계는 세포질 내 ubiquitin-proteasome 시스템을 통한 소포체 내 폴딩되지 않거나 잘못 폴딩된 단백질을 분해하는 과정이다. 이는 ER Stress 관련분해 (ER stress-associated degradation, ERAD)라고 불린다. 마지막으로 소포체 스트레스 유도성 스트레스가 너무 심하여 소포체 기능을 회복할 수 없을 때는, 세포사멸 경로가 활성화되어 손상된 세포를 제거한다<sup>25)</sup>. ER Stress 상태에서는 이들 4가지 반응단계가 시간 의존적으로 이행된다 (Fig. 2).

### 산화질소 유도 ER stress (NO-Induced ER stress)

과량의 산화질소 생성은 패혈성 쇼크, 자가면역질환, 뇌

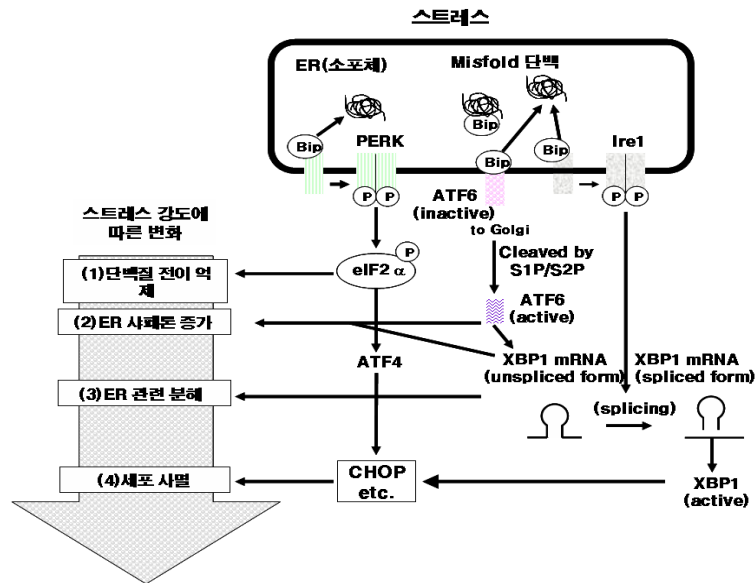


Fig. 2. ER stress 반응과정.

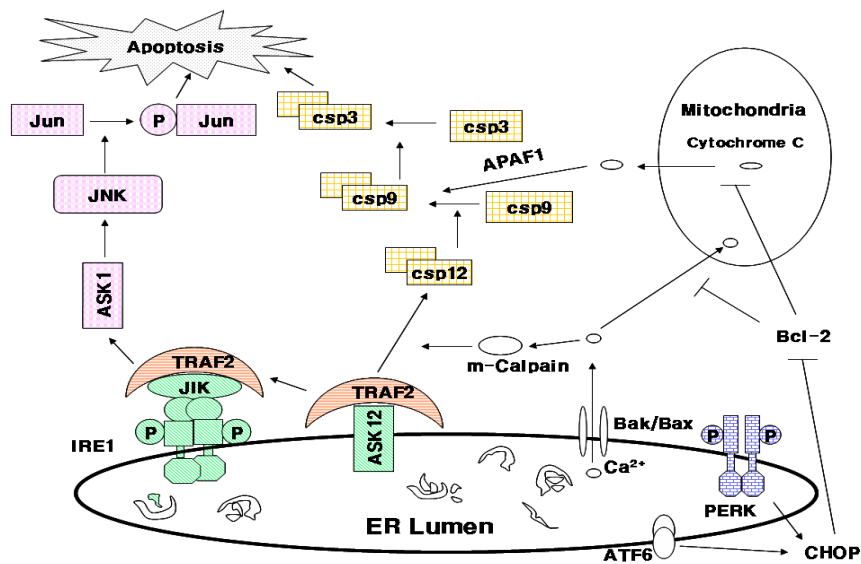


Fig. 3. ER stress 매개 세포사멸기전.

경색과 당뇨병 같은 질환들과 연관되어져 있으며, 이들 질환에서는 산화질소 매개 세포사멸이 자주 관찰된다<sup>7)</sup>. 산화질소는 단백질과 핵산 반응을 포함한 몇 가지 세포독성을 가지며, DNA 손상을 유도하고 p53 유도와 poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)의 활성화를 통하여 세포사멸을 유발한다<sup>30)</sup>. 산화질소는 ER Stress를 유발한다. 소포체 샤페론의 일부는 칼슘이온에 의존적인 단백질이기 때문에, 소포체에서 칼슘이온 항상성의 유지는 단백질 폴딩에 필수적이다<sup>4)</sup>. 칼슘이온이 결합된 소포체 샤페론 (ER chaperone) 인 calreticulin을 과발현 시키면 소포체에서 칼슘이온 농도를 증가시키고<sup>16)</sup>, 산화질소 매개 세포사멸에 대해 세포를

보호한다. 산화질소는 SERCA의  $Ca^{2+}$ -ATPase 활성을 억제한다<sup>31)</sup>. 산화질소가 S-nitrosylation을 통하여 RyR의 3가지 아형인 RyR1 (골격근형), RyR2 (심장형), RyR3 (뇌형) 중 RyR1과 RyR2의 활성을 증가시켰다<sup>32)</sup>. 그러므로 산화질소는 SERCA를 통해 세포질로부터 칼슘이온 섭취를 억제하거나, RyR을 통해 세포질로부터 칼슘이온 방출을 활성화시킴으로서 소포체 내 칼슘이온의 농도를 고갈시킨다. 산화질소와 ER Stress 매개성 세포사멸에 제안되는 다른 기전은 산화질소가 미토콘드리아 cytochrome c oxidase (complex IV)에 작용하여 세포사멸을 유발하는 것이다. 생리적 농도에서 산화질소는 미토콘드리아 효소 복합체 IV (complex

IV)에 결합하여 가역적이며 산소와 경쟁하는 방식으로 complex IV를 억제한다<sup>5)</sup>. Cytochrome c oxidase는 미토콘드리아 호흡사슬의 말단효소이다. 그러므로 산화질소가 증가되면 효소가 산소를 이용하는 것을 방해하고, 가용산소가 충분한 상태에서도 호흡사슬을 차단하여, 활성산소를 생성시킨다. Xu 등은 세포에서 산화질소가 미토콘드리아 칼슘이온 흐름을 차단하여 동반되는 호흡사슬의 파괴함을 보고하였다<sup>5)</sup>. 또한 산화질소가 칼슘이온 흐름을 변화시키면 S1P를 활성화시키고, S2P와 관련된 단백질 분해작용에 의해 ATF6를 활성화시켜서, 용해성 전사인자인 ATF6 활성화형이 핵 속으로 이동하여 BiP와 같은 ER Stress 반응성 유전자를 활성화시킨다. 산화질소 매개성 ER Stress 반응에서 미토콘드리아의 역할은 미토콘드리아 DNA가 결여된 *rho*<sup>0</sup> 세포에서 감소되는 것을 보고 확인할 수 있었다<sup>5)</sup>. 새로이 생성되는 단백질의 폴딩 과정은 redox (산화환원) 의존적이다. 그러므로 과량의 산화질소는 소포체 기능을 직접적으로 방해하고, ER Stress 경로를 활성화시킬 수 있으며, 이 기전에 대한 연구가 더 필요하다 (Fig. 3).

과량의 산화질소는 iNOS에서부터 생성된다. iNOS는 주로 심각한 감염을 포함한 염증질환에서 유도된다. 패혈성 쇼크에서 과량의 산화질소는 저혈압을 일으킬 수 있다<sup>6)</sup>. 게다가 과량의 산화질소는 언급된 대로 세포에 손상을 직접 줄 수 있다. 췌도염에서 산화질소에서 유발된 ER Stress 매개 췌도세포 세포사멸이 제1형 당뇨병 병리기전에 관련이 있을 것이라고 추측한다<sup>4)</sup>. 사실상, *chop* knockout mice의 췌도세포는 산화질소 유도 세포사멸에 저항적이다<sup>4)</sup>. ER Stress 경로는 췌도세포에서 항상 활성화된다고 보고되었는데 아마도 새로 생성된 다량의 insulin의 복합적인 성숙과정 때문일 것이다<sup>4)</sup>. 그러므로 ER Stress 유도 세포사멸 경로는 췌도세포에서 쉽게 활성화된다고 사료된다<sup>4)</sup>.

eNOS에 의해 생성된 작은 양의 산화질소는 동맥경화증, 허혈성 질환, 고혈압을 방지한다. 그러나 iNOS에 의해 생산되는 과량의 산화질소는 동맥경화증, 허혈/재관류, 심부전을 포함한 다양한 혈관질환의 병리기전에 관련이 있다<sup>6,34)</sup>. ER Stress 경로는 심혈관 질환의 발병기전과 관련이 있다<sup>35)</sup>. 이러한 질환 병변에 있는 염증세포와 내피세포에서는 iNOS가 유도되는 것이 확인되었다. Zhou 등은 CHOP 발현을 포함한 ER Stress 경로가 모든 단계의 동맥경화증에서 혈관벽을 침범하는 대식세포에서 활성화되어 있음을 보고하였다<sup>36)</sup>. 그러므로 비록 대식세포 내 유리 콜레스테롤이 축적이 동맥경화증 병변에서 ER Stress 활성화에 주요 원인으로 생각되지만, 산화질소에 의해서 활성화된 ER Stress 경로 자체가 동맥경화증의 병리기전이 될 수 있다고 사료된다<sup>37)</sup>. 내피세포와 같은 다른 혈관 세포의 기능부전도 과량의 산화질소에 의한 ER Stress 경로의 활성화와 관련이 있을 것으로 생각되며 향후 이와 관련된 연구가 더 필요하다.

## 결론

산화질소는 다양한 혈관질환과 관련된 다기능 분자이다. 그러나 산화질소 유도 ER stress 경로는 완전히 밝혀지지 않은 상태이다. ER stress와 산화질소의 관계에 대한 좀 더 많은 연구들이 혈관질환의 대한 새로운 치료적 접근방법을 제시해 줄 것이다.

## 참고문헌

1. Christopherson KS, Bredt DS: *Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease*. *J Clin Invest* 100:2424-9, 1997
2. Harrison DG: *Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction*. *J Clin Invest* 100:2153-7, 1997
3. Mayer B, Hemmens B: *Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells*. *Trends Biochem Sci* 22:477-81, 1997
4. Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, Gotoh T, Matsumoto M, Wada I, Akira S, Araki E, Mori M: *Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98:10845-50, 2001
5. Xu W, Liu L, Charles IG, Moncada S: *Nitric oxide induces coupling of mitochondrial signalling with the endoplasmic reticulum stress response*. *Nat Cell Biol* 6:1129-34, 2004
6. Gotoh T, Mori M: *Nitric Oxide and Endoplasmic Reticulum Stress*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Apr 27(epub ahead of print), 2006
7. Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V: *Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection-how, why, when, and where?* *Nitric Oxide* 1:107-20, 1997
8. Molina y Vedia L, McDonald B, Reep B, Brüne B, Di Silvio M, Billiar TR, Lapetina EG: *Nitric oxide-induced S-nitrosylation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase inhibits enzymatic activity and increases endogenous ADP-ribosylation*. *J Biol Chem* 267:24929-32, 1992
9. Kim YM, Bergonia HA, Müller C, Pitt BR, Watkins WD, Lancaster JR Jr: *Loss and degradation of enzyme-bound heme induced by cellular nitric oxide*

- synthesis. *J Biol Chem* 270:5710-3, 1995
10. Routledge MN, Mirsky FJ, Wink DA, Keefer LK, Dipple A: Nitrite-induced mutations in a forward mutation assay, influence of nitrite concentration and pH. *Mutat Res* 322:341-6, 1994
11. Juedes MJ, Wogan GN: Peroxynitrite-induced mutation spectra of pSP189 following replication in bacteria and in human cells. *Mutat Res* 349:51-61, 1996
12. Kwon NS, Stuehr DJ, Nathan CF: Inhibition of tumor cell ribonucleotide reductase by macrophage-derived nitric oxide. *J Exp Med* 174:761-7, 1991
13. Lepoivre M, Fieschi F, Coves J, Thelander L, Fontecave M: Inactivation of ribonucleotide reductase by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 179:442-8, 1991
14. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR: DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89:3030-4, 1992
15. Sidrauski C, Chapman R, Walter P: The unfolded protein response: an intracellular signalling pathway with many surprising features. *Trends Cell Biol* 8:245-9, 1998
16. Schröder M, Kaufman RJ: The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 74:739-89, 2005
17. Wang XZ, Harding HP, Zhang Y, Jolicoeur EM, Kuroda M, Ron D: Cloning of mammalian *Ire1* reveals diversity in the ER stress responses. *EMBO J* 17:5708-17, 1998
18. Yoshida H, Haze K, Yanagi H, Yura T, Mori K: Identification of the cis-acting endoplasmic reticulum stress response element responsible for transcriptional induction of mammalian glucose-regulated proteins. Involvement of basic leucine zipper transcription factors. *J Biol Chem* 273:33741-49, 1998
19. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D: PERK is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell* 5:897-904, 2000
20. Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, Harding HP, Ron D: Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol* 2:326-32, 2000
21. Okamura K, Kimata Y, Higashio H, Tsuru A, Kohno K: Dissociation of Kar2p/BiP from an ER sensory molecule, IRE1p, triggers the unfolded protein response in yeast. *Biochem Biophys Res Commun* 279:445-50, 2000
22. Harding HP, Ron D: Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. *Diabetes* 51:S455-61, 2002
23. Shen J, Chen X, Hendershot L: Prywes R ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Dev Cell* 3:99-111, 2002:
24. Ye J, Rawson RB, Komuro R, Chen X, Dave UP, Prywes R, Brown MS, Goldstein JL: ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell* 6:1355-64, 2000
25. Yoshida H, Matsui T, Hosokawa N, Kaufman RJ, Nagata K, Mori K: A time-dependent phase shift in the mammalian unfolded protein response. *Dev Cell* 4:265-71, 2003
26. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D: Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell* 6:1099-108, 2000
27. Rutkowski DT, Kaufman RJ: All roads lead to ATF4. *Dev Cel.* 4:442-4, 2003
28. Marciniak SJ, Yun CY, Oyadomari S, Novoa I, Zhang Y, Jungreis R, Nagata K, Harding HP, Ron D: CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 18:3066-77, 2004
29. Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, Okada T, Mori K: XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell* 107:881-91, 2001
30. Messmer UK, Brüne B: Nitric oxide-induced apoptosis: p53-dependent and p53-independent signalling pathways. *Biochem J* 319:299-305, 1996
31. Viner RI, Williams TD, Schoneich C: Peroxynitrite modification of protein thiols: oxidation, nitrosylation, and S-glutathiolation of functionally important cysteine residue(s) in the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase. *Biochemistry* 38:12408-15, 1999
32. Xu L, Eu JP, Meissner G, Stamler JS: Activation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) by poly-S-nitrosylation. *Science* 279:234-7, 1998

33. Iwawaki T, Akai R, Kohno K, Miura MA: *Transgenic mouse model for monitoring endoplasmic reticulum stress. Nat Med* 10:98-102, 2004
34. Liu YH, Carretero OA, Cingolani OH, Liao TD, Sun Y, Xu J, Li LY, Pagano PJ, Yang JJ, Yang XP: *Role of inducible nitric oxide synthase in cardiac function and remodeling in mice with heart failure due to myocardial infarction. Am J Physiol* 289:H2616-23, 2005
35. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC: *Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. J Clin Invest* 115:2656-64, 2005
36. Zhou J, Lhotak S, Hilditch BA, Austin RC: *Activation of the unfolded protein response occurs at all stages of atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation* 111:1814-21, 2005
37. Li Y, Ge M, Ciani L, Kuriakose G, Westover EJ, Dura M, Covey DF, Freed JH, Maxfield FR, Lytton J, Tabas I: *Enrichment of endoplasmic reticulum with cholesterol inhibits sarcoplasmic-endoplasmic reticulum calcium ATPase-2b activity in parallel with increased order of membrane lipids: implications for depletion of endoplasmic reticulum calcium stores and apoptosis in cholesterol-loaded macrophages. J Biol Chem* 279:37030-9, 2005