소포체 스트레스(Endoplasmic Reticulum Stress)와 당뇨병

계명대학교 의과대학 내과학교실

김미경 · 박근규

Endoplasmic Reticulum Stress and Diabetes

Mi Kyung Kim, Keun Gyu Park

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine

서 론

소포체(endoplasmic reticulumn, ER)는 핵막으로부터 뻗어 나와 가지를 친 것 같은 막성분의 구조로서 리보좀이 붙어있는 조면소포체(rough endoplasmic reticulum)와 리보좀이 없는 활면소포체(smooth endoplasmic reticulum)의 두 가지가 있다. 세포 내 단백질의 약 1/3이 조면소포체에서 전령 RNA (mRNA)에서 단백질로 번역 후 수정(posttranslational modification) 즉 폴딩(folding)과 조립(assembly), 당화(glycation) 및 이황화결합(disulfide bond) 등의 과정을 통해 활성형 단백질 구조가 된다[1]. 또한 활면소포체는 지질과 스테롤의 합성장소이며 칼슘 저장소로 세포 내 칼슘 농도를 조절하는데 중요한 역할을 한다[2,3]. 그러나 생리적 혹은 병리적 환경에 의해 소포체가 처리할 수 있는 능력 이상의 미성숙 단백질이 소포체 내로 유입이 되거나 소포체 내 칼슘이 고갈되면 소포체기능에 장애가 발생하는데 이러한 상태를 소포체스트레스(ER stress)라고 한다[3~5]. 소포체스트레스가 발생하면 세포는 생존하기 위한 방어기전을 가지는

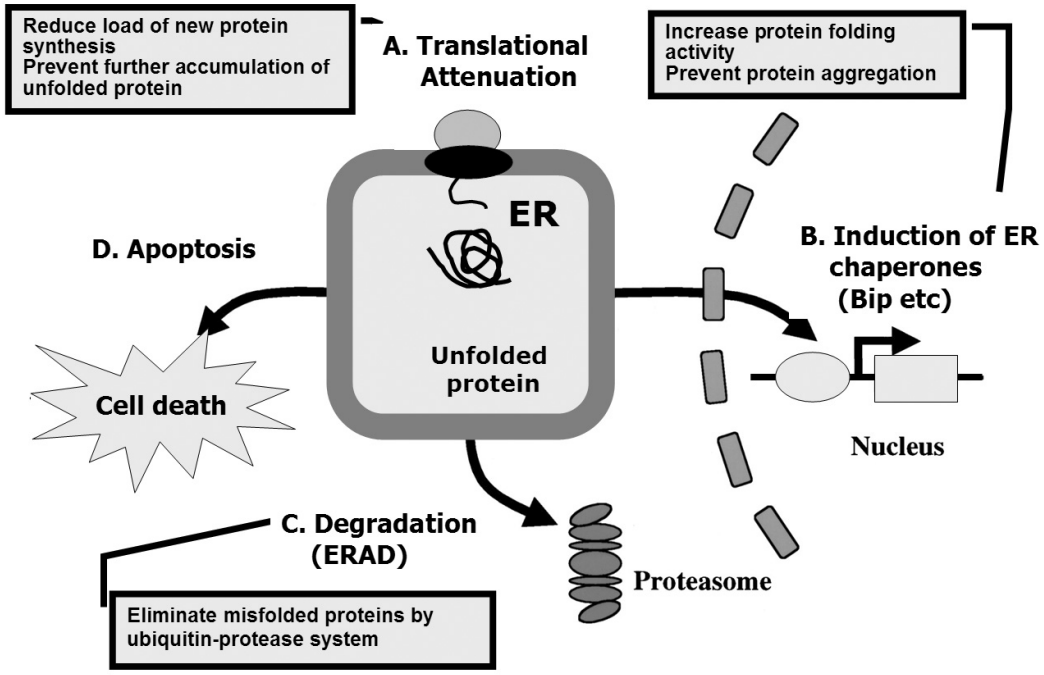


Fig. 1. 소포체 스트레스반응.

* 이 논문은 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(R01-2007-000-10057-0).

데 이를 소포체 스트레스반응(ER stress response)라고 한다(Fig. 1). 소포체 스트레스반응은 소포체 막에 존재하는 세 가지의 신호전달체계인 pancreatic ER kinase (PERK), inositol-requiring 1α (IRE-1α)/X-box binding protein 1 (XBP-1) 및 activating transcription factor (ATF6)에 의해 매개된다(Fig. 2). 소포체 스트레스가 발생할 경우 세포는 소포체 스트레스를 극복하기 위해 다음과 같은 네 가지의 반응이 일어난다[3~5]. 첫 번째로 리보좀에서 mRNA로부터 단백질로 번역되는 것을 억제(translational attenuation)하여 소포체 내로 새로운 단백질이 유입되는 것을 감소시킨다[6]. 두 번째로 단백질을 폴딩 시키는데 필요한 Bip와 같은 소포체 샤페론(chaperon)의 발현을 유도하여 소포체의 폴딩 능력을 향상 시킨다[7,8]. 세 번째 반응은 소포체 스트레스 관련 분해(ER stress-asoociated degradation, ERAD)로 소포체에서 폴딩되지 않거나 잘못 폴딩된 단백질을 세포질 내 ubiquitin-proteasome 시스템을 통해 분해하여 제거하는 과정이다[9]. 마지막으로 소포체 스트레스가 위의 세 가지 반응으로 극복이 되지 못할 정도로 심각하게 되고 소포체가 제 기능을 회복할 수 없을 때는 세포자연사(apoptosis) 경로가 활성화되어 손상된 세포를 제거 한다[3,10]

이와 같은 소포체 스트레스반응은 특히 단백질을 합성하여 분비하는 기능이 활발한 형질세포, 췌장의 베타세포, 간세포, 조골세포와 같은 곳에서 잘 관찰되고 있으며 최근 많은 연구들은 소포체 스트레스가 허혈, 당뇨병, 바이러스 감염, 고호모시스테인증, 돌연변이와 같은 여러 가지 질환의 병인으로 작용함을 보여 주고 있다[1]. 본 논문에서는 소포체 스트레스반응에 대하여 개략적으로 소개하고 소포체 스트레스와 당뇨병과 관련성에 대해서 알아보고자 한다.

소포체 스트레스반응(ER-Stress Response)

1. 소포체 스트레스에 의한 mRNA에서 단백질로 번역의 감소(Translational Attenuation)

소포체스트레스의 첫 반응은 eIF2α (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha subunit)를 인산화 시켜 mRNA에서 단백질로 번역(translation)이 되는 과정을 감소시키는 것이다[11,12]. eIF2α는 번역 개시 복합체(translation initiation complex)의 구성인자로서 methionine (Met)을 리보좀의 개시자 코돈 AUG에 운반하는 역할을 한다. eIF2α가 인산화되어 불활성화 되면 리보좀의 개시자 부위의 Met-tRNA의 결합이 차단되면서, AUG 개시코돈에 대한 인지빈도가 감소되어 mRNA로부터 단백질로 번역이 감소된다. 소포체 스트레스 발생 시 eIF2α의 인산화는 PERK에 의해 일어난다. PERK는 소포체 막에 위치한 type 1 transmembrane serine/threonine kinase로 스트레스가 없는 상태에서는 소포체 샤페론인 Bip와 결합하여 비활성화 상태로 존재한다. 그러나 소포체 강 내에 폴딩이 되지 않은 단백질이 증가하면 Bip는 PERK와 해리되어 폴딩이 되지 않은 단백질과 결합함으로

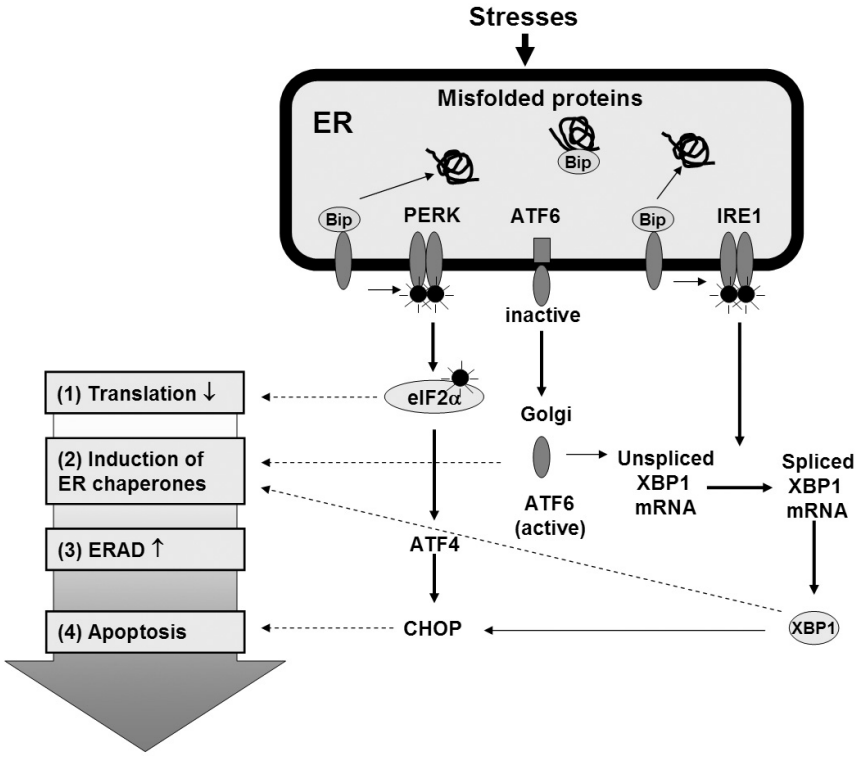


Fig. 2. 소포체스트레스에 의한 신호전달.

써 이들이 정상적으로 폴딩이 되는 것을 돕는다. 여기서 해리된 PERK는 소중합체(oligomerize)를 형성한 후 자가인산화(trans-autophosphorylation)를 통해 활성화되고 eIF2*α*를 인산화 시킨다(Fig. 2). 결과적으로 소포체 스트레스에 의한 PERK의 활성화는 mRNA로부터 단백질이 합성되는 것을 감소시켜 소포체 내로 새로운 단백질이 유입되는 것을 억제한다[3~5].

PERK의 활성으로 인해 eIF2*α*가 인산화되면 일반적으로 단백질 합성이 억제되지만 ATF4는 mRNA에서 단백질로의 번역이 오히려 증가한다[13]. 이러한 반응은 세포가 소포체 스트레스로 유발된 번역이 감소된 상태(translation attenuation)로부터 회복하는 기전으로 작용한다. 즉 ATF4는 하부 신호전달체계에 해당하는 CHOP과 더불어 GADD34를 활성화하고 GADD34는 PP1 (protein phosphatase 1)과 함께 eIF2*α*를 탈인산화(dephosphorylation) 시킴으로서 새로운 번역개시 복합체를 형성할 수 있게 한다(Fig. 3).

2. 소포체 스트레스에 의한 전사활성

소포체 스트레스에 의한 두 번째 반응은 IRE1/XBP-1과 ATF6의 전사능력이 활성화되어 샤페론의 발현을 증가시킴으로써 소포체의 폴딩 능력을 향상시키는 것이다.

1) IRE1/XBP-1

IRE1는 소포체 막에 존재하는 endoRNase로 포유류에는 Ire 1*α*와 Ire 1*β*가 존재한다. IRE1은 PERK와 비슷하게 스트레스가 없는 상태에서는 Bip와 결합하여 비활성화 상태로 존재하다가 소포체 스트레스가 발생하게 되면 Bip와 결합이 해리가 되고 자가인산화 되어 활성화된다(Fig. 2). 활성화된 IRE1은 XBP-1 mRNA를 분할(splicing)시켜 활성이 있는 XBP-1 단백질로 발현될 수 있도록 한다[3~5]. XBP-1은 bZIP 단백질에 속하는 전사인자로 소포체 스트레스에 의해 발현이 증가하는 유전자의 전사 촉진자(promoter) 부위인 ER stress response element (ERSE)와 결합하여 전사활성을 유발 한다[3]. IRE1/XBP-1 신호전달체계는 특히 형질세포와 간세포, 외분비 췌장 세포 등과 같은 단백질 분비를 활발하게 하는 세포에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[14].

2) Activating Transcription Factor 6 (ATF6)

ATF6는 소포체막에 존재하는 전사인자로 ATF/CREB bZIP DNA-결합 단백질 가족(family) 중 하나이며[15] 소포체스트레스를 감지하는 C-말단(terminus)은 소포체강 내에 있고 bZIP과 DNA 전사 활성 영역을 포함하는 N-말단은 세포질 내에 위치하고 있다[16]. 소포체 스트레스가 발생하면 비활성형 ATF6 (p90)는 소포체에서 골지체(Golgi apparatus)로 이동하여[17], site-1 protease (S1P)와 site-2 proteases (S2P)에 의해 분해 절단(proteolytic cleavage)이 되고[18] 절단된 N-말단 ATF6 (p50)는 핵 속으로 이동하고 직접 전사인자로 작용하여 단백질 폴딩에 중요한 효소와 샤페론의 발현을 유도한다[16,18,19] (Fig. 2).

또한 활성형 ATF6는 XBP-1의 전사 촉진자 부위에 존재하는 ERSE에 결합하여 XBP-1 mRNA의 발현을 유발할 수 있다. 소포체 스트레스가 발생할 경우 핵으로 이동한 ATF6가 XBP-1의 mRNA의 발현을 유도하고 이렇게 발현된 XBP-1 mRNA를 IRE1의 RNase 활성에 의해 분할됨으로써 활성형 XBP-1 단백질이 생성된다. 즉, 소포체 스트레스 발생 시 ATF6의 활성은 이미 형성된 단백질이 분해되어 활성

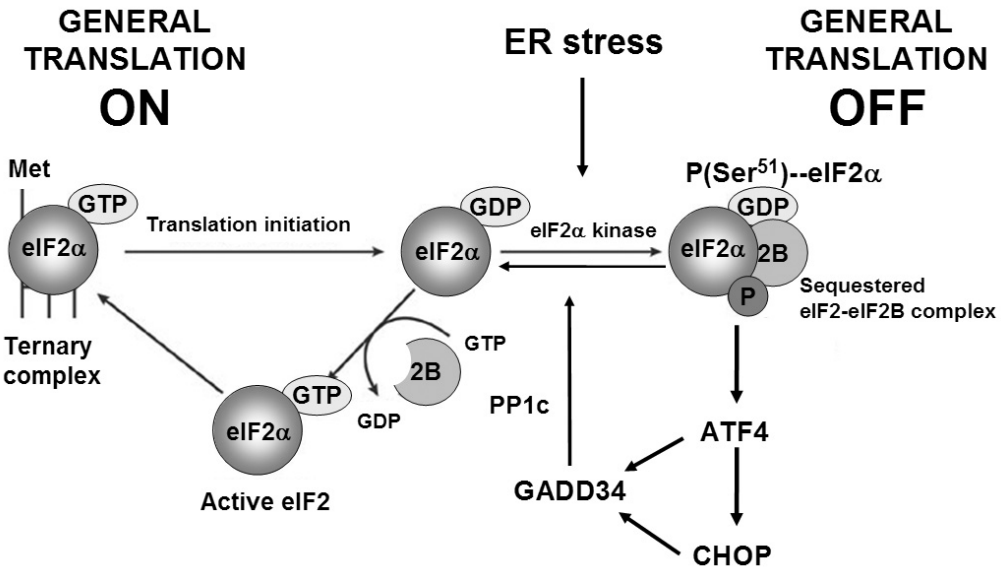


Fig. 3. 소포체 스트레스에 따른 mRNA로부터 단백질 번역 감소(translation attenuation)와 회복.

됨으로 빠른 속도로 일어나고 XBP-1의 활성은 mRNA의 전사, 분할, 단백질 합성 등의 과정이 필요하므로 비교적 천천히 일어난다. 따라서 초기 소포체 스트레스반응은 ATF6에 의해 즉각적으로 이루어지고 이후 지속적인 소포체 스트레스에 대한 반응은 XBP-1의 활성에 의해 매개됨을 짐작할 수 있다[20].

3. 소포체스트레스 관련 단백질 분해 (ER-associated Protein Degradation)

폴딩되지 않거나 잘못 폴딩된 단백질들은 최종적으로 소포체 내의 질관리 시스템에 발견되어 세포질로 운반되고 분해된다. 소포체 스트레스 관련 단백질 분해(ER associated protein degradation)의 첫 번째 단계는 잘못 폴딩된 단백질을 인식하는 것으로 그 기전은 잘 알려져 있지 않으나 당단백질의 경우 Man8-binding protein lecitin이 중요한 신호역할을 하는 것으로 추정되고 있다. 두 번째 단계는 calnexin 또는 calreticulin이 잘못 폴딩된 단백질과 결합하여 미성숙 단백질이 골지체로 운반되는 것을 막는 것이다. 이 과정에서 잘못 폴딩된 단백질은 재폴딩 과정을 거치기도 한다. 세 번째 단계에서는 잘못 폴딩된 단백질을 Sec61p 통로를 통해 세포질로 운반하고 탈당화(deglycosylation), polyubiquitination 과정을 거쳐 26S proteasome에 의해 분해한다[21].

4. 세포자연사(Apoptosis)

이상의 소포체 스트레스반응으로 세포가 소포체 스트레스를 극복하지 못하면 세포자연사 과정이 작동한다[3]. 소포체 스트레스가 발생하는 동안 여러 가지 세포자연사 경로가 활성화되는데 C/EBP 가족에 속하는 C/EBP homologus protein (CHOP) 유전자의 활성에 의한 세포자연사가 대표적인 예이다. CHOP 유전자의 전사활성은 소포체 스트레스 반응 시 나타는 상위의 신호전달체계인 PERK, ATF6 및 Ire1의 조절을 받는다[22~24]. CHOP 유전자가 결손(CHOP knock out)된 세포는 소포체 스트레스에 의한 세포자연사에 저항적이며[25,26] 반대로 CHOP 유전자를 과발현 시키면 세포자연사가 촉진된다[27]. CHOP 이외에도 소포체막에 존재하는 시스테인 단백질 분해 효소(ER-membrane proapoptotic cysteine protease)인 caspase-12[28]와 cJUN NH2-terminal kinase (JNK) 경로[29]가 소포체 스트레스에 의한 세포자연사를 유도하기도 한다.

소포체스트레스와 당뇨병

췌장 베타세포는 소포체가 잘 발달되어 있는 것이 중요한 특징 중의 하나이다. 활성형 인슐린이 만들어지지 위해서는 전전구인슐린(preproinsulin)이 소포체에서 번역 후 수정(posttranslational modification)의 과정을 통해 이황화결합(disulfide bond)을 이룬 전구인슐린(proinsulin)으로 바뀌고 이후 C-펩타이드가 분리되어야 한다. 비만 혹은 제2형 당뇨병의 초기에는 말초조직에서의 인슐린저항성을 극복하고 정상혈당을 유지하기 위해 고인슐린혈증이 관찰된다. 그러나 장기적인 인슐린저항성에 따른 포도당 대사의 항상성을 유지하기 위해 인슐린 합성과 분비의 요구가 지속적으로 증가할 경우 소포체 내로 전전구인슐린의 유입이 증가하여 소포체 스트레스를 유발할 수 있다[3]. 그러므로 소포체의 원활한 기능이 베타세포의 기능에 중요한 역할을 하고 소포체 스트레스에 의한 베타세포의 기능이상이 당뇨병을 유발할 것으로 생각할 수 있다(Fig. 4).

1. 소포체 스트레스와 베타세포 기능장애의 동물 모델

1) Akita 마우스

Akita 마우스는 소포체 스트레스 관련 당뇨병 동물 모델

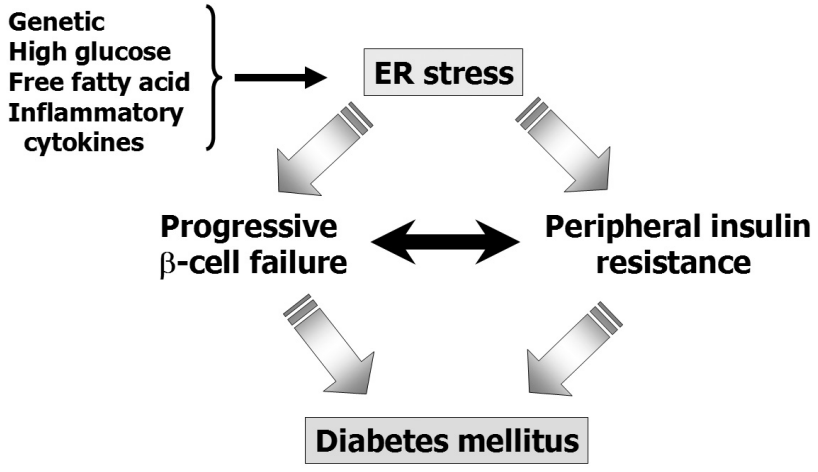


Fig. 4. 소포체스트레스 유발과 당뇨병.

로 비만이나 췌도염 없이 점진적으로 베타세포의 감소와 함께 고혈당이 발생하는 특징을 가지고 있다[30]. 이러한 표현형은 마우스의 2번 인슐린 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 인슐린 A 사슬(chain)의 7번째 아미노산인 시스테인(cystein)이 타이로신(tyrosine)으로 치환되어 A 사슬과 B 사슬의 이황화 결합이 되지 않아 전구인슐린단백질의 구조에 변형이 생기게 된다. 변형된 전구인슐린단백질은 소포체에서 C-펩타이드와 분리되지 않아 활성형 인슐린으로 전환되지 못하고 소포체에 축적되어 소포체 스트레스를 유발한다[31]. 마우스의 인슐린유전자는 2개가 있으므로 2번 인슐린 유전자의 결합이 있더라도 1번 인슐린 유전자는 정상적으로 작동을 하기 때문에 인슐린 유전자의 발현은 정상적으로 이루어질 수 있다. 따라서 Akita 마우스에서의 당뇨병의 발생은 인슐린의 합성과 분비의 장애가 아니라 소포체 스트레스의 증가에 의한 베타세포의 사멸에 의한 것임을 알 수 있다. 또한 Oyadomari 등은 마우스 인슐린종 세포주인 MIN6 세포에서 Akita 마우스의 돌연변이 인슐린(mutant insulin)을 과발현시켰을 때 CHOP 유전자의 발현이 유도되어 세포자연사가 발생하는 것을 확인하고[32] 소포체 스트레스가 베타세포 기능이상의 병인에 중요한 역할을 할 것이라고 보고하였다.

2) PERK 유전자 결손 마우스

PERK유전자가 당뇨병의 발생과 관련이 있음은 인간의 Wolcott-Rallision 증후군을 보면 알 수 있다. Wolcott-Rallison 증후군은 아주 드문 질환으로 신생아 혹은 영아기에 인슐린 의존성 당뇨병이 발생하며 골단 형성 이상, 골다공증 및 성장 저하를 특징으로 한다. 이 증후군은 상염색체 열성으로 유전되며 PERK 유전자를 코딩하고 있는 EIF2AK3 유전자의 동질접합체 기능소실 변이(homozygous loss of function mutation)에 의해 발생한다[33]. 이와 비슷한 표현형은 PERK 유전자 결손(PERK knock out) 마우스에서도 관찰된다[12]. PERK 유전자는 마우스의 췌장에서 잘 발현되며 정상적인 상황에서 적절히 활성화되어 eIF2α를 인산화 함으로써 mRNA로부터 단백질 번역(translation) 과정을 조절 한다. PERK 유전자가 결손된 마우스는 췌장의 외분비 샘과 내분비 샘은 정상적으로 발달하지만 PERK 신호전달경로의 장애로 인해 소포체 스트레스가 쉽게 발생하고 이를 극복하기 위한 다른 소포체 스트레스반응 경로인 IRE1α의 활성이 증가되면서 점진적으로 당뇨병뿐만 아니라 외분비 췌장 기능부전까지 동반하게 된다. 이러한 결과들은 소포체 스트레스로부터 세포를 보호하기 위해 mRNA로부터 단백질로 번역되는 과정을 조절하는 것이 중요함을 제시하고 있다[12]. Zhang 등[34]은 췌장 베타세포에 특이적으로 PERK 유전자가 결손된 마우스를 통해서 PERK 유전자와 당뇨병 발생 관련성을 알아보았다. 췌장 베타세포에 특이적으로 PERK 유전자가 결손된 마우스는 태아기와 신생아기에 베타세포의 증식과 분화가 심하게 결손 되고 전구인슐린의 번역 후 수정과 인슐린 분비의 장애로 영구적인 당뇨병이 발생하였다. 이러한 결과들은 PERK 유전자가 췌장 베타세포의 분화와 증식을 조절하고 생후 포도당 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 함을 보여주고 있다.

3) eIF2α 유전자 변형 마우스

인슐린저항성으로 말초조직에서 인슐린 요구량이 췌장 베타세포의 인슐린 분비능을 초과할 때 혈당이 상승하고 당뇨병이 발생한다. 고지방 식이 등으로 인슐린저항성이 증가하여 인슐린 생합성의 요구량이 증가하게 되면 인슐린 유전자 발현은 증가하고 베타세포의 소포체로 전전구인슐린단백질 유입이 증가하게 된다. 따라서 베타세포가 인슐린저항성에 따른 소포체의 항상성을 보전하기 위해서는 eIF2α의 인산화를 통해 인슐린 mRNA로부터 단백질로 번역되는 과정을 조절하여야 한다. Scheunner 등[35]은 eIF2α 인산화부위인 세린(serine) 51 위치를 알라닌(alanine)으로 치환시켜 eIF2α가 인산화되지 않는 eIF2α^{S51A} 돌연변이 마우스를 만들고 이 마우스를 이용하여 고지방 식이에 의해 유발된 소포체스트레스가 베타세포 기능유지와 포도당 항상성에 대해 미치는 영향에 대해 알아보았다. 이질접합체(heterozygous) eIF2α^{S51A} 마우스는 고지방 식이에서 비만해 지고 당뇨병이 발생하였으며 소포체의 비정상적인 팽창과 전구인슐린의 번역 후 수정과정의 장애로 인슐린 분비가 감소되고 베타세포에서 인슐린 과립이 감소된 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 eIF2α에 의한 번역 조절이 소포체 항상성을 유지하고 제2형 당뇨병의 발병에 중요한 역할을 함을 알 수 있다.

2. 제2형 당뇨병 유발인자들과 베타세포의 소포체 스트레스

1) 고혈당

제2형 당뇨병에서 관찰되는 인슐린 분비 장애와 베타세포 양의 감소는 고혈당과 고지혈증에 의한 포도당-지질 독성이 중요한 원인이다. 만성적인 고혈당은 포도당 독성에 의해 베타세포 기능장애를 유발하기도 하지만 지질합성(lipogenesis)에 중요한 sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c)의 활성화를 통해 지질 독성을 유발할 수 있다[36]. 쥐의 인슐린종 세포주인 INS-1 세포를 고혈당 조건에서 배양하면 세포내 지질이 축적되고 포도당 유발 인슐린 분비(glucose-stimulated insulin secretion)의 감소와 세포자연사가 관찰된다. 이때 유전자 발현은 지질을 생성하는데 필요한 유전자와 세포자연사를 유발하는 유전자는 증가하지만 IRS2, Bclx1, Pdx1과 같은 베타세포의 기능에 필수적인 유전자는 감소된다. 또한 고혈당을 만성적으로 처리하였을 때 Bip와 CHOP 유전자의 발현이 증가 하고, SREBP-1c의 활성을 억제하였을 때 고혈당에 의한 지질 독성이 나타나지

않음이 관찰되었다. 이상의 연구결과는 비록 세포수준에서 증명된 것이긴 하나 만성적인 고혈당 상태는 소포체 스트레스를 유발하고 이로 인해 SREBP-1c가 활성화되어 베타세포의 당지질독성을 유발함을 보여 주고 있다[36]. 또한 Lipson 등[37]의 연구에서도 베타세포가 고혈당에 만성적으로 노출될 경우 소포체 스트레스가 유발되고 IRE1의 활성화 및 인슐린 유전자의 발현이 억제됨을 증명함으로써 소포체 스트레스 발생 시 활성된 IRE1 신호전달체계가 인슐린 생합성 조절에 있어 중요한 역할을 할 것이라고 보고하였다.

2) 유리지방산(Free Fatty Acid)

최근의 연구들은 혈액 내 유리지방산의 증가가 베타세포의 기능 이상과 베타세포의 자멸사를 유발하는데 있어 소포체 스트레스가 중요한 기전으로 작용함을 보여 주고 있다. Kharroubi 등[38]은 palmitate와 oleate를 쥐의 인슐린종 세포주인 INS-1 세포에 처리하였을 때 CHOP, ATF4, Bip 유전자의 발현이 증가하고 XBP-1 분할이 유도되며 ATF6가 활성화됨을 보여줌으로서 유리지방산이 소포체스트레스를 유발함을 증명하였다. 또한 유리지방산에 의한 베타세포의 자멸사는 NF-κB 활성과 산화질소의 생성과는 독립적인 기전으로 소포체스트레스반응을 활성화 시켜 발생함을 보고하였다. Laybutt 등[39]의 연구를 통해서도 유리지방산이 베타세포의 소포체 스트레스를 증가시키고 베타세포의 자연사를 유발함을 알 수 있다. 마우스의 인슐린종 세포주인 MIN6 세포에 포화지방산인 palmitate를 처리할 경우 세포자연사가 증가하고 ATF4 및 CHOP 유전자의 발현이 증가하며 소포체 샤페론인 Bip를 과발현 시켜 소포체 스트레스를 감소시킬 경우 지질에 의해 유발된 세포자연사가 감소되었다. 또한 db/db 마우스의 췌도 세포에서는 XBP-1 mRNA의 분할이 증가되는 등 소포체 스트레스가 발생하였고 제2형 당뇨병 환자의 췌장 소도에서 CHOP의 발현이 정상인에 비해 증가되어 있었다. 이상의 연구결과는 제2형 당뇨병의 발생과 베타세포 부전(failure)에 소포체 스트레스가 관여함을 시사한다.

3) 염증성 사이토카인(Proinflammatory Cytokine)

비만 등 대사증후군에서 증가된 염증성 사이토카인인 인터루킨-1베타(IL-1β), 종양괴사인자-알파(TNF-α) 및 인터페론-감마(IFN-γ) 등은 제2형 당뇨병을 유발하는 중요한 원인인자이다[40~42]. 지금까지 연구에 의하면 베타세포가 염증성 사이토카인에 노출되면 산화질소의 과생성과 산화스트레스의 증가에 의해 DNA손상이 유발되고 p53 경로와 poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 경로를 통해 세포자연사를 일으킴은 잘 알려진 사실이다[43]. 그러나 Oyadomari 등[27]은 산화질소 유도 세포자연사는 p53 경로 이외에도 소포체스트레스가 관련되어 있다고 보고하였다. 마우스 인슐린종 세포인 MIN6 세포가 저용량의 산화질소에 노출될 경우 심각한 DNA 손상과 p53의 활성화 없이 세포자연사가 일어났다. 또한 산화질소 제공자인 S-nitroso-N-acetyl-D, L-penicillamine (SNAP)를 처리할 경우 CHOP 유전자의 발현이 유도되고 CHOP 유전자 결손 마우스로부터 분리된 췌도는 산화질소에 의한 세포자연사에 저항적임을 보고하였다. SNAP는 세포질 내 칼슘을 증가시키고 소포체에서 칼슘을 고갈시켜 소포체 스트레스를 유발하고 calreticulin을 과발현 시킬 경우 소포체의 칼슘의 고갈을 막아 소포체 스트레스 발생을 막고 세포자연사를 억제한다. Cardozo 등[44]도 인터루킨-1베타와 인터페론-감마와 같은 1형 시토카인에 의해 췌장 베타세포의 세포자연사가 관찰하였다. 이러한 기전은 사이토카인이 sacroendoplasmic reticulum pump Ca^{2+} ATPase 2b (SERCA2b)의 발현을 감소시켜 소포체 내의 칼슘을 고갈시키고 소포체 스트레스반응에 작용하는 IRE1α, PERK 및 CHOP 유전자의 발현 증가에 기인함을 보고하였다. 이러한 결과들은 산화질소가 소포체 내 칼슘을 고갈시켜 소포체 스트레스를 유발하고 CHOP의 발현이 증가되어 베타세포의 자연사가 일어남을 보여 준다.

결 론

최근 여러 가지 연구들은 소포체 스트레스반응과 당뇨병의 관련성에 대해 보고하고 있으며 이러한 연구결과들은 소포체 스트레스를 조절하는 것이 당뇨병의 발생을 예방하고 치료를 하는데 중요한 역할을 할 수 있을 것임을 제시하고 있다. 그러나 아직까지 당뇨병과 소포체 스트레스반응 기전에 대해서는 알려지지 않은 부분이 많으며 특히 인간을 대상으로 한 연구결과와 임상적으로 어떻게 적용될 수 있는지에 대한 연구가 부족한 상태이므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Kaufman RJ: Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. Genes Dev 13:1211-1233, 1999
2. Schröder M, Kaufman RJ: The mammalian unfolded protein response. Annu Rev Biochem 74:739-789, 2005
3. Oyadomari S, Araki E, Mori M: Endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in pancreatic β-cell. Apoptosis 7:335-345, 2002
4. Mori K: Tripartitie management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum. Cell 101:451-454, 2000
5. Kaufman RJ, Scheuner D, Schroder M, Shen X, Lee

K, Liu CY, Arnold SM: The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation. Nat Rev Mol Cell Biol 3:411-421, 2002

6. Harding HP, Calfon M, Urano F, Novoa I and Ron D: Transcriptional and translational control in the mammalian unfolded protein response. Annu Rev Cell Dev Biol 18:575-599, 2002
7. Kozutsumi MY, Segal M, Normington K, Gething MJ and Sambrook J: The presence of malfolded proteins in the endoplasmic reticulum signals the induction of glucose-regulated proteins. Nature 332:462-464, 1988
8. Yoshida H, Haze K, Yanagi H, Yura T and 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 273:33741-33749, 1998
9. Travers KJ, Patil CK, Wodicka L, Lockhart DJ, Weissman JS and Walter P: Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. Cell 101:249-258, 2000
10. Araki E, Oyadomari S, Mori M: Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic β -cells and diabetes mellitus. Exp Biol Med 228:1213 -1217, 2003
11. Harding HP, Zhang Y, Ron D: Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum -resident kinase. Nature 397:271-274, 1999
12. Harding HP, Zeng H, Zhang Y, Jungries R, Chung P, Plesken H, Sabatini DD, Ron D: Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in Perk-/- mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. Mol Cell 7:1153-1163, 2001
13. 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 6:1099-1108. 2000
14. Calfon M, Zeng H, Urano F, Till JH, Hubbard SR, Harding HP, Clark SG, Ron D: IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. Nature 415:92-96, 2002
15. Hai TW, LiuF, Coukos WJ, Green MR: Transcription factor ATF cDNA clones: an extensive family of leucine zipper proteins able to selectively form DNA -binding heterodimers. Genes Dev 3:2083-2090, 1989
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 10:3787-3799, 1999
17. Chen X, Shen J, Prywes R: The luminal domain of ATF6 senses endoplasmic reticulum(ER) stress and causes translocation of ATF6 from the ER to the Golgi. J Biol Chem 277:13045-13052, 2002
18. 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 6:1355-1364, 2000
19. Wang Y, Shen J, Arenzana N, Tirasophon W, Kaufman RJ, Prywes R: Activation of ATF6 and an ATF6 DNA binding site by the endoplasmic reticulum stress response. J Biol Chem 275:27013-27020, 2000
20. 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 4:265-271, 2003
21. Wiertz EJ, Tortorella D, Bogyo M, Yu J, Mothes W, Jones TR, Rapoport TA, Ploegh HL: Sec61-mediated transfer of a membrane protein from the endoplasmic reticulum to the proteasome for destruction. Nature 384:432-438,1996
22. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D: Perk is essential for translational regulation and cell surival during the unfolded protein response. Mol Cell 5:897-904, 2000
23. Yoshida H, Okada T, Haze K, Yanagi H, Yura T, Negishi M, Mori K: ATF6 activated by proteolysis binds in the presence of NF-Y(CBF) directly to the cis -acting element responsible for the mammalian unfolded protein response. Mol Cell Biol 20:6755 -6767, 2000
24. Wang XZ, Harding HP, Zhang Y, Jolicoeur EM, Kuroda M, Ron D. Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress response: EMBO 19:5708-5717, 1998
25. Zinszner H, Kuroda M, Wang X, Batchvarova N, Lightfoot RT, Remotti H, Stevens JL, Ron D: CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. Genes Dev 12:982-995, 1998

26. McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, Aw TY, Holbrook NJ: Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. Mol Cell Biol 21:1249-1259, 2001
27. Oydomari S, Takeda K Takiguchi M, Gotoh T, Matsumoto M, Wada I, Akira S, Araki E, Mori M: Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic β cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. Proc Natl Acad Sci USA 98:10845-10850, 2001
28. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yanker BA, Yuan J: Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum -specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. Nature 406:98-103, 2000
29. Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP, Ron D: Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. Science 287:664-666, 2000
30. Yoshioka M, Kayo T, Ikeda T, Kooizumi A: A novel locus, Mody 4 distal to D7Mit189 on chromosome 7 determines early-onset NIDDM in nonobese C57BL/ 6(Akita) mutant mice. Diabetes 46:887-894, 1997
31. Wang J, Takeuchi T, Tanaka S, Kubo SK, Kayo T, LuD, Takata K, Koizuimi A, Izuimi T: A mutation in the insulin 2 gene induces diabetes with severe pancreatic β-cell dysfunction in the Mody mouse. J Clin Invest 103:27-37, 1999
32. Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Akira S, Araki E, Mori M: Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. J Clin Invest 109:525-532, 2002
33. Delpine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C: EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-α kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. Nat Genet 25:406 -409, 2000
34. Zhang W, Feng D, Li Y, Lida K, McGrath B, Cavener DR: PERK EIF2AK3 control of pancreatic β cell differentiation and proliferation is required for postnatal glucose homeostasis. Cell Metab 4:491-497, 2006
35. Scheuner D, Vander Mierde D, Song B, Flamez D, Creemers JW, Tsukamoto K, Ribick M, Schuit FC, Kaufman RJ: Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in beta cells and maintains glucose homeostasis. Nat Med 11:757-764, 2005
36. Wang H, Kouri G, Wolheim CB: ER stress and SREBP-1 activation are implicated in β-cell glucolipotoxicity. J Cell Sci 118:3905-3915, 2005
37. Lipson KL, Fonseca SG, Ishigaki S, Nguyen LX, Foss E, Bortell R, Rossini AA, Urano F: Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1. Cell Metab 4:245-254, 2006
38. Kharroubi I, Ladrière L, Cardozo AK, Dogusan Z, Cnop M, Eizirik DL: Free fatty acids and cytokines induce pancreatic beta-cell apoptosis by different mechanisms: role of nuclear factor-kappa B and endoplasmic reticulum stress. Endocrinology 145:5087 -5096, 2004
39. Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, Kench JG, Busch AK, Biankin AV, Biden TJ: Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. Diabetologia 50:752-763, 2007
40. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller -Jemelka HI, Spinas GA, Kaiser N, Halban PA, Donath MY: Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. J Clin Invest 110:851-860, 2002
41. Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 115:1111-1119, 2005
42. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology 145:2273-2282, 2004
43. Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T: A choice of death-the signal transduction of immune-medicated β-cell apoptosis. Diabetologia 44:2115-2133, 2001
44. Cardozo AK, Ortis F, Storling JS, Feng YM, Rasschaert J, Tonnesen MT, Eylen FV, Mandrup-Poulsen T, Herchuelz A, Eizirik DL: Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca^{2+} ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca^{2+}, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic β-Cells. Diabetes 54:452-461, 2005