

Endoplasmic Reticulum Stress Responses and Apoptosis

Chang-Hwa Song*

Department of Microbiology and Research Institute for Medical Sciences, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

The endoplasmic reticulum (ER) plays a crucial role in various cellular activities and cell survival. Almost all of the resident proteins usually enter the ER, and are modified with N-linked glycans and folded into the appropriate secondary and tertiary structures. When cells are faced with stressful conditions, unfolded proteins are accumulated in the ER. The discrepancies between the protein folding capacities and client protein load lead to ER stress. If the stress is prolonged, ER stress responses can activate apoptosis. ER stress-mediated apoptosis is implicated in the pathophysiology of human diseases, including several neurodegenerative diseases, diabetes mellitus, and various infectious diseases. Thus, the ER is now considered as an important organelle that can decide cell survival or death. In this review, the recent progress on ER stress and apoptosis is summarized.

Key Words: ER stress, Apoptosis, Organelle

서 론

소포체는 필수적인 세포 소기관으로 핵막으로부터 뻗어나와 가지 친 모양의 막성분 구조물이다. 소포체는 표면에 리보솜이 붙어있는 조면소포체(rough endoplasmic reticulum)와 리보솜이 없는 활면소포체(smooth endoplasmic reticulum)로 나누어 분류한다. 소포체는 단백질 합성뿐 아니라 N-linked glycan의 첨가나 disulfide bond 형성을 통해 단백질의 수정(modification)과 접힘(folding)을 완성하고 지질이나 스테롤을 합성하며 칼슘저장소로서의 기능을 수행한다 (1~3). 단백질의 수정이나 접힘의 과정은 세

포의 생존에 필수적이며 소포체에서는 단백질을 원하는 기능에 맞도록 수정하거나 접히게 하여 골지체로 운반할 수 있도록 한다. 하지만 이러한 과정이 특정 생리적 조건 하의 다양한 상황, 예를 들면 소포체가 처리할 수 있는 능력 이상의 미성숙 단백질이 소포체 내로 유입되거나, 소포체 내에 돌연변이 단백질의 축적이 일어난다거나, 또는 칼슘고갈과 같은 병리적 조건 등에 의해 교란될 수 있다. 이런 세포 내의 불균형을 감지하거나 반응하는 것을 일컬어 소포체 스트레스라고 하며 종합적으로는 미접힘 단백질 반응, 즉 unfolded protein response (UPR)라고 하는 진핵세포 내에 발전된 특별한 세포신호경로를 말한다.

세포 자멸사(apoptosis)는 진핵세포 생물의 발달과정에 포함되어 있는 정상적인 과정인데 세포가 다양한 자극에 대해 반응할 때 조절되고 제어된 형태로 진행되는 세포의 죽음이다 (4). 일반적으로 세포 자멸사는 두 가지 주된 경로에 의해 나누어 볼 수 있다. 하나는 death receptor의 상호작용을 포함하고 있으며 다른 하나는 미토콘드리아가 관여한다. 그 외 또 다른 경로로서는 소포체 스트레스에 의한 세포 자멸사 반응을 들 수 있다. 이것과 관련하여 많은 연구자들은 세균 감염 시 숙주세포로부터 발생

Received: May 27, 2012/ Revised: June 27, 2012

Accepted: July 2, 2012

*Corresponding author: Dr. Chang-Hwa Song, Department of Microbiology, College of Medicine, Chungnam National University, 6 Munhwa-dong, Junggu, Daejeon 301-747, Korea.

Phone: +82-42-580-8245, Fax: +82-42-585-3686

e-mail: songch@cnu.ac.kr

**This work was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2010-0008352), and by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MEST) (No. 2011-0027459).

하는 세포 자멸사 역할이 숙주 방어에 매우 중요할 것으로 생각한다. 본 논문에서는 현재까지 알려진 소포체 스트레스 반응과 세포 자멸사와의 상호관계와 기능에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. 소포체 스트레스에 의해 유도되는 세포생존

소포체 스트레스는 정상적인 소포체의 기능에 교란이 생길 때 유발되는 것으로서 미접힘 단백질이나 잘못 접힘 단백질, 또는 과다한 단백질이 축적될 때, 소포체 내 지질과 glycolipid의 불균형, 산화환원이나 이온농도 변화 등의 스트레스 요인에 의해 발생한다 (5). 세포에서 발생하는 소포체 스트레스는 단백질 합성과 접힘을 위한 소포체의 기능 향상, 소포체 내 단백질의 감소 등과 같이 소기관의 부담을 덜어주는 쪽으로 작동한다 (6). 즉, 샤페론 단백질의 발현을 증가시켜 소포체의 접힘 능력을 향상시키거나 단백질 합성을 억제시킴으로써 세포 내 스트레스 요인을 제거하려고 한다. 소포체 스트레스가 미접힘 단백질 반응을 활성화하는 것은 세 가지 소포체 막통과 신호전달 물질들, 즉 protein kinase PKR-like ER kinase (PERK), inositol requiring 1 (IRE1), activating transcription factor 6 (ATF6)을 통해 수행된다(Fig. 1) (6). 그 외에 소포체 내 단백질 접힘 능력을 증가시켜 스트레스를 완화시키는 세포 내 작동인자들로는 GRP78/BIP, GRP94, protein disulfide isomerase를 포함한 효소와 peptidyl-prolyl isomerase, 그리고 sarcoplasmic ER Ca^{2+} -ATPase 2 (SERCA2)와 같은 소포체 샤페론 단백질들을 예로 들 수 있다 (2).

각각의 알려진 기능에 대해 살펴보면, IRE1은 소포체 막에 존재하는 endoRNase로서 스트레스가 없는 조건에서는 BIP와 결합하여 비활성화 상태로 존재하다가 소포체 스트레스 발생 시, 결합되어 있던 BIP가 떨어져 나가면서 인산화되어 활성화된다. 이렇게 활성화된 IRE1은 X-box binding protein-1 (XBP-1)이라고 하는 전사인자의 mRNA를 splicing시켜 활성화된 XBP-1 형태가 되도록 유도한다. 활성화된 XBP-1은 ER stress response element에 결합하여 전사활성을 유발한다 (7).

ATF6은 소포체 막에 존재하는 전사인자로서 C-말단 부분은 소포체 쪽에 있고, 전사활성 영역을 지닌 N-말단은 세포질 쪽에 위치한다 (8). 소포체 스트레스 발생 시 ATF6는 골지체 쪽으로 이동한 후 site-1 protease (S1P)와

site-2 protease (S2P)에 의해 절단되어 p50인 N-말단 ATF6 (p90)가 핵으로 이동하여 전사인자로 작용한다. 이를 통해 단백질 접힘에 관련하는 효소와 샤페론의 발현을 유도하는 것으로 알려져 있다 (8, 9).

PERK는 소포체 막에 위치한 type 1 transmembrane serine/threonine kinase로서 다른 샤페론 단백질과 마찬가지로 스트레스가 없는 조건에서는 BIP와 결합해 존재하다가 잘못 접힌 단백질의 증가와 같은 스트레스 상황에서 BIP가 떨어져나가 활성화되면 eukaryotic translation initiation factor 2 alpha (eIF2 α)를 인산화한다. 인산화된 eIF2 α 는 번역 개시 복합체의 구성인자로서 리보솜의 개시자 코돈인 AUG에 methionine을 운반하는 역할을 수행하는데, 인산화될 때 불활성화되면 mRNA로부터 단백질로의 번역이 감소하여 소포체 내로의 새로운 단백질 유입이 감소하여 세포가 스트레스로부터 벗어나도록 한다 (1, 10, 11).

세포의 스트레스 반응 초기에는 아미노산을 들여오거나, 글루타치온 생합성, 산화적 스트레스에 대한 세포의 보호작용 등에 관련된 일련의 유전자들의 발현이 증가하는데, 후기에는 ER degradation-enhancing α -mannosidase-like protein (EDEP)을 포함한 ER-associated degradation (ERAD)의 성분들이 ubiquitin-proteasome system에 의해 소포체 내에 잘못 접힘 단백질을 제거하기 위해 증가된다 (11, 12).

2. 소포체 스트레스에 의해 유도되는 세포 자멸사

소포체에 존재하는 IRE1, PERK, ATF6의 신호전달 과정은 세포의 생존에 관련되어 있을 뿐만 아니라 세포 자멸사 과정에도 관여하는데 세포에 대한 스트레스 상황이 매우 강하거나 지속적으로 일어나면 소포체의 기능이 비정상적으로 작용하여 세포 자멸사가 유도된다.

단백질의 분비가 급격히 증가되는 생리적인 스트레스, 잘못 접힌 단백질의 존재나 세포 내 칼슘의 고갈과 같은 병리적 스트레스는 단백질 접힘을 위한 필요와 소포체의 처리 능력 간의 불균형을 초래하게 되어 소포체 스트레스를 유발할 수 있다. 소포체 스트레스 반응은 미접힘 단백질 반응을 활성화시켜 새로운 단백질 합성의 중단, folding enzyme이나 소포체 샤페론의 생성증가, 소포체 관련 분해작용의 증가가 일어난다 (6). 그러나 소포체 스트레스의 지속적이고 강력한 반응은 세포 자멸사를 유도할 수 있는데 소포체 스트레스에 의한 세포 자멸사

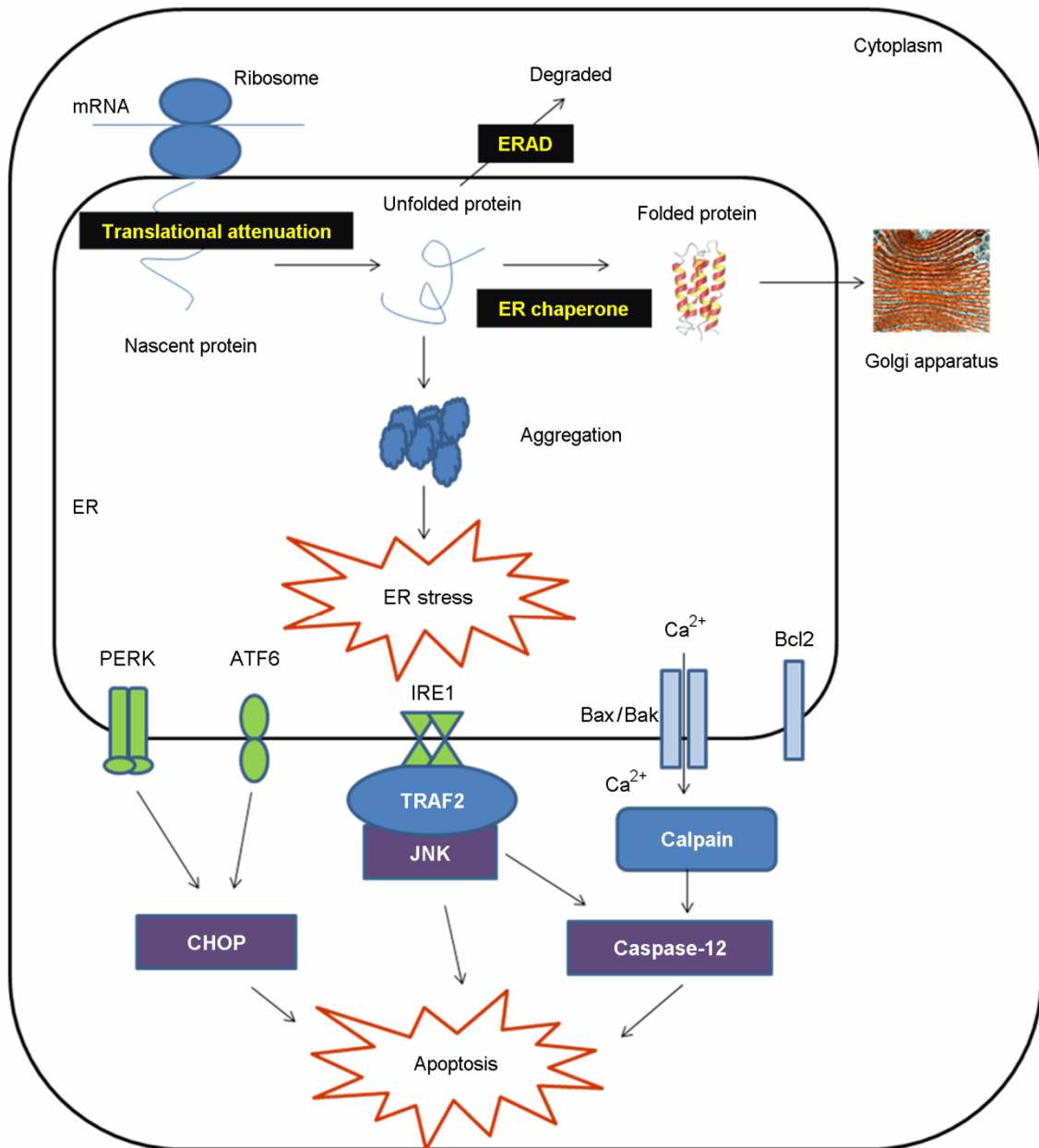


Figure 1. ER stress response and apoptosis. On ER stress, IRE1, PERK, and ATF6 proteins initiate signal transduction that controls cell survival or death. There are at least three different mechanisms to induce ER stress; translational attenuation to avoid further accumulation of misfolded ER proteins; transcriptional activation of genes encoding ER-resident molecular chaperones; and the ER-associated degradation (ERAD) pathway to restore the folding capacity. If the cells are exposed to prolonged and strong ER stress, the damaged cells are destroyed by apoptosis.

의 유도에 관여하는 요소들로서는 C/EBP homologous protein (CHOP) 단백질, IRE-1 매개 ASK1/JNK의 활성화, procaspase-12의 활성화와 Bcl-2에 의해 조절되는 소포체로부터 칼슘의 방출 등이 여기에 포함된다 (2, 3).

CHOP은 DNA damage-inducible gene 153 (GADD153)이

라고도 알려져 있으며 CCAT/enhancer binding protein (C/EBPs) 중 하나로서 29 kDa 정도 크기의 단백질을 암호화하고 있는 유전자 독성신호나 성장억제신호에 의해 발현되는 유전자들 중 하나로 알려져 있다 (11, 13). CHOP 단백질 C-말단 부위의 basic-leucine zipper 도메인

은 CHOP에 의해 유도되는 세포 자멸사에서 중요하다 (11). 세포의 생존이나 죽음에 관련되어 있는 DOC1, DOC4, DOC6과 같은 유전자들은 CHOP의 하위경로에 있으며 CHOP에 의해 직접 영향을 받는다. 또한 CHOP 단백질의 발현은 Bcl-2나 BIP의 발현에 의해서도 저해 받는다 (11). CHOP의 발현으로 소포체 내 고분자 단백질 복합체의 축적을 가져와 소포체의 기능이 상실되고, Bax를 세포질에서 미토콘드리아로 이동시켜 세포 자멸사를 유도한다 (13). CHOP은 낮은 농도로 세포에 산재되어 있다가 소포체 스트레스에 의해 발현이 증가되며, 소포체 막에 위치한 ATF6, IRE1, PERK와 같은 소포체 스트레스 반응의 특징적인 단백질들에 의해 활성화되고 특히 PERK-eIF2 α -ATF4 경로가 CHOP의 발현에 중요하며 증가된 CHOP이 세포 자멸사를 가져온다고 알려졌다 (11). 또한 CHOP에 의해 유도되는 세포 자멸사의 기전에는 Bcl-2, GADD34, endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 (ERO1 α)와 tribbles-related protein 3 (TRB3)같은 유전자들이 포함된다. 이들 중 GADD34는 protein phosphatase 1 (PP1)과 상호작용을 통해 eIF2 α 의 탈인산화를 유도하여 전사를 억제하며 그 결과 세포 자멸사를 유도한다 (14). TRB3는 또 하나의 CHOP에 의해 유도되는 유전자로서 TRB3의 기능은 pro-survival serine/threonine kinase AKT에 결합함으로써 AKT의 인산화를 막아 kinase의 활성을 감소시켜 세포 자멸사를 유도한다 (15). CHOP 단백질은 세포 자멸사를 유도할 뿐만 아니라 다른 C/EBP를 갖는 단백질과 heterodimer를 이루어 IL-1 β 의 활성을 유도하여 염증 반응에도 관여한다 (16).

Caspase는 대표적인 proapoptotic cysteine protease로서 소포체 스트레스에 의해 유도되는 세포 자멸사에 중요한 역할을 수행한다. 특히 caspase-12는 설치류에서 발견되는 단백질로서 소포체 내에 존재하며 소포체 스트레스에 의해 활성화된다. 활성화된 caspase-12는 caspase-9의 활성화를 유도하고, caspase-9에 의해 caspase-3의 활성화가 일어나면 세포 자멸사가 유도된다 (17, 18). Caspase-12는 소포체 스트레스에 관련된 성분에 의한 세포 자멸사 신호에 의해 활성화되지만 소포체 스트레스를 유도하지 않는 세포 자멸사 신호에 의해서는 활성화되지 않는 것으로 알려져 소포체 스트레스 특이적 세포 자멸사 유도에 관련된 분자적 마커로 사용될 수 있다 (18).

Caspase-12를 활성화시키는 또 다른 경로로는 소포체 스트레스로 증가된 세포질 내 칼슘이 유도한 m-calpain의

활성을 들 수 있다. 활성화된 m-calpain은 Bcl-XL을 자르고 caspase-12를 분해하여 활성화 한다 (20). Procaspase-12는 평소에는 주로 소포체에 존재하지만 소포체 스트레스나 세포질 내 칼슘농도의 급격한 변화와 같은 소포체 항상성에 교란이 생기게 되면 활성화 된다 (19). 사람에서 caspase-12의 기능은 설치류의 caspase-12와는 다른 것으로 알려져 있고 caspase-4가 설치류 caspase-12와 48% 정도의 상동성이 있는 것으로 보고되었다 (20). 소포체 스트레스에 의해 유도되는 세포자멸을 가져오는 마우스의 caspase-12처럼 사람에서는 caspase-4가 유사한 기능을 수행하는 것으로 보고되었다 (20).

IRE1은 세포의 생존을 증진시키기 위해 XBP-1의 mRNA를 splicing함으로써 미접힘 단백질 반응을 유도하는 기능을 수행하는데, IRE1의 세포생존에 관련된 기능에도 불구하고 IRE1의 과발현은 전염증성 사이토카인의 신호전달경로에 포함되어 있는 TRAF2와의 상호작용을 통해 ASK1을 불러와 IRE1/TRAF2/ASK1 복합체를 형성하고 이는 JNK의 활성을 가져오게 되는데 JNK는 Bcl-2 family 단백질의 조절을 통해 세포 자멸사를 유도한다 (17, 21). JNK는 Bcl-2의 인산화시킬 뿐만 아니라 Bim과 같은 BH3-only protein들을 인산화시켜 세포 자멸사를 유도할 수 있다.

Bcl-2 family 단백질은 미토콘드리아 외막에서 주로 작용하는 것으로 알려져 있다. Bcl-2는 소포체 막에 작용하여 소포체에 존재하는 Bax와 Bak과 같은 세포 자멸사 유도 단백질과 결합하여 소포체로부터 칼슘이 방출되는 것을 막고, 방출된 칼슘이 calpain을 활성화시켜 caspase-12의 활성을 통해 세포 자멸사를 유도하는 것을 방지하여 세포 자멸사를 억제한다 (22, 23). 그 외에도 Bax inhibitor-1 (BI-1)라는 단백질도 소포체 막에 존재하여 Bcl-XL나 Bcl-2와 상호작용하여 소포체로부터의 칼슘 방출 조절을 통해 세포 자멸사에 영향을 주는 것으로 알려졌다 (24).

3. 바이러스의 감염과 소포체 스트레스 반응에 의한 세포 자멸사

진핵세포에 대한 바이러스의 감염은 세포 내로 침투, 핵산의 발현, 폴리펩티드 합성과 수정, 유전자 복제, 성숙 등을 포함한 일련의 과정들로 이루어진다. 바이러스는 숙주세포 내에서 자신의 유전자를 합성하며 단백질을 생성하는 과정에서 소포체 스트레스 반응을 일으킨다.

바이러스 감염 시, 진핵세포에서 인터페론에 의해 유도되는 double-stranded RNA-dependent protein kinase (PKR)은 double-stranded RNA에 의해 활성화되는데, 활성화된 PKR이 eIF2 α 의 인산화를 가져와 단백질 합성을 막고 바이러스 복제의 저해를 가져온다 (25). eIF2 α 의 인산화는 activation transcription factor 4 (ATF4)의 발현을 유도하여 CHOP이나 GADD34의 발현을 자극하여 세포 자멸사를 가져온다. 소포체는 단백질의 번역 후 수정이나 접힘을 완성하는 장소로서 바이러스의 증식과 성숙에 필수적이다. 바이러스에 의해 감염된 세포 내에서 합성되는 막대한 양의 바이러스 단백질들은 미접힘 또는 잘못 접힘 단백질을 증가시키고 그 결과 소포체 스트레스를 일으켜 세포의 생존과 죽음을 이끄는 다양한 신호 경로를 조절한다 (26, 27). 바이러스의 감염에 의한 소포체 내에 바이러스 단백질의 생성은 BIP나 GRP94의 발현을 증가시킨다 (28, 29). 여러 연구에서 BIP는 바이러스 glycoprotein의 접힘 중재자로서 일시적인 역할을 하는 것으로 보고하였다 (28, 30). RNA 바이러스는 바이러스의 증식과 성숙을 위한 장소로서 소포체를 사용하는데 PERK를 조절하고 다른 몇몇 바이러스는 ATF6 경로나 IRE1-XBP1 경로를 조절함으로써 바이러스의 생존에 적합한 환경을 조성하는 것으로 추정하지만 구체적인 기전에 대해서는 여전히 알려지지 않았다. 다만, 바이러스 감염이 소포체 스트레스와 밀접한 관계를 갖고 있으므로 소포체 스트레스 반응 매개 세포 자멸사 유도가 바이러스 감염 시 매우 중요한 생물학적 의미가 있을 것으로 생각한다.

4. 세균 감염과 소포체 스트레스 반응에 의한 세포 자멸사

바이러스 감염에서 미접힘 단백질 반응에 관하여는 여러 가지 연구결과들이 보고되었지만 세균의 감염에 대하여는 거의 알려진 바가 없다. 최근 연구결과들 중에서 세포 내 기생세균 중 하나인 *Listeria monocytogenes*가 소포체의 확장과 미접힘 단백질 반응을 유도하는데 PERK 단백질 활성을 통해 소포체 스트레스를 유발하며, 소포체 스트레스 유도체에 의해 세포 내 군수가 감소하는 것을 제시하였다 (31). *Mycobacterium tuberculosis*와 같은 세포 내 기생세균 역시 eIF2 α 의 인산화를 억제시켜 세포 내 생존환경을 조절하는데 소포체 스트레스 반응의 증가는 *M. tuberculosis*의 생존에 불리할 것으로 보고되었다 (32). 그 밖에 shiga toxin이나 ESAT-6와 같은 세균 분비 항원에

의해 소포체 스트레스 반응이 유도되며 이는 세포 자멸사와 연관되어 있다는 연구보고들이 잇따르고 있다 (17, 33). 소포체는 미토콘드리아, 골지체와 같은 세포 소기관들과 구조적으로나 기능적으로 밀접하게 연관되어 있다. 단백질의 초기 분비 경로에 관여하는 N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF)/SNARE나 sec7, sec12, sec16, sec23, sec24와 같은 coat protein II vesicle budding factor류는 소포체로부터 단백질의 방출이나 골지체를 통한 이동에 영향을 주며, 최종적으로 자가포식에도 영향을 미친다 (34). 이와 같이 소포체 스트레스 반응은 생체 내 여러 소기관들과 신호 경로들이 복잡하게 얽혀 상호 연관성을 가지고 있다. 따라서 세균의 감염에 대한 소포체, 골지체, 미토콘드리아와 같은 세포 소기관들의 반응에 관한 연구는 이들 세포 소기관의 기능을 종합적으로 이해하는 것이 세균에 의한 병리현상을 규명하는데 매우 중요할 것으로 생각한다.

결론

소포체는 세포의 항상성 유지에 매우 중요한 역할을 수행하는 세포 소기관으로서 소포체에서 발생하는 소포체 스트레스 반응은 자가포식 현상과 유사하게 세포의 생존이나 죽음에 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 소포체 스트레스는 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 암, 당뇨병, 뇌졸중, 바이러스 감염, 세균 감염 등 다양한 질환과 관련되어 있다. 소포체는 세포 자멸사를 유도하는 다양한 조절자들과 상호 연결되어 있지만 상세한 분자적 기전이나 생리학적인 의미에 대해서는 아직도 많은 부분이 알려져 있지 않다. 특히 세균 감염에 대해서는 바이러스 감염에 관한 소포체 스트레스의 영향을 연구한 것에 비교하여 그다지 많은 연구가 되어 있지 않다. 최근 결핵균이나 리스테리아와 같은 세포 내 기생세균뿐만 아니라 대장균과 같은 세균의 감염과 소포체 스트레스 반응에 관련된 연구결과들을 보면 소포체 스트레스 반응의 조절 기전이 세균과 숙주와의 상호작용에서 중요한 역할을 수행할 것으로 생각한다. 따라서 소포체 스트레스 반응에서 역할을 담당하는 다양한 유전자나 유전자의 산물들과 다른 세포 소기관들의 분자들과의 상호작용에 관한 연구가 종합적으로 이루어진다면 아직까지 알려지지 않은 세포의 죽음과 생존과 같은 생명현상을 이해하는데 많은 도움을 줄 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Lin JH, Walter P, Yen TS. Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2008;3:399-425.
- 2) Oyadomari S, Araki E, Mori M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells. *Apoptosis* 2002;7:335-45.
- 3) Schröder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 2005;74:739-89.
- 4) Lee EJ, Cho JA, Seong SY. Cell death and immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41:309-11.
- 5) Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev* 1999;13:1211-33.
- 6) Boyce M, Yuan J. Cellular response to endoplasmic reticulum stress: a matter of life or death. *Cell Death Differ* 2006;13:363-73.
- 7) Calton M, Zeng H, Urano F, Till JH, Hubbard SR, Harding HP, *et al.* IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA. *Nature* 2002;415:92-6.
- 8) 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;10:3787-99.
- 9) Ye J, Rawson RB, Komuro R, Chen X, Dave UP, Prywes R, *et al.* ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell* 2000;6:1355-64.
- 10) Mori K. Tripartite management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell* 2000;101:451-4.
- 11) Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ* 2004;11:381-9.
- 12) Kopito RR. ER quality control: the cytoplasmic connection. *Cell* 1997;88:427-30.
- 13) Gotoh T, Terada K, Oyadomari S, Mori M. hsp70-DnaJ chaperone pair prevents nitric oxide- and CHOP-induced apoptosis by inhibiting translocation of Bax to mitochondria. *Cell Death Differ* 2004;11:390-402.
- 14) Brush MH, Weiser DC, Shenolikar S. Growth arrest and DNA damage-inducible protein GADD34 targets protein phosphatase 1 alpha to the endoplasmic reticulum and promotes dephosphorylation of the alpha subunit of eukaryotic translation initiation factor 2. *Mol Cell Biol* 2003;23:1292-303.
- 15) Du K, Herzig S, Kulkarni RN, Montminy M. TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver. *Science* 2003;300:1574-7.
- 16) Endo M, Mori M, Akira S, Gotoh T. C/EBP homologous protein (CHOP) is crucial for the induction of caspase-11 and the pathogenesis of lipopolysaccharide-induced inflammation. *J Immunol* 2006;176:6245-53.
- 17) Choi HH, Shin DM, Kang G, Kim KH, Park JB, Hur GM, *et al.* Endoplasmic reticulum stress response is involved in *Mycobacterium tuberculosis* protein ESAT-6-mediated apoptosis. *FEBS Lett* 2010;584:2445-54.
- 18) Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, *et al.* Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 2000;403:98-103.
- 19) Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol* 2000;150:887-94.
- 20) Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y, Kudo T, Taniguchi M, Koyama Y, *et al.* Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. *J Cell Biol* 2004;165:347-56.
- 21) Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 2006;7:880-5.
- 22) Annis MG, Yethon JA, Leber B, Andrews DW. There is more to life and death than mitochondria: Bcl-2 proteins at the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta* 2004;1644:115-23.
- 23) Klee M, Pimentel-Muñoz FX. Bcl-X(L) specifically activates Bak to induce swelling and restructuring of the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol* 2005;168:723-34.
- 24) Xu C, Xu W, Palmer AE, Reed JC. Bcl-1 regulates endoplasmic reticulum Ca^{2+} homeostasis downstream of Bcl-2 family proteins. *J Biol Chem* 2008;283:11477-84.
- 25) Onuki R, Bando Y, Suyama E, Katayama T, Kawasaki H, Baba T, *et al.* An RNA-dependent protein kinase is involved in tunicamycin-induced apoptosis and Alzheimer's disease. *EMBO J* 2004;23:959-68.
- 26) Su HL, Liao CL, Lin YL. Japanese encephalitis virus infection initiates endoplasmic reticulum stress and an unfolded protein response. *J Virol* 2002;76:4162-71.

- 27) Tardif KD, Waris G, Siddiqui A. Hepatitis C virus, ER stress, and oxidative stress. *Trends Microbiol* 2005;13:159-63.
- 28) Hurlley SM, Bole DG, Hoover-Litty H, Helenius A, Copeland CS. Interactions of misfolded influenza virus hemagglutinin with binding protein (BiP). *J Cell Biol* 1989;108:2117-26.
- 29) Watowich SS, Morimoto RI, Lamb RA. Flux of the paramyxovirus hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein through the endoplasmic reticulum activates transcription of the GRP78-BiP gene. *J Virol* 1991;65:3590-7.
- 30) Ng DT, Randall RE, Lamb RA. Intracellular maturation and transport of the SV5 type II glycoprotein hemagglutinin-neuraminidase: specific and transient association with GRP78-BiP in the endoplasmic reticulum and extensive internalization from the cell surface. *J Cell Biol* 1989;109:3273-89.
- 31) Pillich H, Loose M, Zimmer KP, Chakraborty T. Activation of the unfolded protein response by *Listeria monocytogenes*. *Cell Microbiol* 2012;14:949-64.
- 32) Lim YJ, Choi JA, Choi HH, Cho SN, Kim HJ, Jo EK, *et al.* Endoplasmic reticulum stress pathway-mediated apoptosis in macrophages contributes to the survival of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One* 2011;6:e28531.
- 33) Tesh VL. Activation of cell stress response pathways by Shiga toxins. *Cell Microbiol* 2012;14:1-9.
- 34) Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Endoplasmic reticulum and Golgi complex: Contributions to, and turnover by, autophagy. *Traffic* 2006;7:1590-5.
-