

· 综 述 ·

# 蛋白质二硫键异构酶家族的结构与功能

王志强<sup>a,b</sup>, 周智敏<sup>a</sup>, 郭占云<sup>a\*</sup>

(同济大学 a. 蛋白质研究所; b. 化学系, 中国上海 200092)

**摘 要:** 蛋白质二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI) 家族是一类在内质网中起作用的巯基-二硫键氧化还原酶。它们通常含有 CXXC (Cys-Xaa-Xaa-Cys, CXXC) 活性位点, 活性位点的两个半胱氨酸残基可催化底物二硫键的形成、异构及还原。所有 PDI 家族成员包含至少一个约 100 个氨基酸残基的硫氧还蛋白同源结构域。PDI 家族的主要职能是催化内质网中新生肽链的氧化折叠, 另外在内质网相关的蛋白质降解途径 (ERAD)、蛋白质转运、钙稳态、抗原提呈及病毒入侵等方面也起重要作用。

**关键词:** 蛋白质二硫键异构酶; 内质网; 二硫键; 蛋白质折叠

中图分类号: Q51; Q55

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2009)06-0548-06

## The Structure and Function of the Protein Disulfide Isomerase Family

WANG Zhi-qiang<sup>a,b</sup>, ZHOU Zhi-ming<sup>a</sup>, GUO Zhan-yun<sup>a\*</sup>

(a. Institute of Protein Research; b. Department of Chemistry, Tongji University, Shanghai 200092, China)

**Abstract:** The protein disulfide isomerase (PDI) family proteins are a group of dithiol-disulfide oxidoreductase located at the endoplasmic reticulum (ER). They usually contain at least one Cys-Xaa-Xaa-Cys (CXXC) active site that can catalyze disulfide formation, reduction, and isomerization. The PDI family proteins primarily function as catalysts of the oxidative protein folding in the ER lumen, but they are also involved in other processes, such as ER-associated degradation (ERAD), trafficking, calcium homeostasis, antigen presentation and virus entry. Regardless of their functions, PDI family proteins all contain at least one thioredoxin-like domain.

**Key words:** protein disulfide isomerase; endoplasmic reticulum; disulfide; protein folding

(Life Science Research, 2009, 13(6): 548~553)

二硫键是由两个半胱氨酸残基的侧链巯基氧化形成的一种肽链内或肽链间的共价交联, 对稳定蛋白质的三维结构起着非常重要的作用, 近三分之一的人源蛋白质含有二硫键<sup>[1]</sup>。在真核细胞中, 二硫键的氧化形成主要在内质网腔中进行, 其氧化性环境有利于二硫键的形成, 更重要的是内质网腔中有一系列催化二硫键正确形成

的氧化还原酶类, 其中最重要的一类就是蛋白质二硫键异构酶家族 (protein disulfide isomerase family, PDI family)<sup>[2,3]</sup>。

蛋白质二硫键异构酶家族的成员可以调控不同底物蛋白的二硫键的状态, 从而调控特定的功能, 如 ERp57 和 PDI 在 MHC 分子的装配及抗原提呈过程中起到重要作用<sup>[4]</sup>; ERP5 通过调控

收稿日期: 2009-03-10; 修回日期: 2009-06-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30700124); 上海市科学技术委员会资助项目(07pj14082)

作者简介: 王志强 (1983-), 男, 黑龙江北安市人, 博士后, 博士, 主要从事蛋白质化学方面的研究, Tel: 021-65988805, E-mail: cxm44999@yahoo.com.cn; \* 通讯作者: 郭占云 (1972-), 男, 河北滦南县人, 同济大学教授, 博士, 主要从事蛋白质化学方面的研究, Tel: 021-65988634, E-mail: zhan.yun.guo@mail.tongji.edu.cn

integrin 等分子的二硫键而调节血小板的激活状态<sup>[5]</sup>。本综述将从催化特性、活性调控、结构基础及生物学功能等方面对蛋白质二硫键异构酶家族进行介绍。

### 1 PDI 家族的成员

哺乳动物 PDI 家族成员到目前为止已经发现了 19 个,它们都含有一个或多个硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx) 同源结构域,其中具有 CXXC (Cys-Xaa-Xaa-Cys, CXXC) 催化中心的结构域为 *a* 型,没有催化中心的为 *b* 型(表 1)。*a* 型结构域中 CXXC 催化中心的两个半胱氨酸残基的侧

链既可以是自由巯基,也可以形成一对二硫键,其氧化-还原电势受中间两个残基影响。*b* 型结构域不含催化中心,因此没有氧化还原酶活力,但具有与底物结合等其它功能。另外,ERdj5 含有一个 *J*-结构域,可以在体外结合内质网中的分子伴侣 BiP 并激活其 ATP 酶活性<sup>[6]</sup>; ERp29 有一个 *D*-结构域,其内有底物结合位点<sup>[7]</sup>。

多数 PDI 家族成员都是可溶性蛋白,其 C-端有内质网定位元件。但是,ERp44 分子主要定位于内质网-高尔基体中间区域(ERGIC, ER-Golgi intermediate Compartment)和顺面-高尔基体(cis-Golgi)<sup>[8,9]</sup>,这与它的生物功能密切相关。

表 1 哺乳动物 PDI 家族成员  
Table 1 Overview of the mammalian PDI family proteins

Name	Accession	Domain	Active-site sequence	Activities	Substrates	Stress induced
Hag 3	Q8TD06	<i>a</i>	CQYS	-	Unknown	Unknown
ERp18	O95881	<i>a</i>	CGHC	O	Unknown	Unknown
Hag 2	O95994	<i>a</i>	CPHS	-	Unknown	Unknown
ERp29	P30040	<i>b-D</i>	n.a.	Secretion	Endomembrane proteins ,Tg ,Py	Yes ,but weak
ERp27	Q96DN0	<i>b-b'</i>	n.a.	Unknown	Unknown	Unknown
ERp44	Q9BS26	<i>a-b-b'</i>	CRFS	-	Inhibits IP3 ,retains proteins with unpaired cysteins	Yes
ERp46	Q8NBS9	<i>a<sup>0</sup>-a-a'</i>	CGHC ,CGHC ,CGHC	Unknown	Unknown	Yes
P5	Q15084	<i>a<sup>0</sup>-a-b</i>	CGHC ,CGHC	O ,I ,C	Unknown	XBP-1 dep
ERp57	P30101	<i>a-b-b'-a'</i>	CGHC ,CGHC	O ,R ,I	N-glycoproteins	Yes
PDI	P07237	<i>a-b-b'-a'</i>	CGHC ,CGHC	O ,R ,I ,C	Nonspecific ,retains Ero1 independent of disulfides	Yes ,but weak
PDIr	Q14554	<i>b-a<sup>0</sup>-a-a'</i>	CSMC ,CGHC ,CPHC	R ,I ,C	Binds and folds $\alpha$ 1-antitrypsin more rapidly than PDI or P5	Yes
PDIp	Q13087	<i>a-b-b'-a'</i>	CGHC ,CTHC	O ,R ,C	Unknown	Unknown
PDILT	Q8N807	<i>a-b-b'-a'</i>	SKQS ,SKKC	-	Unknown	No
ERp72	P13677	<i>a<sup>0</sup>-a-b-b'-a'</i>	CGHC ,CGHC ,CGHC	O ,R ,I ,C	Cholera toxin ,matrilin-3 ,mutant LDL receptor	Yes
ERdj5	Q8IXB1	<i>J-a<sup>0</sup>-b-a<sup>0</sup>-a-a'</i>	CSHC ,CPPC ,CHPC ,CGPC	-	Unknown	Yes(ERSE)
TMX	Q9H3N1	<i>a</i>	CPAC	R	Unknown	Yes
TMX2	Q9Y320	<i>a</i>	SNDC	Unknown	Unknown	Unknown
TMX4	Q9H1E5	<i>a</i>	CPSC	Unknown	Unknown	Unknown
TMX3	FLJ20793	<i>a-b-b'</i>	CGHC	O	Unknown	No

注:*a* ,*a'* ,*a<sup>0</sup>* ,*a<sup>0</sup>*:具有催化中心的 *a* 型结构域;*b* ,*b'*:不含催化中心的 *b* 型结构域;*J*:*J* 型结构域;*D*:*D* 型结构域;O:氧化酶;I:异构酶;R:还原酶;C:分子伴侣。

Notes:*a* ,*a'* ,*a<sup>0</sup>* ,*a<sup>0</sup>*:*a*-type domain with the active-site sequence;*b* ,*b'*:*b*-type domain without the active-site;*J*:*J*-type domain;*D*:*D*-type domain;O:oxidase;I:isomerase;R:reductase;C:chaperone.

### 2 PDI 家族的结构特征

大部分 PDI 家族成员都具有多个结构域,主要由 *a* 型和 *b* 型硫氧还蛋白同源结构域以不同的排列方式组合而成(表 1)。PDI 的 *a* 结构域的结构最先被解析出来<sup>[10]</sup>,它与 Trx 的结构很相似,其二级结构单元以  $\beta$ 1- $\alpha$ 1- $\beta$ 2- $\alpha$ 2- $\beta$ 3- $\alpha$ 3- $\beta$ 4- $\beta$ 5- $\alpha$ 4 形式排列<sup>[11,12]</sup>,其活性中心(CWPC)位于第二个螺旋的 N-端,其 N-端半胱氨酸残基部分暴露在表面而 C-端半胱氨酸残基则包埋于蛋白

内部(图 1B)。

全长酵母 PDI 的晶体结构于 2006 年得到了解析,其与哺乳动物的 PDI 结构高度同源<sup>[13]</sup>,使我们第一次观察到了 PDI 中 4 个结构域的空间排列情况。全长 PDI 分子呈 U 型,U 型的底部由 *b* 结构域和 *b'* 结构域组成,主要通过其疏水表面结合底物;U 型的两个侧臂则分别由 *a* 结构域和 *a'* 结构域组成,主要起催化功能(图 1)。小角度 X-衍射证明 ERp57 与 PDI 的形状非常相似,其 *b* 和 *b'* 的表面含有一个高度保守的带正电的区域

可以结合 CNX 和 CRT (两种调节 ERp57 结合糖蛋白的凝集素伴侣分子) 中带负电荷的 P 结构域<sup>[14]</sup>.

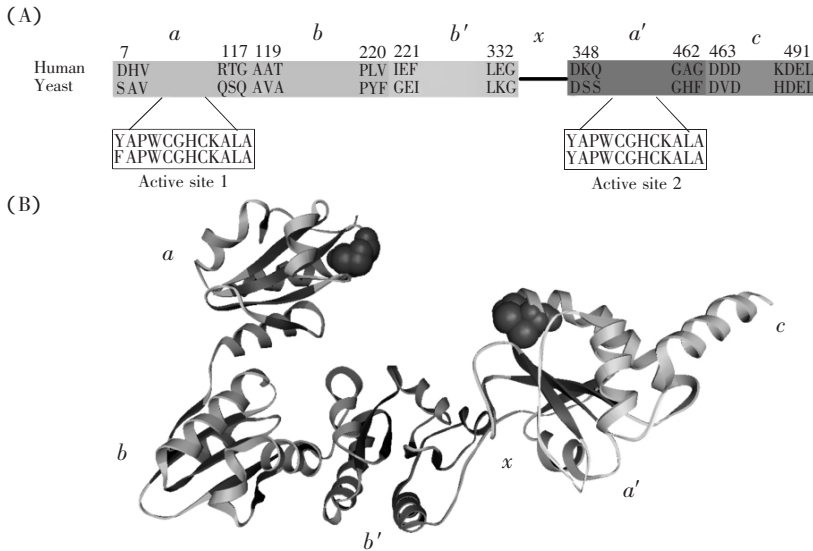


图 1 PDI 的一级结构及空间结构示意图

(A) PDI 结构域组成图示. 活性位点如图; (B) 酵母 PDI 三维结构示意图. 球形代表活性位点的半胱氨酸.

Fig.1 Domain composition and three-dimensional structure of PDI

(A) Schematic overview of the PDI domain composition, The active-site sequences are shown; (B) The three-dimensional structure of full-length yeast PDI. The active-site cysteines are depicted as spheres.

### 3 PDI 的催化特性

还原型谷胱甘肽 (GSH) 和氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 构成了细胞内基本的氧化还原体系, 与细胞质中的强还原性环境不同, 内质网腔中是一个与细胞外环境相似的氧化性环境. 在内质网腔中, 约 50% PDI 的 *a* 结构域和 *a'* 结构域的活性中心都处于还原状态, 约 15% PDI 的两个活性中心都处于氧化状态; 约 20% PDI 的 *a* 结构域活性中心处于氧化态, 而 *a'* 结构域的活性中心处于还原态; 另外 15% PDI 的 *a'* 结构域活性中心处于氧化态, 而 *a* 结构域的活性中心处于还原态<sup>[15]</sup>. PDI 活性中心的不同氧化-还原状态对其发挥生理功能至关重要. 当 PDI 的活性中心处于氧化态时, 它可以将活性中心的二硫键传递给底物, 使底物形成一对二硫键, 同时 PDI 自身活性中心被还原为还原态; 当 PDI 的活性中心处于还原态时, 它可以催化底物二硫键的异构或夺取底物的二硫键使自身的活性中心被氧化(图 2).

PDI 可以催化新生肽链中二硫键的形成、异构或还原, 但它只是传递氧化当量. 新生肽链二硫键形成所需的氧化当量最终由内质网腔中的

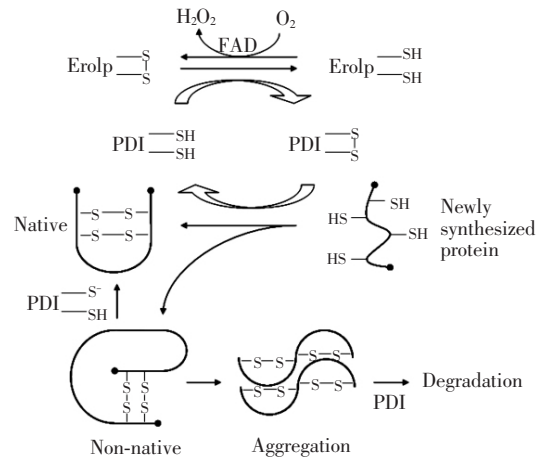


图 2 内质网中蛋白质氧化折叠反应的机制示意图

Fig.2 The eukaryotic machinery for oxidative protein folding in the ER

ERO 提供, ERO 是一个黄素蛋白, 其辅基为 FAD. 它以氧分子(O<sub>2</sub>)为底物将自身的两个半胱氨酸氧化形成一对二硫键(同时 O<sub>2</sub> 被还原为 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 下一步 ERO 将自身的这对二硫键经巯基交换传递给 PDI, 将还原态 PDI 活性中心的两个半胱氨酸氧化形成一对二硫键, 产生的氧化态的

PDI 则再通过巯基交换将其活性中心的二硫键传递给新生肽链<sup>[16]</sup>,同时自身活性中心形成还原态,可进行下一轮电子传递<sup>[17]</sup>.

#### 4 PDI 家族在蛋白质折叠和分泌过程中的作用

PDI 家族的体外活性研究的较多,研究它们在细胞内的功能还存在一些技术上的困难:PDI 家族成员与其底物形成的复合物寿命极短,不易捕获;PDI 家族成员众多,功能相互交叉,难以区分.但是近年来的研究正在逐渐揭示 PDI 家族成员生物功能的个性与共性.

##### 4.1 PDI

PDI 在内质网腔中的含量最高,可以达到 mmol/L 的水平,而且敲除 PDI 基因对细胞是致死的,也就是说 PDI 家族的其它成员不能互补 PDI 的生物功能.所以推测 PDI 可以催化较广泛的底物,目前已经确定的有原骨胶原、甲状腺球蛋白等<sup>[18]</sup>.

##### 4.2 ERp57

ERp57 的底物结合的特异性与 PDI 最为相似,也是 PDI 家族中功能研究得比较透彻的一个. ERp57 可以与凝集素伴侣分子 CNX 和 CRT 结合,用药物干扰(如粟精胺,一种多糖修饰剂) CNX 和 CRT 的结合位点可以有效阻止 ERp57 和糖蛋白的相互作用<sup>[19,20]</sup>,因此推测它可以催化糖蛋白二硫键的形成.例如,ERp57 在 CD1d 分子<sup>[21]</sup>和 MHC I 分子重链 HC<sup>[22]</sup>的早期折叠中起作用,干扰 ERp57 的功能后两者的氧化折叠延迟. ERp57 还催化流感病毒红细胞凝集素二硫键的形成,对其正确氧化折叠至关重要<sup>[23]</sup>.另外,ERp57 可以清除错误折叠的蛋白质,抵抗内质网胁迫诱导的细胞凋亡<sup>[24,25]</sup>.

通过分离过表达的 ERp57 同底物形成的二硫键交联中间体,推测 ERp57 可以作为体内的二硫键还原剂.将 ERp57 两个活性中心 C 端的半胱氨酸突变后,可以通过免疫共沉淀得到待还原的底物蛋白.目前,已经发现了 26 种糖蛋白作为 ERp57 可能的内源性底物.由于实验条件的限制,ERp57 的内源性底物可能远不只这 26 种<sup>[19]</sup>.有研究发现,一些蛋白在细胞经粟精胺处理后也可以被捕捉到,这可能是由于 ERp57 的突变是一种非生理条件下的形式,或是提示有一种不依赖于糖的底物识别机制.被捕捉的蛋白主要是一

些相对分子质量小的,富含二硫键的且二级结构很少的蛋白质,这表明这类蛋白质更容易在折叠过程中形成非天然二硫键.对成簇蛋白和整合素  $\beta 1$  的进一步研究表明,这类蛋白的氧化折叠都需要 ERp57 的参与,催化还原氧化折叠过程中形成的非天然二硫键<sup>[20]</sup>.

##### 4.3 ERp44

ERp44 的活性中心只保留了 N-端的一个半胱氨酸 (CXXS),所以它容易与 Ero1 $\alpha$  及其底物形成二硫键交联中间体<sup>[26]</sup>,与 PDI 特异结合到的 Ero1 $\alpha$  的活性位点不同,ERp44 的活性位点只有一个半胱氨酸,它能与 Ero1 $\alpha$  任何暴露的半胱氨酸形成二硫键交联中间体. ERp44 对蛋白成熟过程中的新生肽和过表达的 Ero1 $\alpha$  通过巯基介导的定位作用使之停留在早期的分泌通路中,内源性 Ero1 $\alpha$  的内质网定位是否也取决于 ERp44 还未有定论<sup>[8]</sup>.另外,有新发现表明 ERp44 可以和 ERGIC-53 (一种起内质网出膜作用的跨膜受体) 相互作用,从而使之稳定定位在内质网-高尔基体中间区域 ERGIC.与完全的内质网定位不同,ERp44-底物复合物的 ERGIC-to-ER retrieval 通路可能是 ERp44 定位的主要机制<sup>[9]</sup>.另外,ERp44 对不完全折叠蛋白的识别也可能是 ERGIC 中蛋白质质量控制机制中的一种.

ERp44 还是脂肪细胞和 B 细胞分化的上游调控因子<sup>[8,9]</sup>.这两种细胞的分化分别与脂联素和 IgM 有关,而脂联素和 IgM 是通过二硫键交联形成的多聚体,而它们的二硫键交联正与 ERp44 有关. Ero1 $\alpha$  是 ERp44 的最佳底物,因此 Ero1 $\alpha$  可以与其它底物竞争 ERp44 的结合位点,从而使折叠好的底物从 ERp44 的结合位点释放出来<sup>[9]</sup>.

##### 4.4 PDI 家族的其它成员

在缺氧条件下,内皮细胞中 ERp46 的表达上调,它可以调控至少 3 种内皮细胞存活因子的分泌表达以对抗缺氧损伤<sup>[27]</sup>. ERp72 可与多种蛋白质底物形成复合物,其内源性底物通常为错误折叠的蛋白质分子<sup>[28,29]</sup>. P5 和其它一些内质网折叠蛋白可以与 PDI 形成大的复合物<sup>[25]</sup>.减数分裂后在精细胞中特异表达的 PDILT 可与凝集素伴侣共沉淀<sup>[31]</sup>.过表达 TMX 可以保护细胞,抵抗布雷菲德霉素诱导的细胞凋亡,而这种保护作用依赖于 TMX 的活性位点<sup>[32]</sup>. PDIp 在胰腺中高表达,它可以与合成过程中正在穿膜的蛋白质结合,受到某种压力时它在脑部也会高表达<sup>[33]</sup>.这

表明它的功能具有组织特异性。近来发现 ERp27 和 ERp57 的 *b'* 结构域可以相互作用<sup>[34]</sup>。

## 5 PDI 家族的其它功能

除催化内质网腔中蛋白质的氧化折叠外, PDI 还有其它生物功能, 如它是脯氨酰-4-羟化酶的一个亚基, 也是三酰基甘油转运蛋白一个亚基; 它还能与甲状腺激素及雌二醇结合。最近研究表明 PDI 能催化维生素 K 环氧化还原酶 (VKOR) 活性位点的还原<sup>[35]</sup>。另外, PDI 可以在体外还原二氢抗坏血酸, 因此推断它与内质网中抗坏血酸盐的积累有关<sup>[36]</sup>。还有研究表明 PDI 对血管平滑肌细胞中 NAD(P)H 氧化酶催化生成活性氧离子有调节作用<sup>[37]</sup>。PDI 可能是通过这些酶位于内质网腔中的结构域发挥调控作用的, 而这种调控可以将内质网腔中的氧化还原势与细胞质中的氧化还原通路联系起来。

内质网腔是细胞内主要的钙库, 内质网膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  泵和  $\text{Ca}^{2+}$  通道负责调节内质网腔中钙离子浓度, 即  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}$ 。在许多组织中, 这些功能由 SERCA2b 和 IP<sub>3</sub>R1 共同完成。ERp57 和 ERp44 可以分别与 SERCA2b 和 IP<sub>3</sub>R1 中位于质网内腔中的 L4 和 L3V 区相作用<sup>[38,39]</sup>, 从而调节其活性。

在 PDI 家族中, ERdj5 具有最强的还原酶活性, 其活性中心与硫氧还蛋白的相似, 推测 ERdj5 应该与一个还原酶偶联以保持其活性中心处于还原状态。

## 6 结语

大量蛋白质在内质网腔中的折叠和成熟需要 PDI 家族成员的分工协作, 但目前对 PDI 家族在细胞内的具体分工还不甚明了, 它们很可能既有一定的通用性又有各自青睐的底物, 这需要综合运用多种方法做进一步的深入研究。

## 参考文献 (References):

- [1] HATAHET F, RUDDOCK L W. Protein disulfide isomerase : a critical evaluation of its function in disulfide bond formation [EB / OL]. <http://www.liebertonline.com/doi/abs/101089/ARS.2009.2466>, Online Ahead of Editing, 2009-05-28.
- [2] APPENZELLER-HERZOG C, ELLGAARD L. The human PDI family : Versatility packed into a single fold[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783 : 535-548.
- [3] ELLGAARD L, RUDDOCK L W. The human protein disulphide isomerase family : substrate interactions and functional properties[J]. *EMBO Rep*, 2005, 6 : 28-32.

- [4] RAGHAVAN M N, DEL C, PETERS L R. MHC class I assembly : out and about[J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(9) : 436-43.
- [5] JORDAN P A, STEVENS J M, HUBBARD G P, *et al.* A role for the thiol isomerase protein ERP5 in platelet function [J]. *Blood*, 2005, 105 : 1500-1507.
- [6] CUNNEA P M, MIRANDA-VIZUETE A, BERTOLI G, *et al.* ERdj5, an endoplasmic reticulum (ER)-resident protein containing DnaJ and thioredoxin domains, is expressed in secretory cells or following ER stress[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 : 1059-1066.
- [7] GOROGH T, BERWIG J, SCOLA N, *et al.* Differential regulation of MAPK (JNK 3) gene expression in human head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Onkologie*, 2004, 27 : 353-357.
- [8] ANELLI T, CEPPI S, BERGAMELLI L, *et al.* Sequential steps and checkpoints in the early exocytic compartment during secretory IgM biogenesis[J]. *Embo J*, 2007, 26 : 4177-4188.
- [9] WANG Z V, SCHRAW T D, KIM J Y, *et al.* Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27 : 3716-3731.
- [10] KEMMINK J, DARBY N J, DIJKSTRA K, *et al.* Structure determination of the N-terminal thioredoxin-like domain of protein disulfide isomerase using multidimensional heteronuclear <sup>13</sup>C/<sup>15</sup>N NMR spectroscopy[J]. *Biochemistry*, 1996, 35 : 7684-7691.
- [11] AGIS H, BAUER M, KNEBL G, *et al.* Effects of platelet-derived growth factor isoforms on plasminogen activation by periodontal ligament and gingival fibroblasts[J]. *J Periodontal Res*, 2008, 43 : 334-342.
- [12] PAN J L, BARDWELL J C. The origami of thioredoxin-like folds[J]. *Protein Sci*, 2006, 15 : 2217-2227.
- [13] TIAN G, XIANG S, NOIVA R, *et al.* The crystal structure of yeast protein disulfide isomerase suggests cooperativity between its active sites[J]. *Cell*, 2006, 124 : 61-73.
- [14] KOZLOV G, MAATTANEN P, SCHRAG J D, *et al.* Crystal structure of the bb' domains of the protein disulfide isomerase ERp57[J]. *Structure*, 2006, 14 : 1331-1339.
- [15] APPENZELLER-HERZOG C, ELLGAARD L. *In vivo* reduction-oxidation state of protein disulfide isomerase : the two active sites independently occur in the reduced and oxidized forms[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10 : 55-64.
- [16] TU B P, WEISSMAN J S. The FAD- and O(2)-dependent reaction cycle of Ero1-mediated oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum[J]. *Mol Cell*, 2002, 10 : 983-994.
- [17] MEZGHRANI A, FASSIO A, BENHAM A, *et al.* Manipulation of oxidative protein folding and PDI redox state in mammalian cells[J]. *Embo J*, 2001, 20 : 6288-6296.
- [18] VANDENBROECK K, MARTENS E, ALLOZA I. Multi-chaperone complexes regulate the folding of interferon-gamma in the endoplasmic reticulum[J]. *Cytokine*, 2006, 33 : 264-273.
- [19] POLLOCK J, MCFARLANE S M, CONNELL M C, *et al.* TNF-alpha receptors simultaneously activate  $\text{Ca}^{2+}$  mobilisation and stress kinases in cultured sensory neurones[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42 : 93-106.
- [20] FRICKEL E M, FREI P, BOUVIER M, *et al.* ERp57 is a

- multifunctional thiol-disulfide oxidoreductase[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 : 18277-18287.
- [21] PARDRIDGEWM K Y, BUCIAK J L, YANG J. Human insulin receptor monoclonal antibody undergoes high affinity binding to human brain capillaries *in vitro* and rapid transcytosis through the blood-brain barrier[J]. *Pharm Res*, 1995, 12 : 807-816.
- [22] ZHANG Y P. Blood-brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion[J]. *Brain Res*, 2006, 1111 : 227-229.
- [23] SOLDA T, GARBI N, HAMMERLING G J, *et al*. Consequences of ERp57 deletion on oxidative folding of obligate and facultative clients of the calnexin cycle[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10) : 6219-6226.
- [24] HETZ C, RUSSELAKIS-CARNEIRO M, WALCHLI S, *et al*. The disulfide isomerase Grp58 is a protective factor against prion neurotoxicity[J]. *J Neurosci*, 2005, 25 : 2793-2802.
- [25] CORAZZARI M, LOVAT P E, ARMSTRONG J L, *et al*. Targeting homeostatic mechanisms of endoplasmic reticulum stress to increase susceptibility of cancer cells to fenretinide-induced apoptosis : the role of stress proteins ERdj5 and ERp57[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96 : 1062-1071.
- [26] ANELLI T, ALESSIO M, BACHI A, *et al*. Thiol-mediated protein retention in the endoplasmic reticulum : the role of ERp44[J]. *Embo J*, 2003, 22 : 5015-5022.
- [27] SULLIVAN D C, HUMINIECKI L, MOORE J W, *et al*. EndoPDI, a novel protein-disulfide isomerase-like protein that is preferentially expressed in endothelial cells acts as a stress survival factor[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 : 47079-47088.
- [28] CHATURVEDI L S, KOUL S, SEKHON A, *et al*. Oxalate selectively activates p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun N-terminal kinase signal transduction pathways in renal epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 : 13321-13330.
- [29] SORENSEN S D, NICOLE O, PEAVY R D, *et al*. Common signaling pathways link activation of murine PAR-1, LPA, and S1P receptors to proliferation of astrocytes[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64 : 1199-1209.
- [30] MEUNIER L, USHERWOOD Y K, CHUNG K T, *et al*. A subset of chaperones and folding enzymes form multiprotein complexes in endoplasmic reticulum to bind nascent proteins [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13 : 4456-4469.
- [31] van LITH M, KARALA A R, BOWN D, *et al*. A developmentally regulated chaperone complex for the endoplasmic reticulum of male haploid germ cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18 : 2795-2804.
- [32] MATSUO Y, AKIYAMA N, NAKAMURA H, *et al*. Identification of a novel thioredoxin-related transmembrane protein[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 : 10032-10038.
- [33] WERMELING D, DRASS M, ELLIS D, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal ziconotide in chronic pain patients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43 : 624-636.
- [34] ALANEN H I, WILLIAMSON R A, HOWARD M J, *et al*. ERp27, a new non-catalytic endoplasmic reticulum-located human protein disulfide isomerase family member, interacts with ERp57[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 : 33727-33738.
- [35] WAJIH N, HUTSON S M, WALLIN R. Disulfide-dependent protein folding is linked to operation of the vitamin K cycle in the endoplasmic reticulum. A protein disulfide isomerase-VKORC1 redox enzyme complex appears to be responsible for vitamin K1 2, 3-epoxide reduction[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 : 2626-2635.
- [36] NARDAI G, BRAUN L, CSALA M, *et al*. Protein-disulfide isomerase- and protein thiol-dependent dehydroascorbate reduction and ascorbate accumulation in the lumen of the endoplasmic reticulum[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 : 8825-8828.
- [37] JANISZEWSKI M, LOPES L R, CARMO A O, *et al*. Regulation of NAD (P)H oxidase by associated protein disulfide isomerase in vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(49) : 40813-40819.
- [38] HIGO T, HATTORI M, NAKAMURA T, *et al*. Subtype-specific and ER lumenal environment-dependent regulation of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor type 1 by ERp44[J]. *Cell*, 2005, 120 : 85-98.
- [39] STAATS P S, YEARWOOD T, CHARAPATA S G, *et al*. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS : a randomized controlled trial[J]. *Jama*, 2004, 291 : 63-70.