

## XBP1 在非洲爪蟾胚胎发育中的作用

刘 佳,李 卉,冯娇娇,郭 静,袁 栋\*

(南京医科大学生物化学与分子生物学系,江苏 南京 211166)

**[摘要]** 目的:探讨 X 盒结合蛋白 1(X-box binding protein 1,XBP1)对非洲爪蟾胚胎发育的影响。方法:利用 Western blot、原位杂交和免疫染色法检测 XBP1 在胚胎发育各个阶段的表达;通过显微注射基因特异性反义寡核苷酸实现基因敲降,利用 RT-PCR 和整体胚胎原位杂交法检测基因表达变化。结果:XBP1 主要表达于非洲爪蟾胚胎发育期的神经、前肾、胰腺等器官中;敲降 XBP1s 在胚胎发育早期影响非洲爪蟾胚层形成相关基因,在胚胎发育后期影响胰腺发育相关基因。结论:XBP1s 在胚胎发育早期可能影响胚层形成,在晚期可能影响胰腺的发育。

**[关键词]** XBP1;非洲爪蟾;胚层;胰腺

**[中图分类号]** Q132

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)01-0025-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20170105

## Role of XBP1 on embryogenesis of *Xenopus laevis*

Liu Jia, Li Hui, Feng Jiaojiao, Guo Jing, Yuan Li\*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, NJMU, Nanjing 211166, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of X-box binding protein 1 (XBP1) on embryogenesis of *Xenopus laevis*. **Methods:** The expression of XBP1 during each stage of embryogenesis was detected by Western blotting assay, the whole mount in situ hybridization, and immunostaining. The micro-injection of morpholino (MO) was performed to knockdown XBP1. The expression of marker genes was tested during germ layer formation, as well as embryo development by whole mount *in situ* hybridization and real-time PCR. **Results:** XBP1 expressions of the nerve, anterior kidney, pancreas, and other organs were detected during embryogenesis of *Xenopus laevis*. Knockdown of XBP1 inhibited the expression of germ layer related genes at the early stage of embryogenesis, and then inhibited pancreas development related gene in *Xenopus laevis* embryos at the late stage of embryogenesis. **Conclusion:** XBP1 may be required for the germ layer formation at the early stage of embryogenesis and pancreas development at the late stage of embryogenesis.

**[Key words]** XBP1; *Xenopus laevis*; germ layer; pancreas

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(01):0025-0029]

X 盒结合蛋白 1(X-box binding protein 1,XBP1)是一种含碱性亮氨酸拉链结构的蛋白,属于转录因子 CREB/ATF(cyclic AMP response element binding protein/activating transcription factor)家族。XBP1 最初被认为是调控 MHC II 类基因表达的关键因子,继而发现它参与了内质网应激所触发的未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)<sup>[1]</sup>。XBP1 分为剪

接型和非剪接型。非剪接型 XBP1 (XBP1 unspliced, XBP1u)可由 IRE1 通过其 RNA 酶活性将 XBP1 mRNA 上的 26 个核苷酸特异性剪切,从而产生活化的剪接型 XBP1 (XBP1 spliced,XBP1s)。XBP1s 作为转录因子进一步调控下游基因,以维持内质网稳态<sup>[2]</sup>。

进一步研究发现,XBP1 参与多种疾病的发生,如糖尿病、肿瘤、肝病、心血管疾病、神经退行性疾病等。XBP1 在其中可通过介导内质网应激发挥作用,也可调控其他特异性靶基因<sup>[3-7]</sup>,但是目前对其生理功能的研究报道较少。有研究显示,胰岛  $\beta$  细胞特异性敲除 XBP1 的小鼠中,胰岛结构严重破坏, $\beta$  细胞明显减少<sup>[8]</sup>;本实验室前期研究结果显示,XBP1

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81200125,30971680);江苏省青蓝工程(2014);南京医科大学科技发展基金重点项目(2013NJMU002)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:yuanli@njmu.edu.cn

的上游因子 IRE1 影响非洲爪蟾胚胎胰腺的发育<sup>[9]</sup>。大量研究表明,转录因子调控网络在胰腺发育及胰岛素合成、分泌过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>,研究转录因子在胚胎胰腺发育中的作用对于理解胰岛素生成、糖尿病发生等均有重要借鉴意义。鉴于非洲爪蟾在早期胚胎发育研究中的优势,如可人工注射激素诱导排卵、产卵量大,可体外培养,可通过显微注射实现基因的敲降和过表达。本文利用非洲爪蟾作为模式动物,通过敲降 XBP1s,研究 XBP1s 对胚胎胰腺发育的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

根据 XBP1 基因序列设计特异性封闭其剪切位点的反义吗啉代寡核苷酸 (morpholino oligonucleotide, MO), 命名为 XBP1sMO, 序列为: 5'-GACATCTGGGCCTGCTCCTGCTGCA-3' (Gene Tools 公司, 美国)。人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG)、半胱氨酸 (Sigma 公司, 美国), DNase I、限制性核酸内切酶、T7 RNA 聚合酶、T4 DNA 连接酶和 RevertAid™ first strand cDNA synthesis kit (Thermo Fermentas 公司, 美国), RNA 纯化试剂盒 RNeasy Mini Kit (QIAGEN 公司, 德国), Dig-UTP、anti-Dig-AP、BM Purple (Roche 公司, 瑞士), RNA 合成试剂 SP6 mMessage™ Kit (Ambion 公司, 美国), Taq DNA 聚合酶、PrimeSTAR® HS DNA 聚合酶、SYBR® Premix Ex Taq™ 定量 PCR 试剂盒 (TaKaRa 公司, 日本)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 质粒构建

根据 XBP1s 基因序列设计 1 对引物, 通过 PCR 对 XBP1s 的编码区进行扩增, 克隆得到 XBP1s。

#### 1.2.2 胚胎操作

实验前 12 h 左右注射 200~800 U hCG 诱导雌性爪蟾排卵。体外受精 30 min 后, 2% 半胱氨酸去除受精卵外的胶质膜, 在 0.1×MBSH [1×MBSH: NaCl 88 mmol/L, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.4 mmol/L, KCl 1 mmol/L, MgSO<sub>4</sub> 0.82 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 0.41 mmol/L, Ca (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.33 mmol/L, HEPES 10 mmol/L, pH7.4] 中培养至相应发育阶段。胚胎时期的划分依照 Nieuwkoop 和 Faber 分期。

将 50 ng XBP1sMO 在胚胎四细胞期注射入 4 个细胞中, 以实现 XBP1s 的敲降。将胚胎置于恒温培养箱中进行培养, 用于表型观察及基因表达分析。

### 1.2.3 逆转录和实时定量 PCR

收集胚胎并提取 RNA, 以 DNase I 消化并用 RNeasy Mini Kit 纯化。取 1 μg 各胚胎总 RNA 用 RevertAid™ first strand cDNA synthesis kit 逆转录为 cDNA。以逆转录的 cDNA 为模板, 采用 TaKaRa 的 SYBR Green 试剂盒进行实时定量 PCR。所用引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成 (表 1)。

表 1 实时定量 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences of real-time PCR

基因名称	引物序列 (5'→3')
H4	F: GGGACGCCGTCACCTACA R: CAGAGCATAACCCACATCCATAGC
gata4	F: GTGCCACCTATGCAAGCCC R: TAGACCCACCCGGCGAGAC
gata6	F: CAGTCTCGCTGTCAGTGG R: TGAAGGCACTCGCTTCTGAG
mixer	F: CCTAGGATGGACACGTTTACAGC R: GTGGATCAGTGAAGCCCACTG
xbra	F: AGCTCACCAACGAGATGATCG R: AACCGTATACATTGCATTGGGAT
chordin	F: AACTGCCAGGACTGGATGCT R: GGCAGGATTTAGAGTTGCTTC
FGF3	F: TTTAGAAATAACCGCCGTTGGA R: CCGAGGCGTAAAGTCTCCC
FGF8	F: GCAGAGCCTGGTGACCGA R: TCTTGTTCCCGAGGATTTGC
sox9	F: CAGCCAGGTGTTGAAGGGAT R: AGGCGTTCATGGGTCTCTTG
ngn3	F: CGCAGGCTGCTTCCCTTTA R: AGGTAGATGCGTGGTCTCTCT
pdx1	F: GAGGCAGTGACCCAGAACAA R: AGGACCAAGTCCCCTGTCTT
sfrp5	F: TATGCGAGGTAGTGCCTGAC R: GCTGGGTGACTTGTTTGCTG
hex	F: CGGCCAAGGGACATTTAAG R: TGCTGGTACTGCATGTGCAT

#### 1.2.4 整胚原位杂交

将 pCS<sup>2</sup> +XBP1s、pCS<sup>2</sup> +sox2、pCRScript-insulin 用 EcoR I, pCS<sup>2</sup> +xbra 用 Sal I, pCS<sup>2</sup> +sox17α 用 Cla I, pCRScript-amylase 用 EcoR V 单酶切, 再使用 T7 RNA 聚合酶制备反义探针。反应体系中加入 Dig-UTP 作为标记, 探针纯化后备用。

收集并固定爪蟾胚胎, 用梯度浓度乙醇再水化, 经蛋白酶 K 处理后进行预杂交和杂交, 之后加入 anti-DIG-AP 抗体, 与底物液 BM purple 进行显色反应。

#### 1.2.5 Western blot

收集目标胚胎, 利用南京凯基全蛋白试剂盒提

取蛋白,经 10%SDS-PAGE 电泳分离后,转移至 PVDF 膜上,依次孵育一抗和二抗,最后利用发光液显色。 $\beta$ -actin(鼠源)抗体,XBP1(兔源)抗体均购自美国 Santa Cruz 公司,抗体稀释比例均为 1:1 000。

### 1.2.6 胚胎免疫染色

收集各个时期的胚胎并固定,梯度酒精水化,羊血清封闭后,依次孵育一抗和二抗,最后利用 DAB 显色。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。实验数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异采用  $t$  检验进行分析,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 XBP1 在非洲爪蟾胚胎发育过程中的表达

为研究 XBP1 在非洲爪蟾胚胎发育中的作用,首先检测 XBP1 在胚胎发育过程中不同时期的表达。收取受精卵期(s1)、卵裂期(s4)、囊胚期(s7)、原肠胚期(s11)、神经胚期(s18)、尾芽期(s28、s32)、蝌蚪期(s42)的胚胎,提取总蛋白,利用 Western blot 方法

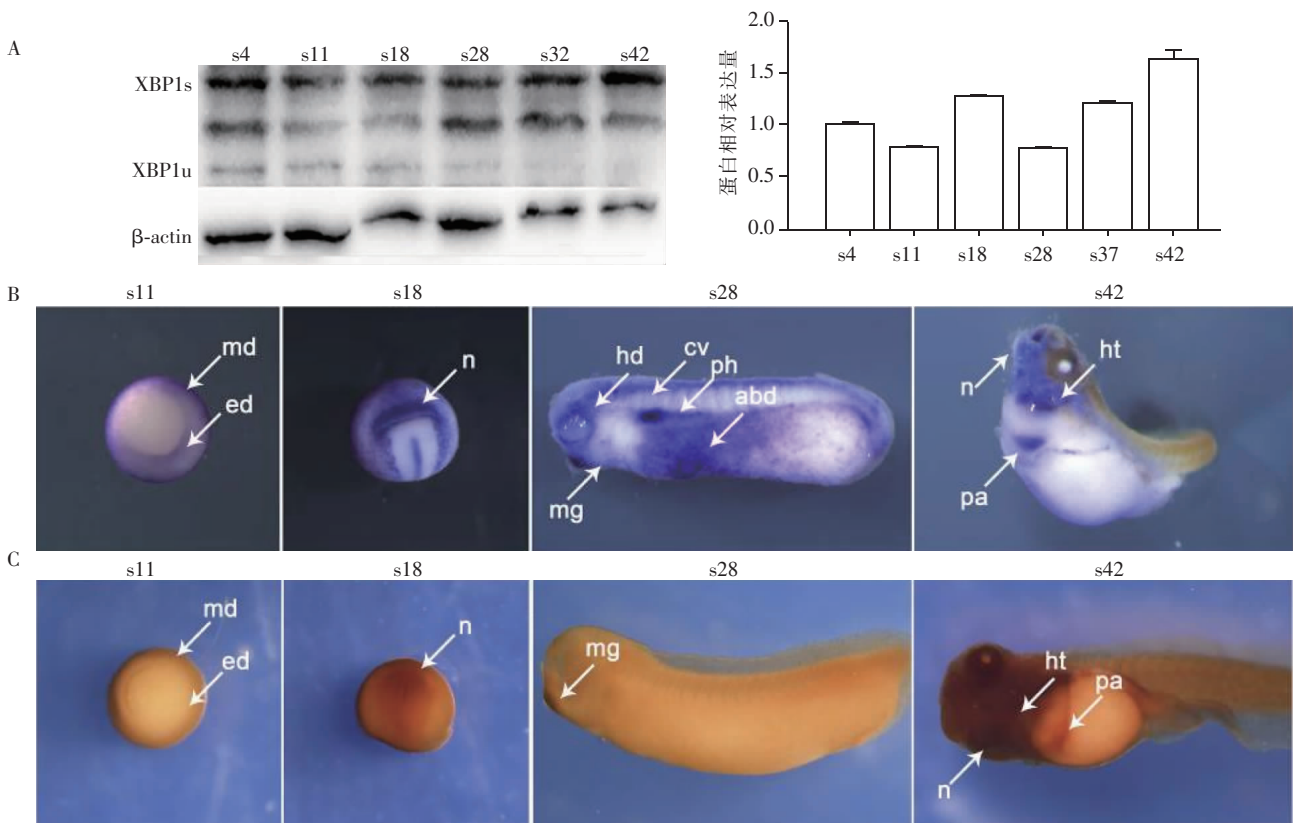
进行检测。结果显示,XBP1s 的表达从受精卵期开始,在胚胎发育各时期持续表达(图 1A)。

整胚原位杂交结果显示,XBP1 在原肠胚时期表达于中、外胚层,神经胚期时表达于头部和神经外胚层;尾芽期时表达于颅、主静脉、黏液腺、肾间质和腹部,蝌蚪期时表达于神经系统、眼睛、黏液腺、心脏和胰腺中(图 1B)。整胚免疫组化检测结果显示,原肠胚期 XBP1 表达于中、外胚层,神经胚期时表达于神经外胚层,尾芽期时表达于黏液腺,蝌蚪期时表达于神经系统、眼睛、黏液腺、心脏、肝脏和胰腺中(图 1C)。

### 2.2 敲降 XBP1s 影响胚层发育

为研究 XBP1s 在发育中的作用,首先设计了特异性封闭 XBP1 剪切位点的 MO 以敲降 XBP1s。与对照胚胎相比,注射 XBP1sMO 的胚胎中 XBP1s 蛋白表达量显著减少,提示 XBP1sMO 可有效抑制 XBP1s 的表达(图 2)。

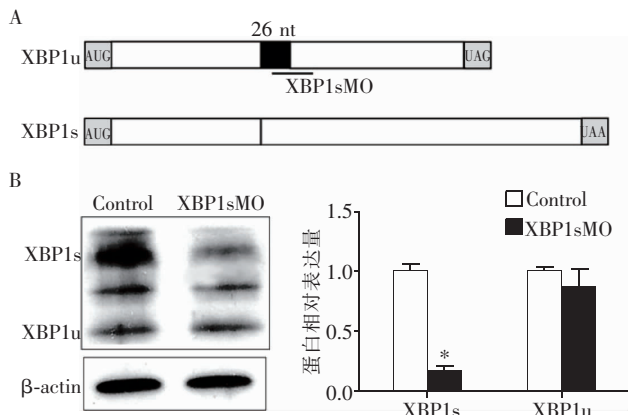
胰腺起源于内胚层,为研究敲降 XBP1s 对胚层的影响,利用原位杂交技术检测内、中、外 3 个胚层标志基因的表达。结果显示,敲降 XBP1s 后,内胚层



A: Western blot 检测 XBP1 在不同时期的表达;B:原位杂交检测 XBP1 mRNA 的时空表达;C:免疫染色检测 XBP1 蛋白的时空表达(md:中胚层,ed:外胚层,n:神经,hd:头部,cv:主静脉,ph:前肾,mg:黏液腺,abd:腹部,ht:心脏,pa:胰腺)。

图 1 XBP1 在非洲爪蟾胚胎发育过程中的表达

Figure 1 Expression pattern of XBP1 during embryo development of *Xenopus laevis*



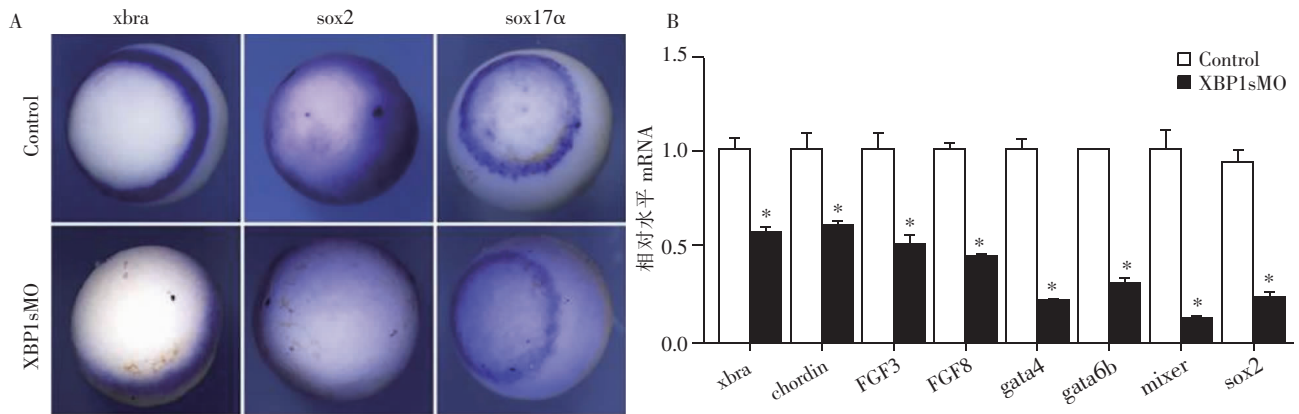
A: XBP1sMO 作用机制示意图; B: XBP1sMO 的敲降效率验证, 与对照相比, \* $P < 0.05, n=3$ 。

图 2 XBP1sMO 的抑制作用  
Figure 2 Inhibitory effect of XBP1sMO

标志基因 *sox17 $\alpha$* 、中胚层标志基因 *xbra* 和外胚层标志基因 *sox2* 的表达量都明显下降 (图 3A)。定量 RT-PCR 的结果显示, 内胚层标志基因 *gata4*、*gata6*、*mixer* 的表达发生明显下调, 中胚层标志基因 *xbra*、*chordin*、*FGF3*、*FGF8* 的表达都发生明显下调, 而外胚层标志基因 *sox2* 的表达也发生明显下调 (图 3B)。

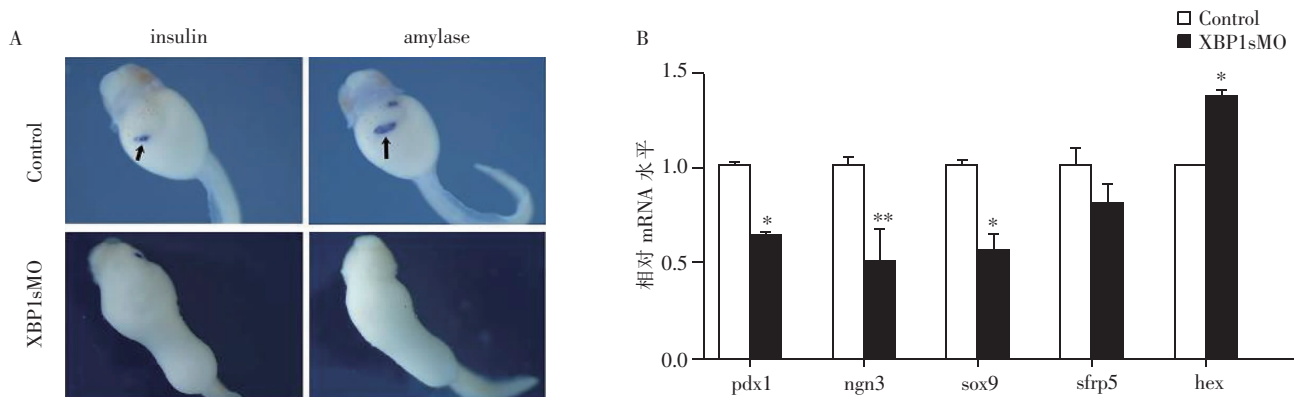
### 2.3 敲降 XBP1s 影响胰腺发育

胚胎发育至 s42 时, 敲降组胚胎形态结构明显畸形; 原位杂交结果显示, XBP1s 敲降后, 胰腺内分泌标志基因 *insulin* 和外分泌标志基因 *amylase* 的表达明显下调 (图 4A); RT-PCR 结果显示, 在 s37 时, 胰腺前体细胞特异性标志基因 *pdx1* 和 *ngn3* 的表达下调, 胰腺祖细胞标志基因 *sox9* 的表达也下降, 而胃标志基因 *sfrp5* 无明显变化, 肝脏标志基因 *hex* 的



A: 原位杂交检测敲降 XBP1s 后 s11 期内、中、外 3 个胚层的标志基因; B: 定量 RT-PCR 检测敲降 XBP1s 对各胚层标志基因的影响; 与对照相比, \* $P < 0.05, n=9$ 。

图 3 敲降 XBP1s 对胚层发育的影响  
Figure 3 Effects of XBP1s knockdown on the germ layer formation



A: 原位杂交检测敲降 XBP1s 后 s42 期胰腺标志基因 *insulin* 和 *amylase* 的表达变化; B: RT-PCR 检测敲降 XBP1s 后 s37 期胰腺标志基因的表达变化; 与对照相比, \* $P < 0.05, **P < 0.01, n=9$ 。

图 4 敲降 XBP1s 对胰腺发育相关基因表达的影响  
Figure 4 Effects of XBP1s knockdown on pancreatic development related genes

表达增加(图 4B)。

### 3 讨 论

XBP1 是介导内质网应激重要的分子之一,可通过上游分子 IRE1 的剪切作用,由非剪接型转变为剪接型而被激活。本研究发现 XBP1 在器官形成期高表达于胰腺,在非洲爪蟾胚胎发育中可能影响胚层形成及胰腺发育。

XBP1s 的结构及功能均具有保守性。通过对人(NP\_001073007.1)、小鼠(NP\_001258659.1)、大鼠(NP\_001258660.1)、斑马鱼(AAH44134.1)以及非洲爪蟾(NP\_001080523.1)XBP1s 的氨基酸序列进行比对后发现,XBP1s 在 5 个不同物种间存在同源性,与人类、小鼠和大鼠的相似性为 53%,与斑马鱼的相似性为 48%。各物种 XBP1s 中均含有 1 个碱性亮氨酸拉链结构,5 个物种间的相似性高达 77%。以往研究显示,非洲爪蟾 XBP1 也可经 IRE1 剪切形成其活性形式 XBP1s<sup>[11]</sup>。在基因表达方面,XBP1 在核酸和蛋白水平的时空表达基本一致;在非洲爪蟾胚胎发育不同时期均有表达,且广泛存在于各组织器官,尤其在神经系统、眼睛、黏液腺、心脏和胰腺中有较高表达。这一表达模式与文献报道的小鼠 XBP1 表达相似<sup>[12-15]</sup>。鉴于 XBP1 的高保守性,利用非洲爪蟾作为模式动物所获得的结果对于哺乳动物的研究有很好的借鉴作用。

正因为 XBP1 表达广泛,功能重要,基因敲除小鼠在胚胎早期死亡,限制了对其在胚胎发育中功能的研究。本文借助非洲爪蟾体外发育的优势,利用敲降方法研究其功能。XBP1 有 XBP1s 和 XBP1u 两种。XBP1u 编码 254 个氨基酸,在转变为 XBP1s 的过程中,其 mRNA 被 IRE1 剪切 26 个核苷酸后发生框移,原有终止密码子(UAG)消失,重新生成新的终止密码子(UAA),使 XBP1s 的肽链延长至 396 个氨基酸。本研究利用特异性封闭 XBP1 剪接位点的 MO,以抑制 XBP1s 的生成,减少 XBP1s 的表达。结果显示,XBP1s 敲降后胚胎早期的表型无明显变化,但内、中、外胚层标志基因表达受到影响,提示 XBP1s 与胚层发育相关。以往的研究也证实 XBP1 过表达可影响胚层的形成<sup>[11,16]</sup>。

本研究发现,XBP1s 在胚胎胰腺中高表达,这一结果与其上游分子 IRE1 的表达模式类似,以往文献报道,IRE1 在胚胎胰腺发育中发挥作用<sup>[17]</sup>。为进一步探讨 XBP1 是否影响胰腺发育,本研究检测了胰腺标志性基因的表达。结果显示,XBP1s 敲降后,

胰腺内分泌标志基因 insulin 和外分泌标志基因 amylase 的表达明显减少,而胃、肝的标志基因未受抑制。提示转录因子 XBP1s 特异性影响胰腺发育。胰腺起源于内胚层,经胰腺前体细胞阶段分化为成熟的胰腺。经检测,敲降 XBP1s 后胰腺前体细胞标志基因 pdx1、p48、ngn3 和 sox9 的表达均受抑制。以上结果提示,XBP1s 在胚胎发育早期即影响胚层形成相关基因的表达,在胰腺发育过程中通过影响胰腺前体细胞而影响胰腺的形成。研究报道,XBP1 可依赖于 IRE1 发挥作用,也可以独立于 IRE1 单独产生影响。在本研究中 XBP1 是否作为 IRE1 的下游分子发挥作用,尚需通过补救实验进一步证实,而受 XBP1 调控的下游分子也有待进一步筛选。

在胰腺发育过程中,一系列转录因子级联表达,如 pdx1、ngn3、nkx6.1、insulin 等促进细胞分化,最终形成内、外分泌胰腺。XBP1s 作为转录因子,可能通过参与转录因子级联调控网络而发挥作用。关于 XBP1s 转录调控特定靶基因的研究已有报道<sup>[18-19]</sup>,但在本研究中,仍需进一步的实验以确定其在胰腺发育中的下游基因。了解转录因子 XBP1s 在胰腺发育中的作用可能为理解胰岛生成、胰岛素合成与分泌等过程提供有益线索。

#### [参考文献]

- [1] He Y, Sun S, Sha H, et al. Emerging roles for XBP1, a sU-PeR transcription factor [J]. *Gene Expr*, 2010, 15 (1): 13-25
- [2] Malhotra JD, Kaufman RJ. The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2007, 18(6): 716-731
- [3] Laybutt DR, Preston AM, Åkerfeldt MC, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 1994, 50(1): 51-52
- [4] Romero-Ramirez L, Cao H, Nelson D, et al. XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (17): 5943-5947
- [5] Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, et al. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1 [J]. *Science*, 2008, 320(5882): 1492-1496
- [6] Minamino T, Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1105-1110
- [7] Paschen W, Mengesdorf T. Endoplasmic reticulum stress response and neurodegeneration [J]. *Cell Calcium*, 2005, 38 (3-4): 409-415

- phatase in dental follicle cells[J]. Arch Oral Biol, 2012, 57(12):1595-1601
- [10] Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease[J]. Periodontol, 2000, 1997, 14:112-143
- [11] Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2001, 28(9):828-832
- [12] Passoja A, Puijola I, Knuutila M, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2010, 37 (10): 881-887
- [13] Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Effect of scaling and root planing on serum interleukin-10 levels and glycemic control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus[J]. J Indian Soc Periodontol, 2015, 19(2): 188-193
- [14] Cole TS, Zhang M, Standiford TJ, et al. IRAK-M modulates expression of IL-10 and cell surface markers CD80 and MHC II after bacterial re-stimulation of tolerized dendritic cells [J]. Immunol Lett, 2012, 144(1-2):49-59
- [15] Haute GV, Caberlon E, Squizani E, et al. Gallic acid reduces the effect of LPS on apoptosis and inhibits the formation of neutrophil extracellular traps [J]. Toxicol In Vitro, 2015, 30(1 Pt B): 309-317
- [16] Jin JO, Yu Q. Fucoidan delays apoptosis and induces pro-inflammatory cytokine production in human neutrophils[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 73: 65-71
- [17] Murray DA, Wilton JMA. Lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* prevents apoptosis of HL60-derived neutrophils *in vitro* [J]. Infect Immun, 2003, 71(12):7232-7235
- [18] Della Bona R, Cardillo MT, Leo M, et al. Polymorphonuclear neutrophils and instability of the atherosclerotic plaque: a causative role? [J]. Inflamm Res, 2013, 62 (6): 537-550
- [19] Hajishengallis G. Immune evasion strategies of *Porphyromonas gingivalis* [J]. J Oral Biosci, 2011, 53(3):233-240
- [收稿日期] 2016-04-28

-----

(上接第 29 页)

- [8] Lee AH, Heidtman K, Hotamisligil GS, et al. Dual and opposing roles of the unfolded protein response regulated by IRE1alpha and XBP1 in proinsulin processing and insulin secretion [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (21):8885-8890
- [9] Yuan L, Li X, Feng J, et al. IRE1 $\alpha$  is essential for *Xenopus* pancreas development [J]. J Biomed Res, 2014, 28 (2): 123-131
- [10] Arda HE, Benitez CM, Kim SK. Gene regulatory networks governing pancreas development [J]. Dev Cell, 2013, 25 (1):5-13
- [11] Cao Y, Knöchel S, Oswald F, et al. XBP1 forms a regulatory loop with BMP-4 and suppresses mesodermal and neural differentiation in *Xenopus* embryos [J]. Mech Dev, 2006, 123(1):84-96
- [12] Masaki T, Yoshida M, Noguchi S. Targeted disruption of CRE-binding factor TREB5 gene leads to cellular necrosis in cardiac myocytes at the embryonic stage [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 261(2):350-356
- [13] Lee AH, Chu GC, Iwakoshi NN, et al. XBP-1 is required for biogenesis of cellular secretory machinery of exocrine glands [J]. EMBO J, 2005, 24(24):4368-4380
- [14] Reimold AM, Etkin A, Clauss I, et al. An essential role in liver development for transcription factor XBP-1 [J]. Genes Dev, 2000, 14(2):152-157
- [15] Reimold AM, Iwakoshi NN, Manis J, et al. Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP-1 [J]. Nature, 2001, 412(6844):300-307
- [16] Yuan L, Cao Y, Knöchel W. Endoplasmic reticulum stress induced by tunicamycin disables germ layer formation in *Xenopus laevis* embryos [J]. Dev Dyn, 2007, 236(10): 2844-2851
- [17] Yuan L, Cao Y, Oswald F, et al. IRE1beta is required for mesoderm formation in *Xenopus* embryos [J]. Mech Dev, 2008, 125(3-4):207-222
- [18] Sawada T, Minamino T, Fu HY, et al. X-box binding protein 1 regulates brain natriuretic peptide through a novel API/CRE-like element in cardiomyocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(6):1280-1289
- [19] Zhou Y, Lee J, Reno CM, et al. Regulation of glucose homeostasis through a XBP-1-FoxO1 interaction [J]. Nat Med, 2011, 17(3):356-365
- [收稿日期] 2015-11-13