



## Endoplazmik Retikulum Stresinin Psikiyatrideki Yeri<sup>1</sup>

Mustafa KARAAĞAÇ<sup>2</sup> 

### ÖZ

Psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde bugüne kadar hücre içi çeşitli patofizyolojik mekanizmalar araştırma konusu olmuştur. Endoplazmik retikulum, hücre içinde bulunan ve bazı önemli homeostatik süreçlerde yer alan bir organeldir. Endoplazmik retikulum stresi, çeşitli uyarılar sonucunda bu homeostatik mekanizmalarda meydana gelen değişimleri ifade etmektedir. Endoplazmik retikulum stresi bugüne kadar birçok hastalık için araştırma konusu olmuştur. Bu derlemede, psikiyatrik hastalıkların oluşumunda endoplazmik retikulum stresinin etkisinin güncel literatür verileri doğrultusunda tartışılması, olası patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi hususlarında yapılacak çalışmalara ışık tutması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Endoplazmik Retikulum, Stres, Psikiyatri

### The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Psychiatry

#### ABSTRACT

Various intracellular pathophysiological mechanisms have been the subject of research in the etiology of psychiatric diseases so far. The endoplasmic reticulum is an organelle located inside the cell and involved in some essential homeostatic processes. Endoplasmic reticulum stress refers to the changes that occur in these homeostatic mechanisms due to various stimuli. Endoplasmic reticulum stress has been the subject of research for many diseases until today. This review aims to discuss the effect of endoplasmic reticulum stress in the formation of psychiatric diseases in line with current literature data, illuminate possible pathophysiological mechanisms, and shed light on the studies to be done on the development of new treatment options.

**Keywords:** Endoplasmic Reticulum, Stress, Psychiatry

#### Makalenin

**Geliş Tarihi:**  
13.01.2022

**Kabul Tarihi:**  
04.05.2022

**Yayın Tarihi:**  
16.06.2022

#### Atf/Citation:

Karaağaç, M. (2022). Endoplazmik retikulum stresinin psikiyatrideki yeri. *Current Research and Reviews in Psychology and Psychiatry*, 2(1), 63-74.

<sup>1</sup>Bu çalışma Prof. Dr. Mehmet Ak danışmanlığında yürütülen Mustafa Karaağaç'ın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

<sup>2</sup>Uzm. Dr., Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Birimi, Karaman, Türkiye, [mustafa.karaagac@yahoo.com](mailto:mustafa.karaagac@yahoo.com)

## GİRİŞ

### 1. Endoplazmik Retikulum

ER ökaryotik hücrelerde endomembran sisteminde yer alan protein sentezinin düzenlenmesi, proteinlerin modifikasyonu ve katlanması, fosfolipidlerin ve steroidlerin sentezi ve dağılımı, translokasyon ve hücredeki kalsiyum dengesi gibi süreçler için gereken önemli bir organdır (Imai ve ark., 2016; Zanotto ve ark., 2017). ER sitoplazmanın önemli bir bölümünde yer alan uzun tübüller aracılığı ile moleküllerin sitoplazma içerisinde geniş alanlara taşınmasını sağlar (Palade ve Porter, 1954).

ER klasik olarak ribozom içeren endoplazmik retikulum (DER) ve ribozom içermeyen endoplazmik retikulum (GER) olarak ikiye ayrılmıştır (English ve ark., 2009). Yüksek miktarda protein salgılayan hücreler GER açısından zenginken, steroid sentezleyen hücrelerde ve kas hücrelerinde bol miktarda DER bulunur. Birçok hücrede, GER ve DER uzamsal olarak ayrılmış bölgelerde yer almazken hepatositler ve nöronlar gibi bazı hücrelerde, GER ve DER farklı hücresel alanlarda bulunur (Borgese ve ark., 2006). DER morfoloji açısından daha karmaşık, tübüler ağı ve daha fazla sayıda dallanma noktası içermesi ile GER'den farklıdır. Ksenobiyotik metabolize edici enzimler de öncelikli olarak DER'de bulunur (Orrenius ve Ericsson, 1966).

ER homeostazını bozan durumlarda, “ER Stresi” olarak adlandırılan hücresel bir durum meydana gelir. ER stresine hücresel yanıt, stresin üstesinden gelmek ve ER homeostazını geri kazanmak için uyumsal mekanizmaların harekete geçmesini içerir (Hetz, 2012).

#### **1.1. Endoplazmik Retikulum Stresi ve Katlanmamış Protein Cevabı (UPR)**

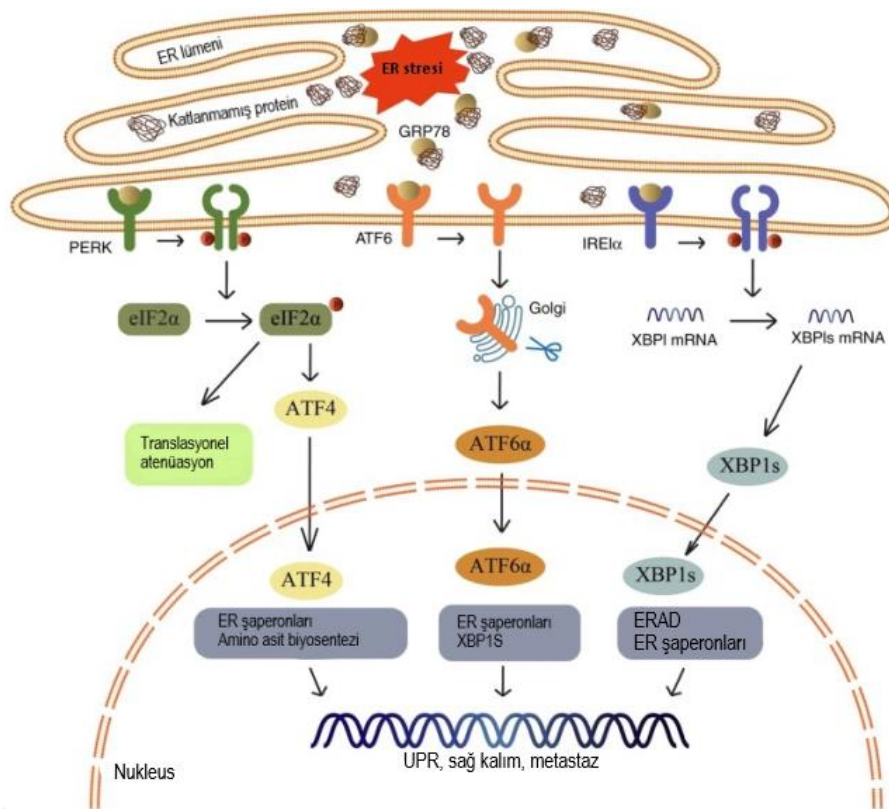
ER stresi, hücrenin iç veya dış faktörlerle uyarılması sonrasında homeostatik morfolojide ve ER'nin fonksiyonunda meydana gelen moleküler ve biyokimyasal değişiklikleri ifade etmektedir. ER stresi sonucunda proteinlerin işlenmesi ve taşınması bozulmakta ve ER'de büyük miktarlarda katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinler birikmektedir. Hücrelerde, ER stresini hafifletmek ve normal ER fonksiyonun korumak için tedbirler alınmaktadır. Hücrenin hayatta kalması, ER stres tepkisinin çözülmesi ve normal proteinlerin üretilmesiyle mümkündür (Oakes ve Papa, 2015). Eğer bu katlanmamış proteinler salınırsa, spesifik apoptotik mekanizmalar aktive olur (Shore ve ark., 2011).

ER lümenindeki protein katlanma durumu, genel olarak katlanmamış protein yanıtı (UPR) olarak bilinen bir dizi evrimsel olarak korunan sinyal yolu ile sürekli olarak denetlenmektedir (Cox ve Walter, 1996; Sidrauski ve Walter, 1997). ER protein katlama kapasitesi aşıldığında veya uygun şekilde katlanamayan işlevsiz proteinler biriktiğinde (ER stresi), UPR aktive edilir, böylece hücre homeostazını geri kazanmak için organelin katlanma kapasitesi düzenlenir. UPR'nin görevi, ER'de protein katlanma dengesini korumaktır. İlk olarak, UPR, genel protein sentezini geçici olarak azaltarak ER'deki protein yükünü azaltır (Harding ve ark., 2000). İkincisi, ER hacmini endomembran biyosenteziyle genişletir (Bommiasamy ve ark., 2009; Sriburi ve ark., 2004). Üçüncüsü, şaperonların ve foldazların upregüle edilmesiyle ER katlama kapasitesini artırır (Acosta-Alvear ve ark., 2007; Lee ve ark., 2003). Dördüncüsü, ER ile ilişkili degradasyon (ERAD) ve ER-faji sisteminin upregüle edilmesiyle ER protein devir kapasitesini artırır ve böylece ER'de biriken yanlış katlanmış proteinler veya tüm organelin hasarlı

kısımları ortadan kaldırılır (Bernalles ve ark., 2006; Travers ve ark., 2000). Son olarak, eğer halen homeostaz sağlanamazsa, UPR organizmanın yararına hatalı hücreleri ortadan kaldıran apoptoz mekanizmalarını başlatır (Lin ve ark., 2007).

Tüm bu mekanizmalar, ER’de protein birikimine verilen cevaplardır ve protein sentezinin azaltılması, protein degradasyonunun desteklenmesi ve protein katlanmasına yardımcı olan moleküler şaperonların artırılması ile ER stresi hafifletilir.

Protein kinaz R-benzeri ER kinaz (PERK), inositol gerektiren enzim 1  $\alpha$  (IRE1  $\alpha$ ) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6), UPR’yi başlatan önemli transmembran proteinleridir (Bettigole ve Glimcher, 2015). Strese maruz kalmayan hücrelerde, bu proteinler GRP78’e bağlanarak inaktif bir durumda tutulmaktadır (Korennykh ve Walter, 2012). ER stresi tespit edildiğinde, UPR sinyal yolu aktifleşir ve GRP78 bu üç molekülden ayrılarak katlanmamış proteinlere bağlanır (Şekil 1.) (Casas, 2017).



**Şekil 1.** ER Stresinin Mekanizması. Çeşitli fizyolojik koşullar protein katlanma işlemini bozabilir ve sonuç olarak ER stresi olarak adlandırılan, ER’de katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir (“Role of endoplasmic reticulum stress in depression”, Mao, J. (2019).

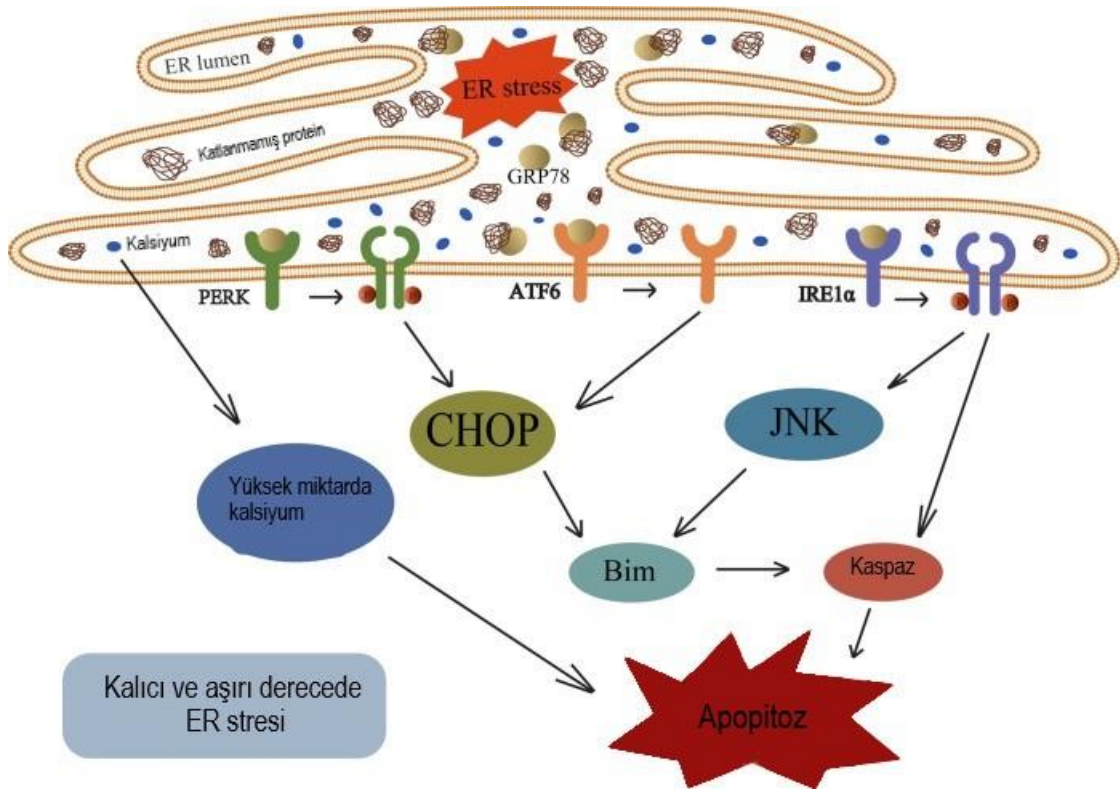
*Molecular Medicine Reports*, 20(6), 4774-4780 makalesinden izin dahilinde alınmış ve Türkçeleştirilmiştir. Telif hakkı Molecular Medicine Reports dergisine aittir, (2019).

PERK, GRP78’den ayrıldıktan sonra otofosforilasyon ve kendi aktivasyonunu başlatmak için homodimerize olur (Harding ve ark., 2000). PERK’in aktive olması ile ökaryotik translasyon başlatıcı faktörü 2 $\alpha$ ’nın (eIF2 $\alpha$ ) fosforilasyonu tetiklenmekte, bu da ATF4 gibi çoklu transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu aktive etmektedir (Harding ve ark., 2000). Fosforile olmuş eIF2 $\alpha$  aktivitesi, stresin erken safhalarında inhibe edilerek hücredeki çoğu proteinin sentezi ve translasyonu yavaşlatılır ve ER’deki katlanmış protein yükü azaltılır. Ek olarak,

ATF4, amino asit metabolizmasını, indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarını ve protein sekresyonunu düzenleyerek koruyucu bir rol oynamaktadır (Carrara ve ark., 2015). Stres cevabının süresi ve yoğunluğu arttıkça, aktifleştirilmiş ATF4, pro-apoptotik CCAAT / arttırıcı bağlayıcı protein-homolog proteinin (CHOP) ekspresyonunu indüklemektedir (Han ve ark., 2013).

IRE1 $\alpha$ , serin/treonin kinaz ve endonükleaz alanı içeren bir transmembran proteindir (Yang ve ark., 2016). IRE1 $\alpha$ 'nın GRP78'den ayrılmasını takiben, IRE1 $\alpha$ , intrasitoplazmik kısmının homodimerizasyonu ve fosforilasyonu ile kendi kendini aktive eder, böylece çevresindeki endonükleaz kısmının allosterik aktivasyonu sağlanır (Carrara ve ark., 2015). Aktive edilmiş IRE1 $\alpha$ , ATF6 tarafından uyarılarak, X-box bağlayıcı protein 1'in (XBP1) mRNA'sındaki 26-bazlık intronu eşleştirir ve eşlenmiş mRNA, kararlı durum transkripsiyon faktörü XBP1'i kodlamak için translasyonel çerçeve kaymasına uğrar (Lee ve ark., 2003). Transkripsiyon faktörü XBP1, sadece GRP78 ve CHOP genlerinin transkripsiyonunu indüklemez, ayrıca ER homeostazisini sağlamak için ER degradasyonunu artıran  $\alpha$  mannosidaz benzeri 1 (EDEMI) yoluyla ERAD mekanizmasını aktive etmektedir (Papaioannou ve ark., 2018; Wu ve ark., 2015). Bu nedenle, XBP1, ER homeostazisini düzenlenmesi için hayati bir rol oynamaktadır (Mao ve ark., 2019b).

Stressiz durumda, ATF6 ER'de zimojen olarak bulunmaktadır. ER stresi meydana geldiğinde, GRP78'den ayrılarak golgiye taşınmaktadır. ATF6'nın omurgalılarda, ATF6p ve ATF6a olmak üzere iki homoloğu vardır. Bu homologlar ER stresi ile membrandan ayrılan sitoplazmik transkripsiyon faktör alanlarına sahip tip II transmembran proteinleridir. ATF6 $\alpha$  transkripsiyon faktörü golgi aparatına geldiğinde, sırasıyla lümenal bölgesinin ve transmembran bağlantı noktasının kaldırıldığı SIP ve S2P (site 1 ve site 2 proteazları) tarafından işleme uğrar (Haze ve ark., 1999; Ye ve ark., 2000). XBP1 ile birlikte ATF6 $\alpha$  da, GRP78 gibi transkripsiyonunu aktive eder ve bu sayede ER stresini azaltıp ve hücrenin hayatta kalmasını sağlamak için koruyucu etkilerini gösterir (Shoulders ve ark., 2013). PERK ve IRE1'den farklı olarak, ATF6, ER'de proteinin yüklenmesini önlemez. Daha ziyade, ER hacmini ve protein işleme ve bozunma kapasitelerini arttırmaktadır (Adachi ve ark., 2008; Bommasamy ve ark., 2009). Bu transdüksiyon yolları, negatif geri besleme yoluyla ER stresine karşı koymak için birlikte çalışmakta, katlanmamış proteinlerin miktarını azaltmakta ve hücrenin hayatta kalmasını sağlamaktadır (Oakes ve Papa, 2015). Bu mekanizmalar başarısız olduğunda, kalıcı UPR sinyalleri kronik ER stresini indüklerken, apoptozu indüklemek için sitoplazmaya büyük miktarlarda kalsiyum salınmaktadır (Shore ve ark., 2011). UPR, CHOP, JNK'ler, proapoptotik Bcl-2 benzeri protein 11 ve kaspazların aktivasyonunun ardından apoptoz yoluyla hücre ölümüne neden olmaktadır (Hiramatsu ve ark., 2015) (Şekil 2.).



**Şekil 2.** ER'nin işlevi ciddi şekilde bozulduğunda, apoptozu indüklemek için büyük miktarda kalsiyum sitoplazmaya salınır. UPR ayrıca CHOP, JNK'ler, Bim ve kaspazlar aracılığıyla apoptotik sinyalleri tetikler ("Role of endoplasmic reticulum stress in depression", Mao, J. (2019). *Molecular Medicine Reports*, 20(6), 4774-4780 makalesinden izin dahilinde alınmış ve Türkçeleştirilmiştir. Telif hakkı Molecular Medicine Reports dergisine aittir, 2019).

UPR mekanizması, hücrelerin ve dokuların fizyolojik durumuna uyum sağlamak için mevcut olan duruma ve hücre tipine özgü bir şekilde koordine edilmektedir. UPR hem hayatta tutucu hem de proapoptotik yolları indüklediğinden, nöropatolojiler, kanser, diyabet, ateroskleroz ile bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın oluşumunu etkileyebilecek ölüm kalım kararlarının merkezinde bulunur (Bi ve ark., 2005).

### 1.2. Endoplazmik Retikulum Stresi ve Psikiyatri

Psikiyatrik rahatsızlıkların birçoğunun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatür verisi incelendiğinde, bu boşluğu tamamlamak için çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Kronik hafif strese (KHS) maruz kalan sıçanlar veya fareler depresyon modelleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Hill ve ark., 2012). Bir çalışmada, KHS'ye maruz kalan farelerdeki depresif davranışların ER stresi ile ilişkili olduğu ve altta yatan mekanizmanın yetersiz ATP sentezi ve nöronal apoptoz veya ölüme yol açan aşırı aktif oksidasyon ve ER stresi olduğu ileri sürülmüştür (Y. Liu ve ark., 2011). Bir başka çalışmaya göre ise, sıçanlarda KHS ile indüklenen depresyon tablosu, hipokampal hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) üretiminin bozulmasından kaynaklanmakta ve bu da sırasıyla GRP78, CHOP ve kaspaz-12 ekspresyonunu artırarak hipokampal ER stresine yol açmaktadır (Tan ve ark., 2015).

Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda, kronik kısıtlama stresi (KKS) sonucunda kemirgenlerde bilişsel bozukluk ve anksiyete/depresyon benzeri davranış geliştiği gösterilmiştir. Jangra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre, honokiol (Çin'de *Magnolia officinalis*'in kabuğundan

izole edilen geleneksel bir tedavi) farelerin hipokampüsünde GRP78 ve CHOP artışını önleyerek bilişsel bozukluğu ve depresif belirtileri ortadan kaldırmaktadır (Jangra ve ark., 2016). Ayrıca, KKS uygulanan farelerde, hipokampusta GRP78 ve CHOP seviyelerinin, prefrontal kortekste ise CHOP ekspresyon seviyelerinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında arttığı bulunurken; Sodyum fenilbutirat (ER stres inhibitörü) ve edaravone (serbest radikal temizleyicisi) bu genlerin yüksek ekspresyonunu azaltmakla birlikte, bilişsel eksiklikleri ve depresif belirtileri düzeltmektedir (Jangra ve ark., 2017).

GRP78, ATF6, XBP1 ve CHOP gen ekspresyon seviyelerinin de kronik kısıtlama stresine maruz kalan sıçanların striatumunda arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu ER stresinin depresyon gelişiminde rol aldığını göstermektedir (Pavlovsky ve ark., 2013).

Lipopolisakkarit, merkezi veya periferik uygulamadan sonra kemirgenlerde anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara neden olan bir endotoksindir (Lawson ve ark., 2013). Sıçanlarda lipopolisakkarit uygulamasından sonra hipokampusta, GRP78 mRNA ekspresyonunun belirgin şekilde artması, UPR'nin, lipopolisakkarite bağlı gelişen davranış anomalilerinde rol oynadığını düşündürmektedir (Jangra ve ark., 2016). Sosyal yenilgi stresine duyarlı farelerde, amigdalada GRP78, CHOP ve kolin asetiltransferaz ekspresyonunda önemli bir artış ile ilişkili olarak depresyon benzeri davranışlar görülmektedir (Huang ve ark., 2013). Liu ve arkadaşları, sosyal yenilgi stresinden sonra farelerin hipokampüsünde GRP78 ve XBP1 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır (Liu ve ark., 2019). Ayrıca, kronik sosyal yenilgi stresi, hipokampustaki PERK-eIF2 $\alpha$  sinyal yolunu aktive ederek ve BDNF ekspresyon seviyelerini azaltarak farelerde depresyon benzeri davranışlara ve bellek bozukluğuna yol açabilir (Li ve ark., 2019).

Sharma ve arkadaşları, hipokampusta PERK ekspresyonunun inhibe edilmesinin, farelerde hipokampal bağımlı belleği güçlendirdiğini ve ters/geri döndürülebilir bellek bozulmasını geri çevirebildiğini göstermiştir (Sharma ve ark., 2018). Bu bulgu, hipokampusun Cornu Ammon 1 bölgesindeki PERK ekspresyon seviyelerini düzenleyerek bilişsel işlevlerin iyileştirilebileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, kortikosteronun plazma seviyeleri ile GRP78, GRP94, ATF6, XBP1, ATF4 ve CHOP'u kodlayan genlerin ekspresyonunun, öğrenilmiş çaresizliğe sahip olan sıçanların hipokampüsünde arttığı ve dolayısıyla depresyon tablosunun aşırı dirençli ER stresi ile ilişkili olabileceğini düşünülmektedir (Timberlake ve Dwivedi, 2016).

Endoplazmik retikulum stresinin ruhsal hastalıklardaki yeri bazı insan çalışmalarında da araştırılmıştır. Behnke ve arkadaşları, insanlarda ER stresinin depresyonun patofizyolojisi üzerindeki etkisini araştırmak için psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların postmortem beyin dokularında GRP78, GRP94 ve kalretikülinin ekspresyon düzeylerini ölçmüşlerdir. İntihar nedeniyle ölen MDB'li hastaların temporal kortekslerinde, intihar dışı ölümleri olan MDB hastalarına veya diğer gruplara göre GRP78, GRP94 ve kalretikülinin seviyelerinin daha fazla olduğu bulunmuştur (Behnke ve ark., 2016).

Başka bir çalışmada ise, intihar nedeniyle yaşamını yitiren bipolar bozukluk veya şizofreni hastalarının bazılarında, bu proteinlerin ekspresyon seviyelerinde bir farklılık saptanmamıştır (Bown ve ark., 2000) Ayrıca, reaktif oksijen türevlerinin üretildiği ve oksidatif stresin merkezi

bir mekanizması olan ksantin oksidaz aktivitesinin, rekürren depresyonu olan hastaların temporal lob dokusunda arttığı gösterilmiştir (Harrison, 2002; Michel ve ark., 2010).

Ek olarak, GRP78, EDEM1, CHOP ve XBP1'in ekspresyon seviyelerinin analiz edildiği bir çalışmada, MDB'li hastalarda kontrol grubuna göre GRP78, EDEM1, CHOP ve XBP1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Nevell ve ark., 2014)

Bipolar Bozuklukta gözlenen hücresel işlev bozukluklarının altında yatan mekanizmalarda ER stresinin yeri tam olarak aydınlatılamamıştır. Çoğu çalışmada, bipolar bozukluklu bireylerden elde edilen hücre kültürlerinde, ER stresini indükleyen ajanlara karşı bozulmuş bir yanıt gösterilmiştir. Bipolar bozuklukta özellikle CHOP ifadesi ve XBP1 uçbirleştirmesinin, ER stresinin indüklenmesinden sonra bozulmuş olduğu görülmüştür (Hayashi ve ark., 2009; Pfaffenseller ve ark., 2014; Rieger ve ark., 2015). Bipolar bozukluk hastalarının B-lenfositlerinde yapılan ufuk açıcı bir çalışmada, So ve arkadaşları Thapsigargin ve tunikamisin indüklemesiyle XBP1 ve CHOP genlerinin ekspresyonunun azaldığını bildirmiştir (So ve ark., 2007).

Farklı bir çalışmada, sağlıklı kontroller, lityuma cevap veren hastalar ve lityuma yanıt vermeyen hastalarda periferik lökositlerdeki RNA dizileri incelenmiştir. Yapılan gen analizi sonucunda, Bipolar bozuklukta lityuma klinik cevabın ER stresini düzenleyen bir gen ağı tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (Breen ve ark., 2016). Bu bulgular, Bipolar bozuklukta hücrelerin ER stresine karşı kompensatuar mekanizmalarının yetersiz kaldığını ve dolayısıyla stresli koşullar altında hayatta kalmalarını sınırladığını göstermektedir (Kakiuchi ve ark., 2009).

XBP1 (X-box bağlayıcı protein) geninde -116C/G polimorfizminin ilişkisi, daha önce ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında gözlenmiştir (Kakiuchi ve ark., 2004). Ek olarak, serebellumdaki azalmış HSP70 seviyelerinin şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğa neden olması muhtemeldir (Leonidas, 2012).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde çoğu psikiyatrik hastalığın etyolojisi yeteri kadar anlaşılammıştır. Yukarıda tartışılan veriler, endoplazmik retikulum stresinin ruhsal rahatsızlıkların gelişiminde önemli bir yeri olabileceğini göstermektedir. Gelecekte bu mekanizmanın işleyişinin tam olarak aydınlatılması için çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber, yeni ve etkin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için umut vaat etmektedir.

---

**Finansal Destek:** Yazar bu yazı için herhangi finansal destek almamıştır.

---

## KAYNAKLAR

- Acosta-Alvear, D., Zhou, Y., Blais, A., Tsikitis, M., Lents, N. H., Arias, C., ... Dynlacht, B. D. (2007). XBP1 controls diverse cell type- and condition-specific transcriptional regulatory networks. *Molecular Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.06.011>
- Adachi, Y., Yamamoto, K., Okada, T., Yoshida, H., Harada, A. ve Mori, K. (2008). ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Structure and Function*. <https://doi.org/10.1247/csf.07044>

- Behnke, J., Mann, M. J., Scruggs, F. L., Feige, M. J. ve Hendershot, L. M. (2016). Members of the Hsp70 Family Recognize Distinct Types of Sequences to Execute ER Quality Control. *Molecular Cell*, 63(5), 739-752. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.07.012>
- Bernales, S., McDonald, K. L. ve Walter, P. (2006). Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response. *PLoS Biology*. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040423>
- Bettigole, S. E. ve Glimcher, L. H. (2015). Endoplasmic reticulum stress in immunity. *33 Annual Review of Immunology*, 107-138. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112116>
- Bi, M., Naczki, C., Koritzinsky, M., Fels, D., Blais, J., Hu, N., ... Koumenis, C. (2005). ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO Journal*. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600777>
- Bommiasamy, H., Back, S. H., Fagone, P., Lee, K., Meshinchi, S., Vink, E., ... Brewer, J. W. (2009). ATF6 $\alpha$  induces XBP1-independent expansion of the endoplasmic reticulum. *Journal of Cell Science*. <https://doi.org/10.1242/jcs.045625>
- Borgese, N., Francolini, M. ve Snapp, E. (2006). Endoplasmic reticulum architecture: structures in flux. *Current Opinion in Cell Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2006.06.008>
- Bown, C., Wang, J. F., MacQueen, G. ve Young, L. T. (2000). Increased temporal cortex ER stress proteins in depressed subjects who died by suicide. *Neuropsychopharmacology*, 22(3), 327-332. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00091-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00091-3)
- Breen, M. S., White, C. H., Shekhtman, T., Lin, K., Looney, D., Woelk, C. H. ve Kelsoe, J. R. (2016). Lithium-responsive genes and gene networks in bipolar disorder patient-derived lymphoblastoid cell lines. *The Pharmacogenomics Journal*, 16(5), 446-453. <https://doi.org/10.1038/TPJ.2016.50>
- Carrara, M., Prischi, F., Nowak, P. R., Kopp, M. C. ve Ali, M. M. U. (2015). Noncanonical binding of BiP ATPase domain to Ire1 and Perk is dissociated by unfolded protein CH1 to initiate ER stress signaling. *eLife*, 2015(4). <https://doi.org/10.7554/eLife.03522>
- Casas, C. (2017). GRP78 at the centre of the stage in cancer and neuroprotection. *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00177>
- Cox, J. S. ve Walter, P. (1996). A novel mechanism for regulating activity of a transcription factor that controls the unfolded protein response. *Cell*. doi:10.1016/S0092-8674(00)81360-4
- English, A. R., Zurek, N. ve Voeltz, G. K. (2009). Peripheral ER structure and function. *Current Opinion in Cell Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.04.004>
- Han, J., Back, S. H., Hur, J., Lin, Y. H., Gildersleeve, R., Shan, J., ... Kaufman, R. J. (2013). ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. *Nature Cell Biology*, 15(5), 481-490. <https://doi.org/10.1038/ncb2738>
- Harding, H. P., Zhang, Y., Bertolotti, A., Zeng, H. ve Ron, D. (2000). Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Molecular Cell*, 5(5), 897-904. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80330-5](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80330-5)



- Harrison, R. (2002). Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), 774-797. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00956-5](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00956-5)
- Hayashi, A., Kasahara, T., Kametani, M., Toyota, T., Yoshikawa, T. ve Kato, T. (2009). Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(1), 33-43. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009358>
- Haze, K., Yoshida, H., Yanagi, H., Yura, T. ve Mori, K. (1999). Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress. *Molecular Biology of the Cell*. <https://doi.org/10.1091/mbc.10.11.3787>
- Hetz, C. (2012). The unfolded protein response: Controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrm3270>
- Hill, M. N., Hellems, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B. ve Weinberg, J. (2012, Ekim). Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.001
- Hiramatsu, N., Chiang, W. C., Kurt, T. D., Sigurdson, C. J. ve Lin, J. H. (2015). Multiple mechanisms of unfolded protein response-induced cell death. *American Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.009>
- Huang, G. B., Zhao, T., Muna, S. S., Bagalkot, T. R., Jin, H. M., Chae, H. J. ve Chung, Y. C. (2013). Effects of chronic social defeat stress on behaviour, endoplasmic reticulum proteins and choline acetyltransferase in adolescent mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(7), 1635-1647. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000060>
- Imai, T., Kosuge, Y., Saito, H., Uchiyama, T., Wada, T., Shimba, S., ... Ito, Y. (2016). Neuroprotective effect of S-allyl-L-cysteine derivatives against endoplasmic reticulum stress-induced cytotoxicity is independent of calpain inhibition. *Journal of Pharmacological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.03.004>
- Jangra, A., Dwivedi, S., Sriram, C. S., Gurjar, S. S., Kwatra, M., Sulakhiya, K., ... Lahkar, M. (2016). Honokiol abrogates chronic restraint stress-induced cognitive impairment and depressive-like behaviour by blocking endoplasmic reticulum stress in the hippocampus of mice. *European Journal of Pharmacology*, 770, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.047>
- Jangra, A., Sriram, C. S. ve Lahkar, M. (2016). Lipopolysaccharide-induced behavioral alterations are alleviated by sodium phenylbutyrate via attenuation of oxidative stress and neuroinflammatory cascade. *Inflammation*, 39(4), 1441-1452. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0376-5>
- Jangra, A., Sriram, C. S., Dwivedi, S., Gurjar, S. S., Hussain, M. I., Borah, P. ve Lahkar, M. (2017). Sodium phenylbutyrate and edaravone abrogate chronic restraint stress-induced behavioral deficits: Implication of oxido-nitrosative, endoplasmic reticulum stress cascade, and neuroinflammation. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(1), 65-81. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0344-5>

- Kakiuchi, C., Ishigaki, S., Osowski, C. M., Fonseca, S. G., Kato, T. ve Urano, F. (2009). Valproate, a mood stabilizer, induces WFS1 expression and modulates its interaction with ER stress protein GRP94. *PLoS ONE*, 4(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0004134>
- Kakiuchi, C., Ishiwata, M., Umekage, T., Tochigi, M., Kohda, K., Sasaki, T. ve Kato, T. (2004). Association of the XBP1-116C/G polymorphism with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 58(4), 438-440. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1819.2004.01280.X>
- Korennykh, A. ve Walter, P. (2012). Structural basis of the unfolded protein response. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 28(1), 251-277. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155826>
- Lawson, M. A., Parrott, J. M., McCusker, R. H., Dantzer, R., Kelley, K. W. ve O'Connor, J. C. (2013). Intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide induces indoleamine-2,3-dioxygenase-dependent depression-like behaviors. *Journal of Neuroinflammation*, 10. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-87>
- Lee, A.-H., Iwakoshi, N. N. ve Glimcher, L. H. (2003). XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Molecular and Cellular Biology*, 23(21), 7448-7459. <https://doi.org/10.1128/mcb.23.21.7448-7459.2003>
- Leonidas, M. (2012). The distribution of the stress protein HSP70 in the cerebellum of patients with schizophrenia. *Neuroscience and Medicine*, 2012(4), 368-373. <https://doi.org/10.4236/NM.2012.34045>
- Li, M. X., Li, Q., Sun, X. J., Luo, C., Li, Y. Y. J., Wang, Y. N., ... Chen, H. (2019). Increased Homer1-mGluR5 mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors and glutamatergic dysregulation via activation of PERK-eIF2 $\alpha$ . *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 95. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109682>
- Lin, J. H., Li, H., Yasumura, D., Cohen, H. R., Zhang, C., Panning, B., ... Walter, P. (2007). IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1146361>
- Liu, L., Zhao, Z., Lu, L., Liu, J., Sun, J., Wu, X. ve Dong, J. (2019). Icariin and icaritin ameliorated hippocampus neuroinflammation via inhibiting HMGB1-related pro-inflammatory signals in lipopolysaccharide-induced inflammation model in C57BL/6J mice. *International Immunopharmacology*, 68, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.055>
- Liu, Y., Yang, N., Hao, W., Zhao, Q., Ying, T., Liu, S., ... Zuo, P. (2011). Dynamic proteomic analysis of protein expression profiles in whole brain of Balb/c mice subjected to unpredictable chronic mild stress: Implications for depressive disorders and future therapies. *Neurochemistry International*, 58(8), 904-913. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.02.019>
- Mao, J., Hu, Y., Ruan, L., Ji, Y. ve Lou, Z. (2019a). Role of endoplasmic reticulum stress in depression (Review). *Molecular Medicine Reports*, 20(6), 4774-4780. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10789>

- Mao, J., Hu, Y., Ruan, L., Ji, Y. ve Lou, Z. (2019b). Role of endoplasmic reticulum stress in depression (Review). *Molecular Medicine Reports*, 20(6), 4774-4780. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10789>
- Michel, T. M., Camara, S., Tatschner, T., Frangou, S., Sheldrick, A. J., Riederer, P. ve Grünblatt, E. (2010). Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2 PART 2), 314-320. <https://doi.org/10.3109/15622970802123695>
- Nevell, L., Zhang, K., Aiello, A. E., Koenen, K., Galea, S., Soliven, R., ... Uddin, M. (2014). Elevated systemic expression of ER stress related genes is associated with stress-related mental disorders in the Detroit Neighborhood Health Study. *Psychoneuroendocrinology*, 43, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.013>
- Oakes, S. A. ve Papa, F. R. (2015). The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10(1), 173-194. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104649>
- Orrenius, S. ve Ericsson, J. L. (1966). Enzyme-membrane relationship in phenobarbital induction of synthesis of drug-metabolizing enzyme system and proliferation of endoplasmic membranes. *The Journal of cell biology*, 28(2), 181-198. <https://doi.org/10.1083/jcb.28.2.181>
- Palade, G. E. ve Porter, K. R. (1954). Studies on the endoplasmic reticulum. *Journal of Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1084/jem.100.6.641>
- Papaioannou, A., Higa, A., Jégou, G., Jouan, F., Pineau, R., Saas, L., ... Chevet, E. (2018). Alterations of EDEM1 functions enhance ATF6 pro-survival signaling. *FEBS Journal*, 285(22), 4146-4164. <https://doi.org/10.1111/febs.14669>
- Pavlovsky, A. A., Boehning, D., Li, D., Zhang, Y., Fan, X. ve Green, T. A. (2013). Psychological stress, cocaine and natural reward each induce endoplasmic reticulum stress genes in rat brain. *Neuroscience*, 246, 160-169. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.057>
- Pfaffenseller, B., Wollenhaupt-Aguiar, B., Fries, G. R., Colpo, G. D., Burque, R. K., Bristot, G., ... Kapczinski, F. (2014). Impaired endoplasmic reticulum stress response in bipolar disorder: Cellular evidence of illness progression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(9), 1453-1463. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000443>
- Rieger, J. K., Reutter, S., Hofmann, U., Schwab, M. ve Zanger, U. M. (2015). Inflammation-associated MICRORNA-130b down-regulates cytochrome P450 activities and directly targets CYP2C9. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(6), 884-888. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.062844>
- Sharma, V., Ounallah-Saad, H., Chakraborty, D., Hleihil, M., Sood, R., Barrera, I., ... Rosenblum, K. (2018). Local inhibition of PERK enhances memory and reverses age-related deterioration of cognitive and neuronal properties. *Journal of Neuroscience*, 38(3), 648-658. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0628-17.2017>
- Shore, G. C., Papa, F. R. ve Oakes, S. A. (2011, Nisan). Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response. *Current Opinion in Cell Biology*. doi:10.1016/j.ceb.2010.11.003

- Shoulders, M. D., Ryno, L. M., Genereux, J. C., Moresco, J. J., Tu, P. G., Wu, C., ... Wiseman, R. L. (2013). Stress-independent activation of XBP1s and/or ATF6 reveals three functionally diverse ER proteostasis environments. *Cell Reports*, 3(4), 1279-1292. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.03.024>
- Sidrauski, C. ve Walter, P. (1997). The transmembrane kinase Ire1p is a site-specific endonuclease that initiates mRNA splicing in the unfolded protein response. *Cell*. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80369-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80369-4)
- So, J., Warsh, J. J. ve Li, P. P. (2007). Impaired endoplasmic reticulum stress response in B-lymphoblasts from patients with bipolar-I disorder. *Biological Psychiatry*, 62(2), 141-147. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2006.10.014>
- Sriburi, R., Jackowski, S., Mori, K. ve Brewer, J. W. (2004). XBP1: A link between the unfolded protein response, lipid biosynthesis, and biogenesis of the endoplasmic reticulum. *Journal of Cell Biology*. <https://doi.org/10.1083/jcb.200406136>
- Tan, H., Zou, W., Jiang, J., Tian, Y., Xiao, Z., Bi, L., ... Tang, X. (2015). Disturbance of hippocampal H2S generation contributes to CUMS-induced depression-like behavior: Involvement in endoplasmic reticulum stress of hippocampus. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 47(4), 285-291. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmv009>
- Timberlake, M. A. ve Dwivedi, Y. (2016). Altered expression of endoplasmic reticulum stress associated genes in hippocampus of learned helpless rats: Relevance to depression pathophysiology. *Frontiers in Pharmacology*, 6(JAN). <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00319>
- Travers, K. J., Patil, C. K., Wodicka, L., Lockhart, D. J., Weissman, J. S. ve Walter, P. (2000). Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell*. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80835-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80835-1)
- Wu, R., Zhang, Q. H., Lu, Y. J., Ren, K. ve Yi, G. H. (2015). Involvement of the IRE1 $\alpha$ -XBP1 pathway and XBP1s-dependent transcriptional reprogramming in metabolic diseases. *DNA and Cell Biology*, 34(1), 6-18. <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2552>
- Yang, J., Liu, H., Li, L., Liu, H., Shi, W., Yuan, X. ve Wu, L. (2016). Structural insights into IRE1 functions in the unfolded protein response. *Current Medicinal Chemistry*, 23(41), 4706-4716. <https://doi.org/10.2174/09298673233666160927142349>
- Ye, J., Rawson, R. B., Komuro, R., Chen, X., Davé, U. P., Prywes, R., ... Goldstein, J. L. (2000). ER stress induces cleavage of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Molecular Cell*. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)00133-7](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00133-7)
- Zanotto, T. M., Quaresma, P. G. F., Guadagnini, D., Weissmann, L., Santos, A. C., Vecina, J. F., ... Saad, M. J. A. (2017). Blocking iNOS and endoplasmic reticulum stress synergistically improves insulin resistance in mice. *Molecular Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.12.005>