



DERLEME/REVIEW

Endoplazmik Retikulumda Katlanmamış Protein Cevabı ile İlişkili Hastalıklar

Unfolded Protein Response Related Diseases in Endoplasmic Reticulum

Figen Abatay Sel¹, Fatma Savran Oğuz¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

The endoplasmic reticulum (ER) is the first compartment of the secretory pathway and is a bilayer membranous intracellular organelle found in almost all cells except highly specialized eukaryotic cells such as erythrocytes and sperm cells. The ER is involved in many different cellular functions. ER contributes to the production and folding of approximately one-third of cellular proteins, and plays an important role for the maintenance of cellular homeostasis. In addition to, it acts as a protein synthesis factory, contributes to the storage and regulation of calcium, to the synthesis and storage of lipids, and glucose metabolism. Besides these features, specific ER stress signaling pathways, known as the ‘unfolded protein response’, are required for maintaining ER homeostasis. ER homeostasis can be given cause for many pathological events, including protein misfolding or accumulation of mutant protein, which can lead to ER stress. In this review, unfolded protein response of the endoplasmic reticulum and diseases associated with unfolded protein response are discussed.

Keywords: Endoplasmic reticulum, RER, SER, UPR, ER stress

ÖZET

Endoplazmik retikulum (ER), sekretuar yolağın ilk kompartmanı olup eritrosit ve sperm hücreleri gibi oldukça özelleşmiş ökaryotik hücreler hariç büyük ölçüde tüm hücrelerde bulunan, çift katmanlı membranöz intraselüler bir organeldir. ER birçok hüresel fonksiyona dahil olmaktadır. Hüresel proteinlerin yaklaşık 1/3’ünün üretiminde ve katlanmasında görev alıp hüresel homeostazın devamlılığını sürdürmekle görevlidir. Protein üretim fabrikası gibi çalışması yanında, Ca⁺² depolama ve düzenleme, lipit üretme ve depolama ve glikoz metabolizması işlemlerine de dahil olmaktadır. Bu görevlerin yanında ER homeostazını sürdürebilmek için, ER stres sinyal yolları olan “Katlanmamış Protein Cevabı” ile hücre homeostazı sağlanmaya çalışılır. ER homeostazı, hatalı ya da katlanmamış protein katlanması ve mutant protein birikmesinin dahil olduğu birçok patolojik olayla ilişkili olarak ER stresine sebebiyet verebilmektedir. Bu derlemede endoplazmik retikulumun katlanmamış protein cevabı ve katlanmamış protein cevabı ile ilişkili hastalıklar tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Endoplazmik retikulum, GER, DER, UPR, ER stresi

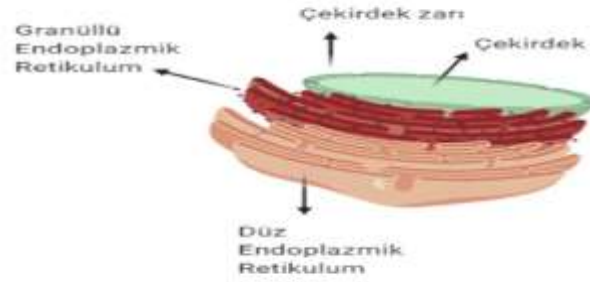
Giriş

Endoplazmik retikulum (ER) ökaryotik hücrelerde bulunan en geniş organeldir ve veziküller, tüpler ve sisternalardan oluşmaktadır. ER ilk defa 1945 yılında, doku kültürü çalışmaları yapan Keith R. Porter ve arkadaşları tarafından elektron mikroskobu ile keşfedilmiş olup hücre sitoplazmasından hücre zarına doğru dantel görünümlü ağısı bir yapıda olduğu görüntülemişlerdir. Bu dantel görünümlü ağısı yapıyı, hücrenin ektoplazmasında görülmediği için plazma içi ağı anlamına gelen “Endoplazmik Retikulum” olarak adlandırmışlardır¹. ER zarının kalınlığı 50-60 Å kadardır ve hücre zarından daha ince olmasına rağmen aynı yapıyı göstermektedir. ER’nin yapı ve fonksiyon olarak birbirinden farklı iki tipi bulunmaktadır. Bunlar granül içerip içermemesine göre; Düz ER (DER) ve Granüllü ER (GER) adlarını alırlar (Şekil 1). Genel olarak DER, GER’in devamı şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca DER, başlıca lipit mekanizması olmak üzere detoksifikasyon, glikojen yıkımı, kas kasılması, nöronlarda sinaps iletimi gibi birçok hayati konuda önemli rolleri bulunmaktadır²⁻⁵.

Bazık boyalarla boyandığında lümen üzerinde bulunan ribozomlar pürüzlü gözlemlendiği için bu tip ER’ler “granüllü endoplazmik retikulum” olarak adlandırılmaktadır ve hücre çekirdeğine yakın yerde lokalize



olmaktadır. GER'lerin protein sentezlenmesi ve işlenmesinde önemli görevleri bulunmaktadır. Sentezledikleri proteinleri küçük veziküllere yükleyip Golgi kompleksine taşınmasına yardımcı olmaktadır. Özellikle salgı proteinleri, plazma membranı ve lizozomal enzimlere ait glikoprotein yapımından ve denetiminden sorumludur⁶. Bazı durumlarda GER'deki sentezlenen proteinlerin katlanması esnasında hatalar oluşabilmektedir. Oluşan bu hatalar sebebiyle hataları düzeltmek adına katlanmamış protein cevabı (UPR) yolları uyarılır. Bu derleme çalışmasında, UPR yolları ve UPR ile ilişkili hastalıklar tartışılmaktadır.



Şekil 1. Granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum

Çekirdeğe yakın konuma özellikle protein sentezinden görevli olan GER, DER ise GER'in devamı şeklinde lokalize olmaktadır. ER, genel olarak hücrenin her tarafına yayılmış olarak gözlemlenir.

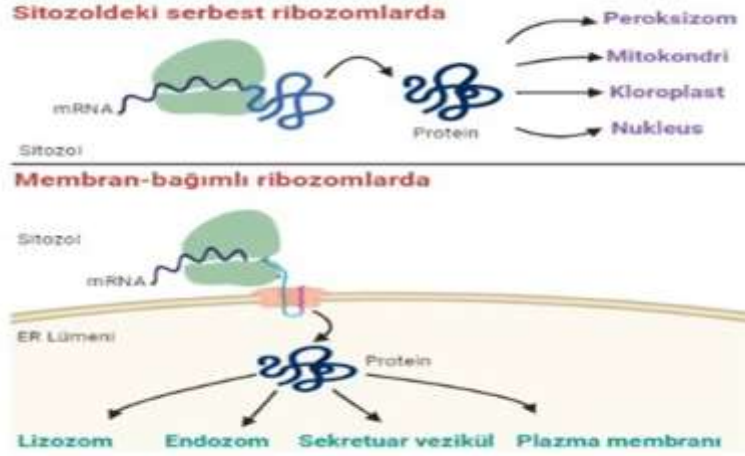
Hücre İçi Proteinlerinin Sınıflandırılması ve Granüllü Endoplazmik Retikula Hedeflenme

Ökaryotlarda proteinler, henüz daha translasyonla sentezlenirken ilk sınıflandırılma ER'ye hedeflenme ve taşınma aşamasında gerçekleşir. Serbest ribozomlarda sentezlenen proteinler ya sitozolde kalırlar ya da nukleus, mitokondri, kloroplast ve peroksisomlara taşınırlar. Buna karşılık ER membranına bağlı ribozomlarda sentezlenen proteinler, daha translasyon sürerken ER içine geçerler. Bu proteinler ER lümenine geçiş sırasında kırılan ve Sinyal Tanıma Partikülü (STP) olarak adlandırılan bir dizi içerirler⁷. Bundan sonra proteinler ya ER lümeninde tutulurlar ya da Golgi kompleksine, oradan endozom, lizozom, plazma zarı ya da salgı vezikülleri aracılığıyla hücre dışına taşınırlar (Şekil 2).

Proteinler, ER zarına bağlı ribozomlar üzerinde sentezleri sürerken ko-translasyonel translokasyon ile ER içine taşınabildikleri gibi, sitozoldeki serbest ribozomlar üzerinde post-translasyonel translokasyon ile sentez tamamlandıktan sonra ER içine alınabilmektedir. Genellikle protein sentezi sitozolde serbest olarak bulunan ribozomlarda başlar. İlk olarak 1975'de Blobel ve arkadaşları, ribozomlardaki ER'ye tutunma sinyalinin, polipeptid zincirinin amino ucundaki bir sinyal aminoasit dizisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu kısa hidrofobik özellikli sinyal dizisi ER lümenine aktarım sırasında polipeptid zincirinden kesilip uzaklaştırılır⁸. Uzaklaştırılan bu sinyal dizisi, yaklaşık 15-40 aminoasit uzunluğunda ve 7-12 hidrofobik aminoasitlik bir bölge içermektedir. STP ile birlikte ribozoma da bağlanarak translasyonun daha fazla ilerlemesini durdurur ve GER zarında bulunan STP reseptörüne bağlanarak tüm kompleksin (STP+ribozom+peptid zincir) ER'ye hedeflenmesi sağlanır. Bu hedeflenme ile kompleks ER zarı üzerindeki triple transmembran protein olan translokona tutunur⁸. Tutunma ile birlikte durdurulmuş olan translasyon devam eder ve peptid zinciri doğrudan translokona kanalı yoluyla ER zarından lümenine geçer. Translokasyon devam ettikçe sinyal dizisi sinyal peptidaz enzimi ile kesilir^{9,10}.

Bazı proteinler ise post-translasyonel translokasyonla protein sentezi tamamlandıktan sonra ER'ye hedeflenirler ve bu durumda proteinlerin ER'ye aktarılması için STP gerekli değildir. Bu hedeflenme için polipeptid zincirin sinyal dizileri ER üzerindeki translokona ile ilişkili farklı reseptör proteinler olan

Sec62/63 kompleksi tarafından tanınır. Translokona girebilen ve sitozolde bulunan Isı Sıcaklık Proteinleri (Hsp)-70 ve Hsp-40 şaperonları, polipeptid zincirlerini katlanmamış konformasyonda sabit tutarlar ve proteini ER'ye hedeflerler. Hsp-70 şaperonu ya da diğer adıyla Binding İmmunoglobulin Protein (BİP), polipeptidi, kanaldan ER lümeni içine çekmek için görevlidir¹⁰.



Şekil 2. Proteinlerin sınıflandırılması

Hücre içi proteinler sentezlendikleri yere göre ikiye ayrılırlar: 1-Sitozoldeki serbest ribozomlardaki proteinler, 2-Membran-bağımlı ribozomlarda sentezlenen proteinler. Sitozoldeki serbest ribozomlarda sentezlenen proteinler, nukleustan çıkan mRNA'nın serbest ribozoma bağlanması ile birlikte polipeptid zinciri uzamasıyla protein sentezi başlamaktadır. Diğer yandan membran-bağımlı ribozomlarda sentezlenen proteinlerin yapımı, özel bir diziyeye sahip mRNA'nın, bu diziyi tanıyan ribozomlarca tutulup ER lümenine yönelmesi ve ER zarındaki translokona bağlanması ardından bir dizi işlemler sonucunda gerçekleşir.

Granüllü Endoplazmik Retikulumda Protein Katlanması ve İşlenmesi:UPR Öncesi Denetim

Translasyon sırasında katlanmamış polipeptid zincirleri ER zarından lümenine aktarılır. Bu polipeptidler üç boyutlu yapılarını, katlanmayı düzenleyen şaperonlar yardımıyla ER'de kazanırlar. Katlanmada başlıca görevli olan BİP, katlanmamış polipeptid zincirine, polipeptidin uzaması sırasında zardan lümenine geçerken bağlandığı düşünülmektedir¹¹. Doğru katlanmış proteinler, BİP ve diğer şaperonlardan ayrılıp Golgi kompleksine aktarılırlar. Hatalı katlanmış veya katlanamamış proteinler UPR kontrol mekanizması yollarına aktarılır¹².

Protein katlanma ve işlenmesi sırasında proteinlerin sistein birimlerinin yan zincirlerinde disülfid bağları kurulması oldukça önemli bir olgudur. Sitozole karşın ER lümenindeki oksitleyici ortam, yeni sentezlenen proteinde disülfid bağlarının oluşumunu destekler. Disülfid bağ oluşumu, Protein Disülfid İzomeraz (PDI) enzimiyle gerçekleşmektedir¹³.

Polipeptidler, ayrıca translasyon aşamasında uzarken ER zarından lümenine geçişinde asparajin birimlerine oligosakkarit birimleri eklenir¹². Oligosakkarit (N-bağlantılı glikan), ER zarındaki lipit taşıyıcı dolikol üzerinde sentezlenir ve zara bağlı enzim oligosakkarit transferaz tarafından, Asn-X-Ser ya da Asn-X-Thr ortak dizisinde bulunan asparajin birimine aktarılır. N-bağlantılı glikan motifinin en ucunda 3 glikoz, ardından 9 mannoz ve sonrasında 2 N-Asetilglukozamin bulunmaktadır. Bu 3-9-2'lik glikan motifi, proteinin kalite kontrolü için oldukça önemli bir paterndir.

Granüllü Endoplazmik Retikulumda Proteinlerin Kalite Kontrolü ve ER Stresi

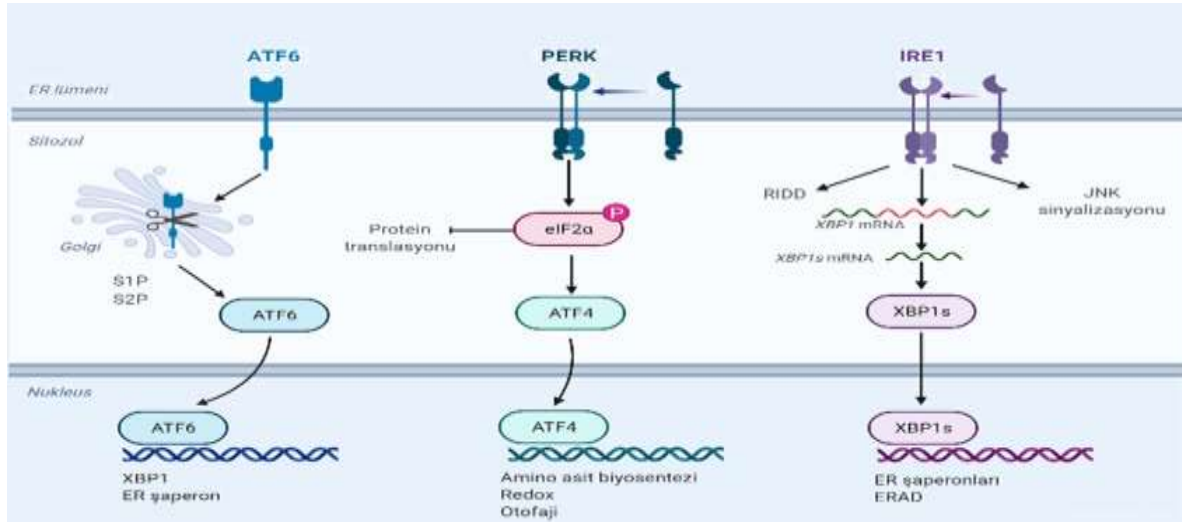
Sentezlenen proteinlerin birçoğu doğru katlanamadıklarından hızla yıkıma uğrar. Yanlış katlanmış proteinler ubikuitin proteozom yolağında yıkılmak üzere ER'den sitozole aktarıldıkları ER-ilişkili degradasyon (ERAD) yolağıyla ortadan kaldırılırlar¹⁴. Bu yolda şaperonlar ve protein işleme enzimleri yanlış katlanmış proteinlerin tanınmasından sorumludurlar. Kalneksin ve kalretikülün, ERAD yolağında rol oynayan önemli iki şaperondur¹⁵. Bu iki şaperon, ER lümeninde bulunan yanlış katlanmış proteinlerin 3-9-2'lik paterni ve kısmen işlenmiş olan proteinleri tanır. Proteinin tam ve doğru katlandığını kontrol eden ve protein katlanma algılayıcı molekül olan glikoz düzenleyici protein (Grp78) tarafından tanınması sağlanır. Grp78, monomerik veya dimerik formdadır ve 78 kDa'dur. Oligomerik form depo, monomerik formu ise şaperon görevi görmektedir. Grp78, ER haricinde nukleus ve mitokondride de bulunmaktadır¹⁶⁻¹⁸. Proteinin ER'ye translokasyonunun düzenlenmesi, protein katlanmasının sağlanması, kalsiyum bağlanması, apoptozun düzenlenmesi, protein kalite kontrolünün sağlanması, protein yıkılmasının sağlanması Grp78'in başlıca görevleridir. Ayrıca ER'de kalsiyum miktarının azalması ve glikozillenmemiş proteinlerin birikmesi gibi stres durumlarında, hücre yaşamının sürdürülmesinde Grp78 kritik rol oynamaktadır¹⁹⁻²¹. Proteinin katlanma kalite kontrol mekanizmasında yer alan önemli bir diğer PDİ enzimi olan ERp57, hatalı katlanmış proteinin N-bağlantılı glikan motifinin ucundaki 3 glikoz molekülünün koparılmış halini tanıyarak hatalı proteine bağlanır.

Protein katlanma kalite kontrol mekanizması denetimi sırasında eğer Grp78 proteini tanır ve protein, doğru katlanmış onayını alırsa ER'yi terkeder ve Golgi kompleksine hedeflenir. Ancak protein doğru katlanmamışsa, bir başka katlanma algılayıcı molekül olan Grp94, proteine tekrar glikoz birimi ekler ve ardından kalneksin ve kalretikülün ile yeniden birleşmesini sağlar. Yani Grp94 şaperonu, proteine ikinci bir şans verilir. Bu önemli şaperon Grp94, dimerik yapıda olup 94 kDa ağırlığındadır ve ER'de en fazla bulunan proteindir^{16, 22}. Protein katlanmasının sağlanması ve eğer katlanamayan proteinler varsa yıkıma gönderilmesi Grp94'ün başlıca görevleridir. Bunların dışında ayrıca kalsiyum bağlanması, apoptozun düzenlenmesi, immünite (antijen sunumu) gibi hücre içi olaylarda rol oynar²².

İkinci şans Grp94 molekülü tarafından verilen protein, eğer halen doğru katlanmamışsa, protein ERAD yolağına hedeflenir. Yanlış katlanmış protein, oligosakkaritlerden mannoz birimlerini ayıran ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 1 (EDEMI) adında bir enzim tarafından tanınır ve mannoz proteinlerin koparılmasını sağlayarak kalneksin veya kalretikülünin geri gönderilmesini önler ve böylece yanlış katlanmış proteinler ubikuitin ligaz aktivitesiyle bir transmembran kompleksine aktarılır ve proteozomda yıkıma gönderilir²³.

Endoplazmik retikulumun protein katlama kapasitesi ile hücre fizyolojik ihtiyaçlarını karşılayabilmek için katlanmamış protein düzeyi sürekli olarak izlenir. Bu izlem, ER içerisinde katlanmamış protein birikimi ile aktive olan "katlanmamış protein cevabı" (UPR) yolları ile düzenlenir²⁴. Genel olarak bir hücrenin stresi anlayıp cevap vermesi ve stresi yenmesi homeostazın sağlanması için gereklidir. Glikozilasyon inhibisyonu ve kalsiyum homeostazının bozulması, enfeksiyon, genetik mutasyon, besin eksikliği, hipoksi gibi ekzojen ya da endojen kaynaklı bir çok stres nedeni vardır^{25, 26}. Hücre ER stresine karşı cevap oluşturup homeostazı sağlamak için UPR yolağını kullanmaktadır. ER, lümeninde birikmiş ve katlanmamış proteinlerin katlanmasını sağlamak için kapasitesini artırır. Katlanmaya destek olan şaperon gibi yardımcı moleküllerin sentezini artırılır. Yanlış katlanan proteinler düzeltilemezse, ER yükünü azaltmak için proteinleri yıkıma gönderir. Hücre bunlara rağmen adaptasyonu sağlayamazsa çevre dokuya zarar vermemesi için apoptoza yönlendirilir. Böylece sentezlenen proteinleri doğru katlanamayan hücreler ortadan kaldırılmış olur²⁷. Bu olayların tümü UPR yollarının uyarımı sonucunda gerçekleşir.

Günümüze kadar memeli hücrelerinde UPR yolağının uyarılmasından, ER lümenindeki katlanmamış proteinler tarafından aktive edilen, ER zarına yerleşik üç sinyal molekülü keşfedilmiştir: İnositol gerektiren kinaz 1 (IRE1), aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) ve protein kinaz RNA benzeri ER kinaz (PERK)(Şekil 3)^{28, 29}. Bu üç sinyal molekülünün odakta olduğu UPR yollarıyla katlanmamış ya da hatalı katlanan proteinlere karşı hücre homeostazı düzenlenmektedir.



Şekil 3. UPR yolları

Katlanmamış Protein Cevabında (UPR) 3 farklı yolak tanımlanmıştır. Soldan sağa doğru ilk yolak, ATF 6 yolağında normalde Grp78 ile kompleks halde bulunan ATF 6, ER lümeni içinde çok fazla katlanmamış protein olduğunda Grp78 kompleksten ayrılır ve tek başına kalan ATF 6 proteini Golgiye geçer. Golgide önce S1P, ardından S2P tarafından kesilmesi ardından nukleusa geçip ER şaperonlarının yapımını arttırmada yardımcı olur. İkinci yolda ise ER lümeni içinde ATF 6 yolağında olduğu gibi çok sayıda katlanmamış protein olduğunda, serin treonin kinaz olan PERK eIF2 α 'yı fosforilleyerek protein yapımının baskılanması ile protein yapımını bir bakıma yavaşlatarak katlanmamış protein cevabı oluşturur. Üçüncü yolda ise yine katlanmamış protein artışı durumunda ER membranında bulunan serin treonin kinaz aktivasyonu ile lümen içerisinde, kinazlara yakın yerde konumlu XBP1 mRNA'ların kırılmasını sağlayarak XBP1s'in nukleusa ulaşip şaperon yapımını uyararak strese yanıt verirler. Bu yolağın JNK sinyal yolağını da aktive ederek apoptoza götürebildiği gibi, RIDD üzerinden de transkripsiyonu yavaşlatarak ER'nin fazla katlanmamış proteinle yüklenmesine engel olarak strese yanıt verebilmektedirler (ATF 6; Aktive edici transkripsiyon faktörü 6, ATF4; Aktive edici transkripsiyon faktörü 4, eIF2 α ; ökaryotik başlama faktörü 2 alfa, IRE1; İnositol gerektiren kinaz 1, JNK; c-Jun N-Terminal Kinaz, X bağlanma proteini 1, PERK; Protein kinaz RNA benzeri-endoplazmik retikulum kinaz, RIDD; IRE1 bağımlı mRNA'nın parçalanması işlemi, S1P; Site 1 proteaz, S2P; Site 2 proteaz, XBP1; X-box bağlayıcı proteini 1).

UPR SİNYAL YOLAKLARI

İnositol Gerektiren Kinaz 1 Sinyal Yolağı

Bu yolda IRE1'in aktivasyonu, ER membranının sitozolik yüzeyinde X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1) transkripsiyon faktörü kodlayan mRNA'nın kırılması ve bunun sonucunda da yolağın aktivasyonuna yol açar. Bunu takiben bir transkripsiyon faktörü olan XBP1, aralarında şaperonlar, lipid sentezi enzimleri ve ERAD proteinlerinin bulunduğu, UPR'de görevli proteinlere ait genlerin ekspresyonunu uyarır³⁰.

Bir transmembran protein olan IRE1, sitoplazmik endoribonükleaz ve kinaz aktivitesine sahiptir. Lümeneye bakan kısmı PERK ile benzer olup iki formu vardır. IRE1'in alfa formu tüm hücrelerde bulunurken beta formu barsak hücrelerinde bulunmaktadır³¹. IRE1, diğer UPR yollarında olduğu gibi Grp78 ile beraberken inaktiftir. ER stresi sırasında Grp78'in ayrılmasıyla dimerize olur ve otofosforillenir. Aktif haldeki IRE1'in RNaz aktivitesiyle, mRNA XBP1'den 26 nükleotid uzaklaştırır ve oluşan kırılmış XBP1 mRNA transkripsiyona uğrayarak transkripsiyon faktörüne dönüşür. Yeni oluşan bu transkripsiyon faktörü, ER şaperonlarının ve PDİ gibi katlanmaya yardımcı olan enzimlerin upregulasyonuna neden olur³². XBP1 mRNA normalde sitoplazmada bulunur, ancak kırılmamış haldedir³³.

Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 6 Sinyal Yolağı

İkinci UPR sinyal yolak molekülü ATF 6, bir transkripsiyon faktörüdür. Normal koşullarda ER membranında Grp78 ile beraber inaktif ve yoğun bir şekilde bulunmaktadır. ER stresi oluşumu durumunda yani lümeninde birçok katlanmamış protein bulunduğu zaman, Grp78 lümeneye, katlanmaya yardımcı olmak için

gönderilirken ATF 6 ise uyarılarak post transkripsiyonel modifikasyona uğramak için Golgi kompleksine geç eder. Kısaca Golgi kompleksinde kırılarak aktifleşen ATF 6 sitozolde serbestleşir ve nukleusa geçerek UPR'de görevli genlerin ekspresyonunu uyarır³⁴.

Golgiye post transkripsiyonel modifikasyon için gönderilen ATF 6 site1 proteazla (S1P) etkileşerek kırılmaya uğrar. Daha sonra site2 proteaz (S2P) tarafından kırılan ATF 6 nukleusa gönderilir. Grp78, Grp94 gibi ER şaperonlarının ekspresyonunu artırır. Sonuç olarak bu yolak sayesinde, bu şaperon proteinlerin sentezi artırılır ve ER katlama kapasitesi yükselerek strese karşı korunma sağlanmaya çalışılır³⁵⁻³⁷.

Protein Kinaz RNA Benzeri ER Kinaz Sinyal Yolağı

Bir diğer UPR sinyal yolak molekülü PERK, ökaryotik translayon başlatıcı faktör 2α (eIF2 α) olan eIF'yi fosforilleyerek baskılayan, ER membranında lokalize olan Tip 1 transmembran serin treonin kinazdır. Normal şartlar altında Grp78 ile beraber bulunması molekülün inaktif monomerik durumda kalmasını sağlar^{36,38}. ER kapasitesini aşan protein katlama yüküyle veya stresle karşılaştığı zaman, Grp78 lümeneye katlanmaya yardımcı olması için gönderilirken, PERK homodimerize olarak fosforillenir. Aktive olan PERK, daha sonra eIF2 α 'yı fosforiller. Fosforillenen eIF2 α , genel translayonu hücre içinde durdurur. Ancak bazı seçilmiş proteinlerin translayonu devam eder ve miktarları artar³⁹. Translayonun inhibe olması sonucu kısa ömürlü proteinler hücreden temizlenir. En tipik örnek siklin D'dir. ER stresi sırasında bu proteinin yokluğu memeli hücrelerinin G1 fazında kalmasına yol açar⁴⁰⁻⁴².

Bu sinyal yolağındaki bir diğer etkili aktör, nuclear factor eritroid2 related factor-2 (NFR-2), PERK tarafından fosforillenir. NFR-2, normal şartlarda sitoplazmada keap1 ile kompleks halde ve inaktifken, ER stresi sonucu fosforillenerek kompleksten ayrılıp aktifleşir ve nukleus içine giren NFR-2 antioksidan cevap elementleriyle (ARE) etkileşir^{43,44}. PERK'in doğrudan NFR-2'yi fosforillediği öne sürülse de UPR sinyalleme üzerindeki belirsizliği halen cevapsız kalmaktadır.

Katlanmamış Protein Cevabi ve Neden Olduğu Hastalıklar

Hücre içi farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda ER'nin hücre adaptasyonunu sağlamak amacıyla UPR yolları aktive olmaktadır. ER, kapasitesinden fazla yükü karşılar ve baş edemezse UPR aktive olur. Asıl amaç, hücre yaşamının devam ettirilmesi için koruyucu mekanizmaların kullanılmasıdır. Bu mekanizmada olan bir aksaklık, yolların aktif halde çalışmamasına ve yanlış katlanmış proteinlerin hücre içinde birikmesine ve dolayısıyla UPR yollarına bağlı rahatsızlıklara ve hastalıklara neden olabilmektedir. Katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikiminden oluşan hastalıkların etiolojisinde UPR'nin hangi yollarını kullandığını/kullanmadığını ve bu oluşan durumlarla nasıl başa çıkmaya çalıştığını anlamak gelecekte bu hastalıklara tedavi bulabilmek için önemli bir tedavi yaklaşımı olacağı öngörülmektedir.

Pulmoner Hastalıklar ile UPR Yolları

Pulmoner hastalıklar enfeksiyon, tütün tüketimi, asbest ve çeşitli hava kirlilikleri sebebiyle oluşabilmektedir. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner fibröz, pnömoni ve akciğer kanseri gibi çeşitli pulmoner rahatsızlıklar ve hastalıklar mevcuttur. Akciğer hücre ve dokularında özellikle sekretuar proteinlerin birikimi sonucu oluşan stres, UPR yollarını indükleyebilmektedir.

Sigara alışkanlığı ve hipoksi durumlarından kaynaklanan akciğer hastalıkları patogeneğinde ATF 6 sinyal yolağı üzerinden yetersiz şaperon ekspresyonu sebebiyle ER stresine bağlı çeşitli pulmoner hastalıklara sebebiyet oluşturmaktadır⁴⁵. Özellikle sigara tüketimi, akciğerdeki birçok proteinin geri dönüşümsüz olarak hasarına sebep olan oksidatif stres aracılığıyla protein metabolizmasında ve UPR kaskatlarındaki moleküllerin hem miktarını hem de morfolojik değişimini indüklemektedir. Bunun yanı sıra pasif içicilik olarak da adlandırılan, akut sigara dumanına maruz kalmak BiP, kalneksin, kalretikülün, ATF-6, PERK, eIF2 α gibi moleküllerin ekspresyonunda artışa neden olur. Yani, sigara ve içerdiği kimyasallar, sadece ER'ye proteinlerin yüklenmesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda ER kapasitesini de azaltmaktadır⁴⁴.

Ciddi solunum güçlüğüne sebebiyet veren bir pulmoner rahatsızlık olan KOAH'da ERAD yolunda yer alan proteinler ve UPR transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda artış gözlenmektedir. KOAH hastalarıyla

yapılan bir çalışmada hastalardan alınmış periferik kan mononükleer hücrelerde azalmış miR199a-5p ekspresyonu ile BiP, ATF6 ve sXBP1 gibi UPR yolak moleküllerinde bir artış gözlenmiştir⁴⁶. Hastaların akciğerlerinin sertleşmesine sebep vererek solunum yetmezliğine sebep olan idiyopatik pulmoner fibrozis hastalığında BiP, XBP1, IRE1 ve ATF6'nin ekspresyonunun artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁴⁷. Bu nedenlerle UPR'nin pulmoner hastalıklarda kritik olarak rol oynadığı ve ilerde tedavisi için bu proteinlerin hedef alındığı terapötiklerin başarıyla kullanılacağı öngörülmektedir.

İlk olarak 2019 Aralık ayında, Çin'in Wuhan kentinde, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid-19 pandemisi tüm dünyayı kısa sürede etkilemiştir. En ciddi semptomlarından biri göğüs ağrısının eşlik ettiği solunum yolları obstrüksiyonudur. Dünya Sağlık Örgütü, bunun bir pandemi olduğunu ilan ettiğinden beri birçok çalışma grubu, potansiyel terapötik yaklaşımların üzerine çalışmalar ve fikirler öne sürmüştür. Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 pozitif kadavralardan alınan pulmoner doku örneklerinde kontrol dokularına göre oldukça yüksek Grp78 ekspresyon varlığını göstermişler ve Grp78'in mevcut terapötik ilaçlarla hedeflenmesinin, SARS-CoV-2 enfeksiyonları sırasında oluşan konak-viral etkileşimlerini modüle edebilmek için bir tedavi seçeneği sağlayabileceği öne sürmüşlerdir⁴⁸. In vitro bir çalışma için Calu-3, Vero, HEK293, Murin 17 klon ve Caco2 hücre hatları SARS-Cov-2'nin de dahil olduğu Betacoronavirus cinsi bir model olarak kullanılan murin hepatit virus (MHV) ve SARS-CoV-2 tarafından enfekte edilmiş, ardından çeşitli kimyasallarla terapötik etkilerini UPR yolakları üzerinden değerlendirmişler⁴⁹. Bu çalışmayla UPR'nin IRE1 ve ATF6 yolakları inhibe edildiğinde, SARS-CoV-2 virüsünün ORF8 ve S proteinin yaklaşık bin kat azaldığı görülmüş ve bu veriler sayesinde UPR yolaklarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla mücadelede ümit vaat edici bir antiviral hedef olacağı öne sürülmüştür.

Kardiyovasküler Hastalıklar ve UPR Yolakları

Kardiyovasküler hastalıklar dolaşım sistemini etkileyen, kalp ve kan damar hastalıklarını içeren hastalık grubudur. Konjenital kalp hastalıkları, koroner arter hastalıklar, kalp kapağı hastalıkları ile periferik damar hastalıklarını kapsar. Dünya genelindeki tüm ölümlerin üçte biri kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle olduğu bilinmektedir⁵⁰. Kardiyovasküler hastalıklara yönelik tedavi geliştirmek için kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri, etiyolojisi çalışılmakta olup UPR sinyal yolakları ile mediatör proteinlerinin potansiyel terapötik etkisi de son zamanlarda çalışmaların odağı haline gelmiştir.

Tao ve arkadaşları yapmış oldukları deneysel bir çalışmada H9c2 kardiyomyositleri, PERK/NFR-2 inhibitörleri olan thapsigargin ve tunikamisin ile muamele edip ardından bu hücrelerin UPR yolağındaki durumu araştırmışlardır⁵¹. Bu çalışmada inhibitör uygulaması ardından otofajinin başlangıç fazında bulunan Beclin 1 proteini ile otofaji yolağındaki başka bir merkezi protein olan LC3B proteinini tespit etmişler ve ERfaji olarak adlandırılan ER kaynaklı otofajiyi göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışma ile ERfaji kaynaklı hasara uğramış kardiyomyosit hücrelerinin PERK/NFR-2 yolağındaki etkisi gösterilmiş olup bu bulguların kardiyovasküler hastalıklar için yeni terapötik strateji geliştirilmesine yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yaşlanma ile İlişkili Hastalıklar ile UPR Yolakları

Yaşlanma birçok sitolojik ve genetik nedenlerin aracılık ettiği, yaşam süresiyle doğrudan bağlantılı ya da yaşa bağlı hastalıklara sebebiyet veren fizyolojik bir süreçtir. İnsan yaşam beklentisi son yıllarda büyük ölçüde artarken, ters orantılı olarak sağlıklı yaşam süresinde benzer bir artış beklenmemektedir⁵². Bu ters orantı sebebiyle yaşlanma ve yaşlanma ile ilişkili hastalıklar araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Yaşlanma ile birlikte görme duyu sistemi de olumsuz etkilenecek, görmenin gerilemesine sebep olabilmektedir. Yapılan in vivo bir çalışmada, retina sinir hücrelerinde XBP1'in knock-out olduğu yaşlı ve genç fare modellerinde UPR'nin XBP1 yolağı çalışılmıştır⁵³. 12-14 aylık genç XBP1 knock-out farelerde, bu yaşta wild tip farelere göre önemli yapısal, işlevsel ve metabolik eksikler gösterdiği ve bu farelerin 20-24 aylık yaşlı farelerle benzer retinal nörodejeneratif kayıpları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmayla XBP1'in, UPR'nin önemli bir bileşeni olduğu ve yokluğunda ise yaşla ilişkili retinal nörodejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bir diğer in vivo rat çalışmasında, 4 ve 24 aylık ratlarda retinadaki Grp78, BiP, fosforile eIF2 α , fosforile ve aktif form ATF6, ATF4 ve Growth Arrest and DNA Damage Inducible Protein 34 (GADD34)'ün miktarlarını karşılaştırmışlardır⁵⁴. 24 aylık yaşlı retinalarda Grp78'in, genç retinalarda göre 1.2 kat daha azaldığını, yine yaşlı retinalarda fosforile ATF6'nin miktarının düştüğü buna karşılık aktif form

ATF6'nın ise 1.8 kat yükseldiğini, böylece ATF6 UPR yolağının yaşlı retinalarında aktive olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca PERK yolağının önemli komponenti eIF2 α 'nın yaşlı retinalarda genç retinalara göre 1.8 kat azaldığı, diğer yandan da ilginç bir şekilde fosforile eIF2 α 'nın altbirimi olan GADD34'ün 2.3 kat artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sayesinde yaşlanma ile retinada UPR aktivasyonu gösterilmiş olup potansiyel terapötik hedef olarak UPR yolaklarının önemi vurgulanmıştır.

Yaşlanma ile ilişkili, progresif, nörodejeneratif, hızlı hafıza kaybı ve multipl kognitif bozukluğun eşlik ettiği bir hastalık olan Alzheimer hastalığının altında yatan patolojik süreçlerin odağında UPR yolaklarının etkili olduğu bilinmektedir⁵⁵. ER stresine maruz kalan nöronal dokularda sürekli UPR yolaklarının sinyalizasyonu, beyin dokularında geri dönüşümsüz nörodejeneratif hasara neden olabilmektedir. UPR yolaklarının yeterli çalışmaması sebebiyle amiloid birikiminin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında fare ve insan kadavra beyin nöronlarında özellikle hipokampal ve piramidal nöronlarda fosforile PERK ve fosforile eIF2 α 'nın aşırı derecede arttığı gözlenmiştir⁵⁶. PERK yolağı kaskadında bulunan CCAAT/enhancer binding protein-homolog (CHOP) proteininin upregülasyonunun Alzheimer Hastalığı için bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. CHOP'un aşırı ekspresyonu reaktif oksijen türlerinin oluşmasına, oksidatif hasara, yüksek seviye amiloid- β birikimine, demir homeostazının bozulmasına, nöroinflamasyon ve nihayetinde nöronal apoptoza sebebiyet vererek Alzheimer Hastalığı patofizyolojisinde yer aldığı ileri sürülmektedir⁵⁷.

Kanser ve UPR Yolakları

Kanser, toplumda sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur ve dünyada ölüm nedeni olarak kalp damar hastalıklarının ardından ikinci sırada gelmektedir. Kanser her ne kadar tek faktörlü bir hastalık olmasa da, birçok malign tümörde protein sekresyonunun artması ve translyasyonunun düzenlenememesi ortak noktalarından biridir. Protein sekresyonu ve glikolitik aktivitelerin arttığı kanser hücrelerinde, birçok sinyalizasyon yolaklarının yanında UPR yolakları da kanser mekanizmasının çözümü ve tedavi yaklaşımları için önem oluşturmaktadır.

Melanositler, deriye rengini veren melanin pigmentlerini üretirler ve hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile deride farklı renklerde genellikle ülserasyonlu lezyonlarla karakterize melanoma kanserine neden olurlar. Melanoma kanserinde, UPR'nin en önemli şaperon proteinlerinden Grp78'in hedef alındığı tedavi yaklaşımları geliştirilmeye çalışılmaktadır⁵⁸. Grp78, tümör mikroçevresinde UPR yolaklarının aktive olması ile uyarılmakta, bu uyarımla şaperonun ekspresyonunun hedeflendiği terapötiklerin yakın gelecek için umut vaadedici olacağı düşünülmektedir.

Solid tümör mikroçevresinin oksidatif stres, hipoksi ve düşük pH gibi durumlarda UPR yolaklarının uyarılmasına ve ER stresine neden olduğu öne sürülmüştür⁵⁹. Kanser hücrelerinde onkogenler tarafından indüklenen kontrolsüz proliferasyonda UPR pro-tümörojenik etki gösterirken, bir yandan da UPR kaskadında bulunan çeşitli protein ve molekülleri aracılığıyla anti-tümörojenik rol oynadığı öne sürülmektedir⁵⁸. UPR'nin hücrede kanser durumunda hücre kaderini etkileyecek Ying-Yang ilkesini gösterdiğine inanılmaktadır⁶⁰. Kolorektal kanserlerde UPR yolaklarının, intestinal epitelyal kök hücreleri ya da kolorektal kanser hücrelerine farklılaşması üzerine yapılan bir çalışmada, PERK/eIF2 α yolağının kolon kanser kök hücrelerin farklılaşmasına ve IRE-1'in uyarımının ise kanser hücrelerinin proliferasyonunu azalttığını göstermişler⁶¹.

Hematolojik kanserler üzerine de UPR araştırmaları yürütülmüştür. Bu çalışmalarla hematolojik malignitelerde proteozom inhibitörleri ile gerçekleştirilen tedavilerin özellikle multiple myelomalarda kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir⁶². UPR'nin solid tümörlerdeki Ying-Yang ilkesi multiple myelomalarda da araştırılmıştır. Multiple myelomalarda PERK'in myeloma hücrelerinin hayatta kalması indüklenirken, ATF6'nın indirekt etkisi ile IRE1 yolağını uyararak XBP1'in multiple myeloma hücrelerini apoptoza götürdüğü ileri sürülmektedir⁶³. Bununla birlikte UPR güdümlü hayatta kalma yollarının hedeflendiği yeni terapötik stratejiler akut lösemi hastalığı için de çalışılmıştır. AMP-aktive protein kinaz (AMPK), tüm ökaryotik hücrelerde, hücre enerji ihtiyacı için gerekli bir sensör proteindir ve AMPK aktivatörü metforminin, akut lenfoblastik lösemilerde IRE-1 yolağı ve CHOP mediatörü ile UPR aracılı apoptozun hedeflendiği terapiler mevcuttur⁶⁴.

Obezite ve UPR Yolakları

Günlük yaşamda bireylerin gebelik, bebek, genç, yaşlı olma dönemleri ile kadın, erkek, yaş, genetik ve fizyolojik özelliklerine göre alması gereken günlük enerji (kalori) ihtiyaçları farklıdır. Bireylerde yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği ile obezite gelişebilmektedir. Obezite, fizyolojik olarak besinlerle alınan kalorinin harcanacak olan kaloriden fazla olması, yani bireyin günlük alması gereken kalori miktarı üzerinde beslenip hareketsiz yaşam sürdürmesi, vücutta çeşitli organ ve dokularda yağa dönüştürülüp depolanması ile tanımlanan bir tür sağlık sorunudur.

Obezite, UPR yolaklarını bozarak metabolizmada bazen geçici bazen de kalıcı rahatsızlıklara sebebiyet verebilmektedir. Obezite ayrıca artmış ektopik yağlanma ile özellikle karaciğer, kas ve pankreasta görülür. Bu dokulardaki yağlanma, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin aşırı salınmasına bağlıdır ve organ fonksiyon bozukluklarına neden olabilir⁶⁵. VLDL, karaciğerde oluşuktan sonra taşındıkları trigliseritler vücuttaki çeşitli dokulara aktarırlar, bu sürecin sonunda LDL'ye dönüşürler. ER stresinin UPR yolaklarını indüklenmesi sonucu VLDL'nin üretimiyle ektopik lipitlerde artış gözlenmektedir⁶⁶.

İnflamatuvar sitokinlerin artışı ile UV, sıcaklık gibi çevresel faktörlere karşı intraselüler ve ekstraselüler uyaranlara JNK/p38MAP kinaz sinyal yolağı aktive olarak yanıt oluştururlar. Obezite durumunda UPR yolağı ile birlikte JNK/p38MAP kinaz yolağı birlikte stimule olmaktadır. Obezite ve değişen insulin hassasiyeti ile ilişkili metabolik hastalıklarda bu sinyal yolaklarının kronik aktivasyonu ile gerçekleşir⁶⁷. Bu sebeple bu yolaklar ve bu yolaklardaki moleküller, obezitenin tedavisi için potansiyel hedef olacağı öne sürülmektedir.

Günümüzde çoğu hastalık grubu ile ilişkilendirilen UPR yolakları, özellikle hastalığa karşı olan cevabın mekanizmasındaki değişimler ile hücre içi homeostazı bozarak hastalığın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. UPR yolakları ile ilgili yapılan yayınlar arttıkça elde edilecek veriler ile klinik çalışmaların daha genişletilmesi de mümkün kılınacaktır.

Sonuç

Hücresinin en geniş organeli olan ER, hücre içi birçok konuda görev almaktadır. Çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde, UPR yolaklarının ve UPR ile ilişkili mediatör proteinlerin rol oynadığı görülmektedir. Özellikle pulmoner, kardiyovasküler, yaşlanma ile ilişkili hastalıklar, kanser ve obezite gibi birçok hastalık ve sağlık sorununun oluşum mekanizmalarında UPR ayrıntılı bir şekilde incelenmekte olup tedavide kullanılabilecek yeni ilaçların bulunması hedeflenmektedir. Bütün bu mekanizmaların daha ayrıntılı bir şekilde irdelenmesiyle birlikte, gerek in vivo gerekse in vitro çalışmaların sonuçları, bu yolak ve mekanizmaların işleyişinin keşfedilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. UPR yolaklarındaki mediatör proteinlerin ve ER şaperonlarının daha ayrıntılı ve ileri çalışmalarının, UPR yolaklarının Yin-Yang dengesinin anlaşılmasına ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesine katkı sağlayacağı tahmin edilmektedir.

Kaynaklar

1. Porter KR, Claude A, Fullam EF. A study of tissue culture cells by electron microscopy. *J Exp Med.* 1945;81:233-56.
2. Fagone P, Jackowski S. Membrane phospholipid synthesis and endoplasmic reticulum function. *J Lipid Res.* 2009;50:311-16.
3. Block BA, Imagawa T, Campbell KP, Franzini-Armstrong C. Structural evidence for direct interaction between the molecular components of the transverse tubule/sarcoplasmic reticulum junction in skeletal muscle. *J Cell Biol.* 1988;107:2587-2600.
4. Voeltz GK, Rolls MM, Rapoport TA. Structural organization of endoplasmic reticulum. *EMBO Rep.* 2002;3:944-50.
5. Flis VV, Daum G. Lipid transport between the endoplasmic reticulum and mitochondria. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* 2013;5:1-22.
6. Okeke E, Dingsdale H, Parker T, Voronina S, Tepikin AV. Endoplasmic reticulum-plasma membrane junctions: structure, function and dynamics. *J Physiol.* 2016; 594:2837-47.
7. Shao S, Hegde RS. Membrane protein insertion at the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:25-56.
8. Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chain on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *J Cell Biol.* 1975;67:835-51.
9. Auclair SM, Bhanu MK, Kendall DA. Signal peptidase I: cleaving the way to mature proteins. *Protein Sci.* 2012;21:13-25.
10. Schlosser E, Otero C, Wuensch C, Kessler B, Edelmann M, Brunisholz R et al. A novel cytosolic class I antigen-processing pathway for endoplasmic-reticulum-targeted proteins. *EMBO rep.* 2007;8:945-51.
11. Kopito RR. ER quality control: the cytoplasmic connection. *Cell.* 1997;88:427-30.

12. Bravo R, Parra V, Gatica D, Rodriguez AE, Torrealba N, Paredes F et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: Dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2013;301:215-90.
13. Ni M and Lee AS. ER chaperons in mammalian development and human diseases *FEBS Lett.* 2007;581:3641-51.
14. Brodsky JL. Cleaning Up:ER-associated degradation to the rescue. *Cell.* 2012;151:1163-67.
15. Wormald MR, Dwek RA. Glycoproteins:Glycan presentation and protein-fold stability. *Structure.* 1999;7:155-60.
16. Little E, Ramakrishnan M, Roy B, Gazit G, Lee AS. The glucose-regulated proteins (GRP78 and GRP94): Functions, gene regulation, and applications. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1994;4:1-18.
17. Hendershot LM. The ER chaperone BiP is a master regulator of ER function. *Mt Sinai J Med.* 2004;71:289-97.
18. Wang M, Wey S, Zhang Y, Ye R, Lee AS. Role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in development, cancer, and neurological disorders. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:2307-16.
19. Misra UK, Deedwania R, Pizzo SV. Activation and cross-talk between Akt, NF-kappaB, and unfolded protein response signaling in 1-LN prostate cancer cells consequent to ligation of cell surface-associated GRP78. *J Biol Chem.* 2006;281:13694-707.
20. Lee AS. GRP78 induction in cancer: Therapeutic and prognostic implications. *Cancer Res.* 2007;67:3496-99.
21. Lu G, Luo H, Zhu X. Targeting the GRP78 Pathway for Cancer Therapy. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:351.
22. Argon Y, Simen BB. GRP94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties. *Semin Cell Dev Biol.* 1999;10:495-505.
23. Maattanen P, Gehring K, Bergeron JJ, Bergeron JMM, Thomas DY. Protein quality control in the ER: The recognition of misfolded proteins. *Semin Cell Dev Biol.* 2010;21:500-11.
24. Bernales S, Papa FR, Walter P. Intracellular signaling by the unfolded protein response. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:487-508.
25. Lai ED, Teodoro T, Volchuk A. Endoplasmic reticulum stress: Signaling the unfolded protein response. *Physiology (Bethesda).* 2007;22:193-201.
26. Kapoor A, Sanyal AJ. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response. *Clin Liver Dis.* 2009;13:581-90.
27. Conn KJ, Gao WW, Ullman MD, McKeon-O'Malley C, Eisenhauer PB, Fine RE et al. Specific up-regulation of GADD153/CHOP in 1-methyl-4-phenyl-pyridinium-treated SH-SY5Y cells. *J Neurosci Res.* 2002;68:755-60.
28. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:519-29.
29. Brecker M, Khakhina S, Schubert TJ, Thompson Z, Rubenstein RC. The Probable, possible, and novel functions of ERp29. *Front Physiol* 2020;11:574339.
30. Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol Cell Biol.* 2003;23:7448-59.
31. Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. *J of Clin Invest.* 2002;110:1383-88.
32. Liu CY, Schroder M, Kaufman RJ. Ligand-independent dimerization activates the stress response kinases IRE1 and PERK in the lumen of the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 2000;275:24881-85.
33. Calfon 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;415:92-96.
34. Yoshida H, Okada T, Haze K, Yanagi H, Yura T, Negishi M et al. Endoplasmic reticulum stress-induced formation of transcription factor complex ERSF including NF-Y (CBF) and activating transcription factors 6alpha and 6beta that activates the mammalian unfolded protein response. *Mol Cell Biol.* 2001;21:1239-48.
35. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature.* 2008;454:455-62.
36. Naidoo N. ER and aging-Protein folding and the ER stress response. *Ageing Res Rev.* 2009;8:150-9.
37. Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem.* 2005;74:739-89.
38. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest.* 2002;110:1389-98.
39. McQuiston A, Diehl JA. Recent insights into PERK-dependent signaling from the stressed endoplasmic reticulum. *F1000Res.* 2017;6:1897.
40. Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: Coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev.* 1999;13:1211-33.
41. Scheuner D, Song B, McEwen E, Liu C, Laybutt R, Gillespie P et al. Translational control is required for the unfolded protein response and in vivo glucose homeostasis. *Mol Cell.* 2001;7:1165-76.
42. Huang RF, Huang SM, Lin BS, Wei JS, Liu TZ. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells. *Life Sci.* 2001;68:2799-811.
43. Düzgün A, Alaçam H, Okuyucu A. Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı. *J Exp Clin Med.* 2012;29:95-100.
44. Dickens JA, Melzer E, Chambers JE, Marciniak SJ. Pulmonary endoplasmic reticulum stress- scars, smoke and suffocation. *FEBS J.* 2019;286:322-41.
45. Aghaei M, Dastghaib S, Aftabi S, Aghanoori MR, Alizadeh J, Mokarram P et al. The ER Stress/UPR axis in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Life (Basel).* 2020;11:1.
46. Hassan T, Carroll TP, Buckley PG, Cummins R, O'Neill SJ, McElvaney NG et al. miR-199a-5p silencing regulates the unfolded protein response in chronic obstructive pulmonary disease and α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:263-73.
47. Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302:721-29.

48. Puzyrenko A, Jacobs ER, Sun Y, Felix JC, Sheinin Y, Ge L et al. Pneumocytes are distinguished by highly elevated expression of the ER stress biomarker GRP78, a co-receptor for SARS-CoV-2, in COVID-19 autopsies. *Cell Stress Chaperones*.2021;26:859-68.
49. Echavarría-Consuegra L, Cook GM, Busnadiego I, Lefèvre C, Keep S, Brown K et al. Manipulation of the unfolded protein response: A pharmacological strategy against coronavirus infection. *PLoS Pathog*. 2021;17:e1009644.
50. Al-Mallah MH, Sakr S, Al-Qunaibet A. (2018). Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease prevention: an Update. *Curr Atheroscler Rep*.2018;20:1.
51. Tao T, Wang J, Wang X, Wang Y, Mao H, Liu X. The PERK/Nrf2 pathway mediates endoplasmic reticulum stress-induced injury by upregulating endoplasmic reticulophagy in H9c2 cardiomyoblasts. *Life Sci*. 2019;237:116944.
52. Li Z, Zhang Z, Ren Y, Wang Y, Fang J, Yue H et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22:165-87.
53. McLaughlin T, Falkowski M, Park JW, Keegan S, Elliot M, Wang JJ, et al. Loss of XBP1 accelerates age-related decline in retinal function and neurodegeneration. *Mol Neurodegener*. 2018;13:16.
54. Lenox AR, Bhootada Y, Gorbatyuk O, Fullard R, Gorbatyuk M. Unfolded protein response is activated in aged retinas. *Neurosci Lett*. 2015;609:30-35.
55. Gerakis Y and Hetz C. Emerging roles of ER stress in the etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. *FEBS J*. 2018;285:995-1011.
56. O'Connor T, Sadleir KR, Maus E, Velliquette RA, Zhao J, Cole SL et al. Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. *Neuron*. 2008;60:988-1009.
57. Li Y, Guo Y, Tang J, Jiang J, Chen Z. New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014;46:629-40.
58. Eigner K, Filik Y, Mark F, Schütz B, Klambauer G, Moriggl R et al. The unfolded protein response impacts melanoma progression by enhancing FGF expression and can be antagonized by a chemical chaperone. *Sci Rep*.2017;7:17498.
59. Obacz J, Avril T, Rubio-Patino C, Bossowski JP, Igarria A, Ricci JE et al. Regulation of tumor-stroma interactions by the unfolded protein response. *FEBS J*. 2017;286:279-96.
60. Zhang Q, Stovall DB, Inoue K, Sui G. The oncogenic role of Yin Yang 1. *Crit Rev Oncog*. 2011;16:163-97.
61. Spaan CN, Smit WL, van Lidde de Jude JF, Meijer BJ, Muncan V, van den Brick GR et al. Expression of UPR effector proteins ATF6 and XBP1 reduce colorectal cancer cell proliferation and stemness by activating PERK signaling. *Cell Death Dis*.2019;10:490.
62. Ito S. Proteasome inhibitors for the treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020;12:265.
63. White-Gilbertson S, Hua Y, Liu B. The role of endoplasmic reticulum stress in maintaining and targeting multiple myeloma: a double-edged sword of adaptation and apoptosis. *Front Genet*.2013;4:109.
64. Trucco M, Barredo JC, Goldberg J, Leclerc GM, Hale GA, Gill J et al. A phase I window, dose escalating and safety trial of metformin in combination with induction chemotherapy in relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia: Metformin with induction chemotherapy of vincristine, dexamethasone, PEG-asparaginase, and doxorubicin. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27224.
65. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Can J Kidney Health Dis*.2017;4:2054358117698669.
66. Gruffat D, Durand D, Graulet B, Bauchart D. Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. *Reprod Nutr Dev*. 1996;36:375-89.
67. Hotamisligil GS, Davis RJ. Cell signaling and stress responses. *Cold Spring Harb Perspect Biol*.2016;8:a006072.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Figen Abatay Sel
 İstanbul Üniversitesi
 İstanbul Tıp Fakültesi
 Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
 İstanbul, Turkey
 e-mail: figen.abatay@gmail.com

Geliş tarihi/ Received:18.08.2021

Kabul tarihi/Accepted:27.12.2021