

BÖLÜM 2

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ VE APOPİTOZ

Emel ÖZTÜRK¹

GİRİŞ

Endoplazmik retikulum (ER), hücrede yapılan tüm proteinlerin üçte birinden fazlasının sentezinde, yapısal olgunlaşmasında ve katlanmasında önemli bir rolü vardır. Özellikle, ER’de, plazma zarında, lizozomlarda ve Golgi aygıtında bulunması hedeflenen hemen hemen tüm proteinler, ER zarına bağlı ribozomlarda çevrilir ve ER lümenine gönderilir. Bununla beraber, nihai olarak hücreden salgılanan proteinlerin çoğu, yolculuklarına ER’de başlar. ER’ye hedeflenen proteinler, hala ribozomlarda sentezlenirken onları ER zarına yönlendiren bir N-terminal sinyal dizisine sahiptir. Bu proteinler, translokon kompleksi boyunca eş-dönüştürücü olarak yer değiştirir, bunun üzerine, polipeptidin çevirisi tamamlanırken sinyal dizisi bir proteaz tarafından çıkarılır. ER lümenine girdikten sonra, proteinler benzersiz üç boyutlu şekillerine katlanmalı ve glikosilasyon ve disülfid bağı oluşumu dahil olmak üzere çeşitli translayon sonrası modifikasyonlardan geçmelidir. Ayrıca, ER’nin iyonik ve elektronik ortamı, bu protein katlama aktiviteleri için idealdir. Sitozol ile karşılaştırıldığında, ER çok daha yüksek bir kalsiyum konsantrasyonu ve daha oksitleyici bir redoks potansiyelini korur (Tu & ark, 2000). Hücreler, ER’nin benzersiz ortamını ve işlevlerini korumak için büyük miktarda enerji harcar. Şaperonlar, diğer proteinlere bağlanır ve onların nihai doğal konformasyonlarına giden yolda enerjik olarak elverişsiz bükülmeler ve dönüşlerden uzaklaşmasına yardımcı olur. Genellikle, protein katlanması, glikozilasyon işlemi yoluyla şekerlerin proteinler üzerine kovalent eklenmesini ve kırılmasını da içerir. Ayrıca, bu enzimatik süreçler, salgı proteinlerinin, salgı yolunda daha aşağı akışta trafikten önce ER’de uygun şekilde katlanmasını, modifiye edilmesini ve multiprotein kompleksleri halinde birleştirilmesini sağlar (Schroder & Kaufman, 2005).

Bu protein katlama makinelerinin çabalarına rağmen, ER’ye yer değiştiren birçok protein için uygun katlama için başarı oranı oldukça düşüktür (%20’nin altında). Salgı yolunun proteinleri genellikle önemli sinyal rollerine aracılık ettiğinin-

¹ Arş. Gör. Dr., Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD., emelozturk@harran.edu.tr

den (örneğin, hücre yüzeyi reseptörleri, taşıyıcılar veya polipeptit hormonları), tam olmayan katlanmış formlar hücre tarafından tolere edilmez ve bunun yerine sıkı kalite kontrol sistemleri tarafından bertaraf edilir (Cnop, Foufelle & Velloso, 2012). ER ile ilişkili bozunma (ERAD) adı verilen bir işlemle, katlanmamış proteinler, 26S proteazomu tarafından daha sonra her yerde bulunma ve bozunma için sitozole çıkarılır. Sonuçta bu, önemli proteinlerin eksikliğine ve hizmet ettikleri fonksiyonların kaybına yol açabilir. Ayrıca, tek bir protein için katlanma etkinliği, onu kodlayan gende kalıtsal bir mutasyonun varlığı nedeniyle daha da tehlikeye girebilir. Örneğin, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisindeki (CFTR) spesifik mutasyonlar, ER içinde katlanmasında sorunlara neden olarak, normalde klorürü epitel dokuları arasında taşıyan bu temel iyon kanalının tükenmesine ve yaşamı tehdit eden hastalık kistik fibrozisine yol açar (Sano & Reed, 2013).

ER içindeki proteinleri katlama kapasitesi, hücre tipleri arasında büyük farklılıklar gösterir. Yüksek protein yükleri salgılama potansiyeline sahip hücreler, büyük, iyi gelişmiş bir ER içerdikleri için bunu yapabilirler. Örneğin, endokrin pankreasın her bir β -hücresi dakikada bir milyon insülin molekülünü sentezleme ve salgılama yeteneğine sahiptir; insüline dirençli durumlarda, bu muazzam protein sentetik yükü daha da artar. Buna karşılık, rutin olarak büyük protein yükleri salgılamayan hücreler, sınırlı protein katlama kapasitesine sahip nispeten küçük bir ER'yi koruyarak kaynakları korur (Sano & Reed, 2013).

ER'lerinin boyutundan bağımsız olarak, hücreler salgılama kapasitelerinin sınırlarına yakın çalışırlar ve sıklıkla ER protein katlaması yüklenen iş yükünün kapasitesini aştığı koşullarla karşılaşılırlar. ER proteini katlama kapasitesi aşıldığında, hücrelerin ER stresi (ERS) yaşadığı söylenir. Çok çeşitli hücresel bozukluklar, ER'de protein katlanmasının etkinliğini bozabilir ve bu organel içinde besin yoksunluğu, hipoksi, ara katlanma formlarını stabilize eden veya agregasyona ve kayıplara neden olan salgılanan proteinlerdeki nokta mutasyonları dahil olmak üzere yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olabilir. Nöronlar gibi diğer hücrelerde, katlanma kusurlu salgı proteinlerinin kronik ifadesi, protein katlama makinesine sürdürülemez talepler getirebilir ve ER stresine yol açabilir. ERS altında, salgı proteinleri organel içinde uygun olmayan şekilde modifiye edilmiş ve katlanmamış formlarda birikmeye başlar. Bu nedenle hücreler, hayatta kalmaları için bir tehdit haline gelmeden önce ERS'yi algılamak ve tepki vermek için gelişmiş bir gözetim sistemi geliştirmiştir (Sano & Reed, 2013).

ERS olarak adlandırılan süreç, protein homeostazını yeniden sağlamak için tasarlanmış, sıkı bir şekilde düzenlenmiş hücre içi sinyal iletim reaksiyonları topluluğu olan katlanmamış protein yanıtını (UPR) tetikler. UPR, IRE1 α (inositol ge-

rektiren protein-1 α), PERK (protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz) ve ATF6 (aktive edici transkripsiyon faktörü 6) adlı üç sinyal proteininin etkisi ile ayırt edilir. Fizyolojik koşullar altında, PERK ve ATF6 proteinlerinin luminal alanları, ER'de yerleşik şaperon BiP'ye (Bağlayıcı immünooglobulin Proteini) bağlıdır ve bu onları inaktif tutar. Katlanmamış proteinler ER'de biriktiğinde, biriken proteinlerin katlanmasına yardımcı olmak için bu komplekslerden BiP salınır (Kincaid & Cooper, 2007). BiP ile birlikte modüle edilen UPR modülatörleri PERK ve ATF6 ile karşılaştırıldığında, katlanmamış proteinler doğrudan ona bağlandığında IRE1 α 'nın aktive olduğu görülmektedir. Aktivasyon üzerine, PERK, IRE1 α ve ATF6, ER şaperonlarının ekspresyonunu artırarak, mRNA translasyonunu durdurarak ER'ye protein girişini inhibe ederek ve ER'den yanlış katlanmış proteinlerin retrograd taşınmasını uyarak ER'de yanlış katlanmış proteinlerin birikimini hafifleten sinyal iletim olaylarını indükler (Liu MQ, Chen & Chen, 2016). ERAD (ER destekli bozunma) adlı bir işlemle her yerde bulunma ve yok etme için sitozole dönüştürülür (Demirtas & ark, 2016).

ERS, UPR SİNYALİ VE APOPİTOZ DÜZENLEMESİ

ERS'nin kronik olarak uzadığı ve ER üzerindeki protein yükünün katlama kapasitesini büyük ölçüde aştığı koşullar altında, hücresel işlev bozukluğu ve hücre ölümü sıklıkla meydana gelir. UPR sinyal yolları arasında IRE1 α , hücre kaderini düzenleyebilen bir reostat olarak işlev gören anahtar bir moleküldür (Kapoor & Sanyal, 2009). Çeşitli çalışmalar, maya IRE1 α ER lümen alanının korunmuş çekirdeğinin yapısal çalışmaları, IRE1 α ile sentetik peptit etkileşimlerinin in vitro analizi ve bozulmamış hücreler kullanılarak gerçekleştirilen protein etkileşimi çalışmaları dahil olmak üzere, IRE1 α 'nın doğrudan katlanmamış proteinlere bağlandığı kavramını desteklemektedir (Gardner & Walter, 2011). Bu modelde, önceden inanıldığı gibi UPR'yi açıp kapatmak için BiP çok önemli değildir. Bunun yerine BiP, IRE1 α 'yı düşük stres seviyelerine karşı duyarsızlaştırır ve ER homeostazı yeniden sağlandığında IRE1 α 'nın devre dışı bırakılmasına yardımcı olarak tepki süresini stres seviyesine modüle etmek için bir zamanlayıcı görevi görür. Birkaç kanıt dizisi, IRE1 α aracılı aşağı akış sinyallesinden gelen alternatif çıktılarını, ER stresinin yoğunluğu ve uzun ömürlülüğünden büyük ölçüde etkilenen stres sırasında karşıt hücre kaderlerini (hayatta kalma veya ölüm) dikte ettiğini iddia etmektedir (Pincus & ark, 2010).

IRE1 α , bir N-terminal luminal sensör alanından, tek bir transmembran alanından ve hem protein kinaz hem de endoribonükleaz aktivitelerinden sorumlu olan C-terminal sitozolik efektörden oluşan bir transmembran proteindir (Naidoo, 2009). ER'de katlanmamış proteinlerin birikmesi, ER membranlarında IRE1 α

oligomerizasyonunu ve IRE1 α 'nın sitozolik alanının otofosforilasyonunu uyarır. RNase alanı, XBP-1 proteininin üretilmesine izin vermek için X kutusu bağlayıcı protein-1 (XBP-1) mRNA'sından bir intronu işler. Hatta, XBP-1, IRE1 α 'nın RNase aktivitesi tarafından hedeflenen tek RNA değildir. Örneğin, IRE1 α kendi mRNA'sını parçalayarak kendi ifadesini de kontrol eder. Ayrıca, IRE1 α , kaspaz ailesi hücre ölümü proteazlarının seviyelerini kontrol eden mikroRNA'ları parçalar. XBP-1 proteini, protein homeostazını eski haline getirmek ve hücre-korumayı teşvik etmek için UPR ve ERAD'da (ER destekli bozunma) yer alan birkaç genin promotörlerine bağlanır (Sano & Reed, 2013).

IRE1 α , hücre koruma işlevine ek olarak, apoptozu destekleyen stres kinazları Jun-N-terminal kinaz (JNK) ve p38 MAPK'nın aşağı akışında aktivasyona neden olan Apoptotik-Sinyal Kinaz-1'in (ASK1) aktivasyonunu da uyarır. JNK'nin apoptozu indükleyen substratları arasında, sırasıyla JNK fosforilasyonu ile inhibe edilen ve aktive edilen Bcl-2 ve Bim vardır (Kluck & ark, 1997). Ek olarak, p38 MAPK, Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak Bim ve deth receptor 5 (DR5) ekspresyonunu artırarak gen ekspresyonunda apoptozu destekleyen değişikliklere neden olan transkripsiyon faktörü CHOP (transkripsiyonel faktör C/EBP homolog proteini)'u fosforile eder ve aktive eder (Puthalakath & ark, 2007). Yakın zamanda, düzenlenmiş IRE1'e bağlı mRNA bozunmasının (RIDD) hem böcek (*Drosophila*) hem de memeli (fare) hücrelerinde ER lokalize mRNA'ları azalttığı gösterilmiştir. RIDD süreci, protein katlanmasında yer alan proteinleri kodlayan mRNA'ları seçici olarak hedefler ve bozar. RIDD sinyalleme sürecinin uzun süreli aktivasyonu, IRE1 α 'nın konformasyonel durumuna bağlı olduğu gösterilen bir süreç yoluyla hücre ölümünü destekleyebilir. IRE1 α ile aktive olan RIDD'ye aracılık eden mekanizmalar hala bilinmemektedir ve daha fazla araştırma gerektirmektedir (Hollien & ark, 2009).

ATF6, ER stresi üzerine iki proteazın etkisiyle parçalandığı Golgi bölmesine yer değiştiren bir transkripsiyonel faktördür. Serin proteaz sitesi-1 (S1P), luminal alanda ATF6'yı parçalarken, N-terminal kısmı daha sonra metalloproteaz sitesi-2 proteazı (S2P) tarafından bölünür. ATF6'nın bölünmüş N-terminal sitozolik alanı daha sonra BiP, Grp94 ve CHOP gibi hedef genleri aktive etmek için ATF/cAMP yanıt elemanlarına (CRE) ve ERS yanıt elemanlarına (ERSE-1) bağlandığı çekirdeğe yer değiştirir. Bazı hücre ve dokularda OASIS, CREB-H, Tis40 ve Luman gibi ATF6 benzeri bZIP tipi transkripsiyon faktörleri de UPR sinyal iletimine katılır (Bailey & O'Hare, 2007). İlginç bir şekilde, bir iskemi/reperfüzyon modelindeki fonksiyonel deneyler, ATF6'nın, protein disülfid bağı oluşumunu katalize eden bir ER enzimini kodlayan protein disülfid izomeraz ile ilişkili 6 (*PDIA6*) geninin ekspresyonunu indükleyerek kardiyomiyositleri koruduğunu gösterdi ve böy-

lece protein katlanmasına yardımcı oldu (Sarvani, Sireesh & Ramkumar, 2017). Ek olarak, ERS, mikro-RNA seviyelerinde TF6 aracılı değişiklikler yoluyla gen ekspresyonunu da düzenleyebilir; burada, miR-455'in ATF6 aracılı aşağı regülasyonunun, iskemi sonrası ERS'yi azalttığı gösterilen kalretikülin ekspresyonunu arttırdığı varsayılmıştır. Bu nedenle, bu düzenleme ATF6'nın kalpteki koruyucu etkilerine katkıda bulunabilir (Belmont & ark, 2012).

PERK, ERS altında mRNA translasyonunun zayıflamasından sorumlu ana proteindir ve yeni sentezlenmiş proteinlerin stresli ER bölmesine akışını önler. Bu translasyon zayıflamasına, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2'nin (eIF2a) fosforilasyonu aracılık eder. eIF2a'nın fosforilasyonu, eIF2a'nın polipeptit zincir sentezinin başlangıç fazı için gerekli olan aktif GTP'ye bağlı formuna geri dönüşümünü engeller. eIF2a'nın fosforilasyonu ayrıca aktive edici transkripsiyonel faktör 4 (ATF4) gibi UPR'ye bağlı genlerin tercihli çevirisine izin verir (Cao & Kaufman, 2012). ATF4 tarafından yönlendirilen önemli hedefler, CHOP, GADD34 (büyüme durması ve DNA hasarı ile indüklenebilir 34) ve ATF3'tür. PERK, eIF2a'nın yanı sıra nükleer eritroid 2 p45 ile ilişkili faktör 2'yi (NRF2) fosforile edebilir (Cullinan & Diehl, 2004).

UPR ile indüklenen çeşitli mekanizmalar ERS'yi hafifletmekte başarısız olursa, apoptoz için hem içsel hem de dışsal yollar aktive olabilir (Andrew, Catherine & Christopher, 2001). Hücre ölümü tepkisine dahil olanlar şunları içerir: (i) proapoptotik transkripsiyonel faktör CHOP'nin PERK/eIF2a'ya bağlı indüksiyonu; (ii) ASK1 (apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1)/JNK (c-Jun amino terminal kinaz) kinaz kaskadını uyarayan TRAF2'nin (tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktör 2) IRE1 aracılı aktivasyonu ve (iii) Bax/ ER'den Bcl2 tarafından düzenlenen Ca^{2+} salınımı. CHOP/GADD153 (büyüme durması/DNA hasarı) UPR'de yakın-sak bir rol oynar ve ERS ile indüklenen apoptoz proteininin en önemli araçlarından biri olarak tanımlanmıştır. CHOP transkripsiyon faktörünün apoptozla ilgili hedefleri arasında (i) GADD34; (ii) Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü ailesinin bir kaspaz aktive edici hücre yüzeyi ölüm reseptörü DR5 (TRAIL Reseptörü-2); ve (iii) ER'yi hiperoksidize eden ve hücre ölümünü destekleyen Erola (endoplazmik retikulum oksidoredüktaz-1). Ero1a ayrıca ER'den mitokondriye aşırı Ca^{2+} taşınmasını uyarayan ve böylece hücre ölümünü tetikleyen inositol trifosfat reseptörünü (IP_3 R) aktive edebilir (Li & ark, 2009). GADD34'ün CHOP aracılı aktivasyonu, translasyonel inhibisyonu tersine çevirerek eIF2a'nın protein defosforilasyonunu destekler. Translasyonel inhibisyonun serbest bırakılması, ER bölmesinde katlanmamış proteinlerin birikmesine katkıda bulunur ve aynı zamanda proapoptotik proteinleri kodlayan mRNA'ların translasyonuna izin verir. CHOP'un apoptozu indüklediği bir başka olası mekanizma, Bcl-2 transkripsiyonunun doğrudan inhibisyonu ve Bim ekspresyonunun indüklenmesidir (McCullough & ark, 2001).

çıkan Ca^{2+} kaçakçılığının, stres yanıtı, transkripsiyonel süreçlerin modülasyonu ve gelişim ile ilgili çeşitli hücrel yanıtı ve sinyal iletim yollarını düzenlediği iyi bilinmektedir. Örneğin, ER'den Ca^{2+} 'nın akut salınımı, esas olarak Ca^{2+} aracılı mitokondriyal hücre ölümü yoluyla hücre ölümünü destekleyen çeşitli sinyal mekanizmalarını tetikleyebilir. Tersine, ER ve mitokondrinin temas bölgelerindeki IP_3 Rs Ca^{2+} darbeleri ATP seviyelerini ve hücre sağkalımını sürdüren oksidatif fosforilasyonu destekler (Sano & ark, 2012). ER Ca^{2+} aracılı apoptozda yer alan diğer proteinler Bax ve Bak'tır. Bax'ın geçici aşırı ekspresyonu, mitokondriyal Ca^{2+} 'da bir artış ve gelişmiş sitokrom *c salınımı ile birlikte ER Ca^{2+} salınımı ile sonuçlanır. Aslında, hem Bax hem de Bak eksikliği olan hücreler, IP_3 ve diğer ER Ca^{2+} mobilize edici ajanlarla stimülasyon üzerine ER'den Ca^{2+} salınımını azaltmıştır. Ca^{2+} bağlayıcı ER şaperonu olan Kalretikulin, aynı zamanda yeni sentezlenmiş proteinlerin katlanması ve ER'nin diğer kalite kontrol yolları için anahtar bir bileşendir. Bu nedenle, ER'deki Ca^{2+} seviyelerindeki dalgalanmalar, katlama kapasitesini ciddi şekilde etkileyebilir ve hücre ölümünü tetikleyebilir. Örneğin, kalretikülin eksikliği olan embriyolardan elde edilen fibroblastlar, agonist kaynaklı Ca^{2+} salınımını bozmuştur ve bu genin embriyolarda silinmesi öldürücüdür. Özetle, Ca^{2+} dinamiklerindeki değişikliklerin sadece ER'de değil, aynı zamanda bazı ERS ile ilişkili hücre ölümü mekanizmalarında da önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Lim & ark, 2008).*

MEKK1 (MAP3K4)

Son zamanlarda, Kang ve arkadaşları, Cdk5 ve MEKK1'in, üç UPR dalından, IRE1 α , PERK ve ATF6'dan bağımsız olarak, bir *Drosophila* retinitis pigmentosa modelinde apoptozu indüklediği yeni bir sinyal yolu tanımladılar. Sinekte yapılan in vivo çalışmalar, Cdk5'in ER stresine yanıt olarak JNK sinyal yolunu aktive etmek için MEKK1'i (insan ortologu=MAP3K4) fosforile ettiğini gösterdi. Bu yolun ablasyonu, retinitis pigmentosa'nın *Drosophila* modelinde yaşa bağlı retinal dejenerasyonu geciktirdi, burada etkilenen insanların otozomal dominant alelini taklit eden bir rodopsin mutanını sinek gözünde eksprese edildi (Kang, Chung J & Ryou, 2012).

ER MEMBRAN YENİDEN ORGANİZASYONU

Varadarajan ve ark.'ndan ilginç çalışmalar, UPR'den bağımsız olarak meydana gelen, ER zarlarının çarpıcı, ancak geri dönüşümlü yeniden düzenlenmesi ile karakterize edilen yeni bir hücrel stres tepkisini ortaya çıkardılar ve bu, hücre ölümüyle sonuçlanan ER nakli ve işlevinde bozulmaya neden oldu. ER membran agregasyonu, kısmen anti-apoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri, özellikle Mcl-1 tarafından

düzenlendi. Bağlantı haritalamasını kullanarak, ER zarının yeniden düzenlenmesini indükleyen antihistaminikler, antimalaryaller ve antipsikotikler dahil olmak üzere farklı farmakolojik sınıflardan yapısal olarak çeşitli birkaç kimyasal tanımlayarak bu stres tepkisinin yaygın olarak ortaya çıktığını bildirdiler. Ayrıca, ER membran agregasyonunun patolojik sonuçlara yol açabileceğini göstermişlerdir (Varadarajan & ark, 2012).

SONUÇLAR

Hücrel stres tepkileri, normal hücre fizyolojisinin temel bir parçasıdır. Aslında, “sıkıntıya” uyum, çok hücreli organizmaların evrimini büyük ölçüde şekillendirdi ve muhtemelen çeşitli hücrel dayanıklılık mekanizmalarının ortaya çıkmasını teşvik etti. Stresin hücre ölümüyle sonuçlanıp sonuçlanmadığı, hayatta kalma veya ölüm, stresin yoğunluğu ve uzun ömürlülüğü, hücre tipi ve diğer çevresel faktörler gibi birçok farklı faktör tarafından belirlenir.

ER, hücre adaptasyonunu, hücrel esnekliği ve hayatta kalmayı sağlayan sinyal yollarını koordine etmede önemli bir rol oynayan oldukça dinamik bir organeldir. Artan kanıtlar, sayısız hastalığa ER stresine anormal hücrel tepkilerin neden olduğunu öne sürse de, ERS'nin sağlık ve hastalığındaki rolleriyle ilgili birçok soru cevapsız kalmaktadır. Hücrel adaptasyonu ve hayatta kalmayı sağlamak için hangi düzeyde UPR sinyali idealdir? ER stresine karşı adaptif ve yıkıcı UPR ve UPR olmayan yanıtlar, hastalıkların patofizyolojisinde ne ölçüde yer almaktadır? Bu ve benzer soruların net olarak cevapları için bir çok deneylere ihtiyaç vardır. Bu nedenle gerek deney hayvanları gerekse de insanlar ve hücre hatları üzerinde ERS mekanizmaları ile ilgili çalışmalar yürütülmeli ve akılda kalan cevapsız sorular netleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Andrew GR, Catherine B, Christopher SP. (2001). Education and debate, What is apoptosis, and why is it important, *BMJ*, 322(7301):1536-8. doi: 10.1136/bmj.322.7301.1536.
2. Bailey D, O'Hare P. (2007). Transmembrane bZIP transcription factors in ER stress signaling and the unfolded protein response. *Antioxid Redox Signal*, 9(12):2305-21. doi: 10.1089/ars.2007.1796.
3. Belmont PJ, Chen WJ, Thuerauf DJ, et al. (2012). Regulation of microRNA expression in the heart by the ATF6 branch of the ER stress response. *J Mol Cell Cardiol*, 52(5):1176-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.01.017
4. Cao SS, Kaufman RJ. (2012). Unfolded protein response. *Current biology*, 22(16):R622-6. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.004.
5. Cnop M, Foufelle F, Veloso LA. (2012). Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends in molecular medicine*, 18(1):59-68. doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.010.

6. Cullinan SB, Diehl JA. (2004). PERK-dependent activation of Nrf2 contributes to redox homeostasis and cell survival following endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem*, 279(19):20108-17. doi: 10.1074/jbc.M314219200.
7. Demirtas L, Guclu A, Erdur FM, et al. (2016). Apoptosis, autophagy&endoplasmic reticulum stres in diabetes mellitus. *Indian J Med Res*, 144(4):515-524. doi: 10.4103/0971-5916.200887.
8. Gardner BM, Walter P. (2011). Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. *Science*, 333(6051):1891-4. doi: 10.1126/science.1209126.
9. Hollien J, Lin JH, Li H, et al. (2009). Regulated Ire1-dependent decay of messenger RNAs in mammalian cells. *J Cell Biol*, 186(3):323-31. doi: 10.1083/jcb.200903014.
10. Kang MJ, Chung J, Ryoo HD. (2012). CDK5 and MEKK1 mediate pro-apoptotic signalling following endoplasmic reticulum stress in an autosomal dominant retinitis pigmentosa model. *Nat Cell Biol*, 14(4):409-15. doi: 10.1038/ncb2447.
11. Kapoor A, Sanyal AJ. (2009). Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response. *Clin Liver Dis*, 13(4):581-90. doi: 10.1016/j.cld.2009.07.004.
12. Kim BJ, Ryu SW, Song BJ. (2006). JNK- and p38 kinase-mediated phosphorylation of Bax leads to its activation and mitochondrial translocation and to apoptosis of human hepatoma HepG2 cells. *J Biol Chem*, 281(30):21256-21265. doi: 10.1074/jbc.M510644200.
13. Kincaid MM, Cooper AA. (2007). ERADicate ER stress or die trying. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9(12):2373-87. doi: 10.1089/ars.2007.1817.
14. Kluck RM, Martin SJ, Hoffman BM, et al. (1997). Cytochrome c activation of CPP32-like proteolysis plays a critical role in a Xenopus cell-free apoptosis system. *EMBO J*, 16(15):4639-49. doi: 10.1093/emboj/16.15.4639.
15. Li G, Mongillo M, Chin KT, et al. (2009). Role of ERO1 α -mediated stimulation of inositol 1,4,5-triphosphate receptor activity in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *J Cell Biol*, 186(6):783-92. doi: 10.1083/jcb.200904060.
16. Lim S, Chang W, Lee BK, et al. (2008). Enhanced calreticulin expression promotes calcium-dependent apoptosis in postnatal cardiomyocytes. *Mol Cells*, 25(3):390-396.
17. Liu MQ, Chen Z, Chen LX. (2016). Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 37(4):425-43. doi: 10.1038/aps.2015.145.
18. McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, et al. (2001). Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol*, 21(4):1249-59. doi: 10.1128/MCB.21.4.1249-1259.2001.
19. Nagelkerke A, Sweep FC, Stegeman H, et al. (2015). Hypoxic regulation of the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 37(6):896-905. doi:10.1002/hed.23693.
20. Naidoo N. (2009). ER and aging-protein folding and the ER stress response. *Ageing research reviews*, 8(3):150-9. doi: 10.1016/j.arr.2009.03.001.
21. Pincus D, Chevalier MW, Aragon T, et al. (2010). BiP binding to the ER-stress sensor Ire1 tunes the homeostatic behavior of the unfolded protein response. *PLoS Biol*, 8(7):e1000415. doi: 10.1371/journal.pbio.1000415.
22. Puthalakath H, O'Reilly LA, Gunn P, et al. (2007). ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim. *Cell*, 129(7):1337-49. doi: 10.1016/j.cell.2007.04.027.

23. Sano R, Hou YC, Hedvat M, et al. (2012). Endoplasmic reticulum protein BI-1 regulates Ca(2) (+)-mediated bioenergetics to promote autophagy. *Genes & Development*, 26(10):1041-1054. doi: 10.1101/gad.184325.111.
24. Sarvani C, Sireesh D, Ramkumar KM. (2017). Unraveling the role of ER stress inhibitors in the context of metabolic diseases. *Pharmacological research*, 119:412-421. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.018.
25. Schroder M, Kaufman RJ. (2005). The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem*, 74:739-89. doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.074134.
26. Tu BP, Ho-Schleyer SC, Travers KJ, et al. (2000). Biochemical basis of oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum. *Science*, 290(5496):1571-4. doi:10.1126/science.290.5496.1571.
27. Varadarajan S, Bampton ET, Smalley JL, et al. (2012). A novel cellular stress response characterised by a rapid reorganisation of membranes of the endoplasmic reticulum. *Cell Death Differ*, 19(12):1896-907. doi: 10.1038/cdd.2012.108.