

РОЛЬ ИНТЕГРИРОВАННОГО ОТВЕТА НА СТРЕСС (ИОС) В НЕЙРОПСИХИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЯХ ЦНС

© 2024 г. Н. П. Ильин^{1,2}, В. С. Никитин³, А. В. Калужев^{1,2,3,*}

¹Институт Трансляционной Биомедицины, Санкт-Петербургский Государственный Университет,
Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³Направление нейробиология, Научный центр генетики и наук о жизни,
Научно-Технологический Университет “Сириус”, Сочи, Россия

*e-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 02.08.2024 г.

После доработки 12.10.2024 г.

Принята к публикации 17.10.2024 г.

Интегрированный ответ на стресс (ИОС) представляет собой консервативный для всех эукариот механизм клеточного ответа на различные сильные стрессовые сигналы, включая гипоксию, нехватку аминокислот и глюкозы, воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума и другие. Центральным элементом ИОС является фосфорилирование эукариотического фактора инициации трансляции 2 альфа (eIF2 α). Этот процесс регулируется четырьмя киназами: PERK, GCN2, HRI и PKR, каждая из которых активируется различными стрессовыми условиями. Система ИОС играет критическую роль в поддержании гомеостаза клеток и их выживании в условиях стресса, однако ее хроническая активация может привести к дисфункции клеток и программируемой клеточной смерти. Недавние исследования показывают, что ИОС активно вовлечен в патогенез нейродегенеративных заболеваний, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, а также активируется при травматическом повреждении мозга. В то же время вклад ИОС в развитие психических расстройств, таких как депрессия, тревожные расстройства, шизофрения, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и аддикции, остается недостаточно изученным. В работе рассматриваются современные данные о роли ИОС в патогенезе психических расстройств ЦНС, а также обсуждаются возможности терапевтической модуляции системы ИОС в контексте этих заболеваний.

Ключевые слова: интегрированный ответ на стресс, нейропсихические патологии, депрессия, шизофрения, аддикция, eIF2 α , ATF4

DOI: 10.31857/S0044452924070019, **EDN:** KKFOCH

Сокращения: A β — бета-амилоид; ATF4 — активирующий транскрипционный фактор 4; BDNF — нейротрофический фактор мозга; БА — болезнь Альцгеймера; БР — биполярное расстройство; CREP — конститутивный репрессор фосфорилирования eIF2 α ; СНОР — индуцируемый повреждением ДНК транскрипт 3; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; eIF2 — эукариотический фактор инициации трансляции 2; eIF2 α — эукариотический фактор инициации трансляции 2, субъединица альфа; eIF2B — эукариотический фактор инициации трансляции, субъединица 2B; GCN2 — недерепрессируемая киназа общего контроля 2; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; HRI — гем-регулируемая ингибиторная киназа; ИОС — интегрированный ответ на стресс; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; РАС — рассеянный склероз; NMDA — N-метил-D-аспартат; PERK — PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума; PKR — протеинкиназа R; ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство; PPI — протеинфосфатаза 1; РНК — рибонуклеиновая кислота; РС — рассеянный склероз; СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина; TrkB — тирозинкиназный рецептор B (tyrosine kinase receptor B); ТПМ — травматическое поражение мозга; УРПМ — условно-рефлекторное предпочтение места; ф-eIF2 α — фосфорилированная форма эукариотического фактора инициации трансляции 2 α ; ВОП — вентральная область покрышки

ВВЕДЕНИЕ

Интегрированный ответ на стресс (ИОС)

Интегрированный ответ на стресс (ИОС, Integrated stress response, ISR) представляет собой высококонсервативный механизм клеточного ответа на стрессовые воздействия, встречающийся у всех эукариот от дрожжей до людей [1]. Ключевым событием сигнального каскада ИОС является фосфорилирование субъединицы эукариотического фактора инициации трансляции, eIF2 α (рис. 1). Известны четыре киназы, способных катализировать эту реакцию: PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума (PERK), недерепрессируемая киназа общего контроля 2 (GCN2), гем-регулируемая ингибиторная киназа (HRI) и протеинкиназа R (PKR) [2]. В ответ на внутренние и внешние стрессовые сигналы происходит активация этих киназ, сопровождающаяся фосфорилированием соответ-

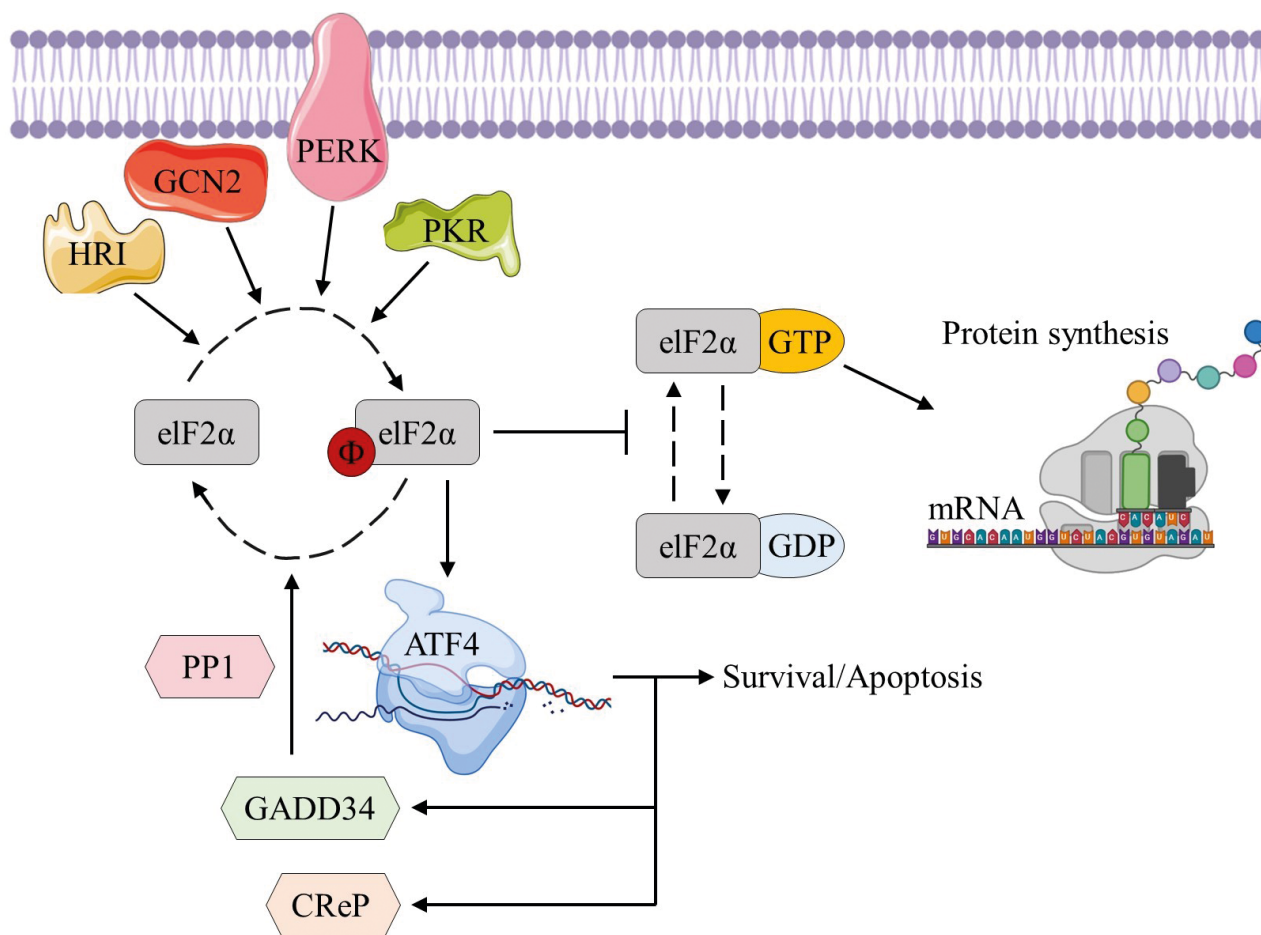


Рис. 1. Сигнальный путь интегрированного ответа на стресс (ИОС). PERK — PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума; GCN2 — недерепрессируемая киназа общего контроля 2; PKR — протеинкиназа R; HRI — гем-регулируемая ингибиторная киназа; eIF2α — эукариотический фактор инициации трансляции 2α; ATF4 — активирующий транскрипционный фактор 4; GADD34 — регуляторная субъединица протеинфосфатазы 1 15а; PP1 — протеинфосфатаза 1; CREP — конститутивный репрессор фосфорилирования eIF2α; ГТФ — гуанозинтрифосфат; ГДФ — гуанозиндифосфат.

ствующих сайтов. Например, PERK активируется в ответ на стресс эндоплазматического ретикулума, возникающий в результате накопления неправильно сложенных белков или нарушения кальциевого гомеостаза [3-5], HRI может быть активирована дефицитом железа, тепловым шоком или осмотическим стрессом [6], а GCN2 реагирует на депривацию аминокислот, ультрафиолетовое излучение и некоторые другие сигналы [7, 8]. Сигналами для активации PKR могут служить вирусная двухцепочечная РНК, цитокины, белки теплового шока и активные формы кислорода [9-11]. Таким образом, запуск ИОС происходит в ответ на широкий спектр стрессовых воздействий, общим процессом для которых является фосфорилирование указанными киназами фактора eIF2α в положении *Ser51*, с образованием ф-eIF2α.

Белок eIF2α является субъединицей комплекса эукариотического фактора инициации трансляции

2 (eIF2), в состав которого также входят β- и γ-субъединицы. Фактор eIF2 образует тройной комплекс совместно с ГТФ и инициаторной мет-тРНК, который принимает участие в инициации трансляции [12]. При этом ГТФ гидролизуетс с образованием ГДФ, после чего комплекс eIF2-ГДФ теряет связь с 40S-субъединицей рибосомы и диффундирует в цитоплазму. Для повторной активации комплекса необходим еще один фактор, eIF2B, который служит в качестве обменника нуклеотидов, способствуя замещению ГДФ на ГТФ, с образованием eIF2-ГТФ, который способен вновь участвовать в инициации трансляции.

Однако в условиях активации ИОС фосфорилирование eIF2α в положении *Ser51* приводит к тесному и необратимому связыванию eIF2 и eIF2B [13]. В таких условиях eIF2 теряет возможность образовывать тройной комплекс с ГТФ и мет-тРНК, что приводит к общему торможению трансляции

мРНК и синтеза белка в клетке. Параллельно этому, увеличивается трансляция некоторых мРНК, имеющих короткие открытые рамки считывания в 5'-некодирующей области, за счет использования альтернативных механизмов инициации трансляции [14–16]. Эти мРНК транслируются в белки, обеспечивающие реакцию клетки на воздействие стрессоров.

Среди них наиболее изучен ATF4 — транскрипционный фактор 4, регулирующий экспрессию генов, продукты которых участвуют в транспорте и биосинтезе аминокислот, метаболизме углеводов, антиоксидантной защите апоптозе и других процессах, необходимых для клеточного ответа на нарушение гомеостаза [17]. Кроме того, ATF4 способен запускать генетическую экспрессию ряда белков, участвующих в регуляции программируемой смерти клеток, ключевым из которых является про-апоптотический фактор индуцируемый повреждением ДНК транскрипт 3, также известный как CHOP [18, 19]. В целом, ИОС считается адаптивной реакцией, направленной на восстановление гомеостаза и выживание клетки, однако хроническая активация ИОС приводит к нарушению функции клетки и запуску путей программируемой смерти [1].

Важно, что активация ИОС никогда не приводит к полной остановке синтеза белка в клетке, в том числе за счет существования механизма обратной связи: ATF4 индуцирует генетическую экспрессию белка GADD34 — регуляторной субъединицы протеинфосфатазы 1, что способствует дефосфорилированию eIF2 α [19, 20]. Другой механизм обратной связи включает в себя ИОС-индуцированное увеличение уровня белка C σ eP — конститутивного репрессора фосфорилирования eIF2 α [21]. Экспериментальные данные также свидетельствуют о некотором базовом уровне активации ИОС, поскольку часть молекул eIF2 α всегда находится в фосфорилированном состоянии [22–25]. Таким образом, стрессовые воздействия лишь смещают баланс ф-eIF2 α /eIF2 α в сторону фосфорилированной формы. Более того, ИОС сигналинг может принимать участие в ряде физиологических процессов, независимых от наличия стрессоров, таких как регуляция клеточного цикла [26], метаболизм глюкозы [27] и поддержание антиоксидантной защиты [23].

Особую роль eIF2 α сигналинг играет в нервных клетках. Так, изменение отношения ф-eIF2 α /eIF2 α служит механизмом для регуляции процессов долговременной потенциации и депрессии и формирования синаптической пластичности [28–30]. Закономерна возможная роль ИОС в формировании памяти и реализации когнитивных функций [29–33]. Например, гетерозиготная мутация гена eIF2 α в положении *Ser51* (делающая невозможным

его фосфорилирование) улучшает консолидацию долговременной памяти у мышей [29], тогда как фармакологическое ингибирование дефосфорилирования eIF2 α в гиппокампе мышей снижает ассоциированную со страхом память [29, 34]. Мыши с конститутивной делецией гена eIF2 α -киназы GCN2 демонстрируют парадоксальное улучшение памяти при выполнении сложной задачи, и нарушение памяти в стандартной тренировочной парадигме [35]. Возможно, стимул-индуцированное фосфорилирование eIF2 α в дендритах и аксонах нейронов приводит к локальному подавлению синтеза белка и ATF4-опосредованному ингибированию активности фактора CREB1, который стимулирует экспрессию генов, вовлеченных в синаптическую пластичность [36]. Однако индуцированное снижение уровня мРНК ATF4 в гиппокампе мышей нарушает синаптическую пластичность и глутаматергическую функцию, в конечном итоге нарушая формирование долговременной памяти [37]. Наконец, воздействие на культуру первичных нейронов нейротрофического фактора мозга (BDNF) приводит к увеличению трансляции регуляторной субъединицы протеинфосфатазы 1 15a (GADD34) с последующим снижением уровня ф-eIF2 α и увеличением синтеза белка *de novo* [38]. Помимо участия в процессах формирования памяти у лабораторных животных, показано участие ИОС в регуляции пищевого поведения [39–41]. Например, генетическое редактирование eIF2 α в положении *Ser51* (делающее невозможным его фосфорилирование) в нейронах, экспрессирующих агути-родственный пептид, приводит к расстройству пищевого поведения и увеличению чувствительности к лептину [40].

Важность ИОС в ЦНС подтверждается также тем, что мозг является одним из наиболее восприимчивых к дисрегуляции ИОС органов [42]. Например, мутации в гене, кодирующем C σ eP (конститутивную фосфатазу eIF2 α), связаны с микроцефалией и диабетом [43], мутации в гене eIF2 α -киназы PERK ассоциированы с диабетом, дисплазией скелета и умственной отсталостью [44], а мутации в генах всех пяти субъединиц eIF2B вызывают лейкоэнцефалопатию с исчезновением белого вещества [45]. Все большее количество данных указывает на участие ИОС в патологиях ЦНС, связанных с дегенерацией нервной ткани, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона, боковой амиотрофический и рассеянный склероз, а также травматическое поражение мозга [46–50]. Например, многие характерные патологические процессы при данных заболеваниях — окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, нарушение фолдинга белка, депривация аминокислот, нарушение кальциевого гомеостаза — способны запускать ИОС посредством активации соответ-

ствующих eIF2 α -киназ [42]. В свою очередь, гиперактивация ИОС может быть одним из патологических механизмов, ответственных за дисфункцию и дегенерацию клеток нейронов и глии, и, в итоге, — за функциональные нарушения, наблюдаемые при этих заболеваниях мозга. Данные об активации ИОС в данных патологиях и ее модуляции в моделях на животных суммированы в таблице 1.

В то время как участие ИОС в перечисленных патологиях подробно описано [42, 50, 166–168], гораздо менее изучен, и поэтому нуждается в систематизации, вопрос о роли системы ИОС в наиболее распространенных психических расстройствах мозга, в том числе депрессии, тревоге, шизофрении, биполярном расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве и зависимости от

Таблица 1. Свидетельства активации ИОС в нейродегенеративных патологиях

Ответы	Ссылки
Болезнь Альцгеймера (БА)	
↑ ф-eIF2 α в различных областях мозга людей с БА	[51–58]
↑ ф-PKR в головном мозге людей с БА	[53]
↑ ф-PERK в обонятельных луковицах пациентов с БА	[56]
↓ eIF2B в головном мозге людей с БА	[51]
↓ ф-eIF2 α в головном мозге людей с БА на поздних стадиях заболевания	[59]
Распределение ф-PERK коррелирует с абnormally фосфорилированной формой тау-белка в мозге пациентов с БА	[60]
↑ ф-eIF2 α , ф-PERK, ATF4 и других маркеров ИОС в моделях БА на мышах и крысах	[51, 53–55, 61–72]
↓ ф-eIF2 α в мозге крыс после введения олигомеров A β в желудочки мозга	[73]
↓ ф-eIF2 α на ранних стадиях заболевания в модели Tg2576-трансгенных мышей	[74]
A β -пептид вызывает опосредованное PKR увеличение ф-eIF2 α в первичных нейронах мыши и в мозге обезьян	[34]
PERK-независимое ↑ ф-eIF2 α , ↓ GADD34 и снижение синтеза белка в астроцитах 3xTg-AD мышей	[75]
↑ ф-eIF2 α в клетках со сверхэкспрессией мутантного белка-прекурсора A β	[55]
↑ ф-eIF2 α в клетках нейробластомы человека после воздействия олигомеров A β	[76, 77]
↑ ф-eIF2 α в клеточной линии со сверхэкспрессией мутантного белка-прекурсора A β	[55]
Делеция гена PERK способствует улучшению синаптической пластичности и пространственной памяти в генетических моделях БА на мышах	[61]
Делеция сайта фосфорилирования eIF2 α в 5xFAD-трансгенных мышах не привела к улучшению поведенческих показателей	[78]
Гаплонедостаточность PERK снизила активацию ИОС и когнитивные нарушения в 5XFAD-трансгенных мышах	[62]
Условный нокаут PERK в переднем мозге приводит к снижению ф-eIF2 α и восстановлению долговременной потенциации в APP/PS1 модели БА на мышах	[79]
Делеция гена GCN2 привела к гиперактивации PERK- eIF2 α пути и увеличению амилоидоза в мозге 5XFAD-трансгенных мышей	[80]
Салубринал увеличивает уровень бета-секретазы и синтез A β в первичных нейронах	[54]
Салубринал снизил маркеры окислительного стресса и апоптоза, вызванные инъекциями A β в желудочки мозга крыс	[73]
Салубринал снизил БА-подобную симптоматику на ранних стадиях патологии в модели Tg2576-трансгенных мышей	[74]
GSK2606414 снижают ф-eIF2 α и восстанавливают долговременную потенциацию в APP/PS1 модели БА на мышах	[79]
Ингибитор PKR SAR439883 показал нейропротекторный эффект в нескольких моделях БА на мышах	[72]
Инъекции GADD34 в гиппокамп снизили ↑ ф-eIF2 α и улучшили когнитивные показатели в APP23 модели БА на мышах	[64]

Продолжение таблицы 1.

Ответы	Ссылки
ISRIB предотвращает опосредованное ф-eIF2 α нарушение долговременной памяти на острой модели БА у мышей	[51]
ISRIB восстанавливает функцию синапсов и память на модели БА у трансгенных мышей	[51]
ISRIB уменьшает А β -индуцированные маркеры стресс эндоплазматического ретикулума, нейродегенерации и нейровоспаления в модели введения А β в желудочки мозга крысам	[71]
ISRIB не смог восстановить нарушения памяти в APP/PS1 и APP J20 моделях БА на мышах	[81, 82]
Болезнь Паркинсона (БП)	
↑ ф-eIF2 α и ф-PERK в мозге людей с БП	[83–85]
↑ ф-eIF2 α в моноклеарных клетках крови пациентов с семейными и спорадическими формами БП	[86]
↑ ф-eIF2 α , ф-PERK и ATF4 в генетических и фармакологических моделях БП на грызунах	[83, 87–89]
↑ ф-eIF2 α в <i>pink1</i> - и <i>parkin</i> -мутантных дрозофилах	[90]
↑ ф-eIF2 α и ↑ ф-PERK в культуре астроцитов крысы со сверхэкспрессией α -синуклеина	[91]
↑ ф-eIF2 α и ↑ CHOP в клеточной модели БП со сверхэкспрессией α -синуклеина	[92]
Гуанабенз (ингибирует фосфатазу eIF2 α) способствует выживанию нейронов мыши в различных моделях БП	[93]
GSK2606414 показал нейропротекторный эффект в ряде моделей БП на мышах	[83]
Нейропротекторный эффект салубринала в ротенон-индуцированной модели БП на крысах	[88]
Ингибитор PKR C-16 снижает активацию ATF4 и смерть дофаминергических нейронов в моделях БП на мышах	[89]
Болезнь Хантингтона (БХ)	
↑ ф-eIF2 α в полосатом теле в модели N171-82Q-трансгенных мышей	[94]
↑ ф-eIF2 α в клеточной модели БХ	[95, 96]
↑ ATF4 мРНК и уровень белка в клеточной модели БХ	[97]
ISRIB снижает клеточную смерть в культуре клеток полосатого тела STNdhQ111-трансгенных мышей	[98]
GSK2606414 восстанавливает пространственную память и память распознавания, а также восстанавливает плотность дендритных шипов в пирамидных нейронах CA1 в модели мышей R6/1	[99]
Активатор PERK, МК-28, восстанавливает моторные и исполнительные функции, а также увеличивает продолжительность жизни в модели R6/2 мышей	[100]
Ингибитор фосфатазы eIF2 α салубринал оказывает нейропротекцию в клеточной модели БХ	[96]
Боковой амиотрофический склероз (БАС)	
↑ ф-eIF2 α в образцах спинного мозга людей с БАС	[101]
↑ ф-eIF2 α и ф-PERK в образцах коры головного мозга больных C9ORF72-обусловленным БАС	[102]
↑ ATF4 в спинном мозге пациентов со спорадическим и семейным БАС	[103]
Сигнальный путь ИОС способствует трансляции интронных повторов, вовлеченных в патогенез БАС	[104]
↑ ATF4 мРНК в спинном мозге в модели SOD1-мутантных мышей	[105]
Активация PERK в моторных нейронах SOD1-мутантных мышей	[106]
↑ ф-eIF2 α и ф-PERK в SOD1-мутантных клетках нейробластомы	[107]
GSK2606414 снизил клеточную смерть в модели БАС на культуре нейронов	[108]
Гетерозиготный нокаут гена PERK усиливает течение болезни в модели mtSOD1 трансгенных мышей	[109]
Нокаут гена ATF4 способствует увеличению продолжительности жизни SOD1-мутантных мышей	[110]

Продолжение таблицы 1.

Ответы	Ссылки
Sephin1 (ингибитор фосфатазы eIF2 α) нивелировал поведенческие, морфологические и молекулярные изменения у SOD1-мутантных мышей	[111]
Гуанабенз показал нейропротекцию в модели mtSOD1-трансгенных мышей через ингибирование фосфатазы eIF2 α	[112]
Салубринал снижает патогенез у SOD1-мутантных мышей	[113]
ISRIB улучшил выживание SOD1-G93A трансгенных нейронов	[114]
ISRIB-подобные 2BAct и PRXS571 ухудшают течение болезни у SOD1-G93A трансгенных мышей	[115]
↑ ф-eIF2 α в областях поражения мозга людей с PC	[116]
Рассеянный склероз (РС)	
↑ ATF4, CHOP и биомаркеров стресса эндоплазматического ретикулума в мозге людей с РС	[117–119]
↑ ф-eIF2 α , ATF4 и CHOP в культуре человеческих олигодендроцитов под воздействием РС-релевантных стрессоров	[120]
Активация PERK-eIF2 α -CHOP пути в нейронах оптических нервов в модели аутоиммунного энцефаломиелита на мышах	[121]
↑ ф-eIF2 α , ф-PERK и маркеров в ганглиях дорсальных корешков мыши в модели аутоиммунной энцефалопатии	[122]
↑ ф-eIF2 α в олигодендроцитах мыши в модели ЦНС-специфичной сверхэкспрессии интерферона- γ	[123]
↑ GADD34 в олигодендроцитах мыши в модели ЦНС-специфичной сверхэкспрессии интерферона- γ	[124]
↑ ф-eIF2 α в культуре олигодендроцитов в модели воспалительного стресса	[125]
Интерферон- γ вызывает фосфорилирование ф-eIF2 α и увеличение маркеров апоптоза в культуре олигодендроцитов	[123]
Нейропротекторный эффект интерферон- γ -опосредованного увеличения ф-PERK и ф-eIF2 α в олигодендроцитах мышей в модели аутоиммунной энцефалопатии	[126, 127]
Нейропротекторный эффект инактивации гена GADD34 в модели интерферон- γ -опосредованной демиелинизации	[124]
Делеция гена фосфатазы eIF2 α GADD34 приводит к облегчению патологии в модели аутоиммунной энцефалопатии на мышах	[125]
Инактивация гена PERK в олигодендроцитах мыши приводит к снижению ф-eIF2 α , потере олигодендроцитов, демиелинизации и деградации аксонов в модели аутоиммунной энцефалопатии	[128]
Индукцированная гиперактивация PERK в олигодендроцитах способствует нейропротекции и ремиелинизации в культурах клеток и моделях РС на мышах	[129]
Гетерозиготный нокаут гена PERK ухудшает течение патологии в модели ЦНС-специфичной сверхэкспрессии интерферона- γ	[123, 130]
ISRIB восстановил рост отростков и снизил клеточную смерть олигодендроцитов в условиях РС-релевантного стресса	[120]
Sephin1 ингибировал образование олигодендроцитами отростков в условиях стресса	[120]
Sephin1 увеличил ф-eIF2 α в культуре олигодендроцитов в модели воспалительного стресса, а также показал нейропротекторный эффект в модели аутоиммунной энцефалопатии на мышах	[125]
Салубринал увеличил ф-eIF2 α , снизил гипомиелинизацию и потерю олигодендроцитов в срезах гиппокампа после воздействия интерферона- γ	[124]
Гуанабенз увеличивает ф-eIF2 α , снижает интерферона- γ -индуцированную потерю олигодендроцитов и демиелинизацию в культуре клеток, а также в моделях РС на мышах	[131]
Травматическое поражение мозга (ТПМ)	
↑ ф-eIF2 α , ф-PERK, ATF4 и других маркеров ИОС в различных областях мозга в моделях ТПМ на мышах и крысах	[46, 132–158]

Окончание таблицы 1.

Ответы	Ссылки
↓ ф-eIF2α и ATF4 в модели мягкого ТПМ на мышах	[159]
Условный нокаут гена PERK в олигодендроцитах приводит к гиперактивации ИОС и большему разрушению белого вещества в результате травмы спинного мозга	[160]
Салубринал снижает нейроапоптоз в модели латерального удара (ТПМ) у крыс	[134]
Салубринал улучшает поведенческие показатели в модели ТПМ, вызванного контузией, на крысах	[138]
Салубринал снижает маркеры стресса эндоплазматического ретикулума, аутофагии и апоптоза в модели кортикального удара на мышах	[142]
Салубринал улучшил когнитивные показатели и снизил смерть нейронов в модели мягкого ТПМ у мышей	[159]
Салубринал снижает маркеры апоптоза и нормализовал импульсивное поведение в модели ТПМ, вызванной взрывом	[152]
Гуанабенз увеличил ф-eIF2α и улучшил поведенческие параметры в модели контролируемого кортикального удара	[135]
GSK2606414 снижает потерю нейронов и улучшил контекстуальную дискриминацию в модели контролируемого кортикального удара на мышах	[140]
GSK2606414 снижает экспрессию маркеров ИОС и нейрональный апоптоз в модели хирургической травмы мозга на крысах	[145]
GSK2656157 предотвращает потерю дендритных шипиков и нормализует нарушение памяти в модели контролируемого кортикального удара на мышах	[161]
ISRIB восстановил функцию долговременной памяти, а также нормализовал нарушение долговременной потенциации в модели фокальной контузии на мышах	[46]
ISRIB снижает нейрональный апоптоз и способствовал нормализации локомоторной функции в модели травмы спинного мозга на мышах	[151]
ISRIB снижает нейровоспаление и нормализовал поведенческие нарушения в модели травмы спинного мозга	[162]
ISRIB снижает ферроптоз и повреждение белого вещества в модели контролируемого кортикального удара на крысах	[163]
ISRIB нормализовал импульсивное поведение и синаптическую функцию в модели многократного ТПМ на мышах	[164]
ISRIB нормализовал локомоторные и когнитивные нарушения в модели ТПМ на рыбах зебраданию (zebrafish, <i>Danio rerio</i>)	[165]

психоактивных веществ. Отдельное внимание в работе будет также уделено экспериментальным данным о перспективах фармакологической модуляции ИОС в контексте данных патологий.

МОДУЛЯТОРЫ КАСКАДОВ ИОС

Ингибитор интегрированного ИОС (ISR inhibitor, ISRIB) — относительно недавно синтезированная экспериментальная малая молекула (рис. 2), оказывающая ингибирующее воздействие на путь клеточного ИОС [169, 170]. ISRIB оказывает свое действие, высокоспецифично связываясь с eIF2B (β-субъединицей эукариотического фактора инициации трансляции-2), способствуя его димеризации, в результате чего увеличивается эффективность eIF2B как фактора обмена нуклеотидов, а eIF2B становится нечувствительным к фосфорилированию eIF2α (Рис. 2). Таким образом, ISRIB блоки-

рует негативный эффект фосфорилирования eIF2α на трансляцию, что препятствует развитию ИОС, воздействуя напрямую на основной активирующий его механизм [169].

Салубринал (рис. 2) — еще один новый экспериментальный препарат-модулятор ИОС [171, 172]. Основным механизмом его действия связан с ингибированием формирования комплекса GADD34:PP1, состоящего из серин/треониновой протеинфосфатазы (PP1) и регуляторной субъединицы (GADD34), выступающего PP1 регулирующей субъединицей 15A [173–176]. Это приводит к ингибированию дефосфорилирования eIF2α и, как следствие, — к не-прямой активации ИОС. Аналогичный механизм действия наблюдается и у некоторых других, родственных салубриналу препаратов, в частности Sal003 и Sephin1 [125, 177–180]. Третьим ключевым классом препаратов, оказывающих выраженное влияние на ИОС, являются ингибиторы PERK, в част-

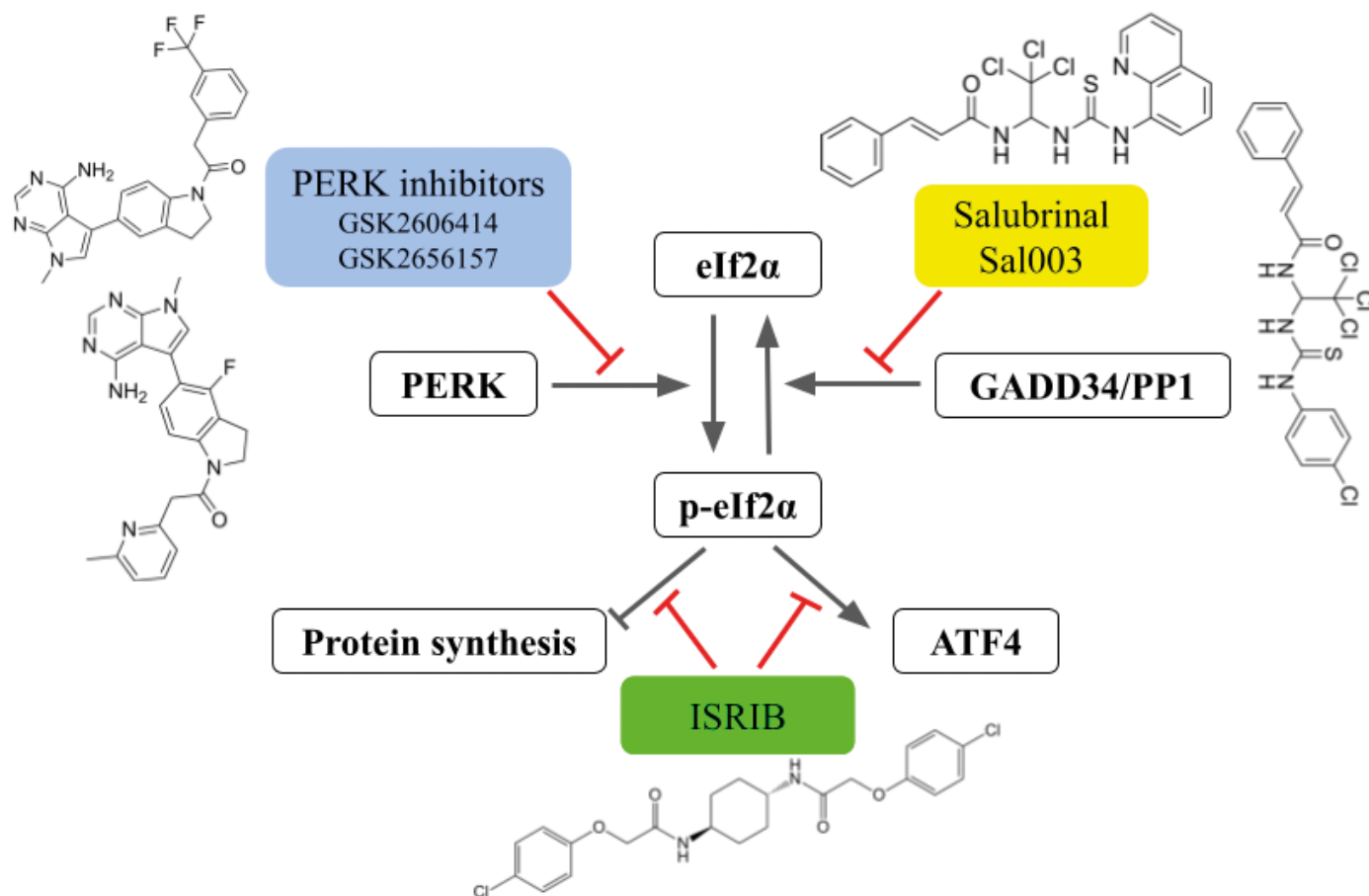


Рис. 2. Механизмы действия препаратов-модуляторов ИОС. PERK — PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикула; eIF2α — эукариотический фактор инициации трансляции 2α; ATF4 — активирующий транскрипционный фактор 4; GADD34 — регуляторная субъединица протеинфосфатазы 1 15а; PP1 — протеинфосфатаза 1.

ности GSK2606414 и GSK2656157 (рис. 2) [181–183]. В отличие от обсуждаемых выше препаратов, ингибиторы PERK оказывают стимулирующее воздействие на ИОС, и их использование в экспериментальной практике связано преимущественно с возможностью подавления роста опухолей [184, 185].

ИОС В ПСИХИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЯХ ЦНС

Большое депрессивное расстройство

Большое депрессивное расстройство представляет собой широко распространенное и клинически гетерогенное психическое заболевание со сложной этиологией и высокой устойчивостью к терапии. Основными симптомами депрессии являются продолжительное снижение настроения и мотивации, нарушение когнитивных функций, а также вегетативные симптомы, такие как расстройства сна и аппетита [186]. В патогенез депрессии вовлечены также нейровоспаление [187], окислительный стресс [188] и стресс эндоплазматического ретику-

лума [189], каждый из которых, как указывалось выше, способен запускать ИОС. И хотя клинических исследований, указывающих на активацию ИОС в депрессии, довольно мало, описано увеличение экспрессии ATF4 в посмертных образцах префронтальной коры больных депрессией, погибших в результате суицида [190], и в периферических образцах мононуклеарных клеток крови больных с депрессией [191, 192]. Кроме того, результаты исследований полногеномных ассоциаций указывают на потенциальную взаимосвязь с риском возникновения депрессии интронного варианта гена *EIF2B* (который кодирует регуляторную субъединицу комплекса eIF2) [193], полиморфизма связывающего транскрипционный фактор домена гена *EIF2AK1* (который кодирует eIF2α-киназу HRI) [194], а также полиморфизм регуляторной области гена *ATF4* [195].

Данные, полученные в экспериментальных моделях депрессии на животных, также указывают на возможную активацию ИОС при депрессивном патогенезе. В модели хронического социального по-

ражения на мышах наблюдается увеличение уровня фосфорилированных форм PERK и eIF2 α в гиппокампе [196]. Активация PERK-eIF2 α пути может ингибировать фактор CREB, что приводит к подавлению экспрессии BDNF, наблюдаемому в данной модели [196]. Аналогично, признаки активации ИОС были обнаружены в моделях депрессии у крыс, основанных на умеренном непредсказуемом стрессе, приводя к увеличению фосфорилирования PERK и eIF2 α в гиппокампе, а также увеличению уровня белков ATF4 и фосфорилированной формы eIF2 α в префронтальной коре [192] на фоне депрессивно-подобного поведения в тестах предпочтения сахарозы и вынужденного плавания. У самцов крыс линии Wistar, подвергнутых воздействию мягких стрессоров (белый шум, стробоскопическое освещение, фиксацию, плавание в горячей и холодной воде и др.) в течение 6 недель [197] также описано депрессивно-подобное поведение на фоне увеличения содержания фосфорилированных форм PERK и eIF2 α в образцах гиппокампа, а серотонергический антидепрессант — селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетин — нормализует изменения в фосфорилировании PERK и eIF2 α в гиппокампе. Наконец, у самок крыс линии Wistar, 6-недельный протокол хронического непредсказуемого стресса вызывает увеличение экспрессии гена ATF4 в префронтальной коре животных, которое снимается другим СИОЗС (сертралином) [198]. Это позволяет предположить, что подавление активности eIF2 α -сигналинга может быть связано с механизмами терапевтического эффекта антидепрессантов группы СИОЗС.

В другой модели депрессивно-подобное состояние у крыс индуцировалось инъекциями липополисахарида, что также привело к активации киназы PERK в гиппокампе, но не в префронтальной коре [199]. При этом введение крысам ISRIB снижает вызванное липополисахаридом нейровоспаление, а также показатели депрессивно-подобного поведения [199]. Наконец, на двух моделях депрессии на мышах — липополисахарид-индуцированного нейровоспаления и кортикостерон-индуцированного стресса — показано увеличение фосфорилирования eIF2 α в серотонинергических нейронах ядер шва [200] на фоне снижения уровня BDNF, увеличения содержания белков, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума, а также тревожно- и депрессивно-подобного поведения [200]. Инъекции туникамицина — соединения, вызывающего стресс эндоплазматического ретикулума и, как следствие, активацию ИОС — в дорсальные ядра шва мышей также увеличивают уровень ф-eIF2 α в дорсальных ядрах шва и депрессивно-подобное поведение мышей. Локальные инъекции туникамицина в ядра шва изменяют экс-

прессию генов, связанных с нейропластичностью (таких как BDNF, его рецептор TrkB, нейритин и другие), а также снижают серотонин-опосредованную нейротрансмиссию в различных других областях мозга [200].

Инъекции ISRIB, наоборот, блокируют вызванные туникамицином изменения экспрессии генов синаптических белков, а также предотвращают депрессивное поведение животных [200]. В то же время введение салубринала (ингибитора eIF2 α и активатора ИОС) усиливает эффект туникамицина на перечисленные параметры [200]. Интересно, что кетамин — ингибитор N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов глутамата, рассматриваемый в качестве быстродействующего антидепрессанта, также нормализует индуцированные туникамицином изменения уровня ф-eIF2 α и поведения [200], позволяя допустить, что увеличение фосфорилирования eIF2 α и активация ф-eIF2 α -опосредованного сигналинга в дорсальных ядрах шва может отвечать за нарушения нейротрансмиссии, нейропластичности и поведения, наблюдаемые в экспериментальных моделях [200]. В целом, несмотря на нехватку клинических данных, исследования в моделях на животных свидетельствуют о том, что ИОС и особенно PERK-eIF2 α сигналинг могут играть важную роль в патогенезе депрессии, открывая новые возможности для использования препаратов, нацеленных на систему ИОС, в качестве возможных антидепрессантов.

Шизофрения

Шизофрения представляет собой распространенное гетерогенное заболевание со сложной этиологией, возникающее в результате комбинации генетической предрасположенности и факторов окружающей среды [201]. К числу симптомов шизофрении относятся позитивные (бред и галлюцинации), а также негативные (отсутствие мотивации, социальная изоляция и когнитивные нарушения) [202]. Роль ИОС в патогенезе этого заболевания остается малоизученной, однако, свидетельства участия ИОС в шизофрении можно найти в генетических исследованиях, клинических данных, а также в экспериментальных моделях этого заболевания. Так, определенные мононуклеотидные мутации в гене ATF4 сопряжены с шизофренией у мужчин, но не у женщин в Китае [203]. По данным общегеномной ассоциации >13000 случаев болезни показана связь шизофрении с геном *EIF2AK2*, кодирующим киназу eIF2 α HRI [204]. Протеомный анализ префронтальной коры больных шизофренией показывает увеличение содержания другой киназы eIF2 α — GCN2 [205]. На нейросферах из клеток обонятельного эпителия больных шизофренией так же показано снижение глобального син-

теза белка и снижение содержания рибосомальных белков. Последующий анализ путей дифференциально экспрессируемых белков и мРНК транскриптов в нейросферах показал обогащение пути, связанного с eIF2 α сигналингом. Исследования клеток крови больных шизофренией показывают увеличение фосфорилирования eIF2 α в лимфоцитах [206] и фракции моноклеарных клеток крови [207], указывая на возможную системную активацию ИОС.

Признаки активации ИОС также описаны в моделях шизофрении на мышах. Так, в модели пренатального воздействия полирибоинозиновой-полирибозитидиловой кислоты (иммуностимулянт, вызывает шизофрено-подобные изменения у потомства) наблюдается увеличение отношения ф-eIF2 α /eIF2 α в гиппокампе и префронтальной коре [206]. В другой модели мыши с условным нокаутом гена *CACNA1C* (кодирующего кальциевый канал Cav1.2, ассоциированный с шизофренией и биполярным расстройством) в эксайторных глутаматергических нейронах префронтальной коры [208] демонстрируют повышенную тревожность и нарушения социального поведения, а также снижение синтеза белка и увеличение ф-eIF2 α в префронтальной коре, тогда как ISRIB восстанавливает синтез белка и нормализует поведенческие нарушения в данной модели [208]. С использованием культуры кортикальных нейронов с мутантным геном *DISC1* (*Disrupted In Schizophrenia 1*, ассоциирован с шизофренией) отмечается накопление ATF4 в ядрах клеток и ATF4-индуцированные изменения экспрессии ряда генов, приводящих к нарушению синаптической функции [209]. Структурный анализ показал, что мутации в гене *DISC1* препятствуют образованию комплекса DISC1-ATF4, что приводит к нарушению DISC1-опосредованного подавления активности ATF4 [209]. Генетическое подавление экспрессии ATF4 (гетерозиготная мутация *ATF4*) нормализует синаптическую функцию, восстанавливая плотность синаптических контактов, повышая среднюю частоту спонтанных разрядов и количество активных нейронных соединений. Напротив, усиление экспрессии ATF4 в культуре немутантных нейронов приводит к транскриптомным изменениям и снижению синаптической возбудимости, аналогичным наблюдаемым в DISC1-мутантных клетках. Это указывает на ключевую роль фактора ATF4 в патогенезе DISC1-опосредованной шизофрении, и поднимает вопрос о роли ИОС-опосредованной активации ATF4 в других формах этого заболевания (например, анализ образцов коры мозга пациентов с шизофренией показывает снижение ключевых компонентов ИОС — PERK и ATF4 [210]).

Более того, мыши с условным нокаутом гена *PERK* в коре мозга демонстрируют ряд шизофрено-подобных поведенческих нарушений, связанных с обработкой информации и поведенческой гибкостью, а также снижение уровней ф-eIF2 α и ATF4 в префронтальной коре [210]. Содержание ф-eIF2 α и ATF4 в префронтальной коре пожилых людей с шизофренией не отличается от контроля [211]. В целом, противоречивость представленных данных может быть связана с большой клинической гетерогенностью шизофрении, а также с различиями животных моделей, используемых в работах. Поэтому, несмотря на растущее количество данных в пользу участия ИОС в шизофрении, конкретная роль этого пути в ее патологии остается неясной и требует дальнейшего изучения.

Биполярное расстройство

Биполярное расстройство (БР) характеризуется повторяющимися эпизодами повышенного настроения и депрессии, которые связаны с характерными когнитивными, физиологическими и поведенческими симптомами [212]. На данный момент существуют лишь косвенные данные о возможной роли ИОС в патогенезе БР. Так, на модели клеточной культуры лимфоцитов человека туникамицин (как активатор стресса эндоплазматического ретикула) стимулирует фосфорилирование eIF2 α в контрольной группе, но не в лимфоцитах больных БР [213]. Отсутствие нормальной реакции на туникамицин сопровождается повышенной смертностью клеток, причем этот эффект наблюдается только для лимфоцитов пациентов на поздней стадии заболевания. Эти данные позволяют допустить роль дисфункций ИОС в БР.

Кроме того, на периферических клетках больных БР показано увеличение маркеров стресса эндоплазматического ретикула [213–216], однако остается неизвестным, сопряжены ли эти изменения с фосфорилированием eIF2 α и активацией ИОС. Наконец, недавний генетический анализ открытых баз данных геномов больных БР с использованием метода менделевской рандомизации на предмет связи генов компонентов ИОС пути с БР [217] выявил значимые ассоциации БР с геном *EIF2B5*, кодирующим субъединицу фактора eIF2B (молекулярную мишень ISRIB), а также с геном *EIF2AK4*, кодирующим GCN2 - киназу eIF2 α .

Посттравматическое стрессовое расстройство

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) возникает в результате сильного травмирующего события, и сопровождается долговременными психическими, нейроэндокринными и нейрофизиологическими нарушениями [218]. Данные об участии ИОС в патогенезе ПТСР в настоящее

время ограничиваются моделями на животных с использованием однократного пролонгированного стресса у крыс, где показано увеличение содержания ф-eIF2 α и ф-PERK, а также нескольких маркеров стресса эндоплазматического ретикулума в префронтальной коре [219, 220] и накопление в ядрах нейронов префронтальной коры белков ATF4 и CHOP на фоне увеличения апоптоза и поведенческих нарушений, связанных со способностью крыс к обучению и памяти [219]. Интересно, что ингибитор PERK GSK2606414 восстанавливает как изменения уровня белков, так и поведенческие нарушения, наблюдаемые в данной модели ПТСР [219]. В целом, эти данные указывают на PERK-зависимую гиперактивацию ИОС в данной модели, однако для однозначного вывода о роли ИОС в ПТСР необходимы дальнейшие исследования с использованием других моделей, а также более обширные и систематические клинические данные.

Зависимость от психоактивных препаратов

Зависимость от употребления самых разных классов психоактивных веществ имеет сходные нейробиологические механизмы — долгосрочные молекулярные и клеточные изменения нейронов мезолимбической дофаминергической системы [221]. Недавно показано, что ИОС играет активную роль в этих процессах. Так, в моделях условно-рефлекторного предпочтения места (УРПМ) и самостимуляции кокаином и морфином у крыс воздействие стимула, ассоциированного с наркотиком, вызывает снижение ф-eIF2 α и ATF4 в базолатеральной миндалине [222], тогда как инъекции Sal003 (ингибитора фосфатазы eIF2 α) в эту область мозга подавляет поведение, направленное на ассоциированные с наркотиками стимулы, а снижение экспрессии гена *ATF4* путем РНК-интерференцией блокирует эффект Sal003. Инъекции последнего в прилежащее ядро крыс приводит к подавлению поведения, направленного на поиск наркотика в модели отмены кокаина [223]. У мышей, кокаин [224, 225], никотин [226], алкоголь и метафетамин [224] снижают уровень фосфорилирования eIF2 α в вентральной области покрышки (ВОП) — ключевой зоны мозга, вовлеченной в формирование зависимости [227]. Интересно, что молодые мыши-подростки, характеризующихся сниженным отношением ф-eIF2 α /eIF2 α в ВОП, проявляют большую предрасположенность к возникновению зависимости от кокаина и никотина [224, 226]. Более того, у молодых мышей кокаин и никотин способны вызывать долговременную потенциацию в нейронах ВОП (один из механизмов формирования зависимости) в меньших дозах, по сравнению со взрослыми [224, 226].

Генетическое подавление фосфорилирования eIF2 α в ВОП (замена Ser51 на аланин в одном из аллелей гена *Eif2s1*) приводит к снижению порога долговременной потенциации никотином и кокаином в нейронах ВОП у взрослых мышей, до уровня сопоставимого с наблюдаемым у подростков [224, 226]. При этом введение активатора ИОС Sal003 в ВОП ингибирует эффект кокаина на долговременную потенциацию, а также снизило показатели аддиктивного поведения у мышей-подростков [224].

Напротив, ISRIB усиливает эффект кокаина и никотина на долговременную потенциацию, а также способствовал формированию аддиктивного поведения [225]. Введение агониста каннабиноидных рецепторов WIN 55,212-2 крысам также снижает фосфорилирование eIF2 α в прилежащем ядре подростков, но не взрослых особей [228], тогда как WIN 55,212-2 и кокаин усиливают поведенческие эффекты друг друга (кросс-сенситизация) у крыс-подростков [228]. Вовлеченность eIF2 α сигналинга в патогенез зависимости также подтверждает то, что у людей генетическая предрасположенность к курению связана с полиморфизмом гена *Eif2s1*, кодирующего eIF2 α [226]. Таким образом, ингибирование ИОС в нейронах мезолимбической системы играет важную роль в формировании зависимости от самых разных наркотиков, а подавление ф-eIF2 α сигналинга может быть ключевым фактором, определяющим большую предрасположенность молодых особей к наркотикам.

Хроническое воздействие морфина увеличивает содержание ф-eIF2 α в коре головного мозга крыс, что сопровождалось апоптотическими изменениями морфологии клеток [229], а системные инъекции морфина повышают уровень ф-eIF2 α в спинном мозге крыс и увеличивают экспрессию маркеров апоптоза и стресса эндоплазматического ретикулума [230]. Многократное введение амфетамина увеличивает фосфорилирование ф-eIF2 α и снижает общий уровень синтеза белка в стриатуме мышей [231], а однократное воздействие высокой дозы метамфетамина и амфетамина — повышает уровень ф-eIF2 α в гиппокампе мышей [232] и стриатуме крыс [233]. Данные наблюдения указывают на то, что патологические изменения в мозге, вызываемые наркотическими препаратами (в том числе опиатами и амфетаминном), сопряжены с активацией системы ИОС.

ОБСУЖДЕНИЕ

ИОС представляет собой важный защитный механизм, направленный на поддержание клеточного гомеостаза в стрессовых условиях. При этом изменения в активации eIF2 α -сигналинга могут иметь как адаптивный, так и патогенный эффект в зави-

симости от контекста и степени активации ИОС. В краткосрочной перспективе этот механизм способствует выживанию клеток, снижая общий уровень синтеза белков и перераспределяя ресурсы для восстановления гомеостаза. Однако хроническая активация этого пути может вызвать программируемую клеточную смерть через такие медиаторы, как ATF4 и CHOP, что может приводить к нейрональной дисфункции и гибели клеток, описанных при болезни Альцгеймера, Паркинсона и других нейродегенеративных расстройствах. В то же время, для психических заболеваний функциональное значение сигнальных каскадов ИОС остается неясным. С одной стороны, приведенные выше данные указывают на вовлеченность компонентов ИОС в патогенез психических расстройств, таких как депрессия, шизофрения, биполярное расстройство, аддикции и ПТСР. Более того, модуляторы ИОС, такие как ISRIB и салубринал, показывают терапевтическую эффективность в некоторых моделях этих заболеваний. С другой стороны, нельзя исключать вероятность того, что изменения в eIF2 α -сигналинге являются не причиной, а следствием общей клеточной дисрегуляции в условиях патологии. Важно также отметить, что большая часть приведенных данных получена с использованием моделей на животных, внося определенные ограничения в их интерпретацию. Во-первых, такие модели не всегда полностью отражают сложность и многокомпонентность психических заболеваний у человека. Патогенез депрессии или шизофрении у людей часто включает широкий спектр факторов, таких как генетические, социальные и биохимические компоненты, которые трудно воспроизвести в экспериментах на животных. Во-вторых, значимость ИОС в моделях нейродегенерации и психических расстройств у грызунов может варьироваться в зависимости от использованных методов и экспериментальных условий. Например, активация ИОС в гиппокампе у крыс в модели хронического непредсказуемого стресса может быть реакцией на хронический стресс, но не обязательно означать, что данный каскад является первопричиной заболевания.

Кроме того, вопрос о целесообразности искусственной модуляции активности eIF2 α сигналинга в условиях патологии остается открытым. С одной стороны, препараты, такие как ISRIB и салубринал, демонстрируют потенциал в улучшении поведенческих и нейрофизиологических показателей в некоторых моделях рассматриваемых патологий. С другой стороны, искусственное ингибирование или стимуляция eIF2 α сигналинга могут иметь непредсказуемые последствия для общего клеточного гомеостаза, особенно в условиях сложных многокомпонентных патологий ЦНС. В целом, несмотря на потенциальную важность ИОС в патогенезе психических расстройств, текущие данные оста-

ются фрагментарными, а вопрос о том, является ли ИОС ключевым механизмом или же сопутствующим звеном в более широкой сети патофизиологических изменений, остается открытым. Будущие исследования должны быть сосредоточены на интеграции знаний о роли ИОС с другими сигнальными каскадами и на разработке терапевтических стратегий, нацеленных на точное и контролируемое вмешательство в этот путь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИОС в мозге является важным механизмом адаптации клеток к стрессу, влияющим на нейрональную активность и участвующим в патогенезе ряда заболеваний ЦНС. На фоне психических расстройств может наблюдаться как активация (при депрессии и ПТСР), так и ингибирование (в некоторых моделях биполярного расстройства, шизофрении и зависимости) ИОС. Таким образом, нацеленные на различные компоненты системы ИОС фармакологические агенты, такие как ISRIB и салубринал, представляют собой перспективные терапевтические средства, способные модулировать негативные эффекты активации или ингибирования ИОС, модулируя симптомы психических заболеваний. В целом, будущие исследования могут быть направлены на дальнейшее выяснение специфических ролей путей ИОС в психических расстройствах и разработку целенаправленных терапий для смягчения их пагубных эффектов и предотвращения развития нежелательных побочных эффектов, связанных с дисрегуляцией ИОС. Понимание сложного взаимодействия между стрессовыми реакциями клетки и патогенезом психических расстройств будет способствовать продвижению стратегий лечения этих состояний.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея статьи (А.В.К., Н.П.И.), подготовка черновика статьи (Н.П.И., В.С.Н., А.В.К.), редактирование и подготовка финальной версии (Н.П.И., А.В.К.)

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Настоящая работа финансово поддержана средствами Санкт-Петербургского государственного университета (проект 93020614).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Ljujic M, Samali A, Gorman AM (2016) The integrated stress response. *EMBO Rep* 17(10):1374–1395. <https://doi.org/10.15252/embr.201642195>

2. *Boye E, Grallert B* (2020) eIF2 α phosphorylation and the regulation of translation. *Curr Genet* 66(2):293–297. <https://doi.org/10.1007/s00294-019-01026-1>
3. *Liang S-H, Zhang W, Mcgrath BC, Zhang P, Cavener DR* (2006) PERK (eIF2 α kinase) is required to activate the stress-activated MAPKs and induce the expression of immediate-early genes upon disruption of ER calcium homeostasis. *Biochem J* 393(1):201–209. <https://doi.org/10.1042/BJ20050374>
4. *Wang P, Li J, Tao J, Sha B* (2018) The luminal domain of the ER stress sensor protein PERK binds misfolded proteins and thereby triggers PERK oligomerization. *J Biol Chem* 293(11):4110–4121. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001294>
5. *Almeida LM, Pinho BR, Duchon MR, Oliveira JM* (2022) The PERKs of mitochondria protection during stress: insights for PERK modulation in neurodegenerative and metabolic diseases. *Biol Revs* 97(5):1737–1748. <https://doi.org/10.1111/brv.12860>
6. *Girardin SE, Cuziol C, Philpott DJ, Arnoult D* (2021) The eIF2 α kinase HRI in innate immunity, proteostasis, and mitochondrial stress. *FEBS J* 288(10):3094–3107. <https://doi.org/10.1111/febs.15553>
7. *Hinnebusch AG* (2005) Translational regulation of GCN4 and the general amino acid control of yeast. *Ann Rev Microbiol* 59:407–450. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.59.031805.133833>
8. *Marbach I, Licht R, Frohnmeyer H, Engelberg D* (2001) Gcn2 mediates Gcn4 activation in response to glucose stimulation or UV radiation not via GCN4 translation. *J Biol Chem* 276(20):16944–16951. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100383200>
9. *Lemaire PA, Anderson E, Lary J, Cole JL* (2008) Mechanism of PKR Activation by dsRNA. *J Mol Biol* 381(2):351–360. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.05.056>
10. *Gal-Ben-Ari S, Barrera I, Ehrlich M, Rosenblum K* (2019) PKR: a kinase to remember. *Front Mol Neurosci* 11:480. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00480>
11. *Chukwurah E, Farabaugh KT, Guan BJ, Ramakrishnan P, Hatzoglou M* (2021) A tale of two proteins: PACT and PKR and their roles in inflammation. *FEBS J* 288(22):6365–6391. <https://doi.org/10.1111/febs.15691>
12. *Hinnebusch AG, Ivanov IP, Sonenberg N* (2016) Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science* 352(6292):1413–1416. <https://doi.org/10.1126/science.aad9868>
13. *Kashiwagi K, Yokoyama T, Nishimoto M, Takahashi M, Sakamoto A, Yonemochi M, Shirouzu M, Ito T* (2019) Structural basis for eIF2B inhibition in integrated stress response. *Science* 364(6439):495–459. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4104>
14. *Lu PD, Harding HP, Ron D* (2004) Translation reinitiation at alternative open reading frames regulates gene expression in an integrated stress response. *J Cell Biol* 167(1):27–33. <https://doi.org/10.1083/jcb.200408003>
15. *Zhang J, Shi Y* (2024) An upstream open reading frame (5'-uORF) links oxidative stress to translational control of ALCAT1 through phosphorylation of eIF2 α . *Free Rad Biol Med* 214:129–136. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.02.015>
16. *Silva J, Fernandes R, Romão L* (2019) Translational regulation by upstream open reading frames and human diseases. *mRNA Metab Hum Dis* 99–116. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19966-1_5
17. *Neill G, Masson GR* (2023) A stay of execution: ATF4 regulation and potential outcomes for the integrated stress response. *Front Mol Neurosci* 16:1112253. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1112253>
18. *Rozpedek W, Pytel D, Mucha B, Leszczynska H, Diehl JA, Majsterek I* (2016) The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Curr Mol Med* 16(6):533–544. <https://doi.org/10.2174/1566524016666160523143937>
19. *Márton M, Bánhegyi G, Gyöngyösi N, Kálmán EÉ, Pettkó-Szandtner A, Káldi K, Kapuy O* (2022) A systems biological analysis of the ATF4-GADD34-CHOP regulatory triangle upon endoplasmic reticulum stress. *FEBS Open Biol* 12(11):2065–2082. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13484>
20. *Novoa I, Zeng H, Harding HP, Ron D* (2001) Feedback inhibition of the unfolded protein response by GADD34-mediated dephosphorylation of eIF2 α . *J Cell Biol* 153(5):1011–1022. <https://doi.org/10.1083/jcb.153.5.1011>
21. *Kastan JP, Dobrikova EY, Bryant JD, Gromeier M* (2020) CREP mediates selective translation initiation at the endoplasmic reticulum. *Sci Adv* 6(23):eaba0745. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba0745>
22. *Jimenez-Diaz A, Remacha M, Ballesta JP, Berlanga JJ* (2013) Phosphorylation of initiation factor eIF2 in response to stress conditions is mediated by acidic ribosomal P1/P2 proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One* 8(12):e84219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084219>
23. *Lewerenz J, Maher P* (2009) Basal levels of eIF2 α phosphorylation determine cellular antioxidant status by regulating ATF4 and xCT expression. *J Biol Chem* 284(2):1106–1115. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807325200>
24. *Wek RC* (2018) Role of eIF2 α kinases in translational control and adaptation to cellular stress. *Cold Spring Harb Persp Biology* 10(7):a032870. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032870>
25. *Zeng N, Li Y, He L, Xu X, Galicia V, Deng C, Stiles BL* (2011) Adaptive Basal Phosphorylation of eIF2 α Is Responsible for Resistance to Cellular Stress-Induced Cell Death in Pten-Null Hepatocytes. *Mol Cancer Res* 9(12):1708–1717. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0299>
26. *Grallert B, Boye E* (2007) The Gcn2 kinase as a cell cycle regulator. *Cell Cycle* 6(22):2768–2772. <https://doi.org/10.4161/cc.6.22.4933>
27. *Scheuner D, Song B, McEwen E, Liu C, Laybutt R, Gillespie P, Saunders T, Bonner-Weir S, Kaufman RJ* (2001)

- Translational control is required for the unfolded protein response and in vivo glucose homeostasis. *Mol Cell* 7(6):1165–1176.
[https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(01\)00265-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(01)00265-9)
28. Di Prisco GV, Huang W, Buffington SA, Hsu C-C, Bonnen PE, Placzek AN, Sidrauski C, Krnjević K, Kaufman RJ, Walter P (2014) Translational control of mGluR-dependent long-term depression and object-place learning by eIF2 α . *Nat Neurosci* 17(8):1073–1082.
<https://doi.org/10.1038/nn.3754>
 29. Costa-Mattioli M, Gobert D, Stern E, Gamache K, Colina R, Cuello C, Sossin W, Kaufman R, Pelletier J, Rosenblum K (2007) eIF2 α phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short- to long-term synaptic plasticity and memory. *Cell* 129(1):195–206.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.050>
 30. Trinh MA, Klann E (2013) Translational control by eIF2 α kinases in long-lasting synaptic plasticity and long-term memory. *Neurobiol Learn Mem* 105:93–99.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.04.013>
 31. Zhang Q, Bestard-Lorigados I, Song W (2021) Cell-type-specific memory consolidation driven by translational control. *Sign Transduct Targ Ther* 6(1):40.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00471-0>
 32. Ma T, Trinh MA, Wexler AJ, Bourbon C, Gatti E, Pierre P, Cavener DR, Klann E (2013) Suppression of eIF2 α kinases alleviates AD-related synaptic plasticity and spatial memory deficits. *Nat Neurosci* 16(9):1299.
<https://doi.org/10.1038/nn.3486>
 33. Sharma V, Sood R, Khlaifia A, Eslamizade MJ, Hung T-Y, Lou D, Asgarihafshejani A, Lalar M, Kiniry SJ, Stokes MP (2020) eIF2 α controls memory consolidation via excitatory and somatostatin neurons. *Nature* 586(7829):412–416.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2805-8>
 34. Lourenco MV, Clarke JR, Frozza RL, Bomfim TR, Forny-Germano L, Batista AF, Sathler LB, Brito-Moreira J, Amaral OB, Silva CA (2013) TNF- α mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's β -amyloid oligomers in mice and monkeys. *Cell Metabol* 18(6):831–843.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.002>
 35. Costa-Mattioli M, Gobert D, Harding H, Herdy B, Azzi M, Bruno M, Bidinosti M, Ben Mamou C, Marcinkiewicz E, Yoshida M (2005) Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2 α kinase GCN2. *Nature* 436(7054):1166–1170.
<https://doi.org/10.1038/nature03897>
 36. Oliveira MM, Klann E (2022) eIF2-dependent translation initiation: Memory consolidation and disruption in Alzheimer's disease. *Sem Cell Devel Biology* 101–109.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.07.009>
 37. Pasini S, Corona C, Liu J, Greene LA, Shelanski ML (2015) Specific downregulation of hippocampal ATF4 reveals a necessary role in synaptic plasticity and memory. *Cell Rep* 11(2):183–191.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.025>
 38. Oliveira MM, Mohamed M, Elder MK, Banegas-Morales K, Mamcarz M, Lu EH, Golhan EA, Navrange N, Chatterjee S, Abel T (2024) The integrated stress response effector GADD34 is repurposed by neurons to promote stimulus-induced translation. *Cell Rep* 43(2).
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113670>
 39. Maurin A-C, Benani A, Lorsignol A, Brenachot X, Parry L, Carraro V, Guissard C, Averous J, Jousse C, Bruhat A (2014) Hypothalamic eIF2 α signaling regulates food intake. *Cell Rep* 6(3):438–444.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.01.006>
 40. Kim KK, Lee TH, Park BS, Kang D, Kim DH, Jeong B, Kim JW, Yang HR, Kim HR, Jin S, Back SH, Park JW, Kim JG, Lee BJ (2023) Bridging Energy Need and Feeding Behavior: The Impact of eIF2 α Phosphorylation in AgRP Neurons. *Diabetes* 72(10):1384–1396.
<https://doi.org/10.2337/db23-0004>
 41. Anderson R, Agarwal A, Ghosh A, Guan BJ, Casteel J, Dvorina N, Baldwin WM, Mazumder B, Nazarko TY, Merrick WC, Buchner DA, Hatzoglou M, Kondratov RV, Komar AA (2021) eIF2A-knockout mice reveal decreased life span and metabolic syndrome. *FASEB J* 35(11):e21990.
<https://doi.org/10.1096/fj.202101105R>
 42. Costa-Mattioli M, Walter P (2020) The integrated stress response: From mechanism to disease. *Science* 368(6489):eaat5314.
<https://doi.org/10.1126/science.aat5314>
 43. Kernohan KD, Tetreault M, Liwak-Muir U, Geraghty MT, Qin W, Venkateswaran S, Davila J, Consortium CRC, Holcik M, Majewski J, Richer J, Boycott KM (2015) Homozygous mutation in the eukaryotic translation initiation factor 2alpha phosphatase gene, PPP1R15B, is associated with severe microcephaly, short stature and intellectual disability. *Hum Mol Genet* 24(22):6293–6300.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddv337>
 44. Julier C, Nicolino M (2010) Wolcott-Rallison syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 5(1):29.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-29>
 45. Elroy-Stein O, Schiffmann R (2020) Chapter 19 - Vanishing white matter disease. In: Rosenberg RN, Pascual JM, editors. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease* (Sixth Edition). Academic Press p. 301–317.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813866-3.00019-9>
 46. Chou A, Krukowski K, Jopson T, Zhu PJ, Costa-Mattioli M, Walter P, Rosi S (2017) Inhibition of the integrated stress response reverses cognitive deficits after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 114(31):E6420–E6426.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1707661114>
 47. Marlin E, Viu-Idocin C, Arrasate M, Aragón T. (2022) The Role and Therapeutic Potential of the Integrated Stress Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Intl J Mol Sci* 23(14):7823.
<https://doi.org/10.3390/ijms23147823>
 48. Way SW, Popko B (2016) Harnessing the integrated stress response for the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 15(4):434–443.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00381-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00381-6)
 49. Mercado G, Castillo V, Soto P, Sidhu A (2016) ER stress and Parkinson's disease: Pathological inputs that converge into the secretory pathway. *Brain Res* 1648:626–632.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.042>

50. Oliveira MM, Lourenco MV (2016) Integrated Stress Response: Connecting ApoE4 to Memory Impairment in Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 36(4):1053–1055. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4110-15.2016>
51. Oliveira MM, Lourenco MV, Longo F, Kasica NP, Yang W, Ureta G, Ferreira DD, Mendonça PH, Bernalles S, Ma T (2021) Correction of eIF2-dependent defects in brain protein synthesis, synaptic plasticity, and memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Sci Signal* 14(668):eabc5429. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abc5429>
52. Chang RC, Wong AK, Ng H-K, Hugon J (2002) Phosphorylation of eukaryotic initiation factor-2 α (eIF2 α) is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 13(18):2429–2432. <https://doi.org/10.1097/00001756-200212200-00011>
53. Mouton-Liger F, Paquet C, Dumurgier J, Bouras C, Pradier L, Gray F, Hugon J (2012) Oxidative stress increases BACE1 protein levels through activation of the PKR-eIF2 α pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1822(6):885–896. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.01.009>
54. O'Connor T, Sadleir KR, Maus E, Velliquette RA, Zhao J, Cole SL, Eimer WA, Hitt B, Bembinster LA, Lammich S (2008) Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. *Neuron* 60(6):988–1009. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.047>
55. Kim HS, Choi Y, Shin KY, Joo Y, Lee YK, Jung SY, Suh YH, Kim JH (2007) Swedish amyloid precursor protein mutation increases phosphorylation of eIF2 α in vitro and in vivo. *J Neurosci Res* 85(7):1528–1537. <https://doi.org/10.1002/jnr.21267>
56. Murray HC, Dieriks BV, Swanson ME, Anekal PV, Turner C, Faull RL, Belluscio L, Koretsky A, Curtis MA (2020) The unfolded protein response is activated in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 8:1–15. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00986-7>
57. Ferrer I (2002) Differential expression of phosphorylated translation initiation factor 2 alpha in Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 28(6):441–451. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2002.t01-1-00410.x>
58. Stutzbach LD, Xie SX, Naj AC, Albin R, Gilman S, Group PGS, Lee VM, Trojanowski JQ, Devlin B, Schellenberg GD (2013) The unfolded protein response is activated in disease-affected brain regions in progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 1:1–13. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-31>
59. de la Monte SM, Re E, Longato L, Tong M (2012) Dysfunctional pro-ceramide, ER stress, and insulin/IGF signaling networks with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheim Dis* 30(s2):S217–S229. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111728>
60. Unterberger U, Höftberger R, Gelpi E, Flicker H, Budka H, Voigtländer T (2006) Endoplasmic reticulum stress features are prominent in Alzheimer disease but not in prion diseases in vivo. *J Neuropathol Exper Neurol* 65(4):348–357. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000218445.30535.6f>
61. Ma T, Trinh MA, Wexler AJ, Bourbon C, Gatti E, Pierre P, Cavener DR, Klann E (2013) Suppression of eIF2 α kinases alleviates Alzheimer's disease-related plasticity and memory deficits. *Nat Neurosci* 16(9):1299–1305. <https://doi.org/10.1038/nn.3486>
62. Devi L, Ohno M (2014) PERK mediates eIF2 α phosphorylation responsible for BACE1 elevation, CREB dysfunction and neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 35(10):2272–2281. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.031>
63. Zhang J-S, Zhou S-F, Wang Q, Guo J-N, Liang H-M, Deng J-B, He W-Y (2016) Gastrodin suppresses BACE1 expression under oxidative stress condition via inhibition of the PKR/eIF2 α pathway in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 325:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.024>
64. Hayakawa-Ogura M, Nakagawa T, Itoh M (2023) GADD34 suppresses eIF2 α phosphorylation and improves cognitive function in Alzheimer's disease-model mice. *Biochem Biophys Res Commun* 654:112–129. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.02.077>
65. Devi L, Ohno M (2010) Phospho-eIF2 α level is important for determining abilities of BACE1 reduction to rescue cholinergic neurodegeneration and memory defects in 5XFAD mice. *PLoS One* 5(9):e12974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012974>
66. Segev Y, Michaelson DM, Rosenblum K (2013) ApoE ϵ 4 is associated with eIF2 α phosphorylation and impaired learning in young mice. *Neurobiol Aging* 34(3):863–872. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.020>
67. Liang Y, Ye C, Chen Y, Chen Y, Diao S, Huang M (2021) Berberine improves behavioral and cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease via regulation of β -amyloid production and endoplasmic reticulum stress. *ACS Chem Neurosci* 12(11):1894–1904. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00808>
68. Hayakawa M, Itoh M, Ohta K, Li S, Ueda M, Wang M-x, Nishida E, Islam S, Suzuki C, Ohzawa K (2015) Quercetin reduces eIF2 α phosphorylation by GADD34 induction. *Neurobiol Aging* 36(9):2509–2518. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.006>
69. Lizarazo S, Yook Y, Tsai NP (2022) Amyloid beta induces Fmr1-dependent translational suppression and hyposynchrony of neural activity via phosphorylation of eIF2 α and eEF2. *J Cell Physiol* 237(7):2929–2942. <https://doi.org/10.1002/jcp.30754>
70. Devi L, Ohno M (2013) Mechanisms that lessen benefits of β -secretase reduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 3(7):e284. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.59>
71. Goswami P, Akhter J, Mangla A, Suramya S, Jindal G, Ahmad S, Raisuddin S (2023) Downregulation of ATF-4 Attenuates the Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Neuroinflammation and Cognitive Impairment in Experimentally Induced Alzheimer's Disease Model. *Mol Neurobiol* :1–12. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03861-3>
72. Lopez-Grancha M, Bernardelli P, Moindrot N, Genet E, Vincent C, Roudieres V, Krick A, Sabuco J-F, Machnik D,

- Ibghi D* (2021) A novel selective PKR inhibitor restores cognitive deficits and neurodegeneration in Alzheimer disease experimental models. *J Pharmacol Exper Ther* 378(3):262–275.
<https://doi.org/10.1124/jpet.121.000590>
73. *Goswami P, Afjal MA, Akhter J, Mangla A, Khan J, Parvez S, Raisuddin S* (2020) Involvement of endoplasmic reticulum stress in amyloid β (1-42)-induced Alzheimer's like neuropathological process in rat brain. *Brain Res Bull* 165:108–117.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.09.022>
 74. *Borreca A, Valeri F, De Luca M, Ernst L, Russo A, Nobili A, Cordella A, Corsetti V, Amadoro G, Mercuri NB* (2020) Transient upregulation of translational efficiency in prodromal and early symptomatic Tg2576 mice contributes to A β pathology. *Neurobiol Dis* 139:104787.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104787>
 75. *Tapella L, Dematteis G, Moro M, Pistolato B, Tonelli E, Vanella VV, Giustina D, La Forgia A, Restelli E, Barberis E* (2022) Protein synthesis inhibition and loss of homeostatic functions in astrocytes from an Alzheimer's disease mouse model: a role for ER-mitochondria interaction. *Cell Death Dis* 13(10):878.
<https://doi.org/10.1038/s41419-022-05324-4>
 76. *Chang RCC, Suen KC, Ma CH, Elyaman W, Ng HK, Hugon J* (2002) Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and phosphorylation of eukaryotic initiation factor-2 α in neuronal degeneration. *J Neurochem* 83(5):1215–1225.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01237.x>
 77. *Picón-Pagès P, Gutiérrez DA, Barranco-Almohalla A, Crepin G, Tajés M, Ill-Raga G, Guix FX, Menéndez S, Arumí-Uría M, Vicente R* (2020) Amyloid Beta-Peptide Increases BACE1 Translation through the Phosphorylation of the Eukaryotic Initiation Factor-2 α . *Oxid Med Cell Longevity* 2020(1):2739459.
<https://doi.org/10.1155/2020/2739459>
 78. *Paesler K, Xie K, Hettich MM, Siwek ME, Ryan DP, Schröder S, Papazoglou A, Broich K, Müller R, Trog A* (2015) Limited effects of an eIF2 α S51A allele on neurological impairments in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Plasticity* 2015(1):825157.
<https://doi.org/10.1155/2015/825157>
 79. *Yang W, Zhou X, Zimmermann HR, Cavener DR, Klann E, Ma T* (2016) Repression of the eIF2 α kinase PERK alleviates mGluR-LTD impairments in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 41:19–24.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.005>
 80. *Devi L, Ohno M*. Deletion of the eIF2. *PLoS One* 8(10).
 81. *Briggs DI, Defensor E, Ardestani PM, Yi B, Halpain M, Seabrook G, Shamloo M* (2017) Role of endoplasmic reticulum stress in learning and memory impairment and Alzheimer's disease-like neuropathology in the PS19 and APPSwe mouse models of tauopathy and amyloidosis. *ENeuro* 4(4).
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0025-17.2017>
 82. *Johnson EC, Kang J* (2016) A small molecule targeting protein translation does not rescue spatial learning and memory deficits in the hAPP-J20 mouse model of Alzheimer's disease. *PeerJ* 4:e2565.
<https://doi.org/10.7717/peerj.2565>
 83. *Mercado G, Castillo V, Soto P, López N, Axten JM, Sardi SP, Hoozemans JJ, Hetz C* (2018) Targeting PERK signaling with the small molecule GSK2606414 prevents neurodegeneration in a model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 112:136–148.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.01.004>
 84. *Hoozemans J, Van Haastert E, Eikelenboom P, De Vos R, Rozemuller J, Scheper W* (2007) Activation of the unfolded protein response in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 354(3):707–711.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.01.043>
 85. *Baek J, Mamula D, Tingstam B, Pereira M, He Y, Svenningsson P* GRP78 level is altered in the brain, but not in plasma or cerebrospinal fluid in Parkinson's disease patients. *Front Neurosci* 13: 697. 2019.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00697>
 86. *Mutez E, Nkiliza A, Belarbi K, de Broucker A, Vanbesien-Mailliot C, Bleuse S, Duflot A, Comptdier T, Semaille P, Blervaque R* (2014) Involvement of the immune system, endocytosis and EIF2 signaling in both genetically determined and sporadic forms of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 63:165–170.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.007>
 87. *Motawi TK, Al-Kady RH, Abdelraouf SM, Senousy MA* (2022) Empagliflozin alleviates endoplasmic reticulum stress and augments autophagy in rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Targeting the GRP78/PERK/eIF2 α /CHOP pathway and miR-211-5p. *Chem-Biol Interact* 362:110002.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110002>
 88. *Gupta S, Mishra A, Singh S* (2021) Cardinal role of eukaryotic initiation factor 2 (eIF2 α) in progressive dopaminergic neuronal death & DNA fragmentation: Implication of PERK: IRE1 α : ATF6 axis in Parkinson's pathology. *Cell Signal* 81:109922.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.109922>
 89. *Demmings MD, Tennyson EC, Petroff GN, Tarnowski-Garner HE, Cregan SP* (2021) Activating transcription factor-4 promotes neuronal death induced by Parkinson's disease neurotoxins and α -synuclein aggregates. *Cell Death Different* 28(5):1627–1643.
<https://doi.org/10.1038/s41418-020-00688-6>
 90. *Celardo I, Costa AC, Lehmann S, Jones C, Wood N, Menicacci NE, Mallucci GR, Loh SH, Martins LM* (2016) Mitofusin-mediated ER stress triggers neurodegeneration in pink1/parkin models of Parkinson's disease. *Cell death Dis* 7(6):e2271.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2016.173>
 91. *Liu M, Qin L, Wang L, Tan J, Zhang H, Tang J, Shen X, Tan L, Wang C* (2018) α synuclein induces apoptosis of astrocytes by causing dysfunction of the endoplasmic reticulum Golgi compartment. *Mol Med Rep* 18(1):322–332.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9002>

92. Jiang P, Gan M, Ebrahim AS, Lin W-L, Melrose HL, Yen S-HC (2010) ER stress response plays an important role in aggregation of α -synuclein. *Mol Neurodegen* 5:1–15. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-5-56>
93. Sun X, Aimé P, Dai D, Ramalingam N, Crary JF, Burke RE, Greene LA, Levy OA (2018) Guanabenz promotes neuronal survival via enhancement of ATF4 and parkin expression in models of Parkinson disease. *Exp Neurol* 303:95–107. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.01.015>
94. Leitman J, Barak B, Benyair R, Shenkman M, Ashery U, Hartl FU, Lederkremer GZ (2014) ER stress-induced eIF2- α phosphorylation underlies sensitivity of striatal neurons to pathogenic huntingtin. *PLoS One* 9(3):e90803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090803>
95. Almeida LM, Oliveira Â, Oliveira JM, Pinho BR (2023) Stress response mechanisms in protein misfolding diseases: Profiling a cellular model of Huntington's disease. *Arch Biochem Biophys* 745:109711. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109711>
96. Reijonen S, Putkonen N, Nørremølle A, Lindholm D, Korhonen L (2008) Inhibition of endoplasmic reticulum stress counteracts neuronal cell death and protein aggregation caused by N-terminal mutant huntingtin proteins. *Exp Cell Res* 314(5):950–960. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.12.025>
97. Sbodio JJ, Snyder SH, Paul BD (2016) Transcriptional control of amino acid homeostasis is disrupted in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(31):8843–8888. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608264113>
98. Xu H, Bensalel J, Capobianco E, Lu ML, Wei J (2022) Impaired restoration of global protein synthesis contributes to increased vulnerability to acute ER stress recovery in Huntington's disease. *Cell Mol Neurobiol* 42(8):2757–2771. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01137-9>
99. Espina M, Di Franco N, Brañas-Navarro M, Navarro IR, Brito V, Lopez-Molina L, Costas-Insua C, Guzmán M, Ginés S (2023) The GRP78-PERK axis contributes to memory and synaptic impairments in Huntington's disease R6/1 mice. *Neurobiol Dis* 184:106225. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106225>
100. Ganz J, Shacham T, Kramer M, Shenkman M, Eiger H, Weinberg N, Iancovici O, Roy S, Simhaev L, Da'adoosh B (2020) A novel specific PERK activator reduces toxicity and extends survival in Huntington's disease models. *Sci Rep* 10(1):6875. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63899-4>
101. Ilieva EV, Ayala V, Jové M, Dalfó E, Cacabelos D, Povedano M, Bellmunt MJ, Ferrer I, Pamplona R, Portero-Otín M (2007) Oxidative and endoplasmic reticulum stress interplay in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 130(12):3111–3123. <https://doi.org/10.1093/brain/awm190>
102. Parameswaran J, Zhang N, Braems E, Tilahun K, Pant DC, Yin K, Asress S, Heeren K, Banerjee A, Davis E (2023) Antisense, but not sense, repeat expanded RNAs activate PKR/eIF2 α -dependent ISR in C9ORF72 FTD/ALS. *Elife* 12:e85902. <https://doi.org/10.7554/eLife.85902.sa2>
103. Hetz C, Thielen P, Matus S, Nassif M, Kiffin R, Martinez G, Cuervo AM, Brown RH, Glimcher LH (2009) XBP-1 deficiency in the nervous system protects against amyotrophic lateral sclerosis by increasing autophagy. *Gen Devel* 23(19):2294–2306. <https://doi.org/10.1101/gad.1830709>
104. Cheng W, Wang S, Mestre AA, Fu C, Makarem A, Xian F, Hayes LR, Lopez-Gonzalez R, Drenner K, Jiang J (2018) C9ORF72 GGGGCC repeat-associated non-AUG translation is upregulated by stress through eIF2 α phosphorylation. *Nat Commun* 9(1):51. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02495-z>
105. Kikuchi H, Almer G, Yamashita S, Guégan C, Nagai M, Xu Z, Sosunov AA, McKhann GM, Przedborski S (2006) Spinal cord endoplasmic reticulum stress associated with a microsomal accumulation of mutant superoxide dismutase-1 in an ALS model. *Proc Natl Acad USA* 103(15):6025–6030. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509227103>
106. Sun S, Sun Y, Ling S-C, Ferraiuolo L, McAlonis-Downes M, Zou Y, Drenner K, Wang Y, Ditsworth D, Tokunaga S (2015) Translational profiling identifies a cascade of damage initiated in motor neurons and spreading to glia in mutant SOD1-mediated ALS. *Proc Natl Acad USA* 112(50):E6993–E7002. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520639112>
107. Oh YK, Shin KS, Yuan J, Kang SJ (2008) Superoxide dismutase 1 mutants related to amyotrophic lateral sclerosis induce endoplasmic stress in neuro2a cells. *J Neurochem* 104(4):993–1005. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05053.x>
108. Kim H-J, Raphael AR, LaDow ES, McGurk L, Weber RA, Trojanowski JQ, Lee VM, Finkbeiner S, Gitler AD, Bonini NM (2014) Therapeutic modulation of eIF2 α phosphorylation rescues TDP-43 toxicity in amyotrophic lateral sclerosis disease models. *Nat Genet* 46(2):152–160. <https://doi.org/10.1038/ng.2853>
109. Wang L, Popko B, Roos RP (2011) The unfolded protein response in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 20(5):1008–1015. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq546>
110. Matus S, Lopez E, Valenzuela V, Nassif M, Hetz C (2013) Functional contribution of the transcription factor ATF4 to the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 8(7):e66672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066672>
111. Das I, Krzyzosiak A, Schneider K, Wrabetz L, D'Antonio M, Barry N, Sigurdardottir A, Bertolotti A (2015) Preventing proteostasis diseases by selective inhibition of a phosphatase regulatory subunit. *Science* 348(6231):239–242. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4484>
112. Wang L, Popko B, Tixier E, Roos RP (2014) Guanabenz, which enhances the unfolded protein response, ameliorates mutant SOD1-induced amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 71:317–324. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.010>

113. Saxena S, Cabuy E, Caroni P (2009) A role for motoneuron subtype-selective ER stress in disease manifestations of FALS mice. *Nat Neurosci* 12(5):627–636. <https://doi.org/10.1038/nn.2297>
114. Medinas DB, González JV, Falcon P, Hetz C (2017) Fine-tuning ER stress signal transducers to treat amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci* 10:216. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00216>
115. Marlin E, Valencia M, Peregrín N, Ferrero R, Nicolás MJ, Vinuesa-Gavilanes R, Pineda-Lucena A, Artieda J, Arrasate M, Aragón T (2024) Pharmacological inhibition of the integrated stress response accelerates disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Br J Pharmacol* 181(3):495–508. <https://doi.org/10.1111/bph.16260>
116. Ní Fhlathartaigh M, McMahon J, Reynolds R, Connolly D, Higgins E, Counihan T, FitzGerald U (2013) Calreticulin and other components of endoplasmic reticulum stress in rat and human inflammatory demyelination. *Acta Neuropathol Commun* 1:1–15. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-37>
117. Mháille AN, McQuaid S, Windebank A, Cunnea P, McMahon J, Samali A, FitzGerald U (2008) Increased expression of endoplasmic reticulum stress-related signaling pathway molecules in multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 67(3):200–211. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318165b239>
118. McMahon J, McQuaid S, Reynolds R, FitzGerald U (2012) Increased expression of ER stress-and hypoxia-associated molecules in grey matter lesions in multiple sclerosis. *Mult Sclerosis J* 18(10):1437–1447. <https://doi.org/10.1177/1352458512438455>
119. Cunnea P, Mháille AN, McQuaid S, Farrell M, McMahon J, FitzGerald U (2011) Expression profiles of endoplasmic reticulum stress-related molecules in demyelinating lesions and multiple sclerosis. *Mult Sclerosis J* 17(7):808–818. <https://doi.org/10.1177/1352458511399114>
120. Pernin F, Luo JXX, Cui Q-L, Blain M, Fernandes MG, Yaqubi M, Srouf M, Hall J, Dudley R, Jamann H (2022) Diverse injury responses of human oligodendrocyte to mediators implicated in multiple sclerosis. *Brain* 145(12):4320–4333. <https://doi.org/10.1093/brain/awac075>
121. Huang H, Miao L, Liang F, Liu X, Xu L, Teng X, Wang Q, Ridder WH, Shindler KS, Sun Y (2017) Neuroprotection by eIF2 α -CHOP inhibition and XBP-1 activation in EAE/optic neuritis. *Cell Death Dis* 8(7):e2936. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.329>
122. Yousuf MS, Samtleben S, Lamothe SM, Friedman TN, Catuneanu A, Thorburn K, Desai M, Tenorio G, Schenk GJ, Ballanyi K, Kurata HT, Simmen T, Kerr BJ (2020) Endoplasmic reticulum stress in the dorsal root ganglia regulates large-conductance potassium channels and contributes to pain in a model of multiple sclerosis. *FASEB J* 34(9):12577–12598. <https://doi.org/10.1096/fj.202001163R>
123. Lin W, Harding HP, Ron D, Popko B (2005) Endoplasmic reticulum stress modulates the response of myelinating oligodendrocytes to the immune cytokine interferon- γ . *J Cell Biol* 169(4):603–612. <https://doi.org/10.1083/jcb.200502086>
124. Lin W, Kunkler PE, Harding HP, Ron D, Kraig RP, Popko B (2008) Enhanced integrated stress response promotes myelinating oligodendrocyte survival in response to interferon- γ . *Am J Pathol* 173(5):1508–1517. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080449>
125. Chen Y, Podojil JR, Kunjamma RB, Jones J, Weiner M, Lin W, Miller SD, Popko B (2019) Sephin1, which prolongs the integrated stress response, is a promising therapeutic for multiple sclerosis. *Brain* 142(2):344–361. <https://doi.org/10.1093/brain/awy322>
126. Lin W, Bailey SL, Ho H, Harding HP, Ron D, Miller SD, Popko B (2007) The integrated stress response prevents demyelination by protecting oligodendrocytes against immune-mediated damage. *J Clin Invest* 117(2):448–456. <https://doi.org/10.1172/JCI29571>
127. Lin W, Lin Y, Li J, Fenstermaker AG, Way SW, Clayton B, Jamison S, Harding HP, Ron D, Popko B (2013) Oligodendrocyte-specific activation of PERK signaling protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci* 33(14):5980–5991. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1636-12.2013>
128. Hussien Y, Cavener DR, Popko B (2014) Genetic inactivation of PERK signaling in mouse oligodendrocytes: normal developmental myelination with increased susceptibility to inflammatory demyelination. *Glia* 62(5):680–691. <https://doi.org/10.1002/glia.22634>
129. Lin Y, Huang G, Jamison S, Li J, Harding HP, Ron D, Lin W (2014) PERK Activation Preserves the Viability and Function of Remyelinating Oligodendrocytes in Immune-Mediated Demyelinating Diseases. *Am J Pathol* 184(2):507–519. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.009>
130. Lin W, Kemper A, Dupree JL, Harding HP, Ron D, Popko B (2006) Interferon- γ inhibits central nervous system remyelination through a process modulated by endoplasmic reticulum stress. *Brain* 129(5):1306–1318. <https://doi.org/10.1093/brain/awl044>
131. Way SW, Podojil JR, Clayton BL, Zaremba A, Collins TL, Kunjamma RB, Robinson AP, Brugarolas P, Miller RH, Miller SD (2015) Pharmaceutical integrated stress response enhancement protects oligodendrocytes and provides a potential multiple sclerosis therapeutic. *Nat Commun* 6(1):6532. <https://doi.org/10.1038/ncomms7532>
132. Zhao J, Zhao G, Lang J, Sun B, Feng S, Li D, Sun G (2024) EXPRESS: Astragaloside IV ameliorated neuroinflammation and improved neurological functions in mice exposed to traumatic brain injury by modulating the PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway. *J Invest Med* 10815589241261293. <https://doi.org/10.1177/10815589241261293>
133. Petrov T, Underwood BD, Braun B, Alousi SS, Rafols JA (2001) Upregulation of iNOS expression and phosphorylation of eIF-2 α are paralleled by suppression of pro-

- tein synthesis in rat hypothalamus in a closed head trauma model. *J Neurotrauma* 18(8):799–812.
<https://doi.org/10.1089/089771501316919166>
134. Tan H-P, Guo Q, Hua G, Chen J-X, Liang J-C (2018) Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates secondary injury after traumatic brain injury. *Neur Regener Res* 13(5):827–836.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.232477>
 135. Dash PK, Hylin MJ, Hood KN, Orsi SA, Zhao J, Redell JB, Tsvetkov AS, Moore AN (2015) Inhibition of eukaryotic initiation factor 2 alpha phosphatase reduces tissue damage and improves learning and memory after experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 32(20):1608–1620.
<https://doi.org/10.1089/neu.2014.3772>
 136. Sun D, Wang J, Liu X, Fan Y, Yang M, Zhang J (2020) Dexmedetomidine attenuates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and improves neuronal function after traumatic brain injury in mice. *Brain Res* 1732:146682.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146682>
 137. Begum G, Yan HQ, Li L, Singh A, Dixon CE, Sun D (2014) Docosahexaenoic acid reduces ER stress and abnormal protein accumulation and improves neuronal function following traumatic brain injury. *J Neurosci* 34(10):3743–3755.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2872-13.2014>
 138. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Turner RC, Huber JD, Rosen CL (2017) Endoplasmic reticulum stress modulation as a target for ameliorating effects of blast induced traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 34(S1):S62–S70.
<https://doi.org/10.1089/neu.2016.4680>
 139. Liu S, Jin R, Xiao AY, Chen R, Li J, Zhong W, Feng X, Li G (2019) Induction of neuronal PI3K γ contributes to endoplasmic reticulum stress and long-term functional impairment in a murine model of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 16(4):1320–1334.
<https://doi.org/10.1007/s13311-019-00748-x>
 140. Hood KN, Zhao J, Redell JB, Hylin MJ, Harris B, Perez A, Moore AN, Dash PK (2018) Endoplasmic reticulum stress contributes to the loss of newborn hippocampal neurons after traumatic brain injury. *J Neurosci* 38(9):2372–2384.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1756-17.2018>
 141. Wang CF, Zhao CC, He Y, Li ZY, Liu WL, Huang XJ, Deng YF, Li WP (2019) Mild hypothermia reduces endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and improves neuronal functions after severe traumatic brain injury. *Brain Behav* 9(4):e01248.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1248>
 142. Wang Z-f, Gao C, Chen W, Gao Y, Wang H-c, Meng Y, Luo C-l, Zhang M-y, Chen G, Chen X-p (2019) Salubrinol offers neuroprotection through suppressing endoplasmic reticulum stress, autophagy and apoptosis in a mouse traumatic brain injury model. *Neurobiol Learn Mem* 161:12–25.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.03.002>
 143. Underwood BD (2001) Phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 alpha and release of cytochrome c following traumatic brain injury in the rat. Wayne State University.
 144. Chen X, Mi L, Gu G, Gao X, Gao X, Shi M, Chai Y, Chen F, Yang W, Zhang J (2022) Dysfunctional endoplasmic reticulum-mitochondrion coupling is associated with endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and neurological deficits in a rodent model of severe head injury. *J Neurotrauma* 39(7-8):560–576.
<https://doi.org/10.1089/neu.2021.0347>
 145. Wu M-Y, Gao F, Tang J-F, Shen J-C, Gao R, Dang B-Q, Chen G (2021) Possible mechanisms of the PERK pathway on neuronal apoptosis in a rat model of surgical brain injury. *Am J Transl Res* 13(2):732.
 146. Sun D, Gu G, Wang J, Chai Y, Fan Y, Yang M, Xu X, Gao W, Li F, Yin D (2017) Administration of tauroursodeoxycholic acid attenuates early brain injury via Akt pathway activation. *Front Cell Neurosci* 11:193.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00193>
 147. Liu H, He S, Li C, Wang J, Zou Q, Liao Y, Chen R (2022) Tetrandrine alleviates inflammation and neuron apoptosis in experimental traumatic brain injury by regulating the IRE1 α /JNK/CHOP signal pathway. *Brain Behav* 12(12):e2786.
<https://doi.org/10.1002/brb3.2786>
 148. Li L, Luo Q, Shang B, Yang X, Zhang Y, Pan Q, Wu N, Tang W, Du D, Sun X (2022) Selective activation of cannabinoid receptor-2 reduces white matter injury via PERK signaling in a rat model of traumatic brain injury. *Exper Neurol* 347:113899.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113899>
 149. Deng C, Yi R, Fei M, Li T, Han Y, Wang H (2021) Naringenin attenuates endoplasmic reticulum stress, reduces apoptosis, and improves functional recovery in experimental traumatic brain injury. *Brain Res* 1769:147591.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147591>
 150. Faulkner MB, Rizk M, Bazzi Z, Dysko RC, Zhang Z (2023) Sex-Specific Effects of Buprenorphine on Endoplasmic Reticulum Stress, Abnormal Protein Accumulation, and Cell Loss After Pediatric Mild Traumatic Brain Injury in Mice. *Neurotrauma Rep* 4(1):573–585.
<https://doi.org/10.1089/neur.2023.0051>
 151. Chang L, Liu X, Chen J, Liu H, Wang G, Wang G, Liao X, Shen X (2022) Attenuation of activated eIF2 α signaling by ISRIB treatment after spinal cord injury improves locomotor function. *J Mol Neurosci* 1–13.
<https://doi.org/10.1007/s12031-021-01920-9>
 152. Logsdon AF, Turner RC, Lucke-Wold BP, Robson MJ, Naser ZJ, Smith KE, Matsumoto RR, Huber JD, Rosen CL (2014) Altering endoplasmic reticulum stress in a model of blast-induced traumatic brain injury controls cellular fate and ameliorates neuropsychiatric symptoms. *Front Cell Neurosci* 8:421.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00421>
 153. Ling Y, Ramalingam M, Lv X, Niu D, Zeng Y, Qiu Y, Si Y, Guo T, Ni Y, Zhang J (2024) Human neural stem cell secretome relieves endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and improves neuronal functions after traumatic brain injury in a rat model. *J Mol Histol* 1–20.
<https://doi.org/10.1007/s10735-024-10192-7>
 154. Li L, Tan H-P, Liu C-Y, Yu L-T, Wei D-N, Zhang Z-C, Lu K, Zhao K-S, Maegle M, Cai D-Z (2019) Polydatin prevents the induction of secondary brain injury after traumatic

- brain injury by protecting neuronal mitochondria. *Neur Reg Res* 14(9):1573–1582.
https://doi.org/10.4103/1673-5374.255972
155. Wang F, Zhang C, Zhang Q, Li J, Xue Y, He X, Li F (2023) Lithium ameliorates spinal cord injury through endoplasmic reticulum stress-regulated autophagy and alleviated apoptosis through IRE1 and PERK/eIF2 α signaling pathways. *J Neurorestoratol* 11(4):100081.
https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2023.100081
 156. Lucke-Wold BP, Turner RC, Logsdon AF, Nguyen L, Bailes JE, Lee JM, Robson MJ, Omalu BI, Huber JD, Rosen CL (2016) Endoplasmic reticulum stress implicated in chronic traumatic encephalopathy. *J Neurosurg* 124(3):687–702.
https://doi.org/10.3171/2015.3.JNS141802
 157. Kwon SK, Ahn M, Song H-J, Kang SK, Jung S-B, Harsha N, Jee S, Moon JY, Suh K-S, Do Lee S. (2015) Nafamostat mesilate attenuates transient focal ischemia/reperfusion-induced brain injury via the inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Brain Res* 1627:12–20.
https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.013
 158. Huang T, Zhao J, Guo D, Pang H, Zhao Y, Song J (2018) Curcumin mitigates axonal injury and neuronal cell apoptosis through the PERK/Nrf2 signaling pathway following diffuse axonal injury. *Neuroreport* 29(8):661–677.
https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001015
 159. Rubovitch V, Barak S, Rachmany L, Goldstein RB, Zilberstein Y, Pick CG (2015) The neuroprotective effect of salubrinal in a mouse model of traumatic brain injury. *Neuromol Med* 17:58–70.
https://doi.org/10.1007/s12017-015-8340-3
 160. Saraswat Ohri S, Forston MD, Myers SA, Brown BL, Andres KR, Howard RM, Gao Y, Liu Y, Cavener DR, Hetman M (2024) Oligodendrocyte-selective deletion of the eIF2 α kinase Perk/Elf2ak3 limits functional recovery after spinal cord injury. *Glia* 72(7):1259–1272.
https://doi.org/10.1002/glia.24525
 161. Sen T, Gupta R, Kaiser H, Sen N (2017) Activation of PERK elicits memory impairment through inactivation of CREB and downregulation of PSD95 after traumatic brain injury. *J Neurosci* 37(24):5900–5911.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2343-16.2017
 162. Huang T-c, Luo L, Jiang S-h, Chen C, He H-y, Liang C-f, Li W-s, Wang H, Zhu L, Wang K (2021) Targeting integrated stress response regulates microglial M1/M2 polarization and attenuates neuroinflammation following surgical brain injury in rat. *Cell Signal* 85:110048.
https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110048
 163. Zhou W, Liang Y, Liao X, Tong L, Du W, Fu W, Tian S, Deng Y, Jiang X (2024) ISRIB improves white matter injury following TBI by inhibiting NCOA4-mediated ferritinophagy. *Neurochem Intl* 177:105744.
https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105744
 164. Krukowski K, Nolan A, Frias ES, Grue K, Becker M, Ureta G, Delgado L, Bernalles S, Sohal VS, Walter P (2020) Integrated stress response inhibitor reverses sex-dependent behavioral and cell-specific deficits after mild repetitive head trauma. *J Neurotrauma* 37(11):1370–1380.
https://doi.org/10.1089/neu.2019.6827
 165. Ilyin NP, Galstyan DS, Demin KA, Kalueff AV (2023) Behavioral, Genomic and Neurochemical Deficits Evoked by Neurotrauma in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). *J Evol Biochem Physiol* 59(6):2179–2195.
https://doi.org/10.1134/S0022093023060224
 166. Bond S, Lopez-Lloreda C, Gannon PJ, Akay-Espinoza C, Jordan-Sciutto KL (2020) The integrated stress response and phosphorylated eukaryotic initiation factor 2 α in neurodegeneration. *J Neuropathol Exper Neurol* 79(2):123–143.
https://doi.org/10.1093/jnen/nlzl29
 167. Korneeva NL (2022) Integrated stress response in neuronal pathology and in health. *Biochemistry (Moscow)* 87(Suppl 1):S111–S127.
https://doi.org/10.1134/S0006297922140103
 168. Romero-Ramírez L, Nieto-Sampedro M, Barreda-Manso MA (2017) Integrated stress response as a therapeutic target for CNS injuries. *BioMed Res Intl* 2017(1):6953156.
https://doi.org/10.1155/2017/6953156
 169. Rabouw HH, Langereis MA, Anand AA, Visser LJ, de Groot RJ, Walter P, van Kuppeveld FJ (2019) Small molecule ISRIB suppresses the integrated stress response within a defined window of activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 116(6):2097–2102.
https://doi.org/10.1073/pnas.1815767116
 170. Sidrauski C, McGeachy AM, Ingolia NT, Walter P (2015) The small molecule ISRIB reverses the effects of eIF2 α phosphorylation on translation and stress granule assembly. *Elife* 4:e05033.
https://doi.org/10.7554/eLife.05033.016
 171. Cnop M, Ladriere L, Hekerman P, Ortis F, Cardozo AK, Dogusan Z, Flamez D, Boyce M, Yuan J, Eizirik DL (2007) Selective inhibition of eukaryotic translation initiation factor 2 α dephosphorylation potentiates fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress and causes pancreatic β -cell dysfunction and apoptosis. *J Biol Chem* 282(6):3989–3997.
https://doi.org/10.1074/jbc.M607627200
 172. Zadorozhnyi PV, Kiselev VV, Kharchenko AV (2022) In Silico ADME Profiling of Salubrinal and Its Analogues. *Fut Pharmacol*.
https://doi.org/10.3390/futurepharmacol2020013
 173. Matsuoka M, Komoike Y (2015) Experimental evidence shows salubrinal, an eIF2 α dephosphorylation inhibitor, reduces xenotoxicant-induced cellular damage. *Intl J Mol Sci* 16(7):16275–16287.
https://doi.org/10.3390/ijms160716275
 174. Boyce M, Bryant KF, Jousse C, Long K, Harding HP, Scheuner D, Kaufman RJ, Ma D, Coen DM, Ron D (2005) A selective inhibitor of eIF2 α dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 307(5711):935–939.
https://doi.org/10.1126/science.1101902
 175. Jeon Y-J, Kim JH, Shin J-I, Jeong M, Cho J, Lee K (2016) Salubrinal-mediated upregulation of eIF2 α phosphorylation increases doxorubicin sensitivity in MCF-7/ADR cells. *Mol Cells* 39(2):129–135.
https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2243
 176. Cankara FN, Kuş MS, Günaydin C, Şafak S, Bilge SS, Özmen O, Tural E, Kortholt A (2022) The beneficial effect of

- salubrial on neuroinflammation and neuronal loss in intranigral LPS-induced hemi-Parkinson disease model in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 44(2):168–177. <https://doi.org/10.1080/08923973.2021.2023174>
177. Chen Y, Li B, Xu Y, Zhou T, Zhao C, Zhao J (2023) Sal003 alleviated intervertebral disc degeneration by inhibiting apoptosis and extracellular matrix degradation through suppressing endoplasmic reticulum stress pathway in rats. *Front Pharmacol* 14:1095307. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1095307>
 178. Fujita R, Ono Y (2016) eIF2 α , a potential target for stem cell-based therapies. *Stem Cell Invest* 3. <https://doi.org/10.21037/sci.2016.07.01>
 179. Lean G, Halloran M, Mariscal O, Jamet S, Lumb J-P, Crist C (2019) Ex vivo expansion of skeletal muscle stem cells with a novel small compound inhibitor of eIF2 α dephosphorylation. *bioRxiv*:567461. <https://doi.org/10.1101/567461>
 180. Wu Y, Zhang H, Wang Y, Zhang Y, Hong Z, Wang D (2024) Sephin1 enhances integrated stress response and autophagy to alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *Biomed Pharmacother* 176:116869. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116869>
 181. Axten JM, Romeril SP, Shu A, Ralph J, Medina JR, Feng Y, Li WHH, Grant SW, Heerding DA, Minthorn E (2013) Discovery of GSK2656157: an optimized PERK inhibitor selected for preclinical development. *ACS Med Chem Lett* 4(10):964–968. <https://doi.org/10.1021/ml400228e>
 182. Krishnamoorthy J, Rajesh K, Mirzajani F, Kesoglidou P, Papadakis A, Koromilas AE (2014) Evidence for eIF2 α phosphorylation-independent effects of GSK2656157, a novel catalytic inhibitor of PERK with clinical implications. *Cell Cycle* 13(5):801–816. <https://doi.org/10.4161/cc.27726>
 183. Dhir N, Jain A, Sharma AR, Prakash A, Radotra BD, Medhi B (2023) PERK inhibitor, GSK2606414, ameliorates neuropathological damage, memory and motor functional impairments in cerebral ischemia via PERK/p-eIF2 α /ATF4/CHOP signaling. *Metab Brain Dis* 38(4):1177–1792. <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01183-w>
 184. Axten JM (2017) Protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) inhibitors: a patent review (2010–2015). *Exp Opin Ther Patents* 27(1):37–48. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1238072>
 185. Yu Z-Z, Xu B-Q, Wang Y-Y, Zhang P-W, Shu Y-B, Shi Z (2023) GSK2606414 Sensitizes ABCG2-Overexpressing Multidrug-Resistant Colorectal Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Biomedicines* 11:113103. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11113103>
 186. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF (2016) Major depressive disorder. *Nat Revs Dis Primers* 2(1):1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
 187. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, Brizard B, El Hage W, Surget A, Belzung C (2021) Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci* 53(1):151–171. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
 188. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR (2020) Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today* 25(7):1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>
 189. Mao J, Hu Y, Ruan L, Ji Y, Lou Z (2019) Role of endoplasmic reticulum stress in depression. *Mol med Rep* 20(6):4774–4780. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10789>
 190. Yoshino Y, Dwivedi Y (2020) Elevated expression of unfolded protein response genes in the prefrontal cortex of depressed subjects: Effect of suicide. *J Affect Disord* 262:229–236. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.001>
 191. Munshi S, Alarbi A, Zheng H, Kuplicki R, Burrows K, Figueroa-Hall L, Victor T, Aupperle R, Khalsa S, Paulus M (2024) Increased expression of ER stress, inflammasome activation, and mitochondrial biogenesis-related genes in peripheral blood mononuclear cells in major depressive disorder. *Res Square* (in press). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3564760/v1>
 192. Tang M, Liu T, Shen Y, Wang L, Xue Y, Zhao T, Xie K, Gong Z, Yin T (2023) Potential antidepressant-like effects of N-3 polyunsaturated fatty acids through inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Psychopharmacology* 240(9):1877–1889. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06377-9>
 193. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI, Cichon S, Heath AC, Holsboer F, Lucae S, Madden PA, Martin NG, McGuffin P, Muglia P, Nothen MM, Penninx BP, Pergadia ML, Potash JB, Rietschel M, Lin D, Müller-Myhsok B, Shi J, Steinberg S, Grabe HJ, Lichtenstein P, Magnusson P, Perlis RH, Preisig M, Smoller JW, Stefansson K, Uher R, Kutalik Z, Tansey KE, Teumer A, Viktorin A, Barnes MR, Bettecken T, Binder EB, Breuer R, Castro VM, Churchill SE, Coryell WH, Craddock N, Craig IW, Czamara D, De Geus EJ, Degenhardt F, Farmer AE, Fava M, Frank J, Gainer VS, Gallagher PJ, Gordon SD, Goryachev S, Gross M, Guipponi M, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hoefels S, Hoogendijk W, Hottenga JJ, Iosifescu DV, Ising M, Jones I, Jones L, Jung-Ying T, Knowles JA, Kohane IS, Kohli MA, Korszun A, Landen M, Lawson WB, Lewis G, Macintyre D, Maier W, Mattheisen M, McGrath PJ, McIntosh A, McLean A, Middeldorp CM, Middleton L, Montgomery GM, Murphy SN, Nauck M, Nolen WA, Nyholt DR, O'Donovan M, Oskarsson H, Pedersen N, Schefner WA, Schulz A, Schulze TG, Shyn SI, Sigurdsson E, Slager SL, Smit JH, Stefansson H, Steffens M, Thorgeirsson T, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Völzke H, Weiburg JB, Willemsen G, Zitman FG, Neale B, Daly M, Levinson DF, Sullivan PF (2013) A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 18(4):497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>

194. Mei L, Gao Y, Chen M, Zhang X, Yue W, Zhang D, Yu H (2022) Overlapping common genetic architecture between major depressive disorders and anxiety and stress-related disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 113:110450.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110450>
195. Lee PH, Anttila V, Won H, Feng Y-CA, Rosenthal J, Zhu Z, Tucker-Drob EM, Nivard MG, Grotzinger AD, Posthuma D (2019) Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell* 179(7):1469–1482.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>
196. Li M-X, Li Q, Sun X-J, Luo C, Li Y, Wang Y-N, Chen J, Gong C-Z, Li Y-J, Shi L-P (2019) Increased Homer1-mGluR5 mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors and glutamatergic dysregulation via activation of PERK-eIF2 α . *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 95:109682.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109682>
197. Liu K, Qu Y, Li B, Zeng N, Yao G, Wu X, Xu H, Yan C, Wu L (2024) GRP94 in cerebrospinal fluid may contribute to a potential biomarker of depression: Based on proteomics. *J Psychiatr Res* 169:328–340.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.028>
198. Karaağaç M, Ak M, Kurar E, Uguz F, Kutlu S (2023) Investigation of the effects of antidepressant treatment on hippocampus and hypothalamus endoplasmic reticulum stress in chronic mild stress induced depression in rats. *Turk J Clin Psychiatry* 26(4):238–247.
<https://doi.org/10.5505/kpd.2023.43410>
199. Xu XF, meng Shi M, ying Luo M, dan Liu D, ming Guo D, Ling C, Zhong XL, Xu Y, Cao WY (2022) Targeting perk mediated endoplasmic reticulum stress attenuates neuroinflammation and alleviates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in male mice. *Intl Immunopharmacol* 111:109092.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109092>
200. Miquel-Rio L, Sarriés-Serrano U, Sancho-Alonso M, Florensa-Zanuy E, Paz V, Ruiz-Bronchal E, Manashirov S, Campa L, Pilar-Cuellar F, Bortolozzi A (2024) ER stress in mouse serotonin neurons triggers a depressive phenotype alleviated by ketamine targeting eIF2 α signaling. *Is-science* 27(5).
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109787>
201. Hosak L, Hosakova J (2015) The complex etiology of schizophrenia-general state of the art. *Neuroendocrinol Lett* 36(7):631–637.
202. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD (2020) Schizophrenia-an overview. *JAMA Psychiatry* 77(2):201–210.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
203. Qu M, Tang F, Wang L, Yan H, Han Y, Yan J, Yue W, Zhang D (2008) Associations of ATF4 gene polymorphisms with schizophrenia in male patients. *Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genet* 147(6):732–736.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30675>
204. Carter CJ (2007) eIF2B and oligodendrocyte survival: where nature and nurture meet in bipolar disorder and schizophrenia? *Schiz Bull* 33(6):1343–1353.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm007>
205. Aryal S, Bonanno K, Song B, Mani D, Keshishian H, Carr SA, Sheng M, Dejanovic B (2023) Deep proteomics identifies shared molecular pathway alterations in synapses of patients with schizophrenia and bipolar disorder and mouse model. *Cell Rep* 42(5).
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112497>
206. Ifhar LS, Ene HM, Ben-Shachar D (2019) Impaired heme metabolism in schizophrenia-derived cell lines and in a rat model of the disorder: Possible involvement of mitochondrial complex I. *Eur Neuropsychopharmacol* 29(5):577–589.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.03.011>
207. Menéndez-Valle I, Cachán-Vega C, Boga JA, González-Blanco L, Antuña E, Potes Y, Caballero B, Vega-Naredo I, Saiz P, Bobes J (2023) Differential Cellular Interactome in Schizophrenia and Bipolar Disorder-Discriminatory Biomarker Role. *Antioxidants* 12(11):1948.
<https://doi.org/10.3390/antiox12111948>
208. Kabir Z, Che A, Fischer D, Rice R, Rizzo B, Byrne M, Glass M, De Marco Garcia N, Rajadhyaksha A (2017) Rescue of impaired sociability and anxiety-like behavior in adult cacna1c-deficient mice by pharmacologically targeting eIF2 α . *Mol Psychiatry* 22(8):1096–1109.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.124>
209. Wang X, Ye F, Wen Z, Guo Z, Yu C, Huang W-K, Rojas Ringeling F, Su Y, Zheng W, Zhou G (2021) Structural interaction between DISC1 and ATF4 underlying transcriptional and synaptic dysregulation in an iPSC model of mental disorders. *Mol Psychiatry* 26(4):1346–1360.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0485-2>
210. Trinh MA, Kaphzan H, Wek RC, Pierre P, Cavener DR, Klann E (2012) Brain-specific disruption of the eIF2 α kinase PERK decreases ATF4 expression and impairs behavioral flexibility. *Cell Rep* 1(6):676–688.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.04.010>
211. Kim P, Scott MR, Meador-Woodruff JH (2021) Dysregulation of the unfolded protein response (UPR) in the dorsolateral prefrontal cortex in elderly patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 26(4):1321–1331.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0537-7>
212. Anderson IM, Haddad PM, Scott J (2012) Bipol Disordr. *BMJ* 345.
<https://doi.org/10.1136/bmj.e8508>
213. Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguiar B, Fries GR, Colpo GD, Burke RK, Bristot G, Ferrari P, Ceresér KMM, Rosa AR, Klamt F, Kapczinski F (2014) Impaired endoplasmic reticulum stress response in bipolar disorder: cellular evidence of illness progression. *Intl J Neuropsychopharmacol* 17(9):1453–1463.
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000443>
214. Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T (2009) Aberrant endoplasmic reticulum stress re-

- sponse in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Intl J Neuropsychopharmacol* 12(1):33–43.
<https://doi.org/10.1017/S1461145708009358>
215. *Bengesser SA, Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A, Fellendorf FT, Platzer M, Kainzbauer N, Tropper B, Hörmanseder C, Queissner R, Kapfhammer H-P, Wallner-Liebmann SJ, Fuchs R, Petek E, Windpassinger C, Schnalzenberger M, Reininghaus B, Evert B, Waha A* (2018) Is the molecular clock ticking differently in bipolar disorder? Methylation analysis of the clock gene ARNTL. *World J Biol Psychiatry* 19 (Suppl. 2):S21S9.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1231421>
 216. *So J, Warsh JJ, Li PP* (2007) Impaired Endoplasmic Reticulum Stress Response in B-Lymphoblasts From Patients With Bipolar-I Disorder. *Biol Psychiatry* 62(2):141–147.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.014>
 217. *Ting Z* (2023) Druggable causal genes of bipolar disorder identified through Mendelian Randomization analysis offer a route to intervention in integrated stress response. *medRxiv:2023.12. 20.23300345*.
<https://doi.org/10.1101/2023.12.20.23300345>
 218. *Asaloo S, Jahromi G, Meftahi G, Sahraei H* (2015) Post-traumatic stress disorder (ptsd): Mechanisms and possible treatments. *Neurophysiology* 47:482–489.
<https://doi.org/10.1007/s11062-016-9559-9>
 219. *Wen L, Xiao B, Shi Y, Han F* (2017) PERK signalling pathway mediates single prolonged stress-induced dysfunction of medial prefrontal cortex neurons. *Apoptosis* 22:753–768.
<https://doi.org/10.1007/s10495-017-1371-5>
 220. *Wen L, Han F, Shi Y, Li X* (2016) Role of the endoplasmic reticulum pathway in the medial prefrontal cortex in post-traumatic stress disorder model rats. *J Mol Neurosci* 59:471–482.
<https://doi.org/10.1007/s12031-016-0755-2>
 221. *Koob GF, Volkow ND* (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35(1):217–238.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
 222. *Jian M, Luo Y-X, Xue Y-X, Han Y, Shi H-S, Liu J-F, Yan W, Wu P, Meng S-Q, Deng J-H* (2014) eIF2 α dephosphorylation in basolateral amygdala mediates reconsolidation of drug memory. *J Neurosci* 34(30):10010–10021.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0934-14.2014>
 223. *Werner CT, Stefanik MT, Milovanovic M, Caccamise A, Wolf ME* (2018) Protein translation in the nucleus accumbens is dysregulated during cocaine withdrawal and required for expression of incubation of cocaine craving. *J Neurosci* 38(11):2683–2697.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2412-17.2018>
 224. *Huang W, Placzek AN, Viana Di Prisco G, Khatiwada S, Sidrauski C, Krnjević K, Walter P, Dani JA, Costa-Mattioli M* (2016) Translational control by eIF2 α phosphorylation regulates vulnerability to the synaptic and behavioral effects of cocaine. *Elife* 5:e12052.
<https://doi.org/10.7554/eLife.12052>
 225. *Placzek AN, Prisco GVD, Khatiwada S, Sgritta M, Huang W, Krnjević K, Kaufman RJ, Dani JA, Walter P, Costa-Mattioli M* (2016) eIF2 α -mediated translational control regulates the persistence of cocaine-induced LTP in midbrain dopamine neurons. *Elife* 5:e17517.
<https://doi.org/10.7554/eLife.17517.011>
 226. *Placzek AN, Molfese DL, Khatiwada S, Viana Di Prisco G, Huang W, Sidrauski C, Krnjević K, Amos CL, Ray R, Dani JA* (2016) Translational control of nicotine-evoked synaptic potentiation in mice and neuronal responses in human smokers by eIF2 α . *Elife* 5:e12056.
<https://doi.org/10.7554/eLife.12056.010>
 227. *Kauer JA* (2004) Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol* 66:447–475.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.032102.112534>
 228. *Melas P, Qvist J, Deidda M, Upreti C, Wei Y, Sanna F, Fratta W, Scherma M, Fadda P, Kandel D* (2018) Cannabinoid modulation of eukaryotic initiation factors (eIF2 α and eIF2B1) and behavioral cross-sensitization to cocaine in adolescent rats. *Cell Rep* 22: 2909–2923.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.065>
 229. *Liu J, Yi S, Shi W, Zhang G, Wang S, Qi Q, Cong B, Li Y* (2021) The pathology of morphine-inhibited nerve repair and morphine-induced nerve damage is mediated via endoplasmic reticulum stress. *Front Neurosci* 15: 618190.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.618190>
 230. *Lin T-T, Qu J, Wang C-Y, Yang X, Hu F, Hu L, Wu X-F, Jiang C-Y, Liu W-T, Han Y* (2020) Rescue of HSP70 in spinal neurons alleviates opioids-induced hyperalgesia via the suppression of endoplasmic reticulum stress in rodents. *Front Cell Devel Biol* 8:269.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00269>
 231. *Biever A, Boubaker-Vitre J, Cutando L, Gracia-Rubio I, Costa-Mattioli M, Puighermanal E, Valjent E* (2017) Repeated exposure to D-amphetamine decreases global protein synthesis and regulates the translation of a subset of mRNAs in the striatum. *Front Mol Neurosci* 9:165.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00165>
 232. *Chen G, Yu G, Yong Z, Yan H, Su R, Wang H* (2021) A large dose of methamphetamine inhibits drug evoked synaptic plasticity via ER stress in the hippocampus. *Mol Med Rep* 23(4):1–.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11917>
 233. *Xue B, Fitzgerald CA, Jin D-Z, Mao L-M, Wang JQ* (2016) Amphetamine elevates phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α) in the rat forebrain via activating dopamine D1 and D2 receptors. *Brain Res* 1646:459–466.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.06.027>

ROLE OF THE INTEGRATED STRESS RESPONSE SYSTEM (ISR) IN NEUROPSYCHIATRIC PATHOLOGIES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

N. P. Ilyin^{a, b}, V. S. Nikitin^c, and A. V. Kalueff^{a, b, c, #}

^a*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^b*Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia*

^c*Neurobiology, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia*

[#]*e-mail : avkalueff@gmail.com*

The integrated stress response (ISR) is a mechanism of cellular response to various stress signals that is conserved in all eukaryotes, from yeast to humans. A central element of IOS is phosphorylation of eukaryotic translation initiation factor 2 alpha (eIF2 α). This process is regulated by four kinases: PERK, GCN2, HRI and PKR, each of which is activated by different stress conditions. The ISR plays a critical role in maintaining cell homeostasis and survival under stress, but chronic activation can lead to cell dysfunction and programmed cell death. Recent studies indicate that IOS is actively involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's diseases, amyotrophic lateral sclerosis and traumatic brain injury. At the same time, the contribution of IRS to mental pathologies such as depression, schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder and addiction remains poorly understood. This article reviews current data on the role of IRS in the pathogenesis of these disorders, and also discusses the possibilities of pharmacological modulation of IOS pathways in the pathological contexts.

Keywords: integrated stress response, neuropsychiatric disorders, depression, schizophrenia, addiction, eIF2 α , ATF4