

Bölüm 10

LİPİT SALLARININ MONOAMİNERJİK NÖROTRANSMİTER SİSTEMLERİNİN DÜZENLENMESİNDEKİ ROLÜ

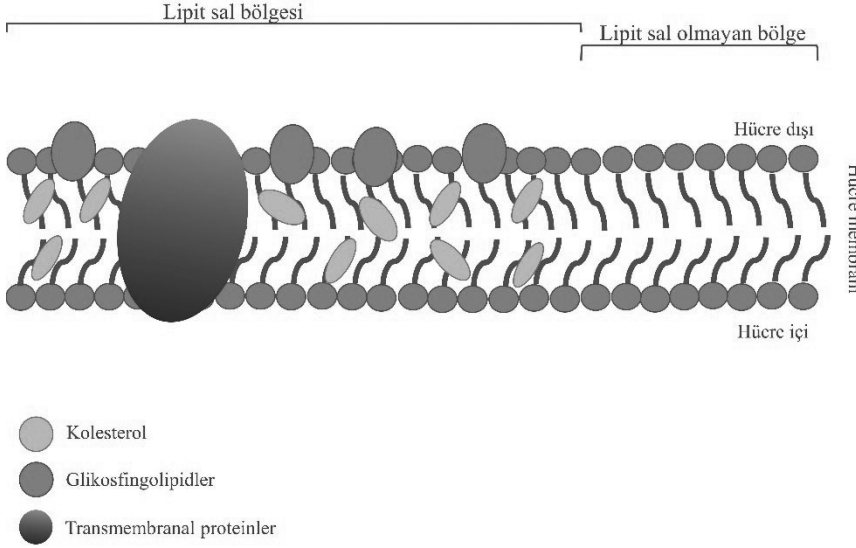
Pelin Rezzan ÖZ UYSAL¹
Gül ÖZBEY²

GİRİŞ

Lipit mikro-alanları olarak da adlandırılan lipit sallarını plazma membranının kolesterol ve glikosfingolipitlerden zengin fizikokimyasal özellikleri farklı, dinamik, nano ölçekli bölgeleridir. Lipit sallarının hücre membranında bulunan proteinleri regüle ederek monoamin taşıyıcı proteinleri ve monoamin reseptörlerinin sinyalizasyonunu etkilediği düşünülmektedir (1). Monoaminerjik nörotransmisyon majör depresif bozuklukta ve diğer nöropsikiyatrik durumlarda bozulduğundan, lipit sallarındaki monoaminleri taşıyan proteinler ya da reseptörler ile ilgili değişiklikler klinik öneme sahip olabilir. Yapılan çalışmalar antidepressanların, lipit düşürücü ilaçların ve çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre membranındaki lipit ortamını farklılaştırarak, monoaminerjik taşıyıcı protein ve reseptör sinyalinin etkilediği ve depresyon/suisid risklerini değiştirebileceğini göstermektedir¹. Bu bölümde, monoamin taşıyıcı proteinler ve monoamin reseptörleri ile lipit sallarını adı verilen hücre membranındaki farklı lipit bileşimine sahip alanlar arasındaki olası etkileşimlerin moleküler mekanizmaları ve lipit sallarının farmakoterapötik bir hedef olarak kullanılabilirliği hakkındaki literatür bilgisi yer almaktadır.

¹ Araş. Gör. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, ecz.pelinoz@gmail.com

² Doç. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD gulozbey@gmail.com



Şekil 1. Hücre membranının lipit sal bölgeleri

LİPİT SALLARININ HÜCRE MEMBRANININ YAPISI/ FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Hücre membranının lipit bileşiminin hücredeki yapısal ve fonksiyonel özelliklere yansması ile ilgili çalışmalar son yirmi yılda artarak devam etmektedir. Farklı lipit türlerinin farklı fizikokimyasal özellikleri, hücre membranının çift katmanında yer alan proteinlerin yerleşimlerini değiştirmektedir (2). Membran modellerinde yapılan çalışmalar hücre membranında doymamış açil zincirleri içeren gliserofosfolipitler ile birlikte yerleşmiş, yoğun jel benzeri sfingolipit ve kolesterol bölgelerinin bulunduğunu göstermektedir (3,4). Bu bulgular, hücre membranında kolesterol, sfingolipitler ve glikozil-fosfatidilinozitolle çevrelenmiş proteinlerden zengin yapıda, dinamik, nano ölçekteki lipit salları olarak adlandırılan membran düzeneklerinin bulunduğu görüşünü desteklemektedir (5). Lipit sallarının kaveolar ve kaveolar olmayan (düz) olmak üzere iki tipi bulunmakla birlikte çoğu kaveolar tiptedir (6). Her iki sal tipi de yüksek kolesterol ve sfingomyelin içeriğine sahip, glikozil-fosfatidilinozitolle çevrelenmiş ve hücre iskeleti ile bağlı proteinlerden zengin olup, deterjanlarla ekstraksiyona dirençlidir (7,8). Membranın küçük cep şeklinde girintileri olan kaveolalar hücre sinyalizasyonunda, lipitlerin taşınmasında ve hücre yüzeyindeki proteinlerin endositozunda yer alırlar.

Kaveolar endositoz santral sinir sisteminde kavin, kaveolin ve flotilin proteinlerinin varlığı ve klattrinin yokluğu ile karakterizedir. Kaveolin ve flotilinler, sinyal bileşenlerini lipit sallarına sabitleyen bir iskele işlevi görürler (7,8). Hücre membranında monoamin taşıyan proteinlerin/reseptörler ile membranda birlikte yerleşen, kaveolar proteinlerle etkileşen, membrandaki protein/reseptörlerin yanal hareketlerini değiştiren lipit sallarının, reseptörlerin hücre yüzeyinden alınmalarını (*downregulation*), hücre yüzeyinden alınıp tekrar hücre yüzeyine taşınmalarını (*recycling*), reseptör proteinlerinin ayrılmaları (*sequestration*) için hücre membranından hücre içine proteinlerin endositozla geçişlerini (9–11), taşıyıcı proteinlerin transport hızlarını ve substrat afinitelerini (12,13), reseptörlerin membrandaki transport hızlarını, reseptörlere agonist/antagonist bağlanma hızlarını, hücre içi ikincil mesajcıların fonksiyonlarını etkiledikleri görülmüştür (14–16).

LİPİT SALLARININ MONOAMİNERJİK SİNYALİZAYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Lipit sallarından etkilenen membran proteinleri arasında, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT), dopamin (DA) ve norepinefrin (NE) gibi duygudurumun düzenlenmesinde rol alan monoaminleri taşıyan proteinler ve reseptörleri de bulunur. Nörotransmitter sinyalizasyonunda yer alan proteinlerin lipit sallaı içerisinde doğru, lateral hareketlerle ilerleyebildikleri görülmüştür (17–21). Hücre membranının sinaptik aralıktaki kısmında bulunan ve birçok psikoaktif ilacın farmakolojik hedefi olan monoamin taşıyıcı proteinler, sinaptik aralıktaki nörotransmitter konsantrasyonlarının ve monoaminerjik reseptörlerin hücre içi sinyalizasyonunun düzenlenmesinde rol alırlar (22,23). Kinaz ve fosfataz aktivitelerinden etkilenen transmembranal fosfoproteinler olan monoamin taşıyıcı proteinlerin (24,25) nöronal veya glial hücre membranındaki ekspresyonlarının değişmesi, sinaptik aralıktaki nörotransmitter konsantrasyonlarının değişmesi ile sonuçlanır (26). Genleri silinmiş (*knockout*) farelerde yapılan çalışmalar, monoamin nörotransmitterlerin biyosentezlerinin, depolanmalarının ve reseptör duyarlılıklarının, taşıyıcı protein ekspresyonlarını düzenleyen mekanizmalarla birlikte gerçekleştiğini göstermiştir (27–34). Bu nedenle monoamin taşıyıcı proteinlerin fonksiyonlarını değiştirebilen lipit sallarının nöropsikiyatrik hastalıklarda yeni bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir.

LİPİT SALLARININ MONOAMİN TAŞIYICI PROTEİNLER İLE ETKİLEŞİMLERİ

Monoamin taşıyıcı proteinler hücre membranında fosfatidil inositol 4,5-bisfosfat (PIP2) tarafından modüle edilmektedir. Hücre membranında nörotransmitterle-

ri sodyumla aynı yönde taşıyan (*symporter*) ve hücre membranını 12 kez geçen oligomer yapıları olan serotonin, dopamin ve norepinefrini taşıyan proteinlerin hepsi (sırasıyla SERT, DAT ve NET) lipit sallarına PIP2'ye bağlanma yoluyla sabitlenirler (35-42).

Serotonerjik nöronların membranlarında SERT ligandı (IDT318) ile işaretlenen SERT kümelerinin kolesterolden zengin lipit sallarında biriktiği görülmüştür (43). SERT proteinleri hücre membranında, yanal hareketlilik derecelerine göre taşıyıcı proteinlerin daha fazla hareket etmesine olanak veren serbest form ve taşıyıcı proteinlerin kolesterol/GM1 gangliozid bakımından zengin lipit sallarında lokalize edildiği az hareketli olduğu form olmak üzere iki durumda bulunurlar (43). Metil- β -siklodekstrin ile hücre membranındaki kolesterolün azaltılması ya da aktin filamentlerinde hasara neden olan sitokalsin-D uygulanması ile SERT moleküllerinin yanal hareketlerinin artması, SERT'in taşıyıcı protein aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (43). Kolesterolün azalması ile indüklenen fonksiyonel değişiklikler, serotoninin SERT ile taşıma hızında (V_{max} değerinde) ortalama %50'lik bir düşüş ile eş zamanlı serotoninin SERT'e afinitesinde (K_m değerinde) azalma ile sonuçlanmıştır (12,13). P38 Mitojenle aktive edilen protein kinaz (p38 MAPK) gibi SERT aktivitesini artıran sinyal yolları, membrandaki lipit sallar içinde lokalize SERT üzerinde etkilidir (43). Sinaptozomlarda ise, protein kinaz C (PKC)'nin aktivasyonu SERT'in lipit mikroalanlarından çıkmasına neden olarak SERT aktivitesini azaltmaktadır (44).

Lipit sallarında ve membranın diğer kısımlarında eşit olarak dağılan DAT'ın fonksiyonlarının da kolesterol ile düzenlendiği bilinmektedir (45,46). Metil- β -siklodekstrin ile hücre membranındaki kolesterolün azaltılması DAT'ı etkileyerek, DA gerialımı ve eflusu (dışa atım) için V_{max} ve K_m değerlerini azaltır (46,47). Bununla birlikte, SERT bulgularının aksine, kolesterolün DAT üzerindeki etkilerine kaveolar endositozun aracılık etmediği, metil- β -siklodekstrin tarafından indüklenen DAT azalmasının yüzey DAT ekspresyonunun azalması ile meydana gelmediği görülmüştür (45,47). Her ne kadar metil- β -siklodekstrin hem lipit sallarında hem de membranın diğer alanlarında kolesterolü azaltsa da, kolesterolün nistatin ile şelasyonunun öncelikle sala lokalize kolesterolü bozduğu, ancak DA gerialımı ve eflusu (dışa atım) üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (46,48). Ek olarak, lipit sallarında bulunmayan desmosterol uygulaması DAT fonksiyonlarını kolesterol kadar etkilemektedir (49). Ayrıca, DAT klatrin/dinamin'e bağımlı olarak hücre içine alınmaktadır (50). Lipit saları-DAT etkileşimleri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada yukarıdaki çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir ve ; (1) lipit sallarının dışında, klatrinin aracılık ettiği endositozu inhibe eden konkanavalin A'nın, PKC ile indüklenen DAT kaybını bloke ettiği (45), (2) dinamin

I'in negatif formu ile birlikte eksprese edilen DAT'in internalizasyonunun inhibe olduğu (51), (3) klatrin ve dinamin ile etkileşimin PKC'ye bağlı DAT endositozunu azalttığı, ancak flotilin deplezyonunun azaltmadığı bildirilmiştir (52). Bununla birlikte flotilin deplezyonunun DAT'in lateral hareketliliğini azaltması, lipit mikroalanlarında flotilinin rolü olduğunu göstermektedir (52). Lipit sallarının DAT üzerindeki etkilerini DAT mutasyonları ile aydınlatılmaya yönelik çalışmalar ise kolesterolün DAT'in membranın dış kısmında konforme olmasını sağlayarak DA geri alımını arttırabileceğini göstermektedir (46,53).

SERT gibi NET de lipit saları içinde bulunur. NET'in kolesterole bağımlı olarak PKC ile indüklenen ve filipin-nistatin ile bloke edilebilen lipit salı aracılı internalizasyonu sadece klatrin ve dinamininden bağımsız olarak değil aynı zamanda kaveolden de bağımsız bir şekilde gerçekleşir (54). Bununla birlikte, NET'in internalizasyonu sal olmayan alanlarda meydana gelen nörokinin-1 reseptörü (NK1R) ile kompleks oluşturmaya bağlıdır. NK1R'ne agonistinin bağlanmasından sonra oluşan NET-NK1R kompleksi membranın lipit sallarına doğru hareket eder (15). NET'in internalizasyon yoluyla inhibisyonunun SERT ve DAT'in mekanizmalarından farklı olduğu, norepinefrinin NET internalizasyonunu homeostatik olarak düzenlemediği görülmektedir (55). PC12 hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bile norepinefrin uygulaması NET'in bağlanma özelliklerini değiştirmez. Ek olarak, norepinefrin sentezlemeyen 293-hNET hücreleri ile norepinefrin sentezleyen PC12 hücreleri arasında NET'in desipramin veya nisoksetin ile aynı oranda aşağı regüle edildiği (*downregulation*) görülmüştür (56).

LİPİT SALLARININ MONOAMİN RESEPTÖRLERİ İLE ETKİLEŞİMLERİ

Presinaptik veya postsinaptik yerleşebilen monoaminerjik reseptörlerin birçok alt tipi bulunmakta olup, 5-HT₃ reseptörleri hariç tüm alt tipler farklı G proteinleri ile kenetlidir. Reseptör alt tipine ve kenetli olan G-proteinine bağlı olarak, monoaminerjik reseptörlere agonistlerin bağlanması ile, ikinci haberciler olan adenil siklaz (AC)-siklik AMP (cAMP) veya inositol trifosfat (IP₃) – diaçilgliserol (DAG) yolları aktive veya inhibe edilebilir (1).

SEROTONİN RESEPTÖRLERİ

İyon kanallarına bağlı bir otoresptör olan 5-HT_{1A} reseptörü aynı zamanda Gai proteini ile kenetli olduğundan serotonin bağlandığında AC inhibisyonu ile hücre içinde cAMP azalmasına neden olur (57). Hücre kültüründe 5HT_{1A} reseptörlerinin kaveolin-1 ile birlikte lipit sallarında dağıldığının gösterilmesi, 5HT_{1A} re-

septörlerinin regülasyonunda lipit sallarının rol aldığını göstermektedir (58,59). Hücre membranında metil- β -siklodekstrin ile kolesterolün azaltılması, hem agonist hem de antagonistlerin bağlanmasını hem de 5-HT1A reseptörleri-G protein kenetlenmesini bozarken, egzogen kolesterol uygulaması metil- β -siklodekstrin ile oluşan bu etkileri azaltmaktadır (60,61). 5-HT1A reseptöründe kolesterol tanıyan bir amino asit motifi tanımlanmıştır (62). Yapılan bir başka çalışmada da kolesterol, ergosterol, epikolesterol veya sfingomyelin uygulamasının hücre membranının yapısını değiştirerek 5-HT1A reseptör aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (63).

Beyinde yoğun bir şekilde eksprese edilen ve atipik antipsikotikler tarafından antagonize edilen G α_q proteini ile kenetli 5-HT2A reseptörlerine agonist bağlandığında hücre içinde inozitol trifosfat ve diaçilgliserol seviyeleri artmaktadır (57). 5HT2A reseptörlerinin membranda kaveolinlerle birlikte lokalize olduğu sıçan kuyruk arteri preparatlarında, C6 glioma hücrelerinde, insan embriyonik böbrek (HEK-293) hücrelerinde, sıçan beyninin sinaptik membranlarında ve kardiyak miyositlerde gösterilmiştir (64).

G-proteinleri ile kenetli olmayan tek 5-HT reseptörü olan 5HT3'e bağlanan serotonin, postsinaptik Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺ kanallarını ve presinaptik Ca⁺⁺ kanallarını açarak; sinapslarda hızlı sinyal iletimini başlatır (65). Hücre membranında metil- β -siklodekstrin ile kolesterolün depleasyonu 5-HT3 reseptörlerinde serotonin ile uyarılan katyon akımlarının pik genişliğini ve kinetiğini (5-HT3 reseptörlerinin fonksiyonunu) azaltır (66). 5-HT3A reseptörleri transfekte edilmiş HEK-293 ve nöroblastom (N1E 115) hücrelerinde, kolesterol, kaveolin-2, flotilin-1 içeren lipit sallarında 5-HT3 reseptör proteinlerinin antipsikotik ve antidepresanlarla birlikte hareket ettiği ve lipit sallarında serotonin ile indüklenen katyon akımlarının ilaçların artan konsantrasyonları ile inhibe olduğu gösterilmiştir (67).

Agonistlerin 5-HT7 reseptörüne bağlanması Gas proteini aracılı hücre içi cAMP seviyelerini artırır (57). Kaveolin-1, kolesterol, sfingomyelin ve gangliozidler, 5-HT7 reseptörüne 5-HT bağlanmasını ve agonist ile indüklenen internalizasyon ve sinyalizasyonu regüle ederler. Kaveolin-1 ve 5-HT7 reseptörleri, lipit mikro bölgelerinde birlikte bulunurlar (68). Metil- β -siklodekstrin ile membran kolesterolünün azaltılması ya da kolesterol sentezi inhibisyonu, hücre kültüründe 5-HT7 reseptörüne agonist ve antagonist bağlanmasını ve 5-HT ile indüklenen cAMP cevap elemanı bağlayıcı protein (CREB) fosforilasyonunu azaltır (69). Kolesterol aracılı etkilerden bağımsız olarak, sfingolipitlerin ve gangliositlerin inhibisyonu da 5-HT7 reseptörlerinde agonist bağlanmasını azaltmaktadır (68).

DOPAMİN RESEPTÖRLERİ

Dopamin reseptörleri, D1 (D1 ve D5) veya D2 (D2, D3, D4) tip olmak üzere ikiye ayrılırlar. D1 (D1 ve D5) reseptörleri Gas/Ga olf ile, D2 (D2, D3, D4) reseptörleri Gai/Gao ile kenetlidir, her iki tip de ikincil mesajcı olarak AC kullanırlar ve hücre içi cAMP konsantrasyonlarını değiştirirler 70–72. Santral sinir sisteminde; D1 (D1 ve D5) tip reseptörler postsinaptik, D2 (D2, D3, D4) tip reseptörler hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşirler (73).

D1 reseptörlerinin sıçan beyninde lipit sallarında daha fazla olmak üzere membranda reseptörün konformasyonuna göre lokalize olduğu ve Gas, caveolin-2, flotilin, diğer sinyal iletim proteinleri ile aynı fraksiyonda yer aldığı görülmüştür (74,75). Bununla birlikte, D1 reseptörü ile indüklenen endositoz, hem kltrin aracılı (lipit sal olmayan membran kısımlarında) hem de kaveolar aracılı (lipit sal kısımlarında) mekanizmaları yoluyla oluşabilir. D1 eksprese eden insan böbrek proksimal tübülü (hRPT) ve HEK-293 hücrelerinde, D1 reseptör agonisti fenoldopam lipit sallarında AC yolağını indüklerken, membranın sal dışındaki alanlarında yolak aktivitesini değiştirmediği görülmüştür (75–77). Metil- β -siklodekstrin ile lipit mikro alanlarının bozulması da bazal AC aktivitesini azaltmıştır (75). Sıçan frontal korteksinde yapılan çalışmalarda D5 reseptörlerinin lipit sallarında yerleşiminin olmadığı görülmüştür (78,79). D1 reseptörlerinden farklı olarak D5 reseptörlerine agonist bağlanması, sadece lipit sallarının olmadığı membran kısımlarında AC yolağının aktivitesini azaltmıştır (75).

D2 reseptörü-lipit salları ile ilgili çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Sıçan frontal korteksinde yapılan çalışmalarda D2 tipi reseptörlerin sitoplazmik fraksiyonlarda, lipit sallarının olduğu ve lipit sallarının olmadığı membran kısımlarında yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir (78). Beyin dokusunda ya da HEK-293T hücrelerinde D2 reseptörlerinin lipit mikro alanlarında lokalize olduğu, ancak D2 reseptörü ekspresyonunun metil- β siklodekstrin kullanılarak membran kolesterolünün azaltılmasından etkilenmediği görülmüştür (80,81). D2 reseptörlerinin internalizasyonunun kaveolar endositoz yoluyla glikozilasyon durumuna bağlı olduğu gibi, dinamine bağımlı internalizasyonun gerçekleştiği de bildirilmiştir (82–84). D3 reseptörü diğer DA reseptörlerinden daha az eksprese edilmesine rağmen, agonistlerine D2 reseptörlerinden daha fazla afinite duyar. İnsan proksimal tübül hücrelerinde D3 reseptörlerinin hem lipit sallarının olmadığı membran kısımlarında (%90) G-protein kenetli reseptör kinaz-4 (GRK4) ile birlikte, hem de lipit sal fraksiyonlarında (%10), kaveolin-1 ile birlikte lokalize olduğu görülmüştür. Metil- β -siklodekstrin kullanılarak kolesterolün azaltılması, D3'ün membranda lipit sal olan ve sal olmayan fraksiyonlarda yeniden dağılımına neden olmuştur (85).

NOREPİNEFRİN RESEPTÖRLERİ

Gas proteini ile kenetli $\beta 1$ ve $\beta 2$ adrenerjik reseptörlere (β -AR) agonist bağlandığında AC yolağı aktive olur, hücre içi cAMP düzeyi artar. Kardiyak miyositlerde $\beta 1$ -AR'nin membranın lipit sal olmayan alanlarında lokalize olduğu, $\beta 2$ -AR'ün ise AC ve Gas proteinleri gibi sinyal bileşenleri ile birlikte kaveolada yerleştiği gösterilmiştir (86–88). Bununla birlikte kardiyomiyositlerde agonistin $\beta 2$ -AR'ye bağlanmasının reseptörün kaveola dışında yeniden dağılmasını tetikleyerek, $\beta 2$ -AR reseptörlerinde sekestrasyona, reseptörün efektörden uzaklaşmasına ve sinyalizasyonun azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (89,90). Kaveolin-3 negatif sıçan mutantların kardiyomiyositlerinde yapılan çalışmalar, kaveolin-3'ün doğrudan $\beta 2$ -AR fonksiyonlarını düzenlediğini göstermiştir (91).

LİPİT SALLARI, DEPRESYON VE ANTİDEPRESANLAR

Lipit sallarının moleküler organizasyonunun ve sal ile ilişkili proteinlerin dağılımının, uzun zincirli n-3 PUFA'lara duyarlı olduğu görülmüştür. Diyetle alınan esansiyel yağ asitleri arasında yer alan n-3 PUFA'ların düzeyi, Batı (*Western*) tipi diyetlerde, majör depresif bozuklukta ve intihar riski yüksek olan hastalarda düşüktür (92–96). Plazma membranına gliserofosfolipitlerin açıl zincirleri ile bağlanan n-3 PUFA'lar, hücre tipine, eikosapentaenoik asit (EPA, 20: 5, n-3), dokosaheksaenoik asit (DHA, 22: 6, n-3), dokosapentaenoik asit (DPA, 22: 5, n-3) ve n-3 PUFA'nın bağlandığı fosfatidil kısmın konsantrasyonlarına bağlı olarak lipit sal oluşumunu önleyebilir ya da hızlandırabilir 97–100. n-3 PUFA'nın depresyon üzerindeki etkilerinin lipit sallarının bileşenlerini değiştirerek G-proteinlerin hücre içi sinyalizasyonu üzerindeki etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (97). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri akut olarak presinaptik nöronlarda SERT'i inhibe etseler de, kronik dönemde terapötik etkilerini postsinaptik 5-HT reseptörlerinin hücre içi sinyalizasyonlarını değiştirerek oluşturdukları düşünülmektedir (98). Bu hipotez ile uyumlu olarak SERT eksprese etmeyen C6 glioma hücre dizilerinde sitalopramın aktif olan S- enantiyomeri Gas proteinin lipit sallarından çıkmasına neden olmuştur (99).

Unipolar depresyon nedeniyle intihar edenlerin beyin dokularında yapılan postmortem çalışmalarda, Gas proteinin lipit sallarında biriktiği göstermiştir (104). Kimyasal olarak farklı antidepresanların AC yolağını aktive eden Gas'nin lipit mikroalanlardan sal olmayan alanlara translokasyonunu kolaylaştırdığı görülmüştür (99-103). Bu translokasyon, cAMP artmasına ve kronik antidepresan tedavisi ile gözlenen sinaptik değişiklikleri kısmen açıklayabilir (104). Bu çalışmalar, bir cAMP-fosfodiesteraz inhibitörü olan rolipraminin, antidepresan etki-

lerini de açıklayabilir (105). Diğer yandan, duygudurum stabilizatörleri lityum ve valproat, Gas'nin lipit mikroalanlarda birikmesine neden olmaktadır (106). Monoaminerjik reseptörlerden, D1, D3, 5-HT7, β 1-AR, β 2-AR AC yolağını aktive eden Gas ile kenetli olmasına karşılık sadece D1, 5HT7 ve β 2-AR lipit sal fraksiyonlarında yaygın olarak bulunur. Bu bulgular, antidepresanların etki mekanizmalarının aydınlatılması ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi için yapılacak olan çalışmalara ışık tutabilir (1). Hücre kültüründe 5HT3 reseptör proteini özellikle antidepresanlar (desimipramin, fluoksetin, reboksetin) ve antipsikotiklerin de (flufenazin, haloperidol, klozapin) bulunduğu benzer lipit mikroalanları içeren membran fraksiyonlarında lokalize olur (67). Bu psikotrop ilaçların konsantrasyonları ile, 5-HT3 reseptörlerinde serotonin ile indüklenen katyon akımlarının non-kompetitif inhibisyonu korelasyon göstermesine karşın, N1E-115 hücrelerindeki lipit sallarında desipramin ve fluoksetinin 5-HT3 üzerindeki olası etkilerinin membrandaki kolesterol deplesyonundan etkilenmediği görülmüştür (66). Bu nedenle, lipit sallarının 5-HT3 fonksiyonu üzerinde bir etkisi olmasına rağmen, antidepresanların 5-HT3 antagonizmasının, lipit mikroalanlarından bağımsız olduğu düşünülmektedir (66,67,107).

SONUÇ

Lipit mikroalanları monoaminerjik nörotransmisyonu hücre membranındaki taşıyıcı proteinleri, reseptörleri ve bunlarla birlikte yerleşen diğer sinyalizasyon proteinlerini, adaptör proteinlerin endositozunu, agonist ve antagonist bağlanmalarını, hücre içindeki ikincil mesajcıları etkilemektedir.

Çalışmalar SERT ve NET ile lipit mikro alanların ilişkisini desteklemektedir ancak DAT ile ilgili daha az bilgi vardır (43,44). SERT, membranda GM1 ve kaveolin ile birlikte lokalize olmuş ve kolesterolce zengin membran mikro alanlarda görülmüştür ve fonksiyonları membran kolesterolünün deplesyonundan olumsuz etkilenmiştir (12,13). NET membranda kolesterol düzeyine bağımlı, kaveolin ve klatrinden bağımsız hareket etmekte ve internalize olmaktadır (54). DAT ise lipit sallarının olduğu ve sal olmayan alanlarda görülmesine ve membran kolesterolündeki değişikliklerden olumsuz etkilenmesine rağmen bu etkiler lipit sallarından bağımsızdır (45,46).

Çalışmalar 5-HT1A, 5-HT2A ve 5-HT7 reseptörlerinin hücre içi sinyalizasyonları farklı olmasına rağmen serotonin fonksiyonlarının lipit mikro alanları tarafından düzenlediğini göstermektedir (57). AC ve cAMP üzerinde, 5HT1A-Gai reseptör kompleksi inhibitör etki gösterirken, 5HT7- Gas reseptör kompleksi stimülatör etki göstermektedir. 5HT2- Gaq reseptör kompleksi diaçilgliserol ve ino-

sitol trifosfat seviyelerini artırır (57). Kaveolin-1 ile birlikte lokalize olan 5-HT1A reseptörlerine ligandın bağlanması ve hücre içi sinyalizasyonu membran kolesterolünün azaltılması ile azalır, kolesterol miktarının arttırılması ile artar (59–61). 5HT2A çalışmalarının çoğunda reseptörlerin lipit sallarında kaveolinlerle birlikte yerleştiği ve membran kolesterolü azaltıldığında veya kaveolinler yıkıldığında 5HT2A-agonist bağlanmasının bozulduğu gösterilmiştir (64,108–110). Membrandaki lipit salların 5-HT7 reseptörlerinde bağlanmayı, bağlanmadan sonraki fonksiyonları ve reseptörün internalizasyonunu düzenlediği de bilinmektedir (61,68,69). 5-HT3 reseptörlerinin lipit mikroalanlarında psikotrop ilaçlarla birlikte bulunması lipit sallarını ile antidepresanların etkileri arasındaki etkileşimler açısından önemlidir (1). Lipit mikroalanlarının hem D1 hem de D2 sınıfı dopaminerjik reseptörlerin düzenlenmesindeki rolü karmaşıktır (78,111). D1 reseptörleri sal bölgelerinde lokalize olur ve agonist bağlanması lipit sallarında AC yolağını aktive eder, ancak reseptörler belirli konformasyon durumlarında lipit sallarında lokalize olmaktadır. D1 reseptörleri hem kaveolar, hem de kathrin bağımlı endositoza uğrarlar (76,77). Diğer yandan D5 reseptörü, lipit mikro bölgelerinde lokalize olmamasına karşın D5 reseptörü ile indüklenen AC aktivitesi kolesterolün depleasyonu ile azalır (78,79,112). D2 reseptörü membrandaki kolesterol depleasyonundan etkilenmemiş, sal olan ve olmayan membran alanlarına yaygın olarak dağılmışlardır. D2 reseptör endositozu hem kaveolar hem de dinamin bağımlı gerçekleşir (82–84). Noradrenalin reseptörlerinde yapılan çalışmalar kaveolar lipit mikroalanlarının β 1-AR adrenerjik (norepinefrin) reseptörlerinde değil, β 2-AR'de regülatuar etkileri olduğunu göstermektedir. Kaveolar mikro alanlarda sinyal molekülleri ile birlikte lokalize olan β 2-AR'ler ve AC yolağı, kaveolin-3 ve kolesterol düzeylerinden etkilenmektedir (86–89,91,113–115).

Bu konuda yapılan araştırmaların kısıtlılıkları ise nöronal sinyalizasyonu nanoölçekte inceleyen deneysel modellerin üç boyutlu olarak görüntülenememesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, literatürde depresyonda lipit mikrosallarının monoaminerjik nörotransmisyon ile ilişkisini inceleyen çok az klinik çalışma bulunmaktadır. Depresyonu olan ve olmayan insanlarda lipit mikrosallarının monoaminerjik nörotransmisyon üzerindeki etkilerinin ileride yapılacak çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir. Klinikte kullanılmakta olan antihiperlipitemik ilaçların membrandaki lipit mikroalanları üzerinde nanoölçekteki fizikokimyasal etkilerinin ex-vivo teknikler kullanılarak araştırılması doğru bir yaklaşım olabilir.

KAYNAKÇA

1. Liu JJ, Hezghia A, Shaikh SR, et al. Regulation of monoamine transporters and receptors by lipid microdomains: implications for depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:2165-2179.
2. Lorent JH, Levental I. Structural determinants of protein partitioning into ordered membrane domains and lipid rafts. *Chem Phys Lipids*. 2015;192:23-32.
3. Levental I, Veatch S. The Continuing Mystery of Lipid Rafts. *J Mol Biol*. 2016;428:4749-4764.
4. Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM. Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:128-140.
5. Hancock JF. Lipid rafts: contentious only from simplistic standpoints. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:456-462.
6. Head BP, Patel HH, Insel PA. Interaction of membrane/lipid rafts with the cytoskeleton: impact on signaling and function: membrane/lipid rafts, mediators of cytoskeletal arrangement and cell signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838:532-545.
7. Trushina E, Du Charme J, Parisi J, McMurray CT. Neurological abnormalities in caveolin-1 knock out mice. *Behav Brain Res*. 2006;172:24-32.
8. Kovtun O, Tillu VA, Ariotti N, Parton RG, Collins BM. Cavin family proteins and the assembly of caveolae. *J Cell Sci*. 2015;128:1269-1278.
9. Nichols B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts. *J Cell Sci*. 2003;116:4707-4714.
10. Rajendran L, Simons K. Lipid rafts and membrane dynamics. *J Cell Sci*. 2005;118:1099-1102.
11. Le Roy C, Wrana JL. Clathrin- and non-clathrin-mediated endocytic regulation of cell signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:112-126.
12. Magnani F, Tate CG, Wynne S, et al. Partitioning of the serotonin transporter into lipid microdomains modulates transport of serotonin. *J Biol Chem*. 2004;279:38770-38778.
13. Scanlon SM, Williams DC, Schloss P. Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry*. 2001;40:10507-10513.
14. Butler B, Saha K, Rana T, et al. Dopamine Transporter Activity Is Modulated by α -Synuclein. *J Biol Chem*. 2015;290:29542-29554.
15. Arapulिसamy O, Mannangatti P, Jayanthi LD. Regulated norepinephrine transporter interaction with the neurokinin-1 receptor establishes transporter subcellular localization. *J Biol Chem*. 2013;288:28599-28610.
16. Triantafilou M, Morath S, Mackie A, Hartung T, Triantafilou K. Lateral diffusion of Toll-like receptors reveals that they are transiently confined within lipid rafts on the plasma membrane. *J Cell Sci*. 2004;117:4007-4014.
17. Mann JJ. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1615):20120537. doi:10.1098/rstb.2012.0537
18. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 1994;40:288-295.
19. Sellers EM, Higgins GA, Tompkins DM, Romach MK. Serotonin and alcohol drinking. *NIDA Res Monogr*. 1992;119:141-145.
20. Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;8:52-62.
21. Compagnon P, Ernouf D, Narcisse G, Daoust M. Serotonin in animal models of alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993;2:215-219.
22. Blier P, de Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:14-20.
23. Gray NA, Milak MS, DeLorenzo C, et al. Antidepressant treatment reduces serotonin-1A auto-receptor binding in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74:26-31.
24. Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:5-12.
25. Jayanthi LD, Vargas G, DeFelice LJ. Characterization of cocaine and antidepressant-sensitive norepinephrine transporters in rat placental trophoblasts. *Br J Pharmacol*. 2002;135:1927-1934.

26. Ramamoorthy S, Shippenberg TS, Jayanthi LD. Regulation of monoamine transporters: Role of transporter phosphorylation. *Pharmacol Ther.* 2011;129:220-238.
27. Li Q, Ma L, Innis RB, et al. Pharmacological and genetic characterization of two selective serotonin transporter ligands: 2-[2-(dimethylaminomethylphenylthio)]-5-fluoromethylphenylamine (AFM) and 3-amino-4-[2-(dimethylaminomethyl-phenylthio)]benzotrile (DASB). *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:481-486.
28. Bengel D, Murphy DL, Andrews AM, et al. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in serotonin transporter-deficient mice. *Mol Pharmacol.* 1998;53:649-655.
29. Rioux A, Fabre V, Lesch KP, et al. Adaptive changes of serotonin 5-HT_{2A} receptors in mice lacking the serotonin transporter. *Neurosci Lett.* 1999;262:113-116.
30. Sora I, Hall FS, Andrews AM, et al. Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:5300-5305.
31. Adriani W, Boyer F, Gioiosa L, Macri S, Dreyer J-L, Laviola G. Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats' nucleus accumbens. *Neuroscience.* 2009;159:47-58.
32. Gainetdinov RR, Caron MG. Monoamine transporters: from genes to behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:261-284.
33. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, et al. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science.* 1999;283:397-401.
34. Hall FS, Li XF, Sora I, et al. Cocaine mechanisms: enhanced cocaine, fluoxetine and nisoxetine place preferences following monoamine transporter deletions. *Neuroscience.* 2002;115:153-161.
35. Torres GE, Carneiro A, Seamans K, et al. Oligomerization and trafficking of the human dopamine transporter. Mutational analysis identifies critical domains important for the functional expression of the transporter. *J Biol Chem.* 2003;278:2731-2739.
36. Kocabas AM, Rudnick G, Kilic F. Functional consequences of homo- but not hetero-oligomerization between transporters for the biogenic amine neurotransmitters. *J Neurochem.* 2003;85:1513-1520.
37. Anderlüh A, Hofmaier T, Klotzsch E, et al. Direct PIP₂ binding mediates stable oligomer formation of the serotonin transporter. *Nat Commun.* 2017;8:14089.
38. Liu Y, Casey L, Pike LJ. Compartmentalization of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in low-density membrane domains in the absence of caveolin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245:684-690.
39. Pike LJ, Casey L. Localization and turnover of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in caveolin-enriched membrane domains. *J Biol Chem.* 1996;271:26453-26456.
40. Khelashvili G, Weinstein H. Functional mechanisms of neurotransmitter transporters regulated by lipid-protein interactions of their terminal loops. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1848:1765-1774.
41. Buchmayer F, Schicker K, Steinkellner T, et al. Amphetamine actions at the serotonin transporter rely on the availability of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:11642-11647.
42. Hamilton PJ, Belovich AN, Khelashvili G, et al. PIP₂ regulates psychostimulant behaviors through its interaction with a membrane protein. *Nat Chem Biol.* 2014;10:582-589.
43. Chang JC, Tomlinson ID, Warnement MR, et al. Single molecule analysis of serotonin transporter regulation using antagonist-conjugated quantum dots reveals restricted, p38 MAPK-dependent mobilization underlying uptake activation. *J Neurosci.* 2012;32:8919-8929.
44. Samuvel DJ, Jayanthi LD, Bhat NR, Ramamoorthy S. A role for p38 mitogen-activated protein kinase in the regulation of the serotonin transporter: evidence for distinct cellular mechanisms involved in transporter surface expression. *J Neurosci.* 2005;25:29-41.

45. Foster JD, Adkins SD, Lever JR, Vaughan RA. Phorbol ester induced trafficking-independent regulation and enhanced phosphorylation of the dopamine transporter associated with membrane rafts and cholesterol. *J Neurochem.* 2008;105:1683-1699.
46. Jones KT, Zhen J, Reith MEA. Importance of cholesterol in dopamine transporter function. *J Neurochem.* 2012;123:700-715.
47. Adkins EM, Samuvel DJ, Fog JU, et al. Membrane mobility and microdomain association of the dopamine transporter studied with fluorescence correlation spectroscopy and fluorescence recovery after photobleaching. *Biochemistry.* 2007;46:10484-10497.
48. Sorkina T, Hoover BR, Zahniser NR, Sorkin A. Constitutive and protein kinase C-induced internalization of the dopamine transporter is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Traffic.* 2005;6:157-170.
49. Vainio S, Jansen M, Koivusalo M, et al. Significance of sterol structural specificity. Desmosterol cannot replace cholesterol in lipid rafts. *J Biol Chem.* 2006;281:348-355.
50. Daniels GM, Amara SG. Regulated trafficking of the human dopamine transporter. Clathrin-mediated internalization and lysosomal degradation in response to phorbol esters. *J Biol Chem.* 1999;274:35794-35801.
51. Saunders C, Ferrer J V, Shi L, et al. Amphetamine-induced loss of human dopamine transporter activity: an internalization-dependent and cocaine-sensitive mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:6850-6855.
52. Sorkina T, Caltagarone J, Sorkin A. Flotillins regulate membrane mobility of the dopamine transporter but are not required for its protein kinase C dependent endocytosis. *Traffic.* 2013;14:709-724.
53. Hong WC, Amara SG. Membrane cholesterol modulates the outward facing conformation of the dopamine transporter and alters cocaine binding. *J Biol Chem.* 2010;285:32616-32626.
54. Jayanthi LD, Samuvel DJ, Ramamoorthy S. Regulated internalization and phosphorylation of the native norepinephrine transporter in response to phorbol esters. Evidence for localization in lipid rafts and lipid raft-mediated internalization. *J Biol Chem.* 2004;279:19315-19326.
55. Mandela P, Ordway GA. The norepinephrine transporter and its regulation. *J Neurochem.* 2006;97:310-333.
56. Zhu MY, Ordway GA. Down-regulation of norepinephrine transporters on PC12 cells by transporter inhibitors. *J Neurochem.* 1997;68:134-141.
57. Fantini J, Barrantes FJ. Sphingolipid/cholesterol regulation of neurotransmitter receptor conformation and function. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788:2345-2361.
58. Kalipatnapu S, Chattopadhyay A. Membrane organization of the human serotonin(1A) receptor monitored by detergent insolubility using GFP fluorescence. *Mol Membr Biol.* 2005;22:539-547.
59. Renner U, Glebov K, Lang T, et al. Localization of the mouse 5-hydroxytryptamine(1A) receptor in lipid microdomains depends on its palmitoylation and is involved in receptor-mediated signaling. *Mol Pharmacol.* 2007;72:502-513.
60. Pucadyil TJ, Chattopadhyay A. Cholesterol modulates ligand binding and G-protein coupling to serotonin(1A) receptors from bovine hippocampus. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1663:188-200.
61. Sjögren B, Csöregi L, Svenningsson P. Cholesterol reduction attenuates 5-HT1A receptor-mediated signaling in human primary neuronal cultures. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;378:441-446.
62. Jafurulla M, Tiwari S, Chattopadhyay A. Identification of cholesterol recognition amino acid consensus (CRAC) motif in G-protein coupled receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;404:569-573.
63. Gutierrez MG, Mansfield KS, Malmstadt N. The Functional Activity of the Human Serotonin 5-HT1A Receptor Is Controlled by Lipid Bilayer Composition. *Biophys J.* 2016;110:2486-2495.
64. Mialet-Perez J, D'Angelo R, Villeneuve C, et al. Serotonin 5-HT2A receptor-mediated hypertrophy is negatively regulated by caveolin-3 in cardiomyoblasts and neonatal cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52:502-510.

65. Wu Z, Cheng H, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Ion channels gated by acetylcholine and serotonin: structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36:895-907.
66. Nothdurfter C, Tanasic S, Di Benedetto B, et al. Impact of lipid raft integrity on 5-HT₃ receptor function and its modulation by antidepressants. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:1510-1519.
67. Eisensamer B, Uhr M, Meyr S, et al. Antidepressants and antipsychotic drugs colocalize with 5-HT₃ receptors in raft-like domains. *J Neurosci.* 2005;25:10198-10206.
68. Sjögren B, Svenningsson P. Depletion of the lipid raft constituents, sphingomyelin and ganglioside, decreases serotonin binding at human 5-HT_{7(a)} receptors in HeLa cells. *Acta Physiol (Oxf).* 2007;190:47-53.
69. Sjögren B, Hamblin MW, Svenningsson P. Cholesterol depletion reduces serotonin binding and signaling via human 5-HT_{7(a)} receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006;552:1-10.
70. Beaulieu J-M, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol.* 2015;172:1-23.
71. Obadia J, Avidor-Reiss T, Fishburn CS, et al. Adenylyl cyclase interaction with the D₂ dopamine receptor family; differential coupling to G_i, G_z, and G_s. *Cell Mol Neurobiol.* 1999;19:653-664.
72. Ilani T, Fishburn CS, Levavi-Sivan B, Carmon S, Raveh L, Fuchs S. Coupling of dopamine receptors to G proteins: studies with chimeric D₂/D₃ dopamine receptors. *Cell Mol Neurobiol.* 2002;22:47-56.
73. Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology.* 1996;35:1503-1519.
74. Mystek P, Dutka P, Tworzydło M, Dziedzicka-Wasylewska M, Polit A. The role of cholesterol and sphingolipids in the dopamine D₁ receptor and G protein distribution in the plasma membrane. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861:1775-1786.
75. Yu P, Sun M, Villar VAM, et al. Differential dopamine receptor subtype regulation of adenylyl cyclases in lipid rafts in human embryonic kidney and renal proximal tubule cells. *Cell Signal.* 2014;26:2521-2529.
76. Vickery RG, von Zastrow M. Distinct dynamin-dependent and -independent mechanisms target structurally homologous dopamine receptors to different endocytic membranes. *J Cell Biol.* 1999;144:31-43.
77. Kong MMC, Hasbi A, Mattocks M, Fan T, O'Dowd BF, George SR. Regulation of D₁ dopamine receptor trafficking and signaling by caveolin-1. *Mol Pharmacol.* 2007;72:1157-1170.
78. Voulalas PJ, Schetz J, Undieh AS. Differential subcellular distribution of rat brain dopamine receptors and subtype-specific redistribution induced by cocaine. *Mol Cell Neurosci.* 2011;46:645-654.
79. Paspalas CD, Goldman-Rakic PS. Microdomains for dopamine volume neurotransmission in primate prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2004;24:5292-5300.
80. Sharma M, Cerver J, Octeau JC, Kovoora A. Plasma membrane compartmentalization of D₂ dopamine receptors. *J Biol Chem.* 2013;288:12554-12568.
81. Cerver J, Sharma M, Kovoora A. D(2)-Dopamine receptors target regulator of G protein signaling 9-2 to detergent-resistant membrane fractions. *J Neurochem.* 2012;120:56-69.
82. Genedani S, Guidolin D, Leo G, et al. Computer-assisted image analysis of caveolin-1 involvement in the internalization process of adenosine A_{2A}-dopamine D₂ receptor heterodimers. *J Mol Neurosci.* 2005;26:177-184.
83. Iwata K, Ito K, Fukuzaki A, Inaki K, Haga T. Dynamin and rab5 regulate GRK2-dependent internalization of dopamine D₂ receptors. *Eur J Biochem.* 1999;263:596-602.
84. Kim KM, Valenzano KJ, Robinson SR, Yao WD, Barak LS, Caron MG. Differential regulation of the dopamine D₂ and D₃ receptors by G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestins. *J Biol Chem.* 2001;276:37409-37414.
85. Villar VAM, Jones JE, Armando I, et al. G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) regulates the phosphorylation and function of the dopamine D₃ receptor. *J Biol Chem.* 2009;284:21425-21434.

86. Xiang Y, Rybin VO, Steinberg SF, Kobilka B. Caveolar localization dictates physiologic signaling of beta 2-adrenoceptors in neonatal cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2002;277:34280-34286.
87. Ostrom RS, Bundey RA, Insel PA. Nitric oxide inhibition of adenylyl cyclase type 6 activity is dependent upon lipid rafts and caveolin signaling complexes. *J Biol Chem.* 2004;279:19846-19853.
88. Oner SS, Kaya AI, Onaran HO, Ozcan G, Uğur O. beta2-Adrenoceptor, Gs and adenylyl cyclase coupling in purified detergent-resistant, low density membrane fractions. *Eur J Pharmacol.* 2010;630:42-52.
89. Rybin VO, Xu X, Lisanti MP, Steinberg SF. Differential targeting of beta -adrenergic receptor subtypes and adenylyl cyclase to cardiomyocyte caveolae. A mechanism to functionally regulate the cAMP signaling pathway. *J Biol Chem.* 2000;275:41447-41457.
90. Ostrom RS, Gregorian C, Drenan RM, Xiang Y, Regan JW, Insel PA. Receptor number and caveolar co-localization determine receptor coupling efficiency to adenylyl cyclase. *J Biol Chem.* 2001;276:42063-42069.
91. Wright PT, Nikolaev VO, O'Hara T, et al. Caveolin-3 regulates compartmentation of cardiomyocyte beta2-adrenergic receptor-mediated cAMP signaling. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;67:38-48.
92. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet: the omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol.* 2011;44:203-215.
93. Lin P-Y, Huang S-Y, Su K-P. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry.* 2010;68:140-147.
94. Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1100-1102.
95. Lewis MD, Hibbeln JR, Johnson JE, Lin YH, Hyun DY, Loewke JD. Suicide deaths of active-duty US military and omega-3 fatty-acid status: a case-control comparison. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1585-1590.
96. Huan M, Hamazaki K, Sun Y, et al. Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol Psychiatry.* 2004;56:490-496.
97. Cysz AH, Rasenick MM. G-protein signaling, lipid rafts and the possible sites of action for the antidepressant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12:466-473.
98. Fakhoury M. Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Mol Neurobiol.* 2016;53:2778-2786.
99. Erb SJ, Schappi JM, Rasenick MM. Antidepressants Accumulate in Lipid Rafts Independent of Monoamine Transporters to Modulate Redistribution of the G Protein, Gas. *J Biol Chem.* 2016;291:19725-19733.
100. Menkes DB, Rasenick MM, Wheeler MA, Bitensky MW. Guanosine triphosphate activation of brain adenylyl cyclase: enhancement by long-term antidepressant treatment. *Science.* 1983;219:65-67.
101. Toki S, Donati RJ, Rasenick MM. Treatment of C6 glioma cells and rats with antidepressant drugs increases the detergent extraction of G(s alpha) from plasma membrane. *J Neurochem.* 1999;73:1114-1120.
102. Zhang L, Rasenick MM. Chronic treatment with escitalopram but not R-citalopram translocates Galpha(s) from lipid raft domains and potentiates adenylyl cyclase: a 5-hydroxytryptamine transporter-independent action of this antidepressant compound. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332:977-984.
103. Donati RJ, Rasenick MM. Chronic antidepressant treatment prevents accumulation of galpha in cholesterol-rich, cytoskeletal-associated, plasma membrane domains (lipid rafts). *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1238-1245.
104. Donati RJ, Rasenick MM. G protein signaling and the molecular basis of antidepressant action. *Life Sci.* 2003;73:1-17.
105. Fleischhacker WW, Hinterhuber H, Bauer H, et al. A multicenter double-blind study of three different doses of the new cAMP-phosphodiesterase inhibitor rolipram in patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology.* 1992;26:59-64.

Güncel Biyokimya Çalışmaları III

106. Donati RJ, Schappi J, Czysz AH, Jackson A, Rasenick MM. Differential effects of antidepressants escitalopram versus lithium on Gs alpha membrane relocalization. *BMC Neurosci.* 2015;16:40.
107. Nothdurfter C, Tanasic S, Rammes G, Rupprecht R. Modulation of ligand-gated ion channels as a novel pharmacological principle. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44:S27-34.
108. Bhatnagar A, Sheffler DJ, Kroeze WK, Compton-Toth B, Roth BL. Caveolin-1 interacts with 5-HT_{2A} serotonin receptors and profoundly modulates the signaling of selected Galp-haq-coupled protein receptors. *J Biol Chem.* 2004;279:34614-34623.
109. Dreja K, Voldstedlund M, Vinten J, Tranum-Jensen J, Hellstrand P, Swärd K. Cholesterol depletion disrupts caveolae and differentially impairs agonist-induced arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1267-1272.
110. Sommer B, Montaña LM, Carbajal V, et al. Extraction of membrane cholesterol disrupts caveolae and impairs serotonergic (5-HT_{2A}) and histaminergic (H₁) responses in bovine airway smooth muscle: role of Rho-kinase. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87:180-195.
111. Yu P, Yang Z, Jones JE, et al. D1 dopamine receptor signaling involves caveolin-2 in HEK-293 cells. *Kidney Int.* 2004;66:2167-2180.
112. Yang S, Yang Y, Yu P, et al. Dopamine D1 and D5 receptors differentially regulate oxidative stress through paraoxonase 2 in kidney cells. *Free Radic Res.* 2015;49:397-410.
113. Hanson MA, Cherezov V, Griffith MT, et al. A specific cholesterol binding site is established by the 2.8 Å structure of the human beta₂-adrenergic receptor. *Structure.* 2008;16:897-905.
114. Pontier SM, Percherancier Y, Galandrin S, Breit A, Galés C, Bouvier M. Cholesterol-dependent separation of the beta₂-adrenergic receptor from its partners determines signaling efficacy: insight into nanoscale organization of signal transduction. *J Biol Chem.* 2008;283:24659-24672.
115. DiPilato LM, Zhang J. The role of membrane microdomains in shaping beta₂-adrenergic receptor-mediated cAMP dynamics. *Mol Biosyst.* 2009;5:832-837.