



Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):513-524

doi: 10.26559/mersinsbd.1212950

Lipit raflar ve bir lipit raft proteini olan Raftlin'in yapısı ve klinik kullanım

 Rojda TANRIVERDİ¹,  Senay BALCI¹,  Lülüfer TAMER¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Mersin, Türkiye

Öz

Lipit rafları (lipit salları), doymuş fosfolipitler, sfingolipitler ve kolesterol bakımından zenginleştirilmiş membran mikro domainleridir. Polarize trafik, sinyal iletimi, endositoz ve ekzositoz, zorunlu hücre içi patojenlerin girişi ve çeşitli hastalıklar ile ilişkili patolojik protein formlarının üretimi dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçlerde yer alırlar. Lipit rafları, çeşitli ve farklı protein bileşimine sahiptirler. Ana lipit raft proteini olan Raftlin (RFTN), B hücrelerinde bulunur ve B hücresi antijen reseptörünün (BCR) sinyal iletiminin düzenlenmesinden sorumludur. Raftlin ayrıca otoimmün yanıtın ve vasküler inflamatuvar yanıtın indüklenmesinde önemli rol oynar. Raftlin, inflamatuvar hastalıkların tanısını ve immün yanıtı karakterize etmek için vasküler inflamatuvar yanıtın patofizyolojisinde kullanılan bir parametredir. Bu derlemede, lipit raflarının ve bir lipit raft proteini olan Raftlinin yapısı, özelliği ve kullanım alanları ile ilgili bilgilerin aktarılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Raftlin, lipit raft proteini, B hücresi antijen reseptörü(BCR)

Yazının geliş tarihi: 01.12.2022

Yazının kabul tarihi: 06.03.2023

Sorumlu Yazar: Rojda Tanrıverdi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Mersin, Türkiye. Tel: 0543 8742845, E-posta: rjd_tnv_73@hotmail.com

Lipid rafts and the structure and clinical uses of Raftlin, a lipid raft protein

Abstract

Lipid rafts (lipid rafts) are membrane micro-domains with enriched phospholipids, sphingolipids and contents. Polarized traffic is included in a variety of data, including signaling patterns, endocytosis and exocytosis, the entry of obligate intracellular pathogens, and the production of pathological forms of protein spread by various diseases. The lipid racks bring together various and different groups of proteins. Raftlin (RFTN), the main lipid raft protein, is found in B cells and is responsible for regulating B cell antigen receptor (BCR) signaling. Raftlin also plays an important role in inducing the autoimmune response and the vascular inflammatory response. Raftlin is a parameter used in the pathophysiology of the vascular inflammatory response to diagnose inflammatory diseases and characterize the immune response. In this review, it is aimed to convey information about the structure, properties and usage areas of lipid rafts and Raftlin, a lipid raft protein.

Keywords: Raftlin, lipid raft protein, B cell antigen receptor (BCR)

Giriş

Membranda iki önemli mikro alan bulunmaktadır;

- Kaveola
- Kaveola olmayan (Düzlemsel lipit rafları olarak da bilinir)

Bu iki mikro alan deterjanlar ile çözünmez. Sfingomyelin, glikosfingolipid ve fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat içerirler. Boyutları küçüktür ve spesifik proteinler içerirler. Lipit raft, sinyal yollarının düzenlenmesinde belirli roller oynayan plazma membranının düz yapıya sahip mikro alanı iken, kaveola plazma zarının matara şekilli yapıya sahip mikro alanıdır. Bu iki mikrodoman arasındaki diğer bir farklılıkta lipit salının boyutu 70 nm'den küçükken, kaveola'nın boyutu 50-100 nm civarındadır.¹

Kaveola, lipit rafların özel formlarıdır. Bu raflar, reseptörleri ve sinyal ara ürünlerini tanıdıkları veya ayırabildikleri ve yerel kinazların ve fosfatazların aşağı akış sinyal olaylarını değiştirebilecekleri bir mikro ortam oluşturabildikleri için hücre sel sinyal iletimi için oldukça önemlidir.¹

Lipit raft

Lipit raft, 1997'de Simons ve Ikonen tarafından küçük, heterojen, oldukça dinamik, sterol ve sfingolipid ile

zenginleştirilmiş alanlar olarak tanımlandı. Lipit rafları, ağırlıklı olarak kaveolanın bulunmadığı nöronlarda bulunur. Ayrıca, yapılan çalışmalar, virüslerin hücrelere lipit raflarında dahil olduğu belirli membran mikro alanlarına nüfuz ederek girdiğini desteklemektedir.¹

Lipit raft (lipit sal) glikoprotein (sfingolipit) ve kolesterol bakımından zengin, içinde reseptör proteinleri bulunan bölgelerdir. Lipit rafları, doymuş fosfolipitler, sfingolipitler ve kolesterol bakımından zenginleştirilmiş membran mikro domainleridir. Çeşitli fakat farklı protein bileşimine sahip olup ve polarize trafik, sinyal iletimi, endo- ve ekzositoz, zorunlu hücre içi patojenlerin girişi ve Alzheimer ve prion hastalıkları ile bağlantılı patolojik protein formlarının üretimi dahil olmak üzere çeşitli hücre sel süreçlerde yer alırlar.²

Memeli hücrelerinin zarları, sfingolipitler ve steroller dahil olmak üzere 2000'den fazla lipit molekülü türünü içermektedir.³ Ökaryotik plazma zarlarının lipit çift tabakası, uzun yıllar boyunca iki boyutlu bir "akışkan mozaik" olarak kabul edilmiştir.⁴ Akışkan mozaik sınırlı kristal durumunda, paketlenme gevşektir ve lateral difüzyon nispeten hızlıdır. Akışkan mozaik zar modelinde, tüm plazma membran proteinleri, lipit solvent içinde rastgele ve

eşit olarak dağılmıştır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar ile, likit-düzenli (L_o) ve likit-düzensiz (L_d) olmak üzere birden fazla lipit katmanının varlığına dair kanıtlar ortaya çıkmıştır.⁴ Çoğunlukla doymuş alifatik hidrokarbon zincirleri taşıyan sfingolipitler, nispeten uzun ve doymuş açil zincirlerine sahip fosfolipitler ve kolesterol, L_o durumunu oluştururken, çoklu doymamış yağ asitleri ile fosfoliserolipitlerden oluşan toplu fosfolipitler daha akışkan L_d durumunu oluşturmaktadır. L_o ve L_d faz özelliklerindeki bu farklılığın, membran düzleminde lateral ayrılma sağladığı düşünülmektedir. Kolesterol, doymuş fosfolipitlerin ve sfingolipitlerin çift katmanlı membranlardaki unsature fosfolipitlerden ayrılma eğilimini desteklemede ve arttırmada anahtar bir rol oynamaktadır. Düşük sıcaklıklarda iyonik olmayan deterjanlar ile L_o mikro domainlerinin çözünmemesi izolasyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır.⁵

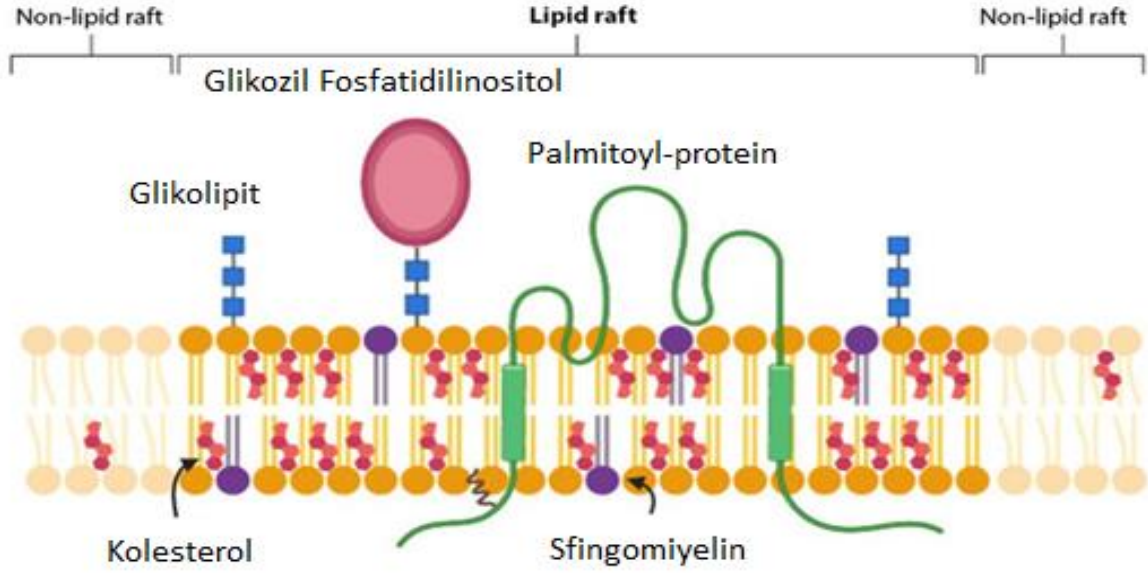
Raft modeli, zar proteinleriyle ilişkili lipit ortamının doğası hakkında ilk fikri edinmek için basit bir deneysel yaklaşım sağlamaktadır. "Lipit raft" terimi, ilk olarak, kolesterol, sfingomyelin ve GM1 gangliosid gibi glikolipitler açısından zengin ve sakaroz gradyanlarında hafif bir buoyant dansiteye sahip, iyonik olmayan deterjanlarda 4°C'de çözünmemeleri kullanılarak izole edilebilen, hücrel membranların bir alt popülasyonunu belirtmek için ortaya konulmuştur.⁶ Bununla birlikte, rafların biyokimyasal karakterizasyonunda deterjanların kullanılması, biyolojik rafların gerçek bileşimini yansıtmayan yapay sonuçlara yol açabildiği gibi, biyolojik rafların hücre yüzeyindeki boyut tahmini

değişken sonuçlar vermiştir. Ancak, hücre biyolojisi ve biyokimyasal yaklaşımlarında geliştirilen yöntemler ile canlı hücrede var olduklarına dair ikna edici kanıtlar sağlanmıştır. Yani, "lipit raft" kavramı biyokimyasal bir operasyonla tanımlanır. Lipit rafları ile ilgili tartışmalı görüşler olsa bile, hücre yüzeyindeki raft mikro bölgelerinin görüntülenmesi ve biyokimyasal karakterizasyonları için yeni iyonik olmayan deterjanların kullanımındaki son gelişmeler ile birlikte biyolojik rafların varlığı kabul görmeye başlamıştır.⁷

Lipit rafları standart mikroskop teknikleriyle görülemeyecek kadar küçüktürler ve doğal hallerinde izole etmek de mümkün değildir. Birçok raft kümeleri içeren deterjana dirençli membranlar, buz üzerinde Triton X-100 veya diğer iyonik olmayan deterjanlarla ekstraksiyon yoluyla izole edilebilir.

Lipit Raflarının Genel Özellikleri

Plazma zarının majör özelliklerinden biri çift katmanlı kavisli olmasıdır. Lipit raft bileşimi Şekil 1'de verilmiş olup Raft modeline göre, lipit rafları tarafından sağlanan lateral lipit heterojenliği, bunlarla ilişkili proteinlerin lateral protein heterojenliğine yol açar. Ortaya çıkan lateral lipit/protein heterojenliği, "biyolojik" lipit yığınlarının varsayılan her işlevinin merkezinde yer alır. Çünkü rafların biyofiziksel ve biyokimyasal mikro-ortamı (örneğin, membran akışkanlığı ve bileşimi) raft proteinlerinin işlevini etkileyebilmektedir. Ek olarak, proteinlerin "mikro alanlara" dağılımı, bu proteinlerin düzenleyici veya efektör moleküller ile etkileşimini düzenleyebilmektedir.⁸

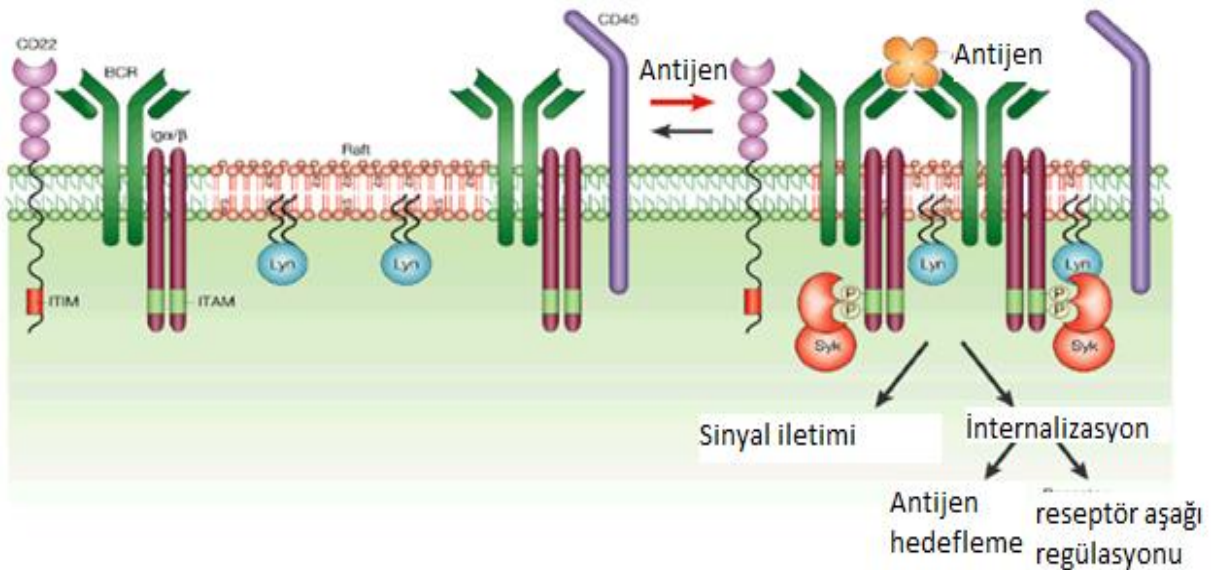


Şekil-1. Lipit raft yapısı

Lipit salları kolesterol, doymuş fosfolipidler ve glikolipidler ve sfingomyelin (SM) gibi sfingolipidlerden oluşur. GPI-bağlantılı proteinler ve lipitlenmiş - özellikle palmitoillenmiş- proteinlerin bulunduğu lipit raftları, non-lipit raftlardan daha yüksek bir afiniteye sahiptir.⁸

Lipit raftlarının eksternal bileşimi tarafından belirlenen iki katmanlı asimetri, raftların, tomurcuklanma, fisyon gibi süreçlerde membranların deformasyonuna

katkısının temeli olan artan intrinsik çift katmanlı kavisliğine yol açmaktadır.⁹ Bazı raftlarda bulunan bir diğer özellik, daha büyük raftlar (süper raftlar) halinde birleşme kapasiteleridir. FcγR sinyalleşmesinin ilk adımlarında ve uyarılmış B hücrelerinde ligand bağımlı raft birleşmesi yakın zamanda rapor edilmiştir (Şekil-2). Plazma zarında birleşen raftlar, orijinal olarak farklı raftlara lokalize olan proteinler arasında yeni protein-protein etkileşimleri sağlayabilmektedir.¹⁰



Şekil-2. Lipit raftları, B hücrelerinde B hücre reseptörü (BCR) sinyali ve antijen hedeflemesi¹⁰

Lipit rafları popülasyonunun heterojen olduğuna dair kanıtlar da vardır; bazı lipit raflarında yapısal protein bileşenlerinin olmadığı görülürken, bazılarının ise belirli yapısal proteinler açısından zengin oldukları belirtilmektedir. Bu farklılıklar, lipit raftın morfolojisini, stabilitesini ve işlevini etkilemektedir.¹¹

Hücre yüzeyindeki raft mikro bölgelerinin tespiti ve ölçümünde altın paternin, istatistiksel analiz ile kombine immünogold elektron mikroskobu olduğu rapor edilmiştir.¹² Bu yaklaşım kullanılarak, iç plazma zarı lipit raft belirtecini, hücre yüzeyinin %35'ini kaplayan ve ortalama 44 nm çapında mikro alanlarda kümelenme gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, dış yaprakta raft proteininde çapraz bağlanma olduğunda, iç yaprak rafları modüler yapılarını koruyarak yeniden dağılım gösterir. Bu teknik, lipit raflarının boyut ve dağılımını belirlemek, iç ve dış yaprakçık raft proteinlerinin birlikte lokalizasyonunu izlemek ve Ras sinyal alanlarını gözlemek için kullanılmıştır.¹³

Lipit raft mikro alanları, influenza virüsü gibi birkaç zarflı virüsün tomurcuklanma bölgesidir. Yapılan bir çalışmada¹⁴, yeni geliştirilmiş bir kantitatif elektron mikroskopi analizi kullanılarak, influenza virüsünde raft ile ilişkili hemaglutinin (HA) glikoproteininin yabancıl tip formunun hücre yüzeyinde 200-280 nm çapında kümeler halinde dağıldığı gösterilmiştir. Raflarla ilişkilendirilemeyen mutant HA formunun ise plazmazarında rastgele dağıldığı raporlanmıştır.¹⁵

Lipit raflarındaki yeşil floresan proteini (GFP) hedefleyen, kolera toksin B alt biriminin floresan konjugatları ve Lyn bazlı kimerik bir proteinin kullanılması ve uyarılmış B hücrelerinin görüntülemesiyle, lipit rafların oldukça dinamik oldukları gösterilmiştir. Bu hücrelerin yüzeyinde lateral olarak hareket ettikleri ve boyutu ≥ 500 nm olan geniş bölgelerde birleştikleri belirtilmiştir. Agrege olmuş lipit raflarının bu bölgeleri, B-hücre reseptörü (BCR) ve

tirozin-fosforile edilmiş proteinler ile birlikte lokalize olmuştur. Canlı B hücrelerinin mikroskopik görüntülemesi ayrıca lipit raflarının, tirozin kinaz Syk ve reseptör tirozin fosfataz CD45 ile indüklenebilir lokalizasyonunu ortaya çıkarmıştır. Bu iki protein, BCR aracılı sinyallerde merkezi roller oynar, ancak biyokimyasal olarak saflaştırılmış lipit raft fraksiyonlarında nadiren saptanabilir. Ayrıca, BCR stimülasyonunun, "sitonem" olarak adlandırılan yapılar benzer şekilde, uzun, iplik benzeri filopodiyal çıkıntıların oluşumunu da indüklediği raporlanmıştır. Bu B-hücre sitonemleri lipit rafları ve aktin filamentleri açısından zengindir ki bu durum bir immun yanıt sırasında uzun menzilli iletişimde ve/veya sinyal moleküllerinin taşınmasında rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.¹⁰ Benzer bir şekilde, plazma membranında hücre polarizasyonundan bağımsız bir lateral bölünme, floresan protein etiketlemesi kullanılarak maya hücrelerinde de gösterilmiştir.¹⁶

Rafların hücresel işlevleri gözönüne alındığında, raft olmayan bir hayvan modeli oluşturmak mümkün olmamakla birlikte, kantitatif immün gold elektron mikroskobu ve GFP yapıları kullanılarak doğrudan immünofloresan ve nakavt/transgenik hayvanların üretimi, biyolojik raftın karakterizasyonunu, hayvan modellerinde göstermek adına umut verici yaklaşımlardır.⁸

Lipit rafların heterojenliği, protein bileşimi ile ilgilidir. Bir dizi proteinin raflarla kalıcı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Raflarla ilişkileri farklı mekanizmalar içerir ve çeşitli hücre roller oynarlar. Bazı proteinler ise raflarla geçici olarak birleşmekte ve bunların biyokimyasal/biyolojik aktivitelerinde ortaya çıkan değişiklikler bu süreçlerde çeşitliliğe yol açmaktadır. Bu proteinlerden, kalıcı raft proteinlerinin özellikleri ve işlevleri Tablo 1'de, raflarda yerleşik geçici proteinlerin özellikleri ve işlevleri ise tablo 2'de verilmiştir.⁸

Tablo 1. Kalıcı raft proteinlerinin özellikleri ve işlevleri

Protein	Moleküler ağırlık	Membran türü	Hücre tipi	Salların işlevi
Kaveolinler (1 α , 1 β ,2 ve 3)	20.5 , 18.2 ve 17.3	1TMD(atipik) kolesterol bağlama alanı (CBD)	Kas, endotelyal, adiposit ve fibroblast	Yapısal ve iskelet
Flotilinler/reggies(1ve 2)	47 ve 42	2 TMD(atipik)	Nöron, adiposit ve makrofajlar	Yapısal ve iskelet
Stomatin	31.7	1 TMD	Eritrositler	Hücre iskeleti bağlantısı
LAT	27.9	1 TMD ve palmitoilasyon	T hücreleri	İskelet ve sinyal iletimi
MAL	17	4 TMD	MCDK, Hepatom	Glikoproteinleri apikal bölgeye taşıma
Sinaptofizin	29.2	4 TMD ve CBD	PC12 feokromositoma	Yüksek membran lateralliğini kolaylaştırır
Prominin	115	5 TMD ve CBD	Epitelyum	Plazma zarı çıkıntıları, zar-zar etkileşimi
NAP-22	22.7	CBD ve miristoilasyon	Nöronlar	Alan oluşumu
Raftlin	63	Miristoilasyon ve palmitoilasyon	B hücreleri	Oluşum

Table 2. Raftlarda yerleşik geçici proteinlerin özellikleri ve işlevleri

Protein	Moleküler ağırlık	Membran türü	Hücre tipi	Sal proteini üzerindeki etkisi
GLUT-1	54	12 TMD	3T3-L1 Adiposit Nötrofiller	Artmış glikoz taşınması
Sitoplazmik NADPH oksidaz alt birimleri				Aktivasyon için azaltılmış gecikme süresi
P40phox	39	Periferik		
P47phox	47	Periferik		
P67phox	59.7	Periferik		
Rac	19	Periferik		
LRP-1	50.4	1 TMD	3T3-L1 fibroblast	Değişen hormon seçiciliği
Lck	58	Periferik	T hücreleri	Lck ve Fyn aktivasyonunun uzamsal ve zamansal koordinasyonu
CD45	147	2 TMD	T hücreleri	Raftlarda sınırlı miktarda aktive edilmiş Lck, T hücresi tepkisinin süresini etkileyebilir.
Csk	50.7	Periferik	Fare fibroblastı	Hücre yayılması ve göçünün düzenlenmesi
Lyn	58.6	Palmitoilasyon	RBL-2H3 sıçan bazofilik lösemi	Daha yüksek kinaz aktivitesi
TNFR-1	50.5	2 TMD	HT1080 insan fibrosarkomu	Alternatif sinyal yolları arasında geçiş yapar
p75 ^{NTR}	45.2	1 TMD	Nöronlar	Rho'nun inaktivasyonu ve nörit büyümesi
Transducin RGS9-1-Gβ5L	40	Periferik	Sığır retinası	Azaltılmış rodopsin-transdusinin eşleşmesi
Complex Arrestin	49.7 42.7	Periferik Periferik	Sığır retinası Sığır retinası	

Raftlin

Raftlin, raft ile ilişkili proteinlerden biridir. Raftlinde, Src ailesi kinaz gibi sadece lipit raftlarında lokalizedir ve B hücresi antijen reseptörünün (BCR) stimülasyonundan önce ve sonra BCR ile birlikte lokalizedir. Yapılan çalışmalarda, DT40 B-hücre hattında Raftlin geninin bozulmasının, Lyn ve gangliosid GM1 dahil olmak üzere lipit raft bileşenlerinin miktarında belirgin bir azalma ile sonuçlandığı, Raftlin'in aşırı ekspresyonunun ise raft proteinlerinin içeriğini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, BCR aracılı tirozin fosforilasyonu ve kalsiyum mobilizasyonunun, Raftlin eksikliği nedeniyle bozulduğu ve Raftlin'in aşırı ekspresyonu ile güçlendirildiği de raporlanmıştır. Bu veriler, Raftlin'in lipid raftlarının oluşumunda ve/veya korunmasında çok önemli bir rol oynadığını, dolayısıyla BCR aracılı sinyalleşmeyi düzenlediğini göstermektedir.

İnsan Raftlininin, raftlardaki lokalizasyonu için başta palmitik asit ve miristoil olmak üzere yağ asilasyonu gereklidir. Raftlin, B hücrelerindeki raft proteinleri arasındadır ve tipik ikili asilasyon motifi içermektedir. N-terminalinde Met-Gly-Cys sekansına sahiptir. Raftlin cDNA'sı, moleküler ağırlığı 63 kDa olan 578 amino asitlik bir proteini kodlar. Raji hücrelerinden endojen ekspresyon sonucu SDS-PAGE ile elde edilen proteinin ise 90kDa ağırlığında olduğu ve bu farkın, proteinin 5.3 izoelektrik noktasındaki asidik yapısından kaynaklanabileceği bildirilmiştir. DT40 B-hücresi mRNA kullanılarak, tavuk Raftlin cDNA'sı izole edildiğinde, insan Raftlin'in primer amino asit dizisi ile tavuktaki dizinin %56 aynı olduğu belirlenmiştir. Bu bölgenin yüksek oranda korunmuş iki alana sahip olduğu raporlanmıştır. Raftlin fonksiyonları için önemli olduğu düşünülen bu alanlar, N-terminal bölgesi (insan Raftlin'in 1-165 amino asitleri, %80 özdeşlik) ve C- uç bölgedir (insan Raftlin'in 276-450 amino asitleri, %79 özdeşlik). İnsan Raftlinin çıkarılan amino asit sekansının NCBI protein veri tabanı ile karşılaştırıldığında, bilinen bir fonksiyona sahip homolog bir protein

olmadığı, ancak Raftlin-2 olarak adlandırılan bir protein ile zayıf benzerliğe sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Raftlin ve Raftlin-2, genel yapı içinde yalnızca %29 özdeşliğe sahiptir, ancak N-terminal ve C-terminal korunmuş alanlarında sırasıyla %36 ve %39 özdeşliğe sahiptir.¹⁷

İki tip raftlin vardır. Bunlar;

1. Raftlin-1(RFTN-1) ve
2. Raftlin-2(RFTN-2)'dir.

Raftlin lipit bağlayıcı 1(RFTN1), 3p24.3 üzerinde bulunur ve lipit salının bütünlüğü ve B hücresi yanıt sinyali iletimi için gereklidir. T-hücresi reseptör sinyalini modüle eder ve th17 aracılı otoimmün yanıtları artırır.¹⁸ RFTN 2'de lipit raftlarında önemli bir proteindir.¹⁹

Raftlin otoimmün yanıtın ve vasküler inflamatuvar yanıtın indüklenmesinde önemli bir rol oynar. Enflamatuvar araçlar sürekli sentez ve salgıyı indükler. Bununla birlikte Raftlin nükleer yakalama kompleksine, TLR3 aktivasyonunun indüksiyonuna ve otoimmün yanıtı katılır. Raftlin de dahil olmak üzere lipit raft proteinler vasküler inflamatuvar yanıtların patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Son yıllarda Raftlin üzerine oldukça fazla araştırma yapılmaktadır. Yapılan literatür taramasında Raftlin ile ilgili toplam 29 makale olduğu ve bunlardan sadece 3 tanesinin 2020 öncesinde olduğu görülmektedir. Yapılan bu çalışmalarda Raftlinin, yara iyileşmesi, akut pankreatit, obstrüktif uyku apnesi, kronik rinosinüzit ve akut apandisit dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.²⁰

Raftlin ve obstrüktif uyku apnesi

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSA), uyku sırasında tekrarlayan faringeal kollaps ile karakterizedir.²¹ Bilal ve arkadaşları obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktörü α ve raftlin serum seviyelerini değerlendirmişlerdir. Ameliyat öncesi kontrol grubu ile karşılaştırılan hasta gruplarında (hafif, orta, şiddetli) Raftlin düzeylerinde kademeli olarak anlamlı artış bulmuşlardır. Ameliyat sonrası ise, her hasta

grubunda raftlin düzeylerinin azaldığı ancak diğer parametrelerde değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar, OSA hastalarında, hipoksi ve re-oksjenasyon ataklarının neden olduğu endotel disfonksiyonu ve aktivasyonunun bir sonucu olarak oksidatif stres gelişebileceğini ve bu endotel disfonksiyonun, kalp hastalıklarının ve inmenin patofizyolojisini etkileyeceğini bildirmişlerdir. Bu sebeple erken evrelerde bile bu disfonksiyonu yansıtabilecek bir belirteç olarak raftlin seviyesine bakılabileceğini önermişlerdir. Yani operasyon sonrası sepsiste dahil olmak üzere vasküler inflamasyonda vücutta oksidatif stresten etkilenen raftlin, ameliyat sonrası vücuttaki inflamasyonun ve serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olarak TNF α , IL-6, IL-8 ve CRP'deki azalmaya neden olabileceğini bildirmişlerdir.²²

Raftlin ve kronik rinosinüzit patogenezi

Nazal polipler (NP), genellikle her iki ostiomeatal kompleksten gelişen nazal mukozanın tümör benzeri hiperplastik şişlikleridir.²³ Son yıllarda literatürde NP yerine nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP) terminolojisi tercih edilmektedir. NP'li KRS'de görülen kronik sinonazal inflamasyona neden olan temel süreçler iyi anlaşılmamıştır. Kumbul ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; Lipit raflarının vasküler enflamatuvar yanıtların patofizyolojisindeki merkezi rolü nedeni ile, RFTN'nin CRSwNP'nin patogenezinde rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmadaki amaçları, NP'li KRS'li hastaların RFTN düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırarak RFTN'nin NP'li KRS patogenezindeki olası rolünü belirlemektir. Bu çalışma, RFTN ve NP'li KRS arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan bir ön çalışma olduğunu belirtmişlerdir. NP dokusundaki RFTN eksikliği, NP'li KRS'nin gelişmesinin nedenlerinden biri olabileceğini açıklamışlardır. Ancak, çalışma bulguları RFTN eksikliğin NP tipini ve/veya NP'li KRS'ye eşlik eden astım varlığını belirleyemediğini göstermiştir. RFTN eksikliği ve CRSwNP arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.²⁴

Raftlin ve yara iyileşmesi

Sepsis ve septik şoku olan hastalarda Raftlin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, yara nedeni diyabet mellitus olan hastalar değerlendirilmiş ve Raftlin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir kaç çalışmada, Yaralı hastalarda doku Raftlin seviyeleri önemli ölçüde yüksek olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda, Negatif basınçlı yara tedavisi (NPWT), Raftlin'i düzenleyerek ve oksidatif stres seviyelerini inhibe ederek yara iyileşmesini destekleyebileceğini öne sürmektedirler.^{25,26}

Raftlin ve akut pankreatit

Akut pankreatit (AP), hastaneye yatışlarda dünya çapında en sık görülen gastrointestinal bozukluklardan biridir. AP, lokal ve sistemik enflamatuvar yanıt, organ yetmezliği, pankreas nekrozu ve hatta ölüm yoluyla hiçbir sistemik işaret olmaksızın klinik olarak gözlenen bir patolojidir.²⁷ Yapılan çalışmada; akut pankreatit olan hastalarda bir enflamatuvar biyobelirteç olan raftlin düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışma sonucunda AP hastalarının RFTN1 değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çoğunlukla sepsis ve septik şoku belirlemek amacıyla araştırılan raftlin, enflamatuvar hastalıkları teşhis etmek ve gerçek bağışıklık tepkisini karakterize etmek için kullanılan bir parametre olduğu için AP hastalarında RFTN1'in düzeylerinin yüksek beklediklerini açıklamışlardır.²⁸

Raftlin ve akut apandisit

Akut apandisit en sık görülen cerrahi acil durumlardan biridir.²⁹ Özer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; Lipit raflarının vasküler enflamatuvar yanıtların patofizyolojisindeki merkezi rolü nedeni ile raftlinin akut apandisit patogenezinde katılmış olabileceği varsayımına götürmüştür. Akut apandisit olan hastalarda raftlin düzeyleri kontrol hastalarına göre daha yüksek olarak saptanmışlardır. Akut apandisitte çok farklı biyobelirteçler kullanılmakta fakat henüz çok duyarlı ve spesifik bir belirteç bulunmamaktadır. Araştırmacılar, raftlinin, enflamatuvar hastalıkları teşhis etmek ve gerçek bağışıklık tepkisini karakterize etmek

için kullanılabilir yeni bir tanı parametresi olabileceğini savunmuştur.³⁰

Majör depresif bozukluk ve şizofren olan hastalarda serum raftlin düzeyleri

Majör depresif hastalarında serum raftlin düzeylerini araştıran ilk çalışma olduğu bildirilen bir çalışmada, majör depresif bozukluğu olan hastalarda serum raftlin düzeyleri yüksek saptanmıştır.³¹ Yapılan bir diğer çalışmada ise; şizofren hastalarında serum raftlin düzeyleri değerlendirilmiş ve hasta grubunda serum raftlin düzeylerinin yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir ön çalışma olduğunu ve hastalığın etiopatogenezinde önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.³²

Raftlin ve kanser

Kanserde klasik bir sinyal yolu olan AKT/p38 MAPK sinyal yolu, akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser dahil birçok kanser türünün gelişiminde yer alır. Hücre proliferasyonu, apoptoz ve farklılaşmasında önemli roller oynayabilir. AKT yolu hücre döngüsü, apoptoz ve otofaji düzenlenmesi için esastır. Yapılan literatür çalışmasında sadece mide kanserinde raftlin düzeylerine bakıldığı görülmektedir. Yapılan bu çalışmada; normal gastrik dokularda karşılaştırıldığında RFTN1 ekspresyonunun GC dokularında daha yüksek olduğu saptanmıştır. RFTN1, AKT/p38 sinyal yollarını modüle ederek mide kanseri ilerlemesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, RFTN1'in umut verici prognostik bir gösterge veya kemoterapinin hedefi olabileceğini ifade etmişlerdir.³³

Rahim içi gelişme geriliği etiopatogenezinde raftlinin rolü

Yapılan bir çalışmada maternal serum ve plasenta düzeylerinde raftlin düzeylerine bakılmıştır. Raftlin düzeylerindeki azalmanın IUGR (İntrauterin Gelişme Rötari) etiopatogenezindeki rolünün araştırıldığı çalışmada, IUGR için raftlinin potansiyel terapötik kullanımı olabileceğini öne sürmüşlerdir.³⁴

Raftlin ve Alzheimer Hastalığı

Yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığında kolesterol ile ilişkili olduğu düşünülen genler çalışılmıştır. Bu genlerden

biri olan Raftlin düzeylerine bakıldığı görülmektedir. Raftlin düzeyleri hastalıkla anlamlı olarak saptanmıştır.³⁵

Sonuç

Lipit rafları, hücrelerin plazma zarlarında bulunan, büyüklükleri hakkında kesinlik olmamakla birlikte glikosfingolipid, kolesterol ve protein reseptörlerinin kombinasyonlarından oluşan özel zar mikro alanlarıdır. Sinyal iletiminde önemli rol aldıkları ve sinyal iletiminde rol alan reseptör ve efektörlerin etkileşimini düzenleyerek hücresel süreçleri kompartmanize eden düzenleme merkezleri oldukları öne sürülmektedir.

Lipit raflarının yapıları hakkında fikir birliği bulunmamakla birlikte, farklı protein içerikleri olduğu ve heterojenliği de bu proteinlerin sağladığı bilinmektedir. Bu proteinlerden olan Raftlin üzerine fazla sayıda araştırma yapılmaktadır ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, hücre zar modellerine ait teoriler, içerikleri ve fonksiyonları ilerleyen teknoloji ve yöntemler ile birlikte yıllar içerisinde gelişerek değişim göstermiştir. Bu derlemede amacımız özel zar alanı olan lipit rafları ve içerdiği proteinlerden olan Raftlin hakkında bilgi vermektedir. Bu özel zar alanları ve burada bulunan proteinlerin fonksiyonları hakkında yapılacak bilimsel çalışmalar ile elde edilecek verilerin bir hastalığın patogenezi ile ilişkilendirilmesi ve kullanılabilir olması büyük önem taşımaktadır.

Yazar katkısı: R.O., Ş.B., L.T. : Planlama, literatür araştırması, makale yazımı

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemektedir.

Mali destek: Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Simons K, Toomre . Lipid rafts and signal transduction, *Nat Rev Mol Cell Biol* ,2000, vol. 1 (pg. 31-39) 10.1038/35036052

2. Lee W, Yoo H, Ku S, Kim S, Bae J. Raftlin: a New Biomarker in Human Sepsis. 2014; (37) 706-711
3. Y. Barenholz, G. Cevc, in: A. Baszkin, W. Norde (Eds.), *Physical Chemistry of Biological Surfaces*, Marcel Dekker, New York, 2000, pp. 171–241.
4. S.J. Singer, G.L. Nicolson, *Science* 175 (1972) 720–731.[3] R.B. Gennis, *Biomembranes: Molecular Structure and Function*, Springer, New York, 1989, 182–187.
5. Wisniewska, J. Draus, W.K. Subczynski, *Cell. Mol. Biol. Lett.* 8 (2003) 147–159.
6. R. Silvius, *Biochim. Biophys. Acta* 1610 (2003) 174–183.[7] D.A. Brown, E. London, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 17221–17224.
7. K. Simons, E. Ikonen, *Nature* 387 (1997) 569–572.[9] E.J. Smart, G.A. Graf, M.A. Mcniven, W.C. Sessa, J.A. Engelman, P.E. Scherer, T. Okamoto, M.P. Lisanti, *Mol. Cell.*
8. Ripa, I., Andreu, S., López-Guerrero, J. A., & Bello-Morales, R. Membrane rafts: portals for viral entry. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12, 631274.
9. W.B. Huttner, J. Zimmerberg, *Curr. Opin. Cell Biol.* 13 (2001) 478–484.
10. V.N. Gupta, A.L. DeFranco, *Mol. Biol. Cell* 14 (2003) 432–444.
11. L.J. Pike, *Biochem. J.* 378 (2004) 281–292.
12. I.A. Prior, R.G. Parton, J.F. Hancock, *Science STKE* 2003, PL9(2003).
13. I.A. Prior, C. Muncke, R.G. Parton, J.F. Hancock, *J. Cell Biol.* 160 (2003) 165–170.
14. E.L. Brown, D.S. Lyles, *Virology* 310 (2003) 343–358.
15. M. Takeda, G.P. Leser, C.J. Russell, R.A. Lamb, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (2003) 14610–14617.
16. K. Malynska, J. Malynsky, M. Opekarova, W. Tanner, *Mol. Biol. Cell* 14 (2003) 4427–4436
17. Saeki, K., Miura, Y., Aki, D., Kurosaki, T., & Yoshimura, The B cell-specific major raft protein, Raftlin, is necessary for the integrity of lipid raft and BCR signal transduction. *The EMBO journal*, 2003, 22(12), 3015–3026.
18. Chaowei Deng, Lu Zhang, Xiaoping Ma et al. Department of Cell Biology and Genetics/Institute of Genetics and Developmental Biology, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China
19. Kazuko Saeki, Saturo Fukuyama, Toranoshin Ayada et al. *J Immunol* (2009) 182 (10): 5929–5937.
20. Bae JS, Yang L, Rezaie AR . Lipid raft localization regulates the cleavage specificity of protease activated receptor 1 in endothelial cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008 6:954–961
21. Desouassoux G, Levy P, Rossini E et al Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 119(3):597–603
22. Bilal N, Kurutas EB, Orhan I, Bilal B, Doganer A. Evaluation of preoperative and postoperative serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor α and raftlin levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2021 Jun;25(2):819–826.
23. Larsen PL, Tos M . Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004 114(4):710–719. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00022>
24. Kumbul YÇ, Yasan H, Okur E, Tüz M, Sivrice ME, Akın V ve ark. The role of raftlin in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Jul;279(7):3519–3523.
25. Bilgen F, Ural A, Kurutas EB, Bekerecioglu M. The effect of oxidative stress and Raftlin levels on wound healing. *Int Wound J.* 2019 Oct;16(5):1178–1184.

26. Qiu X, Wu Y, Zhang D, Zhang H, et al. Roles of Oxidative Stress and Raftlin in Wound Healing Under Negative-Pressure Wound Therapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Nov 20;14:1745-1753.
27. Akshintala VS, Kamal A, Singh VK. Uncomplicated acute pancreatitis: evidenced-based management decisions. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2018;28(4):425-38.
28. *Kocaeli Med J*. 2021; 10(2): 187-193 | DOI: 10.5505/ktd.2021.55938
29. Peranteau WH., Smink DS. Appendix, Meckel's, and Other Small Bowel Diverticula. In: Zinner MJ, Ashley SW. eds. *Maingot's Abdominal Operations*. New York: McGraw-Hill, 2013; pp 643-4.
30. Ozer OF, Guler EM, Kocyigit A, Selek S, Yigit M, Meral I ve ark. Raftlin, presepsin levels and thiol-disulphide homeostasis in acute appendicitis: A pilot study. *J Pak Med Assoc*. 2018 Nov;68(11):1660-1665. PMID: 30410146.
31. Hursitoglu O, Kurutas EB, Strawbridge R, Oner E, Gungor M, Tuman TC, Uygur OF. Serum NOX1 and Raftlin as new potential biomarkers of Major Depressive Disorder: A study in treatment-naive first episode patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023 Mar 8;121:110670.
32. Hursitoglu O, Kurutas EB, Strawbridge R, Uygur OF, Yildiz E, Reilly TJ. Serum NOX1 and Raftlin as New Potential Biomarkers of Interest in Schizophrenia: A Preliminary Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Nov 2;18:2519-2527.
33. Deng C, Zhang L, Ma X, Cai S, Jia Y, Zhao L. RFTN1 facilitates gastric cancer progression by modulating AKT/p38 signaling pathways. *Pathol Res Pract*. 2022 Jun;234:153902. doi: 10.1016/j.prp.2022.153902. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35490655.
34. Ozer A, Tolun F, Aslan F, Hatirnaz S, Alkan F. The role of G protein-associated estrogen receptor (GPER) 1, corin, raftlin, and estrogen in etiopathogenesis of intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Mar;34(5):755-760.
35. Zekanowski C, Brouwers N, Maruszak A, Brunner F, Huynh KD, Kilander L, et al. Association study of cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. *Neurogenetics*. 2007 Aug;8(3):179-88.