

Viral Enfeksiyonlarda Lipit Yığınları

Şermin ÖNKOL*, Semra GÜMÜŞOVA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

Geliş Tarihi: 26.01.2016

Kabul Tarihi: 08.04.2016

Özet: Çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesinde ve sinyal iletiminde görevli spesifik mikro bölgeler olarak tanımlanan lipit yığınlarının (lipit raftlar, lipit sallar) biyolojik membranlar içinde yer aldığı saptanmıştır. Viral enfeksiyonlar ve lipit yığınları ile ilgili yapılmış çalışmalarda virusların hücreye giriş, tomurcuklanma, montaj ve replikasyon sırasında lipit yığınlarını kullandıkları bildirilmiştir. Bu çalışma viral enfeksiyonlar ve lipit yığınları arasındaki ilişkinin önemini vurgulamak amacıyla, konu ile ilgili yapılmış araştırmalardan derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lipit yığınları, viral enfeksiyonlar

Lipid Rafts in Viral Infections

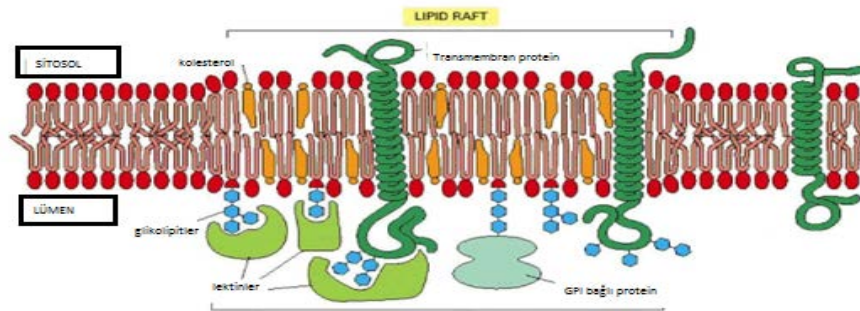
Abstract: Lipid rafts are defined as specific microdomains that involved in regulation of various biological processes and signal transduction were determined in biological membranes. Studies on viral infections and lipid rafts have been reported that viruses used by lipid rafts for entry into the host cell, budding, assembly and replication. This study has been compiled from the research done on the subject to emphasis on relationship between the viral infections and lipid rafts.

Keywords: Lipid rafts, viral infections

Giriş

Hücre membranı protein, lipit, kolesterol ve şeker zincirlerini içeren bir yapıya sahiptir. Membran dış zarını oluşturan proteinler hücre içinde kimyasal mesaj iletimini gerçekleştirirken, lipitler zara esneklik kazandırır (Davis, 2015). Hücre zar proteinleri, zar yüzeyinde (periferik "ekstrinsik" proteinler) ya da zara gömülü (integral "intrinsik" proteinler) halde bulunurlar. Bunlardan periferik proteinlerin genellikle integral proteinlerin yüzeye uzanan kısımlarına tutunarak, fosfolipitlerin polar baş kısımları ile etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. Bu haliyle hücre zarı, proteinlerden yapılmış adalar taşıyan bir lipit denizine benzetilmiştir. Singer ve Nicholson "sıvı mozaik" modelinde de lipit denizi içinde yüzen bir bölüm olarak ifade edilen bu özel bölgelere "yığın" (sal) adı verilmiştir (Anonim, 2015a). Yığınlar, hücre membranındaki lipit tabakanın (dış) ekzoplazmik yaprakçığına sfingolipit ve kolesterolün,

(iç) sitoplazmik yaprakçığına ise fosfolipitler ve kolesterolün bağlanmasıyla oluşmaktadır (Simons ve Ehehalt, 2002). Yığınların endoplazmik retikulumda (ER) sentezlendikten sonra golgi kompleksi içinde son şeklini alıp buradan plazma membranına taşındıkları bildirilmiştir (Mukherjee ve Maxfield, 2000). Hücrelerde, kaveol ve düzlemsel şekilde bulunabildiği, hücre membranındaki lokalizasyonlarının difüzyona izin verecek şekilde olduğu ve hücre içi sinyalizasyonda görevli olan glikozil fosfatidil inositol (GPI) bağlı proteinlerin de yığınlarda lokalize olduğu belirlenmiştir (Şekil 1) (David ve ark., 2012). Çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesinde ve sinyal iletiminde görevli olan lipit yığınlarının Prior ve ark. (2001) spesifik proteinler için bir bağlanma yeri olduğu Alonso ve Millan (2001), ve patojenlerin hücreye girişi Kolesnick (2002) ve endositoz sırasında reseptör olarak görev yaptıkları da belirlenmiştir (Alonso ve Millan, 2001).



Şekil 1. Lipit yığınlarının hücre membranındaki yerleşimi (Tauber and Forsten-Williams, 2015).

Ayrıca, yağınların yapılarındaki seramid /sfingomiyelin sayesinde hücre büyümesi ve canlılığında da rol oynadığı saptanmıştır (Simons ve Ehehalt, 2002). Çalışmalar hayvan hücrelerinin plazma zarlarında da pek çok küçük lipit yağının varlığını göstermiştir (Alberts ve ark., 2008). Son yıllarda yağınların hayvan ve insan viruslarının patogenezi mekanizmaları üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise virusun hücreye bağlanması Lorizate ve Kräusslich (2011), tomurcuklanması Suzuki ve Suzuki (2006) montajı Chazal ve Gerlier (2003) ve replikasyon Aizaki ve ark. (2004) aşamalarında etkin oldukları bildirilmiştir. Bu derleme, lipit yağınlarının bazı viral enfeksiyonlar üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalardan derlenmiştir.

Viral Enfeksiyonlar ve Lipit Yağınları

Virüsler, özgün bir çoğalma stratejisine sahip olan, enerji üretimi ve makromolekül sentezi için gerekli organelleri bulunmayan hücre içi parazitleri olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar, lipit yağınlarının virüslerin hücreye giriş ve bağlanma aşamalarında etkin rol oynadığını ortaya koymuştur. Zarflı virüslerin hücreye girişinde yağınların rolü; (1) virüsün lipit yağınlardaki glikoproteinlere bağlanması, (2) hücre membran lipit yağınlarının bir bileşeni ile zarflı virüs glikoproteininin etkileşmesi, (3) virüsün yağınlardaki hücre reseptörlere bağlanması ve (4) kolesterol yıkımından sonra virüs girişinin kısıtlanması, olmak üzere 4 maddeyle özetlenmiştir (Chazal ve Gerlier, 2003). Bunun dışında, yağınların yoğunluğunun birçok zarfsız virüsün da hücreye girişini arttırdığı çalışmalarda bildirilmiştir. Virionların olgunlaşma ve hücreden ayrılma aşamalarında hücre membranlarından tomurcuklandığı ve apikal membranlardan tomurcuklanan virüslerin tomurcuklanmaları sırasında lipit yağınlarını kullandıkları da belirlenmiştir (Suzuki ve Suzuki, 2006).

1. Lipit Yağınlarının Viral Replikasyonun Hücre İçine Giriş Aşamasına Etkileri: Virus ailelerinin replikasyonu mekanizmaları ile lipit yağınlarının ilişkisi incelendiğinde, virüslerin yapısal proteinlerinden kaynaklanan farklı mekanizmalara rastlanmıştır. Örneğin, influenza virüsünün yapısında bulunan hemaglutinin (HA) proteini aracılığıyla hücre membranındaki lipit yağınlarına bağlandığı belirlenmiştir (Suzuki ve Suzuki, 2006).

Human immunodeficiency virus (HIV)'ün hücreye girişinde yağınların etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar ise, virüsün hücreye girişinde etkili glikoproteinler olan gp120 ve gp41' in hücre yüzey

reseptörü CD4 ile şemokin reseptör CXCR4/CCR5'e bağlanarak Deng ve ark. (1996), virus ile hücre membranı arasında füzyonu başlattığını ve tüm bu aşamalarda etkili olan CXCR4 Kamiyama ve ark. (2009), CD4 ve CCR5 reseptörlerinin lipit yağınlar içerisinde yer aldığını ortaya koymuştur (Upla ve ark., 2009). Ayrıca, yağınlarda lokalize olan CD4'e bağlanan gp120'nin bu bölgelerde ikincil reseptörlerin toplanmasına ve füzyon sürecinin hızlanmasına neden olduğu da belirlenmiştir (Popik ve ark., 2002). Bu süreçler sırasında yağınlar arasında bulunan kolesterolün kullanılarak azaldığı ve bu durumun yağınlarda bozularak parçalanmaya neden olduğu da bildirilmiştir (Carter ve ark., 2009). Bu bozulmanın sonucunda, plazma membranı ile birleşerek viral partiküllerin montajını başlatan Gag proteininin sentezin bozulması, dolayısıyla virus montajının kısıtlanması, yağınların HIV virus replikasyon sürecine olan önemli etkileri arasında ifade edilmiştir (Suzuki ve Suzuki, 2006).

Saeed ve ark. (2010) Ebola virus ile yaptıkları çalışmalarında, virüsün hücreye girişi sırasında lipit yağın proteini olan CTxB' nin yaygın olarak bulunduğu bölgeleri tercih ettiğini belirlemişlerdir. Bunun yanı sıra, Simian virus 40 (SV40) gibi bazı virüslerin konak hücreye birden fazla yolla girebildiğini, bu yollardan birinin de yağınları kullanmak olduğu da bildirilmiştir (Chazal ve Gerlier, 2003). Batı Nil Virüsü (WNV) da hücreye giriş için lipit yağınlarını kullanan virüslardandır ve hücreye giriş yeri olarak özellikle kolesterol bakımından zengin olan yağınları kullandığı saptanmıştır (Guruprasad ve ark., 2008). Ayrıca, klatrin kaplı çukurcuklardan veziküller içinde endositoz ile hücreye giriş yapabilen virüsün (Krishnan ve ark., 2007) bu giriş için integrin reseptörlerine bağlandığı da bildirilmiştir (Chu ve ark., 2004).

En küçük virus ailesi olan Picornavirusların da hücre içerisine girmek için lipit yağınlarını kullanması ve bu girişi kaveol aracılığıyla yaptıklarının belirlenmesi virüsün patogenezinin anlaşılması açısından önemli bir veridir. Bu aile içerisinde yer alan Echovirus-1' in reseptörü olan integrin $\alpha 2\beta 1$ 'in yağınlardaki kaveolde lokalize olduğu bildirilirken Marjomaki ve ark. (2002), bir diğer picorvavirus olan Echovirus-11'in de reseptörlerinin lipit yağınlarda olduğu belirlenmiştir (Stuart ve ark., 2002). Respiratorik sinsityal virüs (RSV) replikasyonunda yağınların fonksiyonu, virüsün yağınlarda lokalize olan bağlanma proteini gangliosid GM1 aracılığıyla hücre içine girmesi Chazal ve Gerlier (2003) ve virüsün F ve M proteinlerinin de TX-100'e dayanıklı membranlar olarak tanımlanan yağınlar aracılığı ile hücreyle

etkileşime geçtiklerinin belirlenmiştir (Henderson ve ark., 2002).

Hayvan sağlığı açısından önem taşıyan ve ülkemizde de sıklıkla rastlanan önemli virüslerden biri olan mavi dil virusu (BTV) zarsızdır ve 2 dış kapsid proteinine (VP2 ve VP5) sahiptir. Virusun konak hücreye giriş sırasında bu dış kapsid proteinlerinden VP5 proteinini kullandığı Forzan ve ark. (2004), BTV ile enfekte olmuş hücrelerde yığın proteinleri ile VP5 proteininin birlikte belirlendiği ve yığınların bütünlüğünü bozan ilaçların kullanımı sonrası ise virusun montajının etkilediği yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Ayrıca, kolesterolü tüketen ilaçların da benzer mekanizma ile yığınların bütünlüğünün bozulmasına neden olarak viral proteinlerin bağlanmasını inhibe ettikleri de belirlenmiştir (Bishnupriya ve Roy, 2008). Önemli bir hayvan virüsü olan şap virusu (FMDV) ise hücrelerde enfeksiyonu başlatmak için reseptör olarak α integrinleri ($\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 6$ ve $\alpha\beta 8$) kullanmaktadır (Jackson ve ark., 2002). Yapılan analizlerle, lipit yığınlarında bulunan $\alpha\beta 6$ reseptörü ile FMDV arasındaki ilişkinin düşük pH içeren endozomlara bağlı olduğu ve lipit yığınları ve kaveol arasındaki endositik yolların ise kolesterol bağımlı olduğunu bildirilmişlerdir. Aynı araştırmacılar, Methyl- β -cyclodextrin (M β CD) gibi kolesterolü hücreden uzaklaştıran preparatların plazma membranında kolesterolü bağlayıp tüketerek lipit yığınlarında zarara neden olduğunu böylece virusun replikasyonunu önleyebildiğini de belirlemişlerdir (Berryman ve ark., 2005).

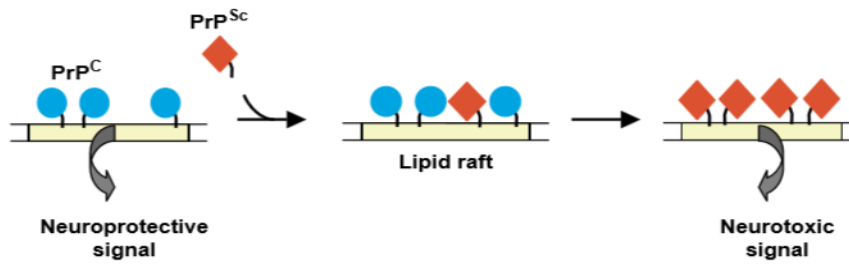
2. Lipit Yığınlarının Viral Replikasyonun Montaj Ve Tomurcuklanma Aşamalarına Etkileri: Virus ailelerinin viral replikasyonu ile yığınların bir diğer ilişkisi virüslerin tomurcuklanma ve montaj aşamaları ile ilişkili bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde ise influenza virusun yapısında bulunan hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA), matriks proteini (M1) ve iyon kanal proteini (M2) Lamb ve Krug (1996) sayesinde apikal membranlardan tomurcuklanabildiği ve bu sırada membran lipit yığınlarını kullandıkları saptanmıştır. Ayrıca virusun, M1 matriks proteininin ise montaj sırasında hücre içi zarlara bağlanarak virusun hedeflenen yığınlarda montajlanmasını sağladığı da belirlenmiştir (Chazal ve Gerlier, 2003). HIV virus replikasyonunda da membran lipit yığınlarının virusun montaj ve tomurcuklanmasında da görev aldığı ve olgun virus partiküllerinin lipit yığınlarının bulunduğu bölgelerden serbest bırakıldığını bildirilmiştir (Lindwasser ve Resh, 2002). Ebola virus proteinleri ile lipit yığınları arasındaki etkileşimin viral montaj sırasında da devam ettiği Suzuki ve Suzuki (2006), viral matriks proteini VP40'ın virusun montaj ve

tomurcuklanması sırasında lipit yığınları ile birleştiği de incelenen çalışmalarda saptanmıştır (Panchal ve ark., 2003). Yığınları montaj platformu olarak kullanan bir diğer virus ise, Sendai virusudur (Chazal ve Gerlier, 2003). Virus montajında rol oynayan matriks proteininin (M) yığınlarla ilişkisi belirlenmiş ayrıca virusun F veya HN glikoproteinlerinin ayrı ayrı ya da birlikte ekspresyonunun Triton X-100'de çözünmeyen yüzen bölüm (TIFF) olarak da ifade edilen lipit yığınları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ali ve Nayak, 2000). Hem hayvan hemde insanlarda özellikle yenidoğanlarda önemli enfeksiyonlara sebep olan rotavirusların ise, yapısal proteinleri VP4 ile TIFF olarak ifade edilen yığınları hedefledikleri Chazal ve Gerlier (2003) ve virusun yapısal olmayan proteinlerinden NSP4'ün yığınlarda biriktiği saptanmıştır. Ayrıca virusun VP4 proteini ile hücrenin kolesterole bağlı lipit tabakasının etkileşim içerisinde olduğu ve plazma membranına yakın bir yerde gerçekleşen montajın son aşaması için de yığınların bir platform gibi davranarak montajı kolaylaştırdığı da önemli bir veri olarak değerlendirilmiştir (Sapin ve ark., 2002). Hepatit C virus (HCV) ile yapılan çalışmalar ise, virusun replikasyon sürecini lipit yığınları üzerinden geçirdiği, virusun hem pozitif hem de negatif anlamlı HCV RNA'larının lipit yığınların bir bölümünde lokalize olduğu saptanmıştır (Aizaki ve ark., 2004). Ayrıca, lipit metabolizması ile ilgili ajanların HCV'un replikasyonunda etkili olduğu Leu ve ark. (2004), bu ajanların farmakolojik etkilerine göre lipit yığınlarının bozulması /yıkılmasına neden olarak HCV replikasyonunu zayıflattığı da belirlenmiştir (Sakamoto ve ark., 2005). Yeni sentezlenen HCV RNA'ların ve yapısal olmayan proteinlerin hücrede lipit yığın proteini olan kaveolin-2 ile birleştiğinin belirlenmesi Shi ve ark. (2003) ve sfingomiyelin sentezinin inhibasyonu ile virusun inhibe edilebileceğinin vurgulanması HCV tedavisi için önemli bir seçenek olarak sunulmuştur (Amemiya ve ark., 2008). Respiratory sinsityal virusun (RSV), kaveolin-1 ile birleşerek membran yığınlarında montajlandığının belirlenmesi de bir diğer önemli veri olarak kabul edilmektedir (Brown ve ark., 2002).

Virüsler dışında tutulan bir grup olan Prion enfeksiyonları ve lipit yığınlarının ilişkisinin incelendiği araştırmalarda, immün sistem hücrelerinde ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonda eksprese edilen bir membran glikoproteini olan prion proteininin (PrP^C) Edgeworth ve ark. (2011) yığınlar aracılığı ile enfeksiyöz form olan PrP^{Sc}'ye dönüştüğünü bildirerek enfeksiyonun oluşum mekanizmasında yığınların rolünü ortaya konmuştur. Ayrıca incelenen çalışmalar, bu dönüşüm için bir lipit

yiğini olan hücre membranındaki Glikozil fosfatidil inozitol (GPI)' un kullanıldığını da bildirmiştir (Agostini ve ark., 2013). Prion proteinin GPI aracılığı ile hücre içine girdiği ve PrP^{Sc} dönüşümü de muhtemelen hücre içine girişi sırasında olmaktadır (Anonim, 2015b). PrP^C, hücrelerde, en fazla sinir hücrelerinde, hücre yüzeyindeki GPI bağlı protein tarafından eksprese edilen PrP^N geni tarafından kodlanır (Zahn ve ark., 2000). PrP^C, hücrede lipit yığınlarında lokalize durumdayken endositoz öncesi klatrin kaplı çukurcuklara doğru hareket ederek plazma membranındaki çift katlı lipit tabakaya GPI zinciri yardımı ile bağlanır (Taylor ve 2005). Araştırmacılar, PrP^C' nin enfeksiyöz form olan PrP^{Sc}

ye dönüşümü için gereken şartlar olan; membranın sınırlandırılmış bölgelerindeki proteinlerin konsantre edilmesi, proteinlerin aralarındaki ilişkiyi desteklemek için dizilimlerinin düzenlenmesi yada dönüşüm için gerekli yardımcı moleküllerin sağlanmasının da yığınlar tarafından oluşturulduğunu bildirmişlerdir (Sarnataro ve ark., 2004). Böylece PrP^C oluşumunda etkili sinyaller değişerek nöroprotektif sinyallerin ortadan kalkmasına ve/veya nörotoksik sinyallerin başlamasına sebep olarak PrP^{Sc} dönüşümünü sağlar (Şekil 2) (Aguzzi, 2005).



Şekil 2. PrP^C'nin PrP^{Sc}'ye dönüşümü ve hastalığın sonraki progresyonunda lipit yığınlarının rolü. (Aguzzi, 2005)

Sonuç

İnsan ve hayvan sağlığı açısından önem taşıyan birçok virusun hücre membranına giriş, tomurcuklanma ve montaj gibi replikasyonlarının değişik aşamalarında hücre membranındaki lipit yığınlarını kullandıkları ve bu aşamaların virus ailelerinin replikasyon stratejilerine göre farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (Ali ve Nayak, 2000; Bishnupriya ve Roy, 2008; Brown ve ark., 2002; Chazal ve Gerlier, 2003; Chu ve ark., 2004; Deng ve ark., 1996; Guruprasad ve ark., 2008; Kamiyama ve ark., 2009; Krishnan ve ark., 2007; Lindwasser ve Resh, 2002; Marjomaki ve ark., 2002; Panchal ve ark., 2003; Sapin ve ark., 2002; Suzuki ve Suzuki, 2006; Upla ve ark., 2009).

Derlemenin hazırlığı için incelemesi yapılan makalelerin bir kısmı ise, hücrenin sfingomiyelin sentezini inhibe ederek, membran yığın bölgelerinin bütünlüğünü bozan ilaçlar kullanarak ve plazma membranında kolesterolü bağlayıp tüketen ajanlar yardımıyla lipit yığınlarında hasar oluşturularak viral replikasyonun durdurabileceği ve virusun montajının engellenebileceği bildirilmiştir. Ayrıca incelenen çalışmalarda, bu verilerin HCV, Mavi Dil ve Şap enfeksiyonları için bir tedavi seçeneği olabileceği de ileri sürülmüştür

(Amemiya ve ark., 2008; Berryman ve ark., 2005; Bishnupriya ve Roy, 2008).

Derleme sonunda değerlendirmesi yapılan bu önemli veriler, lipit yığınları ile viral enfeksiyonların ilişkisinin incelenmeyen virus aileleri için de araştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca bu derleme ile lipit yığınlar üzerine etkili ilaçların antiviral olarak kullanılıp kullanılmayacağına incelenmesinin gerekliliği de belirlenmiştir. Sonuç olarak, lipit yığınlarının viral replikasyon aşamalarına etkileri konusunda daha kapsamlı çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Aguzzi A, 2005: Cell biology. Prion toxicity: all sail and no anchor. *Science*, 308, 1420-1421.
- Agostini F, Dotti CG, Pérez-Cañamás A, Ledesma MD, Benetti F, Legname G, 2013: Prion Protein Accumulation in Lipid Rafts of Mouse Aging Brain. *Plos One*, 8, 9.
- Aizaki H, Lee KJ, Sung VM, Ishiko H, Lai MM, 2004: Characterization of the hepatitis C virus RNA replication complex associated with lipid rafts. *Virology*, 324, 450-61.
- Alberts B, Roberts K, Lewis J, Raff M, Walter P, Johnson A, 2008: Hücrenin Moleküler Biyolojisi. "Zar Yapısı", Ed; Gibbs S, Anderson MS, ve Winter B., Ankara, Türkiye.

- Ali A, Nayak DP, 2000: Assembly of Sendai virus: M protein interacts with F and HN proteins and with the cytoplasmic tail and transmembrane domain of F protein. *Virology*, 276, 289-303.
- Alonso MA, Millan, 2001: The role of lipid rafts in signalling and membrane trafficking in T lymphocytes. *J Cell Sci*, 114, 3957-3965.
- Amemiya F, Maekawa S, Itakura Y, Kanayama A, Matsui A, Takano S, Yamaguchi T, Itakura J, Kitamura T, Inoue T, Sakamoto M, Yamauchi K, Okada S, Yamashita A, Sakamoto N, Itoh M, and Enomoto N, 2008: Targeting Lipid Metabolism in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 197, 361-70.
- Anonim 2015a: <http://eunivsite.nku.edu.tr/kullanici/dosyalari/Hucre%20Zari.pdf>.Erişim tarihi: 13.10.2015.
- Anonim 2015b: <http://slideplayer.biz.tr/slide/3031854/> Erişim tarihi: 15.11.2015
- Berryman S, Clark S, Monaghan P, and Jackson T, 2005: Early Events in Integrin $\alpha\beta6$ -Mediated Cell Entry of Foot-and-Mouth Disease Virus. *J Virol*, 79, 8519-8534.
- Bishnupriya B, and Roy P, 2008: Bluetongue Virus Outer Capsid Protein VP5 Interacts with Membrane Lipid Rafts via a SNARE Domain. *J Virol*, 82, 10600-10612.
- Brown G, Aitken J, Rixon HW, and Sugrue RJ, 2002: Caveolin-1 is incorporated into mature respiratory syncytial virus particles during virus assembly on the surface of virus-infected cells. *J Gen Virol*, 83, 611-621.
- Carter GC, Bernstone L, Sangani D, Bee JW, Harder T, James W, 2009: HIV entry in macrophages is dependent on intact lipid rafts. *Virology*, 386, 192-202.
- Chazal N, Gerlier D, 2003: Virus Entry, Assembly, Budding, and Membrane Rafts. *Microbiol Mol Biol Rev*, 67, 226-237.
- Chu JJ, Ng ML, 2004: Interaction of West Nile virus with $\alpha\beta3$ integrin mediates virus entry into cells. *J. Biol. Chem*, 279, 54533-54541.
- Davis A, 2015: Inside the Cell. <http://publications.nigms.nih.gov/insidethecell/chapter2.html>. Erişim tarihi: 13.10.2015.
- David AH, Nalivaeva NN, Turner AJ, 2012: Lipid rafts and Alzheimer's disease: protein-lipid interactions and perturbation of signaling. *www.frontiersin.org*, 189, 3, 1-13.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhardt M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR, 1996: Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*, 381, 661-666.
- Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, et. al, 2011: Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. *Lancet*, 377, 487-493.
- Forzan M, Wirblich C, Roy P, 2004: A capsid protein of nonenveloped Bluetongue virus exhibits membrane fusion activity. *Proc Natl Acad Sci*, 101, 2100-2105.
- Guruprasad R, Medigeshi, Hirsch AJ, Streblov DN, Nikolich-Zugich J, Nelson JA, 2008: West Nile Virus Entry Requires Cholesterol-Rich Membrane Microdomains and Is Independent of $\alpha\beta3$ Integrin. *J Virol*, 82, 5212-5219.
- Henderson G, Murray J, Yeo RP, 2002: Sorting of the respiratory syncytial virus matrix protein into detergent-resistant structures is dependent on cell-surface expression of the glycoproteins. *Virology*, 300, 244-254.
- Jackson T, Mould AP, Sheppard D, King AM, 2002: Integrin alphavbeta1 is a receptor for foot-and-mouth disease virus. *J Virol*, 76, 935-941.
- Kamiyama H, Yoshii H, Tanaka Y, Sato H, Yamamoto N, Kubo Y, 2009: Raft localization of CXCR4 is primarily required for X4-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection. *Virology*, 386, 23-31.
- Kolesnick R, 2002: The therapeutic potential of modulating the ceramide/sphingomyelin pathway. *J Clin Invest*, 110, 3-8. doi:10.1172/JCI200216127.
- Krishnan MN, Sukumaran B, Pal U, Agaisse H, Murray JL, Hodge TW, Fikrig E, 2007: Rab5 is required for the cellular entry of dengue and West Nile viruses. *J Virol*, 81, 4881-4885.
- Lamb RA, Krug RM, 1996: Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. "Fields Virology," Ed; Fields BN, Knipe DM, Howley PM., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1353-1395.
- Leu GZ, Lin TY, Hsu JT, 2004: Anti-HCV activities of selective polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*, 318, 275-80.
- Lindwasser OW, Resh MD, 2002: Myristoylation as a target for inhibiting HIV assembly: Unsaturated fatty acids block viral budding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 13037-13042.
- Lorzate M, Kräusslich HG, 2011: Role of Lipids in Virus Replication. www.cshperspectives.org. 1-20.
- Marjomaki V, Pietiainen V, Matilainen H, Upla P, Ivaska J, Nissinen L, Reunanen H, Huttunen P, Hyypia T, Heino J, 2002: Internalization of echovirus 1 in caveolae. *J Virol*, 76, 1856-1865.
- Mukherjee S, Maxfield FR, 2000: Role of membrane organization and membrane domains in endocytic lipid trafficking. *Traffic*, 1, 203-211.
- Panchal RG, Ruthel G, Kenny TA, Kallstrom GH, Lane D, Badie SS, Li L, Bavari S, Aman MJ, 2003: In vivo oligomerization and raft localization of Ebola virus protein VP40 during vesicular budding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 15936-15941.
- Popik W, Alce TM, Au WC, 2002: Human immunodeficiency virus type 1 eses lipid raft-colocalized CD4 and chemokine receptors for reproductive entry into CD4+ T cells. *J Virol*, 76, 4709-4722.
- Prior IA, Harding A, Yan J, Sluimer J, Parton RG, Hancock JF, 2001: GTP-dependent segregation of H-ras from lipid rafts is required for biological activity. *Nat. Cell Biol*, 3, 368-375.
- Saeed MF, Kolokoltsov AA, Albrecht T, Davey RA, 2010: Cellular Entry of Ebola Virus Involves Uptake by a Macropinocytosis-Like Mechanism and Subsequent Trafficking through Early and Late Endosomes. *PLOS Pathogens*, 6, 9.
- Sakamoto H, Okamoto K, Aoki M, et al. 2005: Host sphingolipid biosynthesis as a target for hepatitis C virus therapy. *Nat Chem Biol*, 1, 333-7.

- Sapin C, Colard O, Delmas O, Tessier C, Breton M, Enouf M, Chwetzoff S, Ouanich J, Cohen J, Wolf C, Trugnan G, 2002: Rafts promote assembly and atypical targeting of a nonenveloped virus, rotavirus, in Caco-2 cells. *J Virol*, 76, 4591-4602.
- Sarnataro D, Campana V, Paladino S, Stornaiuolo M, Nitsch L, Zurzolo C, 2004: PrP(C) association with lipid rafts in the early secretory pathway stabilizes its cellular conformation. *Mol Biol Cell*, 15, 4031-4042.
- Shi ST, Lee KJ, Aizaki H, Hwang SB, Lai MM, 2003: Hepatitis C virus RNA replication occurs on a detergent-resistant membrane that cofractionates with caveolin-2. *J Virol*, 77, 4160-8.
- Simons, K, Ehehalt R, 2002: Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J Clin Investig*, 110, 597-603.
- Stuart AD, Eustace HE, McKee TA, Brown TD, 2002: A novel cell entry pathway for a DAF-using human enterovirus is dependent on lipid rafts. *J Virol*, 76, 9307-9322.
- Suzuki T, Suzuki Y, 2006: Virus Infection and Lipid Rafts. *Biol. Pharm. Bull*, 29, 1538-1541.
- Tauber UC, Forsten-Williams K, 2015: <http://www.mpipks-dresden.mpg.de/~manoj/res.html>. Erişim tarihi 15.11.2015.
- Taylor DR, Watt NT, Perera WSS, Hooper NM, 2005: Assigning functions to distinct regions of the N-terminus of the prion protein that are involved in its copper-stimulated, clathrin-independent endocytosis. *J Cell Sci*, 118, 5141-5153.
- Upla P, Hyypiä T, Marjomäki V, 2009: Role of lipid rafts in virus infection. *Future Virol*, 4, 487-500.
- Zahn R, Liu A, Luhrs T, Riek R, von Schroetter C, Lopez Garcia F, Billeter M, Calzolari L, Wider G, Wuthrich K, 2000: NMR solution structure of the human prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 145-150.

***Yazışma Adresi:** Şermin Önkol
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Viroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
e-mail: sermin.onkol@hotmail.com