

Ryanodin reseptörlerinin santral sinir sistemi üzerindeki rolleri

Roles of ryanodine receptors in the central nervous system

Elif Karabacak Taşdemir, Salim Yalçın İnan, Ayşe Saide Şahin

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Konya

Özet

Ryanodin reseptörleri (RyR) endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonu salıverilmesine neden olan iyon kanallarıdır. Kasların uyarılmasından ve kasılmasından sorumludurlar. Bununla beraber, son yıllarda RyR'nin kas-iskelet hastalıklarından, kardiyak aritmilerden, çeşitli kalıtsal hastalıklardan ve santral sinir sistemi ile ilgili nörodejeneratif bozukluklardan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede RyR'nin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini inceledik.

Pam Tıp Derg 2017;10(1):115-119

Anahtar Sözcükler: Ryanodin reseptörleri, santral sinir sistemi, kalsiyum, nörodejenerasyon.

Abstract

Ryanodine receptors (RyR) are important for calcium release from endoplasmic reticulum and they are also responsible for muscle excitability and contraction. Besides, it has recently been shown that, alteration in RyR can cause musculoskeletal diseases, cardiac arrhythmias, various hereditary diseases and neurodegenerative disorders in the central nervous system. In the present review, we aimed to investigate the effects of RyR in the central nervous system.

Pam Med J 2017;10(1):115-119

Keywords: Ryanodine receptors and central nervous system.

Giriş

Ryanodin reseptörleri endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) salıverilmesine neden olan iyon kanallarıdır. Bu reseptörler, şekil olarak mantara benzeyen geniş bir sitoplazmik baş ve transmembranal saptan oluşan homotetramer yapıdadır [1]. Ryanodin reseptörleri esas olarak kasların uyarılmasından ve kasılmasından sorumludurlar, ve ayrıca sarkoplazmik retikulumdan (SR) sitozol içerisine Ca^{+2} salıverirler. Bu durum, kas kasılmasıyla sonuçlanan olaylar kaskadını başlatır [2]. Ryanodin reseptörlerinin 300'den fazla mutasyonu bulunmaktadır ve bunlar kas-iskelet hastalıkları yanında kardiyak aritmilerden, çeşitli kalıtsal hastalıklardan ve Alzheimer gibi nörodejeneratif bozukluklardan sorumludurlar [1].

Bu derlemede RyR'nin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini başlıklar halinde incelemeyi hedefledik.

Ryanodin reseptörleri

Ryanodin reseptörlerinin şimdiye kadar 3 izoformu bulunmuştur. Ryanodin tip 1 reseptörleri (RyR1) yaygın olarak iskelet kasında, ryanodin tip 2 reseptörleri (RyR2) kalpte ve ryanodin tip 3 reseptörleri (RyR3) de beyinde lokalize olmuştur [3]. Bu reseptörler; Mg^{+2} (inhibisyon) ve ATP (aktivasyon) gibi küçük moleküllerle, natrin (inhibisyon) ve imperatoksin (aktivasyon) gibi toksinlerle ve bazı fizyolojik olmayan ligandlarla (kafein, 4-kloro-m-kresol (4-CmC), rutenyum kırmızısı, gaz anestezikler, dantrolen) modüle edilebilirler. Ayrıca nitrik oksit bu reseptörleri aktive edebilir [1,4]. FKB12 isimli protein ise ryanodin reseptör kanallarını açık ve

Salim Yalçın İnan

Yazışma Adresi: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Konya
e-mail: salim.inan@gmail.com

Gönderilme tarihi: 15.02.2016

Kabul tarihi: 03.06.2016

kapalı durumlarında regüle eder [5]. RyR1'i ve RyR2'yi mikromolar konsantrasyonların altında Ca^{+2} , ATP ve kafein aktive ederken, milimolar konsantrasyonlarda Ca^{+2} , Mg^{+2} ve rutenyum kırmızısı (RyR2 inhibitörü) inhibe eder [6,7].

Santral sinir sistemindeki ryanodin reseptörleri

Yukarıda bahsedilen her üç reseptör alt tipi de memeli beyinde eksprese edilmiştir ve beyin birçok bölgesinde lokalizasyon gösterirler [8,9].

3H -ryanodin bağlama ve otoradyografik yöntemler kullanılarak serebellum, korteks, serebrum ve spinal kord'da RyR'nin varlığı bulunmuştur. Hipokampus bu reseptörler bakımından oldukça zengindir, görece RyR2 yüksek, RyR3 ise orta-yüksek miktarda bulunmaktadır. Hipokampusun CA1 bölgesindeki majör RyR izoformu RyR2'dir [10]. RyR3, beyinde özellikle hipokampus ve striatumda eksprese edilir [11]. Nöronlar, astrositler ve serebral vasküler düz kas hücrelerinde de RyR vardır ve astrositlerde büyük çoğunlukla RyR3 bulunur [8]. Ayrıca RyR soma ve dendritlerde, aksonlarda, pre- ve post-sinaptik terminallerde yer almaktadır [8,9]. Purkinje hücrelerinin dendritlerinde de çok miktarda RyR1 eksprese edilir [12].

Ryanodin reseptörlerinin nörotransmitter salıverilmesindeki rolü

Ryanodin reseptörlerinin; glutamat, noradrenalin (NA), asetilkolin, gama amino butirik asit (GABA), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve nöropeptidleri kapsayan çoğu nörotransmitterlerin ve nöromodülatör proteinlerin salıverilmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Presinaptik sinir ucunda NA salıverilmesi Ca^{+2} bağımlıdır ve çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalardan yola çıkarak RyR-bağımlı hücre içi Ca^{+2} depolarının NA salıverilmesinde görev alabildiğini söyleyebiliriz. RyR'nin non-spesifik agonisti olan kafein (10-30 mM) ile aktivasyonu nöroendokrin hücrelerinde ve depolarize olmuş periferik sempatik sinirlerden NA salınımını tetiklediği gösterilmiştir [8].

Yapılan çalışmalar RyR antagonistlerinin GABA ve glutamatın bazal salıverilmelerini etkilemezken, ryanodin indüklediği salıverilmeyi inhibe ettikleri bulunmuştur. Ryanodin ile aktive edilen RyR'nin GABA ve

glutamat salıverilmesini artırdığı görülmüştür. Ryanodin reseptörlerinin nörotransmitter salıverme potansiyeli dinlenme durumunda aktif değil iken, nöronal eksitabl evrede muhtemelen artmaktadır. Bununla beraber, RyR'nin inhibitörü olan dantrolen'in, kainat'ın indüklediği apoptozise karşı nöronları koruduğu bulunmuştur [13]. Antiepileptik etkili zonisamid[26] ve levetirasetam'ın[27] etki mekanizmasında RyR'nin rolü vardır. Ayrıca, dopaminerjik nöronlardaki RyR'nin kafein ile aktivasyonunun Ca^{+2} konsantrasyonunu artırdığı ve dopamin (DA) seviyesini yükselttiği gösterilmiştir [14].

Ryanodin reseptörleri ve ağrı

Hiperaljezi mekanizmalarında ve sıçanlarda prostaglandin E_2 (PGE_2) ile oluşturulan ağrı modelinde nöroplastisitenin ekspresyonuna aracılık eden ajanlar arasında RyR de rol oynamaktadır [15]. Sitolitik Ca^{+2} 'daki azalma, termal ağrılı stimüluslara hipersensitif durum oluştururken, hücre içi Ca^{+2} artması ağrı eşiğini artırmaktadır. Farelerde intraserebroventriküler ryanodin enjeksiyonu doza bağımlı bir şekilde ağrı eşiğini düşürmektedir [16]. Bununla beraber, RyR3'ün, RyR1'e kıyasla muskarinik analjezide büyük öneme sahip olduğu gösterilmiştir [17]. Ayrıca, yapılan bir çalışmada asetik asit ile indüklenen visceral ağrı modelinde intralamokortikal ryanodin ve dantrolen hiperaljeziye neden olmuş, buna karşılık kafein uygulanması analjezik etki göstermiştir [18].

Ryanodin reseptörleri ve nöronalplastisite

Nöronal kalsiyum sinyalleri dendritik gelişim, sinaptik plastisite ve nöronal yaşam için son derece gereklidir ve RyR bu proseslerde önemli rol oynarlar [19]. Dendritik dallar, nöronal aktiviteye cevap olarak şeklini değiştirebilen dinamik bir yapı sergilerler. Uzun-sürelili potansiyalizasyon (LTP) ve uzun-sürelili depresyon (LTD) sırasında dendritik dalların yoğunluklarını, ölçülerini ve şekillerini değiştirdikleri gösterilmiştir. LTP dendritik dalların yayılmasıyla, LTD de dendritik dalların hacminin azalması ya da eliminasyonu ile ilgilidir. Öğrenme prosesinde, küçük dallar güçlü sinapslarla ve/veya büyük dallara birleşir. Tüm bu olayların meydana gelmesinde Ca^{+2} sinyalleri ve dolayısıyla RyR önemli rol oynamaktadır [8]. Bunun yanında, RyR-aracılı Ca^{+2} 'nın indüklediği Ca^{+2} salıverilmesinin sinaptik aktivite tarafından

indüklenmiş hipokampal CA1 dallanmalarında Ca^{+2} 'nin temel fraksiyonunu sağladığı gösterilmiş olup, intrahipokampal BDNF enjeksiyonunun ve hafıza eğitiminin RyR2 ve RyR3 ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur [20].

Ryanodin reseptörlerinin öğrenme ve bellek mekanizmaları üzerine etkileri

Ryanodin reseptörleri, öğrenme ve bellek fonksiyonlarının olduğu hipokampal ve kortikal beyin bölgelerinde yüksek miktarda eksprese edilmektedir. LTP, öğrenme ve bellek ile ilgili çeşitli hücrel değişiklikler kalsiyum sinyalleriyle modüle edilmektedir. Birçok çalışmada RyR'nin kalsiyum sinyalizasyonuna ve belleğin kodlamasına neden olduğu gösterilmiştir [21]. Ayrıca sinaptik aktarım, LTP ve hafıza performansının azaldığı durumlarda RyR fonksiyonlarının (özellikle RyR2 ve RyR3) değiştiği de bildirilmiştir [21]. RyR2 mRNA sinyali, ön beyinde özellikle frontal korteks, olfaktör bölgeler ve limbik sistemde yoğundur. RyR2 mRNA dağılımına göre hücre içi kalsiyum reseptörlerinin / kanallarının kognisyon, emosyon, öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonlarında önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir. Morris su labirenti testi, kalıcı uzamsal bellek oluşturan bir testtir [22]. Yapılan çalışmalarda, Morris su labirentinde uzamsal bellek eğitiminin hipokampal BDNF, RyR2 ve RyR3 protein içeriğini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir [20]. Ayrıca, uzamsal öğrenmenin sıçan hipokampusundaki RyR2 ekspresyonundaki değişiklikleri indüklediği ispatlanmıştır. Bununla bağlantılı olarak bir çalışmada su labirenti eğitimi testinden bir gün sonra hipokampus bölgesinde RyR2 mRNA miktarında artma olduğu bildirilmiştir [22]. Ryanodin reseptörlerinin yüksek doz ryanodin ve dantrolen ile inhibisyonunun farelerde radyal kol labirent ve pasif sakınma testinde ölçülen retansiyon zamanını bozduğu gösterilmiştir [23].

Ryanodin reseptörlerinin yaşlanma ve apoptozis üzerine etkileri

Ryanodin reseptörleri hücre içi kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır [24,25]. Protein sentezi, nörotransmitter saliverilmesi, aksiyon potansiyelinin hiperpolarizasyon evresi ve aksonal iletimi de içeren hayati beyin fonksiyonları RyR tarafından düzenlenmektedir [24]. Yaşlı rodentlerde genç hayvanlara göre

aksiyon potansiyeliyle ilişkili Ca^{+2} influksunun, Ca^{+2} bağımlı afterhiperpolarizasyonu indüklediği ve kısa süreli sinaptik plastisiteyi bozduğu bildirilmiştir [24,26]. Bunun yanında, RyR Ca^{+2} saliverilmesinin artması ile ilişkili birçok toksisite modelinde hücre ölümü ve hassasiyetinde önemli rol üstlenmektedir. Bundan dolayı RyR'nin yaşlanmayla ilişkili iskemik olaylarla ve dejeneratif durumlarla ilişkisinin olabileceği belirtilmiştir [26].

Hücre içi depolardan RyR aracılığıyla aşırı kalsiyum saliverilmesi, hücre hasarına sebep olmaktadır [27]. Yapılan bir çalışmada NMDA reseptör stimülasyonu sırasında RyR aracılı Ca^{+2} saliverilmesinin inhibisyonu eksitotoksik nöronal hücre ölümünü önemli derecede azaltmıştır [28]. Ayrıca, kainik asitin indüklediği apoptozis modelinde, status epileptikus indüksiyonundan 24 saat sonra uygulanan dantrolen'in apoptozisi azalttığı bulunmuştur [29].

Ryanodin reseptörleri ve depresyon

Hücre içi kalsiyumun depresyon benzeri durumların modülasyonundaki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, farelere intraserebroventriküler yoldan verilen ryanodin'in zorlu yüzdürme testinde immobilité süresini azaltarak antidepresan benzeri etki oluşturduğu gösterilmiştir [30,31].

Ryanodin reseptörleri ve Alzheimer hastalığı

Kalsiyum kanal fonksiyon bozuklukları kalsiyumopati olarak adlandırılmaktadır [21]. Normal ve patolojik yaşlanma sürecindeki kalsiyum disregülasyonu ile ilgili bilgiler azdır [32]. Kalsiyumopati durumu; paraliz, malign hipertermi, bipolar bozukluk, otizm spektrum bozukluğu ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patolojik durumu kapsar. Huntington ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklarda ryanodin reseptörlerinin rolü bulunmaktadır [21]. Alzheimer hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen, endoplazmik retikulumdan anormal Ca^{+2} saliverilmesinin hastalığın ilerlemesine katkısı, patojenik bir faktör olarak tanımlanmıştır [33,34]. Bu anormal Ca^{+2} sinyallemede RyR rolü bulunmaktadır. Postmortem incelemelerde, Alzheimer hastalarının beyinlerindeki ryanodin reseptörlerinin up-regüle olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada kognitif bozukluğu olmayan (NCI), hafif kognitif bozukluğu olan (MCI) ve Alzheimer hastalığı olan kişilerin

postmortem beyin örneklerindeki RyR2 ve RyR3 mRNA miktarları karşılaştırılmış ve MCI beyindeki RyR2 transkripsiyonunda NCI'ya göre artış görülmüştür [33]. Bunun yanında, RyR-aracılı Ca^{+2} salıverilmesinin dantrolen tarafından blokajı, amiloid- β üretimini azaltmıştır. Dantrolen'in transgenik (Tg) 2576 farelerinde amiloid- β birikimini, amiloid- β ilişkili histolojik lezyonları ve öğrenme-bellek bozukluklarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, Tg2576 birincil nöron kültürüne uygulanan dantrolen'in total amiloid- β peptid miktarını azalttığı bulunmuştur [35]. Ek olarak, kolesterolce zengin diyetle beslenen tavşanların hipokampuslarında amiloid- β miktarında artış olduğu ve bu artışın RyR üzerinde etkisi bulunan kafein ile azaldığı rapor edilmiştir [36]. Bir başka çalışmada ise RyR knockout farelerin normal farelere göre yeni bilgi kazanma yeteneklerinde önemli azalma gözlenmiştir [37]. Bu verilerden hareketle, ryanodin reseptörlerinin Alzheimer hastalığının gelişmesini önlemek veya geciktirmek için terapötik bir hedef olduğu söylenebilir [38].

Sonuç olarak, kalsiyum çok sayıda fizyolojik ve patolojik olayları düzenleyen ikincil bir habercidir ve kalsiyum kanallarını içeren RyR kalsiyum homeostazını düzenlemektedir. Santral sinir sistemindeki RyR nörotransmitter salıverilmesinde, ağrı ve analjezide, dendritik gelişim ve plastisitede, sosyal iletişimde, öğrenme ve bellek sürecinde, yaşlanma ve apoptozis gibi daha birçok olayda görev almaktadır. Dolayısıyla bu reseptörlerin epilepside, ağrıda, kanserde, Alzheimer ve Parkinson gibi birçok hastalıkta rolü olabilir. Bu tür hastalıkların tedavisinde RyR ligandları terapötik olarak etkili olabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Van Petegem F. Ryanodine receptors: structure and function. *J Biol Chem* 2012;287:31624-31632.
2. Amador FJ, Stathopoulos PB, Enomoto M, Ikura M. Ryanodine receptor calcium release channels: lessons from structure-function studies. *FEBS J* 2013;280:5456-5470.
3. Kushnir A, Marks AR. Ryanodine receptor patents. *Recent Pat Biotechnol* 2012;6:157-166.
4. Guo T, Cornea RL, Huke S, Camors E, Yang Y, Picht E, Fruen BR, Bers DM. Kinetics of FKBP12.6 binding to ryanodine receptors in permeabilized cardiac myocytes and effects on Ca sparks. *Circ Res* 2010;106:1743-1752.

5. Gaburjakova M, Gaburjakova J, Reiken S, Huang F, Marx SO, Rosembliit N, Marks AR. FKBP12 binding modulates ryanodine receptor channel gating. *J Biol Chem* 2001;276:16931-16935.
6. Chen SR, Li X, Ebisawa K, Zhang L. Functional characterization of the recombinant type 3 Ca^{2+} release channel (ryanodine receptor) expressed in HEK293 cells. *J Biol Chem* 1997;272:24234-24246.
7. Fauconnier J, Roberge S, Saint N, Lacampagne A. Type 2 ryanodine receptor: a novel therapeutic target in myocardial ischemia/reperfusion. *Pharmacol Ther* 2013;138:323-332.
8. Baker KD, Edwards TM, Rickard NS. The role of intracellular calcium stores in synaptic plasticity and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1211-1239.
9. Kim KH, Inan SY, Berman RF, Pessah IN. Excitatory and inhibitory synaptic transmission is differentially influenced by two ortho-substituted polychlorinated biphenyls in the hippocampal slice preparation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;237:168-177.
10. Bouchard R, Pattarini R, Geiger JD. Presence and functional significance of presynaptic ryanodine receptors. *Prog Neurobiol* 2003;69:391-418.
11. Matsuo N, Tanda K, Nakanishi K, Yamasaki N, Toyama K, Takao K, Takeshima H, Miyakawa T. Comprehensive behavioral phenotyping of ryanodine receptor type 3 (RyR3) knockout mice: decreased social contact duration in two social interaction tests. *Front Behav Neurosci* 2009;3:3.
12. Kakizawa S, Yamazawa T, Chen Y, Ito A, Murayama T, Oyamada H, Kurebayashi N, Sato O, Watanabe M, Mori N, Oguchi K, Sakurai T, Takeshima H, Saito N, Lino M. Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J* 2012;31:417-428.
13. Yoshida S, Yamamura S, Ohoyama K, Nakagawa M, Motomura E, Kaneko S, Okada M. Effects of valproate on neurotransmission associated with ryanodine receptors. *Neurosci Res* 2010;68:322-328.
14. Patel JC, Witkovsky P, Avshalumov MV, Rice ME. Mobilization of calcium from intracellular stores facilitates somatodendritic dopamine release. *J Neurosci* 2009;29:6568-6579.
15. Ferrari LF, Bogen O, Levine JD. Second messengers mediating the expression of neuroplasticity in a model of chronic pain in the rat. *J Pain* 2014;15:312-320.
16. Galeotti N, Bartolini A, Ghelardini C. Role of intracellular calcium in acute thermal pain perception. *Neuropharmacology* 2004;47:935-944.
17. Galeotti N, Quattrone A, Vivoli E, Bartolini A, Ghelardini C. Type 1 and type 3 ryanodine receptors are selectively involved in muscarinic antinociception in mice: an antisense study. *Neuroscience* 2008;153:814-822.
18. Cheong E, Kim C, Choi BJ, Sun M, Shin HS. Thalamic ryanodine receptors are involved in controlling the tonic firing of thalamocortical neurons and inflammatory pain signal processing. *J Neurosci* 2011;31:1213-1218.

19. Hidalgo C, Nunez MT. Calcium, iron and neuronal function. *IUBMB Life* 2007;59:280-285.
20. Adasme T, Haeger P, Paula-Lima AC, Espinoza I, Casas-Alarcon MM, Carrasco MA, Hidalgo C. Involvement of ryanodine receptors in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity and spatial memory formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3029-3034.
21. Chakroborty S, Stutzmann GE. Calcium channelopathies and Alzheimer's disease: insight into therapeutic success and failures. *Eur J Pharmacol* 2014;739:83-95.
22. Zhao W, Meiri N, Xu H, Cavallaro S, Quattrone A, Zhang L, Alkon DL. Spatial learning induced changes in expression of the ryanodine type II receptor in the rat hippocampus. *FASEB J* 2000;14:290-300.
23. Baker KD, Edwards TM, Rickard NS. A ryanodine receptor agonist promotes the consolidation of long-term memory in young chicks. *Behav Brain Res* 2010;206:143-146.
24. Galeotti N, Quattrone A, Vivoli E, Norcini M, Bartolini A, Ghelardini C. Different involvement of type 1, 2, and 3 ryanodine receptors in memory processes. *Learn Mem* 2008;15:315-323.
25. Klegeris A, Choi HB, McLarnon JG, McGeer PL. Functional ryanodine receptors are expressed by human microglia and THP-1 cells: Their possible involvement in modulation of neurotoxicity. *J Neurosci Res* 2007;85:2207-2215.
26. Thibault O, Gant JC, Landfield PW. Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store. *Aging Cell* 2007;6:307-317.
27. Inan S, Wei H. The cytoprotective effects of dantrolene: a ryanodine receptor antagonist. *Anesth Analg* 2010;111:1400-1410.
28. Ruiz A, Matute C, Alberdi E. Endoplasmic reticulum Ca^{+2} release through ryanodine and IP(3) receptors contributes to neuronal excitotoxicity. *Cell Calcium* 2009;46:273-281.
29. Muehlschlegel S, Sims JR. Dantrolene: mechanisms of neuroprotection and possible clinical applications in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care* 2009;10:103-115.
30. Galeotti N, Vivoli E, Bartolini A, Ghelardini C. A gene-specific cerebral types 1, 2, and 3 RyR protein knockdown induces an antidepressant-like effect in mice. *J Neurochem* 2008;106:2385-2394.
31. Galeotti N, Bartolini A, Ghelardini C. Blockade of intracellular calcium release induces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacology* 2006;50:309-316.
32. Stutzmann GE, Smith I, Caccamo A, Oddo S, Laferla FM, Parker I. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca^{2+} disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. *J Neurosci* 2006;26:5180-5189.
33. Bruno AM, Huang JY, Bennett DA, Marr RA, Hastings ML, Stutzmann GE. Altered ryanodine receptor expression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:1001.e1-1001.e6.
34. Smith IF, Hitt B, Green KN, Oddo S, LaFerla FM. Enhanced caffeine-induced Ca^{+2} release in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2005;94:1711-1718.
35. Oules B, Del Prete D, Greco B, Zhang X, Lauritzen I, Sevalle J, Moreno S, Paterlini-Brechot P, Trebak M, Checler F, Benfenati F, Chami M. Ryanodine receptor blockade reduces amyloid- β load and memory impairments in Tg2576 mouse model of Alzheimer disease. *J Neurosci* 2012;32:11820-11834.
36. Prasanthi JR, Dasari B, Marwarha G, Larson T, Chen X, Geiger JD, Ghribi O. Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. *Free Radic Biol Med* 2010;49:1212-1220.
37. Supnet C, Grant J, Kong H, Westaway D, Mayne M. Amyloid-beta-(1-42) increases ryanodine receptor-3 expression and function in neurons of TgCRND8 mice. *J Biol Chem* 2006;281:38440-38447.
38. Supnet C, Noonan C, Richard K, Bradley J, Mayne M. Up-regulation of the type 3 ryanodine receptor is neuroprotective in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2010;112:356-365.