

Bölüm 4

GLUTAMATIN SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDEKİ PATOLOJİK ETKİLERİ

Leyli Can AYNAL ÖLÇÜCÜOĞLU¹

GİRİŞ

Glutamat santral sinir sisteminin en çok bulunan aminoasiti ve ana eksitatör nörotransmitterdir ve duyuşsal bilgi, motor koordinasyon, duygular, kognisyon ve hafıza gibi davranışsal süreçlerin temel mediatörüdür. Depolarizasyon sonrasında glutamat voltaj kapılı kalsiyum kanallarından presinaptik nörona kalsiyum akışı yoluyla sinaptik vezikülden salınır. Sinaptik aralık boyunca yayılır ardından nöronların presinaptik terminallerinde ve postsinaptik membranlarında bulunan hem metabotropik hem de iyonotropik glutamat reseptörlerine etki eder. Glutamatın ekstrasellüler konsantrasyonunun düşük seviyede ayarlanması, salınım ve geri alım mekanizmalarının etkin olarak çalışması sinaptik eksitasyon ve inhibisyon arasında denge sağlanması açısından önemlidir. Glutamat ekstrasellüler alanda enzimatik olarak yıkılmadığından, aşırı reseptör stimülasyonunu önlemek için glutamat taşıyıcıları aracılığıyla sinaptik yarıktan hızla temizlenir. Glutamat miktarında aşırı artış ve glutamat reseptörlerinin fazla aktivasyonu nöronal hücre hasarına ve eksitotoksik hücre ölümüne yol açar. Eksitotoksiste bir çok mekanizma ile oluşabilir nöronlara artmış Ca^{2+} girişi dendritik veya sinaptik hasara neden olan ve hücreyi nekroz ya da apoptoz yolunu tetikleyen çeşitli süreçleri başlatır. Mitokondride aşırı Ca^{2+} yüklenmesi serbest oksijen radikalleri oluşmasına, kaspaz aktivasyonuna neden olur ve hücre içi proteinlerin degradasyonu ile sonuçlanır. Artmış glutamat konsantrasyonunun ekstrasinaptik NMDAR'ların aktivasyonunu tetikleyebileceği, antiapoptotik etkisi olan cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteinin (CREB) deaktivasyonu ve bir dizi proapoptotik yolu tetikleyerek, mitokondriyal membran potansiyeli kaybına ve hücre ölümüne yol açabileceğini gösterilmiştir. Ek olarak sistin

¹ Uzm. Dr., Gazi Mustafa Kemal Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi, Nöroloji Kliniği
leylicanaynal@gmail.com

glutamat taşınması sistemi olan sistem Xc inhibisyonu yoluyla sistein alımının bozulması önemli bir antioksidan olan glutatyonun tükenmesi ve oksidatif stres sonucunda kalsiyum bağımlı hücre ölümü gerçekleşir .Bu şekilde oluşan sitotoksisite oksidatif glutamat toksisitesi olarak isimlendirilmiştir ve eksitotoksisiteden farklıdır.

Bu bölümde glutamatın santral sinir sistemindeki patolojik etkilerinin mekanizmaları açıklanacak; önemli nörodejeneratif hastalıklar olan Alzheimer ve Parkinson hastalığı üzerinden detaylandırılacaktır.

GLUTAMAT

Glutamat santral sinir sisteminin en çok bulunan aminoasiti ve ana eksitator nörotransmitteridir. Nöronal sinapsların yaklaşık % 80-90'ında salınan glutamat duyuşsal bilgi, motor koordinasyon, duygular, kognisyon ve hafıza gibi davranışsal süreçlerin temel mediatörüdür (1-3). Kan beyin bariyerini geçememesi nedeniyle nöronlarda ve astositlerde fosfat bağımlı mitokondriyal glutaminaz etkisiyle glutamin üzerinden veya glutamat dehidrojenaz enzimiyle α -ketoglutarat' ın transaminasyonu yoluyla elde edilir (4, 5). Glutamat oluştuktan sonra sinaptik veziküllerde depolanır. Veziküler membran-daki veziküler glutamat taşıyıcıları (VGLUT'lar), sinaptik veziküllerde glutamat birikmesine neden olur. VGLUT' lar, proton/glutamat antiporterleri olan multimerik protein kompleksleridir. Vakuolar (V-tipi) H^+ -ATPaz, veziküler membran boyunca proton bazlı bir elektrik gradyanı oluşturur. Protonlar vezikül lümeninde birikir ve vezikül lümeni sitozole göre pozitif hale gelir. Bu sayede glutamat vezikül içinde depolanır (3, 6). Depolarizasyon sonrasında glutamat voltaj kapılı kalsiyum kanallarından presinaptik nörona kalsiyum akışı yoluyla sinaptik vezikülden salınır. Sinaptik aralık boyunca yayılır ardından nöronların presinaptik terminallerinde ve postsinaptik membranlarında bulunan hem metabotropik hem de iyonotropik glutamat reseptörlerine etki eder (7). Glutamat salınımı sonrasında sinaptik glutamat konsantrasyonu önemli derecede artar . Postsinaptik nöronda glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının hücre içine girişinin uyarılmasıyla depolarizasyon ve aksiyon potansiyellerine katkıda bulunur (8). Glutamat nörotransmitter özelliğinin yanında GABA ve çeşitli amino asit türevlerinin metabolik öncüsü olarak da kullanılır (9).

GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ

Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) sekiz adet tanımlanmıştır, iyon kanalı özellikleri yoktur aktive olduklarında etkilerini G proteinleri üzerinden intraselüler sinyal kaskadlarını başlatarak gerçekleştirirler . Kullandıkları ikincil mesajcı sistemine göre üç gruba ayrılmışlardır. Santral sinir sistemindeki fonksiyonel etkileri oldukça çeşitlidir. Grup 1 mGluR'ler (mGluR1-5) fosfolipaz C aktivasyonu üzerinden inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol üreterek etkilerini gösterir (10). Grup 2 (mGluR2, mGluR3) ve grup 3 (mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8) alt tipleri Gi /Go üzerinden adenilat siklazlanegaif regüle olarak MAP kinaz ve PI-3-kinaz yolaklarını aktive ederler (11, 12).

Agonistlerine göre isimlendirilmiş üç iyonotropik glutamat resptörü (iGluR) mevcuttur. NMDAR (N-metil-D-aspartat reseptörü), AMPAR (a-amino-3-hidroksi-5 metilizoksazol-4-propiyonik asit reseptörü) ve KAR (kainat reseptörü). İyonotropik glutamat reseptörleri iki çift dimer halinde eşleşen dört subunitten oluşur (13). AMPAR' lar Glu A1-4 alt ünitelerininin kombinasyonundan (14), KAR' lar ise GluK1-5 alt ünitelerinin beyinde buldukları yere göre değişen dörtlü kombinasyonlarından oluşur (15). AMPAR' lar Glu A2 posttranskripsiyonel modifikasyonu ile kalsiyuma geçirimsiz hale gelir düzenlenmemiş GluA2 içeren AMPA reseptörleri kalsiyuma geçirgen hale gelir (16).

NMDAR' lar zorunlu subunit olan iki adet glisin / serin bağlayıcı bölge GluN1 alt ünitesine ek olarak iki adet ; glutamat bağlayıcı GluN2 (GluN2A-D) veya glisin bağlayıcı GluN3 (GluN3A-B) alt ünitelerinden oluşur. Alt ünitelerin kombinasyonları buldukları bölgeye göre değişkenlik gösterir ve reseptörün fizyolojik özelliğini belirler (17). NMDA reseptörleri yüksek derecede Ca geçirgenlikleri, kanal açılmasının için hem voltaj hem ligand bağımlı olması, aktivasyonlarının glutamat ve glisin olmak üzere iki farklı agonist gerektirmesi, deaktivasyon kinetiklerinin yavaş olması sebebiyle sinaptik aktivitenin zamansal entegrasyonuna izin vermesi nenediyle diğer iyonotropik glutamat reseptörlerinden ayrılır (3, 13, 18, 19).

Tüm iGluR' lar eksitotoksik yanıtta yer almasına rağmen kalsiyum iyonlarına karşı geçirgenlikleri nedeniyle glutamat kaynaklı nörotoksisitede en çok NMDAR suçlanmıştır. Glu N2A subünitesi içeren NMDAR' lar GluN2B içerenlere göre daha hızlı açılıp kapanma kinetiğine sahiptir ve sinaptik aralıktaki glutamat seviyesindeki değişikliklere daha duyarlıdır (20). Sinaptik NMDA reseptörlerinin (sNMDAR) daha çok GluN2A, ekstrasinaptik olanların ise (eNM-

DAR) GluN2B subüniti içerdiği bildirilmiş ve GluN2A içeren sNMDAR'ların nöron koruyucu yolakları aktive ettiği buna karşın GluN2B içeren eNMDAR'ların aktivasyonun eksitotoksiste ve nöron ölümü ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (21-23).

GLUTAMAT GERİ ALIM MEKANİZMALARI

Glutamatın ekstrasellüler konsantrasyonunun düşük seviyede ayarlanması, salınım ve geri alım mekanizmalarının etkin olarak çalışması sinaptik eksitasyon ve inhibisyon arasında denge sağlanması açısından önemlidir (19). Glutamat ekstrasellüler alanda enzimatik olarak yıkılmadığından , aşırı reseptör stimülasyonunu önlemek için glutamat taşıyıcıları aracılığıyla sinaptik yarıktan hızla temizlenir. Presinaptik nörondan salınan glutamatın yaklaşık beşte biri postsinaptik reseptörlere ulaşır geri kalanı ekstrasinaptik alana ve komşu sinapslara doğru yayılır. Glutamatın uzaklaştırılmasının ve komşu sinapslara yayılımının kontrol edilmesinin büyük kısmı astrosit uzantıları üzerindeki eksitator aminoasit taşıyıcıları tarafından gerçekleştirilir. Eksitator aminoasit taşıyıcılar olarak isimlendirilen beş adet sodyum bağımlı yüksek afiniteli glutamat taşıyıcısı tanımlanmıştır (EAAT 1-5). EAAT2 ön beyindeki ana taşıyıcıdır; hem astrositlerde hem de sinir terminallerinde bulunur. EAAT1 yalnızca astrositlerde, EAAT3 tüm nöronlarda eksprese edilir. EAAT4 çoğunlukla serebellumdaki Purkinje hücrelerinin dendritlerinde, EAAT5 ise retinada ifade edilir. Glutamatın hücre içine alımı, elektrojeniktir ve konsantrasyon gradyanına karşı gerçekleşir. Glutamat, hücrelere üç sodyum iyonu ve bir proton ile birlikte girerken bir potasyum iyonu ise hücre dışına çıkar(8) Bu nedenle glutamat alımı elektrojeniktir ve plazma zarı boyunca net bir pozitif yük hareketi ile sonuçlanır. EAAT ler ile glutamat taşınması ek olarak Cl gradienti ile de ilişkilidir (24). Astrositik EAAT2'lerinde genetik delesyon olan farelerde artmış sinaptik glutamat seviyelerine bağlı olarak ölümcül spontan nöbetler bildirilmiştir. İnsanlarda görülen interiktal epileptik odakta yüksek glutamat seviyelerinin geri alımının azalmasına bağlı olduğu hipotezini gündeme getirmiştir.

Temporal lob epilepsisi ve neokortikal epilepside EAAT 2 ekspresyonunun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ek olarak genetik olarak atrostitik EAAT2 silinmiş farelerde kortikal yayılan depresyon hızında ve frekansında artış gösterilmiştir (25). Parkinson hastalığı hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda da fare striatumunda EAAT2'nin down regülasyonu bulunmuştur (26, 27).

GLUTAMAT EKŞİTOTOKSİSİTESİ

Glutamat nöronal fonksiyonlar için temel ve kritik olduğundan dolayı glutamaterjik sistemin disregülasyonu nöronal hasar oluşumunda rol oynar. Glutamat miktarında aşırı artış ve glutamat reseptörlerinin fazla aktivasyonu nöronal hücre hasarına ve eksitotoksik hücre ölümüne yol açar. Bu fenomen ilk defa 1970 yılında John Olney tarafından glutamat ilişkili eksitotoksisite olarak isimlendirilmiştir.(28, 29) Bu tipteki eksitotoksisise iyonotropik glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması ile başlar. NMDAR'lar sodyum ve kalsiyuma yüksek oranda geçirgendir. AMPAR ve KAR aktivasyonu hücre içi sodyum akımına yol açar. Hücre içine katyon akışıyla birlikte su girişi hücresel şişmeye ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açarak enerji stresi , oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini tetikler (30, 31). Metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile diasilgliserol ve inositol 1,4,5 trifosfat tarafından düzenlenen yolaklar tetiklenir (32) .Eksitotoksisite literatürde alternatif olarak güçlü ve zayıf eksitotoksisite şeklinde sınıflandırılmıştır (33). Güçlü eksitotoksisite , olarak glutamat veya başka bir eksitator maddenin doğrudan etki etmesiyle oluşur . Bu tip eksitotoksisite uzamış Ca akımı sonucunda hücre ve mitokondriyal membranların depolarizasyonu aşırı tüketilen NADPH ve sonuç olarak biyoenerjetik disfonksiyonla sonuçlanır ve hücre ölümü nekroz yoluyla gerçekleştirilir (31, 34). Zayıf eksitotoksisite ise glutamat reseptör fonksiyonunda uzamış değişiklikler sebebiyle hücre, glutamatın toksik etkilerine daha duyarlı hale gelir; geçici bir süre Ca dengesini koruyabilse de sonunda kalsiyum disregülasyonu membran potansyelinde bozulma, ATP depleksiyonuyla birlikte biyoenerjetik yoksunluk gelişir. Nöron kaybı genellikle geç apoptoz ile meydana gelir (35, 36) .

Eksitotoksisite bir çok mekanizma ile oluşabilir, kalsiyumun nöronlara artmış girişi dendritik veya sinaptik hasara neden olan ve hücreyi nekroz ya da apoptoz yolunu tetikleyen çeşitli süreçleri başlatır. Mitokondride aşırı Ca²⁺ yüklenmesi serbest oksijen radikalleri oluşmasına , kaspaz aktivasyonuna neden olur ve hücre içi proteinlerin degradasyonu ile sonuçlanır. Ek olarak Ca²⁺ bağımlı nöronal nitrik oksit sentaz (NOS) aktivasyonu ile yüksek derecede toksik peroksinitrit (ONOO⁻) üretilir. Mitojen aktive protein kinaz p38 (MAPK p38) apoptozu indükleyen transkripsiyon faktörlerini aktive eder (37, 38).

Ca²⁺ girişi, eksitotoksisite kaynaklı hücre ölümünün tek faktörü değildir. Aşırı glutamat maruziyetinin veya hipoksi/iskeminin ekstrasinaptik NMDAR'ların aktivasyonunu tetikleyebileceğini, antiapoptotik etkisi olan cAMP yanıt ele-

manı bağlayıcı proteinin (CREB) deaktivasyonu ve bir dizi proapoptotik yolu tetikleyerek, mitokondriyal membran potansiyeli kaybına ve hücre ölümüne yol açabileceğini göstermiştir (22).

Oksidatif Glutamat Toksisitesi

Sistem Xc^- (SXc^-) hücre içinde L- sistin alırken aynı oranda L -glutamat çıkarılmasını sağlayan , Na^+ bağımsız anyonik aminoasit taşıyıcısıdır. Olgun beyinde in vivo SXc^- eksprese eden başlıca hücre tipi astrositler ve mikroglialardır. Bu antiporter, heterodimer yapıdadır ve 4F2 adlı verilen bir ağır zincir ve xCT adlı spesifik bir hafif zincirin disülfid bağı oluşturması ile meydana gelir(39)

Sistin hücre içine alınması dışında bu sistem oksidatif denge için çok önemlidir. 1989 yılında Murphy ve arkadaşları bir nöronal hücre soyunda yaptıkları çalışmada glutamat tarafından indüklenen sistein alımının bozulmasıyla önemli bir antioksidan olan glutatyonun (GSH) tükenmesi ve oksidatif stres sonucunda kalsiyum bağımlı hücre ölümü bildirmişlerdir (40). Bu şekilde oluşan sitotoksisite oksidatif glutamat toksisitesi olarak isimlendirilir ve eksitotoksisiteden farklıdır (40, 41).

SXc^- glutamat tarafından inhibe edildiğinde γ -glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptit olan GSH seviyeleri düşmeye başlar ve yaklaşık beşte biri kadar azaldığında reaktif oksijen ürünleri eksponansiyel olarak artar . GSH tükenmesi aynı zamanda glutatyon peroksidazın inhibisyonuna da yol açar. Sonuç olarak lipit oksitleyici enzim 12/15-lipoksijenaz (12/15-LOX) aktive olur. Mitokondri hasarı ve aşırı miktarda ros üretimi ve kalsiyumun hücre içine akmasına neden olan sinyal kaskadlarının aktive olmasına ve ardından apoptoz indükleyici faktör aracılığıyla hücre ölümüne yol açar (41-44). Hücre içine sistin alımı yanısıra SXc^- glutamat dışarı atılmasıyla ekstraselüler glutamat seviyesinin ayarlanmasında ve eksitator inhibitör dengesinin sağlanmasında rol oynar (19).

SXc^- antiporter sistemi, sistein homeostazı için esastır ve glutamat salınımı ve alımında sadece ikincil bir mekanizma olarak kabul edilir. Ancak glutamat eksitotoksisitesi gibi patolojik durumlara katkısı da göz ardı edilmemelidir (45). SXc^- ekstraselüler glutamat seviyelerini önemli ölçüde arttırır (46).

ALZHEİMER HASTALIĞINDA GLUTAMAT

Alzheimer Hastalığı (AH) günümüzde demansın en sık nedenidir Epizodik bellek bozukluğu ile başlayıp yürütücü işlevler, görsel mekânsal işlevler gibi diğer fonksiyonların kaybı ile demansa kadar ilerler. AH patogenezinde senil plaklar,

amilopid prekürson proteininin anormal parçalanması ile oluşan nörotoksik büyük ekstraselüler amiloid beta (A β) agregatları ve hiperfosforile tau proteinleri ile karakterize nörofibriler yumaklar yer alır (47). A β ₁₋₄₂ oligomerleri patolojik etkilerini mGLUR' lar ve NMDAR' lar üzerinden glutamatersik disregülasyon oluşturarak gösterirler. Ek olarak A β ' nın astrositlerde ve nöronlarda glutamat salınmasını arttırdığı, artmış glutamat seviyelerinin eNMDAR aktivasyonuna buna bağlı artan kalsiyum influksu, ölüm yollarının aktivasyonu ve mitokondriyal hasara yol açarak eksitotoksositeye sebep olduğu bildirilmiştir (48-51). eNMDAR stimülasyonu bellek konsolidasyonu ve sinaptik plastisite için çok önemli olan mitojenle aktifleştirilmiş protein kinaz yolunun inaktivasyonu ile ilişkili olması eNMDAR aktivasyonunun bellek ve öğrenme süreçlerindeki bozulmaların sebebi olabileceğini düşündürmüştür (52, 53).

AH' de görülen glutamat eksitotoksitesinde astrositlerin de rolü vardır. A β astrositlerde morfolojik, fonksiyonel ve metabolik bozukluklara sebep olur. Alzheimer hastalığında astrosit glutama taşıyıcılarının down regülasyonuna bunun da sinaptik aralıkta glutamat fazlalığına neden olduğu gösterilmiştir (54, 55). Astrositik glutamat geri alımı aynı zamanda astrositlerde glikoliz için de önemlidir. Glutamat geri alımı bozulduğunda astrositlerin enerji ihtiyaçlarını tam olarak karşılayamazlar. Krebs döngüsündeki aksama nedeniyle laktat üretimi ve nöronlara aktarımının engellenmesi hafıza oluşumu ve uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve sinaptik plastisitede bozulmalara yol açar. AH' deki hafıza bozukluğu ve kognitif yıkımdan astrositik metabolik disfonksiyonun sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (45, 56). Astrosit metabolizmasında bozukluğun glikoliz metabolizmasının ara ürünleri kullanılarak giderildiği bir çalışmada hafızada düzelme bildirilmiş olması bu hipotezi destekler niteliktedir (45, 57).

AH progresyonunda, nöro-inflamasyonun rolü de vardır. Aktive mikroglyalar glutamat salınımıyla eksitotoksositeyi tetikleyebileceği gibi salgıladıkları interferon gama, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler vasıtasıyla da glutamat geri alımını ve internal degradasyonunu bozabilir (58, 59). Benzer şekilde reaktif astrositler de proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla glutamat geri alımını bozup NMDAR üzerinden eksitotoksositeye katkıda bulunurlar (45, 60).

SXc, oksidatif stres, TNF-a veya amiloid öncü protein tarafından aktive edildiğinde, sitotoksik miktarlarda glutamat salabilir (61). Eksitotoksositeye glutamat salınımıyla katkıda bulunurken , aynı zamanda AH'deki mikroglyal nöroprotektif fonksiyonları bloke ettiği de gösterilmiştir (45).

PARKİNSON HASTALIĞINDA GLUTAMAT

Parkinson Hastalığı (PH); titreme, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite gibi hareket semptomları ile karakterize kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Patogenezinde Lewy cisimciklerinin ortaya çıkması ve substantia nigra pars kompaktadaki (SNpc) dopaminerjik nöronların ve astrositlerin ölümü ve SNpc 'de önemli bir mikrogliya artışı ve aktivasyonu eşlik eder. Çevresel ve genetik faktörler, yaşlanma ve toksik maddelere maruz kalma gibi birçok faktör PH riskini arttırdığı bilinmekle birlikte, dopaminerjik nöronların kesin ölüm nedeni bilinmemektedir (62, 63).

Çalışmalar, eksitotoksisitenin bu süreçte dopaminerjik nöronların ölümünde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (62). NMDAR'ların aşırı aktivasyonuna neden olan eksitotoksik kaskad aşırı hücre dışı glutamat tarafından tetiklenir hücre içinde Ca^{2+} akışının artması serbest radikallerin artışını daha da şiddetlendirir bu fenomen PH patogenezini için özellikle önemlidir, çünkü SNpc'deki dopaminerjik nöronlar oksidatif strese özellikle duyarlıdır (62, 64). PH' de SNpc'deki oksidatif stres bulgularından biri, GSH seviyelerinin sadece SNpc'de önemli ölçüde azalmış olması, lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonu ve toplam demir içeriğinin artması, oksidasyon stresi mekanizmasını destekler (62). SNPC'deki oksidatif stres aşırı peroksit oluşumuna yol açar ve hidrojen peroksit hücre ölüm kaskadını başlatır (65, 66).

PH'da alfa-sinükleinin anormal agregasyonu, glutamat taşıyıcılarının taşıma etkinliğini etkileyerek ve NMDAR'ların fosforilasyonunu artırarak eksitotoksiteyi artırabilir (67, 68). Ek olarak mikrogliyal hücreler kısa bir süre aktive edildikten sonra oksidatif stres oluşturmak için bir dizi inflamatuvar mediatör salgılar ve inflamasyonla ilişkili nörodejenerasyon, lipid peroksidasyonu, reaktif oksijen, reaktif nitrojen, prostaglandinler, proteazlar ve nitrik oksit dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerde sinyal iletimine ikincil olarak aktive edilmiş bir hücre mekanizmayı tetiklerler (69).

PH'de dopaminerjik transmisyonun azalmasına yanıt olarak, bazal ganglionlardaki glutamaterjik sinyaller telafi edici bir mekanizma olarak SNPC'de hayatta kalan dopaminerjik nöronlar aracılığıyla dopamin salınımını uyarabilmek için artar (62). Bununla birlikte, glutamat ve glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu aşırı Ca^{2+} akışını indükler ve ROS seviyelerini daha da kötüleştirir artan oksidatif durumlar ayrıca lipidlerin, proteinlerin, DNA'nın aşırı oksidasyonuna ve SNpc'deki toplam demir içeriğinin artmasına yol açacaktır.

AMPAR'ların ve KAR'ların aşırı aktivasyonu, Na⁺ aşırı yüklenmesini indükler, bu da artan hücresel şişme ve nöron ölümü ile sonuçlanır. Ekstraselüler glutamattaki anormal artışlar, sistin/glutamat antiporter sistemi Xc⁻ hücrelere sistin taşınmasını engeller ve glutatyonun sentezi ve beyin peroksitleri uzaklaştırma yeteneği kaybolur peroksit hücrelerde birikir ve hücre ölümüne de yol açabilen hasara neden olur(44, 62).

SONUÇ

Beyinde en çok bulunan ve hemen hemen tüm hücreleri uyaran glutamatın ekstraselüler alandaki konsantrasyonunun belirlenmesi nöron sağ kalımı ve inhibitör ve eksitator uyarılar arasında denge sağlanması için kritiktir. Glutamaterjik disregülasyon çeşitli patolojik kaskadları ve ölüm yollarını tetikleyerek santral sinir sisteminde birçok hastalığın patogeneğinde rol alabilir. Bu mekanizmaların ayrıntılarının ortaya konması sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde hedef basamakların belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Glutamate- and GABA-containing neurons in the mouse and rat brain, as demonstrated with a new immunocytochemical technique. *J Comp Neurol*. 1984;229(3):374-392.
2. Braitenberg V SA. Cortex: statistics and geometry of neuronal connectivity Berlin: Springer Science Business Media 2013.
3. Hassel B, Dingledine R. Glutamate and Glutamate Receptors. *Basic Neurochemistry*. 2012:342-366.
4. Peng L, Hertz L, Huang R, et al. Utilization of glutamine and of TCA cycle constituents as precursors for transmitter glutamate and GABA. *Dev Neurosci*. 1993;15(3-5):367-377.
5. McKenna MC. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain. *J Neurosci Res*. 2007;85(15):3347-3358.
6. Omote H, Miyaji T, Juge N, et al. Vesicular neurotransmitter transporter: bioenergetics and regulation of glutamate transport. *Biochemistry*. 2011;50(25):5558-5565.
7. Dobrek L, Thor P. Glutamate NMDA receptors in pathophysiology and pharmacotherapy of selected nervous system diseases. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2011;65:338-346.
8. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Progress in neurobiology*. 2001;65(1):1-105.
9. Shen J, Petersen KF, Behar KL, et al. Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo ¹³C NMR. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(14):8235-8240.

10. Nakanishi S. Metabotropic glutamate receptors: synaptic transmission, modulation, and plasticity. *Neuron*. 1994;13(5):1031-1037.
11. Iacovelli L, Bruno V, Salvatore L, et al. Native group-III metabotropic glutamate receptors are coupled to the mitogen-activated protein kinase/phosphatidylinositol-3-kinase pathways. *Journal of neurochemistry*. 2002;82(2):216-223.
12. Nicoletti F, Bockaert J, Collingridge GL, et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 2011;60(7-8):1017-1041.
13. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):405-496.
14. Craig AM, Blackstone CD, Haganir RL, et al. The distribution of glutamate receptors in cultured rat hippocampal neurons: postsynaptic clustering of AMPA-selective subunits. *Neuron*. 1993;10(6):1055-1068.
15. Porter RH, Eastwood SL, Harrison PJ. Distribution of kainate receptor subunit mRNAs in human hippocampus, neocortex and cerebellum, and bilateral reduction of hippocampal GluR6 and KA2 transcripts in schizophrenia. *Brain Res*. 1997;751(2):217-231.
16. Greger IH, Khatri L, Kong X, et al. AMPA receptor tetramerization is mediated by Q/R editing. *Neuron*. 2003;40(4):763-774.
17. Sanz-Clemente A, Nicoll RA, Roche KW. Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences. *Neuroscientist*. 2013;19(1):62-75.
18. Glasgow NG, Siegler Retchless B, Johnson JW. Molecular bases of NMDA receptor subtype-dependent properties. *J Physiol*. 2015;593(1):83-95.
19. Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(9):1069-1083.
20. Erreger K, Dravid SM, Banke TG, et al. Subunit-specific gating controls rat NR1/NR2A and NR1/NR2B NMDA channel kinetics and synaptic signalling profiles. *J Physiol*. 2005;563(Pt 2):345-358.
21. Zhou X, Ding Q, Chen Z, et al. Involvement of the GluN2A and GluN2B subunits in synaptic and extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptor function and neuronal excitotoxicity. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(33):24151-24159.
22. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signaling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature reviews Neuroscience*. 2010;11(10):682-696.
23. Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature neuroscience*. 2002;5(5):405-414.
24. Bergles DE, Tzingounis AV, Jahr CE. Comparison of coupled and uncoupled currents during glutamate uptake by GLT-1 transporters. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(23):10153-10162.
25. Aizawa H, Sun W, Sugiyama K, et al. Glial glutamate transporter GLT-1 determines susceptibility to spreading depression in the mouse cerebral cortex. *Glia*. 2020;68(12):2631-2642.
26. Chung EK, Chen LW, Chan YS, et al. Downregulation of glial glutamate transporters after dopamine denervation in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *J Comp Neurol*. 2008;511(4):421-437.

27. Holmer HK, Keyghobadi M, Moore C, et al. l-dopa-induced reversal in striatal glutamate following partial depletion of nigrostriatal dopamine with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience*. 2005;136(1):333-341.
28. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature reviews Neuroscience*. 2007;8(6):413-426.
29. Olney JW, Ho OL. Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature*. 1970;227(5258):609-611.
30. Prentice H, Modi JP, Wu JY. Mechanisms of Neuronal Protection against Excitotoxicity, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Dysfunction in Stroke and Neurodegenerative Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:964518.
31. Connolly NM, Prehn JH. The metabolic response to excitotoxicity - lessons from single-cell imaging. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2015;47(1-2):75-88.
32. Zivin JA, Choi DW. Stroke therapy. *Sci Am*. 1991;265(1):56-63.
33. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology*. 1992;42(4):733-738.
34. Castilho RF, Hansson O, Ward MW, et al. Mitochondrial control of acute glutamate excitotoxicity in cultured cerebellar granule cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(24):10277-10286.
35. Ward MW, Huber HJ, Weisová P, et al. Mitochondrial and plasma membrane potential of cultured cerebellar neurons during glutamate-induced necrosis, apoptosis, and tolerance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(31):8238-8249.
36. D'Orsi B, Bonner H, Tuffey LP, et al. Calpains Are Downstream Effectors of Ca^{2+} -Dependent Excitotoxic Apoptosis. 2012;32(5):1847-1858.
37. Kemp JA, McKernan RM. NMDA receptor pathways as drug targets. *Nature neuroscience*. 2002;5 Suppl:1039-1042.
38. Lipton S. Pathologically-Activated Therapeutics for Neuroprotection: Mechanism of NMDA Receptor Block by Memantine and S-Nitrosylation. *Current drug targets*. 2007;8:621-632.
39. Lewerenz J, Maher P, Methner A. Regulation of xCT expression and system x_c^- function in neuronal cells. *Amino Acids*. 2012;42(1):171-179.
40. Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, et al. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron*. 1989;2(6):1547-1558.
41. Maher P, van Leyen K, Dey PN, et al. The role of Ca^{2+} in cell death caused by oxidative glutamate toxicity and ferroptosis. *Cell calcium*. 2018;70:47-55.
42. Tan S, Sagara Y, Liu Y, et al. The regulation of reactive oxygen species production during programmed cell death. *The Journal of cell biology*. 1998;141(6):1423-1432.
43. Pallast S, Arai K, Wang X, et al. 12/15-Lipoxygenase targets neuronal mitochondria under oxidative stress. *Journal of neurochemistry*. 2009;111(3):882-889.
44. Seiler A, Schneider M, Förster H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death. *Cell metabolism*. 2008;8(3):237-248.

45. Armada-Moreira A, Gomes JI, Pina CC, et al. Going the Extra (Synaptic) Mile: Excitotoxicity as the Road Toward Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:90.
46. Baker DA, Xi ZX, Shen H, et al. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(20):9134-9141.
47. Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2009;68(1):1-14.
48. Brito-Moreira J, Paula-Lima AC, Bomfim TR, et al. A β oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons. *Current Alzheimer research*. 2011;8(5):552-562.
49. Li S, Jin M, Koeglsperger T, et al. Soluble A β oligomers inhibit long-term potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(18):6627-6638.
50. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002;416(6880):535-539.
51. Ferreira IL, Bajouco LM, Mota SI, et al. Amyloid beta peptide 1-42 disturbs intracellular calcium homeostasis through activation of GluN2B-containing N-methyl-d-aspartate receptors in cortical cultures. *Cell calcium*. 2012;51(2):95-106.
52. Schafe GE, Atkins CM, Swank MW, et al. Activation of ERK/MAP kinase in the amygdala is required for memory consolidation of pavlovian fear conditioning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(21):8177-8187.
53. Mulholland PJ, Luong NT, Woodward JJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor activation of extracellular signal-regulated kinase is autonomous from the dominant extrasynaptic NMDA receptor extracellular signal-regulated kinase shutoff pathway. *Neuroscience*. 2008;151(2):419-427.
54. Brawek B, Garaschuk O. Network-wide dysregulation of calcium homeostasis in Alzheimer's disease. *Cell and tissue research*. 2014;357(2):427-438.
55. Angelova PR, Abramov AY. Interaction of neurons and astrocytes underlies the mechanism of A β -induced neurotoxicity. *Biochemical Society transactions*. 2014;42(5):1286-1290.
56. Merlini M, Meyer EP, Ulmann-Schuler A, et al. Vascular β -amyloid and early astrocyte alterations impair cerebrovascular function and cerebral metabolism in transgenic arcA β mice. *Acta neuropathologica*. 2011;122(3):293-311.
57. Descalzi G, Gao V, Steinman MQ, et al. Lactate from astrocytes fuels learning-induced mRNA translation in excitatory and inhibitory neurons. *Communications Biology*. 2019;2(1):247.
58. Yamamoto M, Kiyota T, Walsh SM, et al. Cytokine-mediated inhibition of fibrillar amyloid-beta peptide degradation by human mononuclear phagocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008;181(6):3877-3886.

59. Hu S, Sheng WS, Ehrlich LC, et al. Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2000;7(3):153-159.
60. Ralay Ranaivo H, Craft JM, Hu W, et al. Glia as a therapeutic target: selective suppression of human amyloid-beta-induced upregulation of brain proinflammatory cytokine production attenuates neurodegeneration. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(2):662-670.
61. Barger SW, Basile AS. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function. *Journal of neurochemistry*. 2001;76(3):846-854.
62. Wang J, Wang F, Mai D, et al. Molecular Mechanisms of Glutamate Toxicity in Parkinson's Disease. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:585584.
63. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(4):368-376.
64. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nature reviews Neuroscience*. 2002;3(12):932-942.
65. Wang X, Wang J, Lin S, et al. Sp1 is involved in H₂O₂-induced PUMA gene expression and apoptosis in colorectal cancer cells. 2008;27(1):1-10.
66. Saggi H, Cooksey J, Dexter D, et al. A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra. 1989;53(3):692-697.
67. Yang Y, Gozen O, Vidensky S, et al. Epigenetic regulation of neuron-dependent induction of astroglial synaptic protein GLT1. 2010;58(3):277-286.
68. Gu X-L, Long C-X, Sun L, et al. Astrocytic expression of Parkinson's disease-related A53T α -synuclein causes neurodegeneration in mice. 2010;3(1):1-16.
69. Zhang W, Wang T, Pei Z, et al. Aggregated α -synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. 2005;19(6):533-542.

