

GELİŞİMSEL NÖROBİYOKİMYA

4.

BÖLÜM

Gül ÜNSEL BOLAT¹

GİRİŞ

Nöronlar; başlıca soma, dendrit ve akson bölümlerinden oluşmaktadır. Beyindeki basit ya da kompleks her işlevin gerçekleşebilmesi için nöronal iletim gerekmektedir. Yapılan işlem karmaşıktıkça daha çok sayıda nöron sürece dâhil olmaktadır. Bu iletişim ağının sağlanabilmesi için iletinin bir nörondan komşu bir diğer nörona iletilmesi gerekmektedir. Bu ileti nöron boyunca aksiyon potansiyelinin oluşması ve elektriksel bir iletimle gerçekleşmektedir. Nöronun akson sonlanmasına gelen bu elektriksel uyarı ise veziküllerde daha önceden depolanmış olan nörotransmitterlerin sinaptik boşluğa salgılanmasını sağlamaktadır. Çünkü iletinin diğer nörona aktarılabilmesi için sinaptik boşluğu aşır diğer nörondaki ya da efektör organdaki reseptörlere bağlanabilecek bir kimyasal aracı gerekmektedir. Bu kimyasal araçlar da nörotransmitter olarak adlandırılmaktadır. Beyin işlevleri üzerinde etkili farmakolojik ajanlar da etkilerini bu kimyasal araçlar üzerinden gerçekleştirmektedirler. Farmakolojik ajanlar; bu maddelerin sentezini, veziküllerden salınımını, reseptörlere bağlanmasını yahut sinaptik aralıktan uzaklaştırılmasını değiştirerek etki gösterebilmektedir (1-3).

NÖROTRANSMİTTERLER

Nörotransmitterler, kabaca, bir nörondan salgılanarak başka bir nöron ya da efektör organlar gibi spesifik bir hedefi etkileyen maddelerdir. Bir mesajcının nörotransmitter olarak sınıflandırılabilmesi için 5 kriter vardır:

- 1) Presinaptik nöronda sentezlenmiş olmalıdır.
- 2) Presinaptik nöronun terminal ucunda depolanmalıdır.
- 3) Terminal uçtan sinaptik boşluğa salınmalıdır.
- 4) Postsinaptik membranda kendine özgü reseptörü bulunmalıdır ve ekzojen olarak verildiğinde de aynı etkiyi oluşturabilmelidir.
- 5) Salgılandıktan sonra ortamdan uzaklaştırılabilmesi için özel mekanizmaları olmalıdır.

Monoamin Nörotransmitterler

Asetilkolin (Ach)

Ach, ilk keşfedilen nörotransmitterdir ve ilk defa nöromusküler kavşakta tespit edilmiştir. Ach, düşük molekül ağırlıklı bir amin molekülüdür, diğer nörotransmitterlerden farklı olarak bir aminoasit değildir ya da bir aminoasitten türetilmemiştir. Asetil ve kolin molekülünü birleştiren tek basamaklı bir enzimatik reaksiyonun sonucunda oluşmaktadır. Sinaptik boşluğa salındıktan sonra Asetilkolinesteraz enzimi tarafından yıkılarak elde edilen kolin molekülü geri alınarak nöronda yeniden Ach üretimi için kullanılmaktadır. Çünkü kolin molekülü diyetle bağımlı esansiyel bir moleküldür. Ach nörotransmitter olarak etki ettiği reseptöre göre farklı bölgelerde farklı etkiler göstermektedir. İki tip reseptörü bulunmaktadır: muskarinik ve nikotinik. Muskarinik reseptörler, beyin, kalp, düz kas, pankreasta bulunmaktadır. Nikotinik reseptörler ise sinir-kas kavşağı, otonomik gangliyonlar ve beyinde bulunmaktadır. Muskarinik reseptörler aracılığı ile düz kas aktivitesini

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, gul.unsel.bolat@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-4574-421X

sı ya da sinapsa geri alınması gibi birçok mekanizma üzerinden gösterebilmektedir. Bu amaçla, bu yazıda nörotransmitterlerin sentezi, reseptörleri, sinaptik aralıktan uzaklaştırılma mekanizmaları her nörotransmitter için ayrı ayrı temel hatlarıyla anlatılmaya çalışılmıştır. Bu temel mekanizmaları anlamak psikofarmakolojik mekanizmaları da anlamayı kolaylaştıracaktır. Ayrıca, nöron biyokimya ve fizyolojisinde önemli olan bir diğer konu da beyin enerji metabolizmasıdır. Çünkü günümüzde fizyolojik ve patolojik beyin devrelerini sapatabilmemizi sağlayan görüntüleme yöntemleri beyin enerji metabolizmasının ölçülmesi üzerinden işlev göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Hudspeth AJ, Jessell TM, Kandel ER, Schwartz JH, Siegelbaum SA. Principles of neural science. McGraw-Hill, Health Professions Division; 2013.
- Brooks H, Barrett EK, Boitano S, Barman MS. Ganong's Review of Medical Physiology. 2015;
- und Halbach O von B, Dermietzel R. Neurotransmitters and neuromodulators: Handbook of receptors and biological effects. John Wiley & Sons; 2006.
- Krnjević K. Synaptic mechanisms modulated by acetylcholine in cerebral cortex. Prog Brain Res. 2004;145:79–93.
- Woolf NJ. Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. Prog Neurobiol. 1991;37(6):475–524.
- Sarter M, Parikh V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. Nat Rev Neurosci. 2005;6(1):48–56.
- Herrmann N, Lanctôt KL, Khan LR. The role of norepinephrine in the behavioral and psychological symptoms of dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16(3):261–76.
- Volz TJ, Schenk JO. A comprehensive atlas of the topography of functional groups of the dopamine transporter. Synapse. 2005;58(2):72–94.
- Pezze MA, Feldon J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. Prog Neurobiol. 2004;74(5):301–20.
- Bannon MJ. The dopamine transporter: role in neurotoxicity and human disease. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;204(3):355–60.
- Iversen L. Neurotransmitter transporters: fruitful targets for CNS drug discovery. Mol Psychiatry. 2000;5(4):357–62.
- Jayanthi LD, Ramamoorthy S. Regulation of monoamine transporters: influence of psychostimulants and therapeutic antidepressants. AAPS J. 2005;7(3):E728–38.
- Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, et al. Identification of rat H3 receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. Mol Pharmacol. 2001;59(1):1–8.
- Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. Nat Neurosci. 2002;5(11):1071–5.
- Passani MB, Lin J-S, Hancock A, Crochet S, Blandina P. The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. Trends Pharmacol Sci. 2004;25(12):618–25.
- Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2004;9(11):984–97.
- Nicoll RA. Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view. Philos Trans R Soc London Ser B Biol Sci. 2003;358(1432):721–6.
- Coyle JT, Tsai G. NMDA receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. Int Rev Neurobiol. 2004;59:491–515.
- Cossart R, Bernard C, Ben-Ari Y. Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies. Trends Neurosci. 2005;28(2):108–15.
- Johnston GAR. GABA(A) receptor channel pharmacology. Curr Pharm Des. 2005;11(15):1867–85.
- Roy-Byrne PP. The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. J Clin Psychiatry. 2005;66:14–20.
- Montgomery H, Horwitz O. Oxygen tension of tissues by the polarographic method. I. Introduction: oxygen tension and blood flow of the skin of human extremities. J Clin Invest. 1950;29(9):1120–30.
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Rosiers MH Des, Patlak CS, Pettigrew KD et al, et al. The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat 1. J Neurochem. 1977;28(5):897–916.
- Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. Chem Rev. 2008;108(5):1501–16.
- Pimlott SL, Sutherland A. Molecular tracers for the PET and SPECT imaging of disease. Chem Soc Rev. 2011;40(1):149–62.
- Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. Neurosurg Clin. 2011;22(2):133–9.
- Taylor WD, Hsu E, Krishnan KRR, MacFall JR. Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. Biol Psychiatry. 2004;55(3):201–7.