

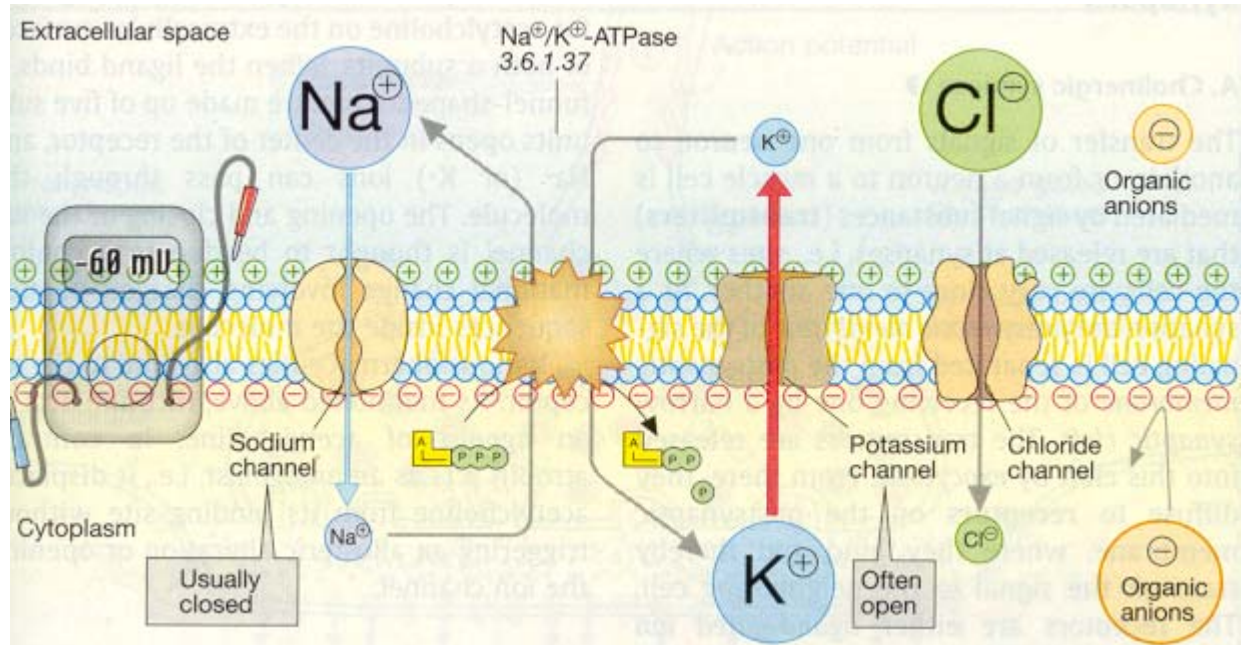
NÖROTRANSMİTTERLER

Uyarılma ve uyarının iletimi

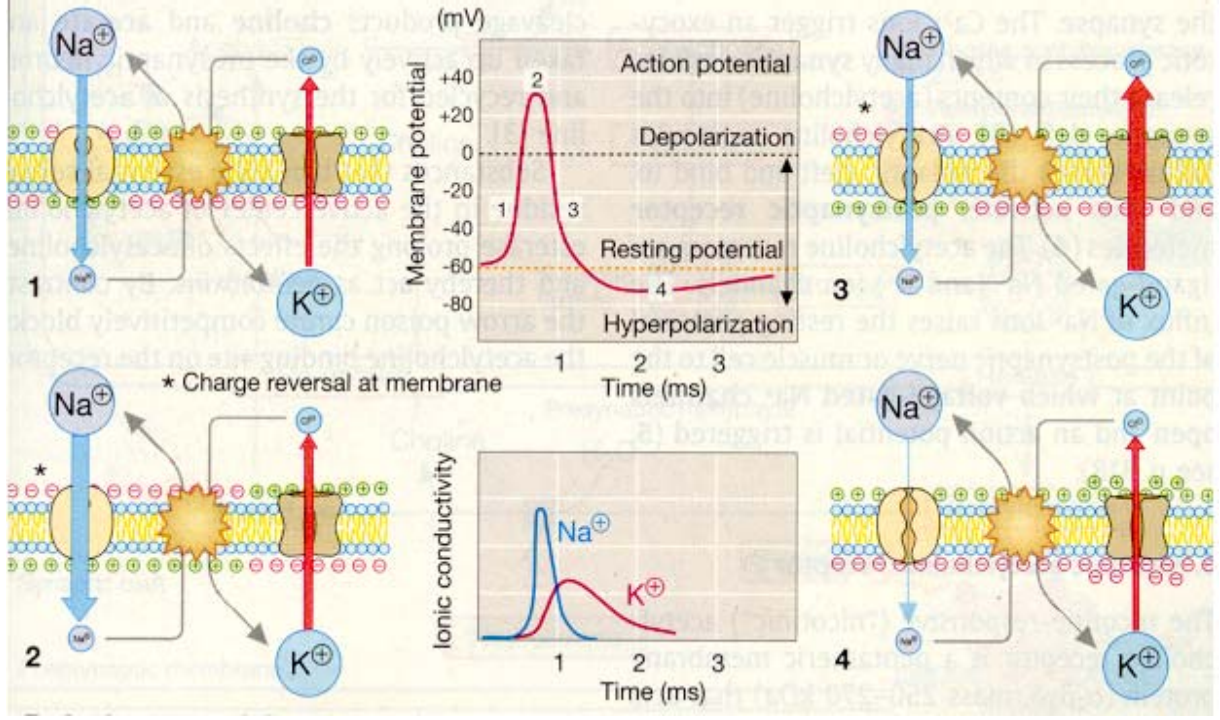
Bir hücre veya organelin bir uyarıya yanıt verebilme yeteneği uyarılabilme olarak tanımlanmaktadır. Uyarı, membranda geriye dönebilen bir değişiklik meydana getirir.

Bütün ökaryotik hücre membranlarının iç tarafı ile dış tarafı arasında, iç taraf dış tarafa göre elektronegatif olmak üzere 60 mV kadar potansiyel farkı vardır. Bu, membranın iki tarafında anyon ve katyonların asimetrik dağılımının sonucudur. Hücre membranının iki tarafında anyon ve katyonların asimetrik dağılımından çeşitli faktörler sorumludur. Hücre membranının iki tarafında anyon ve katyonların asimetrik dağılımından ve dolayısıyla membranın iki tarafındaki potansiyel farkından sorumlu faktörlerden en önemlisi plazma membranlarının K^+ iyonlarına geçirgenliğinin Na^+ iyonlarına geçirgenliğinden 20 kat daha fazla olmasıdır. Hücre membranında bulunan sodyum pompası (Mg^{2+} -bağımlı $Na^+/K^+-ATPaz$) bu faktörlerden bir başka önemli olanıdır.

Sodyum pompası (Mg^{2+} -bağımlı $Na^+/K^+-ATPaz$), hidroliz olan her ATP molekülünden açığa çıkan enerjiyle, konsantrasyon gradientlerine karşı 3 Na^+ iyonunun hücre içinden hücre dışına atılmasını ve bu sırada 2 K^+ iyonunun hücre dışından hücre içine girmesini sağlamaktadır. Böylece hücreye giren pozitif yükten daha fazlası hücreden çıkmakta ve dolayısıyla hücre membranının iç tarafı ile dış tarafı arasında, iç taraf dış tarafa göre elektronegatif olmak üzere bir potansiyel farkı oluşmaktadır:



Sinir hücrelerinin membranları Na^+ , K^+ , Cl^- ve Ca^{2+} iyonları için kanal proteinleri içermektedirler. Bu kanallar genellikle kapalıdır, fakat iyon geçişi için çok kısa bir süre açılabilirler. Sinir hücresinin uyarılmasıyla membranda Na^+ kanalları açılır, pozitif olarak yüklü Na^+ iyonları hücre içine girer ve sonuçta depolarizasyon olur. Uyarı yeterince şiddetli olursa **aksiyon potansiyeli** denen ve sinir aksonu boyunca iletilen sinyal oluşur. Depolarizasyon ile birlikte K^+ kanallarının açılmasıyla K^+ iyonları hücre içinden hücre dışına çıkar ve membran potansiyeli önceki negatif değerine döner (repolarizasyon). K^+ iyonlarının hücre içinden hücre dışına fazla çıkışı hiperpolarizasyona da neden olur.



Sodyum pompası (Mg^{2+} -bağımlı Na^+/K^+ -ATPaz) iyon konsantrasyonlarını başlangıçtaki duruma getirmek için devamlı olarak çalışır.

Yeterince şiddetli bir uyarı sonucu sinir hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli akson boyunca seri depolarizasyonlarla iletilir. Aksiyon potansiyeli sinir hücreleri arasındaki bağlantı yeri olan **sinapsa** ulaşıncı presinaptik bölgede veziküllerde bulunan ve **nörotransmitterler** adı verilen kimyasal maddeler presinaptik membrandan sinaps aralığına salıverilir. Presinaptik membrandan sinaps aralığına salıverilen nörotransmitter postsinaptik membranda bir reseptöre bağlanarak burada aksiyon potansiyeli oluşturur ve böylece uyarı iletilmiş olur.

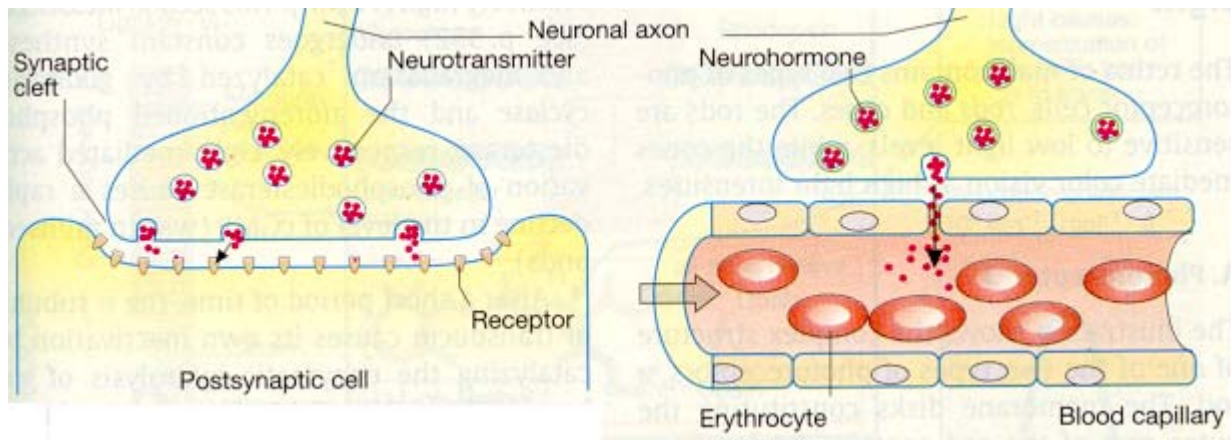
Nörotransmitterler

Nörotransmitterler, presinaptik membrandan sinaps aralığına salıverilen, postsinaptik membranda bir reseptöre bağlanarak burada aksiyon potansiyeli oluşturan ve böylece uyarıyı ileten kimyasal maddelerdir.

Sinir sisteminde uyarıların iletilmesinde görev yapan kimyasal maddeler olan nörotransmitterlerin bazı önemli ortak özellikleri vardır: 1) Salıverilecekleri sinir uçlarında sentez edilirler ve/veya depolanırlar. Nörotransmitter olarak etki eden ve nöroaktif peptitler olarak adlandırılan bileşiklerin sentezi peptid hormonların sentezine benzemektedir. Hücre gövdesindeki pürtlüklü endoplazmik retikulumda öncüllerinden peptitler sentez edilmekte ve

daha sonra biriktirildiği veziküllerde akson boyunca taşınmaktadırlar. 2) Presinaptik uyarı ile salıverilirler ve uyarı iletildiğinde sinapsın ilişkide olduğu ekstrasellüler sıvıda bulunurlar. Bazı sinir hücrelerindeki Ca^{2+} /kalmodulin-bağımlı protein kinaz II, salıverilecek nörotransmitterlerin bulunduğu veziküller ile ilişkili olan sinaptik I proteininin fosforilasyonunu sağlar. Sinaptik I proteininin fosforilasyonu, veziküllerin plazma membranı ile birleşmesi ve nörotransmitterlerin salıverilmesinde rol oynamaktadır. 3) Postsinaptik olarak uygulandıklarında presinaptik uyarı ile alınan yanıtı benzer yanıt oluştururlar. 4) Etkilerini önleyen spesifik antagonistleri vardır. Genellikle farmakolojik bileşikler olan antagonistler nörotransmitter ile reseptör arasındaki ilişkiyi engelleyerek uyarıya verilen yanıtı engellemektedirler. 5) Nörotransmitterin etkisini sonlandıran bir mekanizma bulunmaktadır.

Nörotransmitterler aynı zamanda nörohormon olarak fonksiyon görürler. Sinir hücrelerinden kana verilen maddeler nörohormon olarak adlandırılırlar:



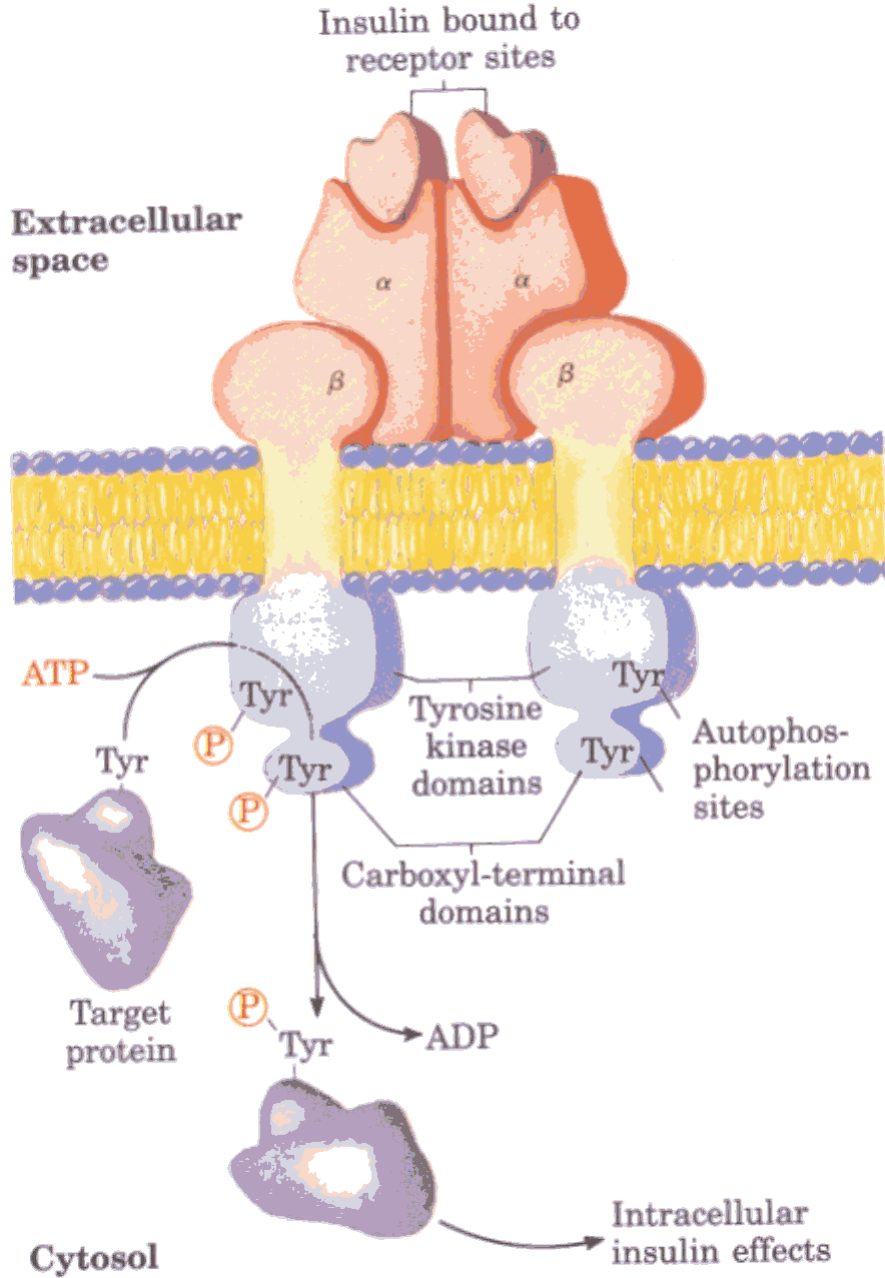
Nörotransmitterlerin bazıları **uyarıcı (stimülatör)**, bazıları ise **inhibe edici (inhibitör)** etkilidirler. Membran depolarizasyonuna neden olan nörotransmitterler uyarıcı, hiperpolarizasyon başlatan nörotransmitterler ise inhibitör etkilidirler. Asetilkolin, noradrenalin, serotonin, histamin, glutamat ve aspartat **stimülatör** nörotransmitterlerdir. Dopamin, GABA ve glisin ise **inhibitör** nörotransmitterlerdir.

Reseptörler

Presinaptik membrandan sinaptik aralığa salıverilen nörotransmitterlerin postsinaptik membranda bulunan reseptörlere bağlanarak postsinaptik bölgede birtakım değişikliklere neden olduğunu ve uyarının sinapsta böylece iletildiğini biliyoruz. Nörotransmitterlerin postsinaptik membranda veya nörohormonların hedef hücrede bağlandıkları reseptörler değişik tiplerdedirler:

1) Tip I reseptörler enzim aktivitesine sahiptirler. Birçok durumda bu reseptörler, tirozin kinaz aktivitesine sahip intrasellüler bölümler içerirler. Reseptörün ekstrasellüler bölümüne nörotransmitter veya nörohormonun bağlanmasıyla intrasellüler bölümde tirozin kinaz kalıntısı aktive olur. Aktive olan tirozin kinaz, diğer proteinlerin (enzimler) tirozin kalıntılarına fosforilleyerek enzim aktivasyonunu sağlar. Bundan başka reseptör kendi kendini de fosforilleyebilir ve fosforile tirozin kalıntılarına bağlanan proteinler çok daha fazla aktive olurlar. Aktive olan ikinci proteinler sinyali hücrenin diğer kısımlarına iletirler ve sonuçta hücrenin yanıtı ortaya çıkar.

Protein kinaz A diye bilinen ve katekolamin nörotransmitterlerin (dopamin, noradrenalin, adrenalin) oluşumunu artıran tirozin hidroksilazın fosforilasyonunu gerçekleştiren enzimin aktivasyonunda tip I reseptörler rol oynamaktadır. Hedef doku hücrelerinin membranlarında bulunan insülin ve çeşitli büyüme faktörlerine ait reseptörler, tip I reseptörlere örnekler:



2) Tip II reseptörler iyon kanallarıdır, **iyonotrofik reseptörler** olarak da adlandırılırlar. Reseptöre nörotransmitter veya nörohormonun bağlanmasıyla kanal hızla açılır ve ilgili iyonun (Na^+ , K^+ veya Cl^-) kanaldan geçişiyle intrasellüler iyon konsantrasyonu değişir.

Nikotinik reseptörler (Na^+ ve K^+ kanalları) ve A reseptörler (Cl^- kanalları) tip II reseptör örnekleridir.

Nikotinik reseptörlere asetilkolinin bağlanması, kanalda yapısal değişikliklere yol açarak Na^+ iyonunun hücre içine girmesine neden olur. Na^+ iyonu hücre içine girerken membran potansiyeli sıfıra doğru hızla artar ki bu, uyarıcı (stimülatör) postsinaptik potansiyel olarak adlandırılır.

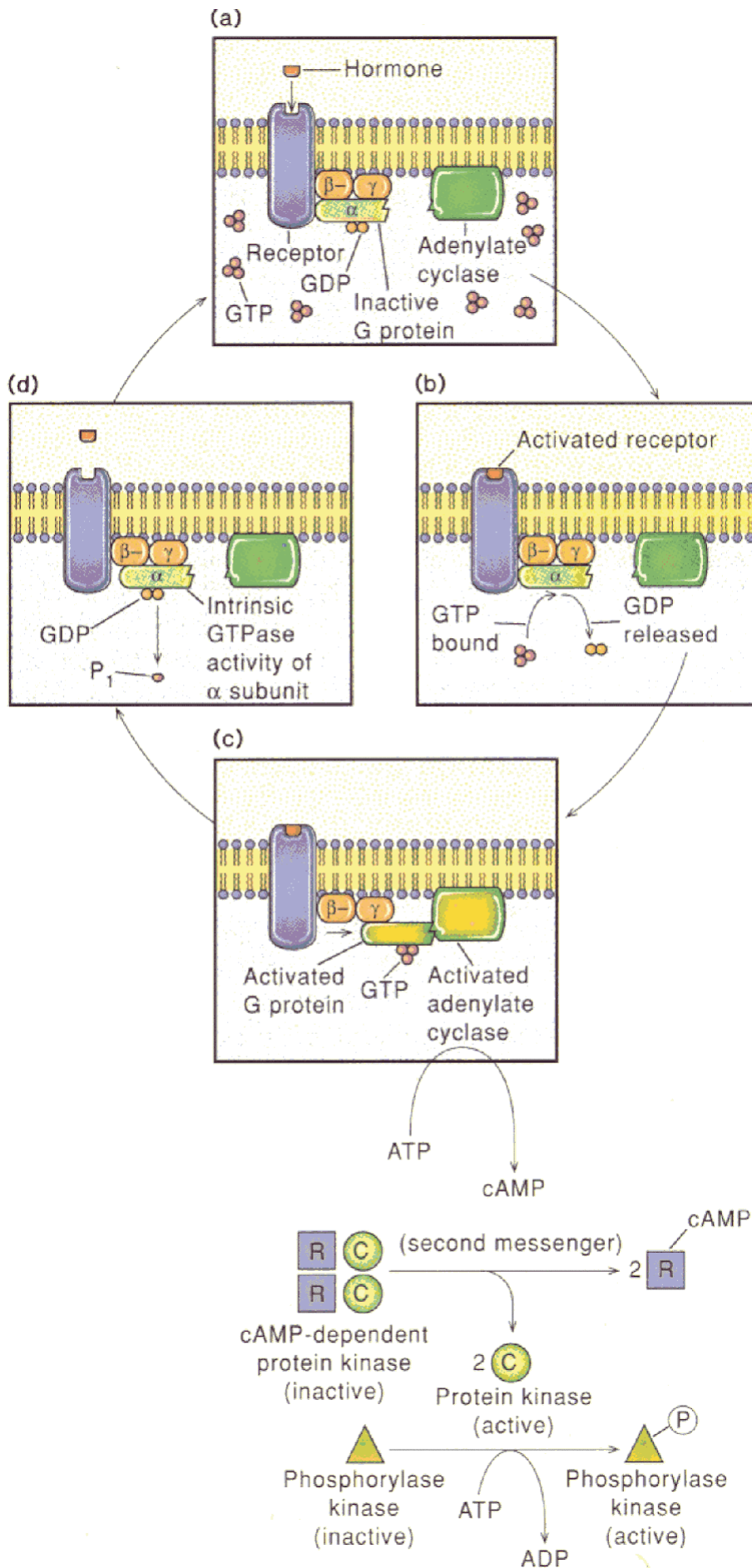
A reseptörlere GABA bağlanması, kanalda yapısal değişikliklere yol açarak Cl^- iyonunun hücre içine girmesine neden olur. Cl^- iyonu hücre içine girerken membran hiperpolarize olur ki bu, inhibitör postsinaptik potansiyel olarak adlandırılır.

3) Tip III reseptörler, sinyal iletimini guanin nükleotid bağlayan proteinler (G proteinler) vasıtasıyla sağlayan 7-heliks transmembran proteinlerdir. Bu tip reseptörler **metabotrofik reseptörler** olarak da adlandırılırlar. Metabotrofik reseptörlere nörotransmitter veya nörohormonun bağlanması, G proteinler vasıtasıyla hücrede birtakım metabolik olayların olmasına neden olur.

G proteinler

G proteinler α , β ve γ alt ünitelerinden oluşmuş heterotrimerlerdir. α alt ünitesi GTP ve GDP nükleotidlerini bağlayabilir ki sinyal yokken G proteinin α alt ünitesine GDP bağlıdır. Sinyal maddesinin (nörotransmitter veya nörohormon) membran reseptörüne bağlanması, GDP'nin G proteininden ayrılıp bunun yerine GTP bağlanmasına neden olur. Bundan sonra G proteinin α alt ünitesi çeşitli etkiler gösterir:

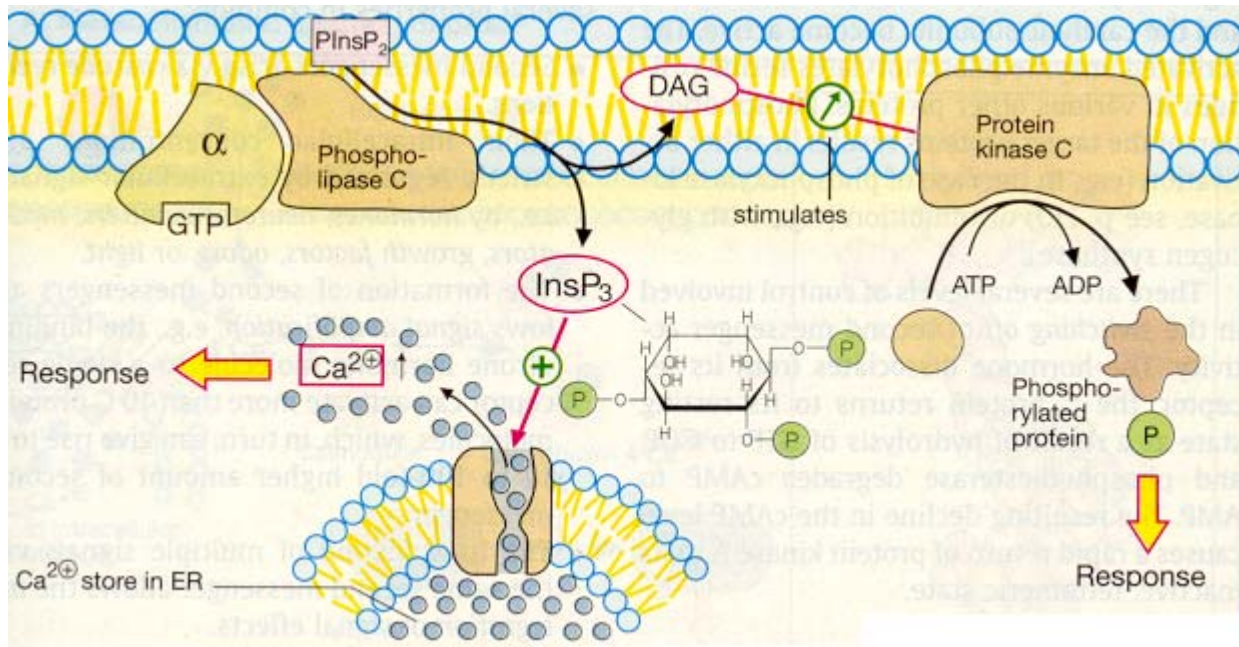
1) G proteinin α alt ünitesi membranda lokalize adenilat siklazı aktive eder. **Adenilat siklaz** da ATP'yi ikinci haberci olan **3', 5'-siklik AMP (cAMP)** haline dönüştürür ve böylece hücre içinde cAMP konsantrasyonu artar. Ancak bazı G proteinler adenilat siklazı aktive etmezler, inhibe ederler. Hücre içinde konsantrasyonu artan cAMP, ikinci haberci olarak fonksiyon görür ve spesifik protein kinazların (protein kinaz A gibi cAMP-bağımlı protein kinazlar) aktiflenmesini sağlar. Böylece aktiflenen protein kinazlar tarafından katalizlenen tepkimelerde spesifik hedef proteinlerin (enzimler) ATP-bağımlı fosforilasyonu gerçekleşir.



2) G proteinin α alt ünitesi bir **cGMP-spesifik fosfodiesterazı** stimüle eder. Bu enzim, cGMP'nin hidroliz hızını artırır.

3) G proteinin α alt ünitesi K^+ veya Ca^{2+} kanalı gibi bir iyon kanalına bağlanır ve kanalı açar. D_2 reseptörüne dopamin bağlanması, cAMP üzerinden **protein kinaz A** aktivasyonuna neden olur. Protein kinaz A, K^+ iyon kanalı proteinini fosfatlayarak kanalın açılmasını sağlar. K^+ iyonlarının kanaldan hücre dışına sızması da membran hiperpolarizasyonuna yol açar.

4) G proteinin α alt ünitesi membran lipidlerini hidroliz eden bir fosfolipazı aktive eder. Bu enzimlerin en önemlisi **fosfolipaz C**'dir. Fosfolipaz C, fosfatidilinozitol bisfosfatı (PIP_2 , PIP_2) **inozitol 1,4,5-trifosfat** ($InsP_3$, IP_3) ve **diasilgliserole** (**DAG**, **DG**) hidrolize eder. **İnozitol 1,4,5-trifosfat** ve **diasilgliserol** ikinci haberci olarak fonksiyon görürler. **İnozitol 1,4,5-trifosfat** hidrofiliktir, endoplazmik retikulumu (ER) giderek orada depolanmış olan Ca^{2+} iyonlarının sitoplazmaya saliverilmesini uyarır. **Diasilgliserol** lipofiliktir, membranda kalır ve protein kinaz C'yi aktifler. Protein kinaz C, Ca^{2+} iyonları varlığında çeşitli proteinlerin serin ve treonin kalıntılarını fosforilleyerek aktivitelerini değiştirir:



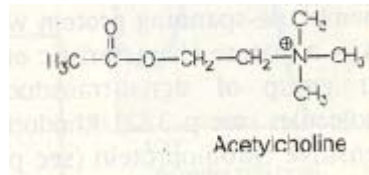
G proteinin α alt ünitesinin etkileri gerçekleşikten sonra, yine bu ünitenin etkisiyle GTP hidroliz olur ve G protein önceki haline döner.

Farklı özelliklere sahip çeşitli G proteinleri tanımlanmıştır:

G Protein Receptors and Effectors ^a			
G Protein	Receptors for	Effectors	Signaling pathways
G _s	Adrenalinic, noradrenalinic, histaminic, glucagon, ACTH, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, thyroid-stimulating hormone, and others	Adenylyl cyclase Ca ²⁺ channels	↑ cAMP ↑ Ca ²⁺ influx
G _{ar}	Olfactory	Adenylyl cyclase	↑ cAMP (olfaction)
G _{i1} (rod)	Photons	cGMP phosphodiesterase	↓ cGMP (vision)
G _{i2} (cone)	Photons	cGMP phosphodiesterase	↓ cGMP (color vision)
G ₁₂ , G ₁₃ , G _q	Noradrenalinic, prostaglandin, opiac, angiotensin, many peptides	Adenylyl cyclase Phospholipase C Phospholipase A ₂ K ⁺ channels	↓ cAMP ↑ Inositol triphosphate, diacylglycerol, Ca ²⁺ Arachidonic acid release Membrane polarization
G ₁₄	Probably many, but not yet defined	Phospholipase C Ca ²⁺ channels	↑ Inositol triphosphate, diacylglycerol, Ca ²⁺ ↓ K ⁺ influx
G ₁₅	Noradrenalin, vasopressin	Phospholipase C	↑ Inositol bisphosphate, diacylglycerol, Ca ²⁺

Nörotransmitterlerin kimyasal özellikleri

Nörotransmitterler kimyasal özelliklerine göre birkaç gruba ayrılabilirler. En iyi bilinen nörotransmitter asetilkolindir.



Glutamat, glisin ve aspartat amino asitleri aynı zamanda nörotransmitter olarak fonksiyon görürler.

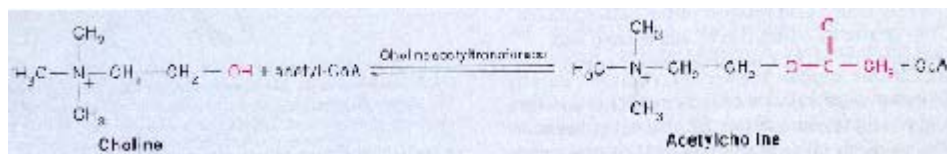
γ-Aminobütirat (GABA), dopa, dopamin, norepinefrin (noradrenalin), epinefrin (adrenalin), serotonin ve histamin, amino asitlerin dekarboksilasyonu sonucu oluşmuş biyojen aminlerdir ve nörotransmitter olarak fonksiyon görürler.

ATP, ADP, AMP ve adenosin, pürin türevi nörotransmitterlerdir.

TRH, GnRH, substans P, somatostatin, anjiyotensin II, kolesistokin, enkefalinler, endorfinler gibi birçok peptidin de nörotransmitter olarak fonksiyon gördüğü bilinmektedir.

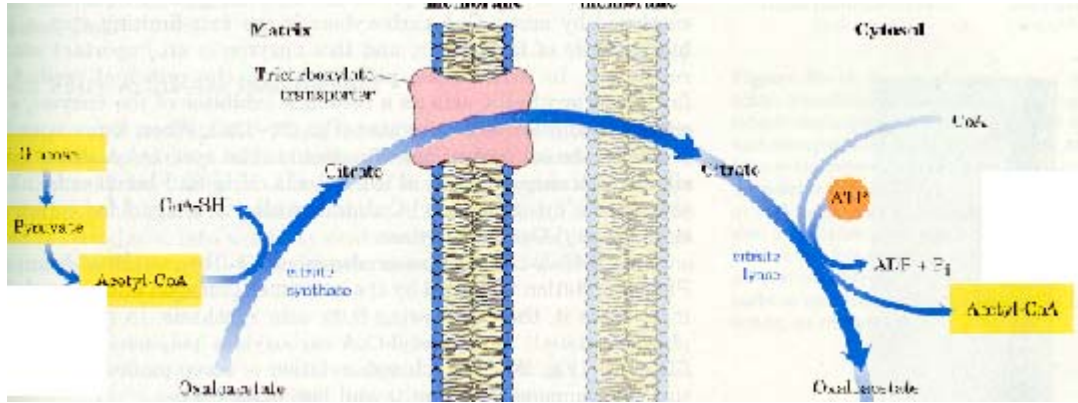
Asetilkolin

Asetilkolin preganglionik nöronlarda ve otonom sistemin bazı postganglionik nöronlarında sinaptik transmitter olarak görev yapar. Asetilkolin **kolinasetiltransferaz** etkisiyle kolin ve asetil-CoA'dan oluşur:



Kolin, sodyum ile birlikte ATP kullanılarak hücreye alınmaktadır. Bu alınıp tutulma işlemi, asetilkolin sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır.

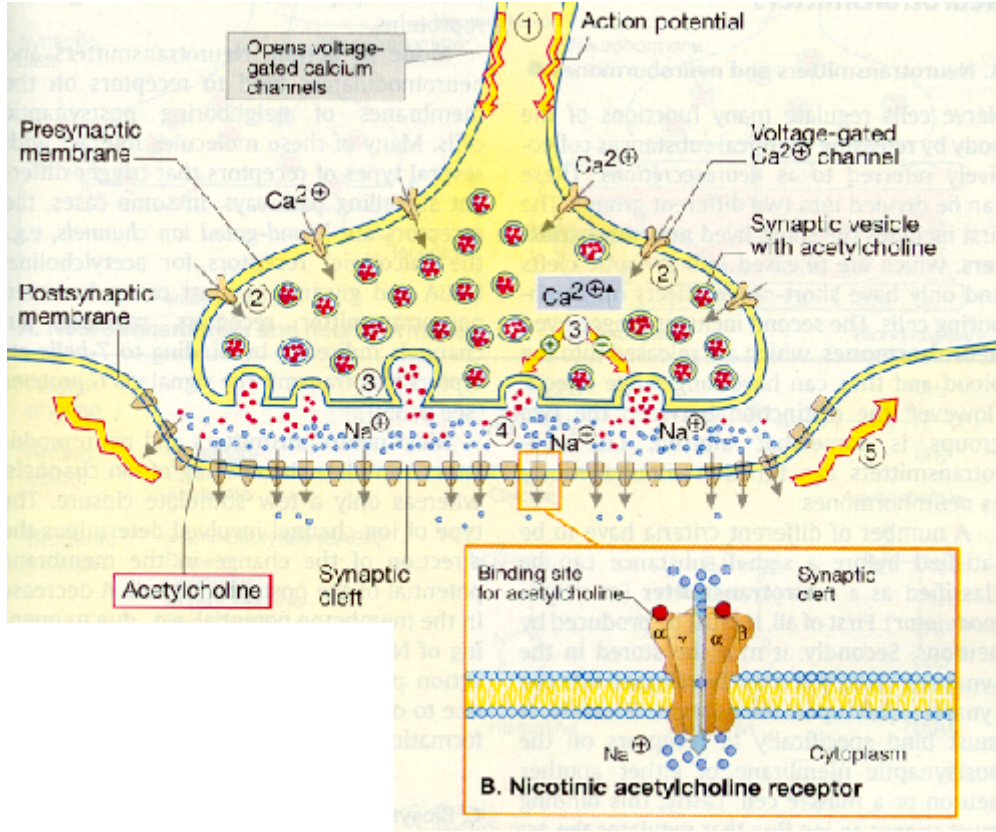
Asetilkolin sentezini katalizleyen kolinasetiltransferazın bulunduğu sinir uçlarında en önemli asetil-CoA kaynağı, glikolitik yol ile pirüvata çevrilen glukozdur. Ancak pirüvatın asetil-CoA'ya dönüşmesi mitokondride olmaktadır. Mitokondri iç membranı CoA-SH için geçirgen olmadığından pirüvat mitokondriye geçer ve burada sitrata dönüşür, sitrat mitokondriden sitozole çıkar ve burada sitrat liyaz etkisiyle asetil-CoA oluşturur:



Oluşan asetilkolin sinir hücresinin presinaptik kabarcığında veziküllerde depolanır ki son konsantrasyonu 880 mM kadar olur. Asetilkolinin veziküllerde depolanması enerji ve vezikül içinde pH=5 olacak şekilde H⁺ gradienti gerektirmektedir. Her bir vezikül içerisinde 5000-10000 asetilkolin molekülüyle birlikte yaklaşık 1/5 oranında ATP yer almaktadır.

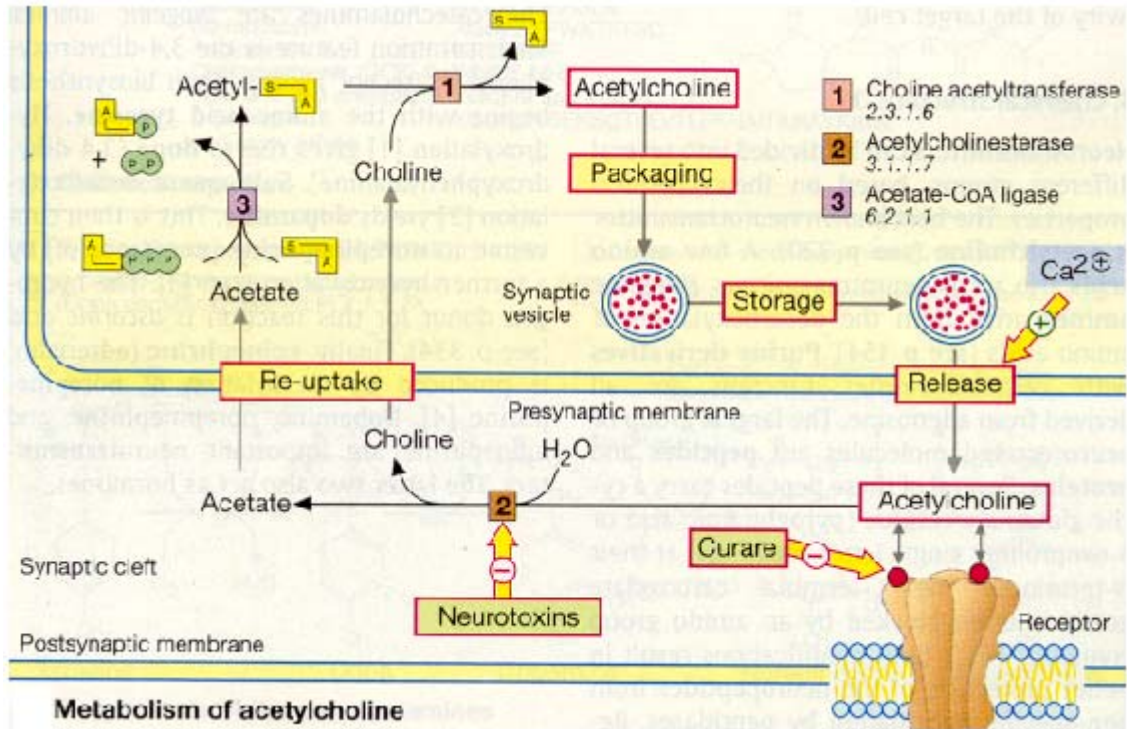
Sinir ucuna aksiyon potansiyelinin ulaşmasından sonra voltaj-bağımlı Ca²⁺ kanalları açılmakta ve hücre içinde artan Ca²⁺ iyonları veziküllerin membranı ile birleşerek vezikül içeriğinin saliverilmesine yol açmaktadır. Ekzositoz sonucunda asetilkolin vezikül içeriği ile birlikte sinaptik aralığa dağılır. Polarize durumda olan postsinaptik membran, çevresine asetilkolinin girmesiyle lokal olarak depolarize olur. Sinapsa ulaşan bir aksiyon potansiyeli, 200-300 kadar vezikül içeriğinin ekzositoz sonucu boşalmasına neden olmaktadır.

Presinaptik kabarcıktaki veziküllerden sinaptik aralığa boşalan asetilkolin, diffüzyonla postsinaptik membrana ulaşır ve buradaki reseptörlerine bağlanır. Asetilkolinin postsinaptik membrandaki asetilkolin reseptörlerine bağlanması, yeterli sayıda kanal açılmasına yol açarak Na⁺ iyonlarının hücre içine girmesine, postsinaptik membranın depolarizasyonuna neden olmakta ve postsinaptik hücrenin fizyolojik fonksiyonunu yerine getirmesini sağlamaktadır. *Asetilkolinin kalp atışlarını yavaşlatma, arteriyolları genişletme, bronşları daraltma gibi çeşitli farmakolojik etkileri vardır.*



Kolinerjik sinapsların postsinaptik membranlarında nikotinik reseptörler ve muskarinik reseptörler olmak üzere iki türlü asetilkolin reseptörü vardır. Muskarinik reseptörler beyinde yaygın olarak bulunmaktadır.

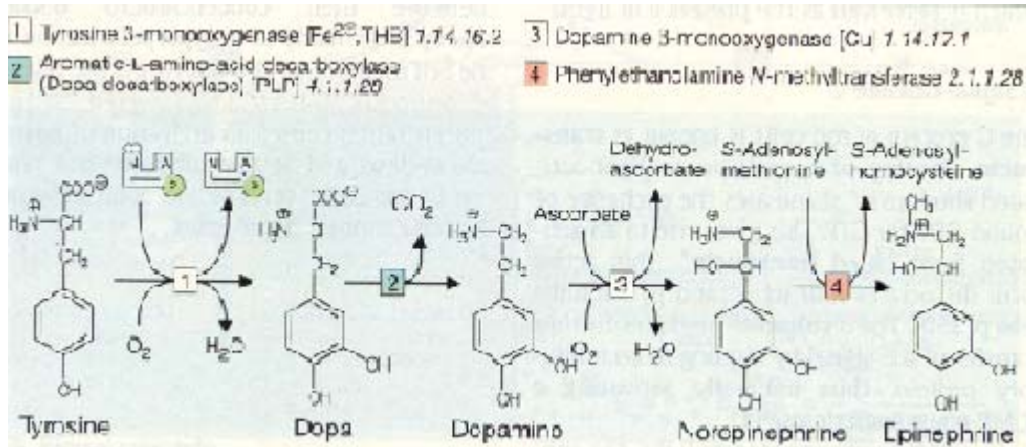
Asetilkolin, uyarının iletilmesinde sonra reseptörden ayrılır. Reseptörden ayrılan asetilkolin, pre- ve postsinaptik membranlarda bulunan **asetilkolinesteraz** tarafından hidrolize edilir ve böylece asetilkolinin etkisi sonlandırılır. Eserin (fizostigmin), paration ve malation gibi nörotoksinler asetilkolinesterazın aktif merkezindeki serin kalıntılarını bloke ederek asetilkolinin etkilerini uzatırlar. Ok zehiri olarak bilinen kürar ise asetilkolinin reseptörüne bağlanmasını kompetitif olarak bloke ederek asetilkolinin etkisini önler.



Asetilkolinin hidrolizi sonucu oluşan kolin yüksek aktiviteli bir taşıma sistemiyle presinaptik membrandan geri çekilir, asetat ise ATP kullanılarak metil adenilat üzerinden yeniden asetil-CoA oluşturularak asetilkolin sentezinde kullanılır hale gelir.

Noradrenalin ve adrenalin

Noradrenalin ve adrenalin, dopamin ile birlikte katekolaminler olarak bilinmektedirler. Sinir sisteminde katekolaminler, adrenal medüllada olduğu gibi tirozin amino asidinden sentez edilirler.



Katekolamin sentezinde birinci enzim olan ve tirozinden dihidroksifenilalanin (dopa) oluşumunu katalizleyen **tirozin 3-monooksijenaz (tirozin hidroksilaz)**, sinir uçlarında sitozolde bulunur, etkisi için moleküler oksijen ve indirgenmiş tetrahidrobiyopterin gerekmektedir. Tirozinden dihidroksifenilalanin (dopa) oluşumu, katekolamin sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır, noradrenalin ve dopamin tarafından feedback olarak kontrol edilir.

Katekolamin sentezinde ikinci enzim olan **dihidroksifenilalanin dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz)** da sitozolde bulunur ve koenzim olarak piridoksal fosfat (PLP) gerektirir. Dopadan dopa dekarboksilaz etkisiyle dopamin oluşur. Dopamin, asetilkoline benzer şekilde H^+ gradientine bağımlı şekilde veziküllere alınır ve ATP ile birlikte depolanır.

Veziküllerin iç yüzüne bağlı olarak bulunan **dopamin β -monooksijenaz (dopamin β -hidroksilaz)**, dopaminden noradrenalin oluşumunu katalizlemektedir ki bu tepkimede indirgen olarak askorbik asit gerekmektedir. Noradrenalin, veziküllerde α -kromagranin adlı proteine bağlı olarak bulunur ki bir α -kromagranin molekülü yaklaşık 50 molekül noradrenalin ve 2 molekül ATP bağlamaktadır.

Noradrenalin, sempatik sinir sisteminin postganglionik sinirlerinde ve santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Noradrenalinin sinaptik aralığa salınması ve yeniden alınıp tutulması diğer nörotransmitterlerinkine benzemektedir.

Noradrenerjik sinirlerin postsinaptik membranlarında β_1 - ve β_2 -adrenerjik olmak üzere iki tip reseptör bulunur. Bu reseptörler postsinaptik plazma membranında yerleşmiş bulunan glikoproteinlerdir. Noradrenerjik sinir uçlarındaki reseptörlerin büyük bir bölümü β_1 -adrenerjik tiptedir, beynin bazı bölgelerinde ise β_2 -adrenerjik tipte reseptörler bulunmaktadır.

Uyarının presinaptik bölgeye ulaşmasından sonra presinaptik membrandan sinaptik aralığa salınan noradrenalin, postsinaptik membranda bulunan β_1 veya β_2 adrenerjik reseptörlere bağlanır. Noradrenalinin postsinaptik membranda bulunan β_1 veya β_2 adrenerjik reseptörlere bağlanmasından sonra postsinaptik plazma membranında **adenilat siklaz** aktive olur ve ATP'den cAMP oluşumu artar. Artan cAMP, **protein kinaz** aktive eder ve postsinaptik hücrede proteinler fosforile olur. Sonraki olaylarla hücrenin uyarıya yanıtı ortaya çıkar.

Katekolaminlerin en büyük kısmı, fenol gruplarının bir seri metilasyonları veya yan zincirdeki aminlerin oksidasyonları şeklinde metabolize edilirler. **Katekolaminlerin metilasyon reaksiyonları**, sitozolik bir enzim olan **katekolamin-O-metil transferaz (COMT)** tarafından katalize edilir. **COMT**, Mg^{2+} a bağımlıdır ve metil kaynağı olarak S-adenozilmetiyonin (SAM) kullanır. **Katekolaminlerin oksidasyon reaksiyonu**, mitokondriyal bir enzim olan **mono amino oksidaz (MAO)** tarafından katalize edilir. **MAO**, çok çeşitli katekollerin yan zincirlerinin oksidasyonunu katalize etme yeteneğinde bir seri izoenzimi kapsar.

Dopamin (3,4-dihidroksifeniletılamin)

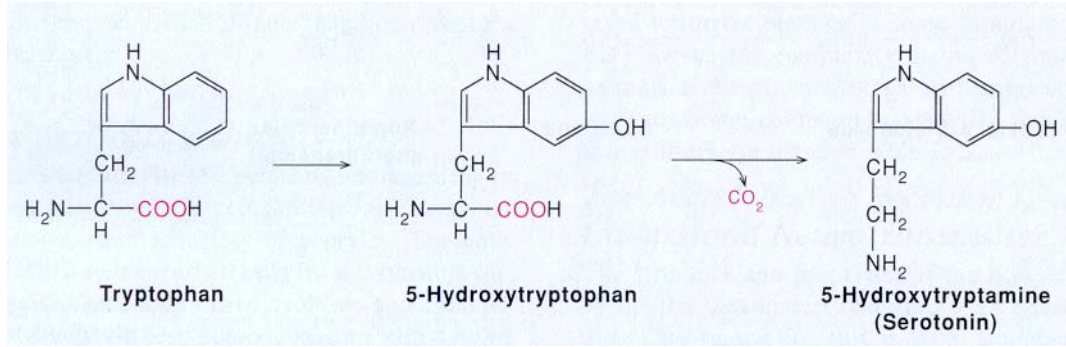
Dopamin, tirozin amino asidinden sentez edilen bir katekolamindir. Dopamin, beyin sapının üst kısımlarında merkezi hareket kontrolünün yapıldığı bölgelerdeki aksonlarda transmitter olarak görev yapar.

Dopaminin nörotransmitter olarak fonksiyon gördüğü sinapslarda adenilat siklaz ile yakından ilişkili otoinhibitör reseptörler ve postsinaptik reseptörler bulunmaktadır. Dopaminin nörotransmitter olarak reseptöre bağlanmasından sonra, cAMP konsantrasyonundaki artışı izleyen, proteinlerin fosforilasyonu olayları görülür. D_2 reseptörüne dopamin bağlanması, cAMP üzerinden **protein kinaz A** aktivasyonuna neden olur. Protein kinaz A, K^+ iyon kanalı proteinini fosfatlayarak kanalın açılmasını sağlar. K^+ iyonlarının kanaldan hücre dışına sızması da membran hiperpolarizasyonuna yol açar.

Merkezi hareket kontrolünün yapıldığı bölgelerde dopamin fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak **parkinson hastalığı** ortaya çıkar. Parkinson hastalığının tedavisi için dopamin, kan-beyin engelini aşamadığı için kullanılmaz. Bunun yerine kan-beyin engelini aşabilen dopa kullanılır.

Serotonin

Serotonin, triptofan amino asidinden sentez edilen bir biyojen amindir.



Serotonin sentezinde hız sınırlayıcı basamak, endoplazmik retikulum ve golgi sistemine bağlı olarak bulunan **triptofan hidroksilaz** tarafından katalizlenen ilk basamaktır.

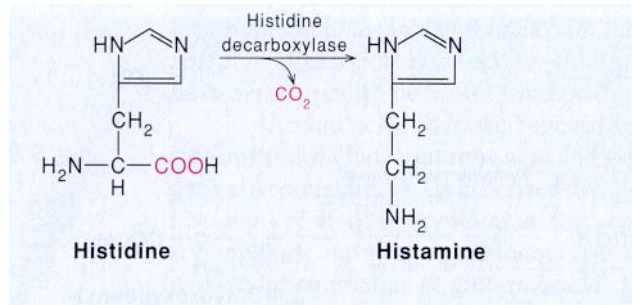
Serotonin beyin sapı ve hipotalamus hücrelerinde presinaptik ve postsinaptik bölgelerde bulunur, nörotransmitter olarak fonksiyon görür. Serotonin, nörotransmitter olarak görev yaptığı nöronların veziküllerinde depolanmaktadır.

Serotoninin uyku ve duyu organlarının işlevleriyle ilgili olduğu sanılmaktadır. Serotoninin fazlası serebral aktiviteyi artırır, eksikliği ise depresif etki gösterir.

Serotoninin **MAO** ve **aldehit oksidaz** etkisiyle yıkılması sonucu oluşan ve idrarla atılan son ürün **5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA)**'tir.

Histamin

Histamin histidin amino asidinden sentez edilen bir biyojen amindir.



Histamin, beynin sınırlı bir bölgesinde noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlere benzer şekilde postsinaptik membranda adenilat siklazı aktive ederek nörotransmitter olarak etkili olur.

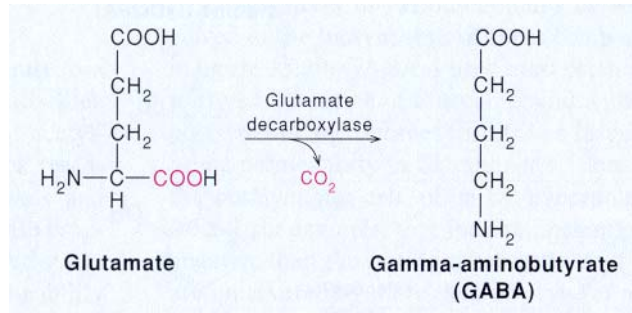
Glutamat ve aspartat

Glutamat ve aspartat, santral sinir sisteminde stimülatör nörotransmitter olarak fonksiyon gören amino asitlerdir. Glutamat beyinde, aspartat ise omurilikte boldur.

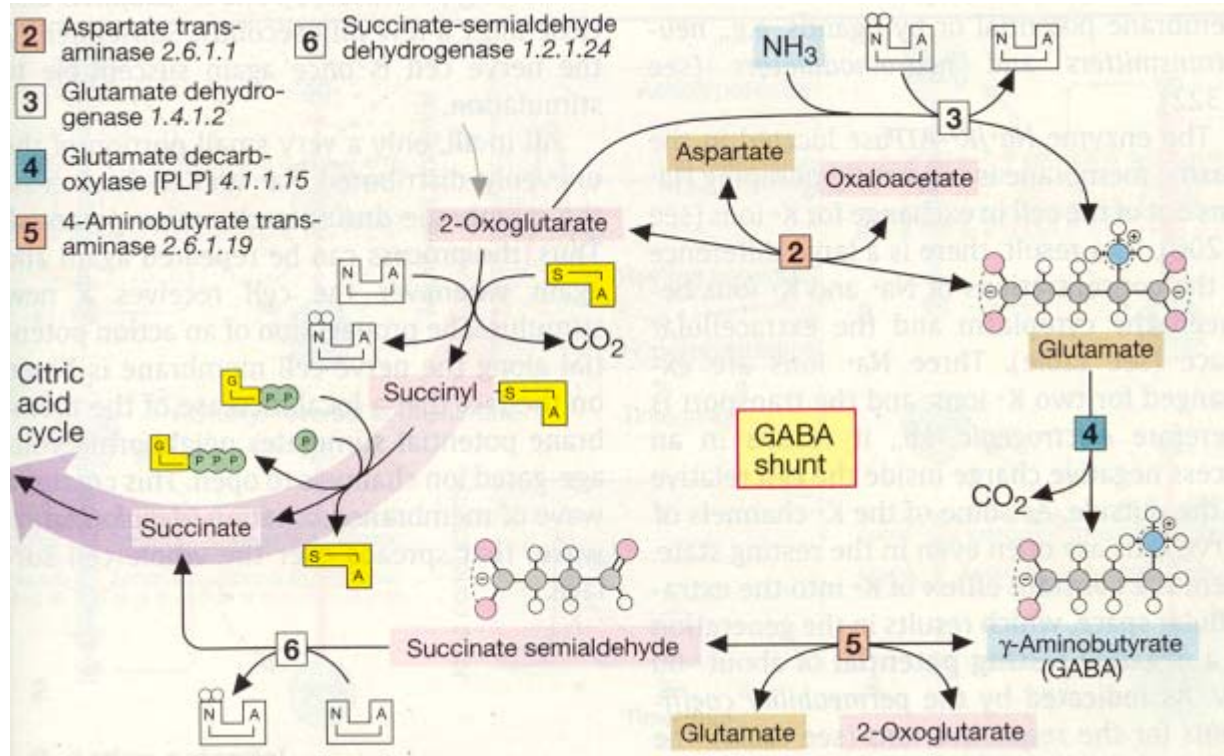
Glutamaterjik sinir uçlarından salıverilen glutamatın %80 kadarı **glutaminaz**ın hidrolitik etkisiyle glutaminden oluşmaktadır. Glutamin, glutamattan glia hücreleri tarafından ve **glutamin sentetaz** etkisiyle oluşturulur.

GABA (Gama-aminobütirat)

GABA, *glutamat dekarboksilaz* etkisiyle glutamattan oluşur.



GABA sitrik asit döngüsünde α -ketoglutaratın GABA şantı denen bir yan yola girmesiyle oluşmaktadır.



GABA, beyinde görev yapan inhibitör nörotransmitterdir. GABA, GABAerjik nöronların sinir uçlarında sentez edildikten sonra belirli miktarlarda salıverilir.

GABA süksinat semialdehit üzerinden süksinata dönüşerek metabolize olmaktadır ki bununla ilgili enzimler başlıca glia hücrelerinde bulunmuştur.

Glisin

Glisin bir amino asittir, yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu beyin sapı ve omurilikte inhibitör nörotransmitter olarak görev yapar. Beyin sapı ve omurilikte presinaptik sinir uçları diğer amino asitlerden daha çok glisine ilgi göstermektedir.

Beyindeki tüm reseptörlerin yaklaşık yarısını glisin ve GABA reseptörleri oluşturmaktadır. Bu reseptörler Cl^- kanallarıyla eşleşirler, inhibitör etki plazma membranının Cl^- iyonlarına geçirgenliğinin artışı ile sağlanır.

Sinir sisteminin polipeptitleri

Nörotransmitterler genellikle kas kasılması, kalp atımı, pankreas salgısının salgılanması, ağrı, ışık ve diğer uyaranların alınması gibi izlenebilir fizyolojik olaylarla ilgilidirler. Memelilerde santral sinir sisteminin tanımlanması güç bazı fonksiyonlarının bulunduğu da bilinmektedir.

Bilgilerin ve fonksiyonların integrasyonu, uyku hali, bilinçsiz hareketler ve uyanıklık hali ile ilgili sinaptik bağlantılar, santral sinir sisteminde yukarıda sözü edilen nörotransmitterlerin yardımıyla sağlanmaktadır. Bunlardan başka bazı oligopeptitlerin beyin daha ileri fonksiyonları bulunan merkezlerinde nörotransmitter olarak görev yaptığı bilinmektedir. Bu oligopeptitler arasında, pitüiter bezin (hipofiz) fonksiyonlarını düzenleyen hipotalamik faktör veya hormonlar, bazı sindirim sistemi hormonları, acı duyma mekanizması ve uyku hali ile ilgili hormonlar bulunmaktadır.

Bazı hormonların sentezini hipofiz üzerinden düzenleyen ve hipotalamusun özel düzenleyici hormonları olarak tanımlanan bazı peptitler, beyin ve spinal kordun diğer bölgelerinde de sentez edilmektedirler. Merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan **tiotropik regülatör hormonun (piroglutamilhistidilprolinamid)**, bazı serebral kortikal nöronlarda asetilkolinin etkisini güçlendirdiği ve barbitürat etkisine antagonist olduğu gösterilmiştir. **Somatostatinin** de beyin ön ve orta kısmının büyük bir bölümünde yer aldığı ve birçok sinapta özgün olarak bulunduğu gösterilmiştir.

At beyninden elde edilen ve **P maddesi (P substance)** adı verilen bir bileşiğin deney hayvanlarında kan basıncını azaltıcı etki gösterdiği saptanmıştır. P maddesi omuriliğin dorsal kökünde ve hipotalamusta yaygın olarak bulunmaktadır, Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gli-Leu-Met-NH₂ şeklinde dizilmiş 11 amino asidin amididir. P maddesi acı, dokunma, ısı gibi duyu işlevleri ile ilgili dorsal köklerdeki efferent duyu nöronlarında nörotransmitter olarak görev yapmaktadır.

Karnozin (β -alanil histidin) ve **anserinin (β -alanil-N³-metilhistidin)**, beyinde bulunan ve protein olmayan bileşikler olarak tanımlanırlar, ilk olarak kaslardan izole edilmişlerdir.

Beyinde bulunan **homokarnozin (γ -aminobütiril histidin)** bileşiğinin özel bir fonksiyonu bilinmemekle birlikte nörotransmitter olarak görev yaptığı düşünülmektedir.

Endorfinler (opioidler, opioid peptitler)

Beynin bazı bölümlerinde transmisyonu etkileyen bir grup peptide opioidler (endorfinler) adı verilmiştir. Bu peptitler morfin ve nalokson gibi opiyatların reseptörlerine bağlanmakta ve morfinin farmakolojik etkilerini taklit etmektedirler.

Opioidlerden ilk bulunan iki tanesi **enkefalinler** olarak bilinen pentapeptitlerdir. Beynin her tarafına dağılmış olarak bulunan bu enkefalinler **metiyonin enkefalin (Tyr-Gli-Gli-Phe-Met)** ve **lösin enkefalin (Tyr-Gli-Gli-Phe-Leu)**'dir.

Enkefalinlerin, acı duyusu yollarının toplandığı orta beyin ve hipotalamustaki sinir uçlarında, kendini iyi hissetme duyusunun bulunduğu amigdalada ve omuriliğin substansia jelatinoza bölgesinde en fazla bağlanma kapasitesine sahip oldukları belirlenmiştir.

Enkefalinler, Na⁺ kanallarında Na⁺ geçişini azaltarak opiyatlara benzer nöronal aktiviteyi inhibe etmektedirler. E serisi prostaglandinler tarafından uyarılan adenilat siklazın etkili şekilde inhibisyonunda enkefalinler ve opiyatlar eşit olarak etki etmektedirler.

Metiyonin enkefalin (Tyr-Gli-Gli-Phe-Met), opioid aktivitesi bulunmayan bir protein olan β -lipotropin yapısında yer almaktadır.

Lösın enkefalin (Tyr-Gli-Gli-Phe-Leu), dinorgın olarak adlandırılan ve güçlü opioid etkisiyle tanınan bileşigin amino ucunda yer almaktadır.

Hipotalamus ve nörohipofizde bulunan **β - ve γ -endorfinler** de β -lipotropin yapısında yer almaktadırlar. Bu bileşikler β -lipotropinin proteolizi suretiyle meydana gelirler, hipotalamus ve nörohipofizde nörotransmitter olarak görev yaparlar, enkefalinlerden 12-100 kat daha fazla opioid aktivitesine sahiptirler ve morfinden daha düşük konsantrasyonlarda bile reseptörlere bağlanabilmektedirler.

İntestinal peptitler

Sindirim sisteminin özel hücrelerinde bulunan ve merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapan çok sayıda oligopeptit bilinmektedir. Bu oligopeptitler, hormonlar gibi hedef hücrelerde etkili olmakta ve sinapsta nörotransmitter olarak görev yapmaktadırlar.

Enkefalinler ve P maddesi bağırsak mukoza hücrelerinde bulunmuştur.

Somatostatin bağırsakta ve pankreasta bulunmuştur.

Gastrin serebral kortekste bulunmuştur.

Kolesistokinin hipotalamusta bulunmuştur.

Sekretin frontal lop ve hipotalamusta bulunmuştur. Nörotransmitter olarak görev yapan **bombesin, nörotensin ve sekretin**, gut peptitleri olarak bilinirler.

Vazoaktif intestinal peptit (VIP) frontal lop ve hipotalamusta bulunmuştur.