

1 **NÖROTRANSMİTTERLER**

PROF.DR. METEHAN ÇİÇEK

2 **1- Başlıca Nörotransmitterler**3

Glisin ve GABA

*Yer: MSS'de inhibitör sinapslar (GABA major inhibitör NT, Glisin omurilik ara nöronları)*Sentez: GABA, Glutamattan sentezlenir.
sentezlenir.

Glisin, diğer a.a'ler gibi

*Etki: - Cl kanalları üzerinden IPSP oluşumu
- G proteinler üzerinden metabolik etki4 **GABA**5

Glutamat

*Yer: MSS'de yaygın eksitator NT.

*Sentez: Diğer a.a'ler gibi sentezlenir.

*Etki: - İyon kanalı üzerinden gnde eksitator etki
- G proteinler üzerinden metabotropik etki

*Deaktivasyon: Geri alınımlı, glia hücrelerine taşınma

6 **Glutamat**7

Asetil kolin (Ach)

*Yer: Sinir-kas kavşağı, OSS, MSS

*Sentez: Kolin ve Asetil CoA'dan sentezlenir.

*Etki: Nikotinik-muskarinik reseptörler

*Deaktivasyon: Asetil kolin esteraz enzimi ile

8 **Asetil kolin**9 **Asetil kolin**10

Katekolaminler: Dopamin (DA), Noradrenalin veya Norepinefrin (NE), Adrenalin veya Epinefrin (E)

*Yer: PSS ve MSS nöronları

*Sentez: Tirozin a.a den sentezlenirler.

*Etki: α ve β reseptörler (E ve NE), dopaminerjik reseptörler. Gn'de metabotropik etki

*Deaktivasyon: Geri alınımlı, veziküllere gider veya MAO ile parçalanır

11 **Katekolamin sentezi**

12 **NE**

13

Serotonin (5-hidroksitriptamin (5-HT))

*Yer: MSS nöronları

*Sentez: Triptofan a.a'den sentezlenir.

*Etki: 16 farklı res, G proteinler üzerinden etki

*Deaktivasyon: Geri alınımlı, veziküllere gider veya MAO ile parçalanır

Birçok "Antidepresan " ilaç serotonin geri alımını engeller.

14 **Serotonin**

15 **Peptidler**

16

Gazlar (NO, CO), Pürinler (ATP, adenosin...), vs...

NO: Argininden sentezlenir, retrograd haberci de denir. Hedef hücre membranından difüzyonla hücre içine alınır, membran reseptörü yoktur. Hızlı yıkılır, veziküllerde depolanmaz.

17 **Gaz yapıda NT örneği NO**

18 **2- Nörotransmitter Reseptörleri**

Hücreler arası kimyasal sinyali (NT), hücre içi sinyale (metabolik veya elektriksel) dönüştürür. NT'e spesifik proteinlerdir.

Başlıca iki tiptedir:

a) Ligand (NT) kapılı iyon kanalı (iyonotropik reseptör de denir)

b) G-protein bağımlı reseptör (metabotropik reseptör de denir)

19 **2a) Ligand (NT) kapılı iyon kanalları**

-

-İyonotropik reseptörlerdir.

-Etki kısa sürede oluşur, geçicidir. Kanaldan geçen iyonla bağımlı olarak IPSP veya EPSP oluşur.

-Spesifik NT'leri amin ve a.a yapısındadır.

20

21 **Aminoasit Kapılı Kanallar**

MSS'ndeki hızlı sinaptik iletimin çoğunda işleve sahiptirler.

Kanalların moleküler yapılarının özellikleri :

- Bağlanma noktalarının farmakolojisi hangi nörotransmitterlerin onları etkilediğini ve ilaçların onlarla nasıl etkileştiğini gösterir.
- Transmitter bağlanması ve kanal kapanmasının kinetiği etki sürelerini belirler.
- İyon kanallarının özgünlüğü inhibisyon veya eksitasyon yaptıklarını ve Ca^{2+} un hücre içine önemli miktarda girip girmediğini gösterir.
- Açık kanalların geçirgenliği etkilerinin genliğini belirler.

22

23

24

25 **Ligand kapılı iyon kanalları (IPSP oluşumu)**
Örnek: İyonotropik Glisin ve GABA reseptörleri

26

Bir nörotransmitter değişik reseptör alt tiplerine bağlanarak farklı etkilere yol açabilir (diverjans).

Farklı nörotransmitterler kendi reseptör tiplerine bağlanarak aynı efektör sistemi etkileyebilir (konverjans).

Nörotransmitterlerin etkisini bir nörol ağın dinamik çalışması içindeki ögelerden biri olarak düşünmeli.

Organizmanın gereksinimine göre nörotransmitterlerin etkisindeki ve genel işleyişteki denge dinamik bir şekilde değiştirilebilmektedir.

27 **2b) G-protein bağımlı reseptörler**

-Reseptör-ligand kompl., G proteini aktive eder.

-Metabotropik reseptörlerdir. Metabolik etkinliği değiştirirler.

-Etki değişikendir, oluşum ve etkinlik uzun sürer.

-Spesifik NT'leri amin, a.a ve peptid yapılıdır.

-

-Otoreseptörler: Presinaptik membranda bulunur. (-) feedback'le NT salınımını düzenler.

28 **G-protein bağımlı reseptörler**

29 **G-protein bağımlı reseptörler (devam)**

-Aktif G protein efektör proteinleri aktive eder:

a) İyon kanalları aktive olur (IPSP-EPSP)

b) 2. haberciler sentezlenir-yıkılır. 2. haberci hedef molekülleri etkilenir:

- i-İyon kanalları (IPSP-EPSP)
- ii-Enzimler, diğer proteinler, transkripsiyon faktörleri

30 **G-protein bağımlı reseptörler**

31 **G-protein bağımlı reseptörler**

32 **Reseptörle ilgili bazı kavramlar**

Antagonist: Reseptöre bağlanır, NT etkisini önler.

Agonist: Reseptöre bağlanır, NT gibi etki gösterir. NT'ler reseptörleri için agonisttir.

33 **NT'ler, reseptörleri, agonist-antagonistler**

34 **3- Nöromodülatörler**

Sinyal iletiminde direkt rolleri yoktur, sinaptik etkinliği düzenler, hücrenin metabolizmasını etkiler (enzim sentezi, res sentezi vs).

G proteinler üzerinden etkinlik gösterirler.

Etkileri yavaş gelişir, uzun sürer, çeşitlidir.

Örn: Prostaglandinler, adenosin ve diğer purinler, nitrik oksid.

35

36 **SİNAPTİK İNTEGRASYON**

PROF. DR. METEHAN ÇİÇEK

37 **EPSPlerin kuantal analizi**

Sinaptik veziküller: Sinaptik iletimin temel birimi

Minyatür postsinaptik potansiyel ("mini") 1X, 2X

Sinir-kas kavşağı: Yaklaşık 200 sinaptik vezikül, EPSP ≥ 40 mV

MSS sinapsı: Tek vezikül, EPSP < 1 milivolt

38

MSS nöronlarında bir EPSP postsinaptik hücrede AP oluşturamaz

Sinaptik integrasyon bir çok sinaptik potansiyelin bir postsinaptik nöronda toplanmasıdır

39 **EPSP Sumasyonu**

EPSPlerin anlamlı bir postsinaptik depolarizasyon oluşturabilmesi için üst üste toplanmasıdır

Nöronların daha karmaşık işlemler gerçekleştirmesini sağlar

40

Sinaptik aktivasyonu takiben akım yönleri

Aynı sinapta ard arda oluşan potansiyeller, zamansal sumasyona
Aynı hücrede farklı sinaplardan oluşan potansiyeller uzaysal sumasyona uğrar

41 **Uzaysal ve zamansal sumasyon**

42 **oklüzyon**

Hücrede birbirine yakın iki sinapsın oluşturduğu eksitasyon toplamı uzak olmalarına göre daha az büyüklüktedir

43 **İnhibitör sinapslar**

İnhibisyon: Sinapsın hücre zar potansiyelini aksiyon potansiyeli eşik değerinden uzaklaştıran etki

Sinir sisteminde bazen uyarana en uygun yanıt baskılanma, geri çekilme ya da gevşeme olabilir

44 **Postsinaptik inhibisyon**

Resiprokal innervasyon

Kasta gerime bağlı uyarılan kas içiği aynı kasın motor nöronunu uyarırken karşıt kasın motor nöronunu bir inhibitör nöron yoluyla baskılar

45

Şant İnhibisyonu, Akımın somadan akson tepciğine akışını engeller

46 **Presinaptik inhibisyon**

1

2 Aksoaksonal sinapslarla gerçekleşir

Klor kanallarının açılması

Voltaj bağımlı potasyum kanalları açılması

◦ Kalsiyum girişi azalması

Doğrudan nörotransmitter salınımı engellenmesi

47 **İnhibitör sistemlerin organizasyonu**

Afferent inhibisyon

Negatif geri bildirim inhibisyonu

Spinal motor nöronlarda kollateraller bir inhibitör ara nöronda (Renshaw) o da nöronun gövdesinde veya bir diğer nöron gövdesinde sonlanır

48 **Konverjans, Diverjans**

49 **Sinaptik plastisite ve öğrenme**

Sinaptik aktivite geçmişine bağlı olarak sinaptik iletim güçlenebilir ya da zayıflayabilir

Presinaptik kısa süreli yüksek frekanslı elektriksel uyarılma sonrasında postsinaptik yanıtın uzun süren daha büyük oluşmasına uzun süreli potansiyasyon (LTP) denir.

Düşük frekanslı uyarıyla sinapsın zayıflaması ya da postsinaptik yanıtın daha küçük olmasına uzun süreli depresyon (LTD) denir.

50 **Uzun süreli potansiyasyon**

LTP deneyleri hipokampus CA1 piramidal nöronlarında sinaps yapan Schaffer

kollaterallerinde yapılmıştır.

Presinaptik nörona kısa elektrik uyarı ve postsinaptik CA1 nöronunda EPSP kaydı yapılmıştır.

LTP oluşturmak için 50-100 uyarandan oluşan 100/sn frekanslı bir uyarı (tetanus) uygulandığında sonraki test uyarıları daha büyük EPSP oluşturulmasını sağlar.

51

52

Glutamat gelişi ve zarın depolarizasyonu NMDA reseptörlerini aktive eder (Mg^{2+} bloğunu kaldırır).

Hücre içi kalsiyumu çok artar

- $[Ca^{2+}] > 5 \mu M$

Protein kinazlar aktive olur

- AMPA'lar aktive olur ve hücre zarına daha fazla yerleşir.

53 **Uzun süreli depresyon**

54

Hafif uyarılma NMDA reseptörlerinin magnezyumla blokajını tam önlemez.

Hücre içi kalsiyumu az artar

- $[Ca^{2+}] \leq 1 \mu M$

Bu fosfat gruplarını proteinlerden alan fosfatazları aktive eder

- AMPA reseptörleri deaktive olur ve içeri çekilir

55

Kimyasal sinaptik iletim

- Zengin farklılıklar karmaşık işlevlere olanak sağlar
- İlaç etkilerini açıklar
- Bir çok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın temelinde iletim bozuklukları yatar
- Öğrenme ve belleğin mekanizmalarını anlamada anahtar

56 **Otonom Sinir Sistemi**
PROF.DR.METEHAN ÇİÇEK

57 **Sinir Sistemi**

- I. Merkezi Sinir Sistemi
 - A. Beyin
 - B. Omurilik (Medulla Spinalis)
- II. Periferik Sinir Sistemi
 - A. Afferent Bölüm
 - B. Efferent Bölüm
 - a. Somatik Sinir Sistemi
 - b. Otonom Sinir Sistemi

1. Sempatik bölüm
2. Parasempatik bölüm
3. Enterik Bölüm

58 59 **Periferik Sinir Sistemi**

- 12 çift kraniyal sinir
- 31 çift spinal sinir
 - 8 servikal
 - 12 torakal
 - 5 lumbal
 - 5 sakral
 - 1 koksigeal

60 **Periferik Sinir Sistemi**

Somatik ve Otonomik Bölüm farkları

Somatik

1. MSS ve iskelet kası arasında tek nöron
2. İskelet kasını innerve eder
3. Sadece kas eksitasyonu sağlar

Otonomik

1. MSS ve efektör organ arasında sinapsla bağlanan iki nöron içerir
2. Düz kas, kalp kası, bezler ve gastrointestinal nöronları innerve eder
3. Eksitatör veya inhibitör olabilir

61 62 63 **Otonom Sinir Sistemi**

Otonom sinir sistemi bölümleri(OSS)

- Sempatik bölüm (Kavga et ya da kaç yanıtı)
 - Kalp hızında ve kan basıncında artış
 - Pupiller genişler
 - Sindirim işlevlerinde baskılanma
 - Glukozun depolardan açığa çıkması
- Parasempatik bölüm
 - Kalp hızında ve kan basıncında azalma
 - Sindirim işlevlerinde hareketlenme
 - Terlemenin durması

64 65

Hipotalamus otonom sinir sisteminin aktivitesinin düzenlenmesinde rol alır

66

Hipotalamusun yapısı

67 **Otonom Sinir Sistemi**

OSS merkezi kontrolü

- Periventriküler zondan beyin sapı ve medulla spinalis çekirdeklerine bağlantılar
- Traktus solitarius çekirdeği
- Medullada ve hipotalamusla ilişkili
- İç organlardan gelen bilgiyi entegre eder ve otonom beyin sapı çekirdeklerine çıktıyı düzenler

68 Otonom Sinir Sistemi

Enterik Bölüm

- Yerleşim: Özefagus, mide, bağırsaklar, pankreas ve idrar kesesinin duvarında
- İçerik: İki karmaşık ağ
 - Miyenterik (Auerbach's) pleksus
 - Submüköz (Meissner's) pleksus
- İşlev: Yiyeceğin taşınması ve sindirimi
- Girdi: Beyinden sempatik ve parasempatik bölümlerle gelen aksonlar