
Depresyonda Hücre İçi Bozukluklar

Doç. Dr. Levent SEVİNÇOK*

Hücre içi sinyal iletimindeki işlevsel bozukluklar başta depresyon olmak üzere duygudurum bozukluklarının etiolojisinde önemli bir rol oynarlar. Antidepresanların hücre dışı biyolojik etkilerini araştırdıktan sonra yeni antidepresan ilaçlar geliştirmek ve duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisini anlamak için bu tür ilaçların hücre içi aktivitelerini anlamak önemli hale gelmiştir. Lityum inositol fosfat, adenilat siklaz ve G proteinlerini inhibe ederek hücre içi etkilerini gösterir. Birçok antidepresanın da biyolojik etkilerini hücre içi ikincil ulak yollarını kullanarak gerçekleştirdiği bilinmektedir. Antidepresan ilaçların sinyal üretimine katılan siklik adenozin monofosfat (cAMP), nörotrofik etkenler (beyin türevli nörotrofik faktörler-brain derived neurotrophic factor [(BDNF)] ve fosfolipaz A2 gibi çeşitli ikincil ulaklar bulunmaktadır. Bu tür hücre içi değişiklikler beynin çevresel uyarılara yanıt verdiği uyumsal bir süreç olan nöral plastisite kavramının geliştirilmesine yol açmıştır. Bu süreçlerin depresyonda bozulduğu düşünülmektedir.

Hücre içi düzeneklerin işleyişinde ortaya çıkan değişiklikler bu tür bozuklukların başlaması, yinelemesi, ilaç tedavilerinin uygunluğu ve etkinliği konularının anlaşılmasında büyük önem taşır. Son yıllarda hayvan çalışmaları ve elektrofizyolojik çalış-

malar hücre içi işlevlerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmuş, beyin görüntüleme çalışmalarının yardımıyla duygudurum bozukluklarının moleküler ve yapısal düzeydeki değişikliklerle nasıl bir ilişki içinde olduğu giderek daha fazla aydınlanmıştır. Bu makalede beyin bölgeleri, nöronal işleyiş ve depresyon arasındaki ilişkiler çeşitli yönleriyle ele alınacaktır.

Beyin Devreleri

Frontal korteksi striatum, globus pallidus/substansiya nigra ve talamusa bağlayan 5 paralel anatomik devre vardır. Devreler suplemer motor alan, frontal göz alanları, dorso-lateral prefrontal bölge, lateral orbito-frontal alan ve ön singulat korteksten başlar. Bu devreler yürütücü işlevler, sosyal davranışlar ve motivasyon yanında motor ve okulomotor işlevlere de aracılık eder. Frontal-subkortikal devrelerden kaynaklanan başlıca nöropsikiyatrik belirti ve bozukluklar yönetici işlevlerdeki anormallikler, disinhibisyon, apati, depresyon, mani ve duygudurumda oynaklıktır. Devreler içindeki transmitterler, modülatörler, reseptör alttıpleri ve ikincil ulaklar farmakoterapi için kimyasal bir mimari sağlar (Mega ve Cummings 1994).

Üç ana nöronal devre modeli bilinmektedir:

1. Birbiriyle hiyerarşik ilişki bulunan uzun devreler (genellikle uyarıcı aminoasitlerin transmitter olduğu, duyusal, motor ve korteks içi sistemlerin major yollarının birbirleriyle bağlantılı olanlarını karakterize edenler gibi),

2. Lokal devre nöronları (afere sinyallerinin ne kadar

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, AYDIN

yayılabileceğini düzenleyen hem eksitatuvar, hem de inhibitör nöronlar, GABA ve glisin (inhibitör aminoasit transmitterler) ile ve bir ya da daha fazla nöropeptid ko-transmitterler içeren nöronlar),

3. Tek-kaynaklı, ayrı nöronlar (beyin sapının esas retiküler çekirdeklerinin nöronları veya bazı aminerjik nöronlar ve nöropeptid içeren nöronlar gibi).

Nörotransmitter Düzeni

Nöronal devrelerin bu basitleştirilmiş anlatımının yanı sıra nörotransmitter sınıfları da benzer bir şekilde anlatılabilir: Aminerjik transmitterler (asetilkolin, epinefrin, norepinefrin, dopamin, serotonin ve histamin ve çok sayıda peptidin yanı sıra, aminoasit transmitterlerden glutamat ve aspartat major eksitatuvar iletim gönderenler olarak; GABA ve glisin de major engelleyici transmitterler olarak bilinir. ATP gibi pürinler, araziidonik asid ve prostoglandinler gibi lipidler ve adrenal korteks ile gonadlardan salınanlara benzeyen steroidler de SSS'de hücrelerarası iletimde kısa mesafelerde hızlı sinyallerin taşınmasını sağlayabilecek önemli rol oynayabilir. Bazı peptid büyüme faktörleri diğer dokulardaki nöron dışı hücrelerin yanı sıra SSS'nin trofik etkilerini de etkileyebilir.

Sinyal İletimi ve Hücre İçi Ulak Sistemler

Birinci ulaklar (nörotransmitter, nöromodülatör ya da hormon) hücredeki bilgiyi alıcı hücre içinde ikincil ulağa dönüştürür. Sinyal üretimi reseptörün, iletilerinin ve iyon kanalları gibi özel bir etkiye aracılık eden moleküller olan efektörlerin katılımı ile gerçekleşir.

Sinyal iletilerinin klasik örneği bir GTP-bağlayan protein -G proteinleridir. G proteinleri guanin nükleotidleri, guanozin trifosfat (GTP) ve guanozin difosfata (GDP) bağlanma özellikleri nedeniyle bu şekilde adlandırılır. G proteinleri özgül hücre içi efektör sistemlerine reseptör birleşme işini görür. Moleküler biyolojik çalışmalar reseptörler ve iyon kanallarıyla birlikte hücre içi ulak yollarında olağanüstü bir heterojenite göstermiştir. Örneğin, biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar beş major G proteini tipi, (Gs, Gi, Go, Gq ve Gt) iki cAMP-bağımlı protein kinaz tipi ve sadece bir protein kinaz C tipi göstermesine rağmen, moleküler klonlama çalışmaları 20 ayrı G-proteini altı tipi, altı ayrı cAMP-bağımlı protein kinaz ve yedi protein kinaz C altıtipi olduğunu göstermiştir. Nörotransmitter ya da hormonlar, reseptörler ve guanozin difosfata bağlanan bir G proteini "ternari kompleksini" oluşturur. Bu kompleks nörotransmit-

tere yüksek afinite ile bağlanır. GTP, GDP ile yer değiştirdiğinde kompleks komponentlerine ayrılır.

Reseptörlerin nörotransmitter aktivasyonu ile oluşturulan hücre dışı uyarılar G-proteini birleştirme faktörleri aracılığıyla hücre içine yayılır. G proteinleri reseptörleri çeşitli efektör proteinlere "birleştirir". Bu efektörler iyon kanalları ve birtakım hücre içi ikincil ulaklara ait yolları içerir. İyon kanallarının doğrudan regülasyonuna ek olarak, G proteinleri nörotransmitter reseptörlerinin aktivasyonunu hedef nöronlardaki ikincil ulakların hücre içinde yarattığı değişikliklere iletirler. Beyindeki önemli ikincil ulaklar cAMP, cGMP, kalsiyum, fosfatidilinositolün (PI) major metabolitleri (IP3) ve diaçilgliserol, araziidonik asid ve nitrik oksidir. Bu tip hücre içi süreçler iyon kanallarının düzenlenmesi ve nöronal ateşleme hızı gibi nörotransmitterlere bazı hızlı yanıtları oluşturur. Bunun sonucunda farklı birtakım fizyolojik etkiler ortaya çıkar. Sonunda bu süreçler nöronal işlevler üzerinde gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi daha uzun vadeli düzenleyici etkiler yaratır. Bu tür değişiklikler reseptörlerin, iyon kanallarının ve diğer hücresel proteinlerin sentezinin değişmesini içerebilir ve sonunda öğrenme ve bellek şekillerini kapsayabilir.

Gs ile Birleşen Reseptörler

β_1 ve β_2 -adrenerjik; D_1 - ve D_5 -dopamin reseptörlerinin fizyolojik etkilerini Gs ile etkileşimler ve daha sonra adenilat siklaz ile cAMP-bağımlı protein kinazın uyarılması ile gösterdiğine inanılır. Bu reseptörlerin elektrofizyolojik etkileri cAMP-bağımlı protein kinaz ile fosforilize edilebilen belli bir hedef hücre tipinde ifade edilen kanal ve pompaların tipine bağlıdır.

Bir çalışmada β -adrenerjik reseptörle birleşmiş Gs protein fonksiyonu 26 depresif hastada ölçülmüştür. Depresif hastalarda reseptörle birleşmiş Gs proteininde oldukça anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Gs proteinindeki benzer azalmalar uni ve bipolar depresif hastalarda da tespit edilmiştir. Reseptörle birleşmiş Gs proteini ölçümleriyle depresyonun şiddeti arasında anlamlı bir negatif bağlantı bulunmuştur. Daha önce de manili hastaların lökositlerinde aşırı işlevsel hale gelmiş Gs proteinleri tanımlanmıştır. Depresif hastalarda Gs fonksiyonlarının azalması bulguları reseptörle birleşmiş Gs protein aktivitesinin affektif durumun biyokimyasal bir parametresi olabileceğini gösterir. Azalmış reseptörle birleşmiş Gs protein fonksiyonu daha önce depresif hastaların lökositlerinde de göste-

rildiği gibi β -adrenerjik reseptör seviyelerinin azaldığını gösterebilir (Avissar ve ark. 1996).

Gi/Go ile Birleşen Reseptörler

Gi/Go G proteinleri ailesiyle birleşen katekolamin reseptörleri arasında çeşitli α 2-adrenerjik reseptör ve D_2 , D_3 , D_4 dopamin reseptörleri bulunur (Summers ve McMartin 1993). Bu G proteinlerini kullanan α 1-adrenerjik reseptör alttipleri olduğu da bildirilmiştir. Bu reseptörlerin etkilerine aracılık etmede Gi ve Go'nun rolü, ADP'yi ribolize eden ve G proteinlerini inaktive eden pertusis toksinin reseptör aktivasyonunun çeşitli fizyolojik etkilerini bloke etme yeteneğine bağlıdır. Yine de birçok durumda belli bir hücre tipinde bir reseptör tipinin etkilerine hangi Gi ve/veya Go alttipi tarafından aracılık edildiği belli değildir.

Gi ve Go ile birleşen bütün reseptör tipleri kendi hızlı fizyolojik etkilerini iki major mekanizması vasıtasıyla gerçekleştirir. Bunlardan birisinde reseptör stimülasyonu hücre içine doğru gerçekleşen K^+ kanalının aktivasyonu ve/veya voltaja-bağımlı Ca^{++} kanalının inhibisyonuna yol açar. Diğer mekanizmada reseptör stimülasyonu adenilat siklazın inhibisyonuna neden olur. Bu etkinin öncelikle reseptör-G-proteini etkileşimi ve adenil siklaza bağlanan ve onu inhibe eden serbest Gai/o altbirimi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada parietal ve temporal korteksten elde edilen postmortem beyin örneklerindeki çeşitli G proteini alt birimlerinin miktarlarının depresif kişiler ve kontrollerde aynı olduğu bulunmuştur. Ancak depresiflerde Gi/o alfa'nın, Gs alfa'nın aksine her iki korteks bölgesinde de anlamlı olarak artması G proteini vasıtasıyla ikincil ulaklardaki dengesizliğin depresyon fizyopatolojisinde işe karışabileceğini göstermektedir (Ozawa ve ark. 1993).

Gq ile Birleşen Reseptörler

α 1-adrenerjik reseptörler fizyolojik etkilerini PI hidrolizini aktive ederek gösterir (Summers ve McMartin 1993). Çoğu hücre tipinde PI yolağının nörotransmitter-reseptör ile indüklenmiş aktivasyonu pertusis toksinine duysuz G proteinleri (Gq) aracılığıyla gerçekleşir (Simon ve ark. 1991). α 1-adrenerjik reseptörler dolaylı olarak beyinde cAMP'yi de aktive eder (Duman ve ark. 1986). α 1-adrenerjik reseptör aktivasyonu Gs ile birleşen reseptörlere (beta-adrenerjik ve vazoaaktif intestinal peptid reseptörleri) cAMP yanıtını artırır. Bu IP_3 , yüksek Ca^{++} düzeyleri ve pro-

tein kinaz C'nin aktivasyonu aracılığıyla meydana gelebilir. α 1-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunun sinir dokusunda cGMP düzeylerini arttırdığı bilinmektedir (Summers ve McMartin 1993).

Nörotransmitter Salınımının Düzenlenmesi

Presinaptik sinir terminallerinde yerleşmiş katekolamin reseptörlerinin aktivasyonu bu terminallerden nörotransmitterlerin salınımını düzenleyebilir. Bunu gerçekleştirecek olası mekanizmanın sinir terminalindeki iyon kanalları ile pompalarının fosforilasyonu, Ca^{++} 'un terminallere girişi ve nörotransmitter salınımı olduğu belirtilmektedir. Örneğin, α 2 adrenerjik ve D_{2-4} dopamin reseptörlerinin nörotransmitter salınımını, sinir terminallerini hiperpolarize ederek, K^+ kanallarının aktivasyonu ya da Ca^{++} kanallarının inhibisyonu ile azalttığı düşünülmektedir.

Bir diğer önemli düzenek bir sinaptik-vezikül-ilişkili proteinler ailesinin fosforilasyonunu kapsar, bunların en iyi çalışılmış olanı sinapsinlerdir. Sinapsinler cAMP-bağımlı ve Ca^{++} /kalmudilin-bağımlı protein kinazlarla fosforilize edilen ve beyinde bütün sinir terminallerinde bulunan bir fosfoprotein ailesidir. Sinapsin fosforilasyonu fizyolojik uyarılara yanıt olarak sinir terminallerinden nörotransmitter miktarını artırır (Greengard ve ark. 1993).

cAMP

Nörotransmitterlerin cAMP düzeylerini düzenlediği moleküler mekanizmalar iyi bilinmektedir. Gs belli reseptörleri efektörlerin başlıca örneklerinden birisi adenilat siklaza çiftler. Bu enzim ATP'den reseptör aktivasyonu ile stimüle edilerek ikincil bir ulak olan cAMP'yi sentezler. Gi ve olasılıkla Go diğer reseptörleri de adenilat siklaza çiftlediğinde, bu enzim reseptör aktivasyonu ile inhibe edilir (Simon ve ark. 1991). Gi'nin bir başka şekli Gz olarak adlandırılır ve adenilat siklazın reseptör inhibisyonuna bazı hücre tiplerinde aracılık eder. Altı adenilat siklaz formu klonlanmıştır (Glatt ve Snyder 1993). Bu enzimler beyinde farklı bölgesel dağılımlar ve farklı düzenleyici özellikler gösterir. Örneğin, NE ikincil ulak cAMP'nin hücre içinde aşağıdaki mekanizma ile oluşmasına neden olur. İlk önce NE reseptörüne bağlanır. G proteini ternari komplekste (norepinefrin-reseptör-G proteini) salınır ve GDP GTP için değiştirilir. G proteinden ayrılan Gas-GTP adenilat siklaza aktive etmek ve cAMP'nin hücre içi seviyelerini arttırmak için kullanılır.

cGMP ve Nitrik Oksid

Nörotransmitterler hücrede cGMP düzeylerini çok farklı mekanizmalarla düzenler. Bazı durumlarda nitrik oksid (NO) belli reseptörlerin guanilil siklazı aktive etme yeteneğine aracılık etmede bir hücre içi ikincil ulak olarak davranır. Bu enzim cGMP sentezini katalize eder. Bu reseptörlerin Ca^{++} düzeylerini arttırdığı düşünülmektedir. Bu şekilde NO sentezinden sorumlu olan NO sentetaz aktive edilir. Daha sonra NO doğrudan guanilil siklazın sitoplazmik şekillerini aktive eder. Bazı nörotransmitter reseptörlerinin de özgül G proteinleri aracılığıyla guanilil siklaza birleştirdiği de sanılmaktadır.

Fosfodiesterazlar

Nöronlardaki siklik nükleotid düzeyleri büyük ölçüde bu ikincil ulakların sentezi ve metabolizması ile düzenlenir. Bu daha çok cAMP ve cGMP'nin 5'-AMP ve 5'-GMP'ye dönüşümünü katalize eden bir enzim ailesinde bulunan fosfodiesterazlarla (FDE) gerçekleştirilir. FDE I izoenzimleri beyindeki enzim aktivitesinin %90'ından fazlasını sağlar ve cAMP ya da cGMP'yi hidrolize edebilir. Bu FDE'ler Ca^{++} kalmudin ile stimüle edilir ve böylece Ca^{++} düzeylerini düzenleyen hücre dışı uyarılarla düzenlenir. FDE II enzimleri cGMP'ye bağlanarak düzenlenir ve aynı şekilde hem cAMP'yi hem de cGMP'yi hidrolize eder.

Kalsiyum ve Fosfatidil Sistem

Nörotransmitterlerin hücre içi Ca^{++} düzeylerini değiştirdiği yollar siklik nükleotidlerle karşılaştırıldığında daha karmaşıktır. Farklı hücre tiplerinde farklı düzeylerde çalışan iki tip mekanizma söz konusudur. Nörotransmitter-reseptör aktivasyonu hücre dışı Ca^{++} 'un nöronlara akışını değiştirebilir ya da Ca^{++} 'un hücre içi depolardan salınımını düzenleyebilir. Bir defa salındığında Ca^{++} hücre içi düzenleyici proteinler vasıtasıyla nöronal işlevler üzerinde çeşitli etkiler meydana getirebilir. Reseptörler G proteinleriyle birleşerek özgül voltaj kapılı Ca^{++} kanallarının iletimini doğrudan düzenleyebilir. Ek olarak, diğer ikincil ulak sistemlerinin aktivasyonu Ca^{++} kanal iletimini değiştirebilir. Örneğin, cAMP ve cAMP vasıtasıyla etki yapan nörotransmitterler bazı voltaj-kapılı Ca^{++} kanallarının iletimini artırabilir. Bir nöronun herhangi bir şekilde depolarizasyonu voltaj-kapılı Ca^{++} kanallarını aktive edecek, böylece Ca^{++} 'un hücrelere akışı sağlanacaktır. Sonunda hücre dışı Ca^{++} , nikotinik kolinerjik ve N-metil-D-aspartat (NMDA)-glutamat reseptörleri gibi bazı ligand-kapılı kanallardan geçebilir.

Protein Kinazlar

Beyinde üzerinde en iyi çalışılmış protein kinazlar ikincil ulaklarla, cAMP, cGMP, Ca^{++} ve diacylglycerol ile aktive edilenlerdir. Bu protein kinazlar onları aktive eden ikincil ulaklar için isimlendirilir. Beyin bir cAMP bağımlı, bir de cGMP bağımlı protein kinaz sınıfı içerir. Ayrıca iki Ca^{++} bağımlı protein kinaz sınıfı tanımlanmıştır. Birisi Ca^{++} bağlama proteini kalmodulin ile birlikte olan Ca^{++} ile aktive edilir ve Ca^{++} /kalmudilin-bağımlı protein kinaz olarak adlandırılır. Diğer diacylglycerol ve diğer lipidlerle birlikte Ca^{++} ile aktive edilir ve protein kinaz C olarak adlandırılır (Nishizuka 1992).

Protein Fosfatazlar

Protein fosfatazlar defosforilize ettiği aminoasit tiplerine dayalı olarak iki major sınıfa bölünebilir: Serin/treonin fosfataz ve tirozin fosfataz (Shenolikar ve Nairn 1991). Nörotransmitterlerin protein fosforilasyonunu bu enzimler vasıtasıyla etkileyebildiği bilinen iki mekanizma vardır. Biri fosfataz kalsinörin ya da fosfataz 2B olarak adlandırılır, doğrudan Ca^{++} /kalmudiline bağlanarak aktive edilebilir. Diğer muhtemelen hücrede Ca^{++} seviyelerini değiştiren nörotransmitterler kalsinörin aktivitesindeki değişiklikler vasıtasıyla hücrede proteinlerin fosforilasyonunu etkiler.

Protein kinazın ya da protein fosfataz aktivitesinin düzenlenmesini takiben hücre içi sinyal iletimindeki sonraki adım, özgül nöronal fosfoproteinlerin fosforilasyon durumunun düzenlenmesidir. Bu fosfoproteinler üçüncü ulaklar olarak adlandırılır. Her nöral protein tipinin fosforilasyonla düzenlenmesi, nöronal fonksiyonların farklı yönlerinin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu gösterir.

Plastisite ve NMDA Reseptörleri

NMDA reseptörü bir glutamat nörotransmitter reseptörüdür. Bu reseptörlerin aktivitesi daha çok reseptör/kanal kompleksi üzerindeki birçok allosterik düzenleyici bağlama yerleri vasıtasıyla düzenlenir. Doğrudan katyona özgü iyon kanallarıyla birleşen ve hızlı uyarıcı sinaptik yanıtlara aracılık eden iyonotropik glutamat reseptörlerinin aksine, yeni tanımlanmış mGluR'ler G proteinleri aracılığıyla çeşitli sinyal iletim yollarıyla birleşir. Bu şekilde hücre içi ikincil ulaklarda değişiklikler meydana gelir ve daha yavaş sinaptik yanıtlar ortaya çıkar. SSS'de glutamatın geniş bir dağılım gösteren metabotropik reseptör noktaları-

la kombine bir şekilde yaygın olarak bulunması, major bir modölatör olarak önemini gösterir.

Farklı alttıplerdeki mGluR'lar en az iki major sinyal sistemiyle bağlantılıdır: 1) PI hidroliz ve adenilat siklaz/siklik AMP sistemi. PI hidrolizi, fosfolipaz C'yi aktive eden bir G proteiniyle birleşmiş bir reseptörün aktivasyonundan sonra uyarılır. Bu şekilde, fosfatidilinositol-4,5- bifosfatı iki adet ikincil ulağa parçalayarak sinyal gönderen bir kısır döngü başlatır. 2) Protein kinaz C'yi aktive eden diaçilgliserol ve Ca⁺⁺'un hücre içi depolardan salınımını kolaylaştıran inositol 1,4,5-trifosfat (IP3).

Reseptörün aktivasyonu ve depolarizasyon daha çok Ca⁺⁺'un hücre içine girişi ile gerçekleşen nispeten yavaş ve uzun süreli bir akımın ortaya çıkışı ile sonuçlanır. Bu Ca⁺⁺'un geçmesine olanak tanıdığı bilinen tek glutamat-kapılı kanaldır. Ancak, NMDA reseptörünün aktivasyonu hem glutamata bağlanmaya hem de hücrenin önceden depolarizasyonuna bağlıdır. Böylece eğer reseptör ilişkili bir şekilde başka bir eksitatuvar input ile aktive edildiği takdirde Ca⁺⁺ sadece hücreye girer. Hücre içine giren Ca⁺⁺ uzun süreli hücrenel yanıtlara aracılık edebilir. İstirahat halinde NMDA kanalları normalde Mg⁺⁺ ile bloke edilir ve Mg⁺⁺ bloğu düzelmeden önce postsinaptik nöronal membranın yeterli ölçülerde depolarize olması gerekir (yaklaşık -30 mV'a kadar).

NMDA reseptörlerinin uzun vadeli güçlendirme (Long Term Potentiation - LTP), uzun vadeli depresyon (Long Term Depression - LTD) ve gelişimsel plastisite üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Kalsiyumun bu kanal vasıtasıyla hücre içine girişi uzun vadeli sinaptik ve hücrenel değişiklikleri başlatır. Bu nedenle NMDA reseptör/kanallarının sinaptik, hücrenel ve davranışsal seviyelerdeki plastik olaylarda anahtar bir rolü vardır. Grup I metabotropik glutamat reseptörleri (mGluRs) rat hipokampusunun CA1 bölgesinde LTD ve eksitatuvar sinaptik iletimde akut depresyonu indükleyebilir (Faas ve ark. 2002).

Peririnal korteksten gelen son bulgular metabotropik glutamat reseptörlerin sinaptik plastisiteye ve özellikle sinaptik iletimin LTD'sine katılan yollara yeni ışık tutmaktadır. Bu bulgular mGlu-reseptör sinyalleme düzenleyebilecek mekanizmaların ve mGlu reseptörlerinin bir diğeri ile etkileştiği yolların daha çok anlaşılmasına yol açar (Cho ve Bashir 2002).

Öte yandan sinaptik plastisiteyi kontrol eden kompleks mekanizmalar patolojiye yatkınlığı da gösterir. Bu

durumda çok fazla hücre içi kalsiyum nöronlara toksik olabilir, aşırı uyarılma eksitotoksik hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Bu tipteki hücre ölümleri epilepsi, iske mi ve muhtemelen Alzheimer ve Huntington hastalığındaki beyin patolojilerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (Choi 1992).

Glutamat ve ilişkili diğer transmitterlerin sinaptik aralıktan yüksek afiniteli bir şekilde alınımın, a) Eksitatuvar sinyali sonlandırdığı, b) Ekstatuvar glutamat düzeylerinin eksitotoksik hasar oluşturabilecek düzeylerin altında devamına ve c) Transmitterin glutamin döngüsü aracılığıyla yeniden dolaşıma girmesine katkıda bulunduğu düşünülür (Rosenberg ve ark. 1992).

GABA_A Reseptörleri

İnhibitör ve eksitator aminoasidlerin her ikisinin reseptörleri de ya iyonotropiktir (örneğin, aktivasyonları artmış membran iyon iletimi ile sonuçlanır) ya da metabotropiktir (örneğin, bunların aktivasyonu ikincil ulakların hücre içi düzeylerinin artmasıyla sonuçlanır). GABA_A reseptörleri artmış Cl⁻ iyon iletimine yol açan iyonotropik reseptörler, GABA_B reseptörleri ise G proteinleri ile birleşen ve dolaylı olarak iyon geçirgenliğini ve nöronal eksitabiliteyi değiştiren metabotropik reseptörlerdir. GABA_A reseptörünün agonistlerce aktivasyonu reseptör-kapılı iyon kanalları ya da porlar aracılığıyla Cl⁻ iyon iletiminde bir artışla sonuçlanır. (Macdonald ve Twyman 1991). Cl⁻ iletiminde GABA_A reseptörlerinin aktivasyonunu takiben görülen artış, nöronal membranın lokalize bir şekilde hiperpolarize olmasına neden olarak, eksitatuvar nörotransmitterlerin bir aksiyon potansiyeli üretmek üzere membranı depolarize etmesi için gerekli "eşik" bir artışa yol açar. Nöronal membran "eksitabilitesindeki" bu azalma GABA'nın inhibitör etkilerine neden olur.

GABA_B Reseptörleri

Birçok beyin bölgesindeki GABA_B reseptörlerinin aktivasyonu nöronal membranın hipepolarizasyonu ile K⁺ kanal iletiminde bir artışla sonuçlanır. Bir çok postsinaptik GABA_B reseptörleri dolaylı olarak G proteinin de karışmasıyla K⁺ kanallarıyla birleşir. GABA_B reseptörlerinin G proteinleriyle birleşmesi kısmen GABA_B reseptör agonistlerinin Ca⁺⁺ iletimi üzerindeki ve ikincil nörotransmitter salınımı üzerindeki etkilerini açıklayabilir (Bowery 1993).

Glisin

Glisin beyin sapı ve spinal kordaki major inhibitör

nörotransmitterdir. Çeşitli motor ve duyuşsal fonksiyonlara katılır. Glisin aynı zamanda glutamat reseptörünün NMDA altipinde ko-agonist olarak işlev yapar. Glisin Ca^{++} 'a bağımlı bir şekilde sinir sonlarından salınır. Glisinin etkileri esas olarak yüksek afiniteli glisin taşıyıcılarıyla, Na^+/Cl^- bağımlı olarak geri alım ile sonlandırılır.

Nöronal Nikotik Reseptörler

Nikotin, iyon girişini ve nörotransmitter salınımını arttıran, birtakım nöronal sistemlerin güçlendirilmesi ya da kapı açılması yoluyla çeşitli davranışsal durumların ortaya çıkmasına neden olan, SSS işlevleri üzerinde güçlü bir modülatördür. Nikotin asetilkolin, dopamin, norepinefrin, serotonin, GABA ve glutamat gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını kolaylaştırmak için presinaptik nAChR (nikotik asetil kolin reseptörleri) ile etkileşir.

Bazal önbeyin kolinerjik sistem, dikkat, bilişsel performans, bellek, beyin kan akımı, serebral glukoz kullanımı ve EEG aktivitesi gibi birtakım SSS işlevlerini koordine eder/düzenler. Nikotinin kortikal EEG'de desenkronizasyona neden olduğu bilinir (Soldatos ve ark. 1980).

Muskarinik Reseptör Alt Tiplerinin Sinyalleme Mekanizmaları

Muskarinik fosfoinositid yanıtına katılan en az iki G proteini tipi vardır. Muskarinik reseptörler adenilat siklaz aktivitesini inhibe edip etmemesine (M_2 ve M_4), ya da fosfoinositid hidrolizini uyarıp uyarmamasına göre iki kategoriye ayrılabilir (M_1 , M_3 ve M_5). M_2 - M_4 aracılığıyla olan adenilat siklaz aktivitesindeki inhibisyon, M_1 , M_3 ve M_5 ile stimüle edilen fosfoinositid hidrolizden daha duyarlıdır (Baumgold ve Drobnick 1989). Bu farklılık G-proteini aktivasyonu ile ilişkilidir. M_2 ve M_4 reseptörleri M_1 ve M_3 reseptörleri ile karşılaştırıldığında G proteinlerini daha fazla aktive edebilir. Bu durum iki ikincil ulak sistemi arasındaki duyarlılıktaki farkları açıklayabilir.

Muskarinik reseptörler fosfolipaz ile (FL) birleşen membran fosfolipid dolaşımını uyarır. Muskarinik agonistlerin fosfolipid üzerindeki etkisi bir membran fosfolipidinin, fosfatidilinositol 4,5-bifosfatın (PIP2) yıkımının bir sonucudur. Lityum iyonu IP1'i inositole hidrolize eden inositol 1-monofosfat enzimini inhibe eder (Hallcher ve Sherman 1980). IP3'ün yumuşak endoplazmik retikulum üzerinde reseptörleri vardır. Bu reseptörler aktive edildikten sonra depolanmış kalsiyum iyonları salıverilir.

Muskarinik kolinerjik sistemin affektif bozukluklarda (Janowsky ve ark. 1972) ve şizofrenide (Tandon ve ark. 1992) rolü vardır. G proteinleri ile birleşen muskarinik reseptörler Alzheimer hastalarının beyinlerinde de değişmiştir. Hayvan çalışmaları lityum iyonunun muskarinik ve β -adrenerjik reseptörlerinin G proteinleriyle birleşmesini engellediğini göstermektedir (Avisar ve ark. 1988).

Dopamin Reseptörleri

Klonlanmış dopamin (DA) reseptörleri (D_1 - D_5) iki reseptör grubuna bölünebilir. D_1 ve D_5 reseptörlerinin D_1 benzeri farmakolojisi, D_2 , D_3 ve D_4 reseptörlerinin de D_2 benzeri farmakolojik profili vardır. Genel olarak D_1 ve D_2 reseptör mRNA'larının farmakolojik benzerlerine göre beyinde daha geniş bir dağılımı vardır. D_5 reseptör mRNA'sı belli talamik ve hipotalamik çekirdeklerde ve hipokampus hücreleriyle sınırlıyken, D_1 reseptör mRNA'sı SSS'de daha çok sayıdaki bölgede bulunur.

D_2 dopamin reseptör aktivasyonu çeşitli dokularda potasyum iletimini artırır. Benzer şekilde, DA otoresseptör uyarısı mezensefalik dopaminerjik nöronlardaki potasyum iletimini artırır. Bu hücreler farklı akımlarda potasyum iletimlerini gerçekleştirir. Bazı durumlarda DA nöronlarının yüksek ve düşük eşik kalsiyum iletimlerine sahip olduğu bilinmektedir (Grace ve Onn 1989). Bu iletimlerin dopaminerjik hücre uyarılabilirliğine katıldığı düşünülmektedir.

Tirozin Hidroksilaz

Tirozin hidroksilaz (TH) uzun vadeli olarak transkripsiyonel ve translasyonel mekanizmalarla düzenlenir. cAMP ve glukokortikoidler TH geninin transkripsiyon hızını uyararak TH mRNA düzeylerini düzenler. TH aktivitesi ve TH enzim proteini NE nöronlarında DA nöronlarından farklıdır. Ratlar kronik strese maruz bırakıldıklarında lokus seruleusta TH mRNA ve TH proteini seviyeleri artarken, substansiya nigra ya da ventral tegmentumdaki TH düzeyleri değişmez. Antidepresanlarla sürekli tedavi uygulandığında da NE nöronlarının ateşleme hızı, sabit durumdaki TH mRNA düzeyleri ve lokus seruleustaki TH proteini azalırken, orta beyin DA nöronlarında değişiklik olmaz (Melia ve ark. 1992).

Stresin HPA'yı aktive etmesiyle ACTH ve CRF düzeyleri artar. Bu nöropeptidlerin TH düzenlemesine karıştığı belirtilmektedir. cAMP ikincil ulak sistemi NE nöronlarının lokus seruleusta uyumsal yanıtlar geliştirmesine katkıda bulunur (Alreja ve Aghajanian 1991). Bu

şekilde cAMP stresin uzun vadeli etkilerine, katekolamin boşalmasına ve NE nöronlarında çeşitli hormon ve ilaç tedavilerine aracılık ederken, DA nöronlarında etkisi olmaz (Melia ve ark. 1992).

Serotonin Reseptörleri

Serotonerjik nöroiletim nöronal işleyişi uyararak nöromodülasyonu ayarlar. Bu durum presinaptik 5-HT depolanması ve salınımının uygun bir dengesine bağlı olduğu gibi sinaptik aralıktan 5-HT taşıyıcılarıyla 5-HT geri alınmasına da bağlıdır. Eşlik eden pre ve postsinaptik 5-HT reseptör işbirliği, postsinaptik ikincil ulak yanıtı ve 5-HT₂ reseptör alt populasyonu aracılığıyla düzenlenen fosfoinositid sinyalleme, C kinaz substratının beyindeki merkezi 5-HT bölgelerinin düzenlenmesi ve ilişkili işlevsel nöronal değişikliklerde rol aldığı sinyal iletimini değiştirir.

Moleküler klonlama ile iki tip 5-HT reseptörü belirlenmiştir: G-proteini-ile çiftlenen 5-HT reseptörleri (Shih ve ark. 1990) ve ligand-kapılı iyon kanalları (Julius 1991). Bilinen bütün 5-HT reseptörleri 5-HT₃ dışında G-proteini-çiftlenen sinyal üreten reseptör ailesidir. 5-HT₃ reseptörleri iyon-kapılı reseptör ailesinin üyesidir. Neokorteks (IV/V tabakaları), piriform korteks, klastrum ve olfaktor tüberkül gibi belli önbeyin bölgelerinde 5-HT₂ bağlama yerleri ve mRNA ekspresyonu yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Beyin sapında ise daha azdır (Mengod ve ark. 1990).

Beyinde 5-HT için özgül ligand bağlama yerlerinin yerleşimi rat beyninde 10 adet 5-HT reseptör alt tipinin belirlenmesini sağlamıştır. Bu çeşitli reseptör alt tiplerinin işlevsel önemleri konusunda tartışmalar devam ederken, bu reseptörlerin ikincil ulaklar ya da iyon kanallarıyla birleşmesinin doğasına göre iki major gruba ayrıldığı belirlenmiştir. 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörleri adenilat siklaz (daha çok 5-HT₁ alttipleri) ya da fosfatidilinositol (5-HT₂ alttipleri) ile birleşebilecek G proteini reseptör alt ailesini işgal ettiği görülmektedir. 5-HT₃ reseptörleri ise bir ligand kapılı iyon kanalı reseptör ailesini işgal ettiği düşünülmektedir. Bu reseptörlerin klonlanması bunların özgül genlerle kodlanmış özgül protein molekülleri olarak sınıflandırılmasını kolaylaştırabilir. Bu durum çeşitli reseptör alt tiplerinin hücresel aktivitesindeki değişikliklerle bağlantılı olarak, beyinde 5-HT'nin etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan davranışsal değişikliklerle birlikte yeni bir problem ortaya çıkar. Özgül 5-HT reseptör alt tiplerinin termoregülasyon, kardi-

yovasküler işlevlerin düzenlenmesi, yeme bozuklukları, uyku, cinsel aktivite, anksiyete durumları, agresyon, şizofreni ve depresyondaki rolleri iyi bilinmektedir (Leonard 1994).

Medial pontin retiküler formasyonda, 5-HT bazı hücrelerde hiperpolarizasyona, diğer hücrelerde ise depolarizasyona yol açar (Stevens ve ark. 1992). Hiperpolarize edici yanıtlarda membran iletiminde bir artış da olur ve 5-HT₁ profiline sahiptir. Depolarize edici yanıtlar ise 5-HT₂ farmakolojisine sahiptir ve dışa doğru olan K⁺ akımında bir azalmanın sonucu olarak membran iletiminde bir azalma gerçekleşir. Nükleus akkumbenste nöronların büyük çoğunluğu 5-HT tarafından depolarize edilir, bunlar da ateşlenir. Farmakolojik araştırmalar depolarizasyonun 5-HT₁ ya da 5-HT₃ reseptöründen çok bir 5-HT₂ aracılığıyla gerçekleştiğini gösterir.

Otoreseptör aracılığıyla gerçekleşen inhibisyonun iyonik temeli K⁺ kanallarının açılmasıdır (Williams ve ark. 1988). Dorsal rafe nükleusun (DRN) somatodendritik otoreseptörünün daha çok 5-HT_{1A} alttipinde olduğu görülmektedir. 5-HT_{1A} agonistleri tam anlamıyla hücre membranını hiperpolarize etmede 5-HT'yi taklit eder. Propranolol gibi β-adrenerjik antagonistler de 5-HT_{1A} antagonistik özelliklere sahip olabilirler. Propranolol 5-HT_{1A} agonistlerinin rafe hücre ateşleme üzerindeki supresan etkilerini bloke ederler. 5-HT₂ agonistlerinin prefrontal kortekste tanımlanamamış nöronların ateşlemesi üzerinde öncelikle engelleyici etkileri vardır ve bu engellemeler 5-HT₂ antagonistleriyle bloke edilir (Ashby ve ark. 1989). Serebral korteksin çeşitli bölgelerindeki piramidal hücreler 5-HT'ye küçük bir hiperpolarizasyon veya depolarizasyon ile karşılık verdiği gibi potansiyelde değişiklik olmayabilir. Depolarizasyonların 5-HT ya da 5-HT_{1C} reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (Araneda ve Andrade 1991).

5-HT₂ ve 5-HT_{1C} ile gerçekleşen elektrofizyolojik etkilere ek olarak PI'yi iki major ulağa, diaçilgliserol ve inositol trifosfata parçalayan bir PLC aktivasyonu vardır. 5-HT₂ reseptörlerinin aktivasyonundan sonuçlanan IP₃ artışı hücre içi depolarından Ca⁺⁺ salıverilmesini sağlar. 5-HT₂ reseptörlerinin aktivasyonunun ani erken gen ekspresyonunda değişmesi vasıtasıyla gerçekleşen uzun vadeli etkileri olabilir. 5-HT₂ agonistlerinin sistemik enjeksiyonundan sonraki 30 dakika içinde Fos proteininde (erken gen c-fos'un ürünü) gerçekleşen dramatik bir artış piriform korteks de dahil olmak üzere serebral korteksin orta

tabakalarındaki nöronlarda görülebilir (Leslie ve ark. 1993).

5-HT nöronları hakkındaki ilk önemli bulgulardan birisi bunların aktivitesinin uyku-uyanıklık döngüsü boyunca dramatik olarak değişmesidir (Jacobs ve Fornal 1991). Ateşlemenin düzenliliğinde bir azalma uyku sırasında aktivitenin azalmasına eşlik eder. REM uykusu sırasında, 5-HT nöronal aktivitesi sessiz kalır. Fakat uyanmaya hazırlık sırasında nöronal aktivite bazal seviyelerine ya da REM döneminin sonlanmasından birkaç saniye önceki durumuna döner.

Depresyonun Hücre İçi Fiziopatolojisi

Öğrenme ve belleğe katkıda bulunan uyumsal değişiklikler ya da plastisitenin anlaşılmasında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Nöronal plastisite ya da yeniden modelleme, birçok yaşantı tipiyle ilişkili olarak SSS işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynayan temel bir kavramdır. Nöronal plastisite anlık veya gelecekte benzer şekilde ortaya çıkabilecek uygun bilgi edinme, duyuşsal, bilişsel, duygusal, toplumsal ve endokrin nitelikteki uyarılara uygun yanıtlar verme yeteneğidir. Bu nedenle plastisite ya da yeniden modelleme duygudurum bozuklukları gibi major psikiyatrik bozuklukların fiziopatolojisi ve tedavisinde anlamlı bir rol oynar. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar depresif hastalarda strese yanıt olarak moleküler ve yapısal düzeylerde değişiklikler olduğunu göstermiştir (Duman ve ark. 2000). Bu yapısal değişiklikler antidepresan tedaviden sonra düzelmeye başlar.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar strese maruz kalmanın nöron sayısında ya da işleyişinde değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. Tekrarlayan stresin apikal dendritlerin sayı ve uzunluklarında bir azalma da dahil olmak üzere hipokampustaki CA3 piramidal nöronlarının atrofisine neden olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca akut strese maruz kalınması hipokampusun dentat girusundaki hücrelerin proliferasyonunu azaltmaktadır (Gould ve ark. 2000). Beyin görüntüleme çalışmalarında depresyonlu hastalarda hipokampus hacminin azaldığı bulunmuştur (Sheline ve ark. 2000). Bunların yanı sıra subgenual prefrontal korteks hacminde ve nöron ve gliaların sayısında bir azalmadan da bahsedilmektedir (Drevets 2000, Rajkowska 2000).

Bellek ve öğrenme konusunda yapılan çalışmalar özgül gen transkripsiyon ve nörotrofik faktörlerinin bir rolü olduğunu göstermiştir. Bu faktörler arasında cAMP, yanıt elemanına bağlanan protein (response

element binding protein-CREB) ve BDNF sayılmaktadır. Son çalışmalar aynı yolların stres ve antidepresan tedaviyle de değiştiğini göstermiştir.

CREB'in Duygudurum Bozukluklarındaki Rolü

CREB'in cAMP döngüsü ile düzenlenmesinin yanı sıra diğer sinyal iletim yolları da CREB'i aktive eder. Bu yollar arasında Ca^{++} -kalmudin-bağımlı kinaz, protein kinaz, protein kinaz C, cAMP-bağımlı protein kinaz ve ribozomal S6 kinaz bulunmaktadır (Duman ve ark. 2000). CREB bu şekilde nöronal canlılığın yanı sıra nöronal plastisiteyi etkileyen birtakım hücre dışı uyarılar için sinyal sistemlerinin merkezi bir şekilde bütünleştirilmesinde görev alır. CREB işlevleri ve ifadelerinin uzun süreli antidepresan tedavilerle upregüle olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada da CREB düzeylerinin depresif hastaların korteksinde azaldığı, öldükleri sırada bakıldığında antidepresan tedavi aldıktan sonra bu düzeylerin arttığı bildirilmiştir (Dowlathai ve ark. 1998).

Depresyonda BDNF'nin Rolü

BDNF, sinir büyüme faktörü, nörotrofin-3'ün arasında bulunduğu nörotrofik faktörlerin nöronların gelişmesi ve olgunlaşmasında görev yaptığı belirlenmiştir. Bu nörotrofik faktörler yetişkin beyninde de saptanmış ve olgun hücrelerin fonksiyonlarını ve yaşamını sürdürmede önemli olduğu anlaşılmıştır. Nörotrofik faktörlerin ifadesi stres ve psikotropik ilaçlar gibi çeşitli uyarılar tarafından oldukça fazla etkilenebilir. Hipokampustaki BDNF strese maruz kalındığında önemli ölçülerde down-regülasyona uğrar (Smith ve ark. 1995). Bu etki dentat girus, CA3 ve CA1 piramidal hücre tabakalarında da görülür ve akut ya da kronik stresten sonra da saptanabilir. BDNF'nin down-regülasyonu hipokampustaki CA3 nöronlarının atrofisine ve granüler hücrelerin nörogenezisinin azalmasına katkıda bulunabilir.

İlaçların Nöronal İşleyiş Üzerine Etkileri

İlaçlar beyin uyarı iletim yollarını etkileyerek beyin fonksiyonlarında akut ve kısa-vadede değişiklikler oluşturur. Sinapsta uygun miktarlarda nörotransmitterin ilaçla düzenlenmesi, plazma membran reseptörlerinde nörotransmitter aktivasyonu, reseptör sonrası uyarı yolları (örneğin, ikincil ulaklar ve protein fosforilasyon) bu mekanizmalar arasında sayılabilir. Bu geçici ve geri dönüşümlü etkiler ilaç tedavisine yanıt olarak meydana gelirken, uyarı iletim sistemlerinin ilaçlarla bozulması uzun vadeli etkileri de

başlatır ve bu şekilde hedef nöronlarda ifade edilen değişmiş protein tipleri ve seviyeleri de işe karışır. Bu olaylar ilaca sürekli maruz kalmanın sonucu olarak oluşur ve sonuçta sayısal olarak anlamlı hale gelir ve beyin fonksiyonlarında uzun vadeli değişikliklere yol açar.

Bir ilacın bir proteinin seviyelerini değiştirebileceği üç tip mekanizma vardır: Gen transkripsiyonunun düzenlenmesi; RNA translasyonunun ve dolaşımının düzenlenmesi; protein dolaşımının düzenlenmesi. Şimdiye kadar en çok gen ekspresyonunun ilaçla düzenlenmesi dikkat çekmiştir. Transkripsiyon faktörleri belli genlerin düzenleyici bölgeleri içindeki DNA'nın özgül bölgelerine bağlanan proteinlerdir. Bu şekilde genlerin transkripsiyona uğrama hızını azaltır ya da artırır. Birçok gen çeşitli tipteki transkripsiyon faktörleri için bağlama yerleri içerir, böylece bunların transkripsiyon hızları muhtemelen işbirliği içinde etkileşime giren transkripsiyon faktörlerinin kombinasyonlarıyla tayin edilir.

Gen transkripsiyonunun ilaçlarla düzenlenmesi çalışmalarını şimdiye dek daha çok iki transkripsiyon faktörü ailesi üzerinde odaklaşmıştır: CREB ve ilişkili proteinler cAMP'nin ve muhtemelen gen ekspresyonu üzerindeki Ca⁺⁺'un etkilerinin çoğuna aracılık eder (Meyer ve Habener 1993). Öncelikle CREB'in transkripsiyonal etkinliği fosforilasyonu vasıtasıyla, cAMP ve Ca⁺⁺ bağımlı protein kinazlar ile düzenlenir. Artan kanıtlar psikotropik ilaç tedavilerinin beyindeki CREB fonksiyonlarını muhtemelen bu hücre içi yolları etkileyerek düzenleyebildiğini gösterir. CREB ekspresyonunun yapısal ve fizyolojik düzenlemeye aday olmadığına inanılsa da son bulgular bu görüşü desteklemektedir.

Uzun vadeli antidepresan tedaviler CREB ve BDNF gibi çeşitli seviyelerde cAMP yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmıştır. Bu yolların çalışması cAMP sistemine (5-HT_{4,6,7} reseptörleri ya da β adreno reseptörler) doğrudan bağlanan 5-HT ve/veya NA reseptörleri ya

da Ca⁺⁺ bağımlı protein kinazın aktivasyonuna yol açan reseptörler (5-HT₂ reseptörleri ya da α1 adreno reseptörler) vasıtasıyla artırılır. Bu tip faktörler birçok farklı tip antidepresan için ortak hedefler olabilir. 5-HT ve/veya NA reseptörleri vasıtasıyla gerçekleşen sinyal iletiminin açıklanması depresyonun fizyopatolojisinin anlaşılması için önemli bilgiler sağlar.

5-HT'nin nöronal işlevleri reseptörle birleşen hücre içi sinyal ileti yollarının düzenlenmesi vasıtasıyla gerçekleşir ve 5-HT seçici geri alım engelleyicilerinin terapötik etkisi diğer antidepresanlardaki gibi bu hücre içi yollarının düzenlenmesini içerir. cAMP ikinci ulak sistemi antidepresan etkiye katılabilecek bir yoldur. Antidepresanların sürekli uygulaması çeşitli seviyelerde cAMP'yi upregülasyona uğratar. Bunlar arasında CREB'in ekspresyonunun artması da bulunur. CREB tarafından düzenlenebilecek ve antidepresan etkinliklerle depresyonun fizyopatolojisinden sorumlu birçok hedef gen arasında BDNF bulunur. Stres BTNF'nin düzeylerini azaltarak strese yatkın hipokampal nöronların atrofisine ve fonksiyonlarının azalmasına zemin hazırlayabilir. Antidepresan tedaviler ise hipokampustaki BTNF'nin ekspresyonunu artırır ve nöronların stresle oluşan atrofisini tersine çevirir ya da nöronların daha fazla zarar görmesini engeller. cAMP ve BTNF sistemleri antidepresanların etki mekanizması ve yeni terapötik ajanların gelişmesi için yeni bir model oluşturur (Duman 1998). c-Fos, c-Jun ve ilişkili çok erken genler (immediate early genes) beyinde farklı uyarı tipleriyle, çeşitli ilaç ve diğer tedavileri içerecek şekilde düzenlenir. Bu proteinlerin bir çok protein kinazlarla fosforilize edildiği, bunların transkripsiyonel aktivitesini düzenlediği de bilinmektedir. Uzun süreli antidepresan tedavilerle indüklenen protein fosforilasyondaki değişiklikler antidepresanların terapötik etkilerinin açıklanmasına katkıda bulunabilir ve farmakolojik müdahaleler için yeni stratejiler sağlayabilir (Popoli ve ark. 2000).

KAYNAKLAR

Alreja M, Aghajanian GK (1991) Pacemaker activity of locus coeruleus neurons: Whole cell recordings in brain slices show dependence on cAMP and protein kinase A. *Brain Res*, 556:339-343.

Araneda R, Andrade R (1991) 5-Hydroxytryptamine 2 and 5-hydroxytryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience*, 40:399-412.

Ashby CR JR, Jiang LH, Kasser RJ ve ark. (1989) Electrophysiological characterization of 5-hydroxytryptamine-2 receptors in rat medial prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther*, 252:171-178.

Avissar S, Schreiber G, Danon A ve ark. (1988) Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. *Nature*, 331:440-442.

- Avissar S, Barki-Harrington L, Nechamkin Y ve ark. (1996) Reduced beta-adrenergic receptor-coupled Gs protein function and Gs alpha immunoreactivity in mononuclear leukocytes of patients with depression. *Biol Psychiatry*, 39:755-760.
- Baumgold J, Drobnick A (1989) An agonist that is selective for adenylyl cyclase-coupled muscarinic receptors. *Mol Pharmacol*, 36:465-470.
- Bowery NG (1993) GABAB receptor pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 33:109-117.
- Cho K, Bashir ZI (2002) Cooperation between mGlu receptors: A depressing mechanism? *Trends Neurosci*, 25:405-411.
- Choi DW (1992) Excitotoxic cell death. *J Neurobiol*, 23:1261-1276.
- Drevets W (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48:813-829.
- Duman RS, Karbon EW, Harrington C ve ark. (1986) An examination of the involvement of phospholipases A2 and C in the α -adrenergic and g-aminobutyric acid receptor modulation of cyclic AMP accumulation in rat brain slices. *J Neurochem*, 47:800-810.
- Duman RS (1998) Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry*, 44:324-335.
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S ve ark. (2000) Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48:732-739.
- Faas GC, Adwanikar H, Gereau RW ve ark. (2002) Modulation of presynaptic calcium transients by metabotropic glutamate receptor activation: a different role in acute depression of synaptic transmission and long-term depression. *J Neurosci*, 22:6885-6890.
- Gould E, Panapat P, Rydel T ve ark. (2000) Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry*, 48:715-720.
- Glatt CE, Snyder SH (1993) Cloning and expression of an adenylyl cyclase localized to the corpus striatum. *Nature*, 361:536-538.
- Grace AA, Onn SP (1989) Morphology and electrophysiological properties of immunocytochemically identified rat dopamine neurons recorded in vitro. *J Neurosci*, 9:3463-3481.
- Greengard P, Valtorta F, Czernik AJ ve ark. (1993) Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science*, 259:780-785.
- Hallcher LM, Sherman WR (1980) The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem*, 255:10896-10901.
- Jacobs BL, Fornal CA (1991) Activity of brain serotonergic neurons in the behaving animal. *Pharmacol Rev*, 43:563-578.
- Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM ve ark. (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 1:632-635.
- Julius D (1991) Molecular biology of serotonin receptors. *Annu Rev Neurosci*, 14:335-360.
- Leonard BE (1994) Serotonin receptors--where are they going? *Int Clin Psychopharmacol*, 9(Suppl):1:7-17.
- Leslie RA, Moorman JM, Coulson A ve ark. (1993) Serotonin 2/1C receptor activation causes a localized expression of the immediate-early gene c-fos in rat brain: evidence for involvement of dorsal raphe nucleus projection fibres. *Neuroscience*, 53:457-463.
- Macdonald RL, Twyman RE (1991) Biophysical properties and regulation of GABAA receptor channels. *Semin Neurosci*, 3:219-330.
- Mega MS, Cummings JL (1994) Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 358-370.
- Melia KR, Rasmussen K, Terwilliger RZ ve ark. (1992) Coordinate regulation of the cyclic AMP system with firing rate and expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus: Effects of chronic stress and drug treatments. *J Neurochem*, 58:494-502.
- Mengod G, Pompeiano M, Martinez-Mir MI ve ark. (1990) Localization of the mRNA for the 5-HT2 receptor by in situ hybridization histochemistry. Correlation with the distribution of receptor sites. *Brain Res*, 524:139-143.
- Meyer TE, Habener JF (1993) Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate response element binding protein (CREB) and related transcription-activating deoxyribonucleic acid-binding proteins. *Endoc Rev*, 14:269-290.
- Nishizuka Y (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*, 258:607-614.
- Ozawa H, Gsell W, Frolich L ve ark. (1993) Imbalance of the Gs and Gi/o function in post-mortem human brain of depressed patients. *J Neural Transm Gen Sect*, 94:63-69.
- Popoli M, Brunello N, Perez J ve ark. (2000) Second messenger-regulated protein kinases in the brain: Their functional role and the action of antidepressant drugs. *J Neurochem*, 74:21-33.
- Rajkowska G (2000) Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*, 48:766-777.
- Rosenberg PA, Amin S, Leitner M (1992) Glutamate uptake disguises neurotoxic potency of glutamate agonists in cerebral cortex in dissociated cell culture. *J Neurosci*, 12:56-61.
- Sheline Y, Shangavi M, Mintun MA ve ark. (2000) 3 D MRI studies of neuroatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry*, 48:791-800.
- Shenolikar S, Nairn AC (1991) Protein phosphatases: Recent progress. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*, 23:1-121.
- Shih JC, Yang W, Chen K ve ark. (1990) Molecular biology of serotonin (5-HT) receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 40:1053-1058.
- Simon MI, Strathman MP, Gautam N (1991) Diversity of G proteins in signal transduction. *Science*, 252:802-808.

Smith MA, Makino S, Kvetnansky R ve ark. (1995) Stres alters the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*, 15:1768-1777.

Soldatos CR, Kales JD, Scharf MB ve ark. (1980) Cigarette smoking associated with sleep difficulty. *Science*, 207:551-553.

Stevens DR, McCarley RW, Greene RW (1992) Serotonin 1 and serotonin 2 receptors hyperpolarize and depolarize separate populations of medial pontine reticular formation neurons in vitro. *Neuroscience*, 47:545-553.

Summers RJ, McMartin LR (1993) Adrenoceptors and their second messenger systems. *J Neurochem*, 60:10-23.

Tandon R, Dequardo JR, Goodson J ve ark. (1992) Effect of anticholinergics on positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 28:297-302.

Williams JT, Colmers WF, Pan ZZ (1988) Voltage- and ligand-activated inwardly rectifying currents in dorsal raphe neurons in vitro. *J Neurosci*, 8:3499-3506.