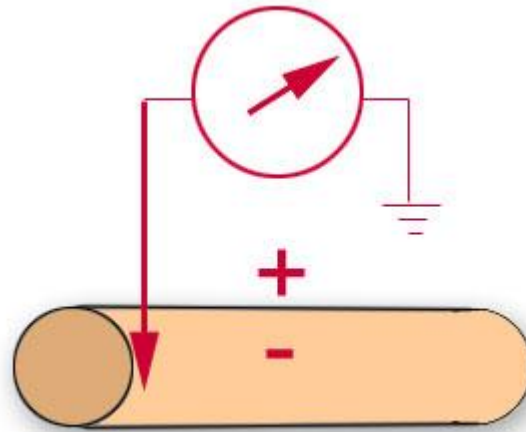
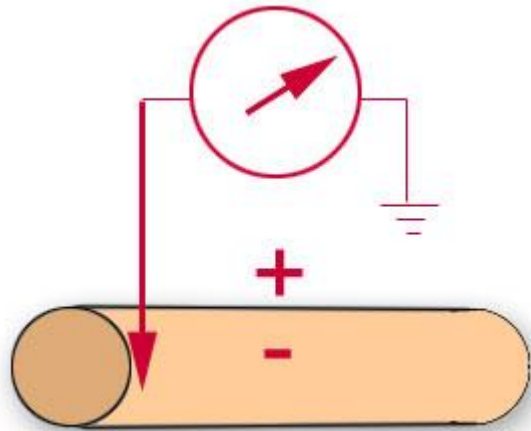


MEDİKAL FİZİK

Dr. Öğr. Üyesi Ahu DEMİRTAŞ



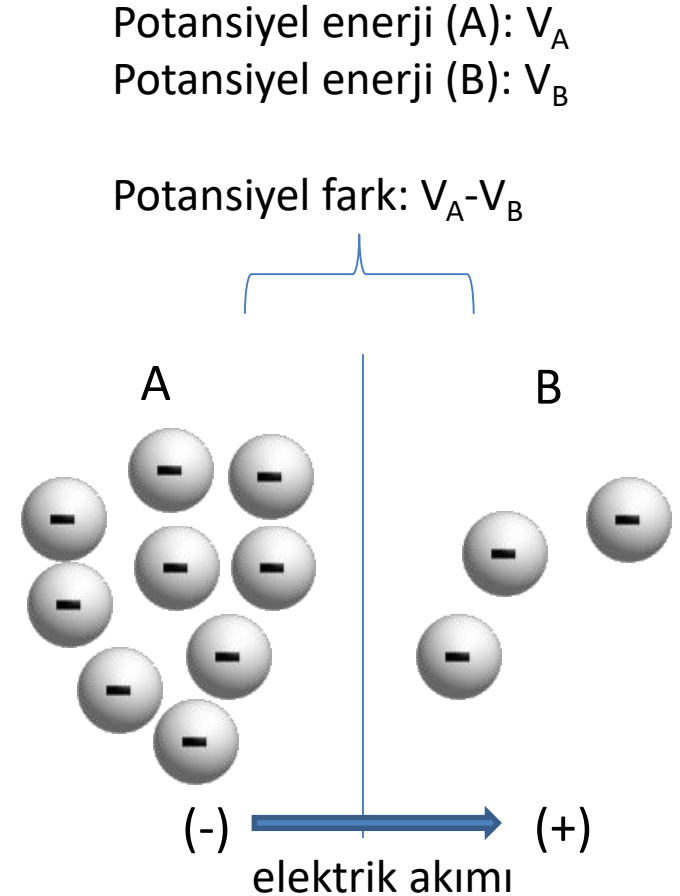
HÜCREDE UYARILABİLİRLİK

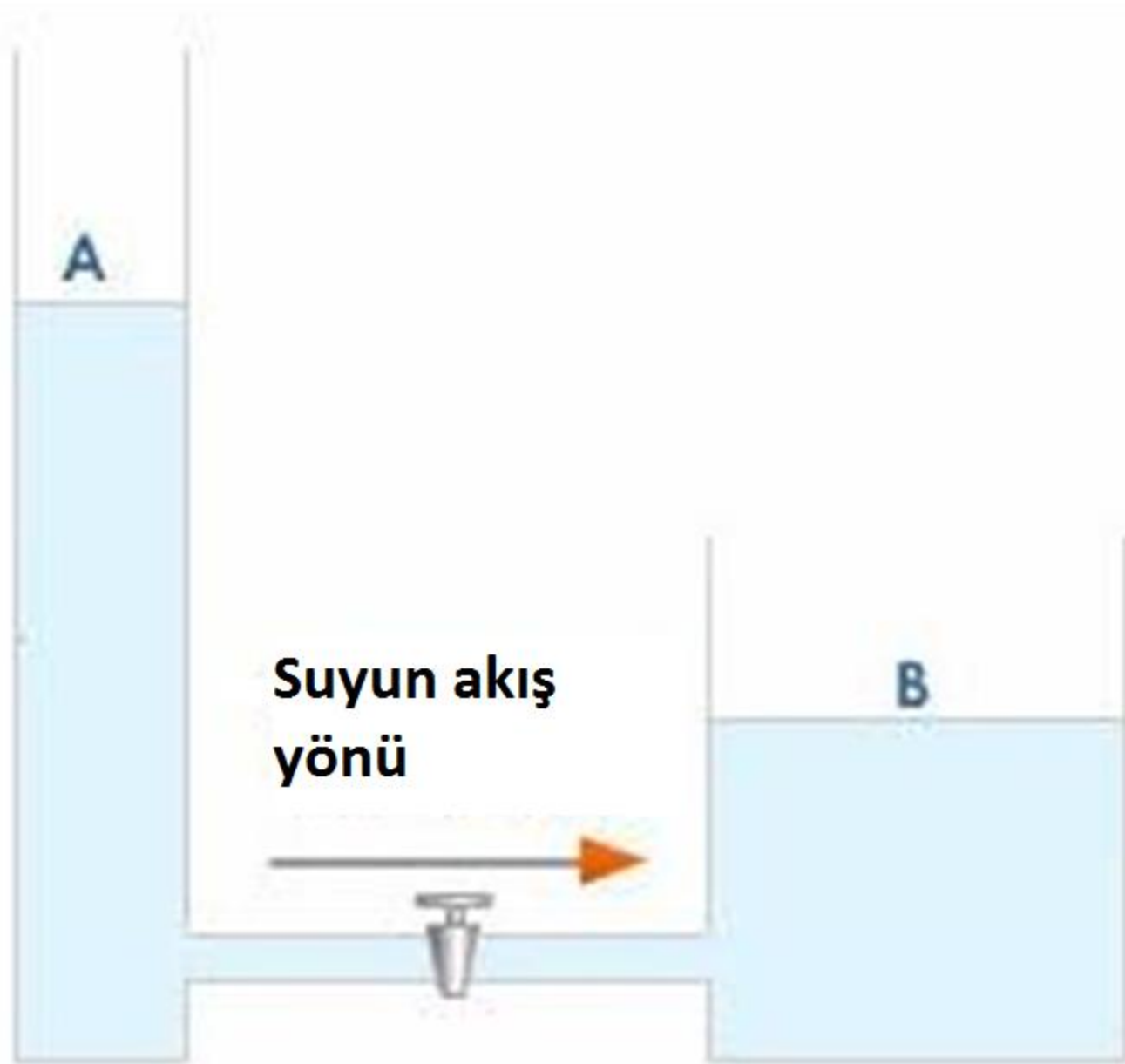


MEMBRAN POTANSİYELLERİ

Potansiyel fark: A ve B gibi birbirinden geçirgen olmayan bir zarla ayrılmış iki farklı nokta düşünelim. A noktasındaki elektron sayısı, B noktasındaki elektron sayısından fazla olsun. Bu durumda A noktasındaki yükler, B noktasına göre bir potansiyel enerjiye sahiptirler. Bu iki noktanın elektriksel potansiyel enerjileri arasındaki farka "**potansiyel fark**" (**voltaj**) denir. Ölçü birimi **volt**'tur.

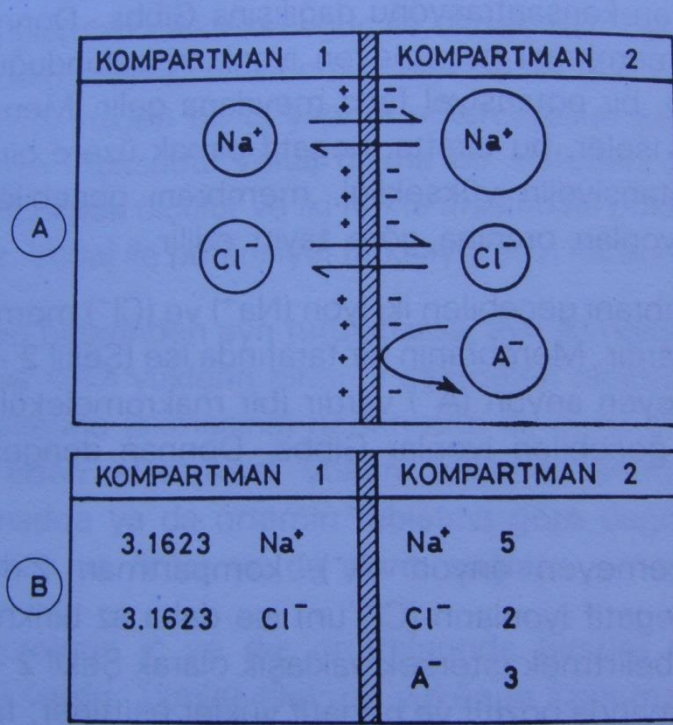
Bu potansiyel fark elektriksel bir güç doğurur (iş yapma potansiyeli). Bu iki nokta arasındaki engel kalkacak olursa A noktasındaki yükler B noktasına hareket ederler, buna da "**elektrik akımı**" denir.





Potansiyal fark oluşumu için başka bir örnek

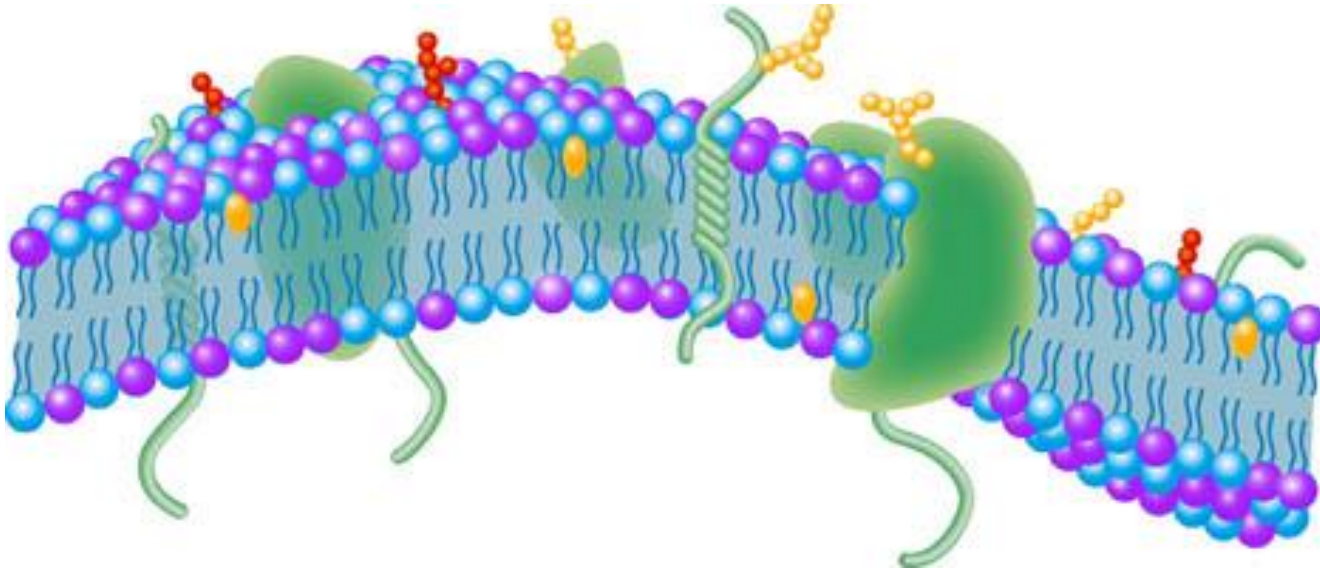
Gibbs-Donnan Dengesi



- Bir membranın iki tarafında membranı geçebilen ve geçemeyen iyonlar varsa ve membranı geçebilen iyonlar sadece pasif hareket edebiliyorsa, membranın iki yanında meydana gelecek iyon dağılımına **Gibbs-Donnan Dengesi** denir. Böyle bir dengede **membranı geçemeyen iyonların bulunduğu tarafta, iyonların elektrik yüküne göre bir potansiyel fark meydana gelir.**
 - Membranı geçemeyen anyon (A⁻), kompartman 2'de pozitif iyonların daha çok, negatif iyonların ise daha az birikmesine neden olur.
 - Bir kompartmandaki pozitif ve negatif yükler eşittirler fakat elektrik yükleri toplamı kompartman 1 ve 2'de aynı değildir.

❖ **Organizmada, hücrelerdeki iyon dağılımı da Gibbs-Donnan Dengesi prensibine uygun şekildedir.**

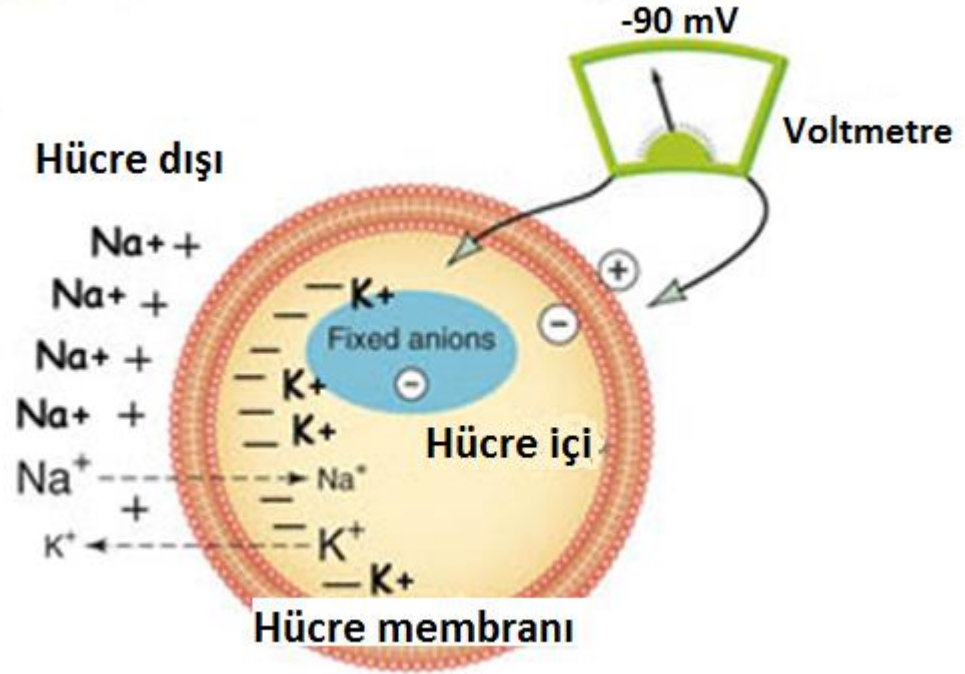
Hücre içindeki ve dışındaki yükleri birbirinden ayıran seçici geçirgen bariyer: Hücre zarı



- Hücre membranı lipidlerden yapılmıştır. Lipidler çok az yüklü tanecik taşırlar, elektrik akımına elverişli değildirler. Bu nedenle hücre zarı, hücre içindeki ve dışındaki yükler arasında bir '**sed**' oluşturur. Böylelikle (+) ve (-) yükler birbirinden ayrılmış olur ve bu yükler bakımından hücre içi ve dışı arasında bir '**potansiyel fark**' oluşur.

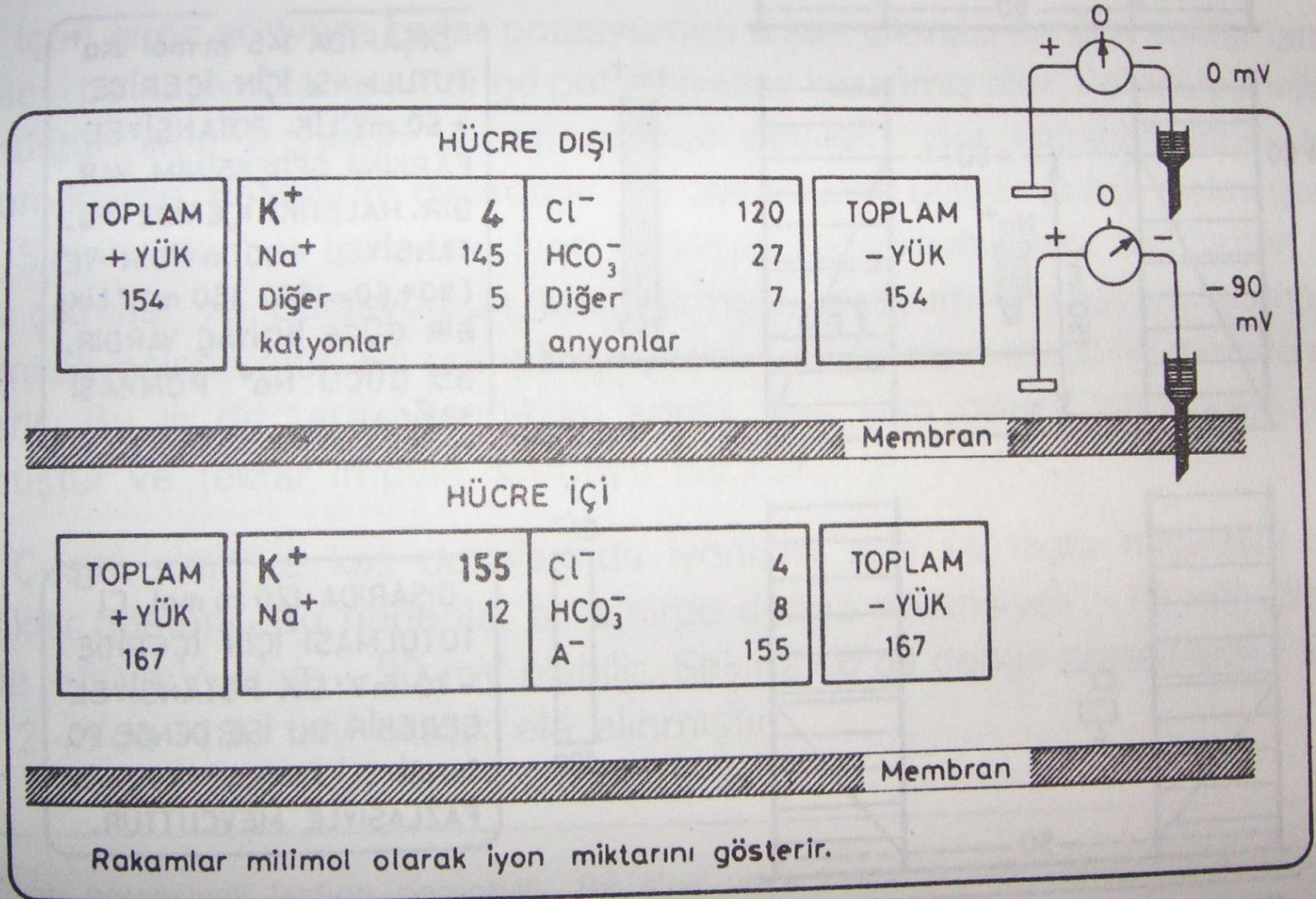
Hücre içi ve dışı arasındaki potansiyel fark: Denge potansiyeli (Dinlenim potansiyeli)

- **Hücre membranı Na^+ 'a karşı az geçirgendir.** K^+ 'a karşı ise Na^+ 'a göre 100 kat daha fazla geçirgendir.
- Hücre içinde, büyük oldukları için hücre zarını asla geçemeyen **negatif yüklü protein anyonlar** vardır. Bunlar negatif yüklerinden ötürü bol miktarda K^+ 'u hücre içinde tutarlar (K^+ hücre zarından rahat geçebildiği için).
- Membrandaki **Na^+/K^+ pompası** içeriye sızan Na^+ 'u sürekli dışarı pompalar.



- Tüm bu nedenlerle, dinlenimde bir hücrenin iç tarafı, dışa göre yaklaşık -90 mV daha negatif bir potansiyeldedir. Hücre içi ile dışı arasındaki -70 ile -90 mV arasında olan bu potansiyel farka **denge (dinlenim) potansiyeli** denir.
- Dinlenim durumundaki zar **polarize** durumdadır.

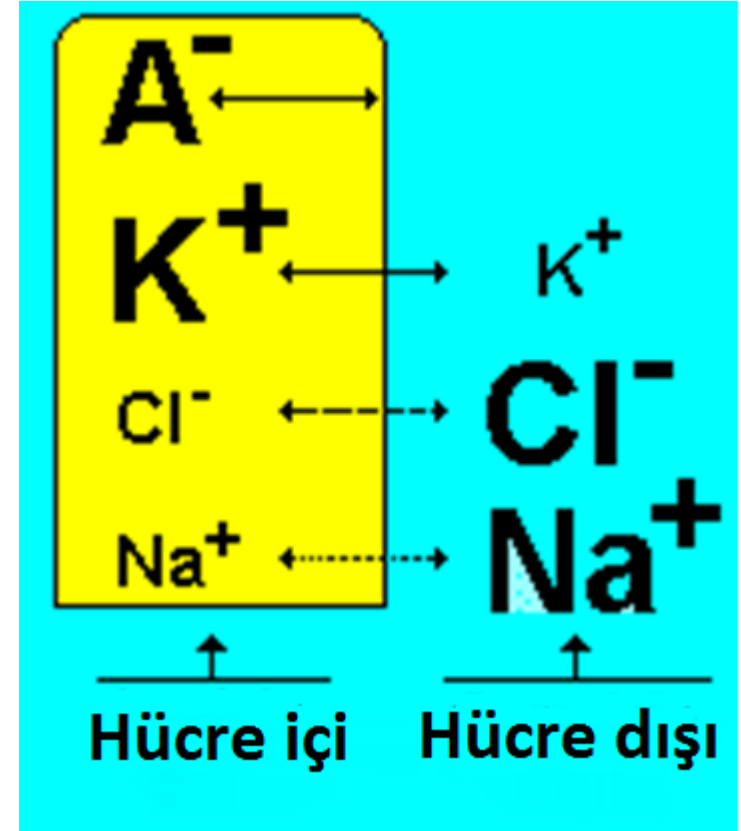
ŞEKİL 2-6. KAS HÜCRESİNİN İÇİNDE VE DIŞINDA İYONLARIN DAĞILIŞI VE İSTİRAHAT (DENGİ) POTANSİYELİ.



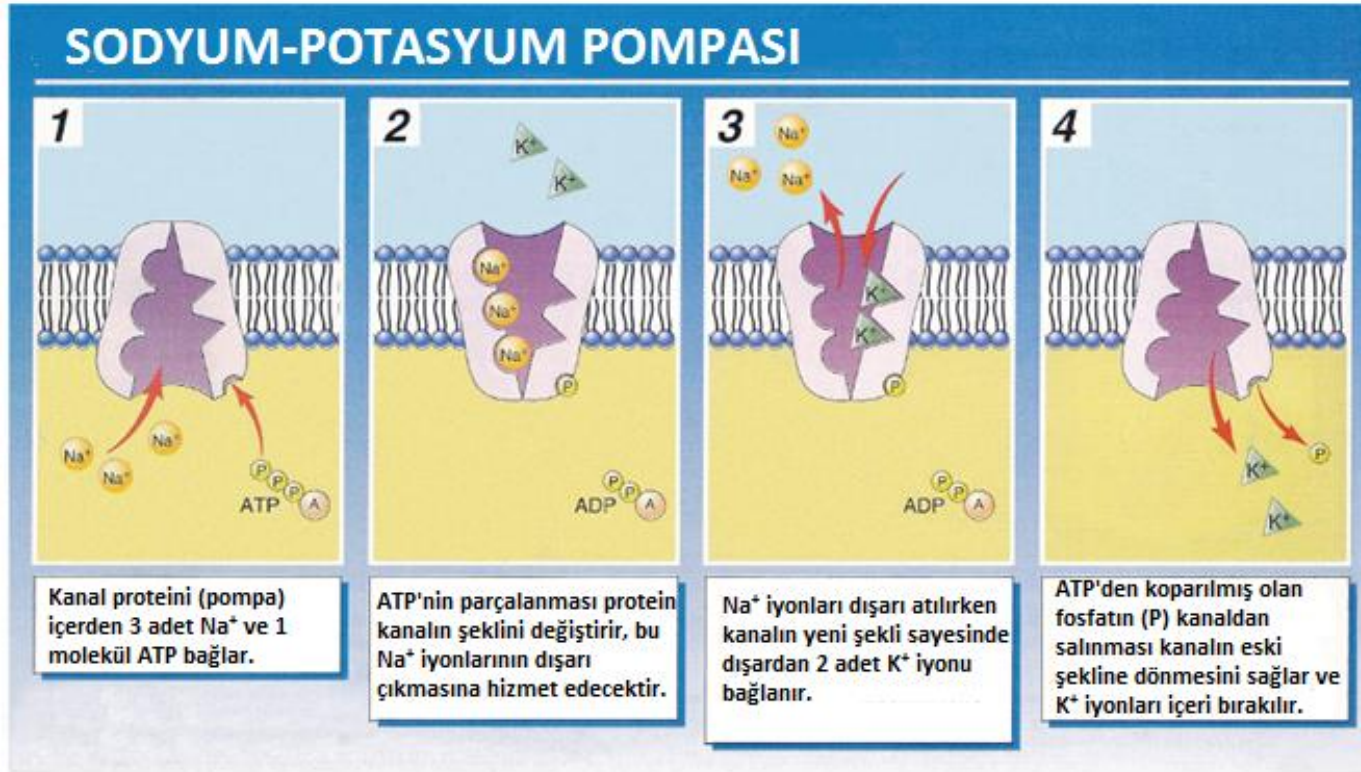
İyonlara alt değerler Schmidt ve Thews (1983)'den

Organizmada iyonların dağılımı

- Hücre dışı ortam Na^+ ve Cl^- iyonlarınca,
- Hücre içi ortam K^+ iyonlarınca zengindir.
- Hücre içinde ayrıca hücreyi terk edemeyen negatif yüklü anyonlar (A^-) vardır.



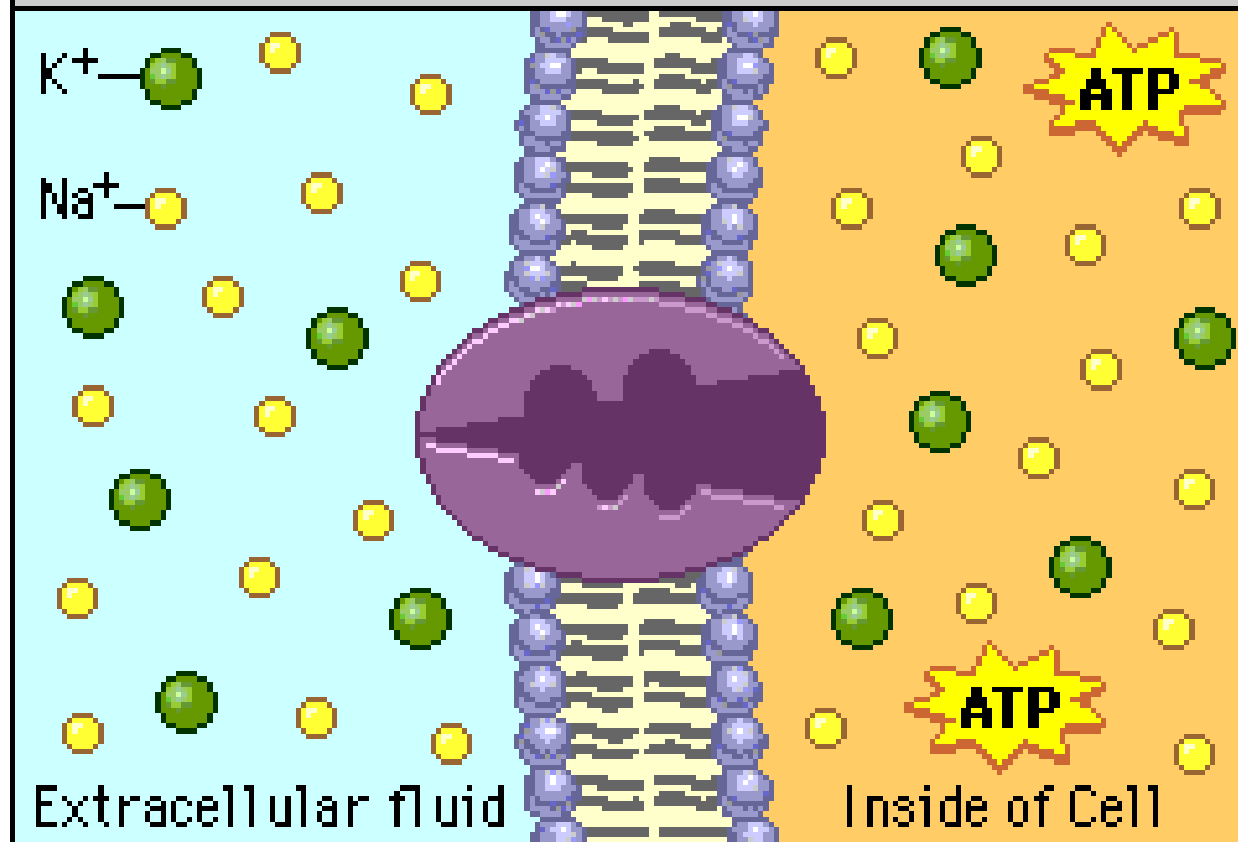
Na⁺/K⁺ pompası



- Hücrelerde sızma kanallarından devamlı dışarıdan içeri Na⁺, içerden dışarı ise K⁺ sızması söz konusudur.
- Pompa enerji (ATP) harcayarak **içerden dışarı 3 Na⁺**'a karşılık, **dışardan içeri 2 K⁺** pompalar.
- Böylece iyonların dışarıya göre daha negatif olduğu **denge potansiyeli durumu korunmuş olur.**

Na⁺/K⁺ pompası

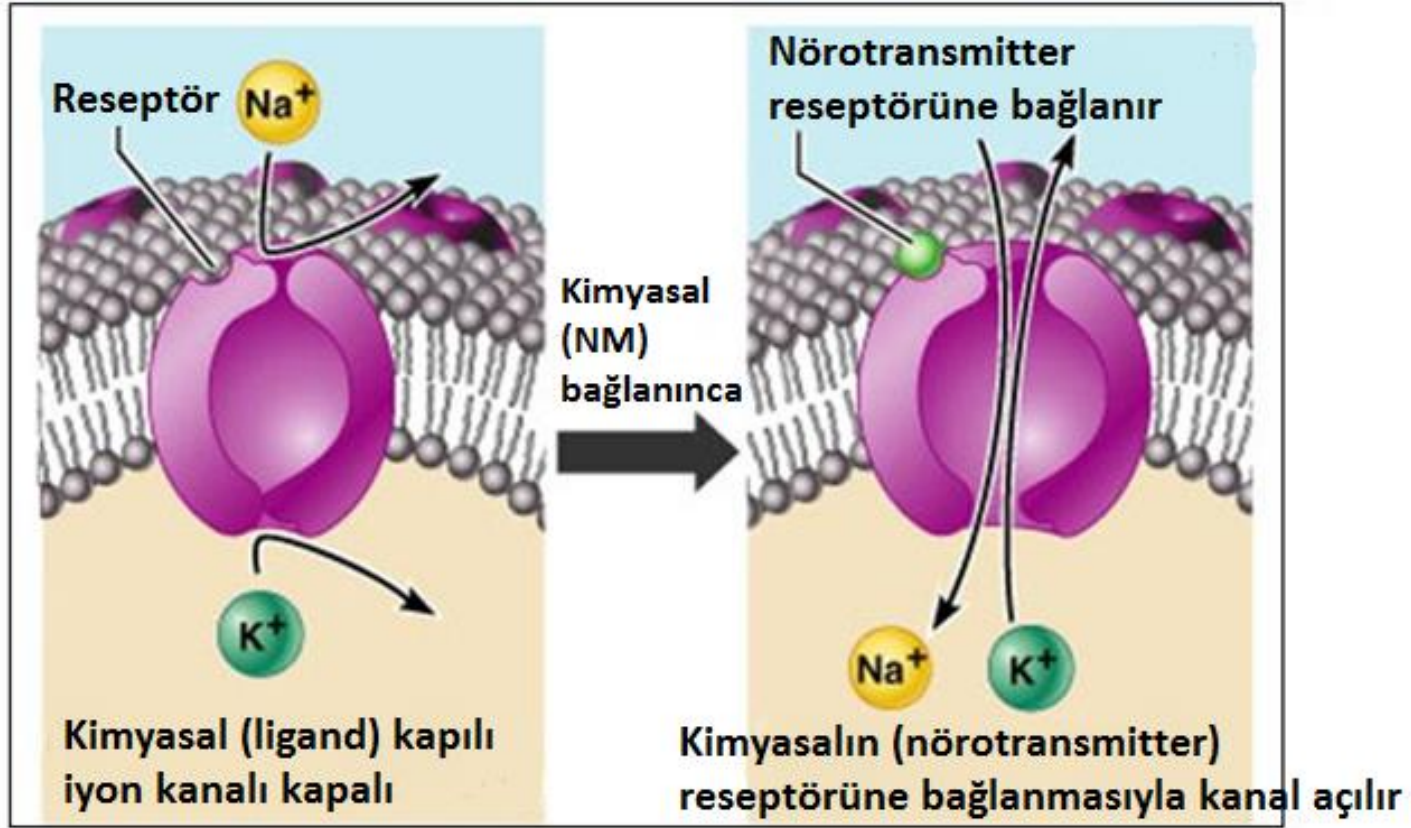
Step 1. Three Na⁺ ions bind to cytoplasmic high-affinity binding sites.



Hücre membranındaki iyon kanalları ve bunları kontrol eden kapılar

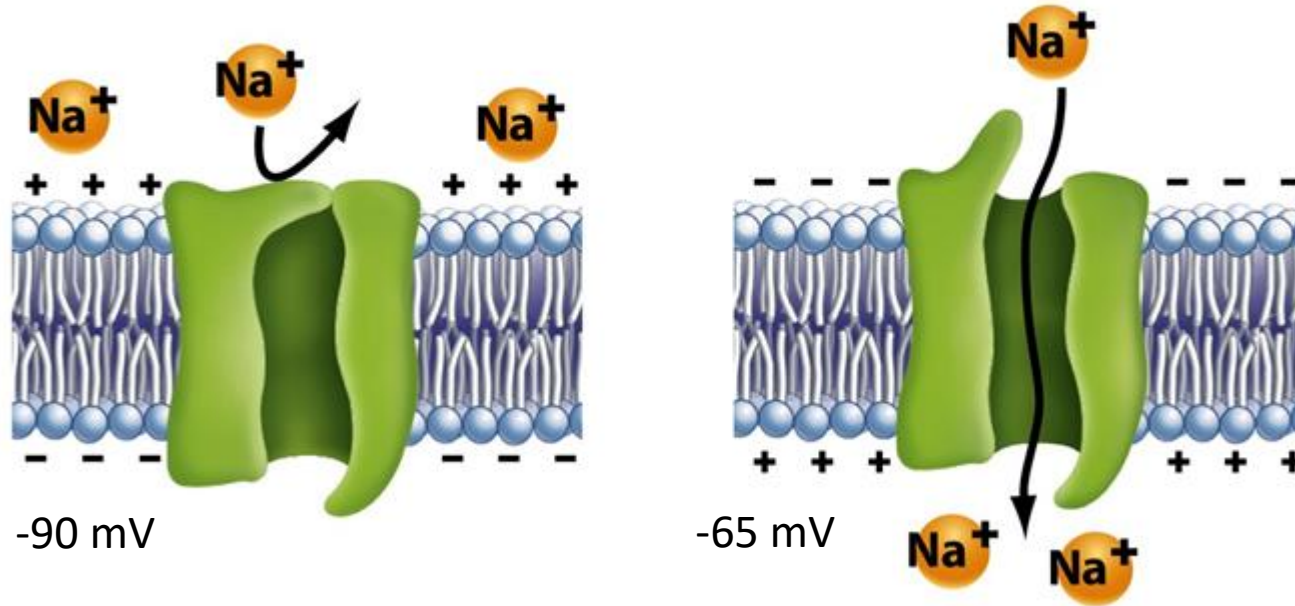
- **Voltaj-kapılı kanallar:** Membran potansiyeline göre açılıp kapanan kanallardır. Ör: Na^+ ve K^+ kanalları
- **Kimyasal (ligand) kapılı kanal:** Kendine özgü bir nörotransmittere bağlanınca açılan kanallardır. Ör: Sinaptik iletim
- **Mekanik kapılı kanal:** Reseptörlerin gerilme ve basınç gibi fiziksel olarak uyarılması sonucu açılabilen kanallardır. Ör: Bazı duysal sinir uçları
- **Pasif veya sızma kanalları:** Her zaman açık olan kapısız kanallardır. Ör: Dinlenimde açık olan Na^+ ve K^+ kanalları

Kimyasal (ligand) kapılı kanalların çalışma prensibi



- Nörotransmitter kanal üzerindeki reseptörüne bağlı olmadığında kapı kapalıdır
 - Na^+ hücre içine giremez, K^+ hücre dışına çıkamaz.
- Nörotransmitter reseptörüne bağlanınca kapı açılır
 - Na^+ hücreye girer, K^+ hücre dışına çıkar

Voltaj-kapılı kanalların çalışma prensibi



- Hücre içi ile dışı arasındaki potansiyel fark -90 mV iken voltaja duyarlı Na⁺ kapıları kapalıdır.
 - Na⁺ hücre içine giremez
- Hücre içinin negatifliği azalmaya başlayıp, önce 0 düzeyine sonra da daha pozitif değerlere kaydığında bu kanallar açılır.
 - Na⁺ hücre içine girebilir

Aksiyon potansiyeli

- Hücre aktif iken membran potansiyeli değişir ve bu potansiyel farkına da iş potansiyeli anlamında "**aksiyon potansiyeli**" denir.
- Hücreler birbirleriyle bu yolla haberleşirler. Sinirlerdeki aksiyon potansiyeline "**sinir impulsu**" da denir.
- Hücrenin uyarılması ile dinlenme (polarizasyon) dönemini takip eden 3 olay gerçekleşir:
 - **Depolarizasyon:** Membranın iç kısmı daha az negatif hale gelir (pozitifliğe doğru kayma)
 - **Repolarizasyon:** Membran eski dinlenme potansiyeline yani polarize durumuna geri döner
 - **Hiperpolarizasyon:** Membranın iç kısmı dinlenme potansiyeline göre daha negatif hale gelir

Aksiyon potansiyeli dönemleri

- **Dinlenim (polarizasyon)**

- Voltaj kapılı Na^+ ve K^+ kanalları kapalıdır.
- Sızma kanallarından sınırlı miktarda Na^+ ve K^+ sızmaktadır.
- Hücre içi negatiftir.

- **Depolarizasyon**

- Hücre uyarıldığı zaman Na^+ karşı geçirgenliği artar ve membran potansiyeli yükselmeye başlar. Bu ise voltaja duyarlı sodyum kanallarını açmaya başlar. Membran potansiyeli -65/-55 gibi kritik bir değere yükseldiğinde (kritik depolarizasyon potansiyeli) büyük miktarda Na^+ kanalları açılır ve Na^+ 'un içeri girmesiyle depolarizasyon gerçekleşir.
- Hücre içi pozitif döner.

- **Repolarizasyon**

- Uç potansiyele ulaştıktan sonra hücre içine Na^+ girişi durur (Na^+ kanalları inaktif hale gelir).
- Voltaj-kapılı K^+ kanalları açılır ve K^+ hücre dışına çıkmaya başlar.
- Hücre içi tekrar negatifleşir, denge potansiyeline (-90 mV) dönülür.

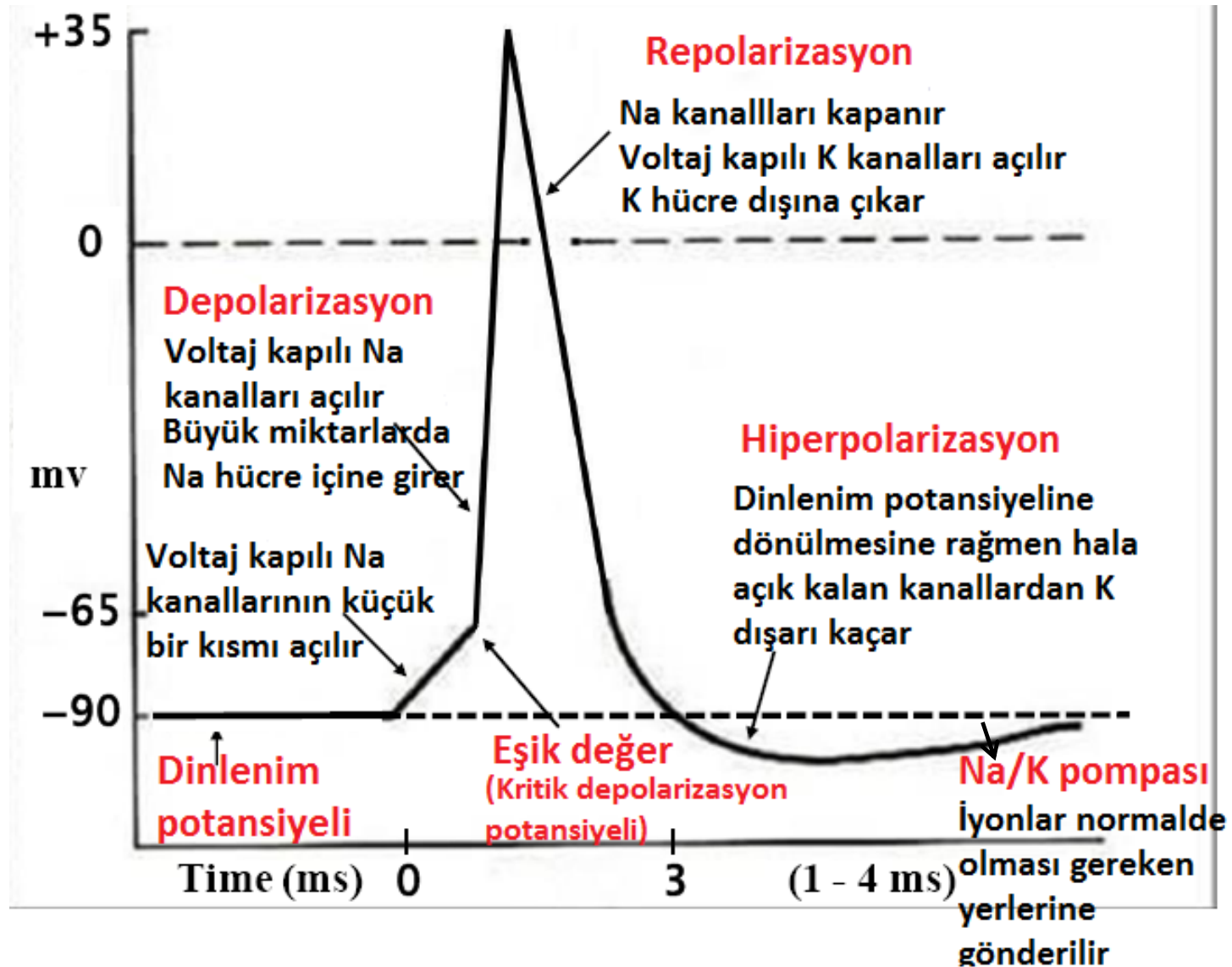
- **Hiperpolarizasyon**

- Denge potansiyeline dönüldüğü halde, hala açık olan K^+ kanallarından hücre dışına K^+ kaçar.
- Fazla K^+ kaybı membranın hiperpolarizasyonuna (hücre içinin dinlenme potansiyeline göre daha negatif olmasına) sebep olur.
- Hücrenin bu aşamada uyarılması çok zordur.

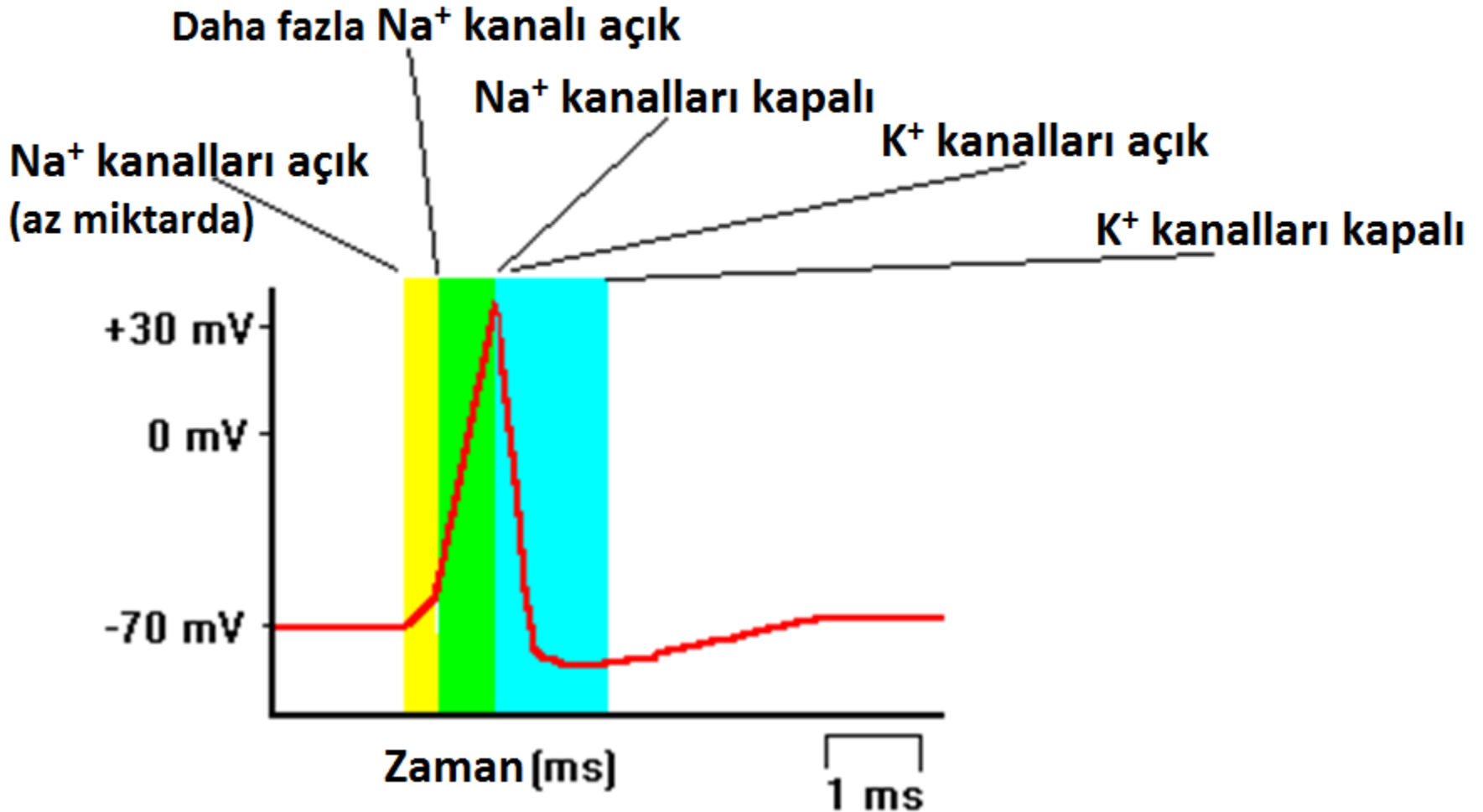
- **Na^+/K^+ pompası**

- Hücre denge potansiyeline dönmüştür fakat iyonlar olması gereken yerlerde değildir (Na^+ içerdedir, K^+ dışarda)
- Pompa ile iyonlar olması gereken yerlerine geri gönderilirler.
- Hücre tam olarak dinlenme durumuna döner.

Aksiyon potansiyeli dönemleri



Aksiyon potansiyelinin oluşumu esnasında iyon kanallarının genel durumları



Na⁺ kanalı kapısının çeşitleri ve buna göre Na⁺ kanallarının durumları

- Kapılı Na⁺ kanallarında voltaj tarafından kontrol edilen 2 farklı kapı bulunur:

- Aktivasyon kapıları
- Inaktivasyon kapıları

- Dinlenimde;**

- Na⁺ aktivasyon kapıları kapalı, inaktivasyon kapıları açık
(Na⁺ kapıları kapalı)

- Depolarizasyonda**

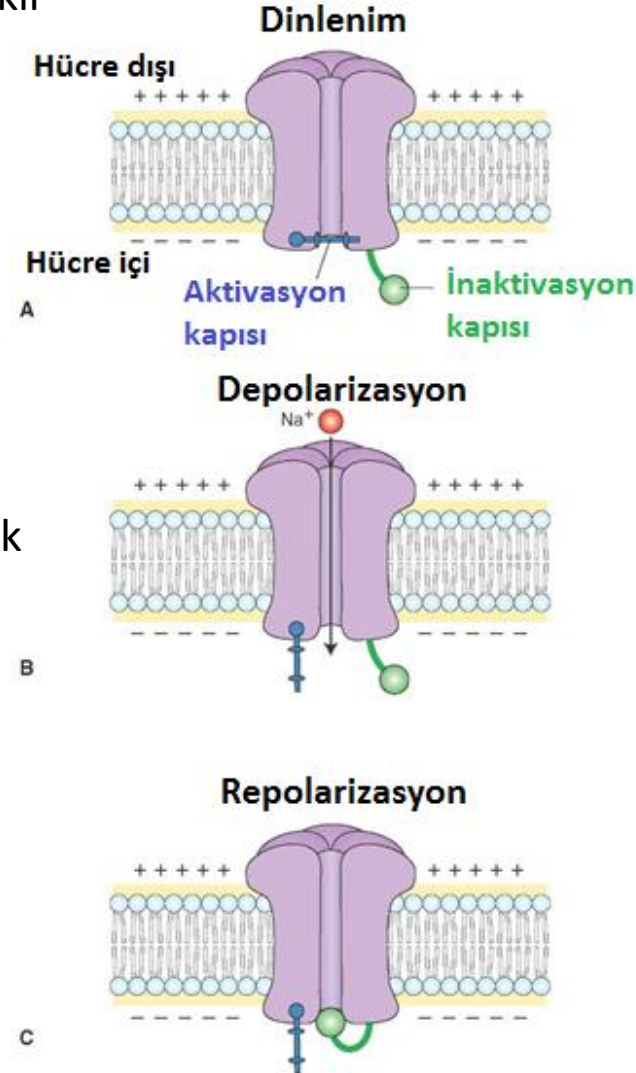
- Na⁺ aktivasyon kapıları açık, inaktivasyon kapıları da açık
(Na⁺ kapıları açık)

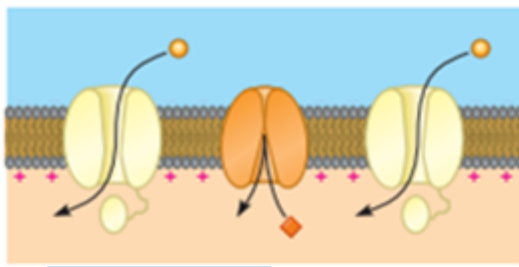
- Repolarizasyonda**

- Na⁺ aktivasyon kapıları açık, inaktivasyon kapıları kapalı
(Na⁺ kapıları inaktif)

- Hiperpolarizasyon ve dinlenimde**

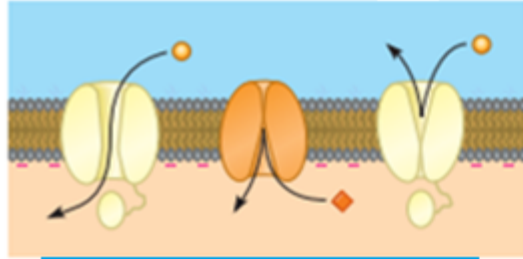
- Na⁺ aktivasyon kapıları kapalı, inaktivasyon kapıları açıktır
(Na⁺ kapıları kapalı)





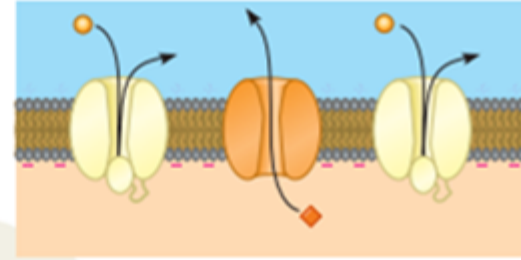
3 Depolarizasyon

Kritik depolarizasyon eşiğinin aşılması daha fazla Na^+ kanalının açılmasına sebep olur ve hücre içi hücre dışına göre daha pozitif hale gelir. Buna depolarizasyon denir.



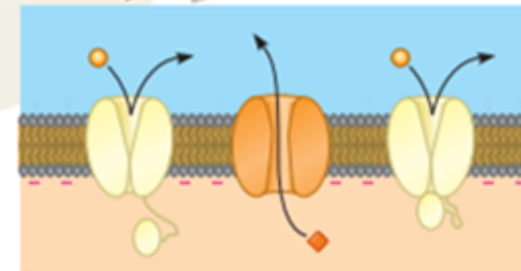
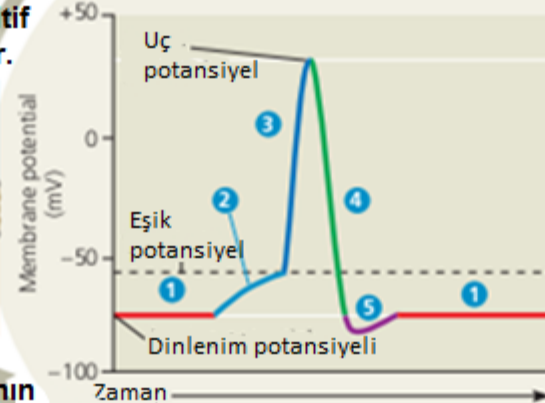
2 Hücresinin uyarılması

Uyarı Na^+ kanallarının küçük bir kısmının aktivasyon kapılarını açar ve bu membran potansiyelini kritik depolarizasyon eşiğine yükseltir.



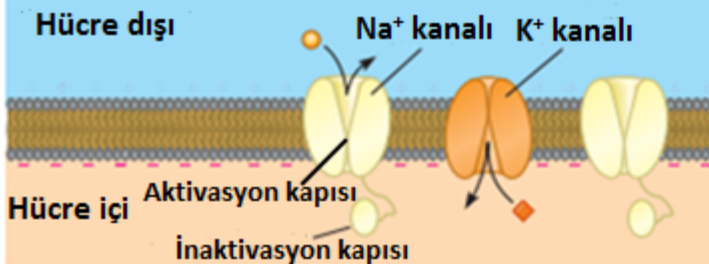
4 Repolarizasyon

Na^+ kanallarının inaktivasyonu kanalları kapanır, Na^+ kanalları inaktif olur ve aktivasyon kapıları açık olduğu halde içeri Na^+ girişi durur. K^+ kanalları ise açılır, K^+ 'un dışarı çıkışı hücre içini tekrar negatif yapar



5 Hiperpolarizasyon

Na^+ kanallarının inaktivasyonu kapıları açılır, aktivasyon kapıları kapanır ve Na^+ kanalları tekrar kapalı hale gelir. Fakat bir kısım K^+ kanalı hala açıktır ve dışarı çıkan fazla K^+ hücre içini daha negatif hale getirir. K^+ kanallarının kapanması ve Na^+/K^+ pompasının devreye girmesi ile hücre dinlenme durumuna döner.

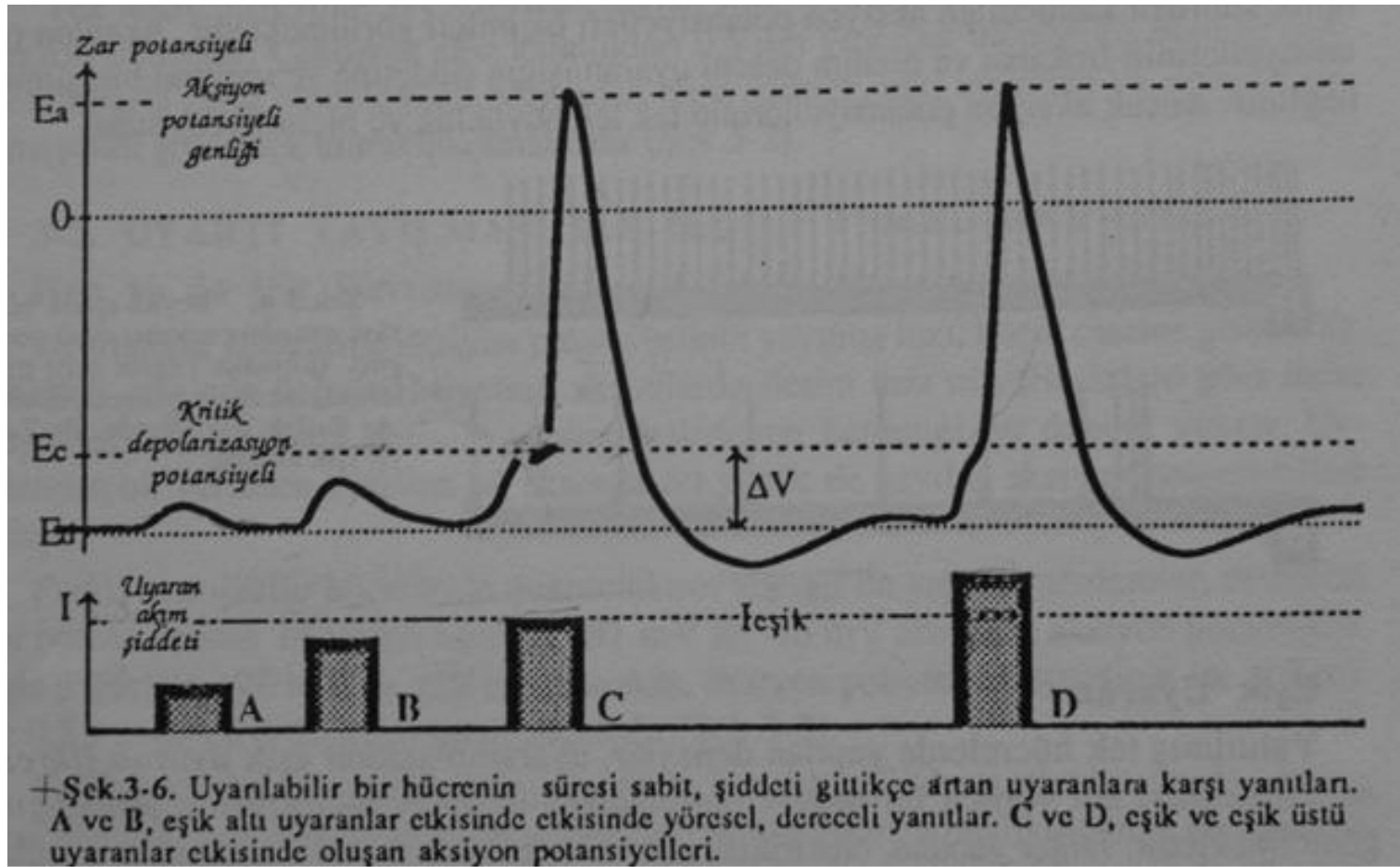


1 Dinlenme

Na^+ kanallarının aktivasyon kapıları kapalı, inaktivasyon kapıları açık, K^+ kanalları da kapalı, dolayısıyla voltaj-kapılı Na^+ ve K^+ kanalları kapalı, sadece sızma kanalları (burada gösterilmemiş) açık

Eşik Değer ve Ya Hep-ya Hiç Yasası

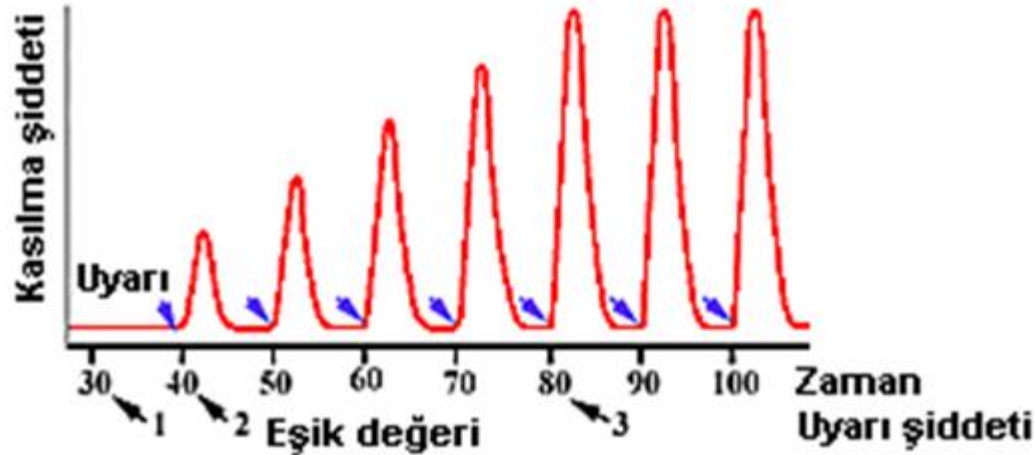
- Bir hücrede aksiyon potansiyeli oluşturabilen en küçük uyarı şiddetine **eşik değer (reobaz)** denir. Bu değer genelde membran potansiyelini **-65 mV** düzeyine getiren değerdir.
- Bir hücreyi eşik değerden daha az şiddetteki bir uyarı ile uyarırsak, sinir bu uyarıya cevap vermez (**Hiç**).
- Eşik değerde bir uyarı ile uyarırsak cevap verir ve aksiyon potansiyeli oluşur.
- Eşik değerden daha yüksek bir uyarı ile uyarırsak hep aynı cevap oluşur yani aksiyon potansiyelinin yüksekliği artmaz (**Hep**). Buna **"ya hep-ya hiç"** (**hep ya da hiç**) yasası denir.
- **Tek bir sinir teli, tek bir kas teli ve kalp kası bütünüyle** bu kurala uyar.



Yukarıdaki şekilde **A** ve **B** uyarıları eşik değerin altında oldukları için zarda aksiyon potansiyeli oluşturamamışlardır fakat çok az sayıda Na^+ kanalının açılmasını sağlayabildiklerinden zarda **akut yerel potansiyellere (akut eşik altı potansiyeller)** neden olmuşlardır. Uyarının şiddeti **eşik değere (C)** ulaştığında zarda daha fazla sayıda açılan Na^+ kanalları membran potansiyelini pozitif değerlere kaydardıklarından pozitif geri bildirim ile daha çok voltaja duyarlı Na^+ kanalının açılmasını sağlayacak ve bu da zarı depolarize ederek **aksiyon potansiyeli** oluşturacaktır. Eşik değerden daha yüksek değerde (**D**) bir uyarı verildiğinde ise aynı şiddette bir aksiyon akımı oluşacaktır (**ya hep-ya hiç yasası**).

Merdiven Olayı

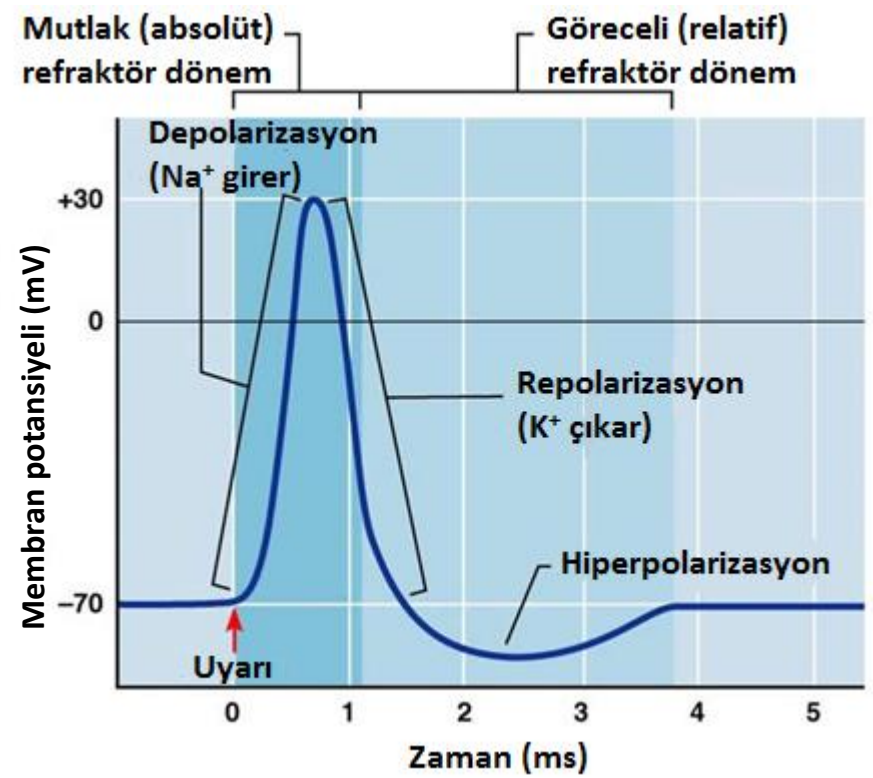
- Birçok sinir telinin bir araya gelmesiyle meydana gelmiş bir **sinir kordonu** veya birçok kas telinden (hücrelerinden) meydana gelmiş bir **kas kitlesi** hep ya da hiç yasasına uymaz. Çünkü her sinir ve kas telinin uyarılma eşiği aynı değildir. Belirli bir şiddetteki akım önce kolay uyarılabilen sinir ve kas tellerini uyarır, eşik değeri daha yüksek lifleri uyaramaz. Elektrik akımının şiddeti arttırıldıkça uyarılabilen liflerin sayısı artar ve reaksiyon daha kuvvetli olur. Nihayet uyarma şiddeti bütün lifleri uyarabilecek düzeye ulaşınca bütün sinir ve kas telleri uyarılır ve maksimal reaksiyon elde edilir. Bundan sonra uyarmanın şiddeti arttırılsa da reaksiyon şiddeti aynı kalır. Bu olaya "**merdiven olayı**" denir.



Refraktör Dönem

Bir hücrenin uyarıldığı esnada genel olarak ikinci bir uyarana kapalı olduğu ve yanıt oluşturamadığı döneme **refraktör dönem** denir. Refraktör dönem ikiye ayrılır:

- **Mutlak (absolüt) refraktör dönem**
- **Göreceli (relatif) refraktör dönem**



➤ **Mutlak (absolüt) refraktör period:** Hücre gelen uyarılara (ne kadar güçlü olursa olsun) cevap vermez.

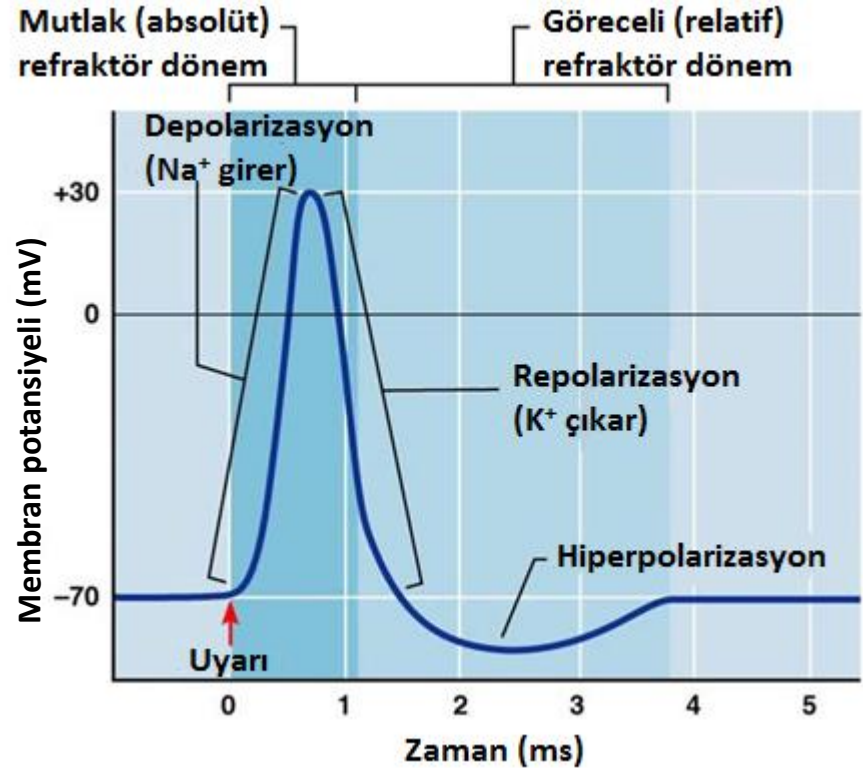
- Depolarizasyonunun tamamı ve repolarizasyonun yaklaşık ilk 1/3'lük kısmını kapsar.
- Bu dönemde Na^+ kanalları **'inaktive'** haldedir. İnaktive durumdaki Na^+ kanalları **'açılabilir' değildirler**. Uyarıya cevap olarak açılabilmeleri için tekrar (dinlenimdeki gibi) **'kapalı'** duruma gelmeleri gerekir.
- Mutlak refraktör dönem;
 - Nöronun yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturmasını engeller.
 - Her bir aksiyon potansiyelinin ayrı olarak şekillenmesini sağlar.
 - Sinirsel uyarıların tek bir yöne doğru oluşmalarını garantiler.

Refraktör dönem

➤ Göreceli (relatif) refraktör dönem:

Hücre normalden daha güçlü bir uyarı ile uyarıldığı zaman aksiyon potansiyeli oluşturabilir.

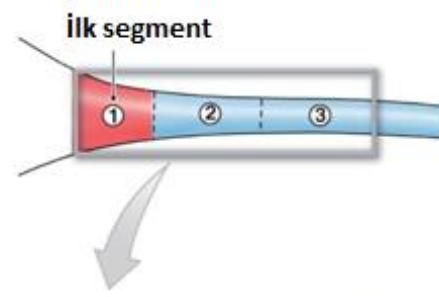
- Na^+ kanallarından bir kısmı '**kapalı**' duruma geçmiş olduğundan açılabilir durumdadırlar.
- Bu dönem tüm Na^+ kanalları dinlenimdeki durumlarına dönene kadar devam eder.
- Bu dönemde K^+ kanallarının da halen açık olması hücrenin uyarılabilirliğini zorlaştıran diğer bir unsurdur.



❖ Hücrenin uyarılabilirliğinin en yüksek olduğu dönem **dinlenim dönemi**dir.

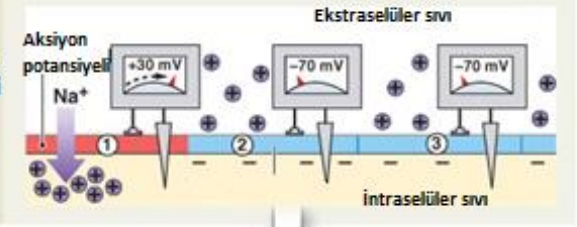
Sinir Lifi Boyunca Aksiyon Potansiyelinin Yayılması

- Na^+ iyonlarının hücre içersine geçişi akson membranının çok ufak bir bölgesinde depolarizasyona yol açar.
- İçeri giren pozitif yükler bitişik bölgedeki negatif alana doğru giderek buranın voltajını eşik değer üzerine yükseltir ve bu bölgedeki Na^+ kapılarının da açılmasını sağlar. Böylece aksiyon akımı (impuls) **'iyonik akımlar'** şeklinde zar boyunca yayılır.
- Na^+ iyonları arka kısımdaki negatif (repolarize olduğu için) bölgeye de yayılma eğilimindedir fakat o bölge refraktör dönemde olduğundan tekrar uyarılamaz. Bu sayede aksiyon akımı yani impuls nöron aksonu boyunca tek bir yönde ilerlemiş olur.



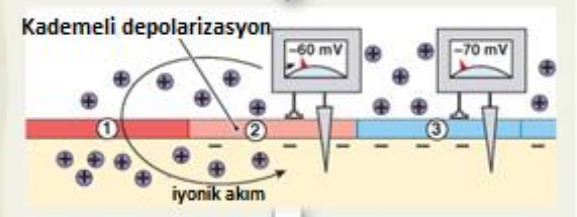
Step 1

Uyarının gelmesiyle birlikte 1. segmentte aksiyon potansiyeli şekillenir ve burada hücre içi ile dışı arasındaki potansiyel fark $+30 \text{ mV}$ 'a yükselir.



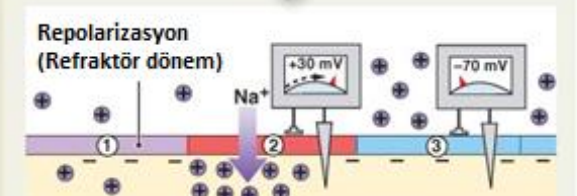
Step 2

1. segmentte içeri giren Na^+ iyonları, hızla 2. segmentteki negatif alana doğru yayılır ve buranın potansiyelini kritik depolarizasyon eşikğine yükseltirler.



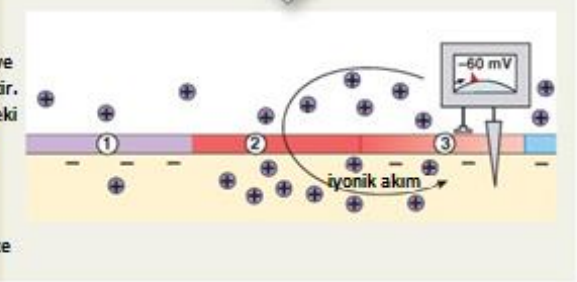
Step 3

2. segmentte Na^+ kapıları açılır ve depolarizasyon şekillenir, bu esnada 1. segment repolarize olmaktadır.

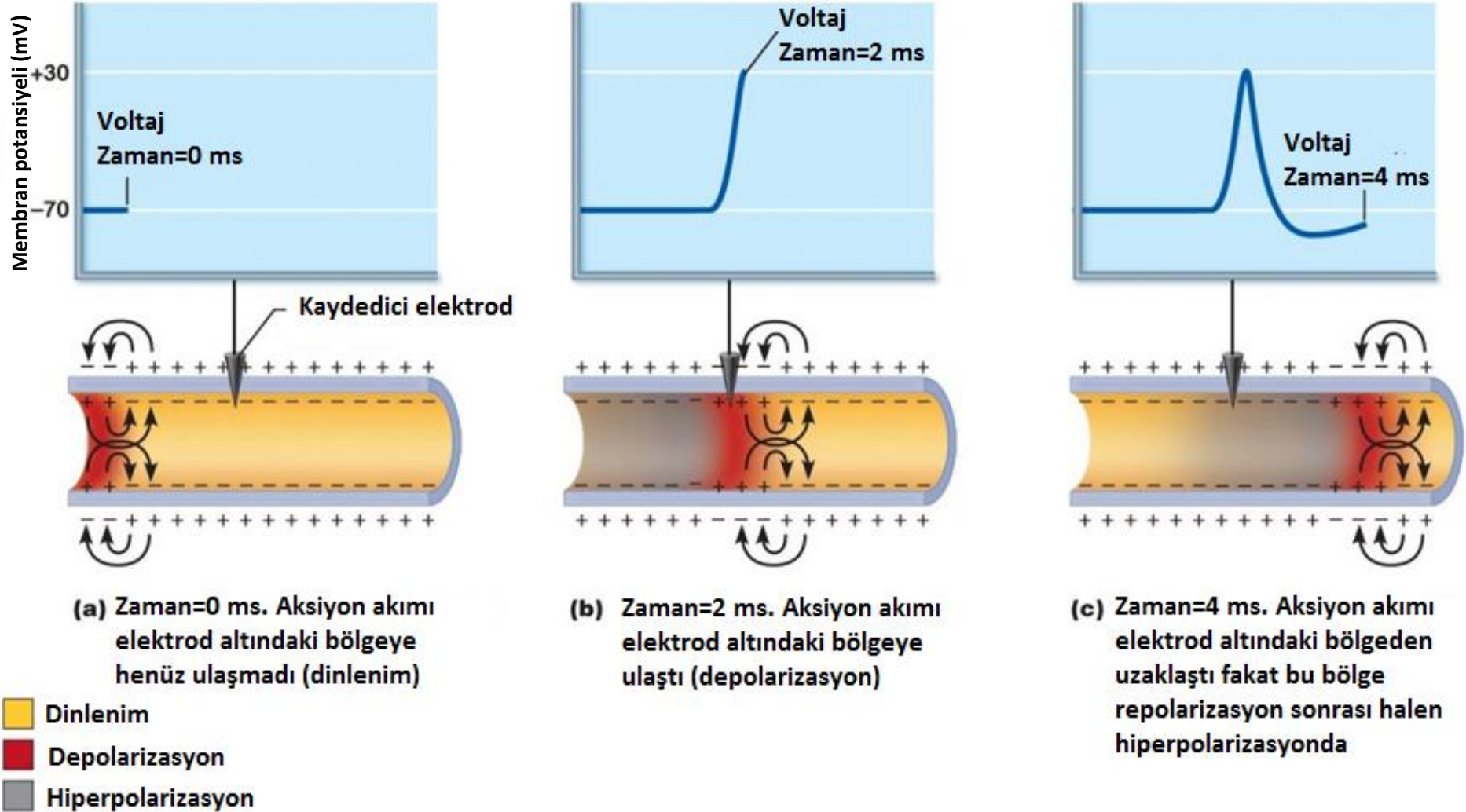


Step 4

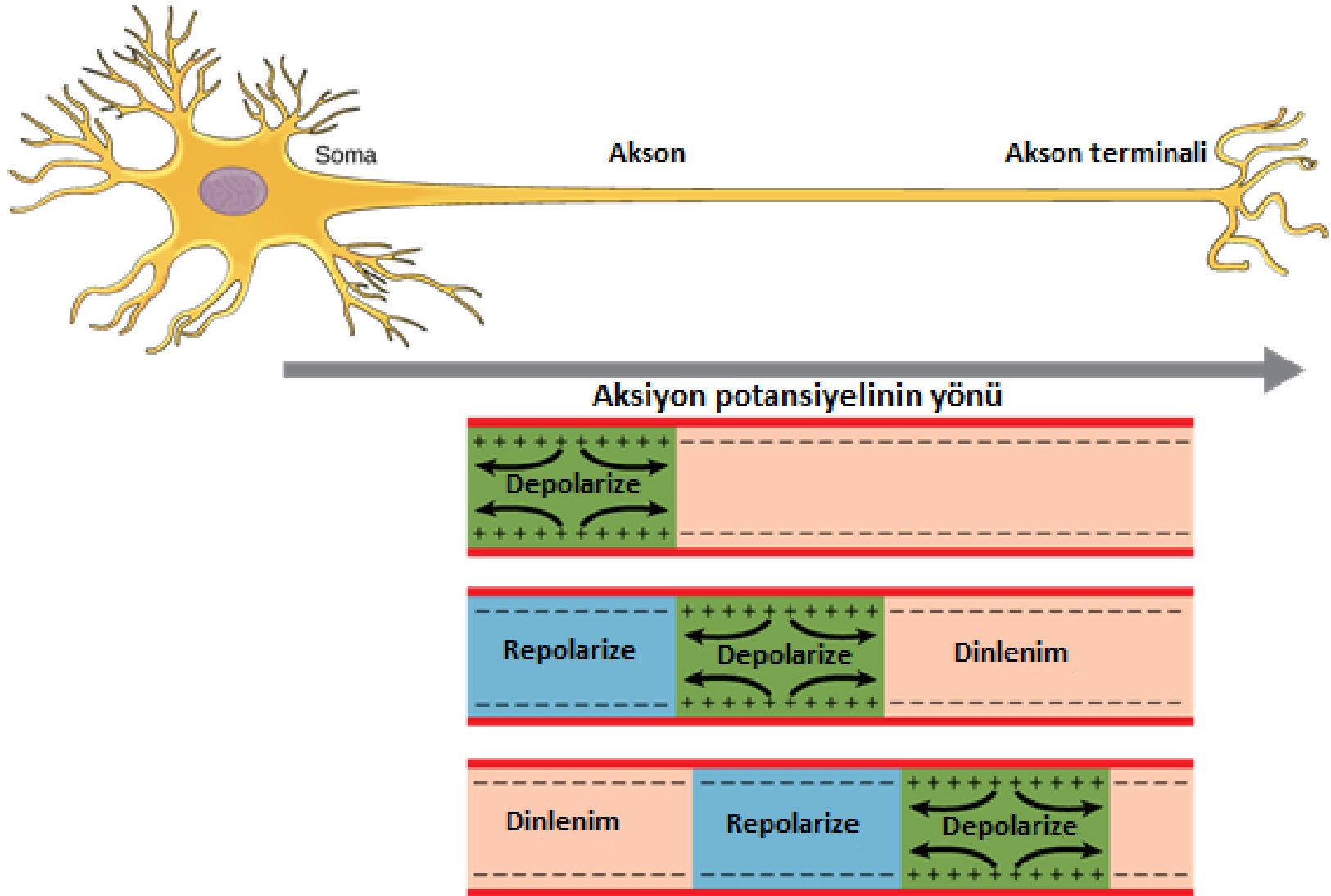
2. segmentte içeri giren Na^+ iyonları, 3. segmentteki negatif alana doğru yayılır ve buranın potansiyelini eşik değere yükseltir. Na^+ iyonları repolarize olan 1. segmentteki negatif alana doğru da hareket ederler fakat burası mutlak refraktör dönemde olup Na^+ kapıları inaktive olduğundan tekrar depolarizasyon gerçekleşmez. Böylece aksiyon akımı geriye değil sadece ileriye doğru yayılmış olur.



Sinir Lifi Boyunca Aksiyon Potansiyelinin Yayılması



Sinir Lifi Boyunca Aksiyon Potansiyelinin Yayılması



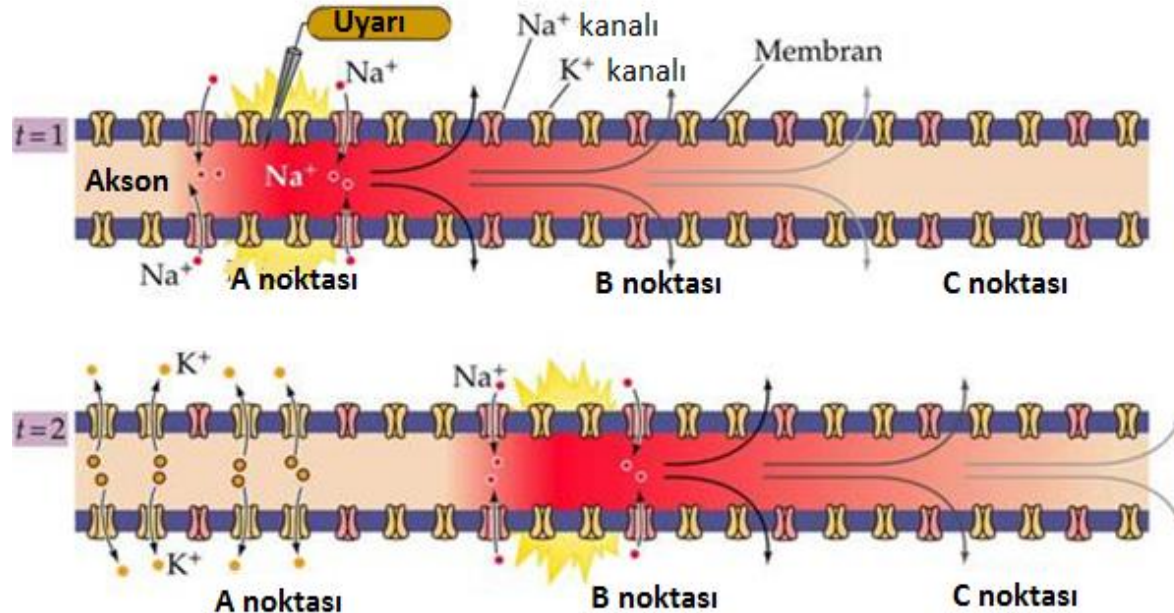
Sinir Lifi Boyunca Aksiyon Potansiyelinin Yayılması

Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri

- Nöronların büyük bir kısmı miyelinli iken bir kısmı ise miyelinsizdir.

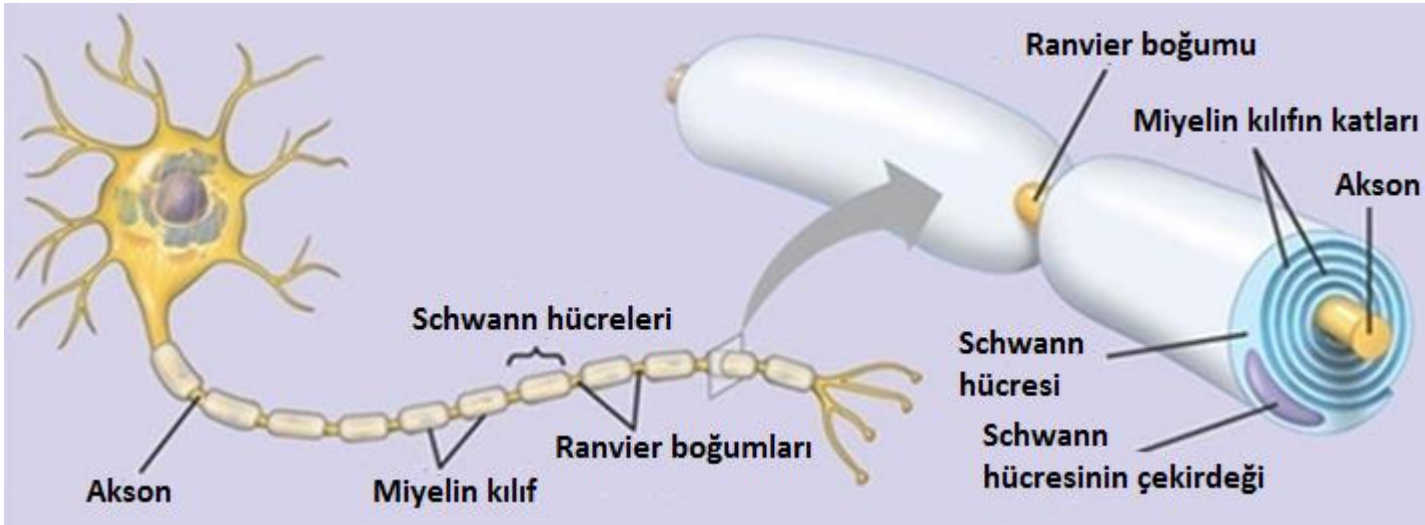
1. Miyelinsiz lifler:

- Akson her noktasında ekstraselüler sıvı ile temastadır.
- İmpuls iyonik akımlar şeklinde iletilir.
- İleti daha yavaştır.



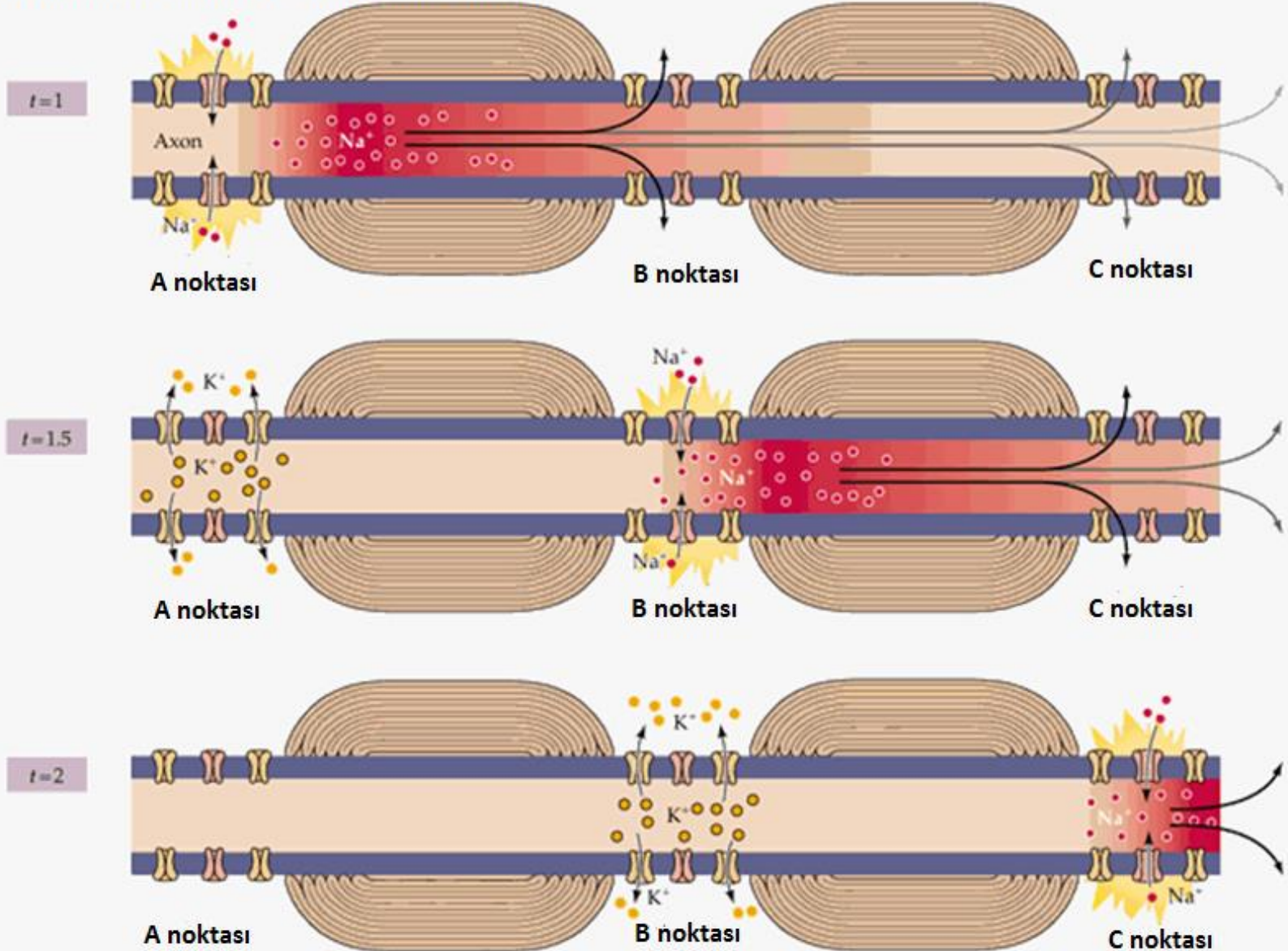
2. Miyelinli lifler:

- Periferik sinir sisteminde miyelin kılıf aksonun etrafında bulunan **Shwann hücreleri** tarafından oluşturulur (Merkezi sinir sisteminde ise **oligodendrositlerce** oluşturulur).
- Schwann hücreleri yalıtandırılar, bu nedenle zardan iyon akımını yaklaşık 5000 kat düşürürler.
- Akson boyunca yan yana iki Schwann hücresi arasında, zardan iyonların kolayca akabileceği izole edilmemiş, sadece 2-3 mikrometre uzunluğunda küçük bir alan kalır. Bu alana **Ranvier boğumu** denir. Bu nedenle aksiyon akımları sadece boğumlarda oluşabilir. Aksiyon potansiyeli bir boğumdan diğerine iletilir ki buna **sıçrayıcı ileti** denir. **Bu ise impulsun lif boyunca iletim hızını arttırır.**

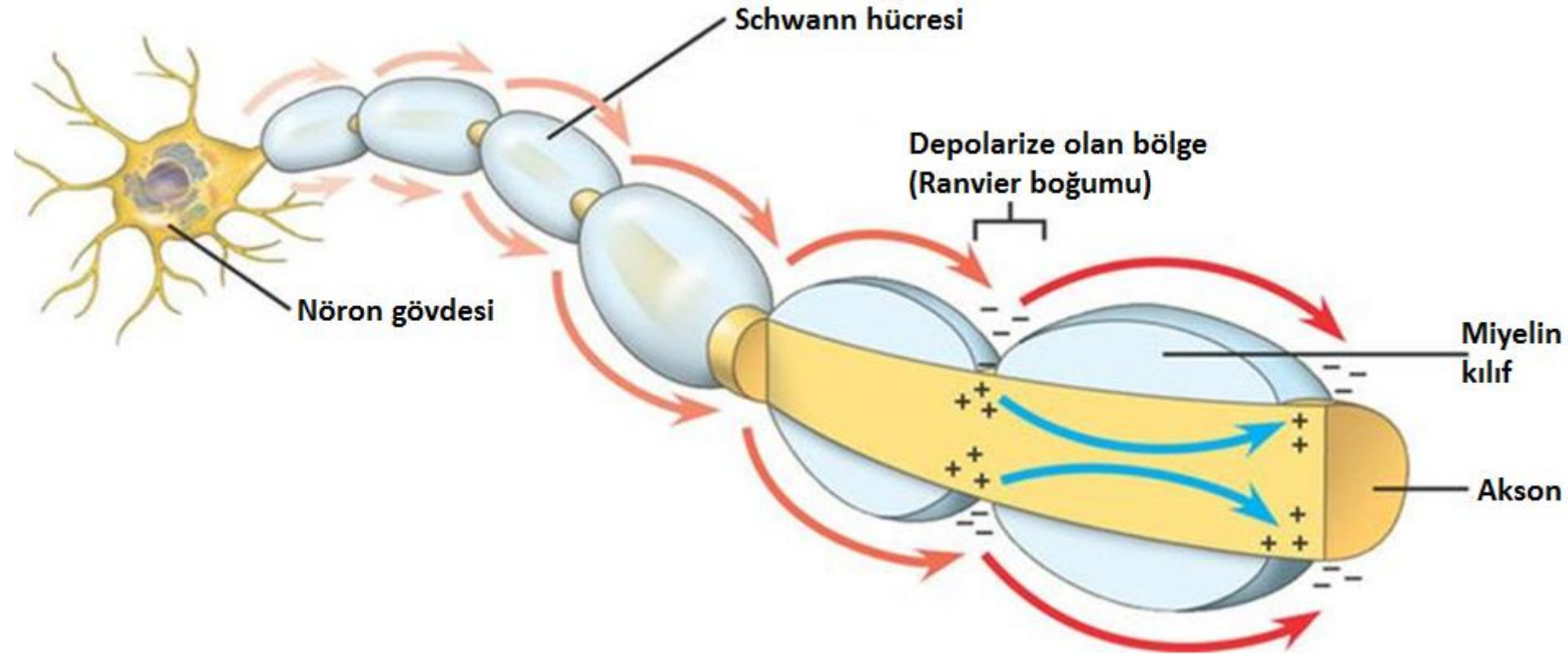


Miyelinli aksonda sıçrayan ileti

Miyelinli liflerde aksiyon potansiyelinin yayılması



Miyelinli aksonda sıçrayan ileti



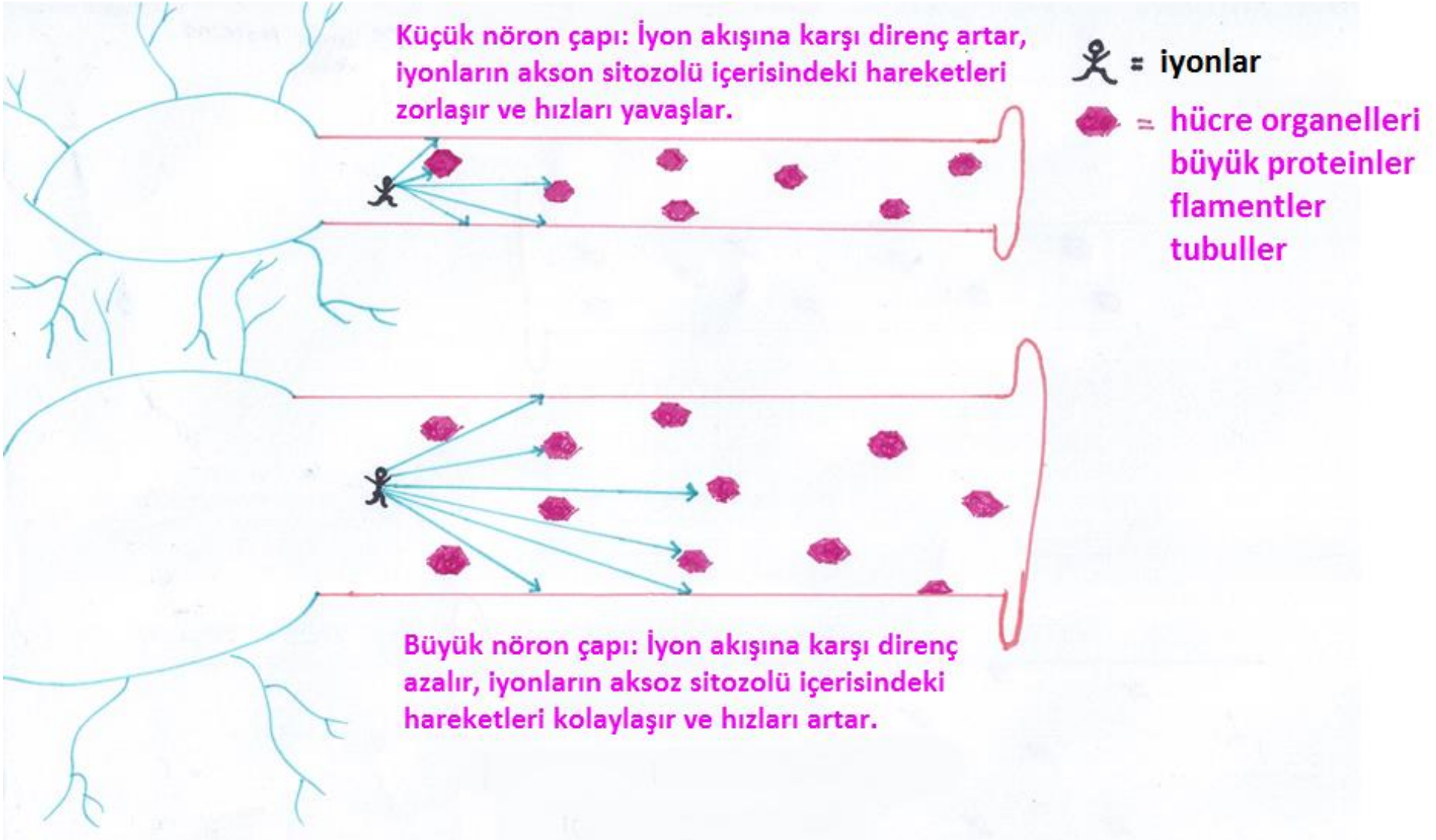
Sıçrayıcı ileti iki nedenle değerlidir:

1. Depolarizasyon sürecinin sinir lifi boyunca uzun aralarla atlaması miyelinli liflerde **iletim hızını 5-50 kat arttırır.**
2. **Aksonda enerjinin korunmasını sağlar,** çünkü sadece ranvier boğumlarını depolarize ederek normalde gerekli olabilecek iyon kaybını belki de 100 kat azaltır. Buna bağlı olarak zarın iki tarafındaki Na^+ ve K^+ konsantrasyon farkını yeniden sağlamak için pompa tarafından daha az enerji harcanmış olur.

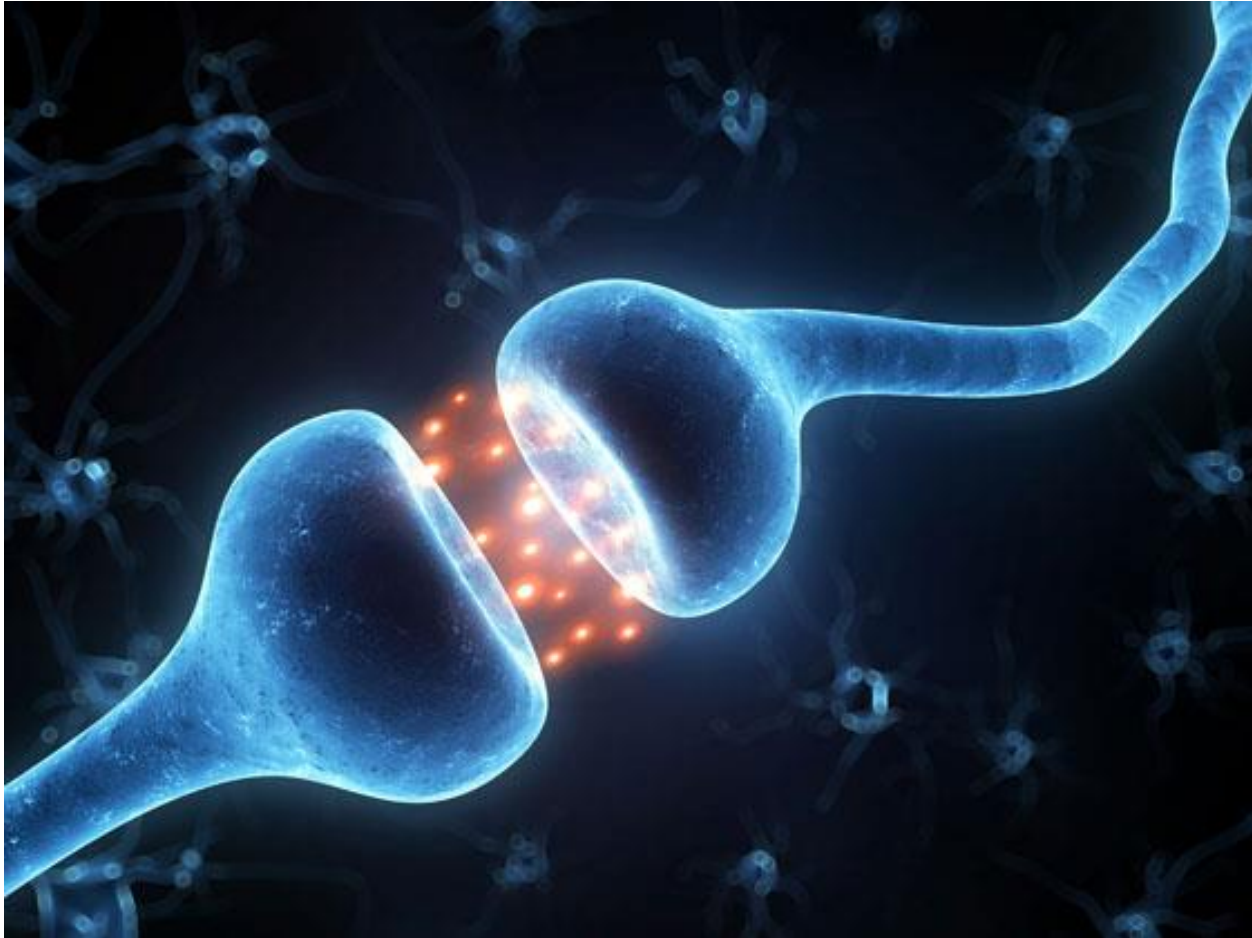
Aksonların ileti hızları

- Nöronlar arasındaki ileti hızları geniş farklılıklar gösterir.
- Uyarının ileti hızı;
 - **Miyelin kılıfın varlığında artar.**
 - Aksonun çapına göre değişir. **Akson ne kadar kalınsa uyarı iletim hızı o kadar artar.** Çünkü akson kalınlaştıkça akıma karşı gösterdiği direnç düşer.

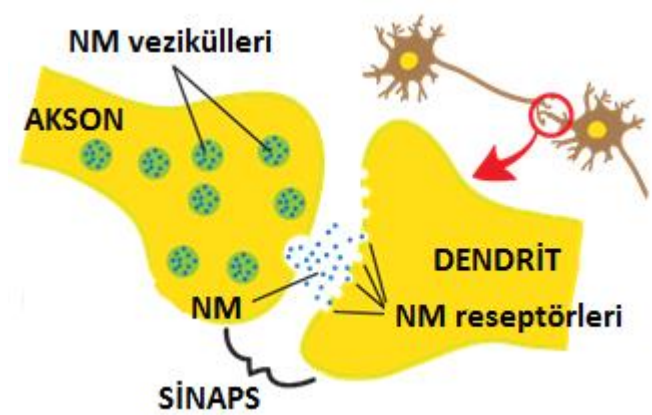
Akson çapının ileti hızına etkisi



SINAPS



SİNAPSLAR

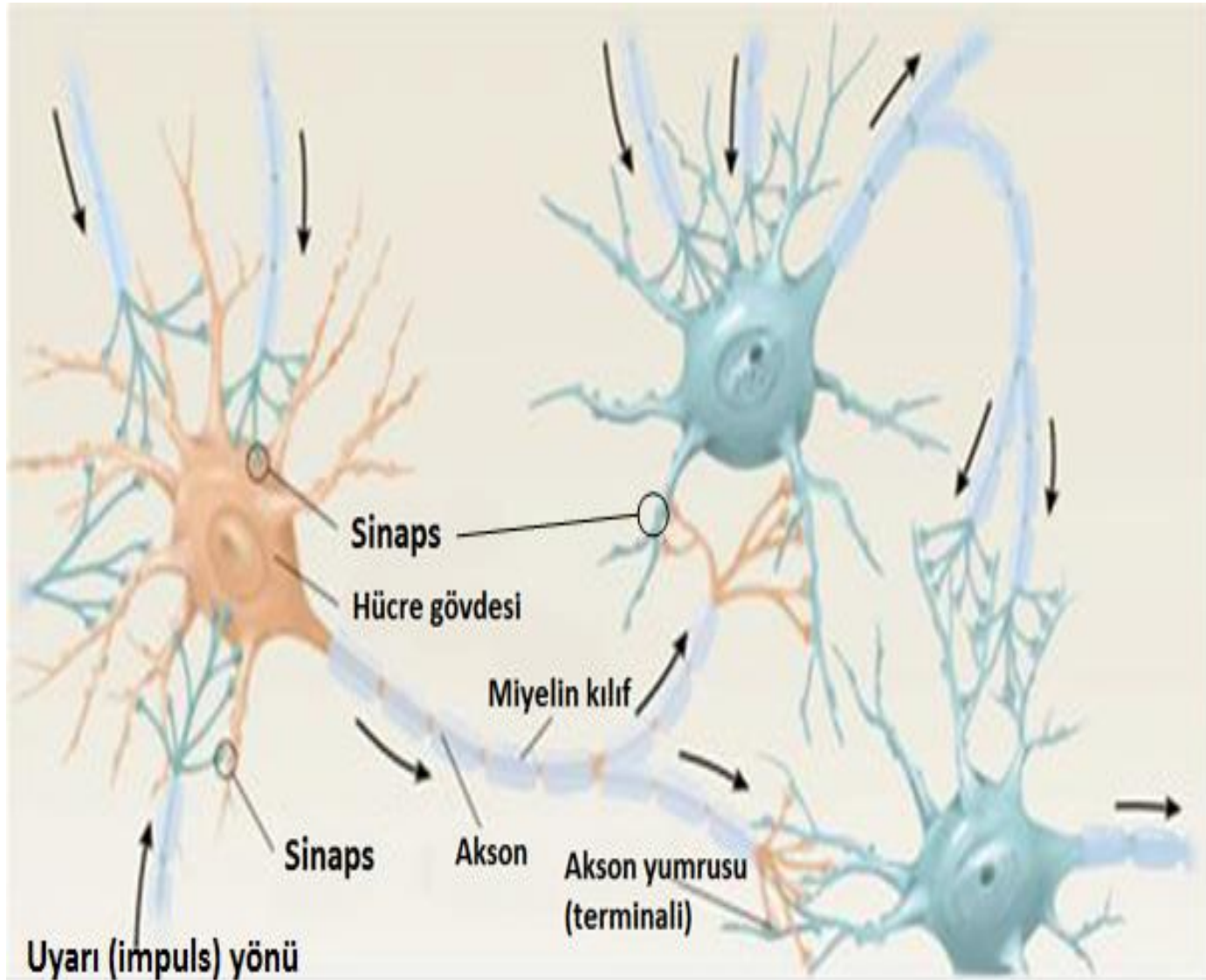


- **Sinaps**; iki nöronun birbiriyle bağlantı kurduğu ve impulsun bir nörondan diğer nörona geçirildiği ya da geçirilmediği (inhibe edildiği) bağlantı bölgesidir.
- Sinapslar nöronların birbiriyle konuştukları ve bilgi aktardıkları bölgelerdir.
- İmpulsun bir nörondan diğerine geçişi kimyasal madde (nörotransmitter) ile olan sinapslara **“kimyasal sinaps”**, doğrudan aksiyon potansiyeli (elektriksel aktivite) ile olan sinapslara da **“elektriksel sinaps”** denir.
- Sinapsa bilgiyi taşıyan nöron **“presinaptik (sinaps öncesi) nöron”**, gelen bilgiyi sinaps yoluyla alan nöron ise **“postsinaptik (sinaps sonrası) nöron”** olarak isimlendirilmektedir.
- **Kimyasal sinapslarda** presinaptik nöron ile postsinaptik nöronların birbiri ile bağlantı kurduğu sıvı dolu alana **“sinaptik aralık” (sinaptik yarık)** denir.



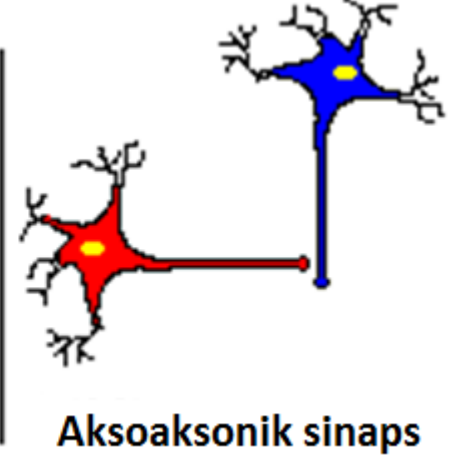
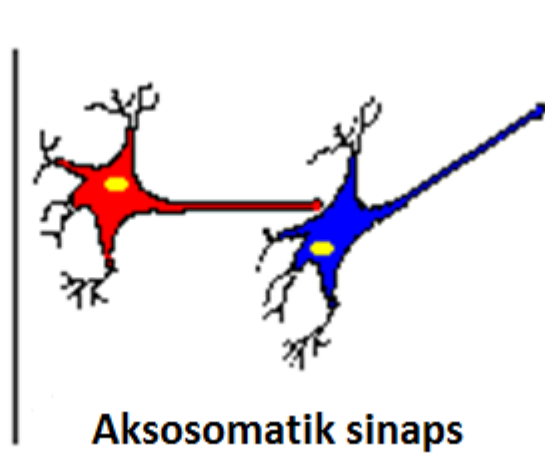
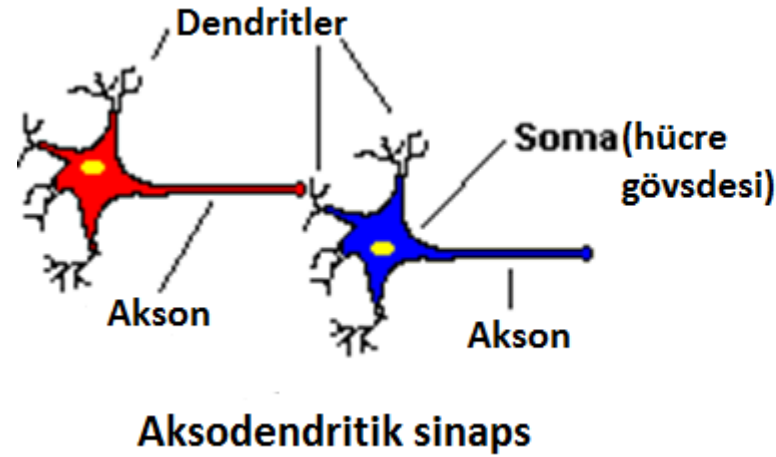
- **Bir mikrodalga fırından daha küçük olan beynimizde 100 milyar nöron bulunmaktadır.**
- **Her nöron diğer nöronlarla 10 milyona yakın bağlantı yapmaktadır.**

Sinaps



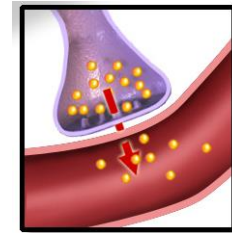
Sinaps tipleri

- **Aksodendritik:** Bir nöronun aksonu ile diğer nöronun dendriti arasındaki sinaps
- **Aksosomatik:** Bir nöronun aksonu ile diğer nöronun gövdesi (soma) arasındaki sinaps
- **Aksoaksonik:** Bir nöronun aksonu ile diğer nöronun aksonu arasındaki sinaps

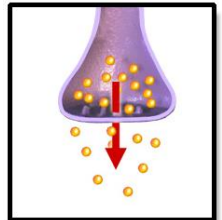


Başka sinaps türleri:

- **Dendrodendritik:** Dendrit ile dendrit arasında
- **Dendrosomatik:** Dendrit ile gövde arasında
- **Aksosinaptik:** Akson terminali ile diğer akson terminali arasında
- **Aksektrotorik:** Akson, nörotransmitteri direkt kan damarına salar.
- **Aksektstrasellüler:** Akson, nörotransmitteri direkt ekstrasellüler sıvıya salar.



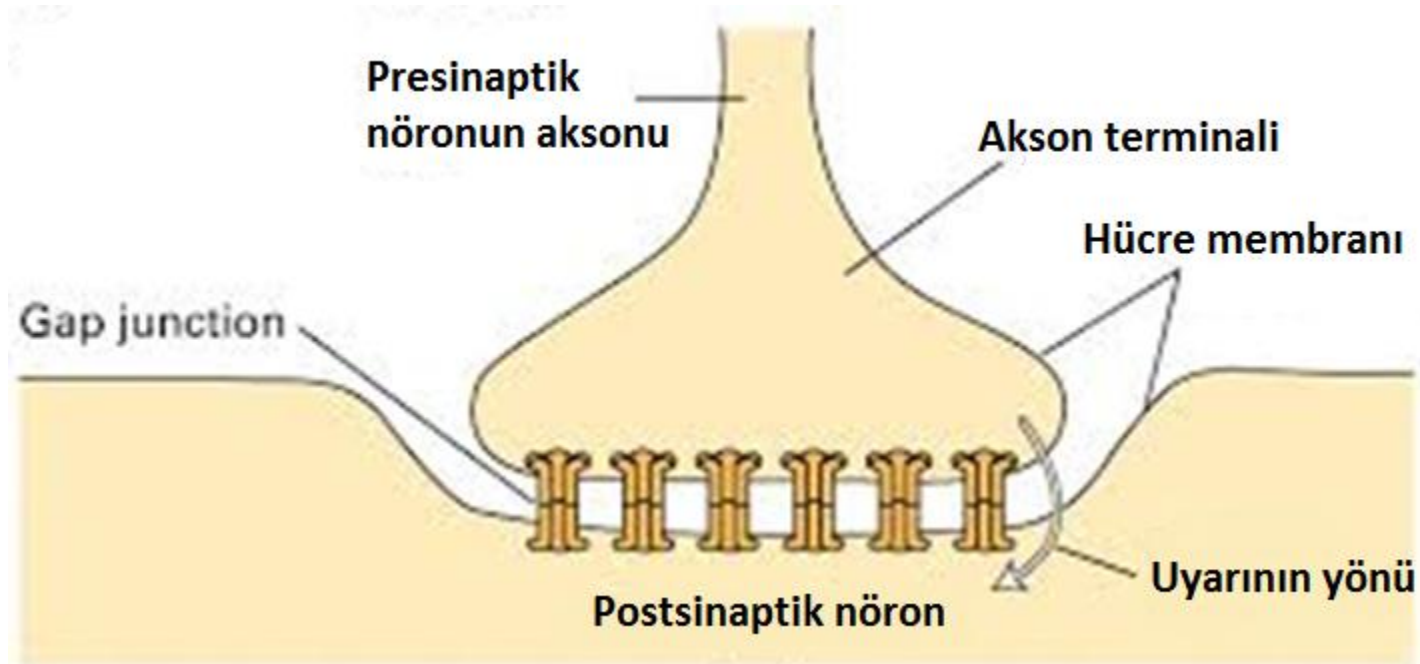
Aksektrotorik



Aksektstrasellüler

Elektriksel sinaps

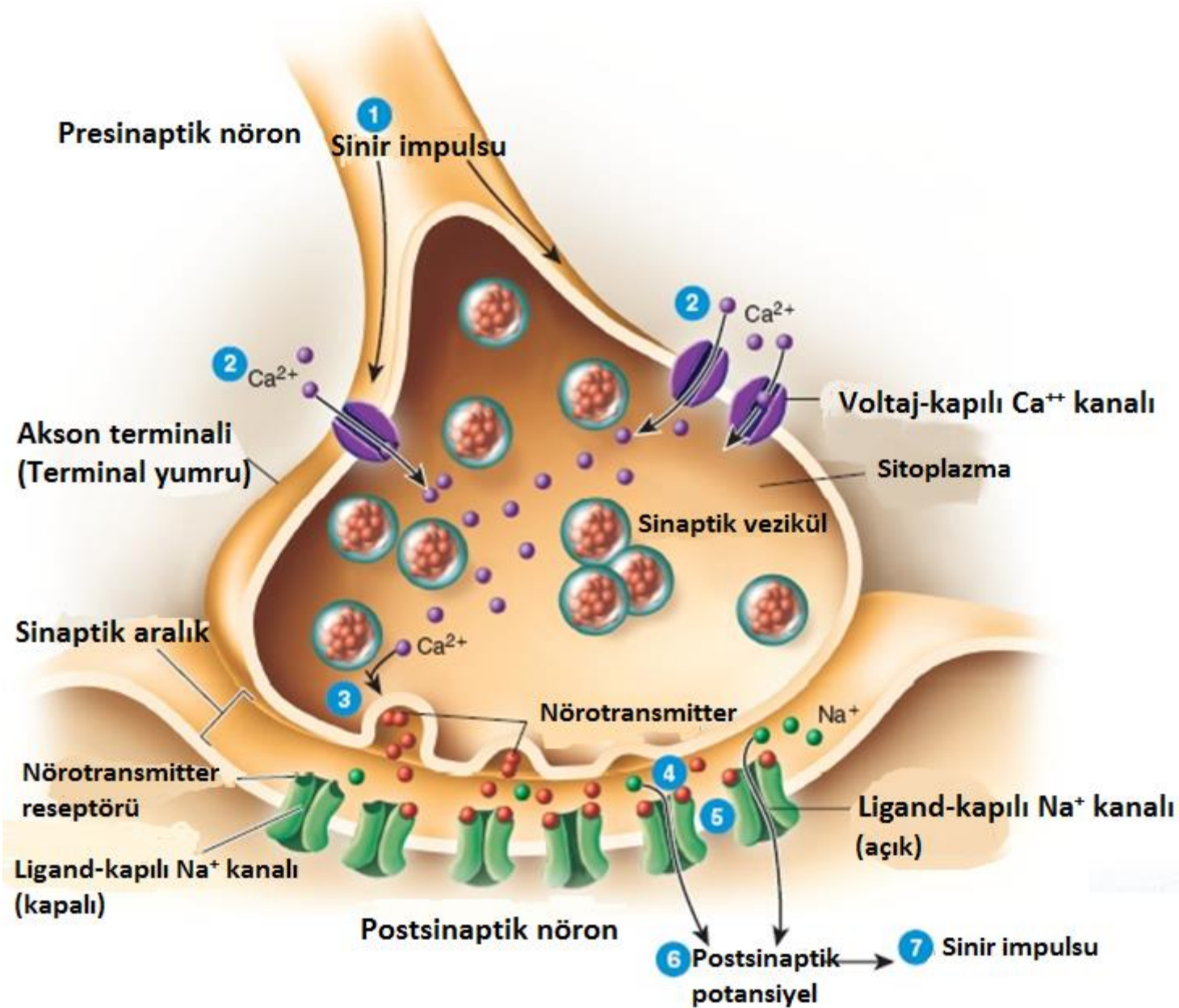
- Elektriksel sinapslarda, presinaptik ve postsinaptik nöronların zarları birbirlerine yakındır ve hücrelerin arasında iyonların kolay şekilde içinden geçebileceği **düşük dirençli köprüler (gap junction)** bulunur.
- Elektriksel sinapslarda uyarı **her iki yönde de** ilerleyebilir.



Kimyasal sinaps

- Kimyasal sinapslarda, presinaptik nörona gelen bilgi postsinaptik nörona **“nörotransmitter”** adı verilen aracı moleküller ile taşınmaktadır.
- Nörotransmitter maddeler, nöronların akson yumrularındaki kesecikler içerisinde depo edilir.
- İmpuls aksonal uca geldiğinde buradaki **voltaja duyarlı Ca^{++} kanallarının** açılmasına neden olur.
- Akson ucuna dışarıdan giren Ca^{++} akson yumrusundaki nörotransmitter keseciklerinin akson membranına yaklaşıp **kesecik zarının membran zarı ile birleşmesini sağlar.**
- **Nörotransmitterler sinaptik aralığa salınır.**
- Bilgiyi alacak olan postsinaptik nöronun dendritleri üzerinde bu nörotransmitterler için spesifik olan **‘reseptör’ü taşıyan ligand-kapılı Na^+ kanalları** bulunur. Nörotransmitterin reseptörüne bağlanması ile Na^+ kanalları açılır ve dışarıdan hücre içine Na^+ girişi olur.
- Hücre içinin pozitifleşmesi **voltaja duyarlı Na^+ kapılarının da açılmasına** neden olacak ve hücre hızla depolarize olacaktır.
- **Merkezi sinir sistemindeki sinapsların hemen tümü kimyasal sinapslardır.**

Kimyasal sinaps



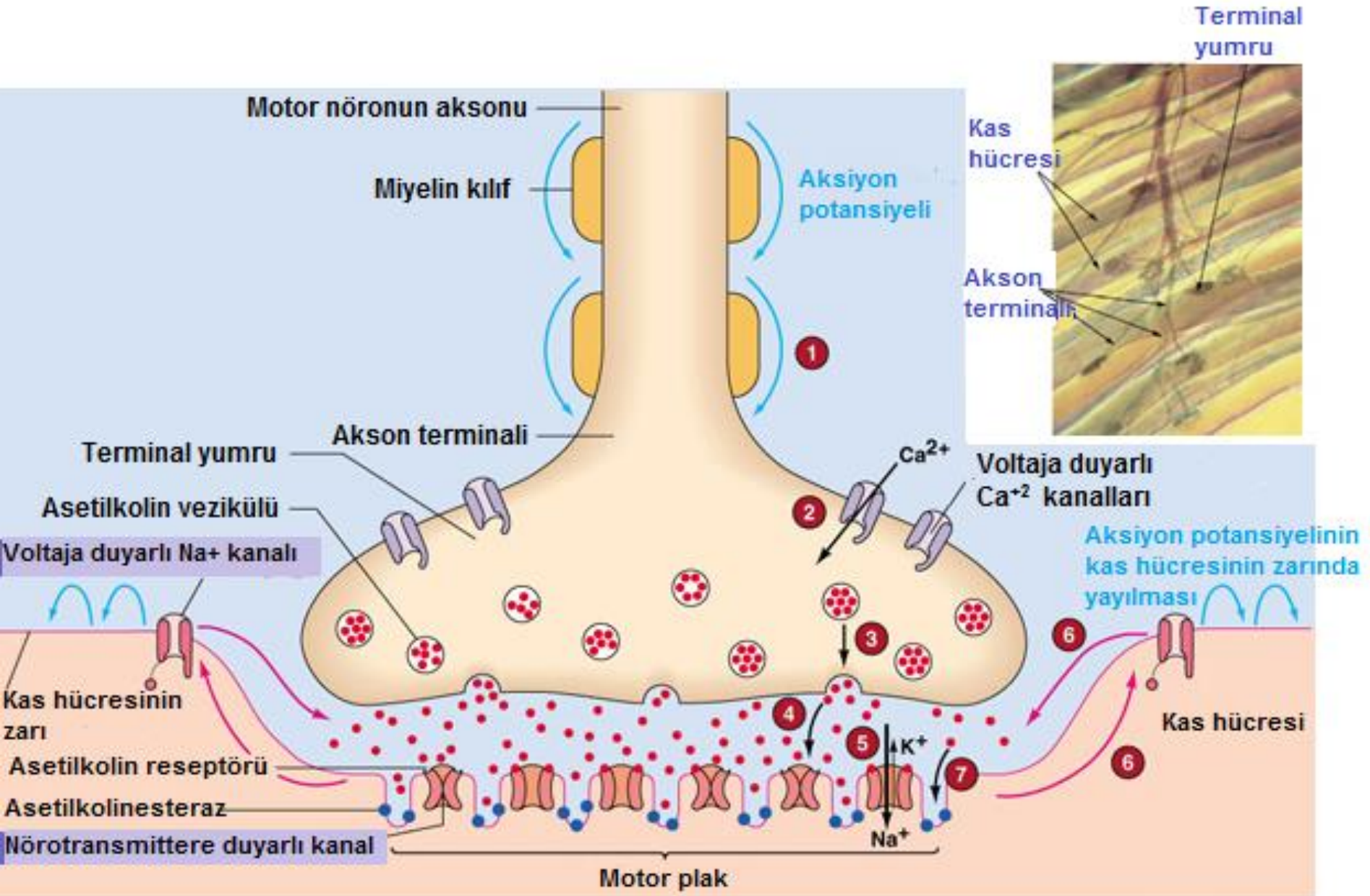
Kimyasal sinapslarda 'tek yönlü' ileti

- Kimyasal sinapslar onları sinir sisteminin büyük kısmında sinyal iletiminde cazip kılan oldukça önemli bir özelliğe sahiptirler.
- Bu sinapslar sinyali daima tek bir yönde, yani presinaptik nöron denenen ve iletici maddeyi (nörotransmitter) salgılayan nöron dan postsinaptik nöron denenen ve iletici maddenin etki ettiği nörona doğru iletirler. Bu kimyasal sinapslarda **tek yönlü ileti ilkesidir**. Bu, sinyallerin özel amaçlarla yönlendirilmesine izin verir.

Kimyasal sinapslarda nörotransmitter etkisinin sonlandırılması

- Presinaptik nörondan salınan nörotransmitterin postsinaptik nörondaki reseptörüne bağlanınca ;
 - Sürekli bir uyarılma oluşturur,
 - Başka mesajların alınmasını engeller.Bu yüzden reseptörden uzaklaştırılmalıdırlar.
- Nörotransmitterler;
 - 1. Enzimler tarafından parçalanarak uzaklaştırılır.**
 - Ör: **Asetilkolin**, postsinaptik membrana bağlı bulunan **asetilkolinesteraz** enzimi ile asetil ve koline ayrılır. Asetil hücrelerarası sıvıdan kana geçer. Kolin ise tekrar presinaptik yumruya alınır ve asetilkolin sentezi için kullanılır.
 - 2. Sinaptik aralıktan presinaptik nörona alınarak**
 - Ör: **Norepinefrin, serotonin** presinaptik nöron zarı üzerindeki **özel taşıyıcı proteinlerle** hücre içine alınır.
 - 3. Astrositlerce ortamdan uzaklaştırılır.**
 - Ör: **Glutamat**, astrositlerin hücre zarındaki özel taşıyıcı proteinlerle astrositlerin içine alınır ve oradan tekrar presinaptik nörona taşınır.

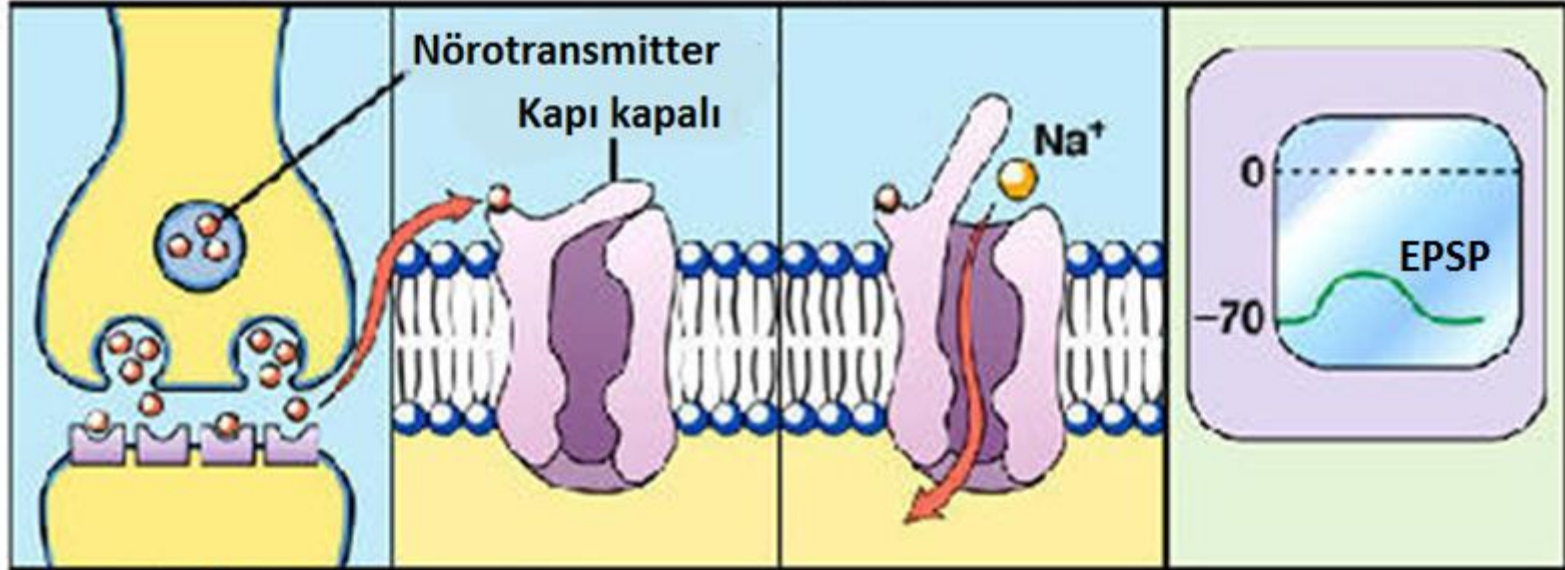
Sinir ve kas arasındaki sinaps: Nöromusküler kavşak



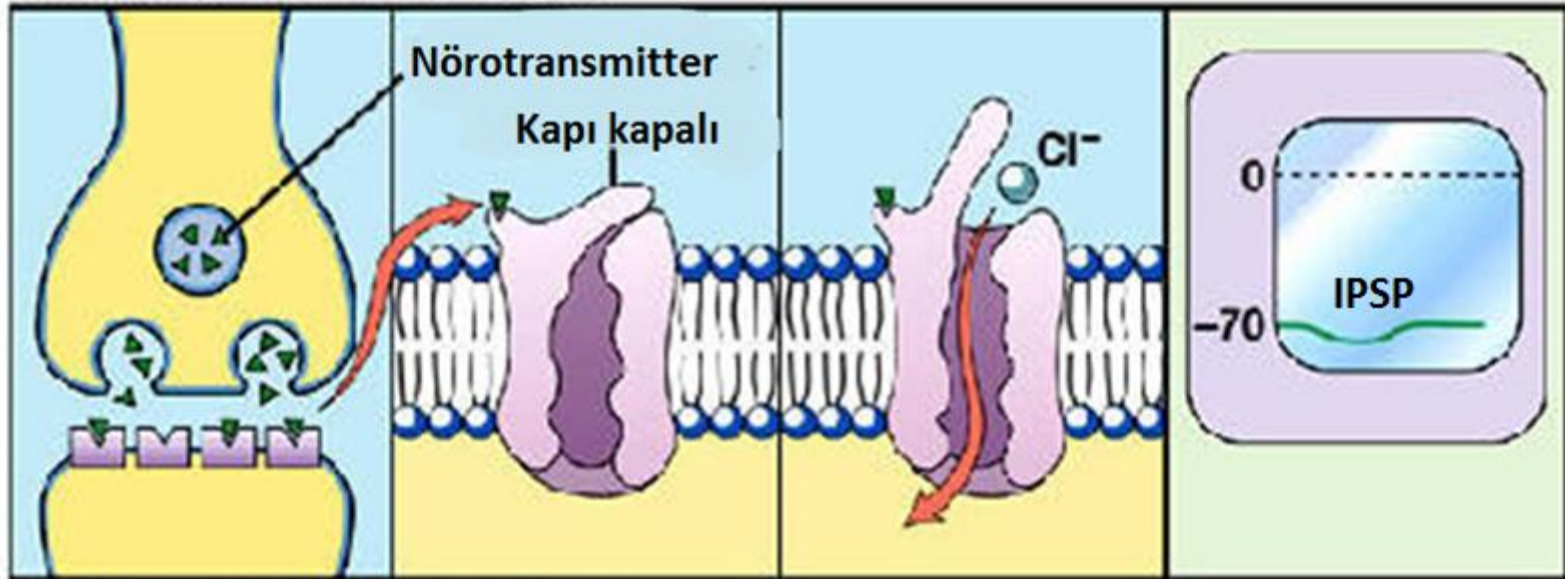
Uyarıcı ve inhibe edici sinapslar

- Sinir sisteminde her impulsa her yol açık değildir. Ancak gereken yollar açılır, gerekmeyenler kapatılır (inhibe edilir). O halde her sinapta impuls postsinaptik nörona geçirilmez. İmpulsu geçiren sinapsa "**uyarıcı sinaps**", geçirmeyene "**inhibe edici sinaps**" (impulsu geçirmeyen, önleyen, durduran sinaps) denir.
 - Uyarıcı sinapslarda '**uyarıcı nörotransmitter**' (adrenalin, noradrenalin, asetilkolin gibi) reseptörüne bağlanınca postsinaptik membrana **Na⁺ girişini arttırır**. İçeri giren Na⁺ bu nöronda '**egzite edici (uyarıcı) postsinaptik potansiyel**' (EPSP) yaratır, bu ise nöronda aksiyon potansiyelinin oluşmasını kolaylaştırır. EPSP'lerin bir araya gelmesi nöronda aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlar.
 - İnhibe edici sinapslarda '**inhibe edici nörotransmitter**' (GABA, glisin gibi) reseptörüne bağlanınca postsinaptik membrana **Cl⁻ girişini** veya postsinaptik membrandan **K⁺ çıkışını arttırır**. Bu ise hücre içini dışına göre daha negatif (hiperpolarize) hale getirerek postsinaptik nöronda '**inhibitorik postsinaptik potansiyel**' (IPSP) yaratır, bu ise aksiyon potansiyelinin oluşmasını güçleştirir.

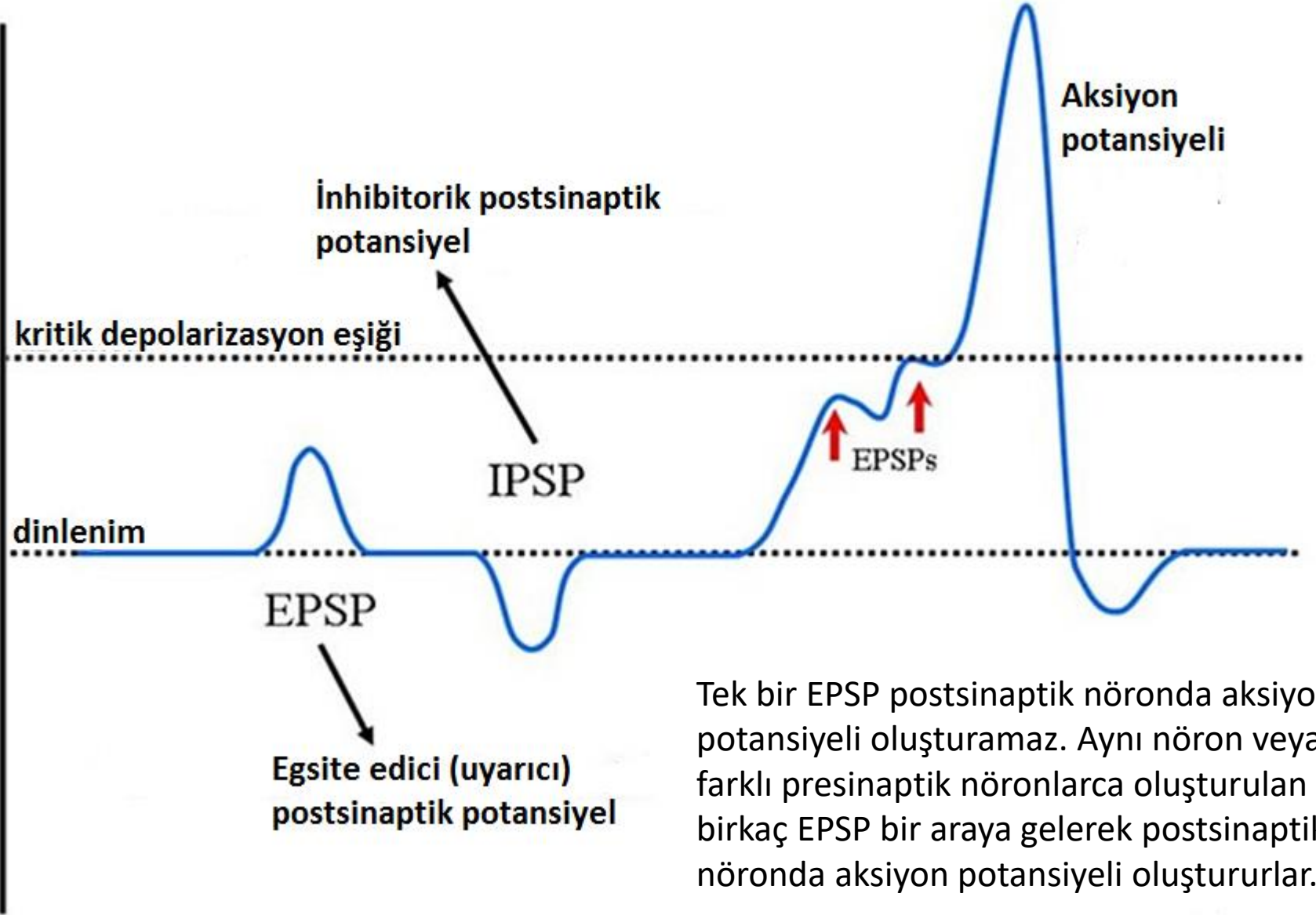
Uyarıcı ve inhibe edici sinapslar



Uyarıcı sinaps

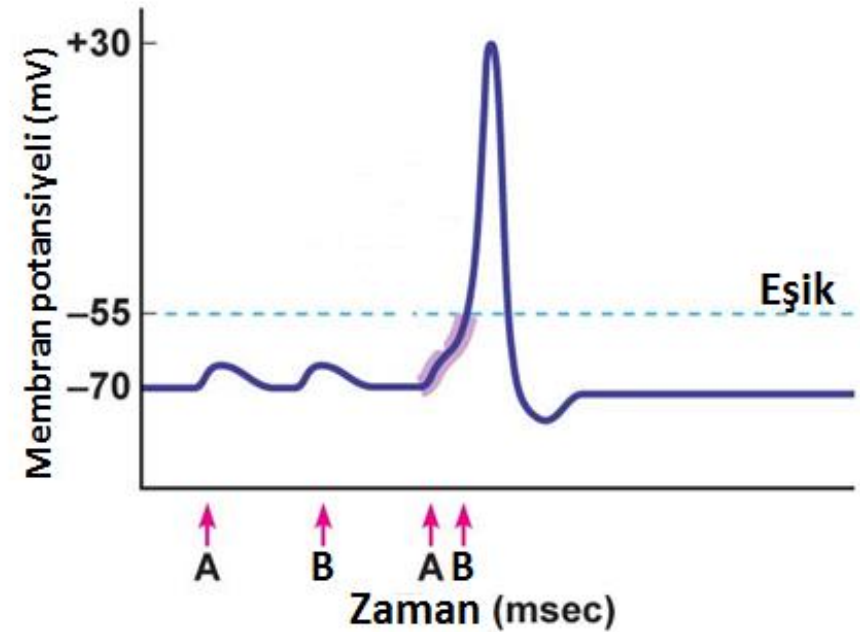
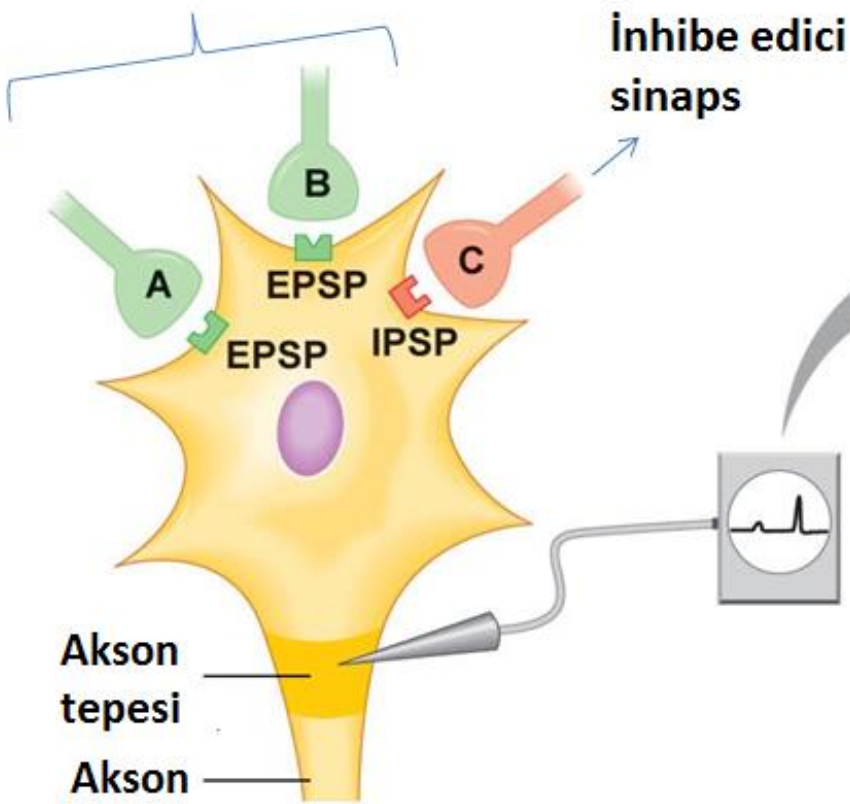


İnhibe edici (önleyen) sinaps



Tek bir EPSP postsinaptik nöronda aksiyon potansiyeli oluşturamaz. Aynı nöron veya farklı presinaptik nöronlarca oluşturulan birkaç EPSP bir araya gelerek postsinaptik nöronda aksiyon potansiyeli oluştururlar.

Uyarıcı sinapslar



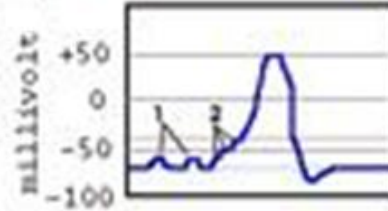
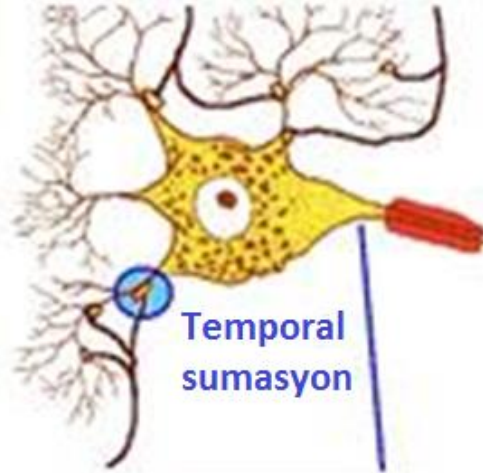
© 2011 Pearson Education, Inc.

- Şekilde, A ve B presinaptik nöronlarının uyarılarının oluşturduğu EPSP'ler bir araya gelerek postsinaptik nöronda aksiyon potansiyeli oluşturmuşlardır.
- Bir nöron üzerindeki yüzlerce sinapstan bazıları uyarıcı bazıları inhibe edici olabilir. Bu nöronun elektriksel aktivitesi uyarıcı ve inhibe edici etkilerin toplam sonucuna göre olacaktır (Yukarıdaki şekilde A ve B nöronlarının egzite edici etkilerinin C'nin inhibe edici etkisine galip gelmesi gibi).

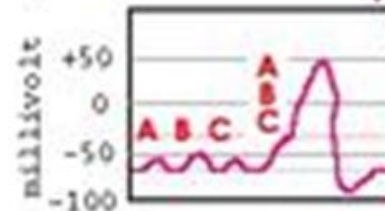
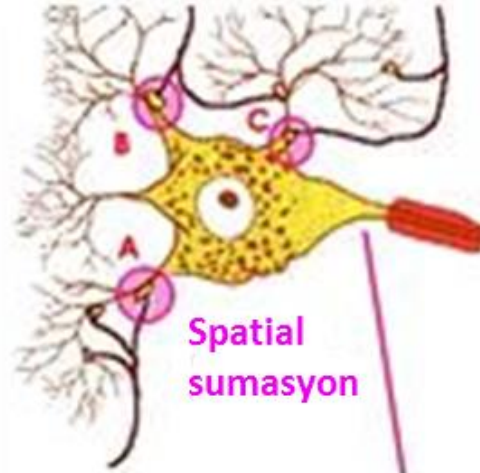
Sumasyon

- Eşik altı bir uyarının neden olduğu bir yerel potansiyel henüz sönümlenmeden eşik altı bir diğer uyarının neden olduğu yerel potansiyel birinciye eklenebilir ve toplamaları eşik potansiyele ulaşarak bir aksiyon potansiyelini tetikleyebilir. **Toplama (sumasyon)** olarak adlandırılan bu olaya sinir sisteminde iki şekilde rastlanabilir:
 - **Zamansal (temporal) sumasyon**
 - Postsinaptik nöron **uygun aralıklarla aynı presinaptik nöron**dan deşarjlar alır.
 - **Uzaysal (spatial) sumasyon**
 - Postsinaptik nöron **aynı anda birçok presinaptik nöron** tarafından oluşturulan deşarjlarla uyarılır.

Temporal ve spatial sumasyon



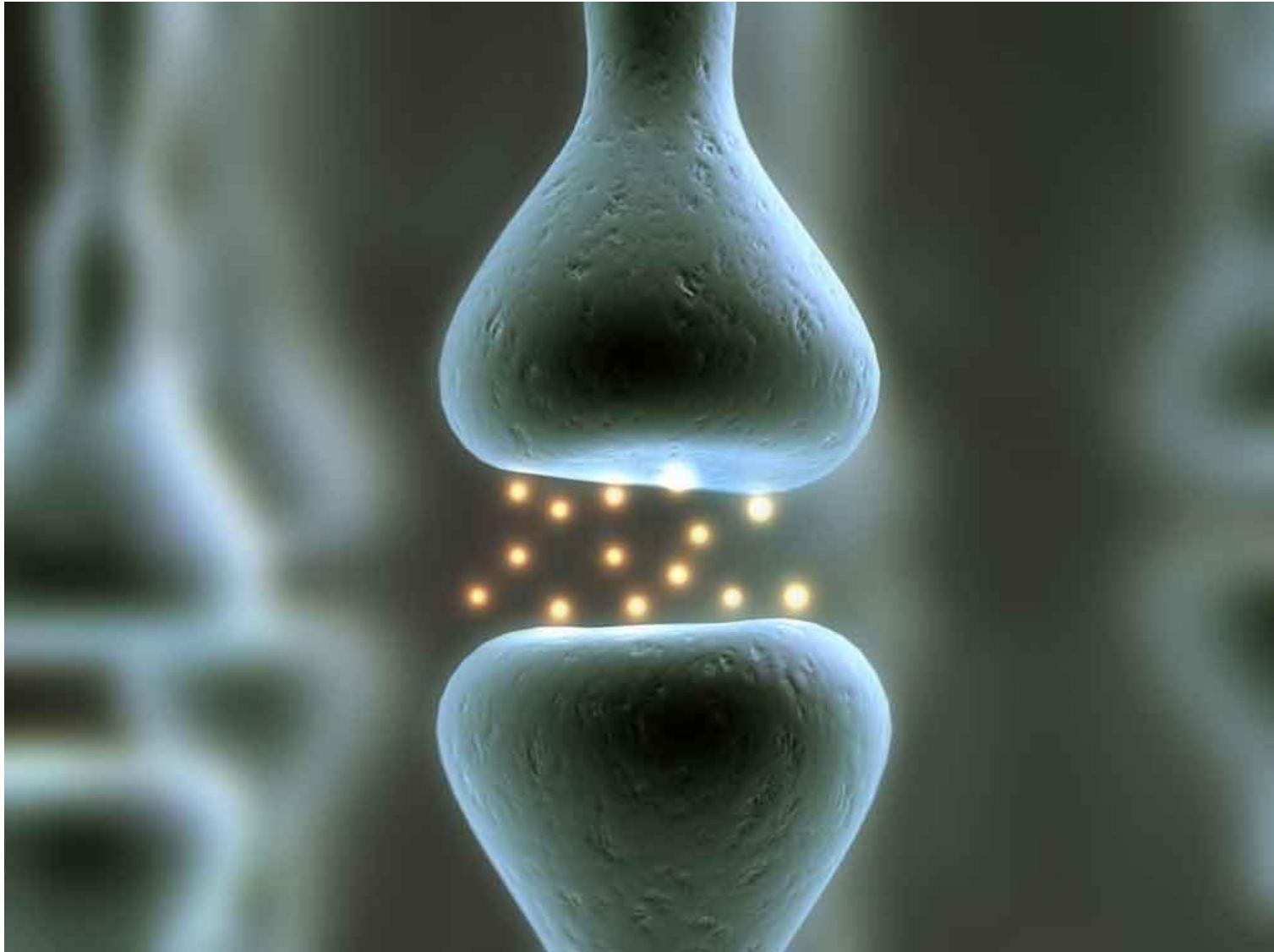
1. Geniş aralıklarla verilen iki eşik altı uyaran aksiyon potansiyeli oluşturamaz.
2. İki eşik altı uyaran arkaya (sık aralıklarla) verilirse birleşerek membran potansiyelini eşik değere taşıyıp aksiyon potansiyeli oluştururlar.



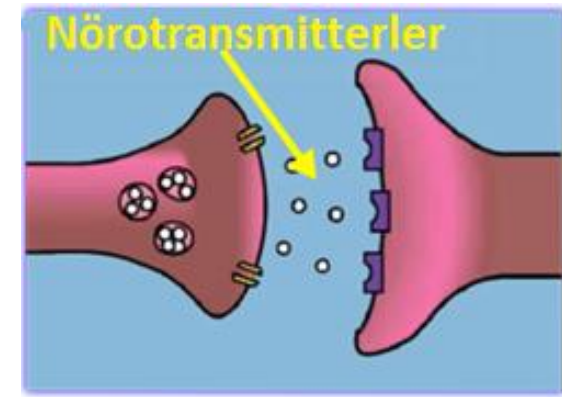
A, B, C uyarılarından her biri yalnız uygulandığında ancak akut eşik altı (yerel) potansiyeller oluştururlar.

A, B, C uyarılarının üçü birlikte aynı anda uygulanırsa, kombine etkileri membranı eşik değere taşıyıp aksiyon potansiyeli oluşturur.

NÖROTRANSMİTTERLER



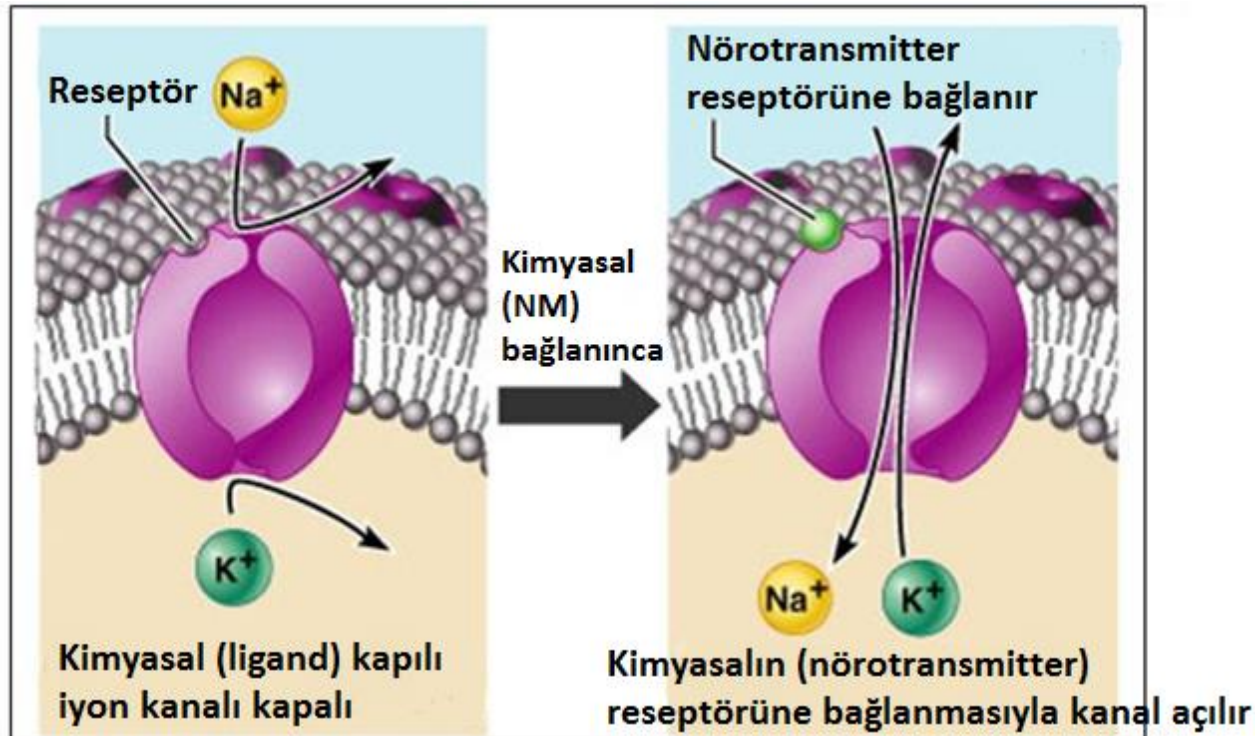
Nörotransmitterler: Sinapslardaki kimyasal haberciler



- Bir maddenin nörotransmitter olarak sınıflandırılabilmesi için;
 - **Presinaptik nöron içinde bulunmalı ve sentez edilebilmelidir,**
 - **Presinaptik nöron uyarıldığı zaman salgılanmalı ve postsinaptik nöronu veya efektör organı özgül bir reseptöre bağlanarak etkileyebilmelidir,**
 - **Görevini yaptıktan sonra, etkisini ortadan kaldıracak bir mekanizma bulunmalıdır,**
 - **Dışardan uygun konsantrasyonlarda verildiğinde endojen transmitterin etkilerini taklit edebilmelidir.**
 - **Etkileri ilaçlarla değiştirilebilmelidir.**

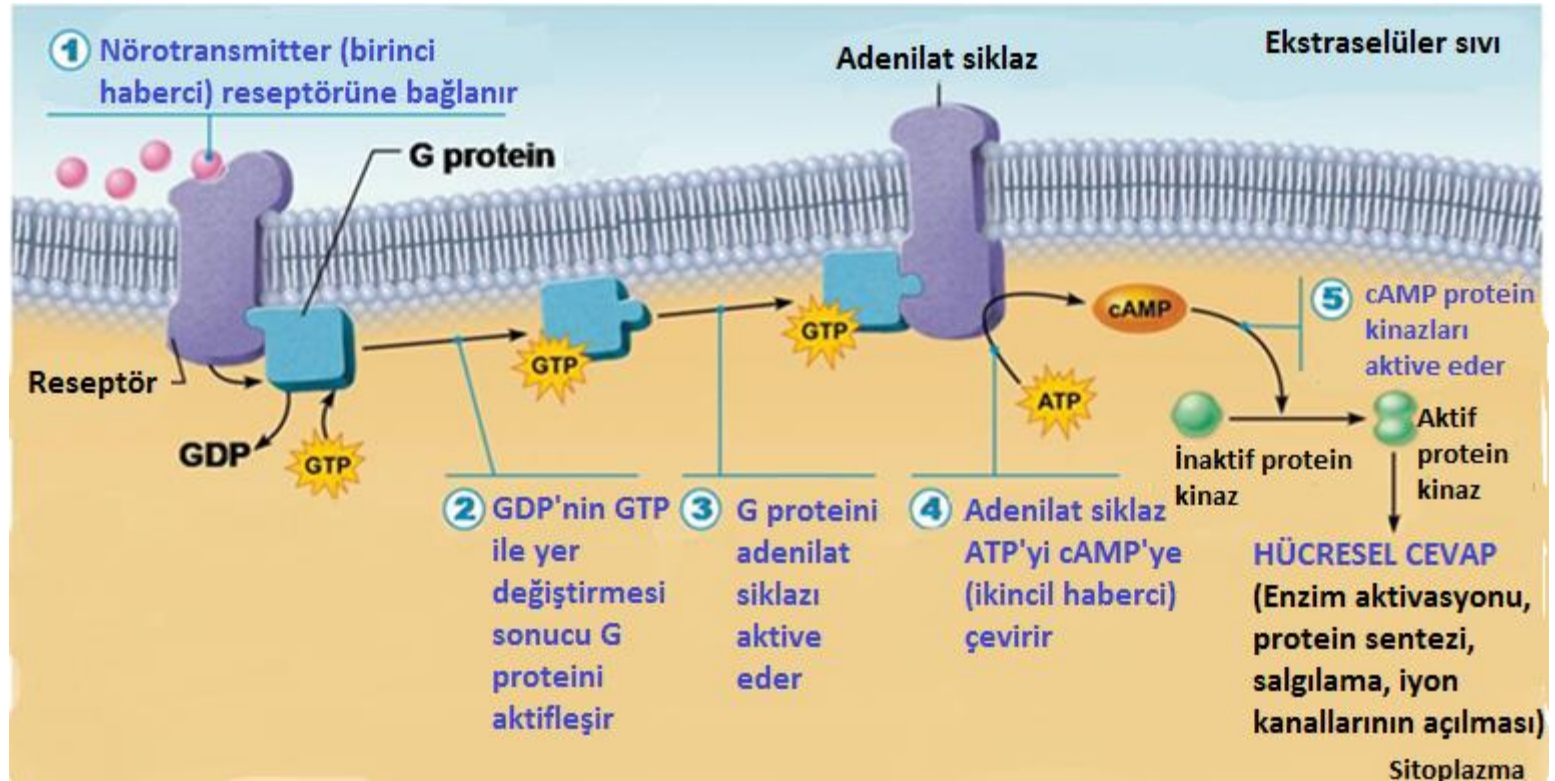
Nörotransmitterlerin etki biçimleri

1. **Doğrudan etki:** Hücre membranının geçirgenliğini bir veya birkaç iyon karşılığında değiştirir.
- Hızlı, kısa, basit ve lokal etki
 - NM reseptöre bağlanır, iyon kanalı açılır ve iyon hücre içine girer.
 - Eksitatorler membranı depolarize ederken inhibitörler hiperpolarize eder.
 - Ör: **Asetilkolin** ve **amino asit yapıdaki NM'ler (glutamat, GABA gibi)**

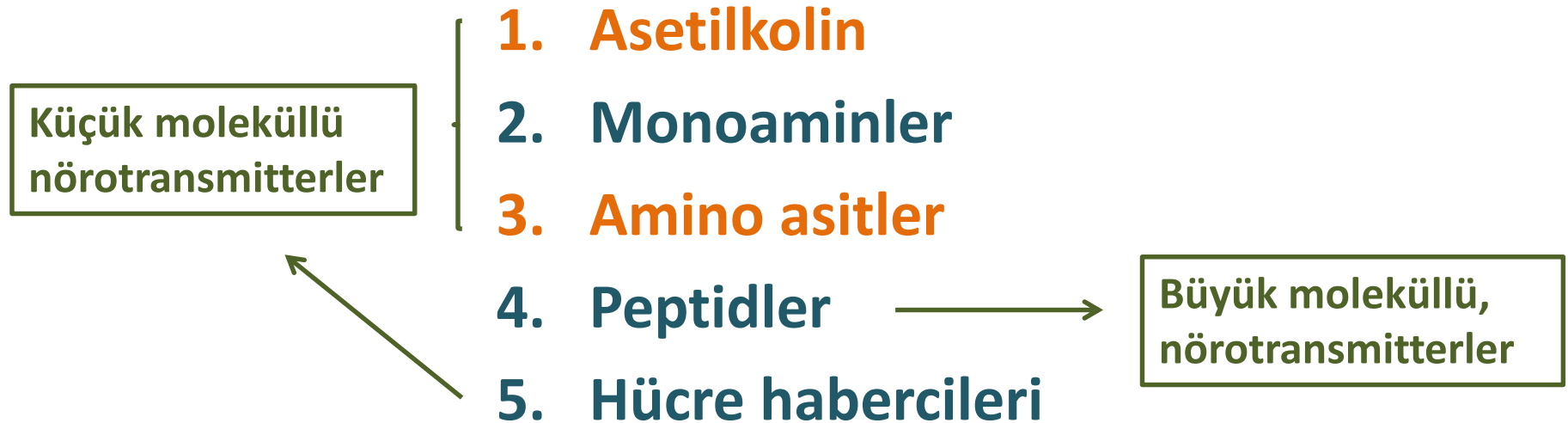


2. Dolaylı etki: Hücre içi **ikincil haberciler** yoluyla oluşur.

- Yavaş, kompleks ve daha uzun süreli etki
- Transmembran bir protein olan NM reseptörü, alt tarafta **G proteinine** bağlıdır. G proteini ise bir adet **GDP** (guanozin difosfat) bağlamış halde bulunur.
- **NM (birinci haberci)**, reseptörüne bağlanınca G proteinine bağlı olan GDP, **GTP** (guanozin trifosfat) ile yer değiştirir. Böylelikle G proteini aktif hale gelir.
- Aktifleşen G proteini hücre membranına bağlı bir enzim olan **adenilat siklazı** aktifleştirir.
- Adenilat siklaz ise ATP'den **cAMP** (siklik AMP) oluşturur.
- **İkinci haberci olarak iş gören cAMP** hücresel cevabı oluşturur.
- Ör: **Monoamin ve peptid yapıdaki NM'ler ve hücre habercileri**



Nörotransmitterlerin kimyasal sınıflandırması

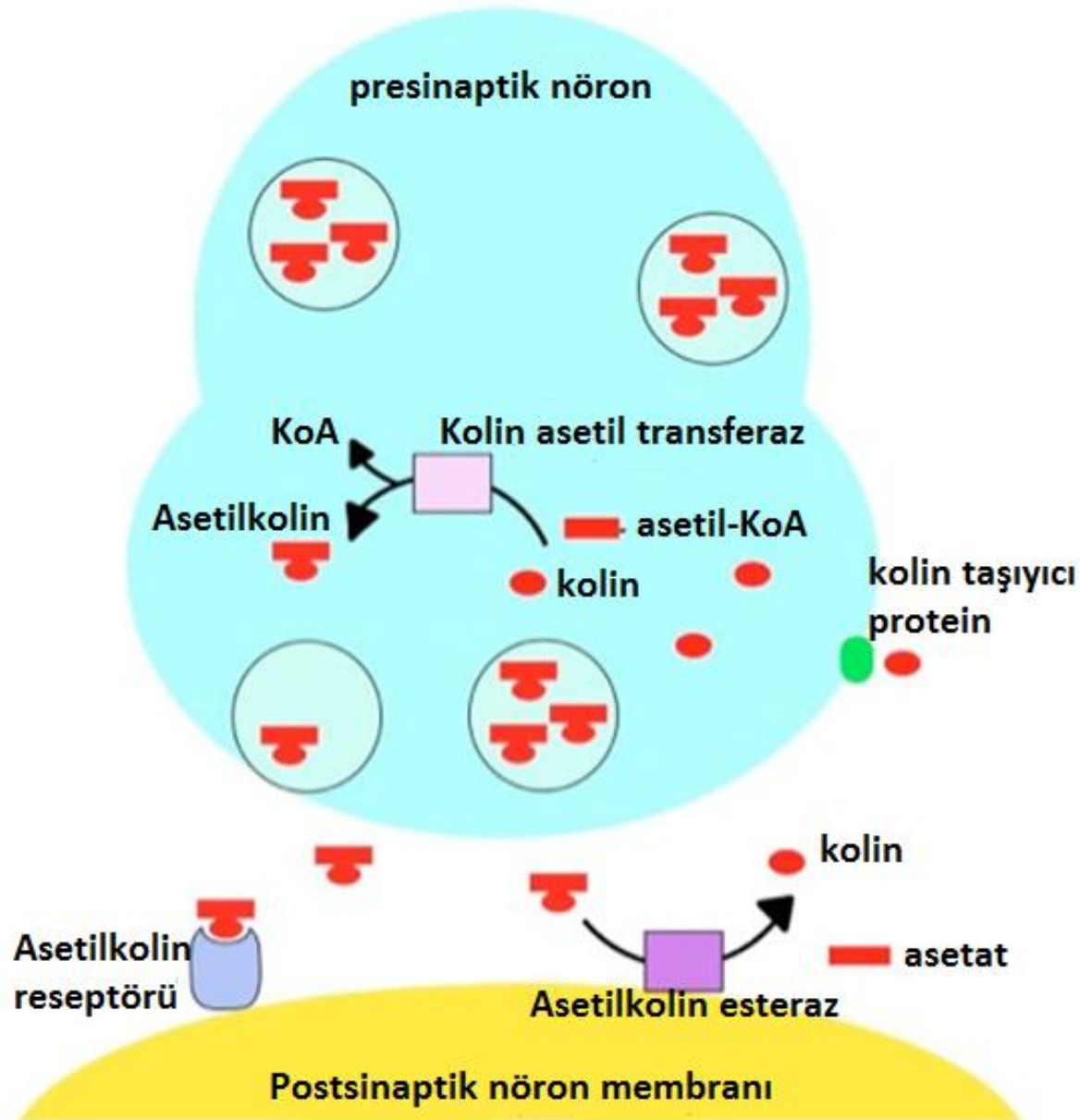


- **Asetilkolin ve amino asit yapıdaki NM'ler** ➡ Hücre membranının geçirgenliğini değiştirerek etki ederler (doğrudan, hızlı etkili).
- **Monoaminler, peptid yapıdaki NM'ler ve hücre habercileri** ➡ Reseptör proteinin hücre içine bakan ucuna bağlı bir proteini aktive veya inaktive ederler (dolaylı, yavaş etkili).

1. Asetilkolin

- İlk bulunan ve en iyi anlaşılan nörotransmitterdir.
- Genel olarak **eksitatör (uyarıcı)** bir nörotransmitterdir.
- Nörotransmitter olarak asetilkolin salgılayan nöronlara '**kolinerjik nöronlar**' denir.
 - **İskelet kaslarını uyan** bütün nöronlar
 - **Otonom sinir sisteminin** bazı nöronları
 - **Düz kas ve bez hücrelerini** uyan nöronlar (**parasempatik** nöronlar)
- Asetilkolinin bağlandığı reseptörlere '**kolinerjik reseptörler**' denir. Kolinerjik reseptörler ikiye ayrılır:
 - **Nikotinik reseptör:** İskelet kasında ve otonom sinir sisteminin gangliyonlarında
 - **Muskarinik reseptör:** Düz kas ve bez hücrelerinde
- **Akson terminalinde sentezlenir**, salınır.
- Postsinaptik membranın **iyon geçirgenliğini değiştirerek (doğrudan) etki** eder.
- Görevini tamamladıktan sonra postsinaptik nöronun zarında bulunan **asetilkolin esteraz** ile kolin ve asetata yıkımlanır.

Asetilkolinin sinaptik aralıktan uzaklaştırılması

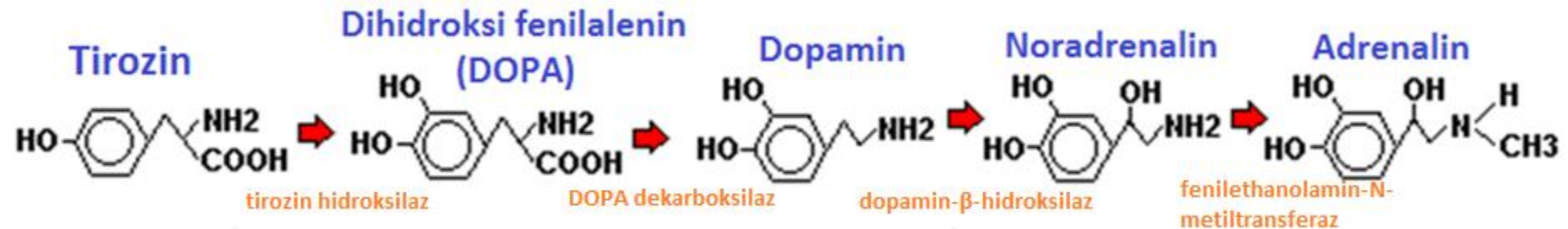


2. Monoaminler (Biyolojik aminler)

Katekolaminler

- Dopamin
- Noradrenalin (norepinefrin)
- Adrenalin (epinefrin)
- Serotonin
- Histamin

➤ **Katekolaminlerin sentezi:** Hepsi **tirozin** aminoasitinden köken alan ortak bir yolu paylaşır.



➤ **Serotonin** **triptofan** aminoasitinden köken alır.

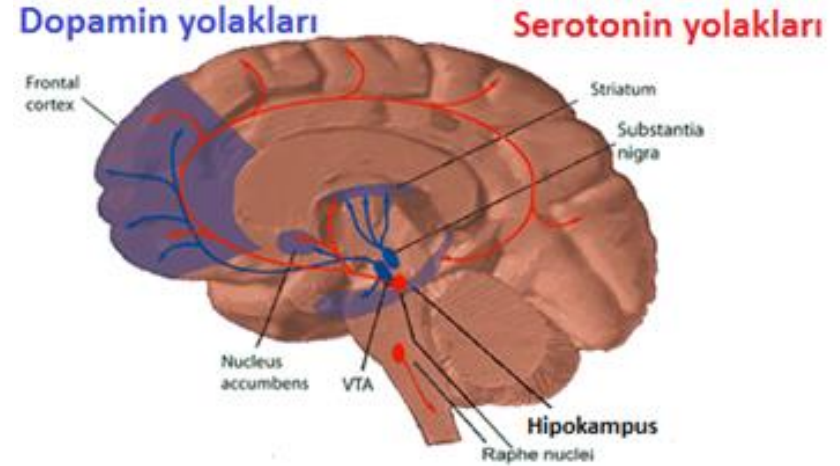
➤ **Histamin** ise **histidin** amino asitinden köken alır.

Monoaminlerin işlevleri

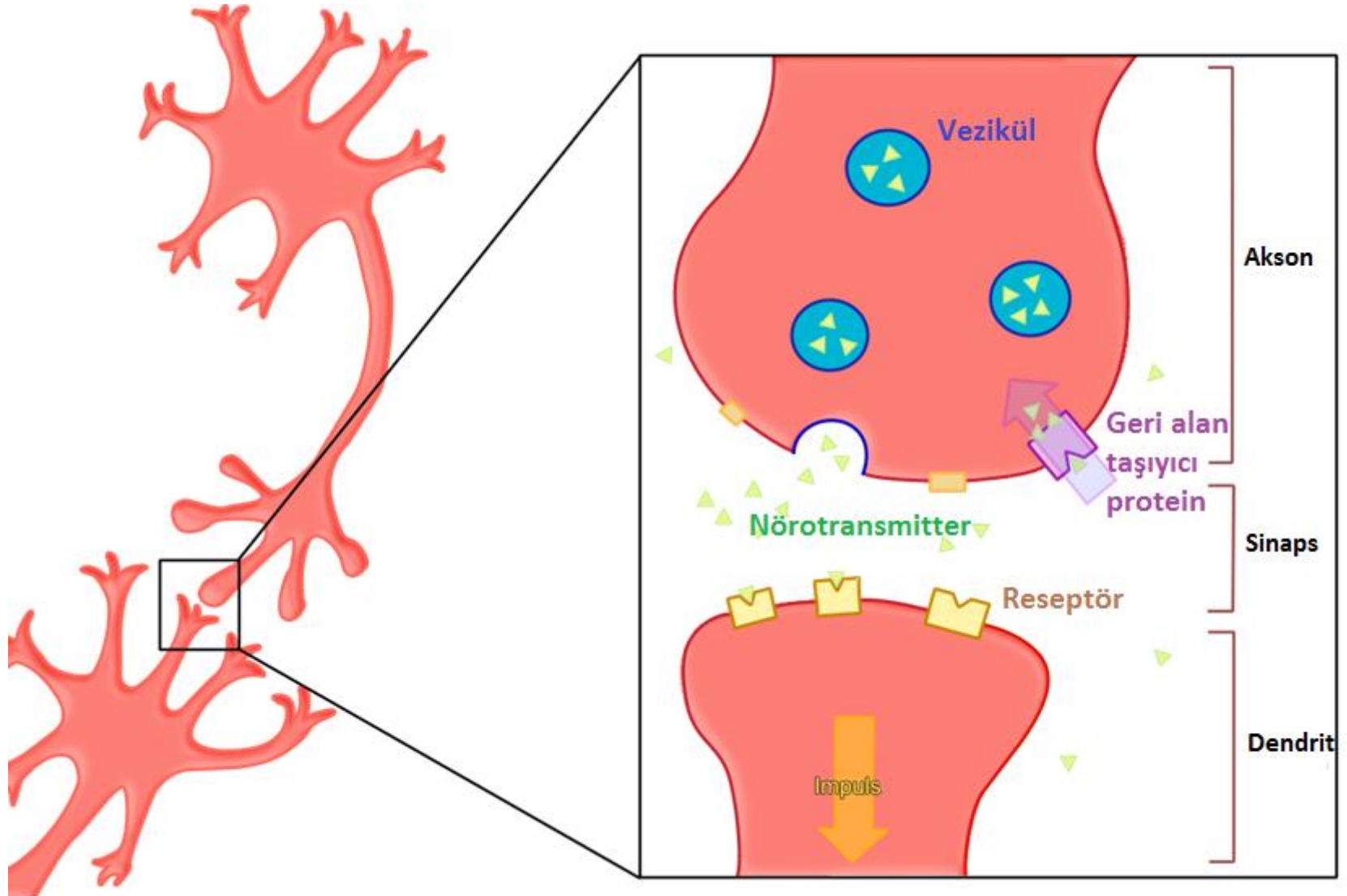
- Monoaminler **hücre içi ikincil haberci kullanarak (dolaylı) etki** oluştururlar.
- **Noradrenalin** **sempatik sistemdeki** nöronlar için birincil nörotransmitterdir.
- **Serotonin** ve **histaminin** **gastrointestinal kanalda** reseptörleri vardır.
- **Monoaminler beyinde** yaygın olarak bulunurlar. **Duygusal davranışların** ve **biyolojik saatin** oluşmasında rol oynarlar.



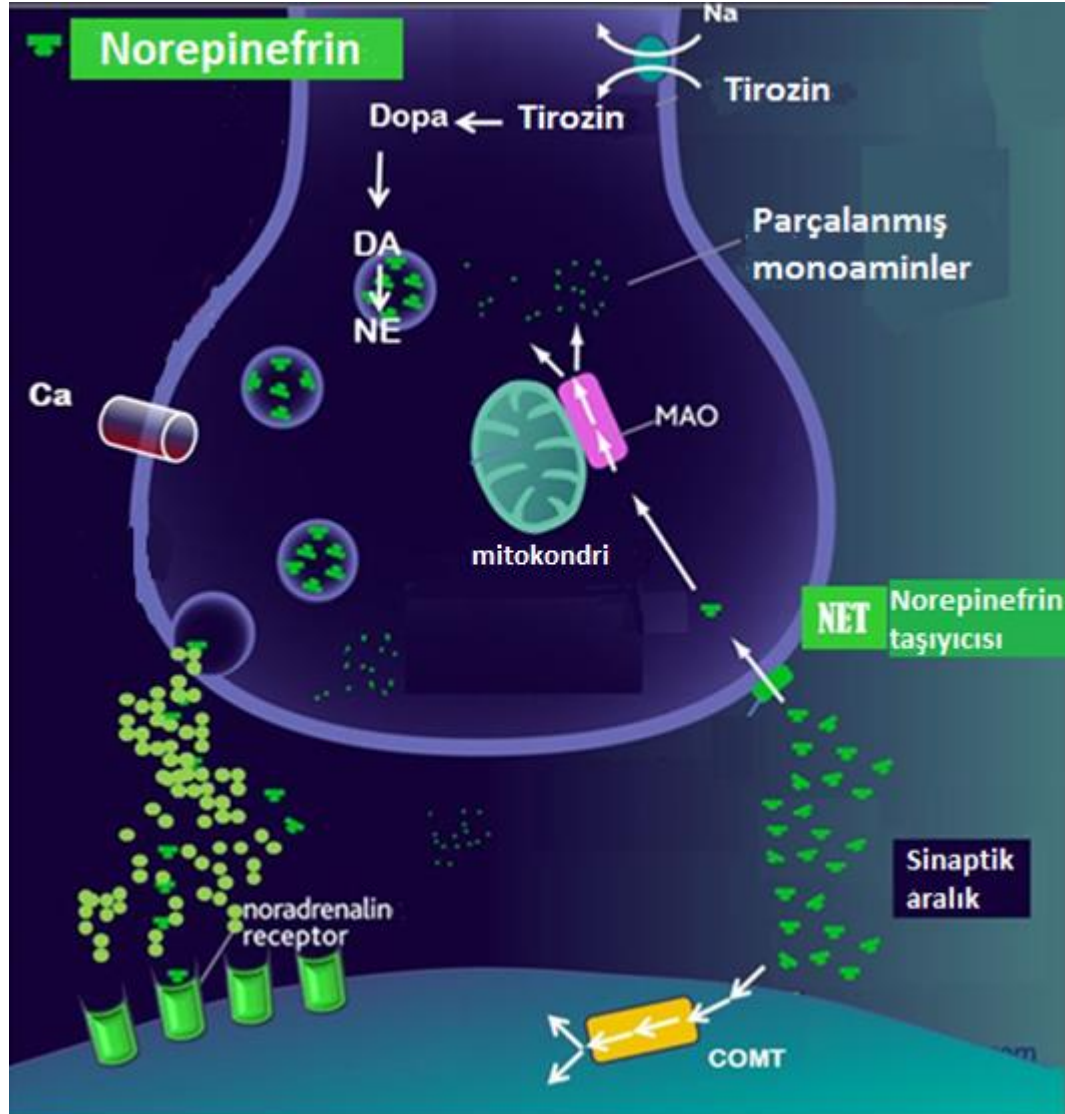
(Source: Deplin, <http://www.deplin.com/LifeWithDepression/Causes>)



Monoaminlerin sinaptik aralıktan uzaklaştırılması



Monoaminlerin sinaptik aralıktan uzaklaştırılması



Monoaminleri yıkımlayan enzimler:

- **MAO:** monoaminoksidaz
- **COMT:** catechol-O-methyl transferaz

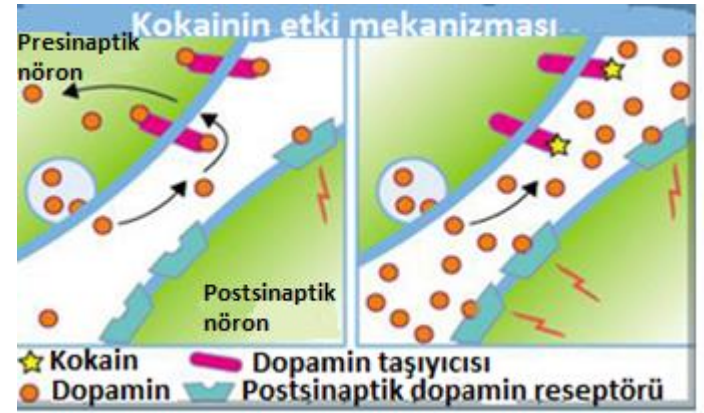
Sinaptik aralığa salınan ve görevini tamamlayan monoaminler;

- Bir kısmı **presinaptik nörona (taşıyıcı ile) tekrar alınarak, MAO** ile yıkımlanır.
- Bir kısmı da **sinaptik aralıkta ya da postsinaptik membranda bulunan COMT** ile yıkımlanır.

Depresyon



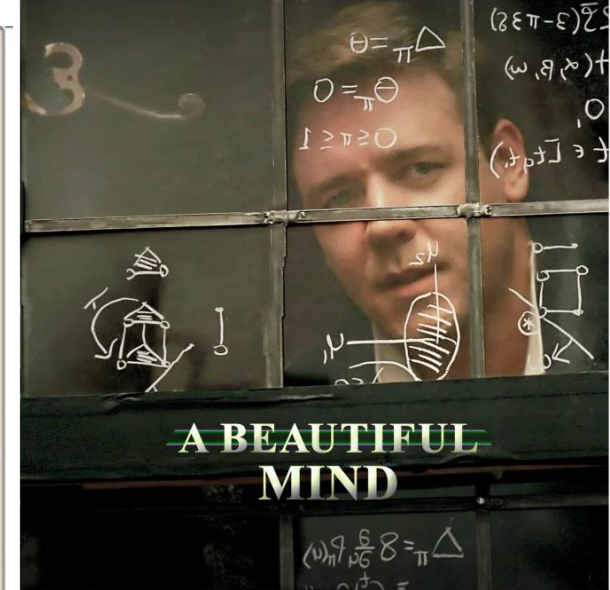
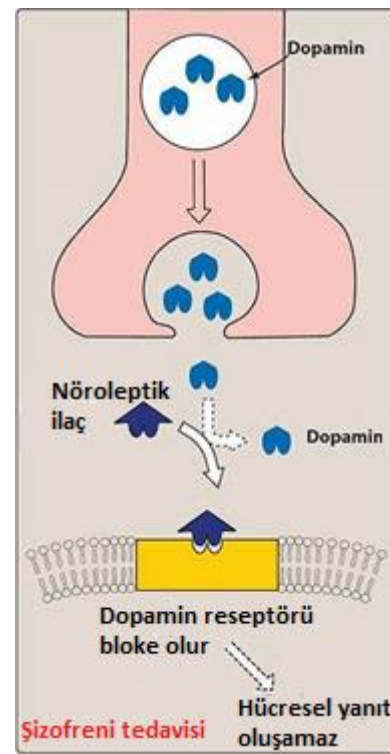
- **Noradrenalin, dopamin:** Memnuniyet, ödüllendirilmiş gibi hissetme
- **Serotonin:** Öfke ve agresyonu baskılıma
- **MSS'de serotonin, noradrenalin ve dopamin eksikliği** depresyona neden olur.
 - İsteksizlik, uyuşukluk, olumsuzluk, başarısızlık, mutsuzluk, iştahsızlık, ümitsizlik, bitkinlik
- **Anti-depresan ilaçlar** (efedrin, amfetamin, prozac vb.)
 - Serotonin, dopamin, noradrenalin salınımı artırırılar
 - Serotonin, dopamin, noradrenalin geri-alımını inhibe ederler
 - MAO inhibitörleri
- **Kokain**
 - Dopamin geri-alımını inhibe eder.



Şizofreni

- Dopamin ↑ fazla salınması

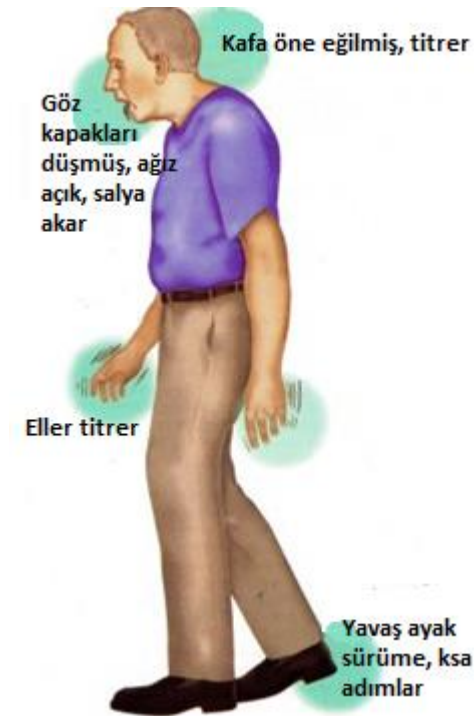
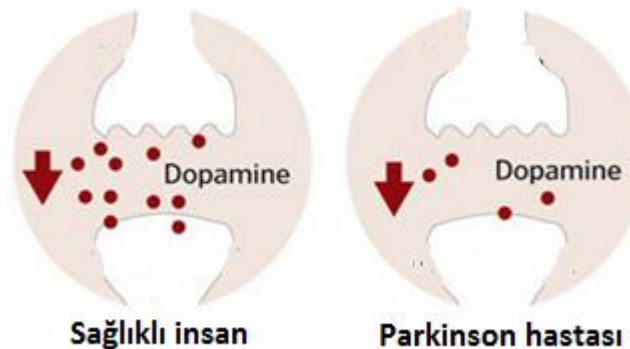
↓
Şizofreni



Parkinson hastalığı

- Dopamin ↓ az salınması

Parkinson hastalığı



- **Substantia nigra'da bulunan nucleus caudatus'u uyararak kas hareketlerinin uyumunu sağlayan dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu oluşur.**

3. Aminoasit yapısındaki NM'ler

Eksitatör	• Aspartat • Glutamat
Inhibitör	• GABA (Gama amino bütirik asit) • Glisin

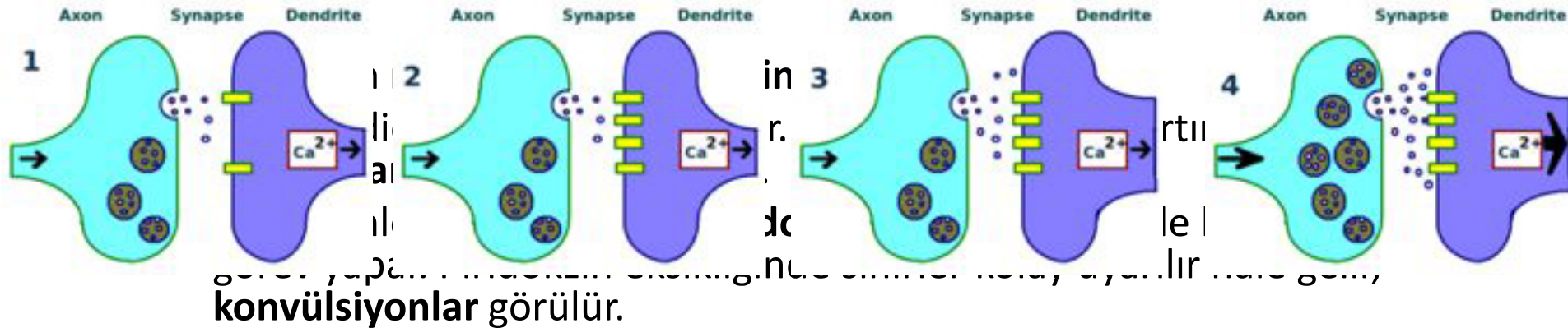
❖ Sadece merkezi sinir sisteminde bulunurlar.

- Postsinaptik membranın **iyon geçirgenliğini değiştirerek (doğrudan) etki** ederler.

Amino asit NM'lerin görevleri

• Glutamat

- Merkezi sinir sisteminin en yaygın **egzite edici** nörotransmitteridir.
- Beyindeki iletinin %75'inden sorumludur.
- **Öğrenme** ve **bellek** oluşumunda görev almaktadır.

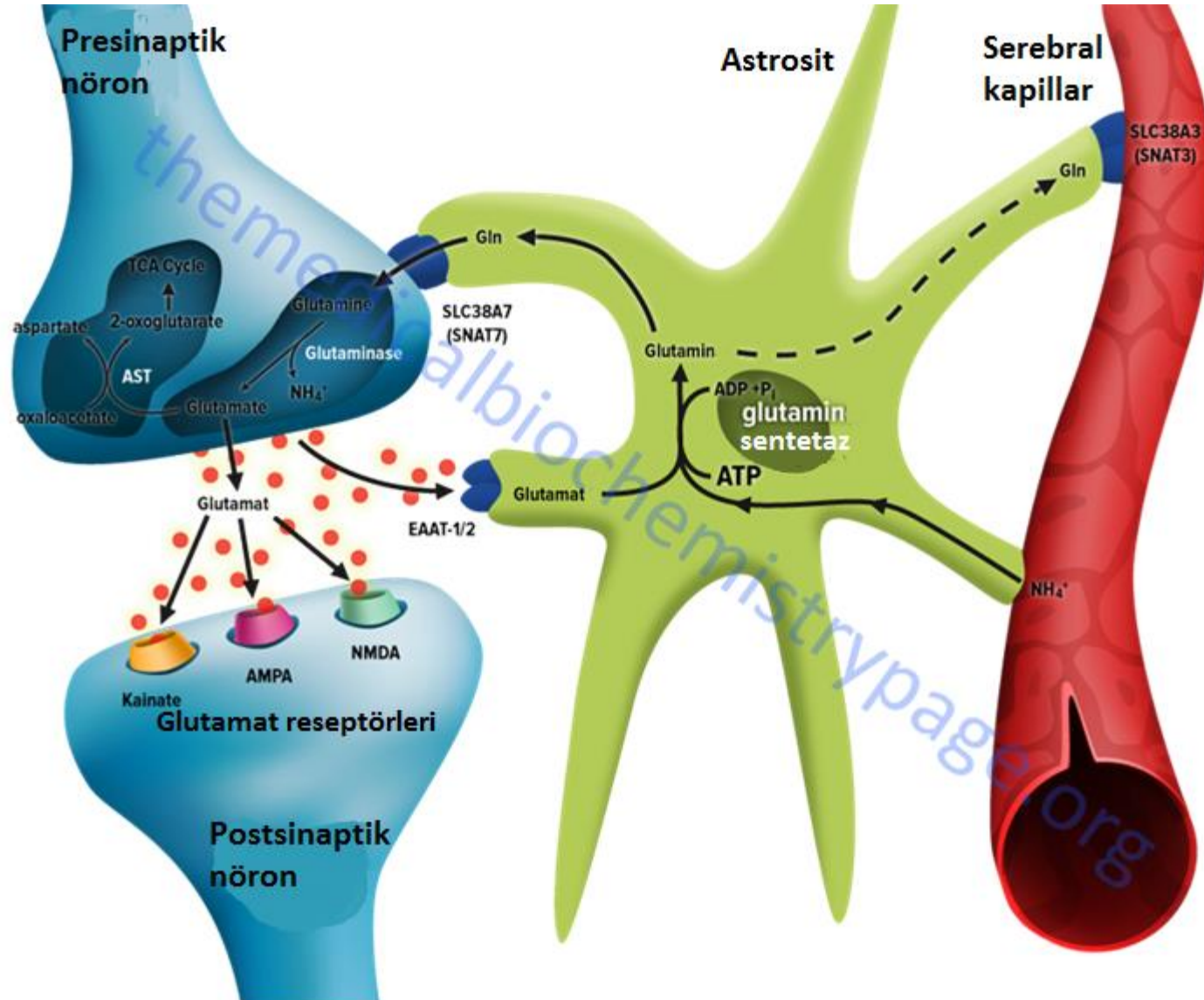


- **Sedatif ve anestezi etkili ilaçların** çoğu postsinaptik GABA reseptörlerini uzun süre açık tutarak GABA etkisini arttırırlar.

• Glisin

- Omirilikteki nöronların **inhibe edici** nörotransmitteridir.
- İnhibe edici sinapslarda bulunur. Hücreye **Cl^- girişini** artırarak **hiperpolarizasyona** neden olur.
- **Striknin** ve **tetanoz toksini** glisini inhibe eder. Tüm vücut kasılı kalır.

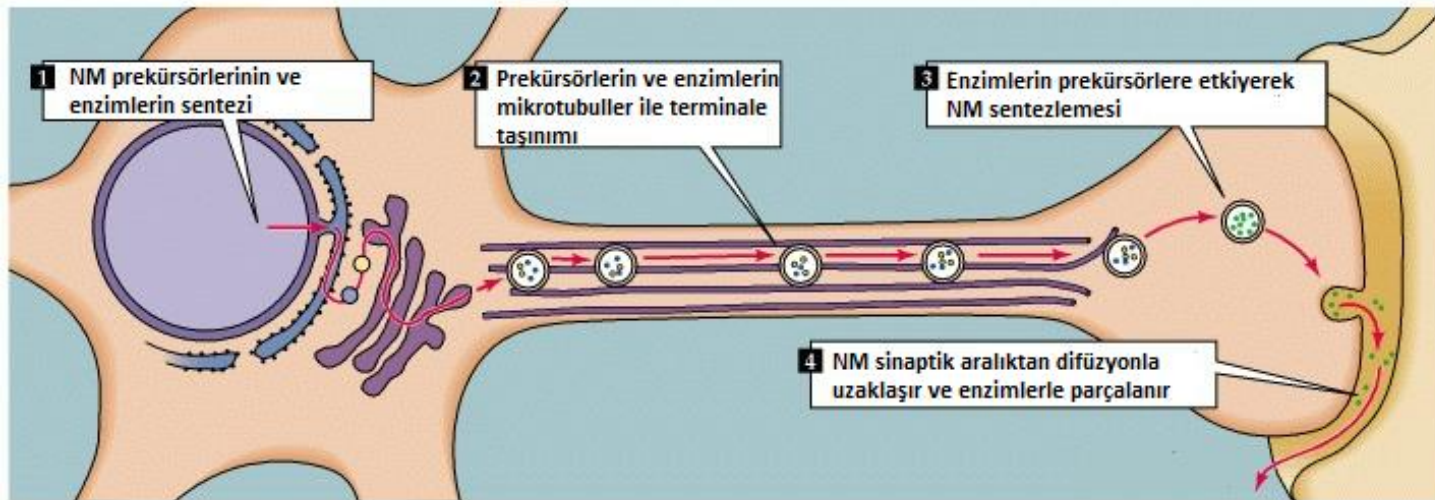
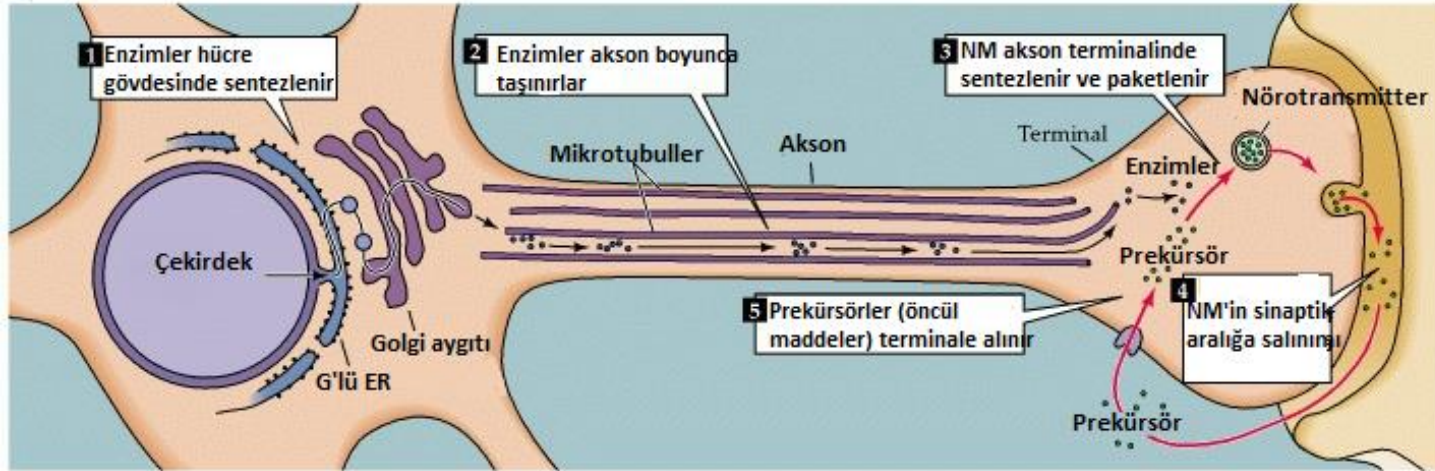
Glutamatın sinaptik aralıktan uzaklaştırılmasına astrositler aracılık eder



4. Peptid yapıdaki NM'ler (Nöropeptidler)

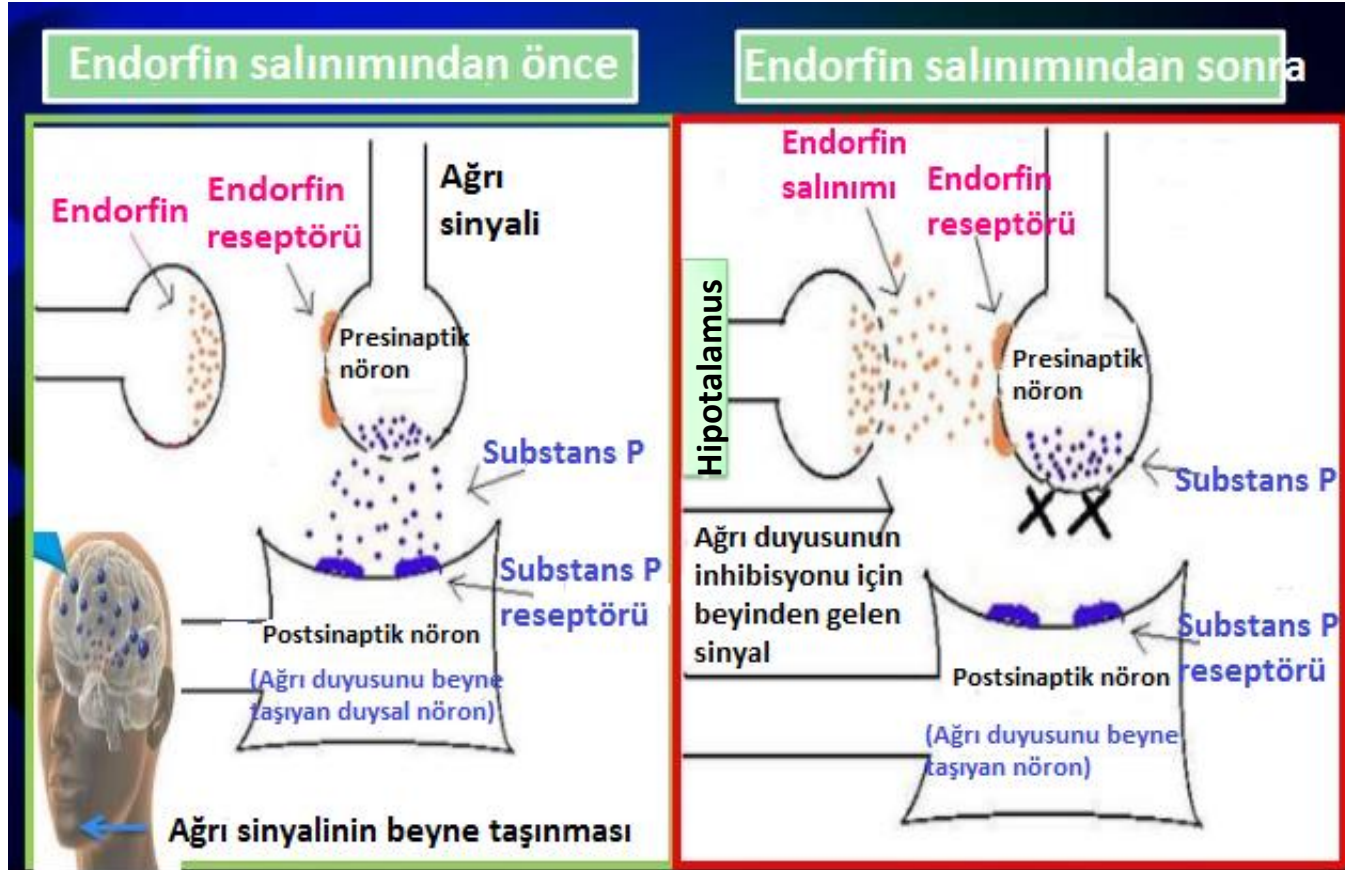
- **Substans P**
 - Ağrı duyusunun iletimini sağlar.
 - **Opioid peptidler**
 - **Enkefalin, endorfin, dinorfinler**
 - Afyon özsuyundan üretilmiş ilaçlara '**opiat**' denir.
 - Afyon özsuyundan üretilmeyen fakat opiat reseptörlerine bağlanarak etki yapan bileşiklere '**opiod**' denir.
 - Enkefalin, endorfin ve dinorfinler '**doğal opiodler**' olarak adlandırılırlar.
 - Analjezik etki yaparak ağrı duyusunu azaltırlar (**organizmanın doğal ağrı kesicileri**)
 - **Mide-beyin peptidleri**
 - **Somatostatin, kolesistokinin (CCK), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), nöropeptid Y**
-
- **Yavaş** etkili nörotransmitterlerdir. Fakat etkileri daha **uzun sürelidir**.
 - **Az miktarda** salınırlar fakat daha etkilidirler.
 - Öncül maddeleri (prekürsörleri) **nöron gövdesinde sentezlenir**, akson yumrusunda son şekillerini alırlar.
 - **İkincil habercileri** kullanırlar.
 - Sinaptik aralıktan **difüzyonla** uzaklaştırılırlar.

Küçük ve büyük moleküllü nörotransmitterlerin sentezi



Küçük moleküllü nörotransmitterler akson terminalinde, **büyük moleküllüler** ise büyük ölçüde **hücre gövdesinde** sentezlenir.

Endorfinin etki mekanizması



- Endorfin ağrı duyusunun ileticisi olan **P maddesinin presinaptik nörondan salınımını engelleyerek** iş görür. Bunu presinaptik nöronun **akson terminalinin Ca^{+2} geçirgenliğini azaltarak** dolayısıyla gelen uyarıya cevaben NM salgılama kapasitesini azaltarak yapar.

5. Hücre habercileri

- **ATP**

- Hem **merkezi** hem de **periferik** sinir sisteminde etkilidir.
- Reseptör tipine bağlı olarak **eksitatör** veya **inhibitör** etki oluşturabilir.
- **Ağrı hissini uyarır.**

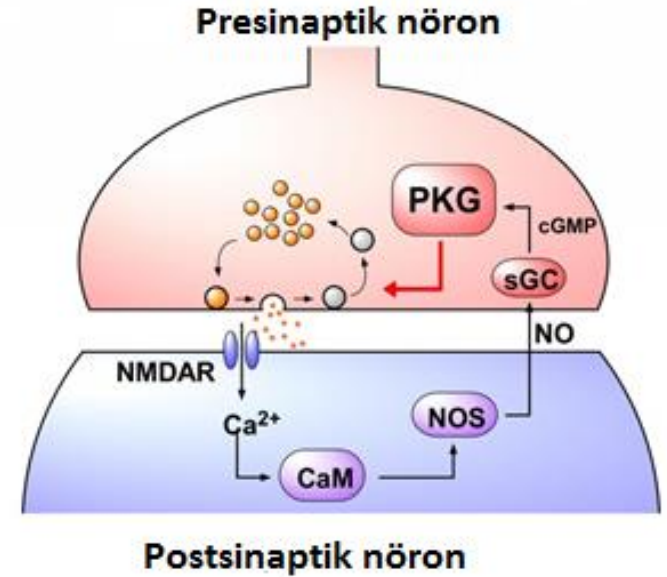
- **Eriyebilen gazlar**

- **Nitrik oksit (NO)**

- Postsinaptik nörondan salınıp presinaptik nöronu uyan bir **'geriye dönük haberci'**dir.
- **Depo edilemez.** Postsinaptik nörondan **presinaptik nörona diffuze olur (reseptöre bağlanmaz)**
- Presinaptik nöronda guanilat siklazı aktive ederek **cGMP (ikinci haberci)** miktarını artırır
- **Presinaptik nörondan NM salınımını artırır.**
- **Uzun süreli bellek ve davranıştan** sorumlu bölgelerde bulunur.

- **Karbon monoksit (CO)**

- Damar düz kaslarının gevşemesi ve kan basıncının düşmesini sağlar.



Geriye dönük haberci olarak NO