

GÖRME VE DOPAMİN

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

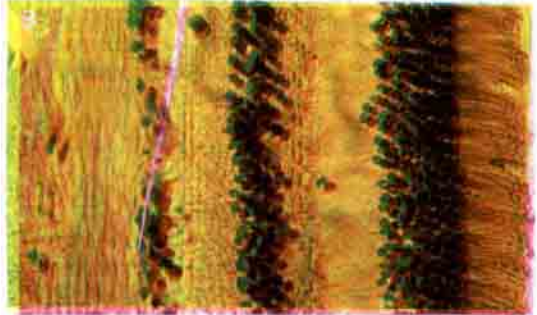
Görme ile ilgili uyarılar, gözümüzün ağ tabakası (retina) gelir. Ağ tabakadaki sinir dokusunun özellikleri ve uyarılara cevap veriş, görmemizin keskinliğini belirler.

Ağ tabakasının yatay hücreler (horizontal hücreler) denen özel hücreleri, renkleri ve ışık kontrastlarını algılar. Son araştırmalar, vücutta sık rastlanan dopamin adlı molekülün yatay hücrelerin aktivitesinde önemli rol oynadığını gösterdi. Bu yazıda dopaminin, gözde ağ tabakanın çalışmasını nasıl etkilediği anlatılacaktır.

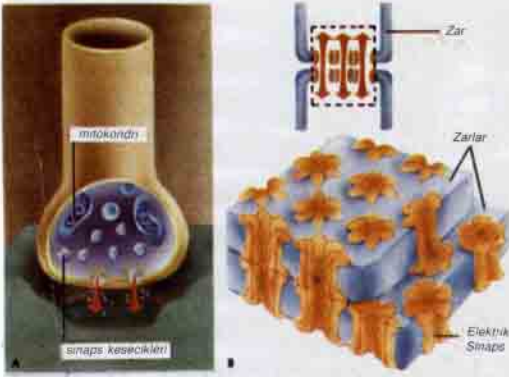
Dış dünyayı görebilmemiz, ışığı görsel algılara çevirebilmemiz, bizde her zaman hayranlık hisleri meydana getirmiştir. Nasıl görüyoruz? Görmek nedir? Bu konuda geniş araştırmalar yapılmıştır. Görme olayının aslını bir hayli anlamış bulunuyoruz. Göz, şüphesiz üzerinde en çok araştırma yapılmış bir duyu organıdır. Böyle olması doğaldır; çünkü göz, dışarı açılan tek "penceremiz" dir. Onun sayesinde dünyayı tanı ve çevremizle estetik bir ilişki içine gireriz.

Gözün iç yüzünü kaplayan ince zara retina (ağ tabaka) denir. Işığın retina üzerinde nasıl yoğunlaştığı-

Refina (ağ tabaka) gözün içini döşeyen çok ince bir zar-
dır. Resim A'da retinadaki başlıca hücre tipleri şematik
olarak görülmüyor. Resim B'de memeli retinasının his-
tolojik kesiti görülmektedir. Fotoresptör (ışık algılayıcı)
hücreler koniler ve çomaklar olarak iki türdür (PR).
Bunlar retinanın en derin katını oluşturur; görevleri ışık
sinyallerini elektrik sinyallerine dönüştürmektir. Foto-
resptör hücreler bu elektrik sinyalinin bipolaire (çift ku-
tuplu) hücrelere geçirir (CB). Onlar da ganglion
hücrelerine (CG) verirler. Sarı oklarla belirtilen bu yol,
görme sinyallerinin beyne iletildiği ana yoldur. Yatay
hücreler (H) ve amacrine hücreler (A) ise, sinyalin yan-
lara (lateral yönde) dağılmasını sağlar (kırmızı oklar).



ni anlamak için yüzyıllardır gözün fizik ve optik özel-
likleri üzerinde çalışılmıştır. Gözün işlevlerini incelemeye
ise, ancak XIX. yüzyıl ortalarında başlanmıştır. Biyo-
kimya, moleküler biyoloji ve elektrofizyoloji sayesinde,
retinadaki ışık sezici sinir hücrelerinin (fotoresptör =
ışık algaç), ışık sinyallerini nasıl elektrik sinyallere çe-
virdiği anlaşılmıştır. Uzun çalışmalarla retinanın oluş-
turduğu elektrik sinyallerinin beynin görme
merkezlerinde nasıl görme algısına dönüştüğü de an-
laşılmış bulunmaktadır. Bunun için David Hubel ve
Torsten Wiesel'e 1983 Nobel Fizyoloji Ödülü verilmiştir.

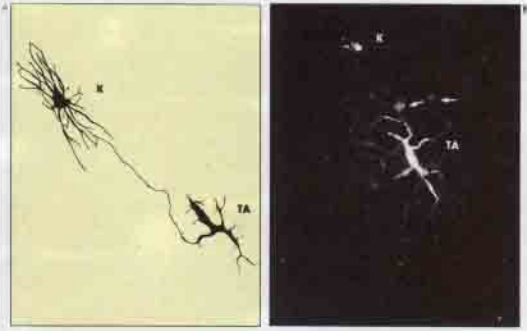


Bütün sinir sisteminde uyarı, elektrik sinyaller şeklindedir. Bu sinyaller bir sinir hücresinden (nöron) diğerine iki şekilde geçer: Kimyasal ve elektrik. Kimyasal iletimde elektrik sinyaller, sinapsda (iki sinir hücrelerinin kenetlenme noktası) sinir iletim maddesi (nörotransmitter) denen küçük moleküller oluşturur. A'da görüldüğü üzere, bu moleküller iki hücre arasındaki açıklığı geçerek hedef hücrede bir elektrik akımı yaratır. Buna karşı B'de elektrik sinaps görülmektedir. Burada komşu iki sinir hücrelerinin iletişimi, zarlarındaki kanallar yoluyla sağlanır; sinirsel elektrik akımı oklar yönünde ileri veya geri akabilir. Elektrik sinapslarda sinir iletim maddesine gerek yoktur. Kanallar ortaları boş proteinlerdir. Retina yassı hücreleri kendi aralarında elektrik sinapslarla haberleşir. Bu hücrelerle fotoreseptör hücreleri arasındaysa kimyasal sinapslar vardır. Yatay hücrelerde sinyalin iki yönlü ve hızlı ilerleyişi elektrik sinapslar sayesinde.

Ancak bu konuda her şey öğrenilmiş değildir ve retina üzerinde hâlâ yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bunun birçok nedeni vardır; bir kere retina, özel bir görev (görme) için farklılaşmış gerçek bir sinir dokusu olduğundan deneye çok elverişlidir. Örneğin, retinanın belli hücrelerinin meydana getirdiği elektrik, kolayca ölçülebilir. Retinanın bir diğer özelliği, çok ayrıntılı bir yapısının olmasıdır. Bu ince doku yapısını, ilk kez ünlü İspanyol anatomisti Santiago Ramon Y. Cajal (1906 Nobel Ödülü sahibi) ortaya koymuştur.

Retinanın ışığa duyarlı her noktasına karşılık, beynin arka (occipital) loblarındaki görme merkezlerinde bir nokta bulunur; buna, uyarının noktasına noktasına dikine beyne iletilmesi (vertikal transmisyon) denmektedir. Buna karşı retinanın "yatay" organizasyonu o kadar iyi bilinmemektedir. Oysa, ışık kontrastlarının ve biçimlerin algısı buna bağlıdır. Son yıllarda retinanın yatay hücrelerinin görevi açıklığa kavuşturuldu. Uzun süre yatay hücreler retina fizyolojisi dışında görüldü; görevleri ikinci derecede önemliydi ve tam bilinmiyordu. Bugün biliyoruz ki, yatay hücreler ışık sinyallerinin anlaşılmasında ve görmenin bu kadar duyarlı ve ince kontrolünde çok önemli rol oynamaktadır. Yatay hücreler arasındaki iletişimi dopamin sağlamaktadır.

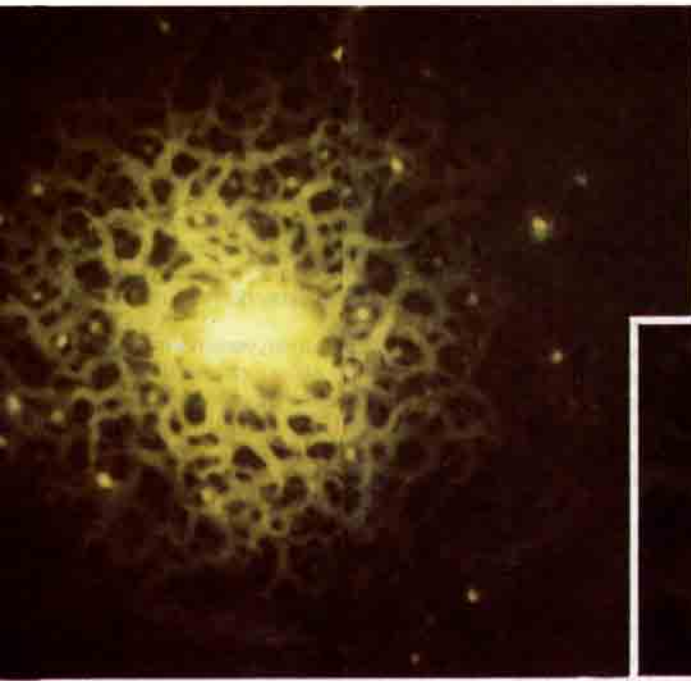
Retina bir mikrobilgisayardır. Fotonlar retinanın bütün kalınlığını geçer ve koniler ve çomaklar diye ad-



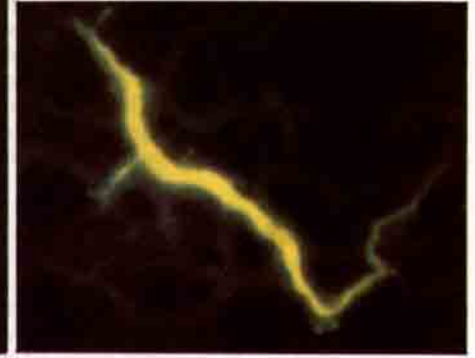
Retinanın yatay hücreleri 1888'de İspanyol anatomisti Santiago Ramon Y. Cajal tarafından gösterilmişti. Cajal, bu hücreleri Golgi Yöntemi'yle boyadı. A'da bu yöntemle boyanmış bir kaplumbağa yatay hücreyi görülmektedir. Resimde iki hücre var gibi görünüyor; ama gerçekte yatay hücre K olup, TA bu hücrenin axonu ucundaki bir şişkinliktir. B'de lucifer sarısı ile boyanmış yatay hücrelerin bir hücre ağı (sinsisyum) oluşturduğu görülmüyor. Bu ağın hücreleri arasında elektrik sinapslar vardır. Bu sinapslar sayesinde lucifer sarısı elektrik sinyalin yolunu izleyerek axon içinde enjekte edildiği TA (axon ucu) noktasından yatay hücreye (K) ve oradan okla gösterilen diğer yatay hücrelere dağılır.

landırılan 2 tip fotoreseptör uyarır. Bu fotoreseptörlerde ışığa duyarlı boya maddeleri (pigmentler) vardır. Her fotoreseptör, belli bir dalgaboyuna duyarlı bir boya içerir ve bu sayede foton enerjisi elektrik sinyallerine dönüşür. Bu sinyaller, amplitüd (dalga yüksekliği) değişimleri şeklindedir. Bu elektrik sinyaller, "çift kutuplu hücreler" (bipolaire hücreler) denilen komşu sinir hücreleri tabakasına geçer. Sinyal daha sonra ganglion hücreleri tabakasına geçer. Bunların uzantıları da gözü beyne bağlayan görme sinirini (optik sinir) oluşturur. Bu saydığımız hücre tabakalarına dikey, iki hücre tabakası daha vardır: Yatay hücreler ve amacrine hücreler.

Bilindiği gibi sinir hücrelerindeki hayatî elektrik akımı, iki sinir hücresinden hücrenin axon denen uzun ve tek uzantısına, sonra sinaps denen sinir hücresi arasındaki aralığa ve nihayet bir başka sinir hücresinin dendrit denen çok sayıda kısa uzantılarına gelir (sinir hücresi saçları uzun ve dağınık tek bacaklı bir adama benzer. Saçlar dendrit, gövde sinir hücresi, tek bacak axondur. Sinirsel elektrik, sinir hücresinin saçlarından ayağına doğru akar; axonlar birleşerek sinirleri oluşturur). Eski görüşe göre, retinada elektrik sinyalin akış yönü fotoreseptör → çift kutuplu hücre → ganglion hücresi şeklindeydi. Buna centripetal (merkeze doğru) yol deniyordu. Yeni bilgilere göre ise, araya başka hücreler de girebilir: Örneğin, memelilerde çomaklardan gelen sinyal, amacrine hücrelerden geçer. Ayrıca merkeze doğru giden yollara ek olarak, merkezden uzaklaşan (centrifugal) ve yan (lateral) yollar da vardır. Yan yollardan birini yatay hücreler ve amacrine hücreler oluşturur.



Genellikle kimyasal sinapslarda iletilen madde olan dopamin, yatay hücrelerin elektrik sinapslarında önemli bir rol oynamaktadır. Soldaki resimde yatay hücreler ağı görülmüyor. Tek bir yatay hücrenin axon şişliğine enjekte edilen lucifer sarısı, elektrik sinapslar yoluyla bütün bir yatay hücre grubuna dağılır. Sağdaki resimde dopamin ile muamele edilmiş bir retinada lucifer sarısının enjekte edildiği axon içinde kalıp, dağılmadığı açıkça görülüyor. Dopamin elektrik sinapsları bloke ederek, luciferin yatay hücreler arasında yayılmasını önlemektedir.



YATAY HÜCRELERİN GERİYE ETKİSİ

1971'de M.Fuortes ve arkadaşları, vücut dışına alınmış kaplumbağa retinası üzerinde yatay hücrelerin rolünü gösterdi. Kaplumbağa hücreleri iri olduğundan ve böylece içine kolaylıkla mikro-elektrot sokulabildiğinden tercih edilmektedir. Kaplumbağa retinasının bir yatay hücresi, uygun bir elektrik akımıyla uyarıldığında, retina üzerine ışık düşmüş gibi bir cevap alınır. Ayrıca bu sırada yatay hücreye komşu konilerde de elektrik sinyaller oluşur. Böylece yatay hücrelerin, konilerin feedback'inde (geriye etki) rol oynayarak görmeye yardımcı olduğu anlaşıldı. Daha açıkça ifade edersek, konilerce uyarılan yatay hücreler, koniler üzerinde frenleyici bir etki yapmaktadır. Böylece Fourtes'in deneyleri, konilerin beklenmedik bir özelliğini ortaya koyuyordu: Işık emen konilerin zarı negatifleşmekte, böylece hücre kutuplaşmaktadır. Yatay hücrelerin geniş bir retina yüzeyinde ışıkla uyarılması ise, feedback yoluyla konilerdeki kutuplaşmayı giderici etki yapmaktadır. Bu sebeple, konilerin ışınla bir noktada uyarılmasıyla oluşan elektrik sinyalinin ışareti, retinanın geniş bir bölümünün ışınla uyarılmasıyla oluşan elektrik işaretinin tersidir. Retinanın ancak geniş bir bölümünün ışıkla uyarılması, yatay hücreleri aktive eder ve feedback'i çalıştırır. O halde, bir koninin ışığa cevabı, yalnız retinanın bir noktasının ışıkla uyarılmasına değil, o noktanın etrafındaki retinaya ne kadar ışık düştüğüne de bağlıdır. Böylece koniler özellikle ışık kontrastlarını algılamada rol oynamaktadır.

M.Fourtes ve H.Gerschenfeld, 1973-1981 yılları arasında Paris'te yeni gerçekleri ortaya koydular. Bunlara göre, retina çomaklarında feedback olmayıp, akım

daima çevreden merkeze doğrudur (centripetal). Konilerdeyse, koninin hangi renk ışığa duyarlı olduğuna bağlı olarak, konilerden yatay hücrelere veya yatay hücrelerden konilere akım oluşabiliyordu. Işığın rengi değiştirilirse, konilerden alınan elektrik sinyalinin yönü değişmekteydi. Örneğin, yeşil renge duyarlı bir baya içeren konilere yeşil ışık verilmesi, aşırı kutuplaştırıcı (hiperpolarizan) bir akım oluştururken, kırmızı ışık verilmesi de depolarizan (kutuplaşmayı giderici) bir akım doğurmaktadır. Bu olayda kırmızı koniler → yatay hücreler → yeşil koniler feedback devresi rol oynamaktadır.

SINIR SİSTEMİNDE SÜREKLİLİK VE BİTİŞİKLİK

Sinapslar iki çeşittir; kimyasal ve elektrikli sinapslar. Kimyasal sinapslarda akım sinaps öncesi (presinaptik) sinir hücresinden sinaps sonrası (postsinaptik) sinir hücresine doğrudur. Akımın aralıktan geçişini sinirsel iletili maddeleri (neurotransmitter) sağlar. Bu tip sinapslar sinir ağlarında süreklilik sağlar. Konilerin yatay hücrelerle teması bu tiptendir. Elektrikli sinapslar ise, ilk kez 1959'da İngiltere'de E.J.Furshpan ve D.D.Potter tarafından tanımlandı. Bu tip sinapsda sinir hücreleri birbirine değeri; hücre zarları arasındaki köprüler, iyonların ve küçük moleküllerin serbestçe geçmesine izin verir. Retinada birçok hücre tipi arasında elektrikli sinapslar bulunur; fakat bu tip sinapslara özellikle yatay hücreler arasında rastlanır. Bu sinapsların özelliği, komşu hücreler arasında iki yönlü bir iletişime izin vermesidir. Bu sayededir ki, uzantıları birkaç yüz mikron uzunluğunda bir yatay hücre bulunduğu noktadan birkaç mm uzaklığa kadar olan ışık uyarılarını alabilir.

YÜZEYİ DEĞİŞKEN BİR GÖREV BİRİMİ

Elektrik bakımından yatay hücrelerin görev birimi tek bir hücre olmayıp, komşu hücrelerden oluşan bir ağıdır. Bu gerçeği ilk kez 1987'de ABD'de NIH'den W.Stewart, elektrik sinapslarda lucifer sarısı ile yaptığı deneylerle kanıtladı. Tıpta böyle hücrelerin birleşmesinden oluşan ağlara sinsisyum denir. Cajal da yıllar önce yatay hücrelerin bir sinsisyum oluşturduğunu düşünmüştü. Normalde kimyasal sinapslarda iletilen madde olan dopamin, yatay hücrelerin elektrik kavşaklarında kontrolü sağlamaktadır. Dopamin bir aminoasit olan tirozinin türevidir. Dopamin, en çok sinir sisteminde bulunur. Ayrıca karaciğer, böbrek ve diğer organlarda da bulunur. Dopamin, klâsik bir nörotransmitterdir (sinir iletili maddesi). Şizofrenide dopamin fazlalığı, parkinson hastalığındaysa (kaslarda kasilma ve ellerde titreme yapan bir sinir hastalığı), beynin gri çekirdeklerinden bazılarında dopamin eksikliği vardır.

RETİNADA DOPAMİNİN ROLÜ

Bu konuyu Paris'ten H.Gerschenfeld ve J. Neyton, New York'tan ise P.Witkovsky, açıklığa kavuşturdu. Dopamin kaplumbağa retinasının yatay hücrelerinde araştırıldı. Bu hücrenin axonu bir şişkinlik yaparak, elektrikli sinapslar oluşturur. İlginç deney şudur: Bir mikroelektrotla bu axona girilip lucifer sarısı gibi flüoresan (ışıkta parlayan) bir madde enjekte edilirse, bir ağ şeklinde birbirine bağlanmış birçok yatay hücre sarı pırıltı verir. Lucifer sarısı, elektrikli sinapsları geçebilen, fakat hücreden dışarı çıkamayan bir boyadır. 1982'de Fransa'dan M.Piccolino ve arkadaşları dopamin verilmiş kaplumbağa retinasında lucifer sarısının verildiği axonda kaldığını, diğer yatay hücrelere geçemediğini gösterdi. Bundan anlaşılmaktadır ki, dopamin, komşu yatay hücreler arasındaki elektrik sinapslarda geçişliliği azaltmaktadır. Bundan da öyle anlaşılıyor ki, dopaminin yokluğunda, sinyal yatay hücreler ağında dağılıp zayıflamaktadır. Bu nedenle yatay hücreler, retinanın tek bir noktasına ışık düşmesine duyarlıdır; ancak retinanın geniş bir bölümüne ışık düşerse uyarılırlar. Buna karşı dopamin varken yatay hücreler, değıdikleri fotoreseptörlere bir noktada ışık düşmesine daha duyarlıdır. Retinada geniş bir alana ışık düşmesine ise daha az cevap verirler.

Dopamin, hücreler üzerinde D1 tipi reseptör denen alıcı uçlara bağlanır. Bu bağlanma, hücre içinde siklik AMP'nin (cAMP) artmasına neden olur. Hücre içi cAMP artışı yapan forskoline gibi diğer maddeler de retinada dopamin etkisi gösterir. Hücrede cAMP artışı, proteinlere PO₄ ekleyerek elektrikli sinapsları aktive eder.

DOPAMİN HÜCRELERARASI İLETİŞİMİ ENGELLER

Dopamin, dopaminerjik (dopamin salgılayan) nöron denilen özel sinir hücrelerince salgılanır. Türe bağlı

olarak dopaminerjik nöronlar, amacrine hücreler veya diğer bazı retina hücreleridir (örneğin, interplexiform hücreler). Dopaminerjik nöronların bir rolü yatay hücreler arasındaki iletişimin kontrolü olabilir. Fakat ne yazık ki, 1984'te bu nöronlarla yatay hücreler arasında anatomik bir ilişki olmadığı anlaşıldı. Buna karşı elektrofizyolojik çalışmalar, bu iki tip hücre arasında görev olarak bir ilişki olduğunu gösterdi. Retinaya dopamine salgılayan maddeler verildiğinde, yatay hücreler dopamin veriliyormuş gibi etkilenir. Dopaminerjik nöronları tahrip eden toksinler, retinada dopamin etkisini yok eder. Dopamin yatay hücreleri nasıl etkiliyor?

Büyük olasılıkla dopamin, yerel hormon etkisi yapıyor (Kana geçmeyip etkisini salgılandığı bölge yakınında gösteren hormonlara lokal hormon veya yerel hormon denmektedir). Retinanın kimyasal sinapslarında dopamin rol oynamamaktadır. Yerel hormon kavramına uygun olarak, az sayıda dopaminerjik nöron, çok sayıda yatay hücreye yayılma (diffüzyon) yoluyla dopamin gönderir. Balıklar ve kurbağalarda ışık etkisiyle koni ve çomakların uzayıp kılınmasında da dopamin rol oynar.

Parkinson hastalığında dopamin azalışı, ışık-karanlık kontrastını algılamada bozukluklara-neden olur. 1986'da siğirilerin retina fotoreseptörleri üzerinde dopamin reseptörleri gösterildi.

Bütün bu çalışmaların en önemli yönü şudur: Bugüne kadar elektrik sinapslar denen sinir kavşaklarında kimyasal bir maddenin rolü olabileceği bilinmiyordu; retinada elektrik sinapslarda dopaminin rolünün gösterilmesiyle yeni bir çığır açılmış bulunuyor. Vücudun başka bölgelerinde de elektrik sinapsların çalışmasında kimyasal maddelerin rolü olup olmadığı araştırılıyor. □

