

DERLEME / REVIEW

NÖRONAL DENDRİTLERDEKİ YEREL PROTEİN SENTEZİNİN İŞLEVİ VE DÜZENLENMESİ

Ayhan YILMAZ¹, Erol AKSÖZ², M.Ali ONUR³

ÖZ

Uzun zaman önce nöronal dendritlerde protein sentezinin olduğu gösterilmişti, fakat bunun önemi son zamanlara kadar anlaşılmamıştı. Ancak son zamanlarda geliştirilen yeni moleküler yöntemlerle mRNA'nın translokasyonu ve translasyonunun düzenlenmesindeki mekanizmalar anlaşılabilir. Yapılan çalışmalar yerel protein sentezinin sinaptik plastisitede (muhtemelen öğrenme ve belleğin hücresel bir tabanı olan nöronal iletişim etkinliğinde değişim) önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir. Sinir hücresinin uyarılması ile başlatılan bölgesel protein sentezi, aktive edilmiş sinapsların modifikasyonu için anahtar faktörlerin sentezlenmesini sağlamaktadır. Bu derlemede, dendritlerdeki bölgesel protein sentezinin varlığı ve bunun sinaptik plastisitedeki görevleri özetlenmektedir. Bunun yanı sıra sinaptik fonksiyonlarda değişikliklere yol açan proteinlerin sentezini başlatan moleküler mekanizmalar da tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Sinapslar, Sinaptik şekilleme, Yerel protein sentezi, mRNA, Proteinler, Ribozomlar.

REGULATION AND FUNCTION OF LOCAL PROTEIN SYNTHESIS IN NEURONAL DENDRITES

ABSTRACT

It has long been shown that protein synthesis can occur in neuronal dendrites, but its significance remained unclear until recently. Recently several new and powerful tools has been developed to study the mRNA translocation and translational regulation. Studies suggest that local protein synthesis has crucial roles in synaptic plasticity, the change in neuronal communication efficiency that is probably a cellular basis of learning and memory. Induced by neuronal activity, local protein synthesis provides key factors for the modification of activated synapses. In this review, we summarize the evidence for local protein synthesis and its functions in synaptic plasticity. We also discuss the molecular mechanisms by which neuronal activity induces the synthesis of proteins that allow for changes in synaptic function.

Keywords: Synapses, Synaptic plasticity, Local protein synthesis, mRNA, Proteins, Ribosomes.

¹ Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı, 06532 Beytepe/ANKARA
fax: 0-312-2992028 , e-posta: schizoayhan@yahoo.com

² Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı, 06532 Beytepe/ANKARA
fax: 0-312-2992028 , e-posta: erola@hacettepe.edu.tr

³ Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji Ana Bilim Dalı, Fizyoloji Bilim Dalı, 06532 Beytepe/ANKARA. e-posta: mali@hacettepe.edu.tr

1. GİRİŞ

Sinapslar, sinir sistemindeki iletişimin ana birimleridir. Tek bir hücrede binlercesi bulunmaktadır ve bir hayvanda tüm sinir sistemi ağını birbirine bağlamaktadır. Bir sinaptik bağlantıda uyarı, bir sinir hücresinden diğerine geçirilebilir veya durdurulabilir. Uyarının iletilmesinde sinyaller presinaptik nöronun başka bir postsinaptik nörona geçerken, sadece pasif olarak iletilmez. Bunun yanı sıra sinaptaki uyarı miktarına bağlı olarak da iletişim etkinliğini değiştirebilir. Bu inanılmaz kabiliyet, sinaptik plastisite olarak adlandırılır ve muhtemelen uzun dönem hafızanın ve öğrenmenin hücresel düzeyini oluşturur (Bliss ve Collingridge, 1993; Bailey vd., 1996). Son on yıl içerisinde, bölgesel protein sentezinin bazı sinapsların yapısını değiştirdiği ve yeni sinaptik bağlantıların meydana gelmesinde etkili olduğu bulundu (Martin, 2004). Bu değişimler aşağıdaki gibidir:

(1) BDNF¹ tarafından uyarılan hipokampal bölgedeki schaeffer yandal sinapslarının şekillendirilmesi,

(2) Serotonin tarafından uyarılan *Aplysia californica*'nın duyu motor sinapslarının kolaylaştırılması,

(3) mGluR'ye bağımlı hipokampal nöronlarının uzun süreli gerilemesi.

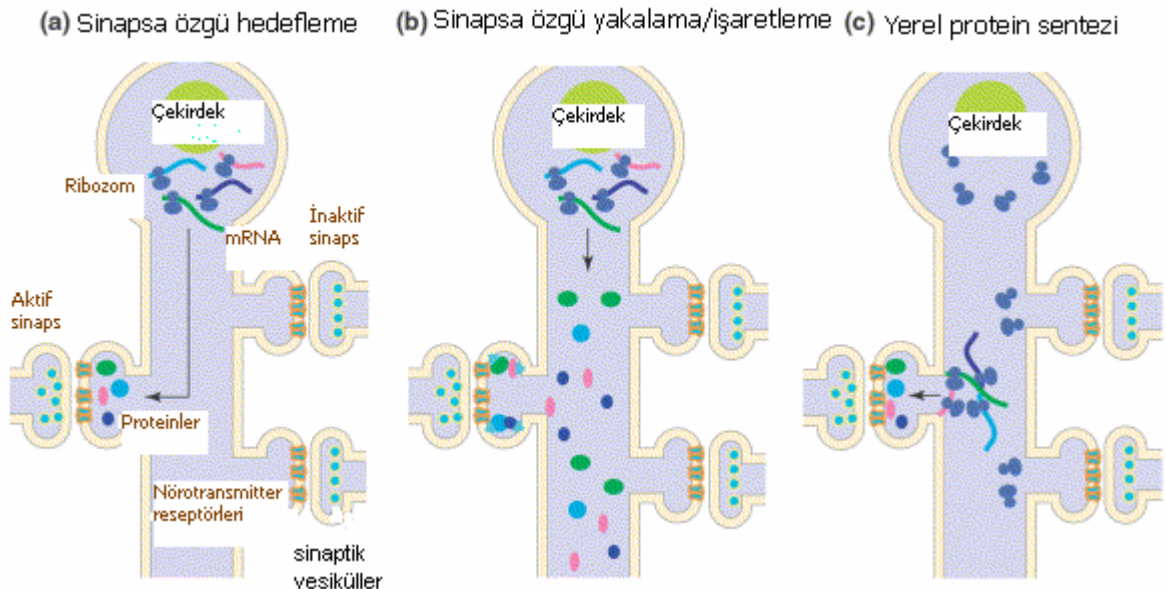
Bir sinapsın elektriksel aktivasyonu onun fonksiyonunu değiştirebilir. Uzun süre dayanıklı kalan sinaptik plastisitenin iki ana formu vardır. Birincisi, iletim etkinliğinde artışa sebep olan "uzun dönemli geliştirme (UDG)" ve ikincisi, iletim etkinliğini azal-

tan "uzun dönemli köreltme (UDK)"dir. UDG ve UDK, özgül molekül ihtiyaçları olan farklı zaman fazlarına sahiptir. Sinaptik plastisitenin kısa süren formları öncelikle sinapslarda önceden mevcut olan proteinlerin modifikasyonu sonucu oluşurken; uzun süren formları post sinaptik nöronlarda yeni protein sentezi ile ortaya çıkmaktadır (Goebel vd., 1986). Uzun zaman boyunca, sinir hücrelerinde protein sentezinin nöronun gövde kısmında gerçekleştirildiği ve sonra aktive edilmiş sinapslara yönlendirildiğine inanılmıştı (Şekil 1a ve 1b); fakat son zamanlarda elde edilen bulgular protein sentezinin yerel olarak da sinaptik bölgelerde olabileceğini göstermektedir (Şekil 1c) (Aakalu vd., 2001).

Bu makalede öncelikle sinaptik aktivite tarafından başlatılan yerel sentezine ait bilgileri derleyeceğiz. Daha sonra yumuşakçalar ve memeliler üzerinden elde edilen bu bulguların, sinaptik şekillenme üzerindeki etkilerini, en son olarak da yerel protein sentezini başlatan aktivitenin moleküler mekanizmasını tartışacağız.

2. YEREL PROTEİN SENTEZİNE AİT BULGU

Yerel protein sentezi fikri, ribozomların nöronal dendritlerde gözlenmesi ile başladı. Bu olay ilk olarak 1965'de Bodian tarafından çalışıldı, fakat konunun önemi Steward ve Levy'nin sıçanlardaki merkezi sinir sistemi nöronlarındaki dendritik keskin uçların tabanlarında bulunan ribozomal grupların tercihsel yerleşimini 1982'de keşfine kadar anlaşılmadı (Steward ve Levy, 1982). Bu grup ribozomlar sinaps zarında membran benzeri depolar oluştuğu zaman fark edil-



Şekil 1. Postsinaptik nöronlarda sinaptik aktivite tarafından uyarılan protein sentezine ait modeller. (a) Sinapsa özgü hedefleme (b) Sinapsa özgü yakalama ve işaretleme (c) Yerel protein sentezi. (Jiang, C. ve Schuman, E.M., 2002, *Trends in Biochemical Sciences* Vol.27 No.10 , 506-513)

¹ BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) nörotrofik bir büyüme faktörü ailesi olan NFG'nin bir üyesidir ve nöron çoğalmasını ve yaşamasını destekler.

mişlerdi. Bu ise dendritlerde devam eden protein sentezinin ilk güçlü göstergesi olmuştur. Daha da önemli olarak bu yerleşimin yüksek seçiciliği sentezlenen proteinlerin, sinapsların anahtar bileşenleri olabileceğini ve bu sentezin, sinaptik aktivite tara-fından düzenlenebileceği üzerine spekülasyonların doğmasına yol açmıştı.

Geçen yirmi yılda yerel protein sentezi hipotezi oldukça fazla deneysel destek gördü. Ayrıntılı immunohistokimyasal analizler sinir hücrelerindeki bu uzantıların; golgi aparatı, endoplazmik retikulum, translyasyon faktörleri, rRNAları da içeren hemen hemen bütün protein sentezi sistemi bileşenlerini içerdiklerini gösterdi (Tiedge ve Brosius, 1996; Gardiol vd., 1999; Pierce vd., 2000). Bunun yanısıra dendritlerden izole edilen mRNAlar ve onların kodladığı proteinlerin görevleri, bölgesel protein sentezinin işlevlerine ait önemli ipuçlarının oluşmasına yol açtı.

In situ hibridizasyon analizleri, farklı kemiricilerin dendritlerinde bir düzineden fazla mRNA'nın varlığını gösterdi (Steward ve Schuman, 2001). Önceden, Steward ve Levy tarafından tahmin edildiği gibi bu mRNA'lar tarafından kodlanan bazı proteinler sinapsın işlevini düzenlemekteydi. Örneğin, NR1 mRNA'sı N-metil-D-aspartat reseptörünün (NMDAR) bir alt birimini kodlamaktaydı (Nakanishi, 1992; Hollmann ve Heinemann, 1994).

NMDAR merkezi sinir sistemi nörotransmitterlerinden glutamatın reseptörüdür ve UDG ve UDK'nin geliştirilmesi için gereklidir (Tsien vd., 1996; Dudek ve Bear, 1992). CaMKII α mRNA, aktivite sonucu uyarılmış UDG'de önemli aracı rol üstlenen C²⁺ / kalmodülün bağımlı protein kinaz II'nin α alt ünitesini kodlar (Silva vd., 1992a; Silva vd., 1992b). Bunu kısmen glutamat reseptörlerini fosforile ederek yapar (Barria vd., 1997). Arc mRNA, hipokampus'de UDG'nin devamlılığını sağlayan hücre içi iskelete bağlı bir sinaptik proteini kodlamaktadır (Guzowski vd., 2000). Ayrıca kültürü yapılan hipokampal sinir hücrelerinin dendritlerinde BDNF ve onun reseptörü olan TrkB'nin mRNA'ları tesbit edilmiştir (Tongiorgi vd., 1997). TrkB'nin BDNF tarafından aktivasyonu UDG'nin uyarılmasında kilit aşama olarak ileri sürülmektedir (Korte vd., 1995; Korte vd., 1996). Aslında BDNF'nin uygulanması hipokampal kesitlerde sinaptik iletimi destekleyebilir (Kang ve Schuman, 1995). Sonuç olarak bu mRNA'ların dendritlere taşınması ile ilgili çalışmalarından önemli sonuçlar elde edilmiştir. Bu mRNA'lardan biri CaMKII α 'dır. Ayrıca dendrite hedefleme için gerekli Cis elemanlar tanımlanmıştır. Bu da yerel protein sentezi için seçici olarak mRNA'ların dendritlere taşınması için gelişmiş mekanizmaların var olduklarını gösteriyor (Mayford vd., 1996; Mori vd., 2000 ; Blichenberg vd., 2001).

Sinaps üzerindeki aktivasyon yerel protein sentezini başlatabilir. Feig ve Lipton'un hipokampal di-

limleri kullanarak yaptıkları bir deneyde radyoaktif olarak işaretlenmiş [³H]lösün amino asitinin hareketi izlendiğinde [³H]lösün'nin yeni sentezlenen proteinlere eklendiği ve elektriksel uyarı ile dendritlerde translyasyonu artırdığı fakat hücre gövdesinde bir artış olmadığı gözlenmişti (Feig ve Lipton, 1993). Günümüze gelindiğinde spesifik proteinlerin bölgesel sentezini görüntülemek için sinaptozom preparatları western blot analizi ile incelenmeye başlanmıştır. Sinaptodentrozomlar ve sinaptonörozomlar gibi sinaptozomlar da beyin dokularının hücre altı ayrıştırılmasıyla hazırlanmaktadır. Elde edilen fraksiyonlar, yeniden oluşmuş sinapslar, diğer dentritik bileşenler, ribozomlar ve mRNA'ları içerir. Bu indirgenmiş preparatlar kullanılarak yerel protein sentezi çalışılabilir. Bu yönde yapılan bazı çalışmalar sinaptik uyarımın sinaptozomlarda protein sentezini başlattığını göstermiştir. Örneğin, sinaptozomal membranların yüksek K⁺ konsantrasyonuyla depolarizasyonu CaMKII α 'nın sentezini artırır (Bagni vd., 2000). Buna karşın BDNF'nin uygulanması Arc'nin sentezini artırır (Yin vd., 2002). Bununla birlikte bu sistemin iki tane sorunu vardır. Birincisi, sinaptozomlar kolayca nöronal ve gliyal hücre gövdelerinin parçalarıyla kontamine olabilir ve böylece gözlenen protein sentezi dentritik olmayan mRNA'nın translyasyonunu da içerebilir. İkincisi, hücresel düzeydeki tahrip edici preparasyon işlemlerinden dolayı sinaptozomlardaki bazı sinyal yolları kaybedilmiş olabilir. Dolayısıyla sinaptozom deneylerinde gözlenen düzenleme mekanizmaları in vivo olanlarla eşit olarak değerlendirilemeyebilir.

Yeşil floresanla işaretli protein (YFP)'in sentezine dayalı sistemin kullanımı ile sinaptozomla ilgili problemler çözülecek gibi görünmektedir. Bu yaklaşımın en az iki avantajı bulunmaktadır. Birincisi eğer uygun şekilde tasarlanırsa çoğu dentritik mRNA'nın translyasyonu gerçekçi bir şekilde taklit edilebilir. Örneğin Aakalu ve arkadaşları kararsız YFP kodlayıcı dizisinin 5' ve 3' uçlarına CaMKII mRNA'sına ait UTR'ler (ifade edilmeyen bölgeler) ekleyerek onun dendritlere hedeflenmesini ve translyonal düzenlenmesini gerçekleştirdiler (Aakalu vd., 2001). İkinci avantaj ise bu sistem, iki fotonlu veya konfokal mikroskoplara birleştirilirse protein sentezinin gerçek zamanlı görüntülenmesine olanak sağlar. Aakalu ve arkadaşları hipokampal nöron kültürlerinde CaMKII α habercisini ifade ederek BDNF uygulanmasının hücre gövdeleri hem fiziksel olarak kesilmiş, hem de lazer ile tahrip edilmiş dendritlerde protein sentezini uyarıldığını göstermişlerdir. Job ve arkadaşları ise farklı bir deneysel sistem kullanarak; kesilmiş dendritlere YFP mRNA'sı transfekte ettiler ve Grup I metabotropik glutamat reseptörlerin (mGluR'ler) aktivasyonunu sağlayarak dendritlerde protein sentezinin başlayabileceğini gösterdiler (Job ve Eberwine, 2001).

Bunun yanısıra, YFP bazlı CaMKII α mRNA'sı protein sentezinin olduğu hücresel bölgeleri belirlemek için modifiye edilebilir. Geleneksel YFP, bu çalışmalar için ideal bir haberci (rekombinant mRNA)

değildir. YFP, sentez edildiği bölgeden uzağa diffüze olma eğilimindedir. Bu problemi ortadan kaldırmak için Aakalu ve arkadaşları YFP mRNA'sına bir miristile edici sinyal (14 karbonlu bir yağ asidi) bağladılar. YFP, nöronlarda ifade edilir edilmez miristile edildi ve en yakınındaki membran sistemine yapışması sağlandı. Böylece laser ile tahrip etme çalışmaları ile miristile edilmiş habercinin difüzyonu önemli derecede azaltılabildi. Sonuç olarak, habercinin görüntülenmesi onun sentez edildiği bölgeleri temsil etmektedir. Modifiye edilmiş CaMKII α haberciyi ifade eden nöronlarda YFP sinyalleri sık sık dendritler boyunca zamansal olarak aynı, fakat mekan olarak farklı noktalarda birikmişlerdir. Bu noktaların sinapsların yanında translasyonel olarak aktif bölgeleri temsil edip etmediklerini belirlemek için Aakalu ve arkadaşları nöronları rRNA, postsinaptik protein olan PSD 95 ve presinaptik protein sinapsin I'e karşı antikor ile işaretlediler. Her deneme sonunda YFP sinyalleri, ribozomal ve sinaptik işaretleyiciler arasında doğru bir orantı gözlemlenildi. Bu da çoğu haberci proteinin sinapsların civarındaki ribozomlarda sentez edildiğinin önerilmesine sebep oldu (Aakalu vd., 2001).

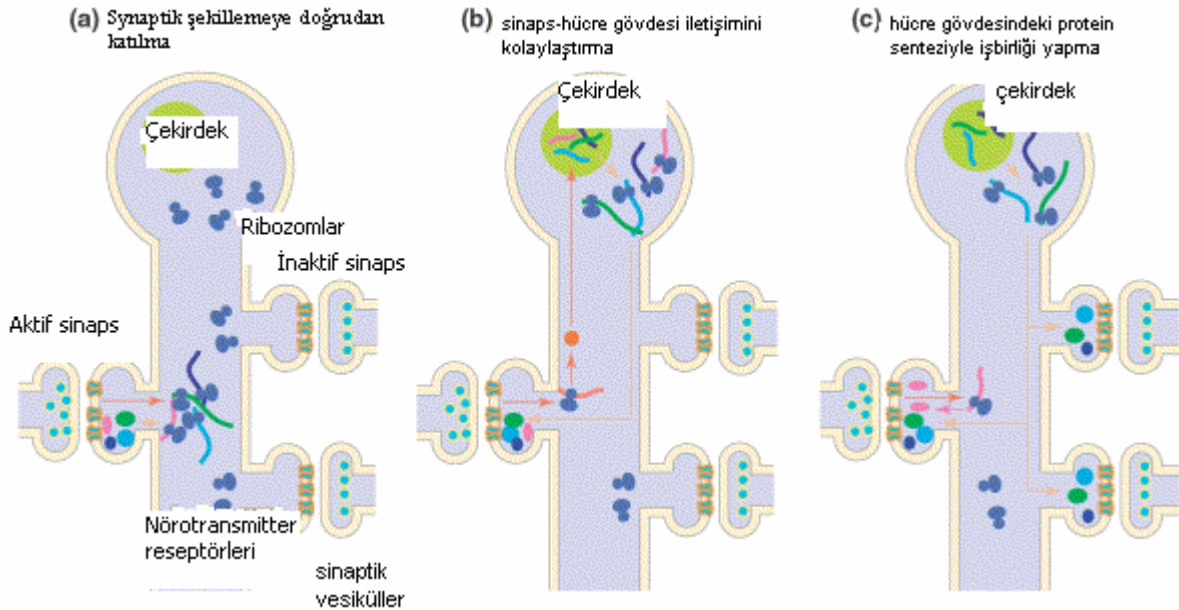
Son zamanlarda geliştirilen metodlar, nöronlarda gerçek zamanlı mRNA lokalizasyonunun görüntülenmesini de sağlamaktadır. Bu tekniklerden birisi bir füzyon proteininin kullanılmasını içermektedir. Bu füzyon proteini; YFP-MS2 fajının kılıf proteinine bağlanan RNA-çekirdek lokalizasyon sinyali (CLS) içerir. Bu çok parçalı protein sentezlendikten sonra çekirdekte birikir ve sitoplazmaya ancak bir mRNA'ya bağlandıktan sonra transfer edilebilir. Bu tekniği kullanarak Rook ve arkadaşları, CaMKII α mRNA'sının hipokampal nöron kültüründeki hareketini izlediler. Depolarizasyon yapıldığında CaMKII α

mRNA'sının çok yönlü olmaktan çıkıp tek yönlü olarak doğrudan dendritlere doğru hareket ettiğini buldular (Martin, 2004).

3. SİNAPTİK PLASTİSİTEDE BÖLGESEL PROTEİN SENTEZİNİN FONKSİYONLARI

Yerel protein sentezinin fonksiyonları hakkındaki çok fazla spekülasyon vardır. Protein sentezinin yerel olmasının en önemli faydası, yeni sentez edilen proteinlerin aktive edilmiş sinapslara hedeflenmesini büyük ölçüde basitleştirmesidir. Her sinaps, protein sentez mekanizmasını elinde tutarak bir birim olarak çalışır ve kendi iletim etkinliğini diğer sinapslardan bağımsız olarak değiştirebilir. Buna ilk destek, sinaptik düzenleme için gerekli olan yerel protein sentezinin gösterildiği kemirici hipokampusu üzerinde yapılan bir çalışmadan gelmiştir. Kang ve Schuman, BDNF veya nörotrofin 3 (NT-3) uygulanan hipokampal parçalar üzerinde uzun süren bir uyarım farkettiler. Elektriksel stimülasyonla uyarılan UDG'den farklı olarak bu plastisite formu başlangıçtaki gelişimi için protein sentezine ihtiyaç duymaktaydı. Daha da ilginç olan, presinaptik ve postsinaptik nöronların dendritlerden ayrıldıklarından sonra bile protein sentezinin devam etmekte olmasıydı. Bu da nörotrofinler tarafından kuvvetli bir şekilde dendritlerde uyarılan yerel protein sentezinin, sinaptik güçlendirmeyi uyardığını göstermekteydi (Şekil 2a) (Kang ve Schuman, 1996).

Aplysia nöronlarında gözlenen bir çeşit sinaptik gelişim de uzun dönemli rahatlatma (UDR)'dır. UDR üzerine yapılan çalışmalarda yerel protein sentezinin daha önemli işlevleri ortaya çıkmıştır. Martin ve arkadaşları, iki kollu bir duyu nöronunun iki motor nö-



Şekil 2. Sinaptik plastisitede (şekillenme) yerel protein sentezinin fonksiyonları. (a) Sinaptik plastisiteye doğrudan katılarak, (b) Sinaps-hücre gövdesi iletişimini kolaylaştırarak, (c) Hücre gövdesindeki protein sentezi ile işbirliği yaparak. (Jiang, C. ve Schuman, E.M., 2002, Trends in Biochemical Sciences Vol.27 No.10 , 506-513)

ronla sinaps yapmasıyla oluşan “üç hücreli kültür sistemi” kullanarak UDR’nın iki formunu incelediler (Martin vd., 1997; Casadio vd., 1999). Duyu nöronları için bir çeşit nörotransmitter olan serotonin, uzun süren UDR oluşturmak için birinci sinapsa uygulanmıştır. Eğer ikinci sinapsa tek bir serotonin uygulanırsa bu sinapsda birinci sinapstaki güç artışına bağlı olarak UDR oluşur. Tek başına ikinci sinaps yalnızca kısa süreli UDR göstermektedir. Birinci nörondaki sinapsa özgü UDR’nin oluşumu yerel protein sentezine ihtiyaç duymaktadır. Fakat nörotrofince uyarılan sinaptik desteklemeye zıt olarak ayrıca o hücre gövdesinde transkripsiyona da ihtiyaç olmuştur. Böylece bu sistemde, yalnızca yerel protein sentezi kendi başına UDR’yi uyarmak için yeterli değildir. Bunun yerine, yeni sentezlenen protein(ler), uyarılmış sinaps ile hücre gövdesi arasında etkileşimi kolaylaştırmaktadır (Martin vd., 1997). Yerel olarak sentez edilen protein(ler) belki de çekirdekdeki transkripsiyonu uyarmak için geriye etkili bir sinyal olarak görev almaktadırlar (Şekil 2b). İkinci bir deney setinde serotonin, 24 saat süren ve her sinaps tarafından oluşturulan hücre boyu UDR’yi uyarmak için duyu nöronunun gövdesine tekrar tekrar uygulanmıştır. Tek bir serotonin miktarının bir sinapsa uygulanması, bu 24 saatlik UDR’yi sinaps spesifik ve yerel protein sentezine bağlı şekilde 72 saatlik UDR’ya dönüştürmüştür (Casadio vd., 1999). UDR’nin uzatılmasının mekanizması hala açık değildir. Geçerli bir hipoteze göre plastisiteye ait proteinler ya yalnız yerel olarak sentezlenirler veya fonksiyonel olmak için yerel olarak sentez edilmek zorundadırlar. Eğer bu doğruysa dendritlerde sentezlenen proteinler sinaptik iletimde uzun süreli değişimler yapmak için hücre gövdesinde yapılan proteinlerle işbirliği yapar (Şekil 2c). Yerel protein sentezinin benzer bir fonksiyonu ani olarak kesilen *Aplysia*’nın ganglia nöronlarında da gözlenmiştir (Sherff ve Carew, 1999).

Bunun yanı sıra yerel protein sentezi, UDG’nin bazı formlarının oluşmasında da önemli bir role sahiptir. Grup I mGluR agonisti ve 3,5-dihidroksifenilglisin (DHPG)’nin kemirgen hipokampal kesitlerine uygulanması UDG’yi uyarır (Huber vd., 2000). Bu “kimyasal UDG” yeni bir protein sentezine ihtiyaç duyar ve hücre gövdelerinin çıkarılması onun oluşumunu engellememektedir. Bu ise uzun dönem plastisitenin dendritlerde yapılan proteinlere bağlı olup hücre gövdelerinde yapılanlara bağlı olmadığını göstermiştir. UDG’nin benzer bir formu sinapsa özgü bir şekilde elektrik uyarımıyla mGluR’lerin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Bu ise UDG ile ilgili proteinlerin lokal olarak aktive edilmiş sinapsların civarında sentez edildiğini göstermektedir (Huber vd., 2000). Farklı bir çalışma ise elektriksel olarak uyarılan zayıf ve azalan UDG’ye DHPG uygulanmasının onu uzun süren bir güçlendirme formuna çevirmektedir. Bu “önemli” etki ayrıca grup I mGluR ve protein sentezine de bağımlıdır (Raymond vd., 2000).

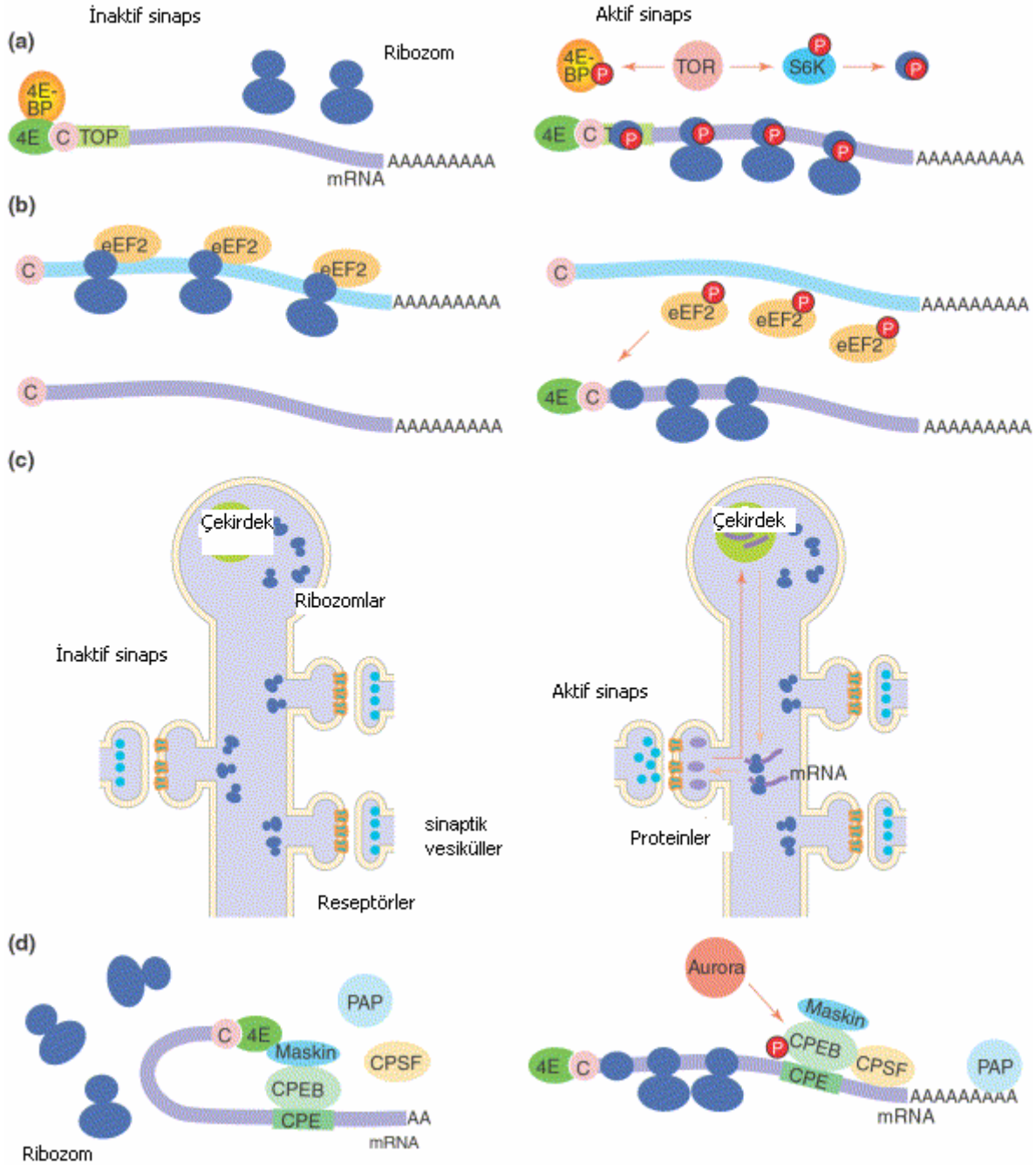
4. YEREL PROTEİN SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

Yerel protein sentezinin işlevsel çeşitliliği farklı tipteki sinaptik uyarımlarda farklı protein gruplarının sentezlenmesine yol açar. Bunun için protein sentezinin dendritlerde tamamen kontrol altında olması gerekir. Sinaptik aktivite tarafından yürütülen protein sentezinin regülasyonunun üç özelliği vardır. Birincisi, protein sentezinin aktivasyonu bireysel mRNA’ların üretimini ve ifade edilebilirliğini etkileyen mRNA’ya özgül mekanizmalar ile protein sentezi sisteminin etkinliğini denetleyen ve mRNA’ya özgül olmayan mekanizmaların birleşimi ile başarılıdır. İkincisi, en azından bazı mRNA’ların translasyonu çoklu mekanizmalar tarafından düzenlenir. Üçüncüsü, verilen bir sinaptik uyarı translasyonu çoklu mekanizmalar yoluyla uyarır. Bu özelliklerin altında yatan moleküler detaylar hala açık değilse de aşağıda tartışılan örnekler, dendritlerde translasyonun düzenleniminin karmaşıklığını göstermektedir.

Aplysia nöronları üzerine yapılan çalışmalar sinaptik aktivitenin rapamisine duyarlı bir sinyal yoluyla yerel protein sentezini uyurabileceğini göstermektedir (Casadio vd., 1999). Bu yoldaki anahtar oyuncu, aktivitesi rapamisin tarafından bloke edilebilen ve rapamisinin hedefi (RH) olarak adlandırılan bir protein kinazdır (Raught vd., 2001). RH’nin nörotransmitterler tarafından aktivasyonu, protein sentezini iki mekanizma ile artırır (Şekil 3a). RH, ilk olarak CAP’a bağımlı translasyonda önemli bir başlangıç faktörü olan ökaryotik başlangıç faktörü 4E (eIF4E)’nin inhibisyonunu kaldırarak protein sentezinin başlamasını sağlar. İkinci olarak RH, p70S6 kinazı aktive eder ve mRNA’nın 5’ TOP (mRNA 5’ ucu oligopirimidin dizisi) bölgesinin translasyonunu sağlar.

Aplysia’nın duyu nöronlarında UDG’nin stabilizasyonu için rapamisine duyarlı yolun aktive olması gereklidir. Serotonin tarafından uyarılan yerel protein sentezinin %60 oranında rapamisine duyarlı olması bu yolun bir grup dendritik mRNA’nın translasyonunu düzenlediğini göstermektedir (Casadio vd., 1999). Tang ve arkadaşları 2002 yılında hipokampal nöronların dendritlerinde de benzer bir yolun varlığını göstermişlerdir. Rapamisine duyarlı yolun memeli sinaptik plastisitesindeki önemi şu gerçeğe dayanır: Hem elektriksel olarak uyarılan hem de BDNF tarafından uyarılan UDG rapamisine duyarlıdır (Tang vd., 2002). Bununla birlikte bu rapamisine duyarlı yola bağlı protein sentezinin dendritlerde mi yoksa hücre gövdesinde mi olduğunun belirlenmesi gerekmektedir.

Bölgesel protein sentezinin uzama aşaması ayrıca bir düzenleyici hedef olarak önerilmiştir. Scheetz ve arkadaşları sıçan superior colliculusundan hazırlanan sinaptozomları kullanarak peptid zincirinin uzama hızını azaltan ökaryotik uzama faktörü 2 (eEF2)’nin fosforilasyonunu hızla artıran NMDAR aktivasyonu üzerinde çalışmışlardır. Diğer hücre tip-



Şekil 3. Yerel protein sentezini başlatan sinaptik aktivite mekanizmaları. (a) Rapamisine duyarlı sinyal yoluyla yerel protein sentezinin başlatılması (b) Yerel protein sentezinin eEF2'nin fosforilasyonu yoluyla başlatılması (c) Plastisiteyle ilgili mRNA'ların sinapsa özgü hedefleme ile yerel protein sentezinin başlatılması (d) Plastisiteyle ilgili mRNA'ların poliadenilasyonu yoluyla yerel protein sentezinin başlatılması. (Jiang, C. ve Schuman, E.M. (2002) *Trends in Biochemical Sciences* 27(10), 506-513)

lerinde olduğu gibi eEF2'nin fosforilasyonu sinaptozomlardaki protein sentezi üzerine zıt etkilere sahiptir. NMDAR aktivasyonundan üç dakika sonra total protein sentezi oranı %35 azalırken CaMKII α sentezi oranı %50'den fazla yükselmiştir. Bu etki düşük konsantrasyonlardaki sikloheksamit kullanılarak tekrar gözlenmiş ve bu durum kısmen translasyonun uzama aşamasını inhibe etmiştir (Scheetz vd., 2000) (Şekil 3b).

Bu hipotezi doğrudan destekleyen delil hala eksik olmasına rağmen bu sonuçlar, nöronlarda gözle-

nen protein sentezindeki bir değişiklik için kesin olmayan bir açıklama sağlamaktadır (Krichevsky ve Kosik, 2001). İlginç olarak sikloheksamitin maksimumun altındaki inhibisyon seviyeleri RH'yi aktive eder ve bu potansiyel olarak 5' TOP içeren mRNA'ların translasyonunu uyarır (Blenis vd., 1991). NMDAR aktivasyonu ve sikloheksamit uygulanmasının sinaptozomal protein sentezi üzerindeki benzer etkileri birlikte değerlendirildiğinde, eEF2 fosforilasyonunun rapamisine duyarlı bir yolla CaMKII α mRNA'sının translasyonunu arttırdığını ileri sürmek olasıdır.

Miller, Mayford ve çalışma arkadaşları dendritik mRNA'lardan biri olan CaMKII α 'nın işlevini oluşturdukları mükemmel bir deneyle şöyle test ettiler: CaMKII α 'nın protein kodlayan kısmı sağlam, fakat nöron gövdesinden ayrılamayan bir fare grubu oluşturdular. Dendritlerinde CaMKII α mRNA'ları taşımayan bu farelerin gözlenmesiyle birlikte şu sorunlar tanımlandı: (1) Sonradan ortaya çıkan UDG gelişiminde azalma; (2) Uzun süreli yer hatırlama belleğinde bozukluk; (3) Bağlı şartlandırılmış korkunun bozulması; (4) Nesne tanıma hafızasında bozukluk.

Sonuç olarak postsinaptik yoğunluk partiküllerinde (PYP) mevcut olan CaMKII α proteininin çoğu yerel olarak sentez edilen proteinden oluştuğu için dendritik mRNA'nın çıkarılması, PYP'de CaMKII α 'nın önemli bir düşüşüne yol açmıştır (Martin, 2004).

Yerel protein sentezi ayrıca mRNA'ya özgül bir şekilde de düzenlenebilir. Bireysel bir proteinin sentezini hücrel bir bölgede sınırlamanın etkili bir yolu onun mRNA'sının bulunabilirliğini kontrol etmektir. Steward ve arkadaşları 1998'de, transkripsiyonu sinaptik aktivasyonla uyarılan Arc mRNA'sının özgül olarak aktive edilmiş postsinaptik bölgelere hedeflendiklerini buldular (Şekil 3c) (Steward vd., 1998). Bunu aynı dendritik bölgedeki Arc proteininin miktarındaki artıma izledi ki bu da bu proteinin hedeflenmiş mRNA'nın yerel translasyon yoluyla sentez edildiğini göstermektedir (Steward vd., 1998; Steward ve Worley, 2001). Bu yorumla uyumlu olarak BDNF uygulanması sinaptozomlarda Arc proteini sentezini artırmıştır. Bu kadar çekici olmasına rağmen mRNA hedeflenmesi en azından plastisitenin ilk basamakları sırasında yerel protein sentezini kontrol eden bir ana mekanizma olarak görülmektedir. Arc dendritlerde belirlenen mRNA'lar arasında bir genel kuraldan çok bir istisnayı temsil etmektedir. Bununla birlikte şuna dikkat çekmek gerekir ki şu ana kadar belirlenen dendritik mRNA'lar sayıca fazla olduğu için tesbit edilebilenler olabilir. mRNA hedeflenmesinin dendritlerde az bulunan mRNA türlerinin translasyonunu kontrol eden etkili bir düzenleyici mekanizma olarak çalışması da ileri sürülebilir.

mRNA'ların translasyonunu kontrol etmek için kullanılan diğer bir yaygın mekanizma da sitoplazmik poliadenilasyondur. Bir mRNA üzerindeki poli(A) kuyruğunun uzunluğu sık sık onun ifade edilebilirliğini etkiler: Uzun kuyruk translasyon yapmaya yol açarken kısa kuyruk translasyonu baskılar

(Richter, 2000). Poliadenilasyon tarafından düzenlenen mRNA'lar arasındaki genel bir özellik, sitoplazmik poliadenilasyon elementleri (CPE) olarak adlandırılan 3' UTR bölgelerindeki kısa dizilerdir (Stebbins-Boaz vd., 1996). Baskılanmış CPE içeren

mRNA'larda bu elementler CPE'ye bağlanan proteinler (CPEB) tarafından işgal edilir. CPEB de maskin yoluyla eIF4E'nin işlevini baskılar (Stebbins-Boaz vd., 1999). Poliadenilasyon CPEB'yi fosforile eden bir protein kinaz olan Aurora² tarafından kontrol edilir. CPEB fosforile edildikten sonra bir translasyonel aktivatöre dönüşür (Mendez vd., 2000). Fosforile olmuş CPEB, CPSF ile ilişki kurarak poli(A) polimerazı (PAP) ortama getirir ve böylece PAP, mRNA'nın poli(A) kuyruğunu uzatır (Mendez vd., 2000). Aynı zamanda maskin³, eIF4E'den ayrılır ve böylece translasyonun başlamasına izin verir (Şekil 3d). CaMKII α mRNA'nın 3' UTR bölgesinde iki tane kesin olmayan CPE belirlenmiştir (Wu vd., 1998). Bu CPE'lere hipokampal nöron kültüründeki aktivite sonucu üretilen CaMKII α 'nın sentezi için gerek duyulmaktadır (Wells vd., 2001). Huang ve arkadaşları sinapslarda PAP, CPSF, maskin, Aurora ve CPEB'nin varlığını ortaya koymuşlardır.

Hipokampal nöron kültüründen hazırlanmış sinaptozomlarda NMDAR'ın aktivasyonu, Aurora aktivitesini artırır. Aurora'da CPEB'nin fosforilasyonuna ve CaMKII α mRNA'sının poliadenilasyonuna yol açar. Doğrudan kemirgen hipokampal bölgesinden hazırlanan sinaptozomlar sık sık uzun poli(A) kuyruğu olan CaMKII α mRNA'ları içermektedir fakat NMDAR aktivasyonu daha fazla bir uzamaya yol açmaz (Huang vd., 2002).

Si, Lindquist ve Kandel nöronlarda yerel translasyonun yeni ve önemli bir potansiyel fonksiyonunu keşfettiler. Sinapslarda prion benzeri bir açığıkapatma fonksiyonu vardır (Martin, 2004): *Aplysia*'nın CPEB proteininin karakterizasyonu sonucu N-ucunda glutamine zengin bir diziye sahip olduğu ve maya'ya yetiştirildiğinde prion-benzeri bir protein gibi hareket ettiği gözlenmiştir.

CPEB özgül olarak kalıtılabilir ve aktarılabilir. Bunu konformasyonel bir dönüşümle sağlar. Bu uzun süren aktarılabilir düzenleme sinaptik uyarının yerel bir "hafızası" veya bir "etiket" gibi görev yapar. CPEB bu prion benzeri yapısıyla sitoplazmik poliadenilasyonun oluşmasında daha etkili işlev görür ki bu da bu etiketin bir işlevinin de CPE içeren mRNA'ların yerel translasyonunu sağlamak olduğunu düşündürebilir. Bunun belleğin çalışmasında genel bir mekanizma olabileceği ileri sürülmektedir. Bu düşünce, CPEB'nin glutamine zengin izoformlarının *Drosophila*, fare ve insan gibi canlıların genomlarında bulunmasından dolayı ileri sürülmektedir (Martin, 2004).

Sinaptik uyarılma sonucunda translasyonel düzenleme mekanizmalarının nasıl çalıştığı üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin, Takei ve arkadaşları, farmakolojik ajanlarla BDNF tarafından akti-

ve edilen sinyal yollarının protein sentezindeki rollerini çalışmışlardır (Takei vd., 2001). BDNF, sinir hücrelerinde eIF4E ve onun inhibitörü olan eIF4E'ye bağlanan protein olan 4E-BP'yi fosforile ederek translasyonel işlemi başlatır. Bu işlem için MAPK (mitojenli aktive edilen protein kinaz) yolu ve PtdIns 3-kinaz (fosfatidil inositol 3-kinaz) yolu gibi iki aracı sinyal yolu aktive edilmektedir. PtdIns 3-kinaz yolunun inhibisyonu, BDNF ile uyarılan RH'nin aktivasyonunu ve dolayısıyla 4E-BP'nin fosforilasyonunu engellerken MAPK yolunun inhibisyonu, eIF4E'nin fosforilasyonunu engeller. Buna ek olarak BDNF, MAPK aktivasyonu ile, muhtemelen PtdIns 3-kinaz yolunu aktive etmekte ve böylece yerel protein sentezini de benzer bir mekanizmayla başlatabilmektedir (Patterson vd., 2001). Sonuçta bu bulgular, sinir hücrelerinde protein sentezini uyarmada bir çok sinyal yolunun birlikte çalışıklarına birer örnektir.

5. SONUÇLAR VE DÜŞÜNCELER

Aplysia ve kemirgen nöronlarıyla yapılan çalışmalarda sinaptik aktivitenin dendritlerde yerel protein sentezini uyarabileceğine dair güçlü deliller sağlanmıştır. Bölgesel protein sentezinin sinaptik şekillemede en az üç farklı rolü önerilmektedir: (1) Doğrudan UDG ve UDK gelişimini sağlamak, (2) Sinaps-hücre gövdesi iletişimini kolaylaştırmak, (3) Muhtemelen hücre gövdesindeki protein sentezi ile işbirliği yaparak uzun süreli sinaptik değişiklikleri oluşturmak (Şekil 2).

Sinapstaki aktivite bu işlevleri yerine getirmek için ihtiyaç duyulan proteinleri seçici olarak sentez ederek muhtemelen düzenleyici mekanizmaların bir kombinasyonu ile dendritik mRNA'ların translasyonunu uyarır.

Bu alandaki hızlı gelişmelere rağmen teknik zorluklardan dolayı bazı kilit sorular halen cevaplandırılmamıştır. Örneğin yerel protein sentezinin uyarılması ve onun öğrenme ve bellek oluşumundaki fonksiyonları canlı hayvanlarda inandırıcı şekilde gösterilememiştir. Yerel protein sentezinin fizyolojik fonksiyonları hakkında ipuçları olmasına karşın bu işlevleri yerine getiren proteinler henüz bulunamamıştır. Ayrıca sinaptik aktivite ile başlayan yerel protein sentezini sağlayan sinyal yolları tam olarak karakterize edilememiştir. Şüphesiz bu alandaki ilerleme geçen yirmi yılda olduğu gibi yeni teknolojik gelişmelerden büyük oranda faydalanacaktır. Bu alanda ileri sürülen bazı yeni fikirler gelişim için önemli olacaktır. Şöyleki: önce dendritlerde lokalize olmuş mRNA'ları belirlemek için sadece dendritlerin kitlesel izolasyonuna dair etkili bir metoda ihtiyaç vardır. Bu konuda, Poon ve Martin'in önemli katkıları olmuştur (Soc. Neurosci. Abstr. 2001). İkinci olarak, yerel protein sentezinin işlevlerini çalışabilmek için seçilen bir hücresel bölgede protein sentezini inhibe edebilecek bir tekniğin geliştirilmesi gerekmektedir. Üçüncü olarak da farklı sinaptik uyarılarda yerel olarak sentez edilen proteinlerin belirlenmesinde aktif olarak ifade edilen mRNA türlerini özgül olarak izole

edebilecek bir metot geliştirilmelidir. Bugün mevcut olan metodlar birleştirilerek bu fikirler ile farklı organizmalarda yerel protein sentezinin karşılaştırılması analizi için yeni bir teknik geliştirilebilir. Böyle çalışmalar hali hazırda yumuşakçalar ve memelilerde gördüğümüz düzenleyici mekanizmaların ve farklı fizyolojik işlevlerin evrimsel bir çakışmayı mı yoksa basitçe bizim bu alandaki sınırlı bilgimizi mi temsil ettiğini gösterecektir.

Henüz fazla ilgi görmeyen bir alan, nöronal dendritlerdeki bazal protein sentezidir. Bu protein sentezi uyarılmayan sinaptozom ve dendritlerde gözlemlenmiş, fakat detaylı bir şekilde çalışılmamıştır. Bazal protein sentezinin potansiyel işlevi sinaptik plastisitenin korunmasıyla ilgilidir. Sinapsların aktivasyonu ile uyarılan yerel protein sentezi sürekli değişir. Dendritlerdeki bazal protein sentezindeki değişiklikler sinaptik oluşumda kalıcı değişikliklere yol açabilir.

Sinaptik aktivite ile translasyonel düzenleyicilerin yerel sentezinin başlatılabildiği gösterilmiştir ki bu da aynı sinapsta devam eden bazal protein sentezinin mRNA seçiciliğini ve etkinliğini değiştirebilir. Örneğin sinaptozomlarda grup I mGluR'lerin aktivasyonu hem dendritlerde ve hem de hücre gövdesinde translasyonu düzenleyen RNA'ya bağlanan bir protein olan FMRP (fraji X mental retardasyon proteini) 'nin sentezine yol açar (Weiler vd., 1997) (Feng vd., 1997; Brown vd., 2001). Bu olay in vivo olarak gerçekleşirse, lokal FMRP konsantrasyonundaki bir artış, bazal translasyon profilini önemli ölçüde değiştirebilir ve mGluR'ye bağlı UDK'nin korunmasına katkıda bulunur.

FMRP geni çoğu kalıtsal zeka geriliği formunda mutasyona uğramıştır. FMRP, sinapslarda bulunan bir proteini kodlar ve hem dendritik mRNA'ların hedeflenmesinde hem de onların translasyonel regülasyonunda görev yapar. Darnell ve arkadaşları FMRP'nin hangi RNA motiflerini tanıdıklarına dair bir RNA seçiciliği deneyi yaptılar ve onların "G-dörtlüsü" denilen elemente bağlandıklarını buldular. Bu yöntemi kullanarak G-dörtlüsünü içeren sinaptik proteinlerin çalışılması ile bu proteinlerin çoğu FXMR (fraji X mental retardasyon) hastalarında değişmiş polizom dağılımına sahip olduğunu saptayabildiler (Martin, 2004).

Eberwine ve çalışma arkadaşları ayrı bir çalışmada FMRP ile ilgili bir antikör geliştirdiler ve bu sayede FMRP ile ilişkili mRNA'ları tespit edebildiler. FMRP ayrıca dendritlerde lokalize olmuş kodlanmayan bir RNA polimeraz III transkripti (BC1 RNA) ile etkileşir ve bu etkileşime sinapslarda FMRP'ye bağlı mRNA'ların translasyonel baskılanması için gereklidir (Martin, 2004).

Herhangi bir protein şifrelemeyen küçük bir RNA sınıfı olan mikro RNA'lar (miRNA) nöronlarda protein sentezinin düzenlenmesinde özel bir göreve sahiptirler. Memeli nöronlarında belirlenen birçok

miRNA'nın ifade edilmesinin gelişimsel olarak düzenlendiği ve miRNA'ların poliribozomlarla ilişkili oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda miRNA'ların sinapslarda mRNA'ların translasyonunu baskı altında tuttuğu ve böylece dendritik translasyonu negatif olarak düzenlediği söylenebilir. İlginç olarak miRNA'ların memeli ve memeli ortoloğu olan argonaute 1 ile ilişkide bulunduğu gösterilmiştir. Bu etkileşim nöral gelişimde ve sinaptogeneziste FMRP'nin fonksiyonu için gereklidir. Bu da FMRP'nin nöronal protein sentezini miRNA'lar aracılığıyla düzenlediğini göstermektedir (Martin, 2004).

KAYNAKÇA

- Aakalu, G., Smith, W.B., Nguyen, N., Jiang, C., Schuman, E.M. (2001) Dynamic visualization of local protein synthesis in hippocampal neurons. *Neuron* 30, 489-502
- Bailey, C.H., Bartsch, D., Kandel, E.R. (1996) Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 13445-13452
- Bagni, C., Mannucci, L., Dotti, C. and Amaldi, F. (2000) Chemical stimulation of synaptosomes modulates α -Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II mRNA association to polysomes. *J. Neurosci.* 20, RC76
- Barria, A., Muller, D., Derkach, V., Griffith, L.C., Soderling, T.R. (1997) Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science* 276, 2042-2045
- Blenis, J., Chung, J., Erikson, E., Alcorta, D.A., Erikson, R.L. (1991) Distinct mechanisms for the activation of the RSK kinases/MAP2 kinase/pp90rsk and pp70 S6 kinase signaling systems are indicated by inhibition of protein synthesis. *Cell Growth Differ.* 2, 279-285
- Blichenberg, A., Rehbein, M., Muller, R., Garner, C.C., Richter, D., Kindler, S. (2001) Identification of a cis-acting dendritic targeting element in the mRNA encoding the α subunit of α -Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *Eur. J. Neurosci.* 13, 1881-1888
- Bliss, T.V. and Collingridge, G.L. (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-39
- Bodian, D. (1965) A suggestive relationship of nerve cell RNA with specific synaptic sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 51, 418-425
- Brown, V., Jin, P., Ceman, S., Darnell, J.C., O'Donnell, W.T., Tenenbaum, S.A., Jin, X., Feng, Y., Wilkinson, K.D., Kene, J.D., Darnell, R.B., Warren, S.T. (2001) Microarray identification of FMRP-associated brain mRNAs and altered mRNA translational profiles in fragile X syndrome. *Cell* 107, 477-487
- Casadio, A., Martin, K.C., Giustetto, M., Zhu, H., Chen, M., Bartsch, D., Bailey, C.H., and Kandel, E.R. (1999) A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell* 99, 221-237
- Dudek, S.M. and Bear, M.F. (1992) Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 4363-4367
- Feig, S. and Lipton, P. (1993) Pairing the cholinergic agonist carbachol with patterned schaeffer collateral stimulation initiates protein synthesis in hippocampal CA1 pyramidal cell dendrites via a muscarinic, NMDA-dependent mechanism. *J. Neurosci.* 13, 1010-1021
- Feng, Y., Gutekunst, C.A., Eberhart, D.E., Yi, H., Warren, S.T. and Hersch, S.M. (1997) Fragile X mental retardation protein: nucleocytoplasmic shuttling and association with somatodendritic ribosomes. *J. Neurosci.* 17, 1539-1547
- Gardiol, A., Racca, C. and Triller, A. (1999) Dendritic and postsynaptic protein synthetic machinery. *J. Neurosci.* 19, 168-179
- Goelet, P., Castellucci, V.F., Schacher, S., Kandel, E.R. (1986) The long and the short of long-term memory—a molecular framework. *Nature* 322, 419-422
- Guzowski, J.F., Lyford, G.L., Stevenson, G.D., Houston, F.P., McGaugh, J.L., Worley, P.F., Barnes, C.A. (2000) Inhibition of activity-dependent Arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. *J. Neurosci.* 20, 3993-4001
- Hollmann, M. and Heinemann, S. (1994) Cloned glutamate receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 31-108
- Huang, Y.S., Jung, M.Y., Sarkissian, M. & Richter, J.D. (2002) N-methyl-D-aspartate receptor signaling results in Aurora kinase-catalyzed CPEB phosphorylation and α -CaMKII mRNA polyadenylation at synapses. *EMBO J.* 21, 2139-2148
- Huber, K.M., Kayser, M.S., Bear, M.F. (2000) Role for rapid dendritic protein synthesis in hippocampal mGluR-dependent long-term depression. *Science* 288, 1254-1256

- Job, C. and Eberwine, J. (2001) Identification of sites for exponential translation in living dendrites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 13037-13042
- Kang, H. and Schuman, E.M. (1995) Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science* 267, 1658-1662
- Kang, H. and Schuman, E.M. (1996) A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science* 273, 1402-1406
- Korte, M, Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H. & Bonhoeffer, T. (1995) Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, 8856-8860
- Korte, M, Griesbeck, O., Gravel, C., Carroll, P., Staiger, V., Thoenen, H. and Bonhoeffer, T. (1996) Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 12547-12552
- Krichevsky, A.M. and Kosik, K.S. (2001) Neuronal RNA granules: a link between RNA localization and stimulation-dependent translation. *Neuron* 32, 683-696
- Martin, K.C., Casadio, A., Zhu H, EY., Rose, J.C., Chen, M., Bailey, C.H., Kandel, E.R. (1997) Synapse-specific, long-term facilitation of Aplysia sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage. *Cell* 91, 927-938
- Martin, K.C. (2004) Local protein synthesis during axon guidance and synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology* 14, 305-310
- Mayford, M., Baranes, D., Podsypanina, K., and Kandel, E.R. (1996) The 3'-untranslated region of CaMKII α is a cis-acting signal for the localization and translation of mRNA in dendrites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 13250-13255
- Mendez, R., Murthy, K. G. K., Manley, J. L. & Richter, J. D. (2000) Phosphorylation of CPEB by Eg2 mediates the recruitment of CPSF into an active cytoplasmic polyadenylation complex. *Mol. Cell* 6, 1253-1259
- Mori, Y., Imaizumi, K., Katayama, T., Yoneda, T. & Tohyama, M. (2000) Two cis-acting elements in the 3' untranslated region of α -CaMKII regulate its dendritic targeting. *Nat. Neurosci.* 3, 1079-1084
- Nakanishi, S. (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 258,597-603
- Patterson, S.L., Pittenger, C., Morozov, A., Martin, K. C., Scanlin, H., Drake, C. T. and Kandel, E. R. (2001) Some forms of cAMP-mediated long-lasting potentiation are associated with release of BDNF and nuclear translocation of phospho-MAP kinase. *Neuron* 32, 123-140
- Pierce, J.P., Leyen, K. and McCarthy, J. B. (2000) Translocation machinery for synthesis of integral membrane and secretory proteins in dendritic spines. *Nat. Neurosci.* 3, 311-313
- Raymond, C.R., Thompson, V.L., Tate, W.P., Abraham, W.C. (2000) Metabotropic glutamate receptors trigger homosynaptic protein synthesis to prolong long-term potentiation. *J. Neurosci.* 20, 969-976
- Raught, B., Gingras, A.C. and Sonenberg, N. (2001) The target of rapamycin (TOR) proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 7037-7044
- Richter, J.D. (2000) Influence of polyadenylation-induced translation on metazoan development and neural synaptic function. In *Translational Control of Gene Expression* (Sonenberg, N. et al., eds), pp. 785-805. Cold Spring Harbor Laboratory Press
- Scheetz, A.J., Nairn, A.C., Constantine-Paton, M. (2000) NMDA receptor-mediated control of protein synthesis at developing synapses. *Nat. Neurosci.* 3, 211-216
- Sherff, C.M. and Carew, T.J. (1999) Coincident induction of long-term facilitation in Aplysia: cooperativity between cell bodies and remote synapses. *Science* 285, 1911-1914
- Silva, A.J., Paylor, R., Wehner, J.M., Tonegawa, S. (1992a) Impaired spatial learning in α -Ca²⁺/calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257, 206-211
- Silva, A.J., Stevens, C.F., Tonegawa, S., Wang, Y. (1992b) Deficient hippocampal long-term potentiation in α -Ca²⁺/calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257, 201-206
- Stebbins-Boaz, B., Hake, L.E., and Richter, J.D. (1996) CPEB controls the cytoplasmic polyadenylation of cyclin, Cdk2 and c-mos mRNAs and is necessary for oocyte maturation in Xenopus. *EMBO J.* 15, 2582-2592
- Steward, O, and Levy, W.B. (1982) Preferential localization of polyribosomes under the base of dendritic spines in granule cells of the dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2, 284-291

Steward, O., Wallace, CS., Lyford, GL., Worley, PF. (1998) Synaptic activation causes the mRNA for the IEG Arc to localize selectively near activated postsynaptic sites on dendrites. *Neuron* 21, 741-751

Steward, O. and Schuman, E.M. (2001) Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 299-325

Steward, O. and Worley, P.F. (2001) Selective targeting of newly synthesized Arc mRNA to active synapses requires NMDA receptor activation. *Neuron* 30, 227-240

Takei, N., Kawamura, M., Hara, K., Yonezawa, K., and Nawa, H. (2001) Brain-derived neurotrophic factor enhances neuronal translation by activating multiple initiation processes: comparison with the effects of insulin. *J. Biol. Chem.* 276, 42818-42825

Tang, S.J., Reis, G., Kang, H., Gingras, AC., Sonenberg, N., Schuman, EM. (2002) A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 467-472

Tiedge, H. and Brosius, J. (1996) Translational machinery in dendrites of hippocampal neurons in culture. *J. Neurosci.* 16, 7171-7181

Tongiorgi, E., Righi, M., Cattaneo, A. (1997) Activity-dependent dendritic targeting of BDNF and TrkB mRNAs in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 17, 9492-9505

Tsien, J.Z., Huerta, PT., Tonegawa, S. (1996) The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87, 1327-1338

Weiller, I.J., Irwin, SA., Klintsova, AY., Spencer, CM., Brazelton, AD., Miyashiro, K., Comery, TA., Patel, B., Eberwine, J., Greenough, WT. (1997) Fragile X mental retardation protein is translated near synapses in response to neurotransmitter activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 5395-5400

Wells, D.G., Dong, X., Quinlan, EM., Huang, YS., Bear, MF., Richter, JD., Fallon, JR. (2001) A role for the cytoplasmic polyadenylation element in NMDA receptor-regulated mRNA translation in neurons. *J. Neurosci.* 21, 9541-9548

Wu, L., Wells, D., Tay, J., Mendis, D., Abbot, MA., Barnitt, A., Quinlan, E., Heynen, A., Fallon, JR., Richter, JD. (1998) CPEB-mediated cytoplasmic polyadenylation and the regulation of experience-dependent translation of α -

CaMKII mRNA at synapses. *Neuron* 21, 1129-1139

Yin, Y., Edelman, GM., Vanderklish, PW. (2002) The brain-derived neurotrophic factor enhances synthesis of Arc in synaptoneuroosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 2368-2373



Ayhan Yılmaz, 1969 yılında Adıyaman'da doğdu. 1992 yılında Atatürk Üniversitesi, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi, Biyoloji bölümünden mezun oldu. Yüksek Lisansını University of Texas, Molecular&Cell Biology Bölümünde 1997'de tamamladı. Halen Doktorasını Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında yapmaktadır.



Erol Aksöz, 1947, Ankara doğumludur. Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 1972 yılında mezun olduktan sonra, aynı bölümde doktorasını 1977'de bitirmiştir. 1984 yılında Genel Biyoloji Anabilim Dalında Doçent ve 1990 yılında Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında Profesörlüğe atandı. Halen Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Başkanlığını yürütmektedir.



Mehmet Ali Onur, Eskişehir 1964 doğumludur. Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden 1986'da mezun olduktan sonra aynı bölümde doktorasını 1991'de bitirmiştir. 2003 yılında Genel Biyoloji Anabilim Dalında Doçentliğe atanmıştır. Halen Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Bilim Dalında çalışmalarını sürdürmektedir.