

*Kocatepe Vet.J (2014) 7(1): 47-57*

DOI: 10.5578/kvj.7239

Submission: 20.01.2014

Accepted: 14.02.2014

DERLEME

REVIEW

**Anahtar Kelimeler**

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör,  
Nörotrofin  
Sinir Büyüme Faktörü

**Key Words**

Brain-Derived Neurotrophic Factor  
Neurotrophin  
Nerve Growth Factor

Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Kurupelit /SAMSUN

\*Corresponding author

Email: filiz.kazak@omu.edu.tr

Telefon: 0 (362) 312 1919

## Nörotrofinler

Filiz KAZAK\*, Gül Fatma YARIM

### ÖZET

Nörotrofinler, nöronların sağkalımını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden polipeptid yapılu büyüme faktör ailesidir. Nörotrofin ailesi üyeleri, sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin-3, nörotrofin-4/5, nörotrofin-6, ve nörotrofin-7'dir. Nörotrofinler, merkezi sinir sistemi, periferel sinir sistemi nöronları ve periferel dokulardaki birçok hücre tipinden sentezlenmektedir ve hem sinir sisteminde hem de sinir sistemi dışındaki pek çok dokuda biyolojik etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Nörotrofin sentezindeki yetersizliğin nörodejeneratif hastalıklara duyarlılığın artışı ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda, nörotrofinlerin nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici etkisi araştırılmaktadır. Bu derlemenin amacı nörotrofinlerin yapıları, sentezlendiği hücreler, etki mekanizmaları ve fonksiyonları hakkında bilgi sunmaktır.



### SUMMARY

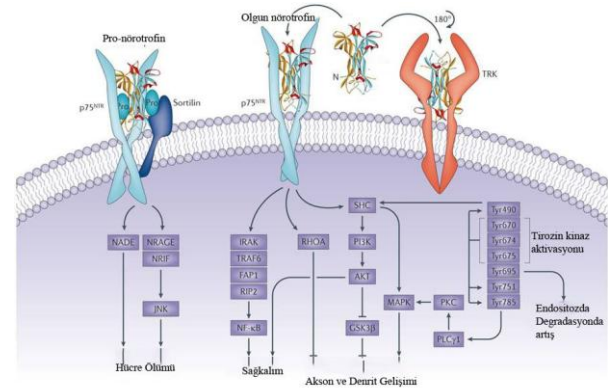
#### Neurotrophins

Neurotrophins are the family of growth factors polypeptides which regulate the survival and functions of neurons, synaptic plasticity and synaptic function. Members of the neurotrophin family are nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5, neurotrophin-6 and neurotrophin-7. Neurotrophins are synthesized by neurons of central and peripheral nervous system and many cell types of peripheral tissues and are known to have biological effects on the nervous system as well as in numerous tissues apart from of the nervous system. It is postulated that lack in synthesis of neurotrophins are related to increase susceptibility of neurodegenerative diseases. The therapeutic effects of neurotrophins for neurodegenerative disorders are being explored. The aim of this review is to present information about the structures, synthesizing cells, effect mechanisms and functions of neurotrophins.

## GİRİŞ

Nörotrofin kelimesi sinir hücresi “nöron” ve Yunanca beslenme anlamına gelen “trophe” kelimelerinin birleşmesi ile oluşmuştur. Nörotrofin, nöronların yaşamasını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen dimerik polipeptid yapılı büyüme faktör ailesidir (Yano ve Chao 2000). Nörotrofinler, özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) olmak üzere periferel sinir sistemi nöronları ve periferel dokularda non-nöronal birçok hücre tipinden sentezlenmektedir (Kerschensteiner ve ark 1999, Lu ve ark 1991, Mowla ve ark 1999, Vega ve ark 2003). Nörotrofinler, 30-35 kDa prekürsör pre-pro-proteinlerden ya da pronörotrofinler şeklinde sentezlenir. Pronörotrofinler furin gibi prohormon konvertaz enzimler aracılığı ile olgun nörotrofinlere dönüşür. Böylece yaklaşık 250 amino asit sekanslı prekürsör nörotrofinlerden, 118-120 amino asit sekanslı nörotrofinlerin olgun formları şekillenir. Pronörotrofinler, olgun nörotrofinlerle kıyaslandığında bağlanma özellikleri ve belirgin biyolojik aktiviteleri değişmiştir (Angeletti ve Bradshaw 1971, Friedman 2010, Hohn ve ark 1990, Lai ve ark 1998, Longo ve Massa 2013, Yano ve Chao 2000). Pronörotrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri Şekil 1’de gösterilmektedir. Nörotrofinler, özellikle korunmuş dimer ara yüzleri, altı sistein rezidüleri varlığı, disülfid bağları ve aminosit dizilimleri bakımından yapısal ve biyolojik olarak birbirlerine benzerdir (Barde ve ark 1982, Hallböök ve ark 1991, Hohn ve ark 1990, Huang ve Reichardt 2001, Ip ve ark 1992, Kelly ve ark 1994, Lai ve ark 1998, Prakash ve ark 2010, Yano ve Chao 2000). Nörotrofin ailesinin prototipi olarak kabul edilen sinir büyüme faktörünün 1950’li yıllarda tanımlanması ile birlikte nörotrofinler ile ilgili bilimsel çalışmalar hız kazanmış olup takip eden yıllarda nörotrofin ailesinin diğer üyeleri de tanımlanmıştır (Hohn ve ark 1990, Huang ve Reichardt 2001, Levi-Montalcini ve Hamburger 1951, Levi-Montalcini ve Angeletti 1968), Nörotrofinler; sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), nörotrofin-3 (NT-3, neurotrophin-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5, neurotrophin-4/5), nörotrofin-6 (NT-6, neurotrophin-6) ve nörotrofin-7 (NT-7, neurotrophin-7) olmak üzere altı alt sınıfa ayrılırlar (Barde ve ark 1982, Berkemeier ve ark 1991, Davies ve ark 1993, Götz ve ark 1994, Hallböök 1999, Hohn ve ark 1990, Lai ve ark 1998, Nilsson ve ark 1998). İnsanlarda ve rat, domuz, kuş, balık, kurbağa,

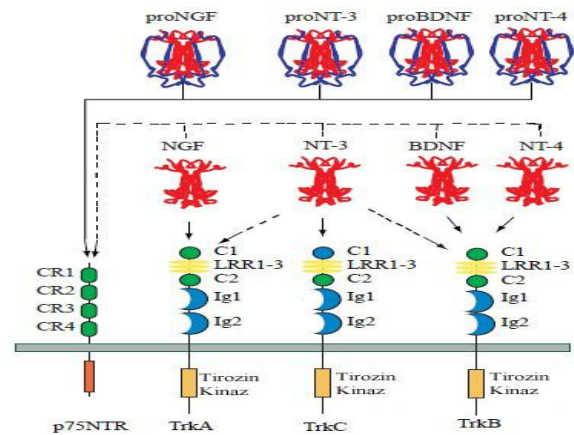
yılan gibi hayvanlarda çoğunlukla NGF, BDNF, NT-3 ve NT-4/5 sentezlenmektedir. NT-6 ve NT-7’nin balık hücrelerinden eksprese olduğu rapor edilmiştir (Götz ve ark 1994, Lai ve ark 1998, Li ve ark 1997, Nilsson ve ark 1998).



Şekil 1. Pronörotrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri (Longo ve Massa 2013).

Figure 1. Binding properties and biological activities of proneurotrophins and mature neurotrophins (Longo ve Massa 2013).

Nörotrofinler etkilerini, yüksek bağlanma eğiliminde oldukları tirozin kinaz reseptör (Trk) ve daha düşük bağlanma eğiliminde oldukları pan-nörotrofik reseptör (p75<sup>NTR</sup>) aracılığı ile gösterirler. p75<sup>NTR</sup>, ilk izole edilen nörotrofin reseptör olup, tümör nekrozis faktör reseptör ailesine ait, glikoprotein yapısında, 75 kDa ağırlığındadır. Spesifik etkili tirozin kinaz reseptörün, TrkA, TrkB ve TrkC olmak üzere üç tipi vardır (Şekil 2) (Hallböök 1999, Kaplan ve Miller 1997, Yano ve Chao 2000). p75<sup>NTR</sup> sinyalizasyonu, Trk reseptörlerinin sinir hücreleri yaşam ve gelişimi ile ilgili biyolojik aktivitelerinde ve özellikle apoptozun programlanmasına, başlatılmasına ve yürütülmesine aracılık eder (Roux ve ark 1999, Dechant ve Barde 2002).



Şekil 2. Nörotrofin-reseptör etkileşimleri (Reichardt, 2006).

Figure 2. Neurotrophin-receptor interactions (Reichardt, 2006).

Nörotrofin sentezindeki yetersizliğin ya da bozukluğun nörodejeneratif hastalıklara yatkınlığı artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesinde nörotrofinler kullanım alanı bulmaktadır (Manni ve ark 2013, Yoo ve ark 2003).

### 1. Sinir Büyüme Faktörü (NGF)

Sinir büyüme faktörü, bir dimer olup nörotrofin ailesinin ilk tanımlanan üyesidir. NGF, Levi-Montalcini ve Hamburger'ın 1950'li yılların başında, sinir sisteminde gelişen nöronların morfolojik yapılarını korumalarını ve büyümelerini araştıran çalışmalarında, duyu ve sempatik nöronların sağ kalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden bir molekül olarak rapor edilmiştir (Levi-Montalcini ve Hamburger 1951). NGF, periferik ve MSS hücrelerinin hayatta kalma ve işlevini düzenleyen bir nörotrofik sitokindir (Bischoff ve Dahinden 1992). NGF'nin beyin dokusunda eksprese edildiği ve periferik dokularda da yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir (Bradshaw ve ark 1994).

#### Yapısı

NGF, yaklaşık 26 kDa ağırlığında olup yapısında üç sistin disülfidleri ve iki çok uzun, bükülmüş  $\beta$  hair-pinleri (saç tokası) bulunan, nörotrofin ailesinin prototipidir (Bradshaw ve ark 1994). NGF proteini  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  polipeptidlerinden ve moleküle stabilite sağlayan iki çinko iyonundan oluşur (Bradshaw ve ark 1994). Yetişkin fare submandibüler bezi NGF proteinleri için standart izolasyon kaynağı olup, bu bezden düşük moleküler ağırlıklı 2.5S NGF ve yüksek moleküler ağırlıklı 7S NGF olmak üzere iki tip NGF proteini izole edilmiştir. 2.5S NGF, NGF'nin tüm bilinen biyolojik fonksiyonlarına aracılık eden formudur (Angeletti ve Bradshaw 1971, Kannan ve ark 1991).

#### Sentezlediği hücreler

NGF ve reseptörleri, erişkin yaşamı boyunca ve yaşlanma sırasında pek çok farklı hücre tipi tarafından sentezlenmektedir. NGF'nin büyük bir miktarı MSS'de nöronlarda ve astrositlerde üretilmektedir (Koh ve Loy 1988, Mowla ve ark 1999, Rudge ve ark 1992). Periferik sinirlerin gelişimi ve rejenerasyonu için Schwann hücreleri NGF ve p75 reseptörü açısından zengin bir kaynaktır. Periferik sinir hasarı sonrası inflamatuvar hücreler de NGF sentezlemektedir (Anton ve ark 1994). Mast hücrelerinin de NGF sentezleyip depoladığı saptanmıştır (Leon ve ark 1994).

#### Etki mekanizması

NGF etkisini yüksek affiniteli reseptörü TrkA ve düşük affiniteli reseptörü p75<sup>NTR</sup> olmak üzere iki hücre yüzey reseptör aracılığıyla gösterir

(Eveleth 1988, Kaplan ve Miller 1997, Mamidipudi ve Wooten 2002). Başlangıçta, NGF-reseptör kompleksi oluşur ve hücre içine alınır. NGF'nin TrkA/ p75<sup>NTR</sup> kompleksi ile etkinleştirilen başlıca hücre içi sinyalizasyon yolları; mitojen-aktiviye protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyal-ilişkili kinaz (ERK), fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI3K-Akt) ve fosfolipaz C gamma (PLC- $\gamma$ )'dır (Klesse ve Parada 1999, Reichardt 2006). TrkA reseptörü, hücrelerin yaşaması ve farklılaşmasının gerçekleşmesi için fosforilasyon kaskadını etkinleştirir. p75<sup>NTR</sup>'nin, NGF'nin TrkA'ya bağlanma becerisini artırdığı gibi çeşitli hücrelerin TrkA fosforilasyonunu arttırdığı da bilinmektedir. p75<sup>NTR</sup>, TrkA aktivasyonunun azaldığı ya da olmadığı durumlarda sempatik nöronların, duyu nöronlarının, motor nöronların ve oligodendrositlerin apoptozunu tetikler. NGF'nin yalnızca p75<sup>NTR</sup>'ye bağlanması, aynı zamanda nükleer faktör- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) yollarını etkinleştirir (Mamidipudi ve Wooten 2002, Manni ve ark 2013). Tüm bu yollar üzerinden hücre yaşam ve farklılaşmaları sağlanır.

#### Fonksiyonları

NGF'nin başlıca fonksiyonları, MSS'deki kolinerjik nöronların fonksiyonel bütünlüğünü sağlamak, periferik gangliadan nöritlerin büyümesini teşvik etmek, nöritlerin büyüme hızını ve doğrultusunu yönlendirmek ve ganglion hücrelerinin canlı kalmalarını desteklemektir (Aloe ve ark 2012, Eveleth 1988). Periferik sinir sisteminde duysal ve sempatik liflerin yaşamasında ve gelişmesinde rol alır. Ayrıca NGF trofik etkisi ile periferde aksonların yenilenmesine katkı sağlamaktadır (Levi-Montalcini ve Angeletti 1968, Lu ve ark 1991). NGF'nin, embriyonik ve postnatal hayatta dorsal kök gangliyon ve sempatik hücrelerin yaşamını, gelişimini, sempatik ve duyu nöronlarında nörotransmitter sentezini düzenlediği bildirilmiştir (Aloe ve ark 1997, 2012). Koh ve Loy (1988), rat bazal ön beyin kolinerjik nöronlarında yaşa bağlı olarak NGF duyarlılığının azaldığını ve serebral fonksiyonda NGF'nin rol oynayabileceğini ortaya koymuşlardır. NGF'nin periferik sinir sistemi dorsal kök gangliyonunda hasarlanmış nöronlarda akson rejenerasyonunu sağladığı, P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidlerin sentezini uyardığı rapor edilmiştir (Aloe ve ark 1997, 2012). Ön beyin ve septal kolinerjik kompleks nöronların sağkalımı ve özel fonksiyonlarının yerine getirilmesinde NGF'nin görev aldığı ortaya konulmuştur (Koh ve Loy 1988).

NGF'nin sinir sistemi dışında da pek çok biyolojik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. TrkA reseptörü aracılığı ile bağışıklık yanıtlarına aracılık ettiği, yangısal reaksiyonlarda yer aldığı bildirilmiştir (Kannan ve ark 1991, La-Sala ve ark 2000, Vega ve

ark 2003). NGF'nin, hematopoietik kök hücrelerin (Auffray ve ark 1996), nötrofillerin (Kannan ve ark 1991), lenfositlerin (Otten ve ark 1989) ve monositlerin (La-Sala ve ark 2000) hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve çoğalmasını etkilediği rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar NGF'nin tedavi edici etkinliği üzerine yoğunlaşmıştır (Aloe ve ark 2012, Manni ve ark 2013).

## 2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin büyüme faktör ailesinin NGF'den sonra tanımlanan ikinci üyesi olup, ilk kez domuz beyin dokusundan izole edilmiştir (Barde ve ark 1982). BDNF, çoğunlukla MSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür (Patterson ve ark 1996, Wetmore ve ark 1991). BDNF'nin MSS'de NGF'den daha çok miktarda eksprese edildiği ve yaygın bir dağılım gösterdiği bilinmektedir (Wetmore ve ark 1991). BDNF ekspresyonunun, fetal gelişim sırasında düşük seviyelerde olduğu, doğum sonrasında arttığı ve erişkinlerde azaldığı ortaya konulmuştur (Maisonpierre ve ark 1990a).

### Yapısı

BDNF, 13.5 kDa olup hücre dışı boşlukta yapısal olarak NGF ile ilişkili bir dimerik pre-pro BDNF protein şeklinde sentezlenir (Leibrock ve ark 1989, Wetmore ve ark 1991). Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında prokonvertaz enzimlerin katalizörliğünde olgun peptid formuna dönüştürülür. Matris metalloproteinazlar (MMPS) ve plazminin katalizlediği enzimatik reaksiyonlar ile pro formundan olgun formu oluşur (Mowla ve ark 2001).

BDNF gen kodları balıklarda, amfibilerde, sürüngenlerde ve memelilerde bulunmuştur (Isackson ve ark 1991, Murer ve ark 2001). İnsan BDNF olgun form sekansı domuz, fare ve rat BDNF'si ile homologdur (Hofer ve ark 1990, Isackson ve ark 1991, Murer ve ark 2001).

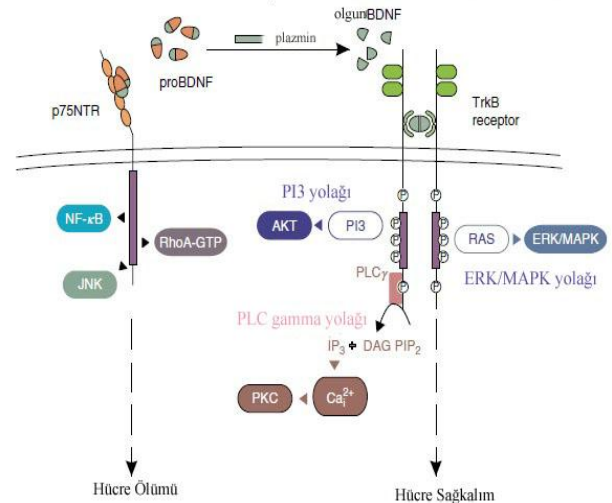
### Sentezlendiği hücreler

BDNF ekspresyonu korteks, serebellum, amigdala ve çeşitli hipotalamik çekirdeklerde ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde bildirilmiştir (Fawcett ve ark 1997, Hofer ve ark 1990). Gliyal hücrelerde (Murer ve ark 2001), schwann hücrelerinde (Acheson ve ark 1991), astroglialarda (Rudge ve ark 1992) ve mikroglia hücrelerinde (Elkabes ve ark 1996) BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (Murer ve ark 2001). BDNF'nin MSS'de nöron harici hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden lökositlerden, monositlerden, T ve

B hücrelerden sentezlendiği belirlenmiştir (Kerschensteiner ve ark 1999, Yamamoto ve Gurney 1990). Akciğer dokusunda, kalpte, büyük damarlarda, dalakta, düz kas hücrelerinde, böbrek, mesane ve viseral epitelyal hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (Lommatzsch ve ark 1999, Timmusk ve ark 1993b, Yamamoto ve ark 1996). Dolaşımdaki BDNF'nin çoğunlukla trombositlerde depo edildiği ve buna bağlı olarak serum BDNF düzeyinin plazmadaki düzeyinden 100 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (Lommatzsch ve ark 2005, Yamamoto ve Gurney 1990).

### Etki Mekanizması

BDNF'nin yüksek affiniteli reseptörü TrkB, düşük affiniteli reseptörü p75<sup>NTR</sup>'dir (Chao 1994, Tapia-Arancibia ve ark 2004). BDNF reseptörüne bağlandıktan sonra fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI-3 K), fosfolipaz C gamma (PLC $\gamma$ ) ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (ERK, 1/2), sinyal yollarından bir veya daha fazlasının aktive eder (Bekinschtein ve ark 2008). BDNF-TrkB reseptör kompleksi, Ras/MAPK ve PI-3 kinaz/Akt yollarını kapsayan bir dizi büyüme ve sağkalımı sağlayan hücre içi sinyal yollarının uyarılmasında rol alır (Şekil 3).



Şekil 3. BDNF'nin etki mekanizması (Woo ve Lu 2009).  
Fig 3. Effect mechanism of BDNF (Woo ve Lu 2009)

### Fonksiyonları

BDNF'nin başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronların, kolinerjik nöronların ve periferik duyu nöronlarının sağkalımını sağlamaktır (Alderson ve ark 1990, Huang ve Reichardt 2001). Hipokampusta dendritlerin büyümesinde önemli rol alan BDNF, sinaptik plastisiteyi sağlamaktadır (Horch ve ark 1999, Horch ve Katz 2002).

BDNF'nin piramidal nöronların dendritik dallanması üzerinde etkisi bulunmaktadır (Mc Allister ve ark 1995) ve bu etkisi, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanım bulmasının altında yatan en önemli faktördür (Murer ve ark 2001). BDNF, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişimin sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok aşamada görev almaktadır (Tapia-Arancibia ve ark 2004).

BDNF'nin bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bilinmektedir (Kerschensteiner ve ark 1999). BDNF'nin glukoz ve kolesterol metabolizmasını etkilediği saptanmıştır (Chaldakov ve ark 2007, Suzuki ve ark 2007). Kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu uyardığı rapor edilmiştir (Matthews ve ark 2009). Bu etkileri BDNF'nin nörotrofin olmasının yanında metabotrofin olarak da tanımlanmasının nedenidir (Chaldakov ve ark 2007)

### 3. Nörotrofin-3 (NT-3)

Nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin ailesinin üçüncü tanımlanmış üyesidir. NT-3 mRNA ekspresyonu, ilk defa fare hipokampusunda bildirilmiştir (Hohn ve ark 1990).

#### Yapısı

NT-3, 13.6 kDa ağırlığında basit bir protein olup 119 aminoasitten oluşmuştur (Hohn ve ark 1990, Kelly ve ark 1994). BDNF ve NGF ile içerdikleri korunmuş altı sistein rezidüleri yönünden homologdur (Hohn ve ark 1990, Maisonpierre ve ark 1990b). NT-3 insandan, fareden, rattan ve kanatlılardan izole edilmiştir (Brodski ve ark 2000, Hallböök ve ark 1991, Hohn ve ark 1990). NT-3 aminoasit dizilimleri yönünden incelendiğinde, NGF sekansı ile % 58-67 ve BDNF sekansı ile % 60-69 olarak benzer bulunmuştur (Hallböök ve ark 1991).

#### Sentezlendiği hücreler

NT-3 ekspresyonu MSS hücrelerinde, kalpte, akciğerde, karaciğerde, dalakta, timusta, böbrekte, deride, bağırsakta ve iskelet kasında bildirilmiştir. NT-3 MSS'de başlıca serebellum, serebral korteks ve hipokampusta eksprese olmaktadır (Maisonpierre ve ark 1990b). Bunun yanında, sempatik nöronların kolinerjik hedef dokularında, sempatik gangliyonlarda ve kan damarlarında da NT-3 varlığı saptanmıştır (Brodski ve ark 2000). Kennedy ve ark. (1998), insan suprabazal epidermisinde NT-3 ekspresyonunu rapor etmişlerdir.

### Etki mekanizması

NT-3 etkisini yüksek affiniteli reseptörü olan TrkC aracılığı ile gösterir ve çevresel sinir sistemindeki nöronların sağkalımında ve farklılaşmasında görev alır (Brodski ve ark 2000, Cristofaro ve ark 2010). NT-3, düşük affinite gösterdiği TrkA ve TrkB reseptörlerine de bağlanarak nöronların sağkalımına destek olur (Cristofaro ve ark 2010, Patapoutian ve Reichardt 2001). NT-3, oligodendrositlerde MAPK'ın fosforilasyonu sağlar (Cohen ve ark 1996).

### Fonksiyonları

NT-3'ün en önemli fonksiyonu, nöronal sağkalımı desteklemektir (Lindholm ve ark 1996, Kelly ve ark 1994, Shimazu ve ark 2006). NT-3, nörotrofinler ve nörotransmitter plastisite arasında bağlantı kurarak, sempatik nöronların kolinerjik farklılaşmasını sağlamaktadır. Erken embriyonik dönemde sempatik nöronların sağkalımında rol aldığı ileri sürülmüştür (Brodski ve ark 2000, Park ve ark 2006). NT-3, ganglion oluşumu sırasında dorsal kök ganglion nöronlarının sağkalımı ve embriyonik dönemlerde çeşitli periferik gangliyonların gelişimleri üzerine de olumlu etkilere sahiptir (Ghosh ve Greenberg 1995). Oligodendrosit prekürsör hücrelerin proliferasyonunu uyararak, diğer nörotrofik faktörlerle beraber oligodendrositlerin gelişiminde görev almaktadır (Barres ve ark 1994). NT-3'ün, yeni doğan ratlarda fasiyal motor nöronların ölümünü kısmen azalttığı ve noradrenerjik nöronların ölümünü engellediği ileri sürülmüştür (Arenas ve Persson 1994). Bağırsak hareketlerinin kontrolünde görev alan enterik nöronların fonksiyonları için de NT-3'ün gerekli olduğu belirtilmiştir (Chalazonitis 2004).

### 4. Nörotrofin-4/5 (NT-4/5)

Nörotrofin-4/5 nöronların yaşamları için kullanılan nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Hallböök ve arkadaşları tarafından 1991 yılında nörotrofik faktörlerin dördüncü üyesi olarak nörotrofin 4 geni, ilk kez bir kurbağa ovaryumundan ve engerek yılanından izole edilmiştir. Kısa bir süre sonra iki farklı çalışmada NT-4 (Ip ve ark 1992) ve NT-5 (Berkemeier ve ark 1991) şeklinde farklı isimlendirilen NT-4/5'in memelilerde de ekspresyonu bildirilmiştir (Huang ve Reichardt 2001, Ibanez 1996). Ayrıca kurbağada NT-4 ve NT-5' in görevleri aynı iken dokularda yayılımı farklı olup memelilerde ise dördüncü nörotrofin olarak sadece NT-4 tanımlanmıştır (Berkemeier ve ark 1991). Bu nedenle bu nörotrofin literatürde NT-4/5 olarak anılmaktadır.

## Yapısı

Olgun NT-4/5 proteini 123 aminoasitten oluşmaktadır ve 13.9 kDa ağırlığındadır (Berkemeier ve ark 1991, Hallböök ve ark 1991). NT-4/5 sekansları, BDNF ile % 54, NT-3 ile % 52 ve NGF ile % 50 homolojiye sahiptir (Berkemeier ve ark 1991, Hallböök ve ark 1991, Ip ve ark 1992, Tokunaga ve ark 2002). Ayrıca insan ile rat NT-4/5 sekansları arasında da % 95 homoloji olduğu kanıtlanmıştır (Ip ve ark 1992).

## Sentezlendiği hücreler

NT-4/5 mRNA ekspresyonu insanda periferik sinir sisteminde, prostat, timus, plesanta, iskelet kası ve testiste (Ip ve ark 1992), ratlarda hipokampus, serebral korteks, beyin sapı, pons, hipotalamus, talamus ve beyincik ile kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, kas, deri, testis ve yumurtalıkta NT-4 ekspresyonu bildirilmiştir (Timmusk ve ark 1993a).

## Etki Mekanizması

NT-4/5, TrkB'nin tirozin fosforilasyonunu güçlü uyarırken TrkA'nın fosforilasyonunu zayıf uyarır (Ip ve ark 1992). NT-4/5'in başlıca sinyalizasyon reseptörünün TrkB olduğu saptanmıştır (Davies ve ark 1993, Huang ve Reichardt 2001, Koliatsos ve ark 1994, Zheng ve ark 1995).

## Fonksiyonları

NT-4/5 çeşitli nöronların hayatta kalmasını destekler (Schober ve ark 1998, Hynes ve ark 1994, Lingor ve ark 2000, Spalding ve ark 2002). NT-4/5, embriyonik rat trigeminal, jugular ve nodos duyuşal gangliyon nöronlar (Davies ve ark 1993, Ibanez ve ark 1993) gibi noradrenerjik (Friedman ve ark 1993, Ibanez ve ark 1993), orta beyin dopaminerjik nöronların (Defazio ve ark 2000), ön beyin kolinerjik nöronların (Friedman ve ark 1993) ve retinal ganglion nöronların (Cohen ve ark 1994, Spalding ve ark 2002) sağkalımı için gereklidir (Schmalbruch ve Rosenthal 1995). NT-4/5, hipokampustaki prekürsör nöronların farklılaşmasında, sağkalımında ve yetişkin duyuşal nöronların sağkalımında rol oynamaktadır (Huang ve Reichardt 2001, Lindholm ve ark 1996, Stucky ve ark 2002).

Hynes ve ark. (1994), NT-4/5'in ratların embriyonik substantia nigra dopaminerjik nöronları apoptozunu baskıladığını rapor etmişlerdir. NT-4/5'in nitrik oksitin toksik hasarından dopaminerjik nöronları koruduğu saptanmıştır (Lingor ve ark 2000). NT-4/5'in orta beyin dopaminerjik nöronlar için fizyolojik bir sağkalım faktörü olmasından, Parkinson hastalığı için terapötik bir madde olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Hynes ve ark 1994, Lingor ve ark 2000).

NT-4/5'in, spinal gangliyon nöronların sağkalımı üzerindeki etkisinin BDNF ile eşit düzeyde ve NT-3' ten daha güçlü olduğu belirtilmiştir. NT-4/5'in, antikanserojenik bir ajan olan, sispaltinin nörotoksik etkilerinden spinal gangliyon nöronları koruduğu rapor edilmiştir (Zheng ve ark 1995). NT-4/5' in bu etkisinden dolayı, işitsel nöronların hasarının neden olduğu işitme bozukluğunun tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Tokunaga ve ark. (2002), meningitis ve ensefalitis olgularında serebrospinal sıvıdaki NT-4/5 konsantrasyonunun artmış olduğunu ve hasara bağlı olarak, astrositlerden, mikroglialardan ve nöronlardan bu nörotrofin salınımının indüklendiği, bunun nöroprotektif veya bağışıklık sistemini düzenleyici bir mekanizma olabileceğini bildirmişlerdir.

## 5. Nörotrofin-6 (NT-6)

Nörotrofin-6 ekspresyonu ilk kez balıklarda bildirilmiştir (Götz ve ark 1994). Memelilerde henüz bulunduğu dair bilimsel veri bulunmamaktadır. NT-6'nın balıklarda NGF'nin bir alt ailesi ya da farklılaşmış formu olduğu varsayılmaktadır (Nilsson ve ark 1998). NT-6'nın balıkların derisinde, solungaçlarında, gözünde, karaciğer, dalak, kalp ve kaslarında da ekspresyonu bildirilmiştir (Götz ve ark 1994). Rekombinant NT-6'nın embriyonik sempatik nöronlar üzerinde tropik aktiviteleri vardır (Nilsson ve ark 1998).

NT-6, diğer nörotrofinlere oranla NGF ile daha yakın bir homolojiye sahiptir. NT-6 diğer nörotrofinlerden farklı olarak olgun molekülün ikinci ve üçüncü sistein rezidüleri arasında heparin bağlayan domaini oluşturan 22 amino asitlik özel bir diziye sahiptir. NT-6 etkisini Trk A reseptörü aracılığı ile göstermektedir (Lai ve ark 1998).

## 6. Nörotrofin-7 (NT-7)

Nörotrofin-7 (NT-7) zebra (Nilsson ve ark, 1998) ve sazan balığından (Lai ve ark 1998) izole edilen nörotrofin ailesinin yedinci üyesidir. NT-7 nin aminoasit sekansı diğer nörotrofin dizilerinden daha çok balıklardaki NGF (% 65) ve NT-6 (% 63) ile homoloji göstermektedir (Nilsson ve ark, 1998). NT-7'nin ilginç özelliklerinden biri, diğer nörotrofinlerden farklı olarak, olgun molekülün ikinci ve üçüncü sistein rezidüleri arasında 15 amino asitlik özel bir diziye sahip olmasıdır. Yapılan literatür taramasında memelilerde NT-7 geni varlığına dair bir bilgiye rastlanamamıştır (Lai ve ark 1998).

Lai ve ark (1998) yaptıkları çalışmada NT-7'nin çoğunlukla periferik dokularda ve az miktarda da beyinde ekprese edildiğini bildirmişlerdir. NT-7 etkisini Trk A reseptörü aracılığı ile göstermektedir.

Bilinen fonksiyonu nörit çıkıntılarının oluşumunu ve dorsal kök gangliyon nöronlarının sağkalımını desteklemektir (Lai ve ark 1998).

### SONUÇ

Nörotrofinlerin, sinir sisteminin hem gelişimi hem de sağlığı için önemli rollere sahip olduğu iyi bilinmektedir. Nörotrofinlerin, nöronların sağkalımını desteklemek, bağışıklık yanıtlarına aracılık etmek, glukoz ve kolesterol metabolizmasını etkilemek, kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu uyarmak gibi önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda nörotrofin ekspresyonlarının değiştiğine dair pek çok bilimsel çalışma mevcuttur. Merkezi ve çevresel sinir sisteminde nöronların sağkalımını desteklemeleri ve nöronal fonksiyonları etkilemelerinden dolayı nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesinde nörotrofin uygulamalarından yararlanılmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde olduğu kadar depresyon, diyabetik nöropati ve kanser tedavisinde de nörotrofin uygulamaları kullanım bulmaktadır. Nörotrofinlerin özellikle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanımı üzerine bilimsel çalışmalar devam etmektedir ve sonuçları da umut vericidir.

### KAYNAKLAR

- Acheson A, Barker PA, Alderson RF, Miller FD, Murphy RA.** Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: inhibition by antibodies to NGF. *Neuron*. 1991; 7:265-275.
- Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM.** Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*. 1990; 5:297-306.
- Aloe L, Bracci-Laudiero L, Bonini S, Manni L.** The expanding role of nerve growth factor: from neurotrophic activity to immunologic diseases. *Allergy*. 1997; 52:883-894.
- Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L.** Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *Trans Med*. 2012; 10(239):1-15.
- Angeletti RH, Bradshaw RA.** The amino acid sequence of 2.5S mouse submaxillary gland nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci*. 1971; 68:2417-2420.
- Anton ES, Weskamp G, Reichardt LF, Matthew WD.** Nerve growth factor and its low affinity receptor promote Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91:2795-2799.
- Arenas E, Persson H.** Neurotrophin-3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons in vivo. *Nature*. 1994; 367:368-371.
- Auffray I, Chevalier S, Froger J, Izac B, Vainchenker W, Gascan H, Coulombel L.** Nerve growth factor is involved in the supportive effect by bone marrow-derived stromal cells of the factor-dependent human cell line UT-7. *Blood*. 1996; 88:1608-1618.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H.** Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1(5):549-553.
- Barres BA, Raff MC, Gaesse F, Bartke I, Dechant G, Barde YA.** A crucial role for neurotrophin-3 in oligodendrocyte development. *Nature*. 1994; 367:371-375.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH.** BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist*. 2008; 14(2):147-156.
- Berkemeier LR, Winslow JW, Kaplan DR, Nikolics K, Goeddel DV, Rosenthal A.** Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. *Neuron*. 1991; 7:857-866.
- Bischoff SC, Dahinden CA.** Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils. *Blood*. 1992; 79:2662-2669.
- Bradshaw RA, Murray-Rust J, Ibanez CF, McDonald NQ, Lapatto R, Blundell TL.** Nerve growth factor: structure / function relationships. *Protein Sci*. 1994; 3:1901-1913.
- Brodski C, Schnürch H, Dechant G.** Neurotrophin-3 promotes the cholinergic differentiation of sympathetic neurons. *PNAS*. 2000; 97(17):9683-9688.
- Chalazonitis A.** Neurotrophin-3 in the development of the enteric nervous system. *Progress in Brain Research* 146:243-263.
- Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R.** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50:431-438.
- Chao, MV.** The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiol*. 1994; 25:1373-1385.
- Cohen A, Bray GM, Aguayo AJ.** Neurotrophin-4/5 (NT- 4/5) increases adult rat retinal

ganglion cell survival and neurite outgrowth in vitro. *J Neurobiol.* 1994; 25:953-959.

- Cohen RI, Marmur R, Norton WT, Mehler MF, Kessler JA.** Nerve Growth Factor and Neurotrophin-3 Differentially Regulate the Proliferation and Survival of Developing Rat Brain Oligodendrocytes. *J Neurosci.* 1996; 16(20):6433-6442.
- Cristofaro B, Stone OA, Caporali A, Dawbarn D, Ieronimakis N, Reyes M, Madeddu P, Bates DO, Emanuelli C.** Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:1143-1150.
- Davies AM, Horton A, Burton LE, Schmelzer C, Vandlen R, Rosenthal A.** Neurotrophin-4/5 is a Mammalian-specific Survival Factor for Distinct Populations of Sensory Neurons. *J Neurosci.* 1993; 73(11):4961-4967.
- Dechant G, Barde YA.** The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci.* 2002; 5:1131-1136.
- Defazio RA, Pong K, Knusel B, Walsh JP.** Neurotrophin-4/5 Promotes Dendritic Outgrowth and Calcium Currents in Cultured Mesencephalic Dopamine Neurons. *J Neurosci.* 2000; 99(2):297-304.
- Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB.** Brain microglia/macrophages express neurotrophins that in selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci.* 1996; 16:2508-2521.
- Eveleth DD.** Nerve growth factor receptors: Structure and function. *In Vitro Cell Dev Biol.* 1988; 24:1148-1153.
- Fawcett JP, Aloyz R, McLean JH, Pareek S, Miller FD, McPherson PS, Murphy RA.** Detection of brain derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. *J Biol Chem.* 1997; 272:8837-8840.
- Friedman WJ, Ibanez CF, Hallböök F, Persson H, Cain LD, Dreyfus CF, Black IB.** Differential actions of neurotrophins in the locus coeruleus and basal forebrain. *Exp Neurol.* 1993; 119:72-78.
- Ghosh A, Greenberg ME.** Distinct roles for bFGF and NT-3 in the regulation of cortical neurogenesis. *Neuron.* 1995; 15:89-103.
- Götz R, Köster R, Winkler C, Raulf F, Lottspeich, Scharl M, Thoenen H.** Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature.* 1994; 372:266-269.
- Hallböök F, Ibanez CF, Persson H.** Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron.* 1991; 6:845-858.
- Hallböök F.** Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Curr Opin Neurobiol.* 1999; 9:616-621.
- Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA.** Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J.* 1990; 9:2459-2464.
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA.** Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature.* 1990; 344:339-341.
- Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD, Katz LC.** Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron.* 1999; 23:353-364.
- Horch HW, Katz LC.** BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci.* 2002; 5:1177-1184.
- Huang EJ, Reichardt L.** Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24:677-736.
- Hynes MA, Poulsen K, Armanini M, Berkemeier L, Phillips H, Rosenthal A.** Neurotrophin-4/5 is a survival factor for embryonic midbrain dopaminergic neurons in enriched cultures. *J Neurosci Res.* 1994; 37:144-154.
- Ibanez CF, Ernfors P, Timmusk T, Ip NY, Arenas E, Yancopoulos GD, Persson H.** Neurotrophin-4 is a target-derived neurotrophic factor for neurons of the trigeminal ganglion. *Development.* 1993; 117:1345-1353.
- Ip NY, Ibanez CF, Nye SH, McClain J, Jones PF, Gies DR, Belluscio L, Le Beau MM, Espinosa R, Squinto SP.** Mammalian neurotrophin-4: structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. *Proc Natl Acad Sci.* 1992; 89:3060-3064.
- Isackson PJ, Towner MD, Huntsman MM.** Comparison of mammalian, chicken and *xenopus* brain-derived neurotrophic factor



- coding sequences. *FEBS Lett.* 1991; 285:260-264.
- Kannan Y, Ushio H, Koyama H, Okada M, Oikawa M, Yoshihara T, Kaneko M, Matsuda H.** 2.5S nerve growth factor enhances survival, phagocytosis, and superoxide production of murine neutrophils. *Blood.* 1991; 77:1320-1325.
- Kaplan DR, Miller FD.** Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; 9:213-221.
- Kelly JA, Singer E, Osslund TD, Yeates TO.** Crystallization and preliminary structural studies of neurotrophin-3. *Protein Sci.* 1994; 3(6):982-983.
- Kennedy A, Wellmer A, Facer P, Saldanha G, Kopelman P, Lindsay RM, Anand P.** Neurotrophin-3 is increased in skin in human diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65:393-395.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L.** Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.* 1999; 189(5):865-870.
- Klesse LJ, Parada LF.** Trks: Signal transduction and intracellular pathways. *Microsc Res Tech.* 1999; 45:210-216.
- Koh S, Loy R.** Age-related loss of nerve growth factor sensitivity in rat basal forebrain neurons. *Brain Res.* 1988; 440:396-401.
- Koliatsos VE, Cayouettes MH, Berkeneier LR, Clatterbuck RE, Price DL, Rosenthal E.** Neurotrophin 4/5 is a trophic factor for mammalian facial motor neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 91:3304-3308.
- Lai KO, Fu WY, Ip FCF, Ip NY.** Cloning and expression of a novel neurotrophin, NT-7, from carp. *Mol & Cell Neurosci.* 1998; 11:64-76.
- La-Sala A, Corinti S, Federici M, Saragovi HU, Girolomoni G.** Ligand activation of nerve growth factor receptor TrkA protects monocytes from apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68:104-110.
- Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde, YA.** Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. 1989; *Nature.* 341:149-152.
- Leon A, Buiuani A, Dal Toso R, Fabris M, Romanello S, Aloeo A, Levi-Montalcini R.** Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *J Neurobiol.* 1994; 91:3739-3743.
- Levi-Montalcini R, Hamburger V.** Selective growth- stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool.* 1951; 116:321-361.
- Levi-Montalcini R, Angeletti PU.** The nerve growth factor. *Physiol Rev.* 1968; 48:534-569.
- Li X, Franz J, Lottspeich F, Götz R.** Recombinant fish neurotrophin-6 is a heparin-binding glycoprotein implications for a role in axonal guidance. *J Biochem.* 1997; 324:461-466.
- Lindholm D, Carroll P, Tzimogiogis G, Thoenen H.** Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. *Eur J Neurosci.* 1996; 8:1452-1460.
- Lingor P, Unsicker K, Krieglstein K.** GDNF and NT-4 protect midbrain dopaminergic neurons from toxic damage by iron and nitric oxide. *Exp Neurol.* 2000; 163:55-62.
- Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H.** Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *J Pathol.* 1999; 155:1183-1193.
- Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC.** The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005; 26:115-123.
- Longo FM, Massa SM.** Small-molecule modulation of neurotrophin receptors: a strategy for the treatment of neurological disease. *Nat Rev Drug Discov.* 12:507-525.
- Lu B, Yokoyama M, Dreyfus CF, Black IB.** NGF gene expression in actively growing brain glia. *J Neurosci.* 1991; 11:318-326.
- Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson, RF, Wiegand, SJ, Furth ME.** NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron.* 1990 a; 5:501-509.

- Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD.** Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. 1990 b; 247(4949):1446-1451.
- Mamidipudi V, Wooten MW.** Dual role for p75(NTR) signaling in survival and cell death: Can intracellular mediators provide an explanation? *J Neurosci Res*. 2002; 68:373-384.
- Manni L, Rocco ML, Bianchi, Soligo, Guaragna M, Barbaro, Aloe L.** Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors*. 2013; 31(4):115-122.
- Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA.** Brain derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009; 52:1409-1418.
- McAllister AK, Lo DC, Katz LC.** Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*. 1995; 15:791-803.
- Mowla SJ, Pareek S, Farhad HF, Petrecca K, Fawcett JP, Seidah NG, Morris SJ, Sossin WS, Murphy RA.** Differential Sorting of Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Hippocampal Neurons. *J Neurosci*. 1999; 19(6):2069-2080.
- Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA.** Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem*. 2001; 276:12660-12666.
- Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R.** Brain derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2001; 63:71-124.
- Nilsson AS, Fainzilber M, Falck P, Ibanez CF.** Neurotrophin-7 a novel member of the neurotrophin family from the zebrafish. *FEBS Letters*. 1998; 424:285-290.
- Otten U, Ehrhard P, Peck R.** Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 1989; 86:10059-10063.
- Park KI, Himes BT, Stieg PE, Tessler A, Fischer I, Snyder EY.** Neural stem cells may be uniquely suited for combined gene therapy and cell replacement: Evidence from engraftment of Neurotrophin-3-expressing stem cells in hypoxic-ischemic brain injury. *Exp Neurol*. 2006; 199:179-190.
- Patapoutian A, Reichardt LF.** Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11:272-280.
- Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER.** Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron*. 1996; 16:1137-1145.
- Prakash YS, Thompson MA, Meuchel L, Pabelick CM, Mantilla CB, Zaidi S, Martin RJ.** Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev Respir Med*. 2010; 4(3):395-411.
- Reichardt LF.** Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361:1545-1564.
- Roux PP, Colicos MA, Barker PA, Kennedy TE.** p75 neurotrophin receptor expression is induced in apoptotic neurons after seizure. *J Neurosci*. 1999; 19:6887-6896.
- Rudge JS, Alderson RF, Pasnikowski E, McClain J, Ip NY, Lindsay RM.** Expression of ciliary neurotrophic factor and the neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in cultured rat hippocampal astrocytes. *Eur J Neurosci*. 1992; 4:459-471.
- Schmalbruch H, Rosenthal A.** Neurotrophin-4/5 postpones the death of injured spinal motoneurons in newborn rats. *Brain Res*. 1995; 700:254-260.
- Schober A, Wolf N, Huber K, Hertel R, Krieglstein K, Minichiello L, Kahane N, Widenfalk J, Kalchauer C, Olson L, Klein R, Lewin GR, Unsicker K.** TrkB and neurotrophin-4 are important for development and maintenance of sympathetic preganglionic neurons innervating the adrenal medulla. *J Neurosci*. 1998; 18:7272-7284.
- Shimazu K, Zhao M, Sakata K, Akbarian S, Bates B, Jaenisch R, Lu B.** NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and

- memory by regulating neurogenesis. *Learn Mem.* 2006; 13:307-315.
- Spalding KL, Tan MM, Hendry IA, Harvey AR.** Anterograde transport and trophic actions of BDNF and NT-4/5 in the developing rat visual system. *Mol & Cell Neurosci.* 2002; 19:485-500.
- Stucky CL, Shin JB, Lewin GR.** Neurotrophin-4: a survival factor for adult sensory neurons. *Curr Biol.* 2002; 12:1401-1404.
- Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M, Hara T, Koshimizu H, Kojima M.** Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *J Neurosci.* 2007; 27(24):6417-6427.
- Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S.** Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25(2):77-107.
- Timmusk T, Belluardo N, Metsis M, Persson H.** Widespread and developmentally regulated expression of neurotrophin-4 mRNA in rat brain and peripheral tissues. *Eur J Neurosci.* 1993a; 5(6):605-613.
- Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M.** Multiple promoters direct tissue specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron* 1993b; 10:475-489.
- Tokunaga Y, Kira R, Takahata Y, Gondo K, Mizuno Y, Aoki T, Hara T.** Neurotrophin-4 and glial cell line-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid from meningitis/encephalitis patients. *Pediatr Neurol.* 2002; 27:102-105.
- Vega JA, Suarez OG, Hannestad J, Perez MP, Germana A.** Neurotrophins and the immune system. *J Anat.* 2003; 203:1-19.
- Wetmore C, Cao YH, Pettersson RF, Olson L.** Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualized with anti-peptide antibodies. *Proc Natl Acad Sci.* 1991; 88:9843-9847.
- Woo NH, Lu B.** BDNF in Synaptic Plasticity and Memory. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA by Elsevier Ltd. 2009; pp: 135-143. <http://pdf.document3.com/bdnf-in-synaptic-plasticity-and-memory-the-university-of-south-download-w1253/>; Erişim tarihi; 22.12.13
- Yamamoto H, Gurney ME.** Human Platelets Contain Brain-Derived Neurotrophic Factor. *J Neurosci.* 1990; 10(11):3469-3478.
- Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T.** Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75<sup>NGFR</sup>, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochem Res.* 1996; 21:929-938.
- Yano H, Chao MV.** Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharm Acta Helv.* 2000; 74:253-260.
- Yoo YM, Kim YJ, Lee U, Paik DJ, Yoo HT, Park CW, Kim YB, Lee SG, Kim WK, Yoo CJ.** Neurotrophic Factor in the Treatment of Parkinson Disease. *Neurosurg Focus.* 2003; 15(1):1-5.
- Zheng JL, Stewart RR, Gael WQ.** Neurotrophin-4/5 Enhances Survival of Cultured Spiral Ganglion Neurons and Protects Them from Cisplatin Neurotoxicity. *J Neurosci.* 1995; 15(7):5079-5087.