

Neyrofiziologiya və Hüceyrə Neyroelmi

Ərtəgrul Alışbəyli

Bu dərstdə neyroelmdə sinir sistemini hüceyrə səviyyəsində nəyə görə öyrənməli olduğumuzu və bu səviyyədə sistemlə bağlı nələr öyrənə biləcəyimizi müzakirə etməyə çalışacağıq. Gəlin ilk öncə bu sual üzərində birgə düşünək:

1) Sinir sisteminin fəaliyyətini öyrənərkən onu məhz hüceyrə səviyyəsində nəyə görə öyrənək?

(1)-ci sualın təxminən iki növ cavabı var. Bunlardan birincisi fundamental elmi yanaşmadan gəlir: *hər hansı bir sistemi öyrənəndə onun tərkib hissələrini, onların bir-birilə əlaqələrini öyrənmək özü-özlüyündə maraqlı elmi tədqiqat mövzudur*. Lakin bu günkü müzakirədə mən bu yanaşmadan çox olmasa da bir qədər uzaqlaşmaq istəyirəm, çünki burada çoxumuz tibb və ya tibbi biologiya ilə maraqlanırıq və ona görə də fundamental yanaşmadan əlavə daha tətbiqi bir şeylər istəyirik. Ona görə alternativ olaraq sualı bu formada vermək olar:

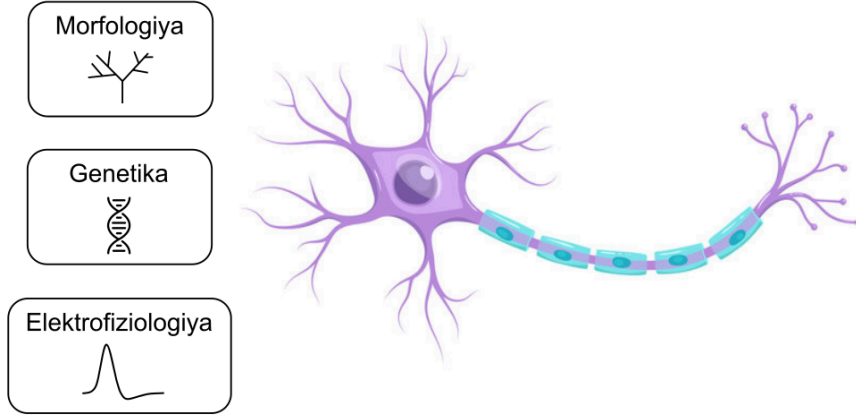
2) Müəyyən bir sinir sistemi xəstəliyini etiologiyasını və müalicəsini öyrənərkən sistemin hüceyrə səviyyəsində necə işlədiyini bilmək/öyrənmək nəyə görə faydalı ola bilər?

Mənə görə bunun əsas səbəbi bir çox (amma bütün deyil) xəstəliklərdə hüceyrə səviyyəsindəki dəyişmələrin xəstəliyin əmələ gəlməsində öncül rol oynamasıdır. Deyə bilərsiniz ki bəs bu həmişə belə deyil? Xeyr, heç də hər xəstəlikdə hüceyrə səviyyəsində dəyişikliklər səbəb-nəticə əlaqəsi baxımından öncül rol oynamır. Bəzi xəstəliklər xarici faktorların təsirindən, digərləri isə daha yuxarı səviyyədə, sistematik faktorların dəyişməsindən qaynaqlana bilər. Məsələn, Huntington xəstəliyində huntingtin proteinin anormal şəkil alaraq hüceyrədə toplanması hüceyrə ölümünə gətirib çıxarır. Burada diqqət edirsinizsə, nəticədə hüceyrələrin ölümü və buna bağlı olaraq xəstəlik simptomları yaransa da, səbəb-nəticə zəncirində öncül olan şey molekulyar səviyyədə baş verən dəyişiklikdir. Lakin əlbəttə, həyatın təməli olan hüceyrə bir çox xəstəliklərin və bioloji proseslərin mərkəzində yer alır və onların anlaşılmasının açarını daşıyır.

Hüceyrənin biologiyadakı əhəmiyyəti onun bizim kimi mürəkkəb çoxhüceyrəli orqanizmdə nümayiş etdirə bildiyi geniş çeşidlilikdir, fəaliyyət diapazonudur. Təcrübəvi elm nöqtəyi-nəzərindən bu çeşidlilik, çoxölçülülük çətinlik mənbəyi olduğu kimi, eyni zamanda potensial izah mənbəyidir. Sinir sistemi kimi zəngin davranış sərgiləyən bir sistemi anlamaq üçün əlimizdə kifayət qədər məlumatlandırıcı, geniş diapazonlu dəyişənlər lazımdır. Dəyişənləri kontrollu şəkildə idarə edib təsirlərini başqa şeylərdən ayırdıqca sistemin davranışını (məsələn, xəstəlikləri) həqiqi mənada anlamağa və izah etməyə başlayırıq. Təsəvvür edin ki, qaranlıq bir otağa düşmüşünüz və işığı yandıрмаğa

çalışırsınız. Otağın divarlarında işığın davranışını tənzimləyən bir neçə düymənin olmasını istərdiz yoxsa düymənin olmamasını?

Hüceyrə, xüsusilə də neyron, hansı növ çeşidlilik nümayiş etdirir, hansı dəyişənləri, hansı “düymələri” onu bizim üçün maraqlı edir? Hansı xassələri ona bir sıra xəstəliyin etiologiyasını açmağa imkan verir?

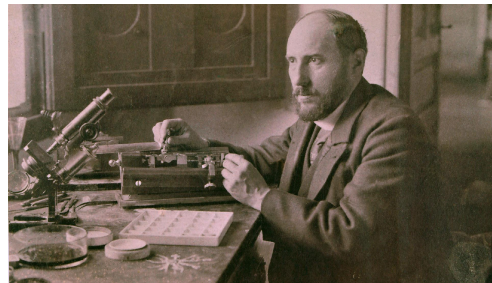


Şəkil 1. Neyronun əsas dəyişənləri.

Morfologiya neyronun fiziki strukturuna, genetika ondakı genlərə və onların necə ekspresiya olunduğuna, elektrofiziologiya isə neyronun elektrik xassələrinə işarə edir. Aydın məsələdir ki, göstərilən cəhətlərin hər biri digərləri ilə yaxından əlaqəlidir: neyronun genetik içəriyi onun biokimyasını, elektrik fəaliyyətini təyin edir. Morfologiyası da öz növbəsində onun elektrofiziologiya və biokimyasına təsir edir, və s. Qarşılıqlı əlaqələrə baxmayaraq bu xassələr toplularını ayrı-ayrılıqda da öyrənmək olur. Dərsimizin növbəti hissəsində bu məsələləri ələ almağa çalışacağıq, amma bunu edərkən faktları mümkün qədər çox ötürməyə yox, gəlmiş nəticələrə necə gəldiyini anlamağa çalışacağıq.

1. Morfologiya

Müzakirəmizə neyronların morfologiyası ilə başlamağımız təsadüfi deyil. Neyroelmin bir elm olaraq formalaşması məhz neyronların quruluşlarının daha yaxşı anlaşılması ilə mümkün olmuşdur. Neyroelmin yaradıcı atası adına ən layiq adam, XIX əsrin sonları, XX əsrin əvvəllərində apardığı anatomik çalışmaları ilə tanınan Ramon y Cajal-dır. Cajal-a qədər sinir sisteminin kəsintisiz şəbəkə formasında bir-birinə bağlanmış borulardan ibarət olduğu zənn olunurdu (buna



retikulyar nəzəriyyə deyilirdi). Uzun illər nəticəsində apardığı araşdırmalar Cajal-a və bir neçə başqa alimə neyronların bir-birindən müstəqil vahidlər təşkil etdiyini göstərmiş və bunun daha da ötésinə gedərək neyron doktrinası dediyimiz bütünləşdirici nəzəriyyəsini ortaya qoymağa imkan vermişdir¹. Yəni neyronlar, sinir sistemi ilə bağlı müasir nəzəriyyələrin kökü ilk növbədə neyron strukturunun, morfoloqiyasının sistematik tədqiqatı ilə bağlıdır.

İndiki zəmanəyə qayıtsaq, bizim üçün bu hissədə maraqlı olan məsələ neyronların anatomik xassələrinin necə fərqləndiyi və bu fərqliliyin funksional olaraq hansı əhəmiyyətə sahib olduğudur.

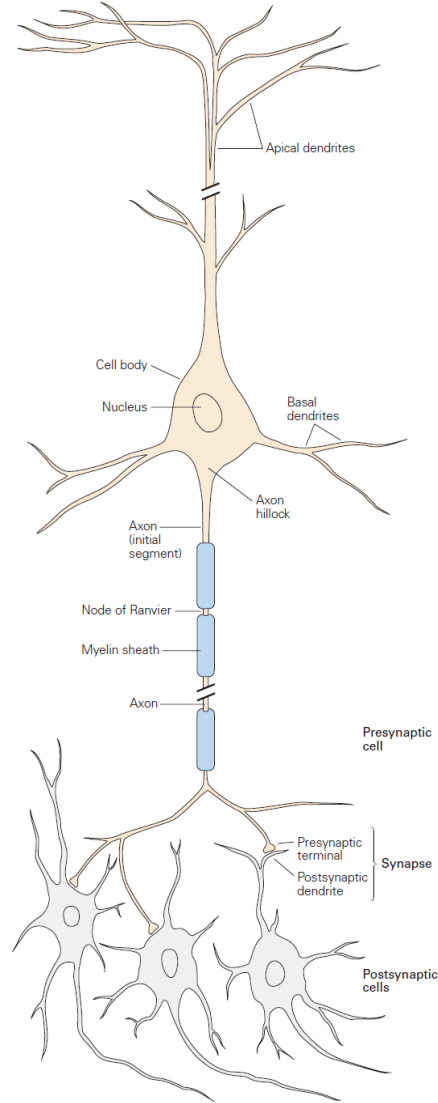
(3) Adi bir neyronun quruluşuna baxdıqda ən birinci gözümüzdə dəyən şey nədir?

Əlbəttə ki, hüceyrə cismindən çıxan çıxıntılar. Bədəndəki digər hüceyrələrdən fərqli olaraq neyronların bəzən metrler boyunca uzanan çıxıntıları olur. Sizin də bildiyiniz kimi, bu çıxıntılardan dendritlər siqnalın qəbulu, aksonlar isə neyronun reaksiyasının ötürülməsi üzrə ixtisaslaşılırlar.

{PAUZA}

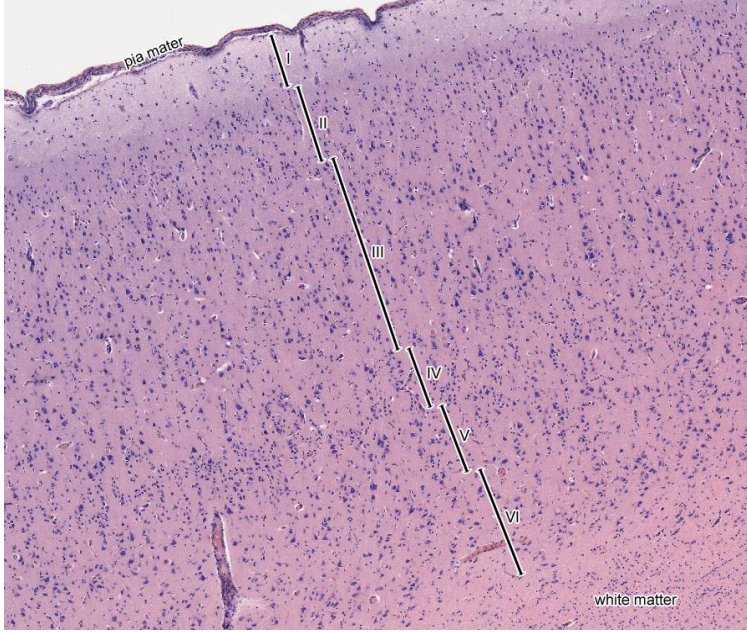
Bu son cümləni hansısa bir dərslərdən oxuyub kristallaşmış bir bilgi olaraq qəbul edə bilərsiniz - ki, dərslərlər məhz bu növ bilgiləri əks etdirirlər. Amma düşünürəm edirəm ki, bəzən bu yanaşmadan çıxmaq öyrənməyi çalışdığınız mövzunu öyrənmək adına daha faydalıdır. Default yanaşmadan çıxmaq necə olur? Bu, hansısa oturuşmuş faktı sorğu-sualsız qəbul etmək yerinə, pauza eləyib, "*bu nəticəyə necə gəliblər?*" sualını verməklə olur. Bu sual çox vaxt bizi elmin praktiki formada necə aparıldığını öyrənməyimizə kömək edir və çoxsaylı kateqoriyaların arxasında duran qərarları, qanunauyğunluqları, tarixi əlaqələri görməyə icazə verir.

Gəlin indiki örnəyimizə bu gözlə baxaq. İddia olunur ki, "dendritlər siqnalın qəbulu, aksonlar isə neyronun reaksiyasının ötürülməsi üzrə ixtisaslaşılırlar." İlk növbədə sual verə bilərik ki, *bəs dendrit və akson deyilən şeylərin ayrı-ayrı şeylər olduğunu necə anlamaq olar?*



¹ Cajal-ın araşdırmaları, o cümlərdən neuroelmin tarixi ilə maraqlananlar üçün əlavə oxuma olaraq Matthew Cobb-un [The Idea of the Brain](#) kitabının Neyron adlı fəslini şiddətlə tövsiyyə edirəm.

{auditoriyanın cavabları} Buna cavab tapmaq üçün gəlin, neyronların mikroskop altında necə göründüyünə baxaq:



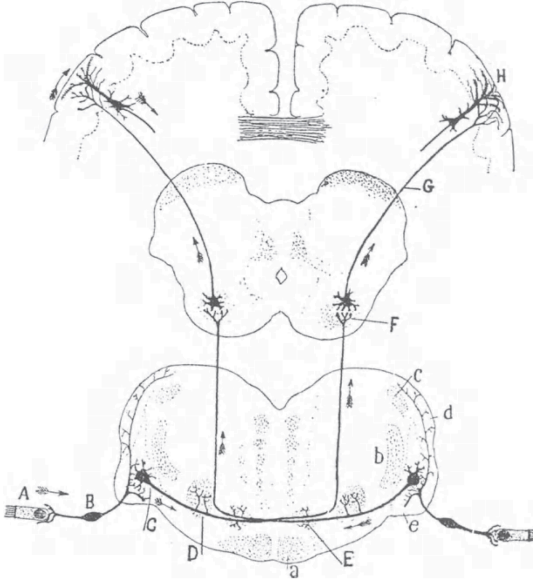
Şəkil 2. Standart formada boyanmış beyin korteksi (Mənbə)

Gördüyünüz bu işıq mikroskopu şəkli toluidin mavisi and eosin boyları ilə boyanmış beyin korteksi (qabığı) kəsiyidir. Burdan nə görürsüz? Sizi bilmirəm, amma mən çox bir şey görmürəm :) Neyronların strukturunu öyrənmək üçün atılan ən vacib addımlardan biri onun nazik çıxıntılarını belə boyaya bilən, kontrastı yüksək və ən vacibi, az sayda hüceyrəni boyayan bir boyanın icadı idi. Bunu icad edən şəxs isə Camillo Golgi idi.



Golgi və eyni zamanda fəaliyyət göstərən bir qrup digər alim daha qalın, dəyişkən enə sahib, hüceyrə cisminə yaxın budaqlanan dendritlər ilə daha nazik, uzun, enini dəyişmədən uzanan aksonlar arasındakı fərqi təsbit edə bilsə də dendrit və aksonların strukturundakı fərqlərin hansı funksional əhəmiyyətə malik olduğunu Cajal ortaya çıxarmışdır. Golgi isə uzun müddət retikulyar nəzəriyyəyə bağlı qalmış və dendritlərin rolunun minimal olduğu, onların sadəcə qida molekulları qəbul etmək funksiyası gördüyü fikrindən dönməmişdi. Bəs Cajal gəldiyi nəticəyə necə gəlmişdi?

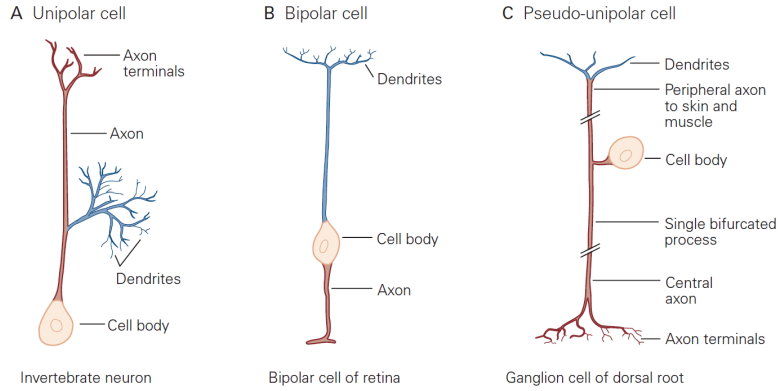
Golgi texnikasını mənimsəyib inkişaf etdirən Cajal Nobel mükafatlı alim olmaqdan əlavə həm də çox bacarıqla rəssam idi. Onun çəkdiyi anatomik şəkillərdən bu günə qədər dərslərdə istifadə edirlər. Amma gəlin görək mikroskop altında Cajal nə gördüdü?



Cajal çoxsaylı müşahidələrindən, xüsusilə də sinir sisteminin periferiyasındakı hissi aparatlar üzərində apardığı morfoloji çalışmalardan akson və dendritlər arasında istiqamətliliyin olduğunu təsbit etmişdir. Onun üçün əsas ipucu rolunu oynayan şey dendritlərin xaricə, qıcığa doğru, aksonlar isə effektorlara (əzələlər, vəzilərə) doğru uzanmasını müşahidə etməsi idi. Bu müşahidəsindən yola çıxaraq Cajal təkistiqamətli siqnalötürmənin olduğunu ortaya qoysa da, onun dövründəki təcrübəvi vasitələr bu

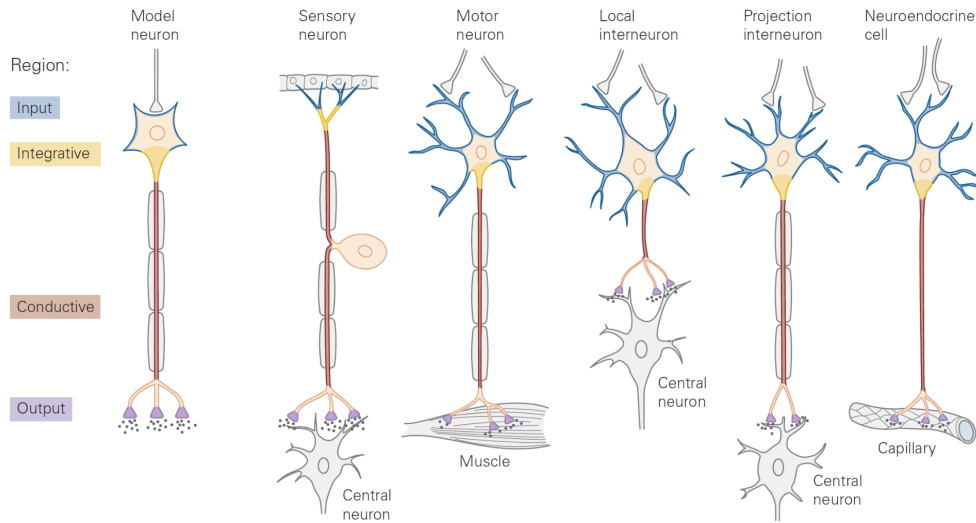
nəzəriyyəni birbaşa test etmək üçün kifayət deyildi. Lakin, ondan sonra aparılan təcrübələr onun təxminlərini doğrulamışdır. Bu qısa tarixçəni daha ümumi bir elmi metodun bir örnəyi olaraq görə bilərik. Cajal-ın burada tətbiq etdiyi qarşılaşdırılmalı metoddur ki, Darwin-dən bu günə bu yanaşma biologiyada ümumi prinsipləri ortaya çıxarmaqda vacib rol oynayıb. Metodun məğzi isə hər hansı bioloji məfhumu öyrənərkən onunla əlaqəli (təkamül, genetik, funksional baxımından) məfhumlara baxıb orta q xassələri çıxarmaqdır.

İndi isə gəlin qayıdaq morfoloji çeşidliliyə. Akson və dendritlərin arasındakı fərqləri təyin etdikdən sonra neyronları, məsələn, bu çıxıntıların sayına görə ayırmaq olar: Təkqütblü, cütqütblü, çoxqütblü.



Şəkil 3. Çıxıntılarının sayına görə neyronların bəzi növləri (Mənbə: Kandel et al. 2021)

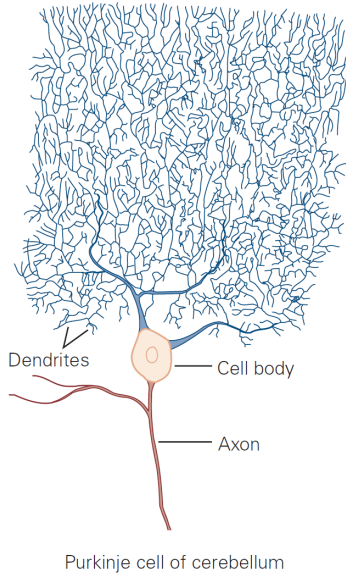
Bu çıxıntıların aldıkları quruluş nəyə xidmət edir? Neyronda 4 ədəd funksional region təyin etmək mümkündür:



Şəkil 4. Neyronların funksional regionları. (Mənbə: Kandel et al. 2021)

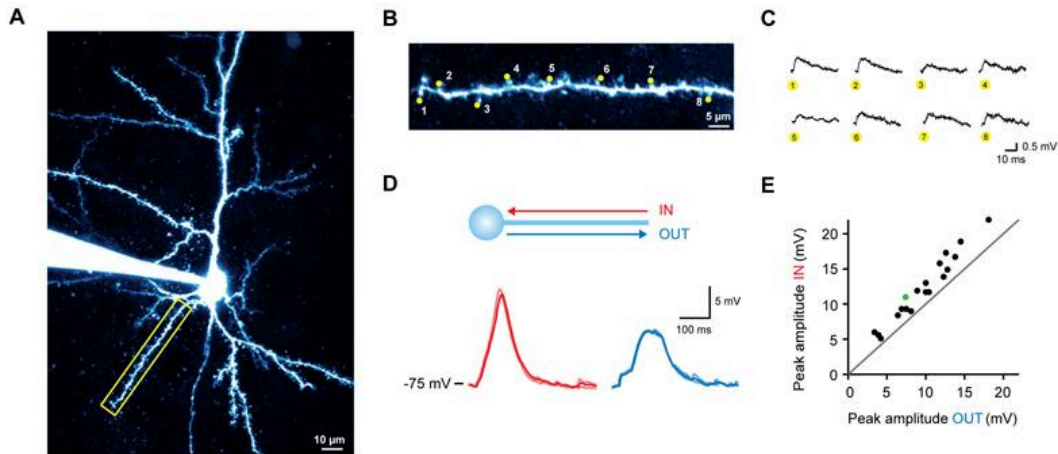
Dendritlər informasiyanın qəbuluna, aksonun birinci seqmenti (bu şəkildə sarı) məlumatların birləşdirilməsi, aksonlar yaranan reaksiyasının ötürülməsi və akson ucluqları isə cavabın növbəti hüceyrəyə ötürülməsi rolu oynayır. Regionların funksional əhəmiyyətini anladıqdan sonra, onların müəyyən neyrondakı nisbi quruluşu, sahəsinin neyrona fərqli bacarıqlar verdiyini təxmin edə bilərik. Məsələn çox böyük dendrit ağacına sahib hüceyrə çox sayda girişi inteqrasiya edə bilər; bunun ən məşhur örnəyi beyincikdəki Purkinje hüceyrəsidir.

Hər bir hüceyrənin funksional tələbatına uyğun dendrit və akson ağacları formalaşır.



Mikroskopik müşahidələr akson və dendritlərin funksional xassələri haqda fikir yaratmağa kömək etsə də, onların neyronun fəaliyyətinə təsirini modelləşdirmə çalışmalarından, bunların ən öncüllərindən olan Wilfrid Rall-un kabel nəzəriyyəsi üzərindən öyrənirik. Kabel nəzəriyyəsi dendritlər boyu elektrik siqnalının necə ötürüldüyünü və ötürülmə zamanı siqnalın necə zəiflədiyini modelləşdirən nəzəriyyədir. Dendritlər böyük ölçüdə passiv kabel olduqlarına görə onlara gələn ayrı-ayrı siqnallar qısa zaman və məkanda zəifləyir. Lakin siqnalların bu şəkildə zəifləməsi dendritlərə informasiyanın işlənməsində təkə daşıyıcı deyil, həm də hesablayıcı rol verir, gələn informasiyanı filtrləmək və məhəlli birləşdirmə qabiliyyəti verir. Qonşu budaqlara gələn siqnallar zamanda bir-birinə yaxın olarsa, hər iki siqnal birləşib daha böyük siqnal yaradır ki, bu böyük siqnal daha uzun məsafə qət edə bilər. Bunun sayəsində

neyron eyni yerdə və ya müəyyən ardıcılıqla göndərilmiş siqnalı ayırd edə bilər. 2010-cu ildə aparılmış bu araşdırma dendritlərin ardıcılığa necə həssas olduğunu təyin etmişdir.



Şəkil 5. Dendritlər fəal hesablama elementləri kimi (Branco et al. 2010)

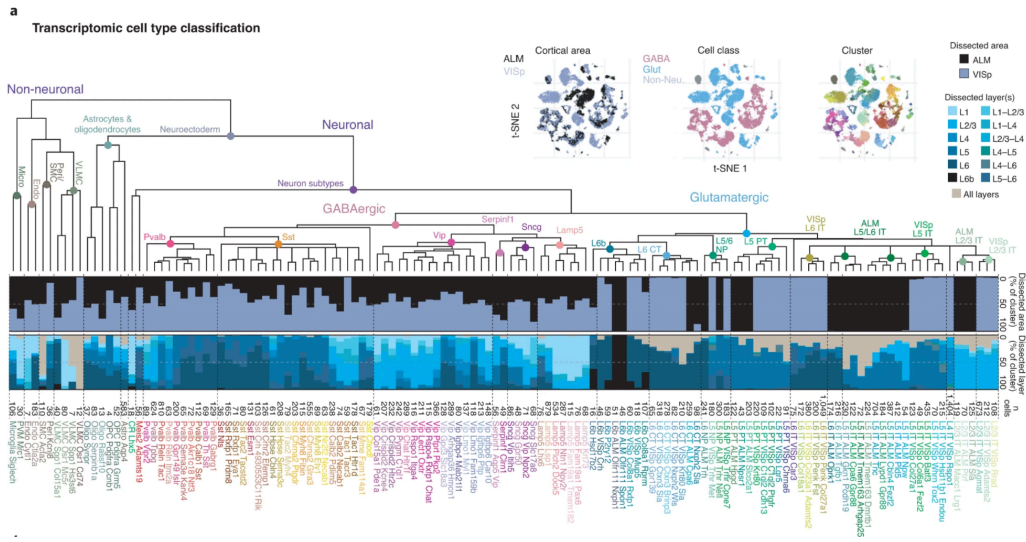
Çalışma zamanı tədqiqatçılar neyronun dendriti müxtəlif nöqtələrdə optik yollarla, ucdan içəri, somaya (hüceyə cisminə) doğru və əksinə qıcıqlandırdılar. Somada aparılan ölçmələr göstərib ki, qıcıqlandırılmanın istiqamətindən asılı olaraq somada yaranan reaksiyanın ölçüsü fərqli olur. Bu isə o deməkdir ki, dendritlər həqiqətən də gələn qıcığın ardıcılığını ayırd etmək qabiliyyətinə malikdir. Baş verən hadisələrin ardıcılığını bilmək isə sistemə ardıcılığın vacib rol oynadığı məfhumları, məsələn səbəb-nəticə əlaqələrini anlamağa, gələcəklə bağlı təxminlər yaratmağa imkan verə bilər.

Beləliklə görürük ki, neyronların morfoloji xassələri heç də təsadüfi deyil, əksinə onlara özünəməxsus qabiliyyətlər qazandırır.

2. Genetika

Neuronlar xarici görünüşləri kimi, genetik tərkiblərinə görə bir-birindən fərqlənirlər. Eyni genomu paylaşan neyronlar genləri fərqli miqdarlarda ekspressiya edir. Ekspressiya fərqləri bədənin digər hüceyrələrində olduğu kimi neyronlarda da inkişaf prosesi zamanı əmələ gəlir. Çoxalib fərqliləşən hüceyrələr getdikcə daha da ixtisaslaşırlar və bu fərqliləşmə sonda çox sayda müxtəlif hüceyrə növlərini yaradır. Genlərin ekspressiyasındakı müxtəliflik isə öz növbəsində hər neyron növünə fəaliyyət üçün fərqli "alət boxçası" verir. Bu hissədə məhz bu çeşidlilik mənbəyinin nəyə görə maraqlı olduğunu anlamağa çalışacağıq.

Neyronları genetik olaraq təməldə oyadıcı və ya tormozlayıcı olaraq iki növə ayırmaq mümkündür:



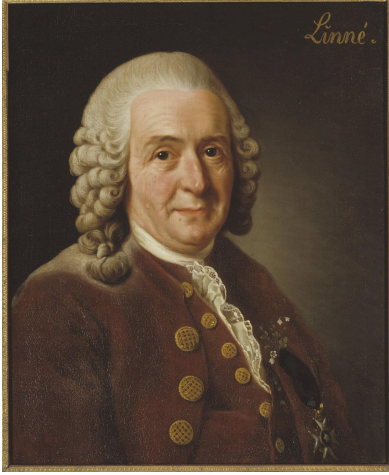
Şəkil 6. Transkriptoma əsaslanan sinifləndirmə (Mənbə: [Yuste et al. 2020](#))

GABA və qlütamat ifraz edən neyronlar. GABA və qlütamat müvafiq olaraq tormozlayıcı və oyandırıcı effektlərə malik neurotransmitterlərdir. Bu səviyyədə bir aşağıda neyronların fəaliyyətlərinə təsir edən bir sıra genin ekspressiyası tormozlayıcı hüceyrələri daha da kiçik qruplara ayırır. Bu proteinlər əsasən Ca^{2+} -a bağlı olan (PValb) və ya beyində fərqli rollar oynayan neuropeptidlərdir (SST, VIP). Bu və bu kimi mürəkkəb taksonomik şəkillərə baxanda bu sualı verməkdə fayda var: NİYƏ? Nəyə görə beyindəki hüceyrələrin sinifləndirilməsinə nail olmağa çalışırıq? Nəyə görə bir qrup neyronu digərlərindən ayırmağa icazə verən markerlər axtarıyıq?

{Qrup müzakirəsi}

Mənim bu suala cavabım bir qədər ümumi səslənəcək amma düşünürəm ki, bu suala ümumi cavab vermək burada nəyə nail olmaq istədiyimizə daha yaxşı aydınlıq gətirəcək. Sinifləndirmə biologiyanın əsas işlərindən biridir. Fiziklər ona görə bizə "marka

toplayan" deyirlər, çünki bioloqlar Carl Linnaeus-dan bu yana bir şeyləri toplayıb kataloqlamaqla məşğuldurlar. Linnaeus canlılar



aləmini iyerarxik şəkildə sinifləndirməyə çalışırdı. Bu sinifləndirmə çalışmasının əsas məqsədi müşahidə etdiyimiz canlılara bir ad vermək, verilmiş adları standartlaşdırmaq və canlılar arasındakı əlaqəni təsbit etmək idi. Nəyə görə? Bunun çox sadə səbəbi var, biz insanlar dil yolu ünsiyyət qururuq. Dildə hansısa bir A növünü təsbit edərək ona ad vermək, "A" və "A olmayan"-ı bir-birindən ayırmaq məqsədi daşıyır. Almanın necə böyüdüyünü başa düşmək alma ilə qeyri-almanın fərqi bilmədən mümkün deyil. Bu isə dünyanı təsvir etmək üçün insan aqlının istifadə etdiyi əsas prinsiplərdən biridir (*principle of excluded middle*, və ya aralıq halın qeyri-mümkünlüyü

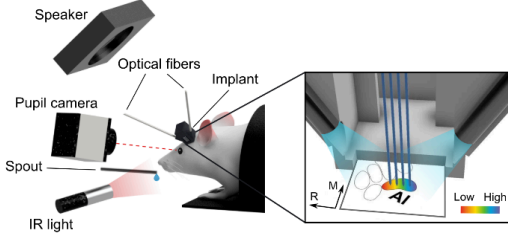
prinsipi). Bütövü öyrənmək üçün onu bir-birindən fərqli hissələrə ayırmalıyıq.

Neyron hüceyrə növlərini təsnifatlandırmağımızın da əsas səbəbi qarşımızdakı böyük mürəkkəbliyi daha kiçik hissələrə bölüb öyrənməkdir. Bunu genetik, daha dəqiq desək transkriptomik olaraq etməyimizin əsas səbəbi bu metodla bütöv genomu əhatə bildiyimizdir. Müasir RNA-Seq tipli metodlar vasitəsilə hüceyrənin hansı genləri nə qədər ekspressiya etdiyini ölçə bilir. Bu yolla alınan datanın təfsilatlı və iri miqyasda (milyonlarla hüceyrələr üçün) əlçatan olması onu sinifləndirmə çalışmasında dəyərli edən şeylərdən biridir. Bu yolla təyin olunan və hüceyrə növlərini üst-üstə düşməyən qruplara ayıra bilən genetik markerlərin çoxu hansısa funksional xassə ilə əlaqəli olmaqdan əlavə, eyni zamanda müvafiq hüceyrə növlərini idarə etməyə imkan yaradır. Bunun konkret örnəyi olaraq öz doktorant təcrübə işimdən bəhs etmək istərdim.

Mənim doktorant tədqiqatımın mövzusu eşitmə korteksində küyün işlənməsi ilə bağlı idi. Adi həyatda qarşılaşdığımız akustik səhnelər çox vaxt lazımsız küylə dolu olur. Eşitmə sistemimizin vəzifəsi bu küyün arasından bizim üçün vacib olan səsi və ya signalı "tapıb çıxarmaqdır" və o buna çox vaxt uğurla nail olur. Bəs sistem bunu necə bacarır? "Küydə səs problemi" dediyimiz bu məsələ özü-özlüyündə bir sahədir və bu haqda çox çalışmalar olub. Mənim işim daha konkret olaraq eşitmə korteksindəki fərqli hüceyrə növlərinin bu prosesdə necə iştirak etdiyini öyrənmək idi. Bizdən əvvəlki çalışmaları göstərirdi ki, küy səsləri böyük ölçüdə təxmin oluna bilən, düzənli bir statistik struktura malik olur. Küy məruz qalan eşitmə sistemi isə bu statistik qanunauyğunluqlardan istifadə edərək beyində küyün təmsilini tormozlaya bilər və bu yolla səsin beyində daha güclü təmsil olunmasına icazə verə bilər. Söhbət səsin beyindəki təmsilinin tormozlanmasıdan getdiyinə görə, təbii olaraq, bu prosesdə tormozlayıcı hüceyrə növlərinin iştirak edib-etmədiyi ilə maraqlanırdıq. Bu sualı araşdırmaq üçün isə bu hüceyrə növlərinin fəaliyyətini ayırı-ayrılıqda idarə etmək lazım idi ki, buna da optogenetika yolu ilə nail olmaq olur.

Texnikanın işləməsi üçün işıqla aktivləşən ion kanallarını ancaq bir hüceyrə növündə istehsal etdirmək lazımdır. Məhz bu nöqtədə yuxarıda danışdığımız genetik markerlər

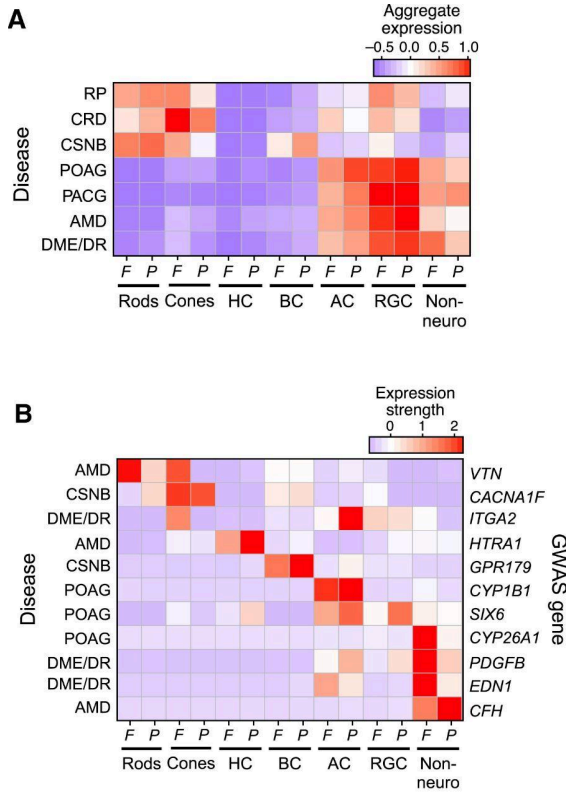
köməyimizə gəlir. Markerlərin fərqli hüceyrə növündə ekspressiya olunması bizə işıqla aktivləşən ion kanallarını sadəcə həmin hüceyrə növlərində istehsal etməyə imkan verir. Bunun üçün sadəcə ion kanallarının ekspressiyasını markerlərin ekspressiyasına calamaq lazımdır ki, bu da genetik mühəndislikdə standart texnikadır. Beləliklə genetikası dəyişmiş siçanlar yaradılır ki, bu siçanların hər qrupunda bir hüceyrə növünü göy işıqla idarə etmək olur. Siçan küydə səsi tapmaq tapşırığını edərkən səslə birlikdə işığı yandırır müvafiq hüceyrə növünün fəaliyyətini dəyişdiririk və manipulyasiyamızın heyvanın davranışını dəyişib-dəyişmədiyini analiz edirik.



Detallarına girmədən, xülasə şəkildə deyə bilərəm ki, bizim nəticələrimiz göstərir ki, PV interneuronlarının manipulyasiyası bir qrup statistik xassələrə malik küylərin işlənməsinə bir cür, digər qrupun işlənməsinə isə başqa cür təsir edir. Eyni kontekstdə SST interneuronlarının fəaliyyətinin dəyişdirilməsi isə küyün

işlənməsinə çox təsir etmir. Bu isə o deməkdir ki, PV hüceyrə növünün xassələri ona küyün müəyyən statistik aspektinin işlənməsində rol verir. Oxşar tipli tədqiqatlar bu hüceyrə növlərinin ümumilikdə beyində hansı rol oynadığını aydınlaşdırmağa icazə verir və bunu etdikcə sinifləndirməmizin nə dərəcədə düzgün olduğunu da eyni zamanda öyrənməyə icazə verir.

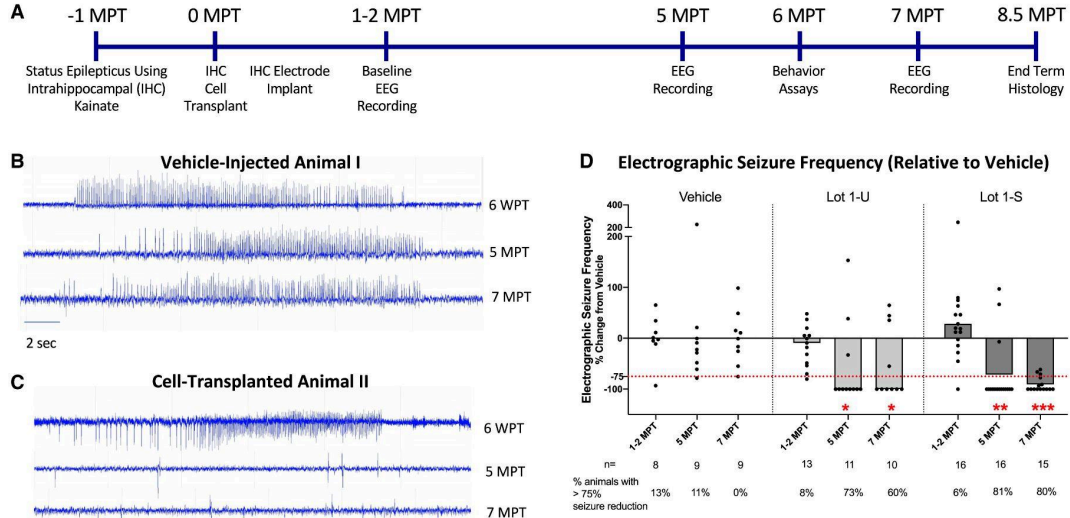
Bəs bu genetik formada təyin olunmuş hüceyrələrin funksional rolunu öyrənmək praktikada nə işə yarayır? Genlərin müxtəlif formada ekspressiya o deməkdir ki, müəyyən genlərdəki mutasiyalarla əmələ gələn genetik xəstəliklər bütün hüceyrələrə eyni formada təsir etmir. Məsələn gözün retinasında aparılan taksonomik bir çalışma bu əlaqəni çox yaxşı göstərir.



Şəkil 7. Xəstəliklə əlaqəli genlərin fərqli hüceyrə növlərindəki nisbi ekspressiyası xəstəliyin etiologiyası ilə birbaşa əlaqəlidir. Disease groups are RP, retinitis pigmentosa; CRD, cone-rod dystrophy; CSNB, congenital stationary night blindness; POAG, primary open-angle glaucoma; PACG, primary angle-closure glaucoma; AMD, age-related macular degeneration; and DME/DR, diabetic macular edema and retinopathy. (Mənbə: [Peng et al. 2019](#))

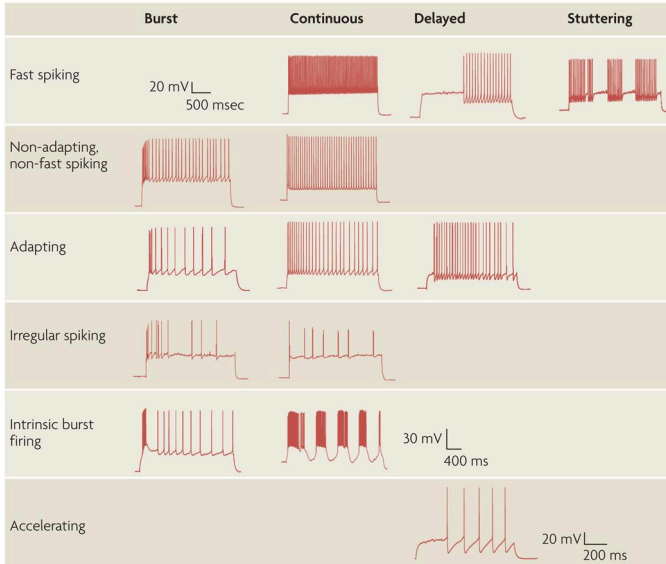
Yuxarıdakı qrafikdə fərqli göz xəstəlikləri ilə əlaqələndirilmiş genlərin müvafiq göz hüceyrə növündə nisbətən daha yüksək ekspressiya olduğu topla və ayrı-ayrı gen səviyyəsində göstərilib.

Bu tipli xəstəliklərin müalicəsində ekspressiya fərqliliyi faktını nəzərə almaq müalicəni daha dəqiqləşdirməyə (precision medicine) kömək edə bilər, çünki xəstəliyin hansı əsas hüceyrə növünə təsir etdiyini bilsək məhz həmin hüceyrə növünü beyinə nəql edərək xəstəliyi müalicə etmək ola bilər. Hüceyrə terapiyası adlanan bu yanaşmanın örnəklərdən biri epilepsiyanın ən çox rastlanılan formalarından birində tətbiq olunub. Bu növ epilepsiyada çox vaxt müəyyən bir növ tormozlayıcı hüceyrələrin itkisi müşahidə olunub. Heyvan növlərində bu hüceyrə növlərinin aktivləşdirilməsi müalicəvi nəticələrə yol açıb. Müsbət nəticələrdən yola çıxaraq bu prekliniki sınaqda tədqiqatçılar bu spesifik tormozlayıcı hüceyrə növünü təcrübə şüşəsində istehsal edərək xəstəliyin siçan modelinə transplantasiya ediblər və alınan nəticə transplantasiya olunmuş hüceyrə növlərinin mövcud şəbəkə stabil şəkildə inteqrasiya olduğunu və epileptik tutmalarının tezliyində azalmalara yol açdığını göstərib.



Şəkil 8. Hüceyrə terapiyasında xəstə hüceyrə növünün transplantasiyası epileptik tutmaları azaldır. (Mənbə: [Bershteyn et al. 2023](#))

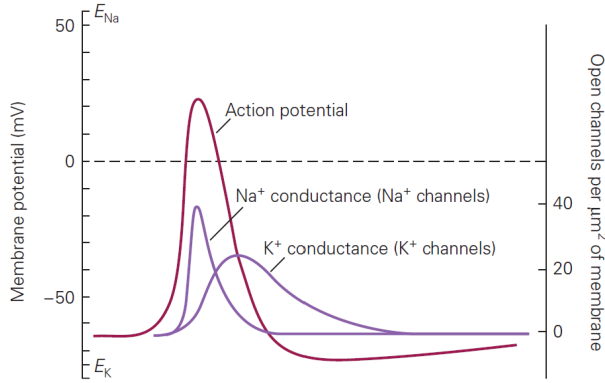
3. Elektrofiziologiya



Neyronların xüsusi quruluşu və tərkibi onların əsas fəaliyyəti olan elektrik siqnalötürmə özəlliyini yaradır. Sizin də bildiyiniz kimi, elektrik siqnalların qəbulu və ötürülməsi çox sayda fərqli ionların, proteinlərin (hətta membrandakı yağların belə) çox spesifik şəkildə fəzada paylanması və mürəkkəb xoreografiyası ilə mümkün olur. Bu elementlərdəki fərqliliklər fərqli hüceyrə növlərinin elektrik fəaliyyətlərini özünəməxsus edir. Məsələn, bəzi hüceyrələr

tez qıcıqlanıb, tez susur, digərlərinin qıcıqlanması isə uzun zaman alır, və s. Elektrik xassələri ağınlızı gələcək hər şəkildə fərqlilik nümayiş etdirə bilər və bu fərqlər böyük ölçüdə hüceyrə növlərinin səthlərindəki ion kanallarının müxtəlif miqdarlarda paylanmasından yaranır.

Neyronun elektrik fəaliyyətini ölçməyin çox fərqli yolları var. Neyronların fəaliyyət potensiallarının ilk ölçməsi kalmarın iri aksonunda, şüşə elektrodlarla 1939-cu ildə Alan Hodgkin və Andrew Huxley tərəfindən aparılmışdır.



Kalmar aksonunda apardıqları təcrübələr onlara fəaliyyət potensiallarını yaranan ayrı-ayrı cərəyan komponentlərini ayırmağa (I_{Na+} , I_{K+} kimi) və sonra fəaliyyət potensiallarının yaranma mexanizmini təsvir edən modeli ortaya qoymağa icazə vermişdir. Burada ölçülən şey hüceyrənin içi və çölü arasında potensial fərqi, yəni gərginlikdir. Adi halda hüceyrənin içi ilə çölü arasında

gərginlik -70 mV olur ki, bu o deməkdir ki, müsbət bir yük hüceyrənin içinə doğru getməyə meyillidir. Neyronların səthindəki gərginlik-qapılı Na^+ kanalları fəaliyyət potensialının birinci fazasında içəri keçən müsbət yüküdür. Birinci fazada içəri keçdikdən sonra hüceyrənin gərginliyi dəyişir və kalium ion kanalları açılır. Kaliumun qatılığı hüceyrənin içində çölünə nisbətən daha artıq olduğu üçün, bu dəfə müsbət yüklər geriye hüceyrənin çölünə doğru hərəkət edərək hüceyrənin gərginliyini yenidən mənfiyə salır. Bu məfhumu fəaliyyət potensialı deyirik.

Hodgkin-Huxleyə Nobel mükafatı qazandıran bu differensial tənliklər neyronların üzərindəki neyron kanallarının davranışını modelləşdirir və bu günə qədər, müəyyən dəyişikliklərlə də olsa, neyronların fəaliyyətini riyazi şəkildə modelləşdirməyə və anlamağa kömək edir.

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + \bar{g}_l (V_m - V_l),$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n$$

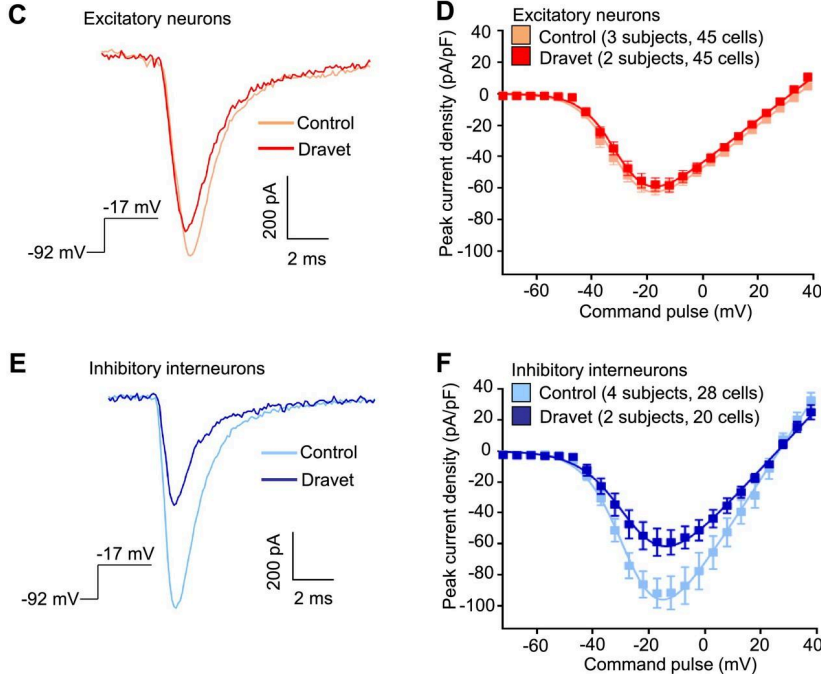
$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h$$

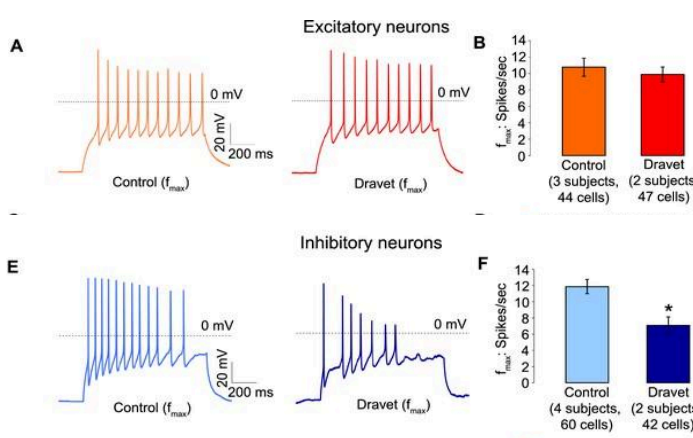
Neyronların elektrik fəaliyyətini ölçə bilmək, onların fəaliyyətini simulyasiya edə bilmək onların nə etdiyini almağa kömək edir, çünki fəaliyyət potensialları neyronların bir-birilə əlaqə qurmasının əsas yoludur.

Məsələn, ən çox rastlanan nevroloji xəstəliklərdən biri olan epilepsiya hüceyrələrin elektrik xassələrinin pozulmasından əmələ gəlir. Neyron fəaliyyətinin ölçmə qabiliyyətimiz epileptik tutmaların yaranma səbəblərini molekulyar hətta atomik səviyyə qədər açmağa imkan yaratmışdır. Belə ki, getdikcə inkişaf edən ölçmə vasitələri bir hər ion kanal növünü müstəqil öyrənməyə imkan yaratmış və epilepsiyanın ən azından bəzi

növlərinin bu ion kanallarındaki pozuntulardan ortaya çıxdığını göstərmişdir. Bunun ən yaxşı bilinən örnəyi daha çox erkən yaşlarda ortaya çıxan Dravet sindromudur. Dravet sindromlu xəstələrin böyük əksəriyyətində natrium ion kanalının 9 növündən birində mutasiya olur və bu mutasiya əsasən tormozlayıcı hüceyrələrə təsir edir. Tormozlayıcı hüceyrələrin oyanmasında yaranan problemlər də öz növbəsində beyində oyanmanın kontrolunu zəiflədərək epileptik tutmalara səbəb ola bilər.



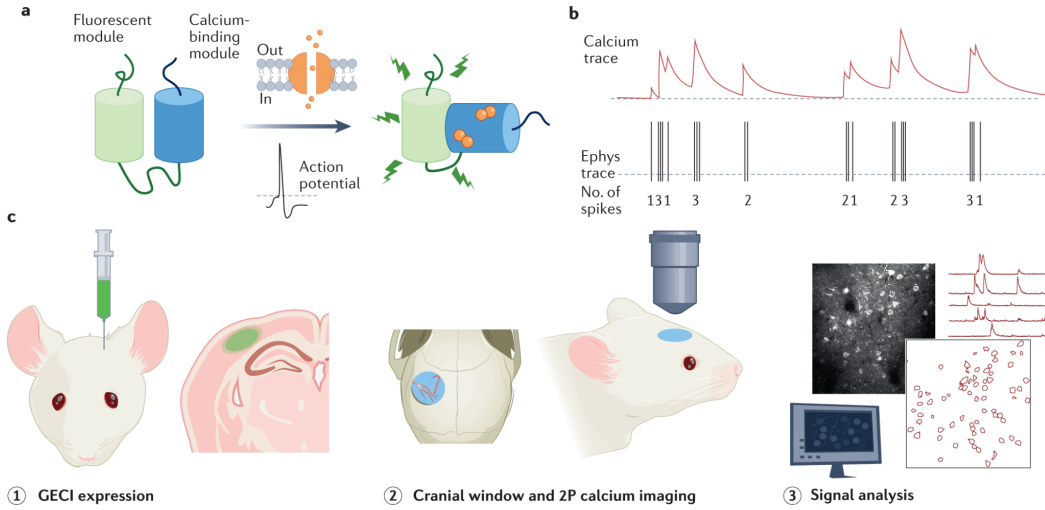
Şəkil 9. Dravet sindromunda sodium kanalındaki mutasiyanın fərqli hüceyrə növlərinə təsiri. (Mənbə: [Sun et al. 2016](#))



pozulub. Bundan əlavə bu hüceyrələrin fəaliyyət potensialı da pozulmuş olur.

Gördüyünüz bu çalışmada tədqiqatçılar xəstələrdən alınan hüceyrələri oyandırıcı və tormozlayıcı hüceyrələrə çevirərək bu hüceyrələrin elektrik davranışını dəyərləndiriblər. Məlum olub ki, doğrudan dan Dravet sindromlu hüceyrələrdə natrium cərəyanı oyadıcı yox, tormozlayıcı hüceyrələrdə

Hüceyrəni fərdi səviyyədə öyrənmək çox vaxt bütöv, hərəkət edən canlıda mümkün olmur, çünki buna imkan verən metod, patch-clamp, onu icad edən alimə Nobel mükafatı qazandıracaq qədər vacib bir inkişaf olsa da, eksperimental olaraq kifayət qədər qəliz metoddur. Lakin bu problem bu günlərdə kalsium görüntüləmə metodu ilə getdikcə həll olmağa doğru gedir. Kalsium görüntüləməsi fəaliyyət potensialı zamanı hüceyrə daxilində hərəkət edən kalsiuma həssas olan indikatorlar sayəsində çalışır. İndiyə qədər bu indikatorların problemi çox yavaş reaksiya vermələri idisə, hər il reaksiya sürəti daha yüksək olan indikatorlar istehsal olunur. Bu indikatorlar viruslar vasitəsilə hüceyrəyə yeridilir və neyronlar tərəfindən istehsal olunur. Daha sonra kəllədə pəncərə açılır və beynin səthi mikroskop vasitəsilə izlənilir və eyni zamanda çox sayda hüceyrənin elektrik fəaliyyəti ölçülə bilər.



Şəkil 10. Kalsium görüntüləməsi metodu çox sayda hüceyrənin elektrik fəaliyyətini eyni zamanda ölçməyə icazə verir. (Mənbə: [Grienberger, et al. 2022](#))

Bütün bu və bəhs etməyə vaxtımın qalmadığı digər metodlar neyronların fəaliyyətini öyrənmək üçün fərqli imkanlar yaradır. Neyrofiziologiyada məqsədimiz məhz bu fəaliyyəti izləyib beyində informasiyanın necə işləndiyini anlamaqdır. Bu zaman çox vaxt beynə gedən qıcıq fərqli yollarla dəyişib neyronun fəaliyyətinin buna bağlı olaraq necə dəyişdiyini öyrənirik: bu neyrofiziologiyanın əsas metodoloji doqmasıdır. Bu yanaşma fəaliyyət potensialları və xaricdəki faktorlar arasında əlaqə qurmağa imkan verir.

Lakin sonda bir şey haşiyə çıxmaqda fayda var: bütün bunlar bizim, yəni tədqiqatçının perspektivindən baxışımızı əks etdirir. Yəni, biz xaricdəki müəyyən şeyləri dəyişib neyronların onlara verdiyi cavabdakı qanunauyğunluqlara baxıb "neyron filan şey eləyir" deyə bilərik. Lakin dünyaya çıxışı olmayan neyron nəyə necə reaksiya verdiyini necə öyrənir? Bu sualla bağlı [Romain Brette-in məqaləsini](#) oxumağı təklif edirəm və gələcək dərslərdə də bu sualı göz önündə tutmağınızı arzu edirəm.

Xülasə

Bu mühazirədə neyroelmdə hüceyrə səviyyəsində bilginin nəyə görə vacib olduğunu əhatə etməyə çalışdıq. Gördük ki, neyronlar öz içlərində müxtəlif faktorlara görə geniş çeşidlilik nümayiş etdirirlər. Əsasən 3 faktoru, morfolojiya, genetika və elektrofiziologiyanın üstündə durub, bu faktorlardakı çeşidliliyin xəstəliklərdə və bədənin normal fəaliyyətində necə rol oynadığına baxdıq. Eyni zamanda, bu geniş çeşidliliyin təcrübəvi elmdə bizə necə imkanlar yaratdığını, səbəb-nəticə əlaqələri qurmağa imkan verən təcrübələr aparmağa, modellər quraşdırıb, təxminlər istehsal etməyə necə töhfə verdiyini izah etməyə çalışdıq. Mövzu ilə aydın olmayan yerlərlə bağlı email ünvanımdan (artoghrul@alishbay.li) mənimlə əlaqəyə keçə bilərsiniz. Diqqətinizə görə təşəkkürlər.

Tövsiyyə olunan oxumalar

1. Cobb, M. (2020). *The idea of the brain: The past and future of neuroscience*. Hachette UK.
2. Brette, R. (2019). Is coding a relevant metaphor for the brain?. *Behavioral and Brain Sciences*, 42, e215.
3. Baker, B., Lansdell, B., & Kording, K. P. (2022). Three aspects of representation in neuroscience. *Trends in cognitive sciences*, 26(11), 942-958.
4. Bicknell, B. A., & Häusser, M. (2021). A synaptic learning rule for exploiting nonlinear dendritic computation. *Neuron*, 109(24), 4001-4017.
5. Poirazi, P., & Papoutsis, A. (2020). Illuminating dendritic function with computational models. *Nature reviews neuroscience*, 21(6), 303-321.
6. Yuste, R., Hawrylycz, M., Aalling, N., Aguilar-Valles, A., Arendt, D., Armañanzas, R., ... & Lein, E. (2020). A community-based transcriptomics classification and nomenclature of neocortical cell types. *Nature neuroscience*, 23(12), 1456-1468.