

Fetal alkol sendromunda nöroapoptotik hücre ölüm yollarının glutamaterjik ve serotonerjik reseptörlerle olan ilişkisi

The relationship between glutamatergic and serotonergic receptors of neuroapoptotic cell death pathways in fetal alcohol syndrome

Ceyhan Hacıoğlu, Güngör Kanbak

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZ

Prenatal alkol maruziyetinin neden olduğu nörogelişimsel koşulları ifade etmede geniş yelpazeli bir terim olan fetal alkol spektrum bozuklukları, fetal alkol sendromu (FAS), alkolle ilişkili nörogelişimsel bozukluklar ve alkolle ilişkili doğum kusurlarını da içermektedir. Gelişmekte olan fetüs, teratojenik bir faktör olarak iyi bilinen etanole maruz kalırsa gelişimsel anormallikler sergileyebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nörogelişimsel süreçte glutamaterjik ve serotonerjik reseptörlerin antagonisti olarak etanolün nöroapoptotik sinyal yolları üzerinden apoptozu tetiklediği ortaya konmuştur. Bu derlemede, FAS'ın N-metil-d-aspartat ve 5-hydroxytryptamine reseptörleri üzerinden nörodejenerasyonun nasıl gerçekleştiği hakkında genel bir perspektif çizerek, bu konuda yapılmış güncel çalışmalara değinilmektedir.

Anahtar sözcükler: Fetal alkol sendromu; glutamaterjik reseptörler; nöroapoptoz; nörodejenerasyon; serotonerjik reseptörler.

ABSTRACT

As a broad spectrum expressing neurodevelopmental conditions caused by prenatal alcohol exposure, fetal alcohol spectrum disorders involve alcohol-related neurodevelopmental disorders, fetal alcohol syndrome (FAS) and alcohol-related birth defects. The developing fetus may exhibit developmental abnormalities if exposed to ethanol, which is a well-known teratogenic factor. Studies done in recent years have revealed that ethanol as an antagonist of glutamatergic and serotonergic receptors triggers apoptosis through neuroapoptotic signaling pathways in the neurodevelopmental process. In this review, we present a general perspective on how neurodegenerative activity occurs in the FAS through N-metil-d-aspartat and 5-hydroxytryptamine receptors, and address contemporary studies done in this field.

Keywords: Fetal alcohol syndrome; glutamatergic receptors; neuroapoptosis; neurodegeneration; serotonergic receptors.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, alkol maruziyeti, beyin hasarı da dahil olmak üzere birçok sağlık sorunu için en yüksek risk faktörlerinden biridir.^[1] Alkolün teratojen özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Gebelik süresince alkol tüketimi gelişmekte olan fetusta çeşitli yan etkiler yaratabilir. Etanol maruziyetine bağlı fetal hasarın ciddiyeti, tüketilen etanolün zamanı ve dozu gibi faktörlere bağlıdır.^[2] Fetal alkol spektrum bozuklukları (FASD) terimi, gebeliğin farklı dönemlerindeki alkol tüketimine bağlı olarak ortaya çıkabilecek geniş spektrumda patolojik durumları içerir. Fetal

alkol spektrum bozuklukları, gebelik sırasında alkol alan kadınların bebeklerinde ortaya çıkan gelişimsel, davranışsal ve bilişsel bir dizi problemi tanımlamada kullanılan heterojen koşullar bütünüdür. Prenatal dönemde alkol maruziyeti, serebellum, korteks, hipokampus ve hipotalamus da dahil olmak fetal beynin birçok bölgesinde potansiyel olarak nörotoksik etkilere sahiptir.^[3] Fetal alkol spektrum bozuklukları, fetal alkol sendromu (FAS), alkolle ilişkili nörogelişimsel bozukluklar (ARND) ve alkolle ilişkili doğum kusurları (ARBD)'ni da içermektedir.^[4] Alkol bağımlılığından kaynaklanan

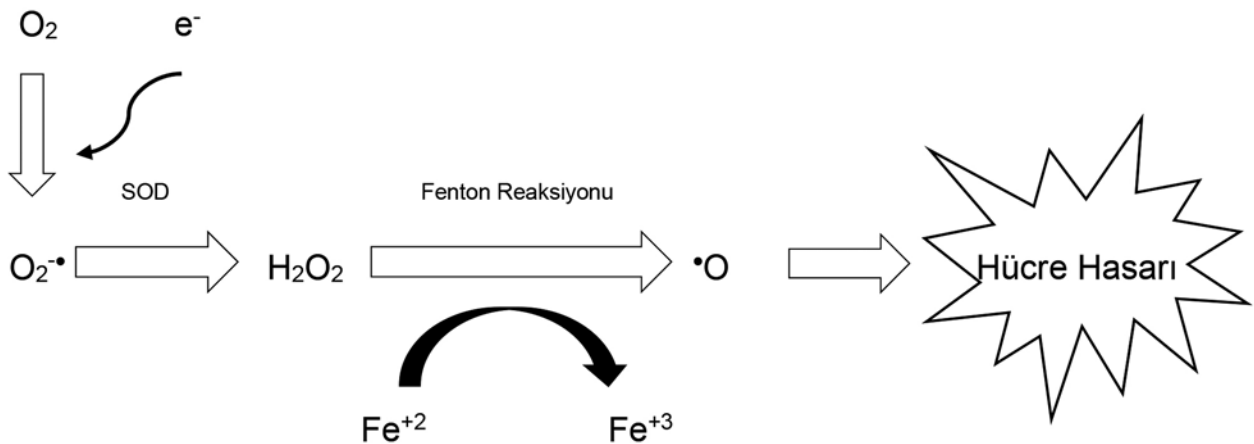
en şiddetli durum olan FAS, büyüme geriliği ve merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluğu ile karakterizedir. Alkolle ilişkili nörogelişim bozukluğu (ARND), maternal alkol öyküsüne bağlı olarak, FAS'da ortaya çıkan benzer davranışsal ve bilişsel bozukluklar göstermektedir.^[5]

Mevcut istatistikler, Amerika Birleşmiş Devletler'inde her yıl canlı doğumların yaklaşık %5'inde FASD ve %0.1'inde FAS tanısı konduğunu göstermektedir.^[6] Fetal alkol spektrum bozuklukları ve FAS tanısı konulan çocuklar, hem çocukluk çağında ekstra tıbbi harcamalara hem de öğrenme güçlükleri ve diğer ihtiyaçlarını karşılayabilmek için yaşam boyu uzman kişilerin yardımına ihtiyaç duymaktadırlar. 2002 yılı tahminlerine göre, FAS'li çocukların bakımının ömrü boyunca ortalama 2 milyon dolar maliyeti olduğu belirtilmektedir.^[7]

Prenatal etanol maruziyetinde, beyin de dahil olmak üzere gelişmekte olan organlar oksidatif strese neden olmaktadır. Aslında, gebelik sırasında etanolün kısa bir süre maruziyeti bile, fetal beynin hücre içi redoks potansiyel durumunda dengesizlik oluşturarak nörodavranışsal sorunlara neden olabilmektedir.^[8] Aslında, diğer organlarla karşılaştırıldığında, beyin, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine daha duyarlıdır. Beyin hücreleri, tüm organizmanın tükettiği oksijenin %20'sini kullandığı için oksidatif fosforilasyon sırasında yüksek miktarda ROS üretme potansiyeline sahiptir. Üstelik beyin dokuları, ROS için substrat olabilen doymamış yağ asitleri bakımından zengin bir yapıya sahiptir. Ayrıca, bazı beyin bölgeleri, ROS

üretimini daha da artırabilecek yüksek bir demir içeriği sayesinde Fenton reaksiyonu ile birlikte hidroksil radikallerinin ($\text{OH}\cdot$) üretimi artmakta ve lipid preksidasyonuna neden olarak membran bütünlüğü bozulmaktadır. Reaktif oksijen türleri üretim kapasitesi göz önüne alındığında beyindeki süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinin karaciğer veya böbrek gibi diğer dokulardan daha düşük olması şaşırtıcı değildir (Şekil 1).^[8]

Ayrıca, gelişmekte olan fetusta antioksidan enzimlerin ve enzimatik olmayan endojen antioksidanların seviyeleri erişkinlerde gözlemlenen seviyelere kıyasla daha düşük olduğu için, fetal hücreler oksidatif stresin nörotoksik etkilerine karşı daha savunmasızdır.^[9] Son yıllarda, insan nörodejeneratif hastalıklarına katkıda bulunabilecek hücre ölüm mekanizmalarına büyük ilgi duyulmaktadır. Fetal alkol sendromu üzerine yapılan bir deneysel çalışmada alkolün apoptotik nörodejeneratif reaksiyonları tetiklediği ve sıçan beyninin bir bölümünde nöron kaybına neden olduğu bildirilmiştir.^[10] Kaspaz-3 immünohistokimyasını kullanan bir başka çalışmada, doğum öncesi alkol maruziyetinin nöroapoptozu tetiklediği ve postnatal evreye kadar devam eden nöron kaybını indüklediği gösterilmiştir.^[11] Yapılan *in vivo* çalışmalarda, etanol (EtOH) maruziyeti sonucu intrinsek apoptotik yolağın aktive edildiği gösterilmiş ve *in vitro* çalışmalarda ise hücresel ve mitokondriyal DNA hasarını takiben apoptozu indüklediği bildirilmiştir.^[12]



Şekil 1. Fenton reaksiyonu sonucu reaktif oksijen türleri üretimi. $\text{O}_2\cdot^-$: Süperoksit anyonu, H_2O_2 : Hidrojen peroksit, $\text{OH}\cdot$: Hidroksil radikali, SOD: Süperoksit dismutaz.

Apoptoz, doku gelişimi ve homeostazda çok önemlidir. Etanol intrinsek, ekstrinsek veya kaspaz bağımsız yollarla apoptozu tetikler. İntrinsek yol, mitokondride ROS ve DNA hasarının etkisiyle tetiklenir. Antiapoptotik ve pro-apoptotik proteinler arasındaki dengenin bozulması, apoptozu indüklenmesine neden olur. Bu mitokondriyumdan sitokrom c (sit c) salınmasına yol açar ve apoptotik işlemi başlatır.^[13] Sit c salınımı sitoplazmada apoptozom oluşumunu sağlar; daha sonra kaspaz-9 ve kaspaz-3 aktif hale gelirken, PARP (poli-adenosin-difosfat riboz polimeraz) apoptozu indüklemek için inaktif hale gelir.^[14] Buna ek olarak, hücre organizasyonunda bozulmaya neden olan bir apoptotik ajan olan EtOH, ekstrinsek yol elementleri tarafından hücre zarı ölüm reseptörlerinin indüksiyonuna yol açabilir ve böylece kaspaz-3 seviyesini kaspaz-8 veya kaspaz-10 yoluyla artırarak apoptotik hücre ölümüne neden olabilir.^[15] Kaspazdan bağımsız yol, mitokondrinin iç membran alanına doğrudan DNAaz veya PARP aktivitesini inaktive eden apoptoz indükleyici faktör (AIF) aracılığıyla etki eder. Etanol, hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) depoları üzerinde tahrip edici bir etkiye sahiptir. Hücredeki Ca^{2+} konsantrasyonu çeşitli hücresel süreçlerde ikinci bir haberci olarak görev yapar.^[16] Hücredeki Ca^{2+} seviyesindeki artış Ca^{2+} ya bağımlı sistein proteaz ailesinin üyesi olan kalpainlerin aktive olmasına neden olabilir. Kaspaz bağımlı yollar yoluyla apoptozise neden olur.^[17] Buna ek olarak etanol, pro-apoptotik proteinleri aktive eden ve apoptozu başlatan lizozomal membranlardan kateşin proteazlarında sızıntıya neden olmaktadır.^[18]

Gebelikte etanol tüketimi apoptotik nörodejenerasyona neden olabilir. Prenatal dönemde etanol tüketimi mitokondriyal geçirgenliği artırır. Mitokondriyal disfonksiyon, etanol ile ilgili apoptotik süreçte nöronal hücre kaybı izleyen kilit faktördür.^[19] Alkol aracılı apoptoz, EtOH maruziyetinin en çok çalışılan alanlardan biridir. Özellikle, gelişmenin üçüncü trimester esnasında etanol maruziyetinin, beyindeki toplam hücre sayısında çarpıcı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu çarpıcı etkisi nedeniyle, FAS modellerinde gözlenen hücre ölüm ve anormalliklerinin başlıca nedeni olduğu ve alkol kaynaklı nöroapoptozu önlemeye yönelik birçok yöntem öne sürülmüştür.^[20,21] Laboratuvarımızda yaptığımız çalışmalarda, prenatal etanol uygulamasının sıçan yavrularının serebral korteksleri üzerindeki sit c salımı, kaspaz-3 ve kalpain aktivi-

telerini önemli ölçüde artırdığı bulundu.^[22] Kusat Ol ve ark.,^[23] gebe sıçanlara uygulanan doğum öncesi ve postnatal etanolün bir sonucu olarak sıçan yavrularının beyinde kaspaz-3, kalpain ve sit c düzeylerinin arttığını bildirmiştir.

Merkezi sinir sisteminin gelişme döneminde etanol maruziyeti, beyinde apoptotik süreçleri tetikleyerek nörodejenerasyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Etanol glutamaterjik, serotonerjik (5-HT), dopaminerjik, noradrenerjik ve kolinerjik sistemleri de içeren sinir iletili yolların inhibisyonuna neden olarak fetal beyin gelişimini engeller.^[24] Bu derlemede de FAS'ın neden olduğu nörodejeneratif süreçleri sinyal mekanizmaları üzerinden açıklanmaktadır.

Glutamaterjik Reseptörler ve FAS

Memelilerin beyindeki en büyük uyarıcı nörotransmitter olan glutamat (Glu), öğrenme ve hafıza da dahil olmak üzere çeşitli önemli beyin fonksiyonlarına katkıda bulunur.^[24] Glutamat sinyalizasyonu, iki transmembran reseptör ailesinin aktivasyonu yoluyla kontrol edilir: G proteine bağlı metabotropik reseptörler (mGluRs) ve iyonotropik reseptörler [N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) reseptör ve kainate reseptörleri]. NMDA reseptör, esas alt birim GluN1 ve düzenleyici alt birimler GluN2A-D ve GluN3A-B'den oluşan tetramer yapıdadır. Her bir GluN2 alt birimi, membran lokalizasyon ve aktiviteyi kontrol eden kinaz fosforilasyon siteleri içeren uzun bir hücre içi C terminal dizisinden oluşur.^[25]

Alkol glutamaterjik NMDA reseptörün antagonisti ve GABAA reseptör agonisti görevi görür. Çoğu nöronlarda bulunan NMDA ve GABAA reseptörlerinin her ikisi de beyin genelinde yaygın bir dağılım gösterir. NMDA reseptörleri, gelişmekte olan beyindeki nöronal migrasyonu ve farklılaşmayı düzenler ancak bu süreçte alkol maruziyetine bağlı olarak NMDA reseptör aktivitesinin bozulması gelişim sürecini sekteye uğratar.^[26] Doğum sonrası gelişim evreleri boyunca alkolle indüklenen apoptozise NMDA ve GABAA reseptörlerinin aracılık ettiği gözlenmiştir. NMDA antagonisti olan etanol, nörogelişimsel dönemde NMDA glutamat reseptörlerinin geçici blokajı ile gelişmekte olan fetüs beyinde apoptotik mekanizmaları tetiklemektedir.^[27]

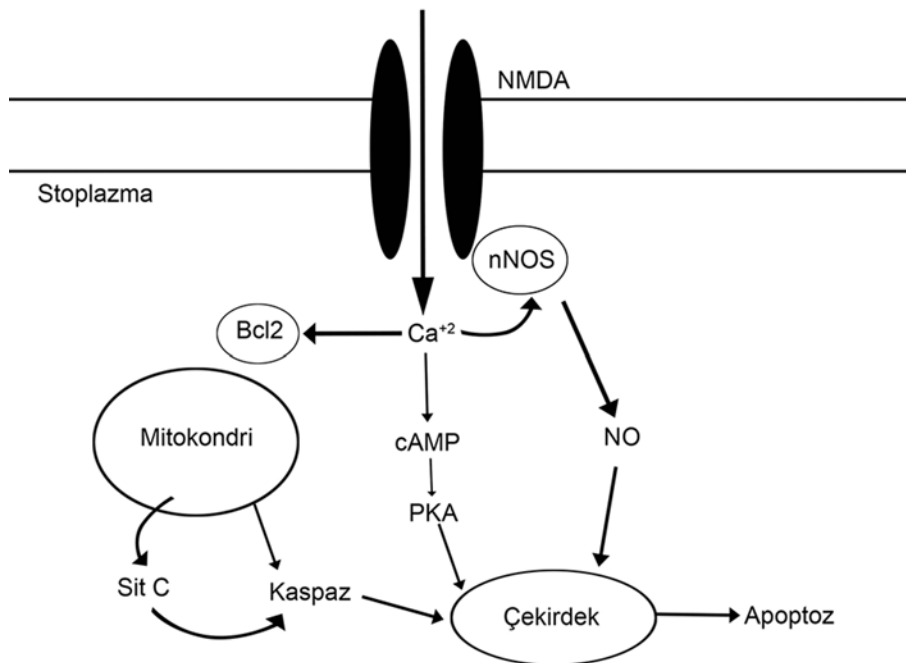
NMDA reseptörünün biyofiziksel özelliği, eşzamanlı pre- ve postsinaptik depolarizasyonu işaret eden bir korelasyon dedektörü olarak işlev görmesidir. NMDA reseptörüne bağlı iyon kanalı, polarize membran potansiyelinde magnezyum (Mg^{++}) tarafından engellenir. Uyarı geldiğinde polarize halden depolarize hale dönen membran potansiyeliyle Mg^{++} blokajı ortadan kalkar ve NMDA reseptörü işlevsel hale gelir.^[28] NMDA aktivasyonunu takiben, intraselüler Ca^{+2} artışı adenil siklaz aktivitesine, bu da protein kinaz A (PKA)'yı aktive eden 3'-5' siklik adenosin mono fosfat (cAMP) seviyelerini artırır. Protein kinaz A'nın aktif biçimleri cAMP cevap elamanı bağlayıcı protein (CREB)'i 133 pozisyonundaki serinden fosforile ederek çekirdeğe yönlendirir. Böylece CREB, cAMP cevap elemanlarına (CRE) bağlanır ve kaskad sistemlerinin aktivitesini sağlayan genlerin ifade edilmesi sağlanır.^[29,30] NMDA reseptör aktivasyonu hücre için Ca^{+2} konsantrasyon artışına neden olur ve nöronal nitrik oksit sentazın aktivasyonu, pro-apoptotik genlerin mitokondriye translokasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon, sit c salınımı, kaspaz aktivasyonu ve ardından apoptozu takip eden süreçleri tetikler (Şekil 2).^[31]

19. yüzyıldan beri alkol bir teratojen olarak tanımlanmaktadır.^[32] Yapılan çalışmalarda, alkolün gelişen beyindeki negatif etkilerini glutamat sinyalizasyon yolundaki değişikliklerle ortaya çıkardığı belirtilmiştir. Gelişme sırasında *in vitro* ve *in vivo* FAS hayvan modellerinde, akut etanol uygulaması NMDA reseptörünün bastırılmasına, beyin nöronlarındaki NMDA reseptör ile ilişkili iyon kanallarının inhibisyonuna ve gelişmekte olan memeli beyinde apoptotik nörodejenerasyona neden olmaktadır.^[33-36]

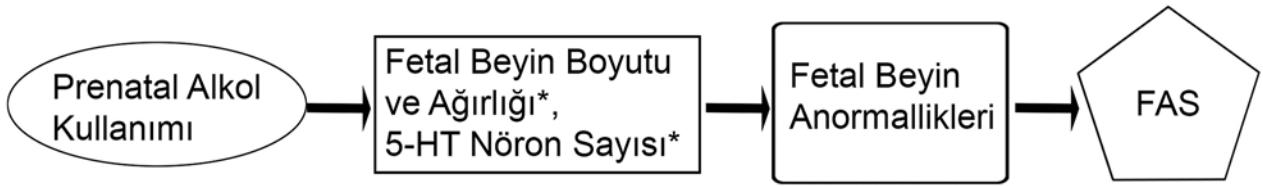
Serotonerjik Reseptörler ve FAS

Serotonin (5-HT), triptofadan sentezlenen ve MSS'nin nöronal gelişimi ve olgunlaşması için önemli bir sinyal molekülüdür.^[37] Serotonin büyüme faktörlerinin otkrin döngülerinde rol oynar ve farklı tümör türlerinin hücre proliferasyonuna katkıda bulunur ve bu nedenle potansiyel olarak otkrin faktör olarak davranır. Çeşitli non-tümöral hücre türleri üzerinde büyüme faktörü etkileri vardır ve yakın zamanda onkogenlerle ilişkili olduğu bulunmuştur.^[38]

Biyokimyasal olarak, 5-HT'nin mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ve nükleer transkripsiyon



Şekil 2. Glutamaterjik N-metil-d-aspartat reseptörünün apoptotik süreçteki sinyalizasyonu. NMDA: N-metil-d-aspartat; Ca^{+2} : Kalsiyum; nNOS: Nöral nitrik oksit sentaz; NO: Nitrik oksit; cAMP: Siklik adenosin monofosfat; PKA: Protein kinaz A; Sit c: Sitokrom c.



Şekil 3. Şematik gösterim, prenatal alkol maruziyetinin fetus beyin ağırlığını, fetal beyin bölgelerinin boyutlarını ve 5-HT nöronlarının sayısını azalttığını göstermektedir. * Negatif etkiyi gösterir.

faktörü kapp B (NF- κ B) yollarının düzenlenmesinde rol aldığı bulundu.^[39] Nükleer transkripsiyon faktörü kapp B yolağının upregülasyonunun proapoptotik aktivitenin yanı sıra nöroprotektif etkilere de sahip olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Farklı alt birimlerin koordinasyonu yoluyla, NF- κ B, enflamatuvar, apoptoz veya anti-apoptoz genleri de dahil olmak üzere çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenleyebileceği öne sürülmüştür.^[40] Buna ek olarak, 5-HT'nin 5-HT1A reseptörü aracılığıyla nörogenез ve nöronal farklılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir.^[41]

Prenatal alkol maruziyeti sonucu 5-HT seviyelerinde düşüşe neden olarak nöron gelişimini etkilemektedir. Bununla bağlantılı olarak azalan 5-HT seviyesi aynı zamanda nöron sayılarının azalmasına ve göçlerinin gecikmesine neden olarak nöronal gelişimi bozar.^[42,43] Prenatal alkol kullanımıyla fetus beyninde indüklenen 5-HT eksikliği MSS gelişiminin anormalliklerine katkıda bulunabilir.^[44] Prenatal alkol maruziyetinin, gelişmekte olan beyin korteksinde kaspaz-3'ün aktif ve inaktif izoformlarının oranını değiştirdiği gösterilmiştir. Böylece, nöronların kaybı, apoptotik bir mekanizma yoluyla veya alkol ve metabolitleri tarafından meydana gelebilir ve bu durum, dolaylı olarak, 5-HT nöronları da dahil olmak üzere nöronları farklılaştırabilir (Şekil 3).^[45]

Yapılan bir çalışmada, alkol maruziyeti sonucu sıçanların, korteks ve hipokampusünde 5-HT ile metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) seviyelerinin azaldığı ve sedasyon hassasiyetine neden olduğu bildirilmiştir.^[46-48]

Fetal alkol sendromu, tüm sosyo-ekonomik tabakaları etkileyen, önlenemez mental retardasyon ve doğum kusurlarının önde gelen nedeni olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Fetus gelişimi sırasında etanol kaynaklı nörogelişimsel kusurların altında yatan mekanizmalar muhteme-

len çok yönlü ve karmaşıktır. Bununla birlikte, perinatal etanol maruziyetinin farklı *in vitro* ve *in vivo* modellerinden elde edilen çok sayıda kanıt, glutamaterjik ve serotonerjik sistemlerin önemli rol oynadığını kuvvetle göstermektedir. Aynı zamanda, FAS ile ilişkili nörodejenerasyon süreçlerinin tetiklenmesine de aracılık etmektedir. Bu yüzden sonuç olarak, prenatal alkol kullanımının olumsuz etkilerini, hangi sinyal mekanizmaları üzerinden gerçekleştirdiğini anlamak büyük önem taşımaktadır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Erişim adresi: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf?ua=1 [Erişim tarihi: 2011]
2. Gil-Mohapel J, Boehme F, Kainer L, Christie BR. Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models. *Brain Res Rev* 2010;64:283-303.
3. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol Rev* 2011;21:73-80.
4. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, Koditwakku P, Gossage JP, Trujillo PM, et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 2005;115:39-47.
5. Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP, et al. Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cereb Cortex* 2002;12:856-65.

6. Centers for Disease Control Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs) Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/facts.html>. [Erişim tarihi: 2015]
7. Lupton C, Burd L, Harwood R. Cost of fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;127:42-50.
8. Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des* 2004;10:1611-26.
9. Dong J, Sulik KK, Chen SY. The role of NOX enzymes in ethanol-induced oxidative stress and apoptosis in mouse embryos. *Toxicol Lett* 2010;193:94-100.
10. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000;287:1056-60.
11. Jiang Q, Hu Y, Wu P, Cheng X, Li M, Yu D, et al. Prenatal alcohol exposure and the neuroapoptosis with long-term effect in visual cortex of mice. *Alcohol* 2007;42:285-90.
12. Ramachandran V, Perez A, Chen J, Senthil D, Schenker S, Henderson GI. In utero ethanol exposure causes mitochondrial dysfunction, which can result in apoptotic cell death in fetal brain: a potential role for 4-hydroxynonenal. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:862-71.
13. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998;281:1309-12.
14. Young C, Roth KA, Klocke BJ, West T, Holtzman DM, Labruyere J, et al. Role of caspase-3 in ethanol-induced developmental neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2005;20:608-14.
15. Hoek JB, Cahill A, Pastorino JG. Alcohol and mitochondria: a dysfunctional relationship. *Gastroenterology* 2002;122:2049-63.
16. Rajgopal Y, Vemuri MC. Calpain activation and alpha-spectrin cleavage in rat brain by ethanol. *Neurosci Lett* 2002;321:187-91.
17. Kar P, Samanta K, Shaikh S, Chowdhury A, Chakraborti T, Chakraborti S. Mitochondrial calpain system: an overview. *Arch Biochem Biophys* 2010;495:1-7.
18. Repnik U, Turk B. Lysosomal-mitochondrial cross-talk during cell death. *Mitochondrion* 2010;10:662-9.
19. Sari Y. Activity-dependent neuroprotective protein-derived peptide, NAP, preventing alcohol-induced apoptosis in fetal brain of C57BL/6 mouse. *Neuroscience* 2009;158:1426-35.
20. Saito M, Mao RF, Wang R, Vadasz C, Saito M. Effects of gangliosides on ethanol-induced neurodegeneration in the developing mouse brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:665-74.
21. Dong J, Sulik KK, Chen SY. Nrf2-mediated transcriptional induction of antioxidant response in mouse embryos exposed to ethanol in vivo: implications for the prevention of fetal alcohol spectrum disorders. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:2023-33.
22. Sogut I, Uysal O, Oglakci A, Yucel F, Kartkaya K, Kanbak G. Prenatal alcohol-induced neuroapoptosis in rat brain cerebral cortex: protective effect of folic acid and betaine. *Childs Nerv Syst* 2017;33:407-17.
23. Kusat Ol K, Kanbak G, Oğlakçı İlhan A, Burukoglu D, Yücel F. The investigation of the prenatal and postnatal alcohol exposure-induced neurodegeneration in rat brain: protection by betaine and/or omega-3. *Childs Nerv Syst* 2016;32:467-74.
24. Mayford M, Siegelbaum SA, Kandel ER. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(6). pii: a005751.
25. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62:405-96.
26. de La Monte SM, Wands JR. Mitochondrial dna damage and impaired mitochondrial function contribute to apoptosis of insulin-stimulated ethanol-exposed neuronal cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:898-906.
27. Komuro H, Rakic P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science* 1993;260:95-7.
28. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984;309:261-3.
29. Pláteník J, Kuramoto N, Yoneda Y. Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. *Life Sci* 2000;67:335-64.
30. Nagy J. Alcohol related changes in regulation of NMDA receptor functions. *Curr Neuropharmacol* 2008;6:39-54.
31. Martel MA, Wyllie DJ, Hardingham GE. In developing hippocampal neurons, NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) can mediate signaling to neuronal survival and synaptic potentiation, as well as neuronal death. *Neuroscience* 2009;158:334-43.
32. Bhuvaneshwar CG, Chang G, Epstein LA, Stern TA. Alcohol use during pregnancy: prevalence and impact. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:455-60.
33. Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K, et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000;287:1056-60.
34. Kumari M, Ticku MK. Regulation of NMDA receptors by ethanol. *Prog Drug Res* 2000;54:152-89.
35. Samudio-Ruiz SL, Allan AM, Sheema S, Caldwell KK. Hippocampal N-methyl-D-aspartate receptor subunit expression profiles in a mouse model of prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:342-53.
36. Bender C, de Olmos S, Bueno A, de Olmos J, Lorenzo A. Comparative analyses of the neurodegeneration induced by the non-competitive NMDA-receptor-antagonist drug MK801 in mice and rats. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:542-50.
37. Buznikov GA, Lambert HW, Lauder JM. Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early

- embryogenesis and morphogenesis. *Cell Tissue Res* 2001;305:177-86.
38. Bender C, de Olmos S, Bueno A, de Olmos J, Lorenzo A. Comparative analyses of the neurodegeneration induced by the non-competitive NMDA-receptor-antagonist drug MK801 in mice and rats. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:542-50.
 39. Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci* 2003;23:7311-6.
 40. Chilmonczyk Z, Bojarski AJ, Pilc A, Sylte I. Serotonin transporter and receptor ligands with antidepressant activity as neuroprotective and proapoptotic agents. *Pharmacol Rep* 2017;69:469-78.
 41. Olney JW, Tenkova T, Dikranian K, Qin YQ, Labruyere J, Ikonomidou C. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing C57BL/6 mouse brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2002;133:115-26.
 42. Tajuddin NF, Druse MJ. A persistent deficit of serotonin neurons in the offspring of ethanol-fed dams: protective effects of maternal ipsapirone treatment. *Brain Res Dev Brain Res* 2001;129:181-8.
 43. Saria A, Theodorsson-Norheim E, Lundberg JM. Evidence for specific neuropeptide Y-binding sites in rat brain synaptosomes. *Eur J Pharmacol* 1984;107:105-7.
 44. Zhou FC, Sari Y, Li TK, Goodlett C, Azmitia EC. Deviations in brain early serotonergic development as a result of fetal alcohol exposure. *Neurotox Res* 2002;4:337-42.
 45. Mooney SM, Miller MW. Effects of prenatal exposure to ethanol on the expression of bcl-2, bax and caspase 3 in the developing rat cerebral cortex and thalamus. *Brain Res* 2001;911:71-81.
 46. Sachs BD, Salahi AA, Caron MG. Congenital brain serotonin deficiency leads to reduced ethanol sensitivity and increased ethanol consumption in mice. *Neuropharmacology* 2014;77:177-84.
 47. Murphy JM, McBride WJ, Lumeng L, Li TK. Regional brain levels of monoamines in alcohol-preferring and -nonpreferring lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;16:145-9.
 48. Casu MA, Pisu C, Lobina C, Pani L. Immunocytochemical study of the forebrain serotonergic innervation in Sardinian alcohol-preferring rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:341-51.