
Asetilkolin, Kolinesterazlar ve Alzheimer Hastalığı

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin A. ŞAHİN

Beyin sapı ve bazal önbeyinde yerleşik kolinerjik çekirdekler uyanıklığın korunması ve zihinsel işlevlerin sürdürülebilmesi açısından oldukça önemlidir. Özellikle bellek, öğrenme ve dikkatten sorumlu nöral döngülerin diğerlerine göre daha yoğun asetilkolinerjik innervasyon alması, kolinerjik iletiyi, anılan işlevler açısından daha da önemli kılmaktadır (Sarter ve Bruno 2000).

Asetilkolin Metabolizması ve Kolinesterazlar

Asetilkolin, kolinerjik nöronların gövdesinde kolin ile asetilkoenzim A'dan gelen asetil'in kolinasetiltransferaz (ChAT) tarafından birleştirilmesi yoluyla oluşmaktadır. Oluşan asetilkolin, aksonal transport yoluyla sinir uçlarına taşınır ve sinaptik aralığa salınır. ChAT-pozitif nöronlara kolinerjik (asetilkolin üreten) nöron, kolinesteraz-pozitif nörona ise kolinoseptif (kolinerjik lif alan) nöron denilmektedir (Geula ve Mesulam 1999). Normal kolinerjik ileti, sinaptik aralıktaki asetilkolinin, kolinesteraz enzimleri tarafından hızlı katalitik hidrolizi yolu ile sonlandırılmasına bağlıdır (Swartz 2000). Bu hidroliz sonucu sinaptik aralıkta oluşan kolin tekrar presinaptik nörona alınır ve asetilkolin sentezinde kullanılır. Asetilkolin molekülündeki kolin'in, besin-

ler ve hücre membranındaki fosfolipidler dışındaki en önemli kaynağı, bu geri alınan kolin'dir. Kolinesterazların ortamda bulunmaması, hem asetilkolin sentezi için gereken hücre içi kolinin azalmasına hem de sinaptik aralıktaki asetilkolin etkisinin uzamasına yol açmaktadır (Silver 1974).

Kolinesteraz inhibisyonu, asetilkolin yetmezliği ile giden Alzheimer hastalığı, myastenia gravis gibi hastalıklarda sinaptik aralıktaki asetilkolini arttırmak üzere tedavi amaçlı kullanıldığı gibi öldürücü asetilkolinerjik uyarım yaratmak üzere kimyasal gaz üretiminde de kullanılmaktadır (Silver 1974, Mesulam ve ark. 2002).

İnsan beyni başlıca iki tip kolinesteraz içerir; 7. kromozom tarafından kodlanan asetilkolinesteraz (AChE, EC 3.1.1.7) ve diğeri 3. kromozom tarafından kodlanan butirikolinesteraz (BuChE, EC 3.1.1.8) (Darvesh ve ark. 1998, Mesulam ve ark. 2002).

Biyokimyasal çalışmalar, kolinerjik ya da kolinoseptif nöron içermeyen ve asetilkolin reseptörü bulunmayan beyin alanlarında da AChE aktivitesi olduğunu göstermektedir (Greenfield 1991). Nöral gelişimin farklı evrelerinde AChE aktivitesinde geçici artışlar olmakta ve bu artışın miktarının, hem aksonal büyüme hem de kortikal nöronların sinaptogenez evresinde daha belirgin olduğu gözle çarpmaktadır (Kostovic ve Goldman-Rakic 1983,

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

Robertson ve Yu 1993, Balasubramania ve Bhanumathy 1993, Layer 1991). Hücre adezyon proteinleri ile AChE arasında yapısal benzerlikler bulunmaktadır (Small ve ark. 1996). Drosophila'da embriyonik dönemde AChE aktivitesinin yıkımı yaşama bağdaşmamaktadır (Greenspan ve ark. 1980). Bu bulgular AChE'nin, sadece asetilkolinerjik iletimin sürdürülmesine değil aynı zamanda nöral gelişimde de kritik önem taşıdığını göstermektedir (Appleyard 1992, Layer 1995).

AChE'nin kolinerjik iletimdeki rolü oldukça iyi bilinmekle birlikte BuChE'nin rolü yeterince anlaşılmış değildir (Guillozet ve ark. 1997). Normal beyinde sinaptik asetilkolin hidrolizinin esas olarak AChE tarafından yapıldığı, BuChE'nin buna çok az katkısının olduğu kabul edilmektedir (Mesulam ve Geula 1994).

Farklı kromozomlarda kodlanmış olmalarına karşın her iki enzimin aminoasit dizilimleri %65 oranında birbirlerine benzemektedir (Sussman ve Silman 1992, Greig ve ark. 2001). Normal erişkin beyinde AChE yaygın olarak bulunurken, BuChE sınırlı miktarlarda bulunmaktadır (Foldes ve ark. 1962, Perry ve ark. 1978). Hem AChE'nin hem de BuChE'nin birkaç moleküler formu bilinmektedir; dört globuler protein içeren G4 ve tek bir globuler protein içeren G1 formu. G2, A4, 8, 12 gibi daha nadir formlar da izole edilmiştir. Normal bir beyinde G4 daha yaygın olarak bulunur. Asetilkolin hidrolizinin çoğunu G4 formu yapmaktadır. G1 nispeten azdır ve asetilkolin hidrolizinin çok az bir kısmından sorumludur (Arendt ve ark. 1992).

Beyindeki kolinesteraz aktivitesinin %80'inden AChE, geriye kalan %20'inden BuChE'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Greig ve ark. 2001). Sinir sistemi gelişiminin erken dönemlerinde BuChE düzeyleri yüksektir, ilerleyen evrelerde bu düzey düşmektedir (Darvesh ve ark. 1998).

Kolinerjik nöronlarda AChE, hücre gövdesinde, aksonlarda ve dentritik uzantıların proksimalinde yer alır. BuChE ise hücre gövdesinde ve dentritlerde bulunur (Geula ve Mesulam 1989). Enzim histokimyasal ve immunohistokimyasal çalışmalar AChE'nin korteksin bütün laminalarında bulunduğunu, BuChE'nin ise yalnızca beyaz maddeye yakın olan 6. tabakada yer aldığını göstermektedir

(Graybiel ve Ragsdale 1982, Carson ve ark. 1991). Benzer olarak biyokimyasal çalışmalarda beyaz maddenin, kortikal gri maddeye oranla daha fazla BuChE içerdiği saptanmış ve bu bulgular BuChE'nin nöronal olmayıp glial kaynaklı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Wright ve ark. 1993a).

Her iki enzimin kortikal dağılımlarında da bölgesel kimi farklılıklar göze çarpmaktadır; örneğin entorinal korteks ve inferiortemporal bölge, AChE-pozitif glialardan çok BuChE-pozitif glia içermektedir (Wright ve ark. 1993a, Wright ve ark. 1993b).

BuChE'nin düz kaslarda kolinerjik iletiyi düzenlediği gösterilmiş olmasına rağmen sinir sistemindeki işlevi yeterince bilinmemektedir (Norel ve ark. 1993, Mesulam ve ark. 2002).

Son zamanlarda yayınlanan bazı çalışmalar BuChE'nin işlevlerinin daha iyi anlaşılmasına ışık tutucu niteliktedir. Xie ve arkadaşlarının (1999, 2000) yaptığı çalışmada AChE-knockout (geni olmayan) farelerde tremor, ileus ve güçsüzlük gibi periferik ve/veya merkezi kolinerjik işlev bozukluğunu akla getiren tablolar ortaya çıkmasına karşın bu farelerin erişkin yaşa dek gelişebildiği, ayrıca farelerin butirikolinesteraz inhibisyonu ve organofosfat etkilerine karşı aşırı derecede duyarlı oldukları gösterilmiştir. Bir başka çalışmada Li ve arkadaşları (2000) AChE-knockout farelerde BuChE miktarlarında artış olduğunu saptamışlardır. Mesulam ve arkadaşları da (2002) bu sonuçlarla paralel olarak AChE-knockout farelerde beyinsapı, striatum, bazal önbeyin ve serebral korteksdeki asetilkolinerjik nöron gruplarının gelişimlerini tamamlayabildiklerini göstermişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları BuChE'nin önemine dair mevcut bilgilere önemli katkılar sağlamıştır;

- AChE, kolinerjik nöron gruplarının gelişimi ve kolinerjik iletimin sürdürülebilmesi için mutlaka gerekli değildir,

- AChE'nin yokluğu, sinaptik aralıkta sürekli asetilkolinerjik uyarıya yol açıp organizma için ölümcül sonuçlar yaratmamaktadır, yani asetilkolin hidrolizi sürdürülebilmektedir,

- AChE yokluğunda nöral gelişim durmamaktadır.

Bu etkiler, büyük olasılıkla, ortamda BuChE'nin bulunması ile gerçekleşmektedir (Xie ve ark. 1999,

2000, Mesulam ve ark. 2002). Öte yandan AChE aktivitesinin olmaması dentritik çıkıntılarının oluşumunda, hücre büyüklüğü ve sayısı ile reseptör dansitesinde bazı anormalliklere yol açmaktadır (Beeri ve ark. 1997). Dolayısıyla tek başına ne AChE ne de BuChE, asetilkolin metabolizmasının ve kolinerjik iletimin sağlıklı işlemesi için yeterli değildir (Xie ve ark. 2000, Mesulam ve ark. 2002). Oldukça duyarlı tekniklerin kullanıldığı yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarına göre varılan nokta, hem AChE'nin hem de BuChE'nin nöral gelişim ve kolinerjik iletimde birlikte aktif rol oynadıkları şeklindedir.

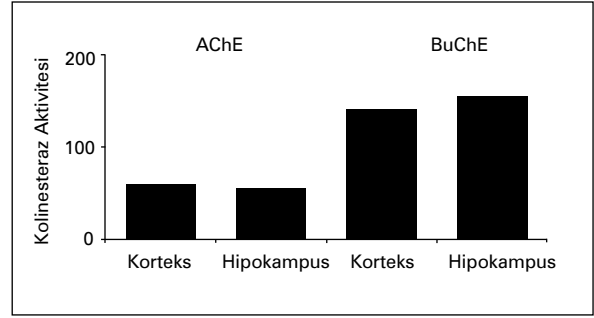
Alzheimer Hastalığı ve Kolinesterazlar

Altmış yaşın üzerinde ilerleyici zihinsel işlev bozukluğunun en sık nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), kolinerjik eksiklik ile zihinsel işlev bozukluğunun başlangıcı, seyri ve derinliği arasında net ilişkinin kurulabildiği nörodejeneratif bir hastalıktır (Geula ve Mesulam 1995, 1999). Hastalığın kesin nedeni bilinmemektedir. Kolinerjik eksikliğin klinik tablo ile olan yakın ilişkisi nedeniyle asetilkolinin sinaptik aralıkta daha uzun kalmasını sağlamak, günümüzde hastalığın semptomatik tedavisinde en sık uygulanan stratejidir. Bu amaca yönelik olarak en fazla kolinesteraz enzim inhibitörleri kullanılmaktadır (Beach ve ark. 2000, Mesulam 1996).

AH'nin ileri dönemlerinde beyin AChE aktivitesi %55-67 oranında azalırken BuChE aktivitesi artmaktadır (Şekil 1) (Perry ve ark. 1978). AH'de, BuChE'nin, AChE'ye oranının, farklı çalışmalarda 0.5 ile 11 arasında değiştiği bildirilmektedir (Greig ve ark. 2001). Bu artışın kesin nedeni saptanabilmiş değildir.

Normal kontrollerle karşılaştırıldığında AH'de entorinal kortekste BuChE-pozitif glialar, AChE-pozitiflere oranla daha fazladır (Green ve Mesulam 1988, Mesulam ve Geula 1991, 1992). Işık ve elektron mikroskopik incelemeler, hastalığın patolojik işaretleyicileri olan amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklarda AChE yanı sıra BuChE aktivitesinin de aşırı derecede arttığını göstermiştir (Mesulam ve ark. 1992, Wright ve ark. 1993a, Wright ve ark. 1993b).

Amiloid plakların ve nörofibriler yumakların, yaşarken zihinsel işlev bozukluğu olmayan bireylerin otopsi incelemelerinde görülebildiği bilinmek-



Şekil 1. AH'de kolinesteraz aktivitesi.

tedir. Hastanın günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyecek derecede zihinsel işlev bozukluğunun gelişebilmesi için amiloid plakların patolojik form olan nöritik plaklara dönüşmeleri, nörofibriler yumakların ise belirli sayı ve dağılıma ulaşmaları gerekmektedir (Khachaturian 1985). Guillozet ve arkadaşlarının (1997) yaptığı çalışmada, AH'li beyinlerde nöritik plakların BuChE aktivitesi gösterdiği buna karşılık, aynı yaşlardaki normal kontrol beyinlerindeki amiloid plakların BuChE aktivitesi göstermedikleri bulunmuştur. Bu bulgularla, klinik olarak saptanabilir demans bulgularının ortaya çıkmasından yıllar önce oluşmaya başladığı düşünülen amiloid plakların nöritik plaklara dönüşmesinde BuChE'nin etkileri olduğu ileri sürülmektedir.

Bu sonuçlar, AH'nin tedavisinde, AChE'nin yanısıra BuChE'nin de inhibe edilmesinin hem beyin asetilkolin miktarını arttırmak hem de diffüz plakların nöritik plaklara dönüşümünü engellemek açısından avantajlı olacağını düşündürmektedir (Moran 1994, Mesulam ve Geula 1994, Guillozet ve ark. 1997). Nitekim doku kültürlerinde seçici BuChE inhibitörlerinin, beyin amiloid yükü ile yakından ilişkili olan amiloid prekürsor proteininin hücre-içi ve hücre-dışı düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Shaw ve ark. 2001). Başka çalışmalarda da aynı ajanların uygulanmasının yaşlı farelerde yeni bilgi öğrenmeyi kolaylaştırdığı ve asetilkolin düzeyini arttırdığı saptanmıştır (Greig ve ark. 2001, Ikari ve ark. 1995, Greig 2000). Seçici BuChE inhibisyonunun yararlılığı şu an için hayvan deneylerinin sonuçlarıdır. Bu konuda bildiğimiz kadarıyla insan çalışması henüz yapılmamıştır.

AH'de patolojik sürecin başlamasını engelleyen, klinik belirti ve bulguları geriye döndüren tedavi

Tablo 1. Kolinesteraz inhibitörlerinin AChE ve BuChE inhibisyonuna etkileri

İlaç	AChE inhibisyonu	BuChE inhibisyonu
Takrin	+	+
Donepezil	+	-
Rivastigmin	+	+
Galantamin	+	-

halen yoktur. Dolayısıyla, hastalığın seyirinde ılımlı etkileri olduğu genel kabul görmüş olan kolinesteraz inhibitörleri günümüzde AH'nin semptomatik tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Söz konusu ilaçların AChE ve BuChE inhibisyonuna etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir (Greig 2000). Bu ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar birbirlerinden farklı sonuçlar vermektedir. Her iki enzimi de

inhibe eden ilaçların kullanılmasının hem zihinsel işlevler hem de günlük yaşam aktiviteleri açısından daha yararlı olduğunu ileri süren çalışmalar bulunduğu gibi (Corey-Bloom ve ark. 1998), sadece AChE'yi inhibe eden ilaçların kullanımının yeterli geldiğini böylelikle BuChE inhibisyonundan ileri gelen kolinerjik yan etkilerin de oluşmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Rogers ve ark. 1998). Sonuçların birbirinden farklı olması, araştırmalara alınan hastaların farklı evrelerde bulunmaları, araştırmalarda kullanılan "günlük yaşam aktiviteleri" ölçeklerinin farklı olması gibi etkenlerden ileri geliyor olabilir. Tartışmasız sonuçlara ulaşabilmek açısından aynı değerlendirme ölçeklerinin kullanıldığı, uzun süreli, hastadan ya da değerlendirmecilerin farklılığından doğabilecek dolayısıyla çalışmanın homojenizasyonunu bozabilecek bireysel etkenleri en aza indirmek için çok katımlı, çift-kör araştırmalara hala daha gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Appleyard ME (1992) Secreted acetylcholinesterase: Nonclassical aspects of a classic enzyme. *Trends Neurosci*, 15:485-490.
- Arendt T, Bruckner MK, Lange M ve ark. (1992) Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development: A study of molecular forms. *Neurochem Int*, 21:381-396.
- Beach T G, Kuo YM, Spiegel K ve ark. (2000) The cholinergic deficit coincides with Ab deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59:308-313.
- Beeri R, Le Novere N, Mervis R ve ark. (1997) Enhanced hemicholinium binding and attenuated dendrite branching in cognitively impaired AChE-transgenic mice. *J Neurochem*, 69:2441-2451.
- Balasubramanian AS, Bhanumathy CD (1993) Noncholinergic functions of cholinesterases. *FASEB, J* 7:1354-1358.
- Carson KA, Geula C, Mesulam MM (1991) Electron microscopic localization of cholinesterase activity in Alzheimer brain tissue. *Brain Res*, 540:204-208.
- Corey-Bloom J, Anand, Veach J ve ark. (1998) A randomized trial evaluating the efficacy and safety of EN713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychopharmacol*, 1:55-65.
- Darvesh S, Grantham DL, Hopkins DA (1998) Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala. *J Comp Neurol*, 393:374-390.
- Foldes FF, Zsigmond EK, Foldes VM ve ark. (1962) The distribution of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the human brain. *J Neurochem*, 9:559-572.
- Geula C, Mesulam MM (1989) Special properties of cholinesterases in the cerebral cortex of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 498:185-189.
- Geula C, Mesulam MM (1995) Cholinesterases and the pathology of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2:23-28.
- Geula C, Mesulam MM (1999) Cholinergic systems in Alzheimer's disease, *Alzheimer Disease*. RD Terry, R Katzman ve ark. (Ed), 2nd Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, s.269-292.
- Graybiel AM, Ragsdale C (1982) Pseudocholinesterase staining in the primary visual pathway of the macaque monkey. *Nature*, 299:439-442.
- Green RC, Mesulam MM (1988) Acetylcholinesterase fiber staining in the human hippocampus and parahippocampal gyrus. *J Comp Neurol*, 273:488-499.
- Greenfield SA (1991) A noncholinergic action of acetylcholinesterase (AChE) in the brain from neuronal secretion to the generation of movement. *Cell Mol Neurobiol*, 11:55-77.
- Greenspan RJ, Finn JA, Hall JC (1980) AChE mutants in *Drosophila* and their effects on the structure and function of the central nervous system. *J Comp Neurol*, 189:741-774.
- Greig N, Utsuki T, Yu Q ve ark. (2001) A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: Attention to butyrylcholinesterase, 17:1-7.
- Guillozet A, Smiley JF, Mash DC ve ark. (1997) Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaque. *Ann Neurol*, 42:909-918.

- Hovel M, Sussman JL, Krejci E ve ark. (1992) Conversion of acetylcholinesterase to butyrylcholinesterase: Modeling and mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci*, 82:10827-10831.
- Ikari H, Spangler E, Greig N ve ark. (1995) Performance of aged rats in a 14 T-maze is improved following chronic treatment with phenserine, a novel long-acting anticholinesterase. *Neuro-report*, 6:481-484.
- Khachaturian Z (1985) Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 42:1097-1105.
- Kostovic I, Goldman-Rakic PS (1983) Transient cholinesterase staining in the mediodorsal nucleus of the thalamus and its connections in the developing human and monkey brain. *J Comp Neurol*, 219:431-447.
- Lawrence AD, Sahakian J (1995) Alzheimer disease, attention and the cholinergic system. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 9:43-49.
- Layer PG (1991) Cholinesterases during development of the avian nervous system. *Cell Mol Neurobiol*, 11:7-33.
- Layer PG (1995) Nonclassic roles of cholinesterases in the embryonic brain and possible links to Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 9:29-36.
- Li B, Stribley JA, Ticu A ve ark. (2000) Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in the AChE knockout mouse. *J Neurochem*, 75:1320-1331.
- Mesulam MM, Geula C (1991) AChE-rich neurons of the human cerebral cortex: Cytoarchitectonic and ontogenetic patterns of distribution. *J Comp Neurol*, 306:193-220.
- Mesulam MM, Geula C (1992) Overlap between acetylcholinesterase-rich and choline acetyltransferase-positive (cholinergic) axons in human cerebral cortex. *Brain Res*, 577:112-120.
- Mesulam MM, Hersh LB, Mash DC ve ark. (1992) Differential cholinergic innervation within functional subdivisions of the human cerebral cortex: A choline acetyltransferase study. *J Comp Neurol*, 318:316-328.
- Mesulam MM, Geula C (1994) Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol*, 36:722-727.
- Mesulam MM (1996) The systems-level organization of cholinergic innervation in the cerebral cortex and its alterations in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*, 109:285-297.
- Mesulam MM, Guillozet A, Shaw P ve ark. (2002) Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience*, 110:627-639.
- Mesulam MM, Guillozet A, Shaw P ve ark. (2002) Widely Spread Butyrylcholinesterase Can Hydrolyze Acetylcholine in the Normal and Alzheimer Brain. *Neurobiol Dis*, 9:88-93.
- Norel X, Angrisani M, Labat C ve ark. (1993) Degradation of acetylcholine in human airways: Role of butyrylcholinesterase. *Br J Pharmacol*, 108:914-919.
- Perry EK, Perry RH, Blessed G ve ark. (1978) Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 4:273-277.
- Robertson RT, Yu J (1993) AChE and neural development: New tricks for an old dog? *News Physiol Sci*, 8:266-272.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS ve ark. (1998) A 24-week, double-blind, placebo-controlled, trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:136-145.
- Sarter M, Bruno JP (2000) Cortical cholinergic inputs mediating arousal attentional processing and dreaming: Differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. *Neuroscience*, 95:933-952.
- Shaw KT, Utsuki T, Rogers J ve ark. (2001) Phenserine regulates translation of beta -amyloid precursor protein mRNA by a putative interleukin-1 responsive element, a target for drug development. *Proc Natl Acad Sci*, 98:7605-7610.
- Silver A (1974) *The Biology of Cholinesterases*. American Elsevier Publishing, New York.
- Sussman J, Silman I (1992) Acetylcholinesterase: Structure and use as a model for specific cation-protein interactions. *Curr Opin Struct Biol*, 2:721-729.
- Small DH, Michaelson S, Sberna G (1996) Non-classic actions of cholinesterases: Role in cellular differentiation, tumorigenesis and Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 28:453-483.
- Swartz HJ (2000) *Neurotransmitters, Principles of Neural Science*. ER Kandel, JH Schwartz, TM Jessell (Ed), 4. Baskı, US McGraw-Hill Companies, s.280-297.
- Wright CI, Geula C, Mesulam MM (1993a) Neuroglial cholinesterases in the normal brain and in Alzheimer's disease: Relationship to plaques, tangles, and patterns of selective vulnerability. *Ann Neurol*, 34:373-384.
- Wright CI, Geula C, Mesulam MM (1993b) Protease inhibitors and indoleamines electively inhibit cholinesterases in the histopathologic structures of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci*, 90:683-686.
- Xie W, Wilder PJ, Stribley J ve ark. (1999) Knockout of one AChE allele in the mouse. *Chem Biol Interact*, 119:289-299.
- Xie W, Stribley JA, Chatonnet A ve ark. (2000) Postnatal developmental delay and supersensitivity to organophosphate in gene-targeted mice lacking AChE. *J Pharmacol Exp Ther*, 293:896-902.